

生物电子舌及其在味觉测定中的应用

李卫^{1,2}, 张彦青^{1*}, 解军波^{2*}, 房雷雷¹, 李潮²

(¹天津商业大学生物技术与食品科学学院 天津 300134

²天津中医药大学中药学院 天津 301617)

摘要 味觉评估涉及酸、甜、苦、鲜、咸 5 种基本味觉,是哺乳动物感受外界环境的基础。味觉感受系统能够快速、灵敏、特异性地从复杂混合物中获得味觉信息,被认为是自然界性能最好的“化学检测器”之一。生物味觉与生俱来的优势为仿生味觉传感技术的发展提供了灵感,基于味觉系统的生物电子舌已被广泛用于食品安全、药物开发和疾病诊断等领域。本文结合近年来的研究成果,针对味觉传导机制以及生物电子舌的研发情况进行综述,总结基于味觉系统的生物电子舌在味觉测定中的应用,展望其未来发展和应用前景。

关键词 生物电子舌; 味觉传导机制; 味觉系统; 味觉测定

文章编号 1009-7848(2023)12-0385-10 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.12.038

味觉是在人类漫长的自然进化过程中,由食物中的化学物质刺激味蕾上的味觉细胞产生的一种特殊感觉。从上古时期神农尝百草判别食物的安全可食性,到如今传统的感官评价来评估食物的营养和安全,味觉都发挥着重要的作用,对人类生存具有重要意义^[1]。伴随着物质生活的不断提高,社会对于食品安全的密切关注,开发快速、高效的检测仪器用于味觉测定逐渐成为当前的研究热点。

电子舌是当前最常用的商品化味觉测定仪器,主要由感知元件和次级传感器两部分组成。其中,由各种多通道类脂质膜或金属电极组成的感知元件,能够与目标分子或离子结合并产生特异性的响应;次级传感器再将响应信号转化为更易处理的电流信号,传输到电脑中的数据模块中,完成味觉信息的处理和整合^[2]。以类脂质膜或金属电极为感知元件的传统电子舌在实际应用中,对呈味物质展现了快速、准确的识别能力^[3],完成了多种目标味觉成分的定量分析,然而,它无法揭示物质的味觉信息,工作原理和实际味觉传递也存在一定差距^[4]。在这种情况下,研究者将具有

活性的生物功能部件运用于电子舌感知元件的制作,由此产生了生物电子舌的概念(图 1)。

近年来,伴随着味觉感知通路研究的不断突破,具有生物活性的味觉组织、细胞以及受体在对味觉物质的反应中表现出的独特特征及规律得以深入阐释^[5]。以味觉组织、细胞以及受体为感知元件的生物电子舌与其它生物电子舌相比,感知元件包含整套味觉感受及其传导机制,以此建立体外模型,更能直观地反映呈味物质刺激味觉系统的真实反应,并在检测灵敏度、响应时间、特异性等指标上都更胜一筹。基于味觉系统为感知元件模仿生物味觉感官,已成为新一代生物电子舌装置设计的灵感来源^[6],开始在基础研究和实际应用中崭露头角。基于味觉系统的生物电子舌在味觉测定的应用主要集中于两个方面:一是能够获取食品的风味感知信息,二是可以阐明味觉感受及其传导机制,在食品安全、疾病控制以及药物筛选等多个领域显示出广阔的应用前景^[7]。本文旨在阐释味觉感受机制,综述基于味觉系统的生物电子舌的分类以及在味觉测定中的应用,并对未来研究方向进行展望。

收稿日期: 2022-12-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073989); 天津市“131”创新型人才团队(团队编号:201927)

第一作者: 李卫,男,硕士

通信作者: 张彦青 E-mail: zhyqing@tjcu.edu.cn

解军波 E-mail: xiejb@tjutem.edu.cn

1 味觉感受机制

在味觉评估中,电子舌和生物电子舌操作的原理都是基于味觉的生物感觉。中国传统观念认为,味觉可分为 5 类:酸、甜、苦、辣、咸,五味调和是一切风味的来源^[8]。国际上则公认酸、甜、苦、咸、

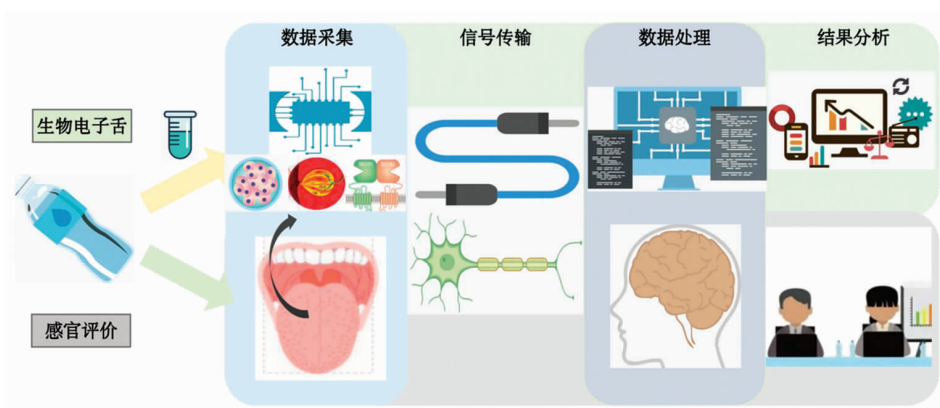


图1 生物电子舌的工作原理

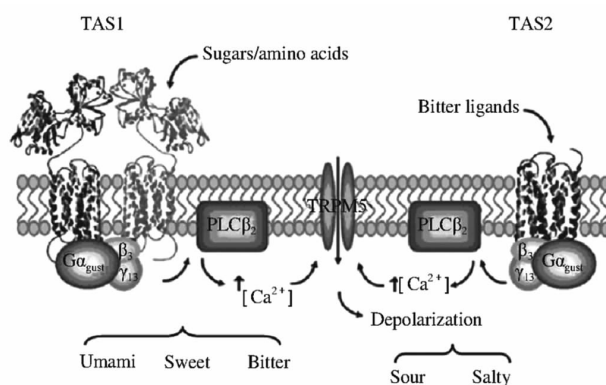
Fig.1 Working principle of bioelectronic tongue

鲜为5种基本味觉^[9],辣味是辣椒素等化合物对口腔、舌头产生的痛觉,不属于味觉,称为三叉神经刺激,薄荷醇等引起凉爽的感觉以及未成熟的水果引起的涩味也属于这种刺激^[10]。另外,有研究认为脂肪味、金属味等也属于基本味觉^[11]。

味觉评估的区域位于舌头上皮的味蕾,消化器官和肾脏中也存在少许味觉受体,但其感知机制尚未阐明^[12]。人类舌头上(主要是舌头上皮)大约分布着10 000个味蕾,每个味蕾上都有50到150个味觉细胞^[13]。味觉细胞是最初味觉感受器,能够感知各种味觉分子,根据功能和结构的不同被划分为I、II、III、IV 4种类型。I型细胞约占味蕾细胞总数一半,作用类似于神经胶质细胞,起支持作用,可清除其它细胞分泌的神经递质;II型细胞约占味蕾细胞总数的30%,通过G蛋白偶联受体(GPCRs)介导甜味、鲜味、苦味^[9],大多数单个II型细胞只表达一种味觉受体,感知一类味觉刺激^[14];III型细胞又称为突触前细胞,占味蕾细胞总数的15%,在信号转导中起集成作用,可以被苦、鲜、甜味刺激间接激活^[15]。IV型细胞为基底细胞^[16],约占味蕾细胞总数的2%,不能对味觉物质响应,属于能分化成I、II、III型细胞的干细胞^[17]。

舌头对味觉的刺激感受性取决于味觉细胞顶部的离子通道和代谢型受体^[18]。I型细胞和III型细胞分别参与咸味和酸味检测。咸味物质主要来自NaCl等盐类成分,通过渗透作用进入味觉细胞,使细胞去极化,其受体的研究还处于初步阶段^[19],可能与Na⁺选择性敏感通道有关,研究者^[20]使用Na⁺通道拮抗剂阿米洛利调控该过程,成功降

低了味觉细胞对NaCl的响应,而且敲除上皮钠离子通道的小鼠也无法感受咸味刺激,更佐证了这一结论;酸味与哺乳动物的酸刺激有关^[21],III型细胞直接对酸刺激产生反应^[22],目前研究认为,PKD2L1受体和OTOP1受体能够感知和传递酸味信息^[21]。II型细胞内含有表达鲜味、甜味和苦味化合物的受体^[23],此受体为具7段跨膜结构的G蛋白偶联受体(GPCRs)^[24]。其中鲜味由T1R1和T1R3受体组成的GPCRs异源二聚体介导^[25];甜味由T1R2和T1R3受体组成的GPCRs异源二聚体介导;苦味受体数量庞大^[26],现已鉴别出的苦味受体T2Rs,也属于GPCRs超家族成员,5种基本味觉的味道神经传感如图2所示。

图2 5种味觉物质的味道神经传感^[23]Fig.2 Taste neural sensing of five taste substances^[23]

2 基于味觉系统的生物电子舌

味觉系统从舌头到大脑皮层包括味觉感知、传导和信号处理一整套组件,确切的说可分为舌

头上皮组织、味蕾和味觉细胞、味觉受体、传入神经和味觉皮层。味觉系统保留了天然的味觉感受机制和结构特性,利用细胞、组织和受体作为感知元件构造基于味觉系统的生物电子舌,能更直接感受味觉物质的刺激,具有其它生物功能元件无法替代的优势。

2.1 基于组织的生物电子舌

在味觉系统的层次上,各种味觉受体元件在舌头上皮组织中保存良好,具有完整的味觉编码网络结构,可以对单一或混合化合物产生响应^[27],而且完整的组织比细胞更容易获得^[28]。将具有完整味蕾或味觉细胞的组织切片固定在传感器阵列上,可以最大限度地模拟体外真实的味觉感受和

细胞内信号转导^[29]。如图 3 所示,在味觉物质的刺激下,微电极阵列(MEAs)能够检测到上皮组织的电生理活动变化^[30],用于识别和区分味觉信号以及进行整体味觉电位信号分析。

制作生物电子舌的组织来源丰富,不受限于物种和个体,可以由遗传修饰的细胞中产生或味觉或其他器官中分离直接使用^[31]。Xiao 等^[32]采用海藻酸钠-淀粉凝胶固定大鼠味蕾组织,研究了辣味物质或拮抗剂与 TRPV1 的作用规律,为开发 TRPV1 通道镇痛药物确定了新方法。Wei 等^[29]使用核微孔膜覆盖于猪味蕾组织两端制作出“三明治”式传感元件,再固定到预处理好的玻碳电极上,用于研究苦味物质与其对应受体间的传感机制。

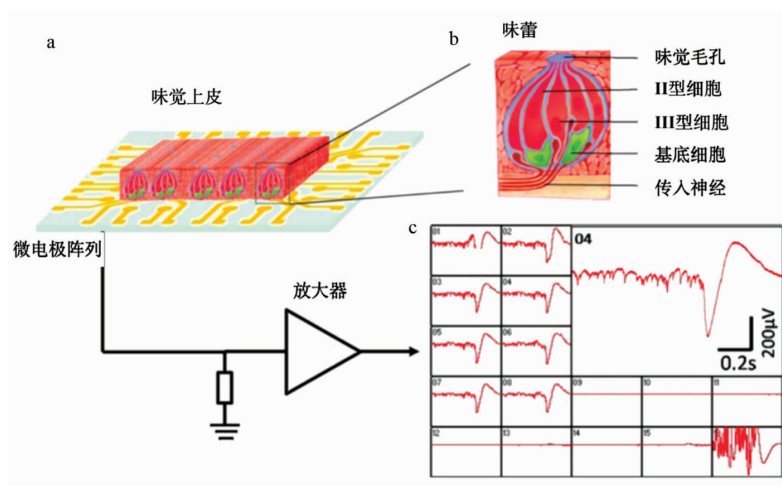


图 3 固定在 MEAs 表面的味觉上皮示意图^[33]

Fig.3 Schematic of taste epithelium fixed on MEAs surface^[33]

组织中的味觉细胞存活时间短、生存环境要求高、不能长时间保存^[33],对此组织工程的最新研究表明聚偏二氟乙烯(PVDF)材料制作的支架能够保护心肌细胞的伸缩^[34],促进组织间细胞的交流,这可能为解决味觉组织存活问题提供了一种出路。组织生物电子舌在应用过程中还伴随着内部细胞变化和对味觉物质分析的不稳定等问题,严重制约了其商业化的推广。Lee 等^[35]采用微流体技术在体外模拟舌上皮环境,利用多种味觉细胞构建人工舌头共培养体系,用于特定环境下的味觉感知。该装置为组织元件提供了稳定的生存条件,模拟了激活的味觉细胞与邻近神经元细胞间的信号传导,有效的解释了酸味、苦味、咸味和鲜

味的味觉感知机制,对于研究组织内在细胞对于味觉的感知和传导机制以及开发新一代组织生物电子舌具有重要的意义。

2.2 基于细胞的生物电子舌

食物中的味觉物质与细胞直接接触后,细胞内外环境会发生一定的改变,例如离子浓度变化、电流或电压波动等,这些变化经过信号的转化和处理,客观的反映了检测物质的味觉信息^[36]。因为细胞生物电子舌制作过程简单且具有原位生理监测的关键优势,目前已广泛应用于细胞生理分析^[37]、药物评价^[38]、环境监测^[39]、医学诊断^[40]等诸多领域。

基于细胞的生物电子舌主要采用两类细胞作

为生物感知元件^[41],包括从动物或微生物体中分离的天然味觉细胞以及生物工程细胞。天然味觉细胞通常从实验动物舌头上皮中采集,保留了天然味觉识别和编码系统,具有灵敏识别信号并准确传导的优势^[41]。生物工程细胞则是在载体细胞上重组表达特定的味觉受体来制备,可实现功能性味觉受体异源表达,比天然细胞更具有敏感性和选择性^[42]。Xiao等^[43]通过基因工程技术建立人源TRPV1通道蛋白异源表达系,获得了稳定表达人TRPV1蛋白的HEK293T细胞,建立了基于TRPV1-HEK293T细胞的生物电子舌,用于探索辣味物质的信号传导机制。Wang等^[44]将人类味觉受体hT2R4转移到大肠杆菌中,开发了一种基于生物工程大肠杆菌的生物电子舌,用于药物或食物中苦味物质的实时测定。

利用完整的细胞为感知元件,使受体和离子

通道都处于稳定状态,能够最大程度模拟人体味觉感官^[45]。优化基于细胞的生物电子舌面临的问题包括如何获得令人满意的稳定性、如何提高特殊传感器设计的选择性以及如何延长细胞的寿命等。

2.3 基于味觉受体的生物电子舌

由于细胞固定方式的局限性,细胞生物电子舌往往会出现检测再现性和耐用性不理想的问题。此外,细胞内复杂的生理信号也会干扰味觉信息的处理。相比之下,味觉受体是许多味觉物质和生理过程中产生大量信息物质的天然靶点,基于味觉受体的生物电子舌能够直接检测受体与配体相互作用产生的信号,具有更高的特异性、灵敏度和稳定性。基于受体的生物电子舌在某种程度上成为了细胞生物电子舌的替代,近年来已日渐成为味觉测定研究的热点(表1)。

表1 基于味觉受体的生物电子舌的组成和应用

Table 1 Composition and application of bioelectronic tongues based on taste receptors

味觉受体元件	次级传感器	应用	参考文献
T2R14	高电子迁移率晶体管	检测奎宁等苦味物质	[46]
T1R1/T1R3 和 T1R2/T1R3	石墨烯场效应晶体管	区分鲜味和甜味物质	[47]
T2R38	电子细胞阻抗传感器	检测特定苦味化合物	[48]
T1R1	玻璃碳电极	确定鲜味受体与配体间识别机制	[49]
T2Rs	细胞阻抗传感器	分析 T2Rs 受体激活情况	[50]

基于味觉受体的生物电子舌通过味觉受体和传感器阵列的耦合来实现,味觉受体可从味觉细胞中分离得到,传感器阵列可检测受体与检测物之间的特异性相互作用。一方面,基于味觉受体等生物电子舌是研究受体与分析物质之间相互作用的理想工具。为了避免味觉细胞中各种信号通路的干扰,Huang等^[49]开发了一种基于T1R1受体的生物电子舌研究鲜味感知受体与鲜味物质之间的作用机理,揭示了T1R1受体对不同鲜味物质的敏感差异性:5'-鸟苷酸二钠>谷氨酸钠>5'-肌苷酸二钠>琥珀酸钠。另一方面,基于味觉受体的生物电子舌能够用于味觉检测和潜在味觉物质筛选。例如,在纳米囊泡中包裹T1R1/T1R3和T1R2/T1R3这两种异源二聚体,采用石墨烯场效应晶体管作为次级传感器能够同时检测鲜味和甜味,检测限度达0.1 mmol/L^[47]。

3 生物电子舌在味觉测定中的应用

基于味觉系统的生物电子舌目前已广泛运用于食品和制药领域的味觉测定中,能够在复杂混合物中准确表达酸、甜、苦、咸、鲜这5种基本味觉,并构建味觉信息定性定量模型,发挥高灵敏度、高特异性和实时监测等优势^[51]。除此之外,它还能作为研究味觉感受及其信号传导机制的有力平台,有望在分子水平上阐释味觉反应。与其它用于味觉测定的设备相比,更能满足于当前市场要求,但尚有待于在味觉评估领域以及人体仿生感官领域实现商业化。表2列举了近十年开发的基于味觉系统的生物电子舌在味觉测定方面的应用情况。

3.1 食品和制药行业中的味觉测定

味觉作为一种基本的感官属性,负责评价呈味物质的营养成分和防止有毒物质的摄入,在食

表 2 生物电子舌在味觉测定中的最新应用

Table 2 The latest application of bioelectronic tongues in taste measurement

生物敏感元件	次级传感器	目标化合物	分析应用	检测范围	参考文献
老鼠心肌细胞	微电极阵列	苯甲酸二钠; 地芬多尔; 谷氨酸钠	鲜味和苦味 判别	10^{-6} mol/L	[52]
老鼠舌味觉细胞组织	舌头细胞外机制	蔗糖; 氯化钠; 糖精	食品中甜味、咸味的检测	0.01 mg/mL	[35]
味觉受体细胞	碳丝网印刷电极	蔗糖; 奎宁	甜味和苦味 定量分析	0.025 mol/L	[53]
老鼠味觉受体细胞	微电极阵列	酸性化合物	研究酸味感知和编码	-	[30]
老鼠味蕾细胞	光寻址电位传感器	苯甲地那铵	研究苦味信号传导	1 mmol/L	[26]
苦味受体	8 片阻抗电极	苯甲地那铵; 苯基硫脲	苦味测量	<1 mmol/L	[50]
老鼠味觉组织	-	辣椒素; 姜辣素	监测刺激性味觉物质	1×10^{-12} mol/L	[54]
Caco-2 细胞表达 T2R38 苦味受体	电池阻抗传感器	苯硫脲; 丙基硫氧嘧啶	药物中苦味测定	1 mmol/L	[48]
大肠杆菌表达人类苦味受体 hT2R4	基于 ITO 电解质的半导体	α -茶硫脲	制药和食品工业苦味筛选	50~500 nmol/L	[44]
小鼠味觉组织和神经细胞的共培养	钙离子内流成像	苯酸盐	监测味觉信号的细胞间传递	5 mmol/L	[55]
STC-1 细胞	离子色谱指纹图谱偏小二乘法分析	-	苦味、甜味和鲜味的鉴别	-	[56]
基于 TIR1 和 TIR3 味觉受体的纳米囊泡	基于石墨烯的场效应晶体管	味精; 蔗糖	检测鲜味和甜味	0.1~1 mmol/L	[47]

品质量和安全方面的潜在应用而备受关注。为了实现这些目标, 模仿生物味觉工作过程的电子舌系统近年来得到了深入的研究。Liu 等^[28]将味觉组织与微芯片结合, 建立了一种检测咸味物质的生物电子舌系统。将大鼠味觉上皮剥离并固定在微电极阵列上, 使用不同浓度的氯化钠溶液刺激, 通过多通道记录系统测量味觉细胞的电生理活动, 结果展示了良好的线性关系。Qiao 等^[54]将大鼠味蕾组织固定在玻碳电极上, 研制了一种基于配体-受体相互作用的新型味觉组织生物电子舌。使用海藻酸钠-淀粉凝胶为固定剂, 将大鼠味蕾组织固定在两个核微孔膜之间, 制成三明治型传感膜, 成功区分了辣味物质。味觉受体除了分布于舌头之外, 胃、肝脏、肠道、心脏等器官中, 也具有味觉受体表达的能力。Hui 等^[57]分别将 HTC-1 和 H716 这两种肠道细胞作为生物电子舌的感知元件, 用于苦味和甜味的选择性识别和分析。结果显示,

STC-1 细胞生物电子舌对奎宁的检测范围为 $2.6 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-5}$ mol/L; H716 细胞生物电子舌对蔗糖的检测范围为 $0.71 \times 10^{-1} \sim 2 \times 10^{-1}$ mol/L。生物电子舌在食品的味觉测定中显现了检测范围宽、灵敏度高、制作简单等优势, 但仍存在感知元件稳定性低, 难以长久保存等缺陷。维持其实际应用过程中的稳定性和重复性, 将有助于生物电子舌商业化的进一步推广。

生物电子舌在制药行业中的应用研究包括药物苦味测量、药物靶点的定向筛选以及生理指标监测等。为了实现药物中苦味物质的测量以及污染物中苦味毒素的检验, Wang 等^[44]将人类苦味受体 hT2R4 表达于大肠杆菌中, 利用基于 ITO 的电解质半导体实时评估受体激活后的细菌代谢活动。结果表明, 经过地那拖宁刺激后, 天然的大肠杆菌没有出现任何应激反应, 而表达 hT2R4 受体的大肠杆菌对地那托宁表现出剂量依赖性, 检测

范围达到 50~500 nmol/L。该生物电子舌展现出制作简单、成本低廉、灵敏度高且检测限低等特点,为其它味觉受体在细菌中表达从而进行味觉测定提供了一种新策略。研究表明,人体若食用过量受污染的贝类海鲜,会造成冈田酸等腹泻性贝类毒素堆积,引起腹泻等胃肠道疾病。传统的毒性实验通常以哺乳动物体内试验的形式展开,耗时且操作复杂。Zhang 等^[58]开发了一种基于 HeG2 细胞的生物电子舌用于冈田酸的实时无创监测,检测范围为 10~100 $\mu\text{g/L}$ 。该研究在简化了操作过程的基础上,还具有响应速度快、灵敏度高、选择性好等特点,在未来或可成为一种替代动物实验的新方法。使用于制药行业中的生物电子舌往往对感知元件的生存条件要求更高,制作技术要求更复杂;另外构建味觉受体异源表达的生物工程细胞,是否能完全反应天然细胞的味觉传感还未可知。伴随着味觉感受及其传导机制的研究,期望能拓展其应用范围及开发前景。

3.2 味觉感受及其传导机制研究

模拟人类味觉系统的生物电子舌作为体外研究味觉感官及其传导机制的平台,在包括捕捉味蕾内味觉细胞感知味觉物质刺激时的反应以及阐释 5 种基本味觉信号传导机制等方面具有重要的意义。GPR120 是一种脂肪酸受体,它能够感知肠道中过量的游离脂肪酸,被认为是预防肥胖的关键因子。Xu 等^[59]将 GPR120 蛋白受体分别固定于牛味蕾组织、大鼠结肠组织以及双层纳米金中,制作了 3 种生物电子舌用于研究该蛋白受体对于不同种类脂肪酸的作用规律。结果表明,这 3 种生物电子舌对短链、中链和长链天然脂肪酸均表现出相似反应,并具有较高的灵敏度和良好的相关性,证明了人体对不同脂肪酸的感受敏感性。苯甲地那铵是一种代表性苦味化合物,它能够刺激味蕾细胞发生膜电位变化,而半通道阻滞剂——生胃酮能够抑制这种改变,Du 等^[26]制造出一种基于味蕾细胞的生物电子舌,利用光寻址电位传感器(LAPS)检测细胞膜电位变化,成功验证了这一结果,表明基于味蕾细胞的生物电子舌用于苦味信号传导的设计可能性。RyR 亚型 1(RYR1)是细胞调节 Ca^{2+} 稳态的关键介质,已被证实参与甜味和苦味的感知^[60],但是其介导甜味和苦味信号的传

导机制仍未可知。对此,Wang 等^[61]采用基于小鼠味觉组织的生物电子舌测定 8 种不同的甜味和鲜味化合物味觉刺激后的变构常数值,以确定这些刺激物的浓度,然后再进行磷酸蛋白质组学分析,对组织采集和磷酸化蛋白进行鉴定。结果证明,RYR1 受体是一种参与鲜味和甜味信号传导的新通道,为信号传导机制进一步系统研究提供了有价值的理论基础。生物电子舌作为研究味觉感受及其传导机制的平台,目前还处于初步探索阶段。充分发挥生物功能元件的天然检测能力,结合次级传感对生物信号进行识别和解析,实现生物信号的可读信息转化,对于推动味觉感受机制的深入研究具有重要的意义。

4 总结和展望

人类味觉感官系统是食品安全性判别和风味属性品评的基本途径。随着人们对食品卫生安全的持续关注,传统感官评价已不能满足时代需求。生物电子舌以实现味觉的高质量快速检测成为替代人类味觉感受系统的最佳工具,逐渐走进大众的视野。虽然该技术极具开发潜力,但未来还有许多问题亟需解决,例如人类味觉感官机制研究还不够深入;用于生物电子舌开发的生物元件种类有限;生物元件在长期存储后难以维持其稳定性能;生物元件对微环境的要求比较复杂,原代培养较为困难。这些问题限制了生物电子舌的大规模生产和实际应用,从未来的角度来看可以从这几个方面切入:1)结合分子动态模拟、基因编辑等技术用于味觉感受及其传导机制的研究,为基于味觉系统的生物电子舌开发提供更多理论支持;2)寻找更多高效、灵敏、易于操作的生物功能元件,比如将酶、肽、核酸、DNA 等生物元件用于生物电子舌的制作;3)使用碳纳米纤维、石墨烯以及导电聚合物等纳米材料制作传感器阵列,以提高生物元件和传感器阵列的耦合效率;4)开发多路复用的生物电子舌,以便更快地实现味觉测定;5)便携式生物电子舌的开发,实时监测人体生理状况。随着这些技术的不断引入与突破,生物电子舌无疑会得到进一步的改进,其在味觉测定的商业化应用将更快走进现实。

参 考 文 献

- [1] TAN J Z, XU J. Applications of electronic nose (e-nose) and electronic tongue (e-tongue) in food quality-related properties determination: A review[J]. *Artificial Intelligence in Agriculture*, 2020, 4: 104–115.
- [2] CETO X, VOELCKER N H, PRIETO-SIMON B. Bioelectronic tongues: New trends and applications in water and food analysis[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 79: 608–626.
- [3] GHASEMI-VARNAMKHAHI M, APETREI C, LOZANO J, et al. Potential use of electronic noses, electronic tongues and biosensors as multisensor systems for spoilage examination in foods[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2018, 80: 71–92.
- [4] WASILEWSKI T, KAMYSZ W, GEBICKI J. Bioelectronic tongue: Current status and perspectives[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 150: 111923.
- [5] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, et al. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications[J]. *Int J Pharm*, 2011, 417 (1/2): 256–271.
- [6] WASILEWSKI T, GEBICKI J, KAMYSZ W. Advances in olfaction-inspired biomaterials applied to bioelectronic noses[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 257: 511–537.
- [7] RODRIGUES N, MARX I M G, CASAL S, et al. Application of an electronic tongue as a single-run tool for olive oils' physicochemical and sensory simultaneous assessment[J]. *Talanta*, 2019, 197: 363–373.
- [8] 庞广昌, 陈庆森, 胡志和, 等. 食品营养与免疫代谢关系研究进展[J]. *食品科学*, 2018, 39(1): 1–15. PANG G C, CHEN Q S, HU Z H, et al. On the relationship between food nutrition and immunometabolism[J]. *Food Science*, 2018, 39(1): 1–15.
- [9] ROPER S D, CHAUDHARI N. Taste buds: cells, signals and synapses[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(8): 485–497.
- [10] AVERY J A, LIU A G, INGEHOLM J E, et al. Taste Quality Representation in the Human Brain[M]. 2020, 40(5): 1042–1052.
- [11] MOUILLOT T, SZLEPER E, VAGNE G, et al. Cerebral gustatory activation in response to free fatty acids using gustatory evoked potentials in humans[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(3): 661–670.
- [12] DI LORENZO P M. Taste in the brain is encoded by sensorimotor state changes[J]. *Current Opinion in Physiology*, 2021, 20: 39–45.
- [13] HA D, SUN Q Y, SU K Q, et al. Recent achievements in electronic tongue and bioelectronic tongue as taste sensors[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, 207: 1136–1146.
- [14] KUSUHARA Y, YOSHIDA R, OHKURI T, et al. Taste responses in mice lacking taste receptor subunit T1R1[J]. *J Physiol*, 2013, 591(7): 1967–1985.
- [15] CHANG R B, WATERS H, LIMAN E R. A proton current drives action potentials in genetically identified sour taste cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(51): 22320–22325.
- [16] FINGER T E. Cell types and lineages in taste buds [J]. *Chem Senses*, 2005, 30 Suppl 1: i54–5.
- [17] ROLLS E T. The texture and taste of food in the brain[J]. *J Texture Stud*, 2020, 51(1): 23–44.
- [18] SKLÁDAL P. Smart bioelectronic tongues for food and drinks control[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 127: 115887.
- [19] LEWANDOWSKI B C, SUKUMARAN S K, MARGOLSKEE R F, et al. Amiloride-insensitive salt taste is mediated by two populations of type III taste cells with distinct transduction mechanisms [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(6): 1942–1953.
- [20] YOSHIDA R, HORIO N, MURATA Y, et al. NaCl responsive taste cells in the mouse fungiform taste buds[J]. *Neuroscience*, 2009, 159(2): 795–803.
- [21] LIMAN E R, KINNAMON S C. Sour taste: receptors, cells and circuits[J]. *Curr Opin Physiol*, 2021, 20: 8–15.
- [22] HUANG Y A, MARUYAMA Y, STIMAC R, et al. Presynaptic (Type III) cells in mouse taste buds sense sour (acid) taste[J]. *J Physiol*, 2008, 586 (12): 2903–2912.
- [23] 庞广昌, 陈庆森, 胡志和, 等. 味觉受体及其传感器研究与应用[J]. *食品科学*, 2017, 38(5): 288–298. PANG G C, CHEN Q S, HU Z H, et al. Advances in research on taste receptors and application prospects of taste sensors[J]. *Food Science*, 2017,

- 38(5): 288–298.
- [24] 鲁丁强, 庞广昌. G蛋白偶联雌激素受体研究进展及在食品功能评价中的应用[J]. 食品科学, 2021, 42(7): 1–26.
- LU D Q, PANG G C. Advances in G-protein coupled estrogen receptor and its application in food function evaluation[J]. Food Science, 2021, 42(7): 1–26.
- [25] ZHANG J N, SUN-WATERHOUSE D X, SU G W, et al. New insight into umami receptor, umami/umami-enhancing peptides and their derivatives: A review[J]. Trends in Food Science & Technology, 2019, 88: 429–438.
- [26] DU L P, WANG J, CHEN W, et al. Dual functional extracellular recording using a light-addressable potentiometric sensor for bitter signal transduction[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1022: 106–112.
- [27] KARAMI D, RICHBOURG N, SIKAVITSAS V. Dynamic in vitro models for tumor tissue engineering[J]. Cancer Lett, 2019, 449: 178–185.
- [28] LIU Q J, ZHANG F N, ZHANG D M, et al. Bioelectronic tongue of taste buds on microelectrode array for salt sensing[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 40(1): 115–120.
- [29] WEI L H, QIAO L X, PANG G C, et al. A kinetic study of bitter taste receptor sensing using immobilized porcine taste bud tissues[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 92: 74–80.
- [30] ZHANG W, CHEN P H, ZHOU L Q, et al. A biomimetic bioelectronic tongue: A switch for On- and Off- response of acid sensations[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 92: 523–528.
- [31] RAJENDRAN S T, HUSZNO K, DEBOWSKI G, et al. Tissue-based biosensor for monitoring the antioxidant effect of orally administered drugs in the intestine[J]. Bioelectrochemistry, 2021, 138: 107720.
- [32] XIAO S, ZHANG Y Q, SONG P P, et al. The investigation of allosteric regulation mechanism of analgesic effect using SD rat taste bud tissue biosensor[J]. Biosens Bioelectron, 2019, 126: 815–823.
- [33] LIU Q J, ZHANG D M, ZHANG F N, et al. Biosensor recording of extracellular potentials in the taste epithelium for bitter detection[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2013, 176: 497–504.
- [34] GOUVEIA P J, ROSA S, RICOTTI L, et al. Flexible nanofilms coated with aligned piezoelectric microfibers preserve the contractility of cardiomyocytes[J]. Biomaterials, 2017, 139: 213–228.
- [35] LEE J S, CHO A N, JIN Y, et al. Bio-artificial tongue with tongue extracellular matrix and primary taste cells[J]. Biomaterials, 2018, 151: 24–37.
- [36] GUPTA N, RENUGOPALAKRISHNAN V, LIEMANN D, et al. Cell-based biosensors: Recent trends, challenges and future perspectives[J]. Biosens Bioelectron, 2019, 141: 111435.
- [37] SCHMIDT S, FRANK R, KRINKE D, et al. Novel PMMA based 96-well microelectrode arrays for bioelectronic high throughput monitoring of cells in a live mode[J]. Biosens Bioelectron, 2022, 202: 114012.
- [38] HERRERA-CHACON A, GONZÁLEZ-CALABUIG A, CAMPOS I, et al. Bioelectronic tongue using MIP sensors for the resolution of volatile phenolic compounds[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2018, 258: 665–671.
- [39] CETÓ X, VALLE M D. Electronic tongue applications for wastewater and soil analysis[J]. iScience, 2022, 25(5): 104304.
- [40] QIN Z, ZHANG B, HU L, et al. A novel bioelectronic tongue *in vivo* for highly sensitive bitterness detection with brain-machine interface[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 78: 374–380.
- [41] WU C S, DU L P, ZOU L, et al. Recent advances in taste cell- and receptor-based biosensors[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2014, 201: 75–85.
- [42] ZHANG N L, WEI X, FAN Y X, et al. Recent advances in development of biosensors for taste-related analyses[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2020, 129: 115925.
- [43] XIAO S, SONG P P, BU F J, et al. The investigation of detection and sensing mechanism of spicy substance based on human TRPV1 channel protein-cell membrane biosensor[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 172: 112779.
- [44] WANG J, KONG S, CHEN F M, et al. A bioelectronic taste sensor based on bioengineered *Escherichia coli* cells combined with ITO-constructed electrochemical sensors[J]. Anal Chim Acta, 2019, 1079: 73–78.
- [45] YE Y L, GUO H Y, SUN X L. Recent progress on cell-based biosensors for analysis of food safety

- and quality control[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 126: 389–404.
- [46] WANG Z X, ZHANG Y X, ZENG Y L, et al. Discovery of TAS2R14 agonists from *platycodon grandiflorum* using virtual screening and affinity screening based on a novel TAS2R14-functionalized HEMT sensor combined with UPLC-MS analysis[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(44): 11663–11671.
- [47] AHN S R, AN J H, SONG H S, et al. Duplex bioelectronic tongue for sensing umami and sweet tastes based on human taste receptor nanovesicles[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(8): 7287–7296.
- [48] QIN C L, QIN Z, ZHAO D X, et al. A bioinspired *in vitro* bioelectronic tongue with human T2R38 receptor for high-specificity detection of N=C=S-containing compounds[J]. *Talanta*, 2019, 199: 131–139.
- [49] HUANG Y L, LU D Q, LIU H, et al. Preliminary research on the receptor-ligand recognition mechanism of umami by an hT1R1 biosensor[J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 1280–1287.
- [50] HU L, XU J, QIN Z, et al. Detection of bitterness *in vitro* by a novel male mouse germ cell-based biosensor[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 223: 461–469.
- [51] LU L, HU X Q, ZHU Z W. Biomimetic sensors and biosensors for qualitative and quantitative analyses of five basic tastes[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2017, 87: 58–70.
- [52] WEI X W, QIN C L, GU C L, et al. A novel bionic *in vitro* bioelectronic tongue based on cardiomyocytes and microelectrode array for bitter and umami detection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 145: 111673.
- [53] HUI G H, MI S S, CHEN Q Q, et al. Sweet and bitter tastant discrimination from complex chemical mixtures using taste cell-based sensor[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2014, 192: 361–368.
- [54] QIAO L X, JIAO L H, PANG G C, et al. A novel pungency biosensor prepared with fixing taste-bud tissue of rats[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 68: 454–461.
- [55] YUN J, CHO A N, CHO S W, et al. DNA-mediated self-assembly of taste cells and neurons for taste signal transmission[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(12): 3388–3396.
- [56] ZABADAJ M, SZUPLEWSKA A, BALCERZAK M, et al. Ion chromatographic fingerprinting of STC-1 cellular response for taste sensing[J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(5): 1062.
- [57] HUI G H, MI S S, YE S Y, et al. Tastant quantitative analysis from complex mixtures using taste cell-based sensor and double-layered cascaded series stochastic resonance[J]. *Electrochimica Acta*, 2014, 136: 75–88.
- [58] ZHANG X, FANG J R, ZOU L, et al. A novel sensitive cell-based Love Wave biosensor for marine toxin detection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 77: 573–579.
- [59] XU Q D, LU D Q, PANG G C. Comparative study of hGPR120 receptor self-assembled nano-gold sensor and tissue sensor[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 320: 128382.
- [60] REBELLO M R, MEDLER K F. Ryanodine receptors selectively contribute to the formation of taste-evoked calcium signals in mouse taste cells[J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 32(11): 1825–1835.
- [61] WANG W L, LU D Q, XU Q D, et al. Remodeling of the ryanodine receptor isoform 1 channel regulates the sweet and umami taste perception of *Rattus norvegicus*[J]. *Fundamental Research*, 2022, 3(3): 459–468.

Development of Bioelectronic Tongue and Its Application in Taste Measurement

Li Wei^{1,2}, Zhang Yanqing^{1*}, Xie Junbo^{2*}, Fang Leilei¹, Li Chao²

¹School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134

²School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617)

Abstract Taste assessment involves five basic tastes: sour, sweet, bitter, fresh and salty. It is the basis for mammals to feel the external environment. The taste sensing system can quickly, sensitively and specifically obtain taste information from complex mixtures, It is considered to be one of the best "chemical detector" in nature. The inherent advan-

tages of biological taste provide inspiration for the development of bionic taste sensing technology. The bioelectronic tongue based on taste system has been widely used in the fields of food safety, drug development and disease diagnosis. Combined with the research results in recent years, this paper makes a comprehensive review on the taste conduction mechanism and the development and research of bioelectronic tongue, and summarizes the practical application of bioelectronic tongue based on taste system in taste measurement. Its future development and application prospects are discussed.

Keywords bioelectronic tongue; taste conduction mechanism; taste system; taste measurement