

脂肪酸多重感知受体及其信号传导研究进展

王敏¹, 安琦¹, 于雪宁¹, 袁玥¹, 杨会心^{1,2}, 韩天龙^{1,2*}, 刘登勇^{1*}

¹渤海大学食品科学与工程学院 辽宁锦州 121013

²辽宁喀左山猪科技小院 辽宁朝阳 122305

摘要 味觉生理学研究发现,脂肪酸味觉感知可能基于一种新通路,是不同于现有味觉的感知模式。在咀嚼过程中,游离脂肪酸激活味蕾细胞单个或多个受体,触发 K^+ 、 Ca^{2+} 、神经等信号通路,将信号传递至大脑,形成味觉感知。多数情况下,脂肪酸味觉感知是由多重受体共同作用的。脂肪酸经口腔摄入后还会与胃肠道、下丘脑、脂肪组织等受体结合,调节神经递质和食欲激素分泌,引起进食欲望、进食行为及机体能量代谢的改变。本文综述 CD36、GPR40、GPR41、GPR43、GPR84、GPR120 和 CB1/2 7 种脂肪酸受体及其介导的信号通路,阐述其在信号传导、代谢调节、免疫应答等方面的作用,并对其应用研究进行展望。

关键词 脂肪酸; 味觉感知; 受体; 信号通路; 神经传导

文章编号 1009-7848(2023)10-0351-13 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2023.10.035

脂肪味也被称为油脂味(Oleogustus),是味蕾感受到的脂肪味道,不归类于“酸、甜、苦、咸、鲜”五味^[1-2]。食物进入口腔时,通过味蕾顶端的味觉细胞(Taste-receptor cell, TRC)进行味觉感知。味觉细胞含有化学感受受体,可识别多种味道,传递味觉信号,调节食欲^[3]。根据形态可将其分为 4 类: I 型胶质样细胞,与咸味感知有关; II 型纺锤形细胞,表达甜味、苦味、鲜味、脂肪味味觉受体; III 型神经元样细胞,表达突触相关蛋白,同时可检测到酸味刺激; IV 型基底细胞,根据机体要求更新味蕾细胞系^[4-5]。本文重点介绍脂肪酸感知过程中涉及的受体及其介导的信号通路,阐述脂肪酸的感知机制。

1 脂肪味感知

脂肪在口腔的感知形式是游离脂肪酸。研究表明,游离脂肪酸可以对味觉细胞产生有效的刺激,促进味觉细胞去极化现象的发生^[6-7]。根据脂肪酸碳链的长度可分为短链脂肪酸(Short-chain fatty acid, SCFA)、中链脂肪酸(Medium-chain fatty acid, MCFA)和长链脂肪酸(Long-chain fat-

ty acid, LCFA), 各类脂肪酸经不同受体传导有不同的反应。其中 SCFA 具有与酸味相似的特征,如柠檬酸引起的酸刺激; MCFA 则参与糖代谢、脂代谢和信号转导; LCFA 参与受体的激活传导,对脂肪味的表现最为明显^[8]。

脂肪酸的味觉感知发生在 II 型细胞中,其传导机制可借鉴甜味、苦味和鲜味感知途径。脂肪摄入后进入口腔,经舌脂肪酶作用,游离脂肪酸被释放,激活味蕾细胞上的味觉受体^[9],如白细胞分化抗原 36(Cluster of differentiation 36, CD36)、G 蛋白偶联受体(GPR40、GPR41、GPR43、GPR84、GPR120)和内源性大麻素受体(CB1、CB2)。脂肪味觉信号传导离子通道有延迟整流钾离子(K^+)通道和钙离子(Ca^{2+})通道,包含参与脂肪酸感应的下游机制。相应受体作用使离子通道打开,细胞内外钙信号发生变化,介导细胞发生去极化现象,来促进脂肪酸的感知。同时体内释放神经递质(Neurotransmitter, NT)等相关信息,如 5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)等。NT 通过面神经、舌咽神经和迷走神经传递至脑干中的孤束核(Nucleus of solitary tract, NTS),进一步将味觉信息发送到下丘脑与饮食相关的区域,在中枢神经系统(Central nervous system, CNS)形成味觉感知,并在大脑神经回路中调节食欲,产生接受或拒绝食物的信号^[10-11],消费

收稿日期: 2022-10-17

第一作者: 王敏,女,博士,副教授

通信作者: 韩天龙 E-mail: hantian212@163.com

刘登勇 E-mail: jz_dyliu@126.com

者即表现出对食物消费或回避的特征。

多种味道共同作用时,口腔对味道的感知存在相互干扰或有部分重叠的机制^[12],如脂肪味与苦味的共同感知。研究表明,脂肪味和苦味同时对味蕾细胞产生刺激时,下游通道被激活, Ca^{2+} 浓度在对脂肪味和苦味的感知过程中发生改变^[13-14],脂肪酸传导中钙信号的变化使得通道变化,从而抑制苦味感知。另有研究表明,味觉感知与基因遗传多样性相关,油脂口腔检测的脂肪敏感度也证实了这点^[15]。长期高脂饮食会带来脂肪酸口腔味觉检测敏感性降低、感知阈值增加,表明脂肪摄入量 and 敏感性之间存在负相关。可从嗅觉、触觉等多角度来研究及评价脂肪酸的口腔感知,以更好地引导消费者喜好^[16]。

2 味觉受体

2.1 CD36

CD36 是广泛表达的多功能跨膜糖蛋白,属于 B 类清道夫受体家族,与脂肪酸的口腔感知密切相关。CD36 存在于味蕾细胞顶端,是多种脂肪酸配体以及转运体的受体^[3]。游离脂肪酸激活 CD36 的信号通路如图 1 所示。LCFA 诱导 CD36 活化,通过 src-蛋白酪氨酸激酶 (Protein tyrosine kinase, src-PTK) 的磷酸化激活磷脂酶 C (Phospho-

lipase C, PLC) 介导的下游信号传导,PLC 促进质膜磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 产生肌醇三磷酸 (Inositol trisphosphate, IP3) 和二酰基甘油 (Diacyl glycerol, DAG)。IP3 与其位于内质网 (Endoplasmic reticulum, ER) 上的 IP3R3 受体结合,诱导 Ca^{2+} 从内部储存中释放。内质网释放的 Ca^{2+} 从 Efflux 通道外流,从而激活 SOC 和 CALHM1 通道触发胞外 Ca^{2+} 内流,由基质相互作用分子亚型 1 (Stromal interaction molecule 1, STIM1) 和 Ca^{2+} 流入因子 (Ca^{2+} influx factor, CIF) 协调^[17-18]。同时,DAG 打开有利于钙离子内流的 TRPC1/3 通道,也受 STIM1 调控。 Ca^{2+} 水平升高使味蕾细胞发生去极化现象,介导味觉信号的检测和传递,并介导丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联反应。DAG 还经由蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC) 抑制细胞质膜上的钾离子通道^[19]。研究发现,细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular-signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 参与脂肪口腔感知,下调 ERK1/2 信号,显著降低了小鼠的脂肪偏好^[20-21]。ERK1/2 和 MEX 水平可通过 src-PTK 介导的钙调蛋白依赖性蛋白激酶 2 (Calmodulin-dependent protein kinase, CaMK2) 激活而增加。

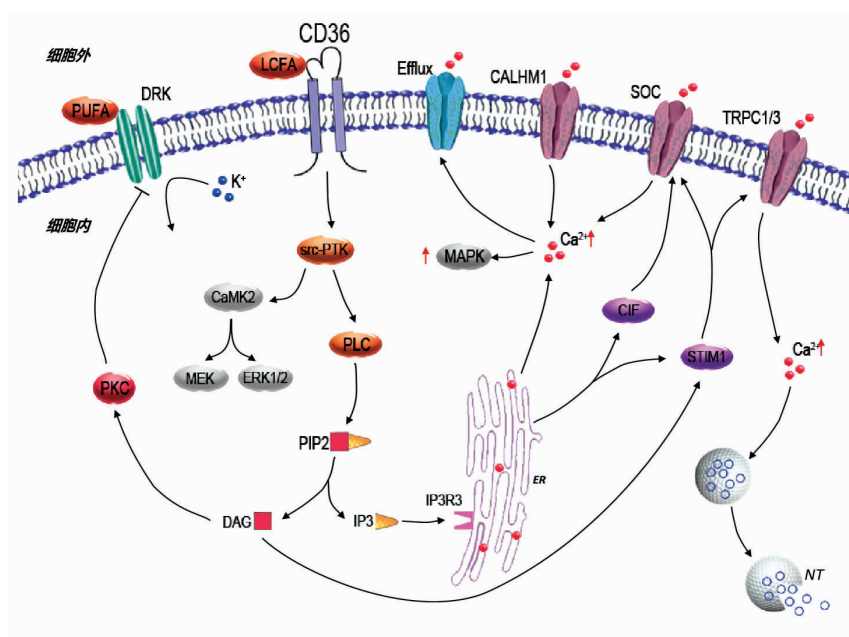


图 1 游离脂肪酸激活 CD36 的信号通路

Fig.1 Signal pathway of CD36 activated by free fatty acids

研究发现,高浓度亚油酸通过 CD36 和 GPR120 诱导 Ca^{2+} 信号通路,而低浓度亚油酸仅激活 CD36。同时发现肥胖小鼠自发性的脂肪偏好减少,这可能与相关促食欲肽的表达有关^[22-23]。对 CD36 脂肪酸味觉感知和唾液肽 YY(PYY)的研究表明,人类口腔脂肪检测阈值和肥胖与基因的表达有关^[24]。人类个体对脂肪酸感受的阈值不同,敏感性也不一致^[25-26]。长期的高脂饮食令味觉感受器发生改变,使脂肪感知失调,味觉神经回路改变。某些脂肪酸口服会刺激 CD36 来增加胰腺分泌物,这是一种头期反应,为之后肠道消化脂质做准备^[27]。味蕾中 CD36 的下调引起脂肪敏感性降低, Ca^{2+} 信号也在脂肪偏好的调控中有重要作用^[28]。除此之外,CD36 在身体各个细胞内均有表达,参与心脏和肌肉中重要生理代谢活动,是全身脂质稳态的关键膜蛋白,能够通过调节脂肪酸代谢来影响疾病的发生率^[29]。

2.2 G 蛋白偶联受体

G 蛋白偶联受体家族中的 GPR40、GPR41、

GPR43、GPR84 和 GPR120 已被鉴定为游离脂肪酸的特异性受体。有研究通过使用 mRNA 表达、蛋白质印记、不同脂肪酸受体的免疫酶染色,证实 GPR120、GPR43、GPR84 以及延迟整流钾离子通道在人类真菌状味蕾细胞中的表达^[30-31]。这些 G 蛋白偶联受体的组织分布、激活配基、信号传导途径和生理功能均存在差异,如表 1 所示。GPR40 在胰腺和脑中表达最高,受 MCFA 和 LCFA 激活,与胰岛素 (Insulin, INS)、胰高血糖素 (Glucagon, GLU)、CCK、瘦素 (Leptin, LEP) 等激素分泌密切相关。GPR41 和 GPR43 都可被 SCFA 激活,GPR43 主要表达于淋巴组织,GPR41 则主要表达于脂肪组织。GPR84 主要表达于骨髓、中性粒细胞和肺脏,可被 MCFA 激活,而其细胞内信号机制与 GPR40 迥然不同,主要调节机体免疫反应。GPR120 在肠内分泌细胞、味觉细胞、脂肪细胞和免疫细胞中表达,可被各类型游离脂肪酸激活,引起细胞内信号转导,发挥能量调节、免疫稳态和神经元功能^[32]。

表 1 G 蛋白偶联受体分布及功能

Table 1 Distribution and function of G protein-coupled receptors

受体	配体	组织分布	功能
GPR40(FFAR1)	MCFA LCFA	味蕾、胰腺、肠内分泌细胞、肝脏、心脏、骨骼肌、脑	调节脂肪口味偏好,促进胰岛 β 细胞增殖,促进 INS、GLU、CCK、GLP-1、PYY 分泌
GPR41(FFAR3)	SCFA	脂肪组织、单核细胞、嗜中性粒细胞	促进 LEP 分泌,促进脂肪合成
GPR43(FFAR2)	SCFA	淋巴组织、脂肪组织、胃、肠	介导炎症反应,抑制脂肪分解,促进脂肪合成,促进 LEP、PYY、GLP-1、5-HT 分泌
GPR84	MCFA	骨髓、肺脏、外周白细	介导炎症反应,促进脂肪分解
GPR120(FFAR4)	SCFA MCFA LCFA	味蕾、下丘脑、脂肪组织、肠内分泌细胞、胰腺、巨噬细胞、骨细胞	产生味觉,调节能量代谢,促进白色脂肪褐变,促进 CCK、GLP-1 分泌

2.2.1 GPR40 游离脂肪酸受体 1 (Free fatty acid receptor 1, FFAR1) 又称 GPR40,一类由人类 *FFAR1* 基因编码的受体。GPR40 在小鼠味蕾真菌、叶状乳头中均未发现,在大鼠和人类的味蕾细胞中也未检出^[34]。在脂肪酸感知方面起辅助作用。研究表明,GPR40 和 GPR120 在配体结合上有重叠^[35],需要相互作用来参与诱导。通过味蕾细胞表达的 GPR40,激活舌咽神经不足以诱导小鼠的脂肪偏好^[30]。也有研究发现,小鼠环状乳头中存在

GPR40 的表达,能够通过较短的 MCFA 来扩大脂肪酸感知^[31]。结合人类数据分析,脂肪酸的味道对适口性没有明显影响^[7]。对于高脂饮食培养的小鼠来说,GPR40 和 GPR120 共同在下丘脑被激活比单独被激活起到更有效的调节作用。在大脑中表达的 GPR40 可以控制疼痛的调节系统,经多不饱和脂肪酸作用对大脑神经系统产生影响^[36-37]。

GPR40 主要在胰腺 β 细胞中表达,并被 MCFA 和 LCFA 激活^[19]。诱导各类肠胃激素分泌来调

节血糖,对治疗糖尿病代谢紊乱方面有重要作用^[38-39]。游离脂肪酸激活 GPR40 的信号通路如图 2 所示。GPR40 除与 G- α_q 蛋白家族偶联,引发 PLC 信号通路外。还可与 G- α_i 结合通过腺苷酸环化酶(Adenylate cyclase, AC)减少环腺苷酸磷酸(3'-5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,促进胰高血糖素的分泌;或与 G- α_s 结合,增加 cAMP 水平,刺激腺苷酸(Adenosine

monophosphate, AMP)、蛋白激酶 A(Proteinkinase A, PKA)和 cAMP 反应元件结合蛋白(The cAMP responsive element binding protein, CREB)生成,促进糖原分解、蛋白质合成和食欲调节激素等的分泌^[40]。与 GPR120 相似,GPR40 也可通过 β -arrestin2 通路抑制 NF κ B 的表达和引起味觉偏好,还可与 MAPK 级联,促进细胞增殖和免疫。

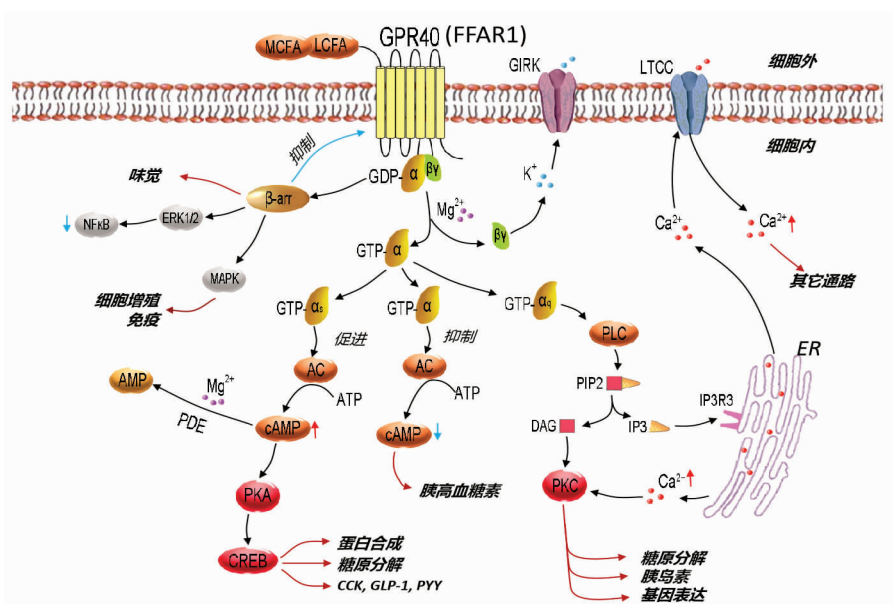


图 2 游离脂肪酸激活 GPR40 的信号通路

Fig.2 Signal pathway of GPR40 activated by free fatty acids

2.2.2 GPR41 游离脂肪酸受体 3 (Free fatty acid receptor 3, FFAR3) 又称 GPR41, 能够被 SCFA 激活, 通过不同介质触发下游信号传导通路, 被认为是治疗炎症和代谢疾病的靶点^[41]。SCFA 的味觉感知与酸味有部分重叠, 其刺激及信号传导机制还需进一步研究。GPR41 在脂肪感知过程中影响味觉信号, 有调节脂肪和脂肪酸味觉敏感度的作用, 也介导细胞对多种 NT 和激素的反应。GPR41 在脂肪细胞中表达最高, 其次是单核细胞和嗜中性粒细胞。GPR41 是 SCFA 的低亲和力受体, 只有当 SCFA 水平异常升高时才会被激活。

SCFA 激活 GPR41 发挥功能的信号途径如图 3 所示。GPR40 可与 G- α_i 偶联, 减少 cAMP 水平, 促进胰高血糖素的分泌^[42]。还可与 $\beta\gamma$ 偶联, 通过 PLC 通路激活 PKC, 促进糖原分解和 insulin、PYY、5-HT 的释放。PKC 还可经瘦素 (Leptin,

LEP) 作用于外周 AMP 蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 升高丙二酰辅酶脱羧酶 (Malonyl-CoA decarboxylase, MCD) 水平, 降低丙二酰辅酶 A (Malonyl-CoA, MA) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl CoA carboxylase, ACC) 水平, 进而促进脂肪氧化, 抑制脂肪合成和泡沫细胞形成。此外, SCFA 可通过激活小鼠结肠上皮细胞的 GPR41 来积极响应免疫应答并激活丝裂素活化蛋白激酶 p38 (p38MAPK, p38) 和 ERK1/2 通路, 从而介导保护性免疫反应^[42]。

2.2.3 GPR43 游离脂肪酸受体 2 (Free fatty acid receptor 2, FFAR2) 又称 GPR43, 与 GPR41 属于同源家族, 也是 SCFA 受体。GPR43 在免疫细胞中表达最高, 其次为脂肪组织、肠内分泌细胞, 参与胃肠运动、胃肠肽分泌、脂代谢、肌肉代谢、食欲调节、炎症反应等活动。研究发现, GPR43 在人

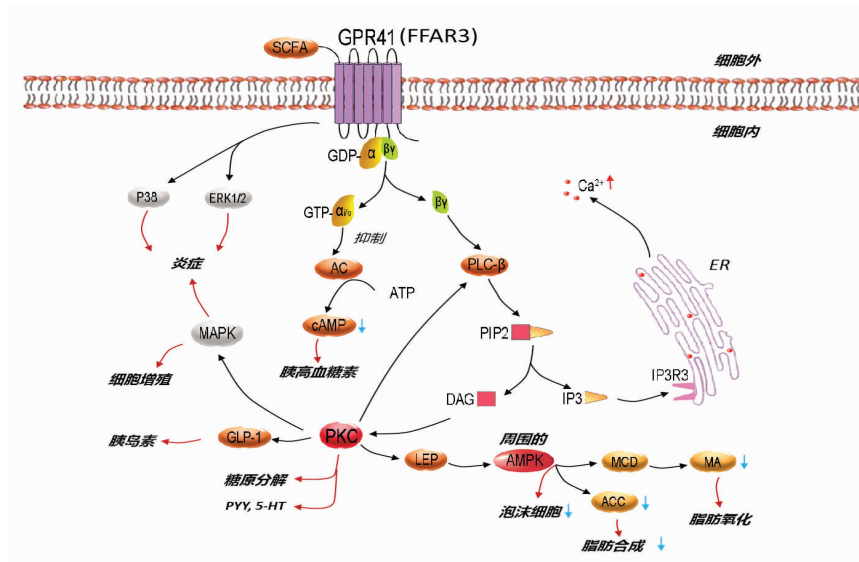


图 3 游离脂肪酸激活 GPR41 的信号通路

Fig.3 Signal pathway of GPR41 activated by free fatty acids

的真菌状乳头及味蕾组织中也有表达，与脂肪摄入量有关^[31]。SCFA 激活 GPR43 发挥功能的信号途径如图 4 所示。GPR43 与 G- α i 结合时，可抑制 cAMP 信号通路；与 G- α q 结合时，可诱导 PLC 通路的激活，促进 Ca²⁺的动员和 PKC、外周 AMPK 通路的激活。G- α i 和 G- α q 通过提高蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB/Akt/Rac) 和 ERK 水平，激活信号转导和转录激活因子 (Signal transducer and activator of transcription, STAT3) 和维甲酸

相关核孤儿受体 γ t (Retinoid-related orphan receptor γ t, ROR γ t), 进而促进白细胞介素-22 (Interleukin-22, IL-22) 释放。GPR43 还可经 β -arrestin2 通路促进 NF κ B 抑制蛋白 (Inhibitor of nuclear factor NF κ B, I- κ B α)、抑制核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF κ B)，参与机体炎症反应^[43]。另外, GPR43 可通过提高活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 水平, 激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 释放^[44]。

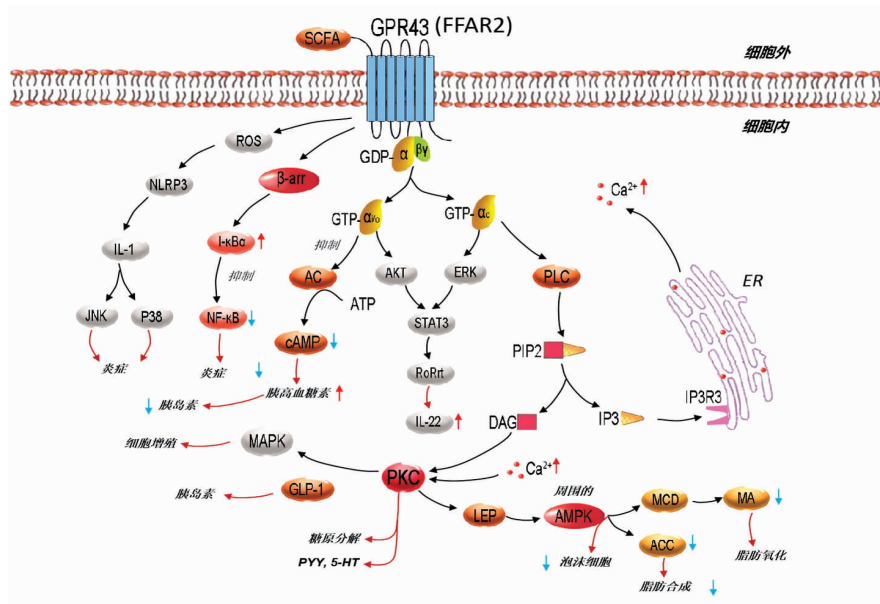


图 4 游离脂肪酸激活 GPR43 的信号通路

Fig.4 Signal pathway of GPR43 activated by free fatty acids

2.2.4 GPR84 GPR84的激活与脂肪酸代谢和免疫系统有关,多存在于脂肪细胞。GPR84作为MCFA的受体,在口腔味蕾细胞中未检测出表达,对于该受体的研究着重于糖脂代谢引起的疾病方面^[45]。人体内GPR84主要在骨髓、外周白细胞和肺表达,其它组织器官中表达量较低,若机体发生炎症反应时,会诱导其高表达^[46]。MCFA激活GPR84发挥功能的信号途径如图5所示。GPR84与G- α i结合时,抑制cAMP信号通路,激活AKT。与G- α 15结合时,激活PLC通路和ERK,并可经ERK

诱导ROS通路和NF κ B通路。GPR84还可经白细胞介素12-p40(Interleukin 12-p40, IL-12p40)和单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)提高肿瘤坏死因子 α (Tumour necrosis factor- α , TNF α)水平,参与炎症反应;或经脂联素(Adiponectin, ADPN)提高过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)和AMPK水平,参与机体抗炎反应^[45]。

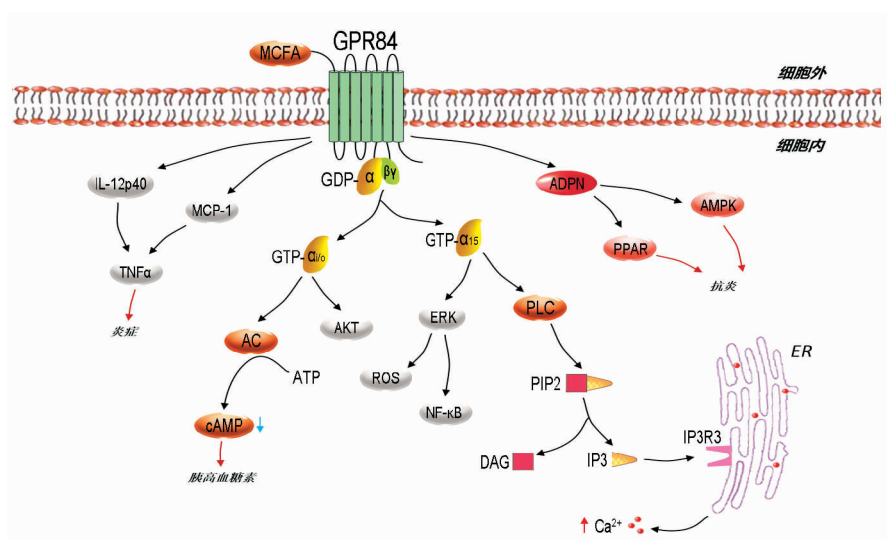


图5 游离脂肪酸激活GPR84的信号通路

Fig.5 Signal pathway of GPR84 activated by free fatty acids

2.2.5 GPR120 游离脂肪酸受体4 (Free fatty acid receptor 4, FFAR4)又称GPR120,是一种游离脂肪酸受体,它能够传递过量脂肪酸的信号^[22-23]。GPR120刺激味觉细胞信号传递,从传入神经至中枢神经系统,在II型细胞中表达并被LCFA激活。GPR120是舌上皮中真正的味觉受体细胞,主要功能为增强脂肪酸的感知能力,即放大感知信号。与CD36传导机制互补,还可能在下游或者脂肪入口后的相关途径中发挥作用^[47]。GPR120对于脂肪偏好的影响较小,可通过促食欲功能抑制神经元表达并缓解下丘脑炎症。研究发现,通过周期性脂肪干预能够影响脂肪敏感性。CD36在餐前的高度表达影响膳食脂肪的短期反应,而GPR120参与影响膳食脂肪的长期反应^[48]。

对大鼠的研究表明,GPR120不仅对LCFA有

反应,还能与MCFA和SCFA相互作用^[49-50]。TUG891是一种新型的GPR120激动剂,可与舌侧GPR120结合,激活小鼠舌-脑-肠轴并调节脂肪偏好^[51-52]。各类脂肪酸激活GPR120发挥功能的信号途径如图6所示。GPR120与G- α q蛋白家族偶联,通过PLC信号通路,促进内质网Ca²⁺释放和DAG生成。Ca²⁺通过刺激GLP-1和PKC,促进胰岛素分泌、糖原分解和细胞增殖;DAG除了作用于PKC外,还可通过ERK1/2抑制NF κ B的表达,进而调节炎症因子的分泌。GPR120可通过 $\beta\gamma$ 基团刺激磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphatidylinositol-3-kinase, PI-3K)、PKB表达和K⁺外流,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡。在G蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinases, GRKs)的作用下, β -arrestin2可作为支架蛋白将GPR120与结合

蛋白 1(Binding protein 1, TAB1)、转化生长因子激活激酶 1 (Transforming growth factor activated kinase 1, TAK1)信号通路级联,通过 MAPK 激酶 (MAP kinase kinase, MKK) 抑制 c-Jun N 端激酶(c-Jun N-terminal kinase JNK)的表达,通过

κ B 抑制因子激酶 (Inhibitor of kappa B kinase, IKK)抑制 NF κ B 的表达,从而抑制下游炎症信号传导^[53]。此外,GPR120 还可经 β -arrestin2 途径引起味觉偏好。

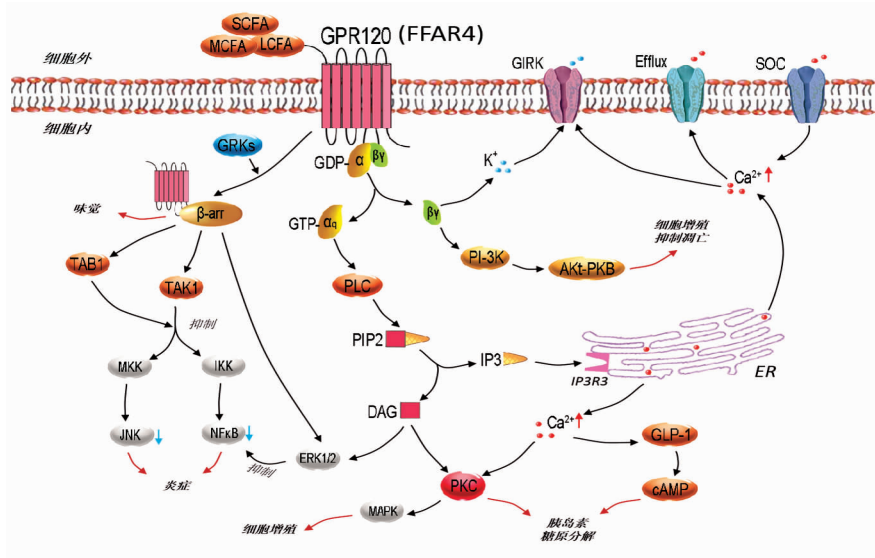


图 6 游离脂肪酸激活 GPR120 的信号通路
Fig.6 Signal pathway of GPR120 activated by free fatty acids

2.3 内源性大麻素受体

内源性大麻素系统(Endocannabinoid system, ECS)通过控制食物摄入及能量消耗达到对食欲的调节,主要机制是内源性大麻素激活相关受体反应并通过神经传导得到反馈^[54-55],如 *N*-花生四烯酸乙醇胺 (Anandamide, AEA) 和 2-花生四烯酸甘油 (2-Arachidonoylglycerol, 2-AG),二者都有通过激活内源性大麻素 1 型受体 (Cannabinoid receptor 1, CB1)来增强食欲,增加食物摄入的特性^[56]。内源性大麻素受体存在于 CNS 及外周系统,对神经信号等进行调节^[57]。研究发现,口腔中脂肪的摄入与唾液中内源性大麻素水平的变化相关,脂肪以此来调节从神经传出至脑干的味觉信号,在大脑相应区域促进食欲相关激素的产生^[58-59]。内源性大麻素是脂肪酸衍生物,通过相应受体调节进食行为。与脂肪酸感知相关的受体主要有内源性大麻素受体 CB1 和 CB2^[41]。CB1 在小鼠舌头的菌状乳头及外周乳头细胞中的表达得到证实,被激活后引发神经传导,起到调节甜味、脂肪味的作

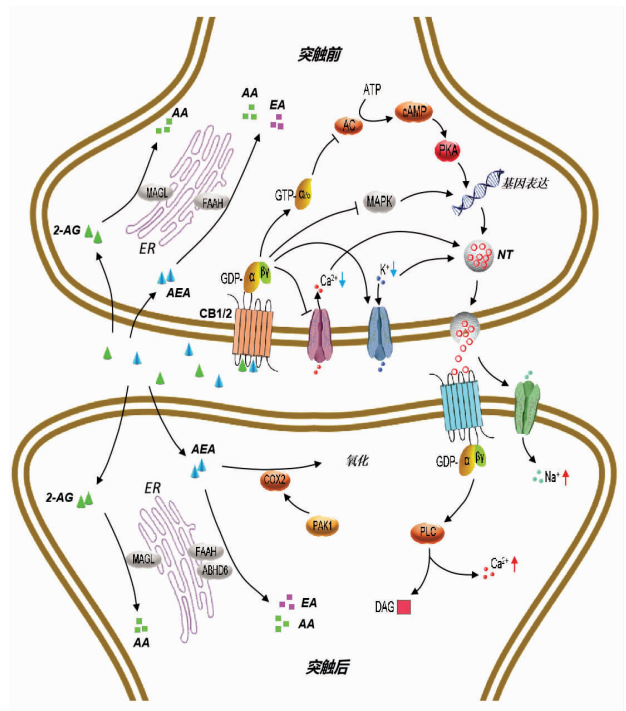


图 7 内源性大麻素激活 CB1/2 的信号通路
Fig.7 Signal pathway of CB1/2 activated by endocannabinoids

用,同时影响大脑控制食物摄入^[60]。小鼠偏好研究表明,CB1通过调节钙信号来影响脂肪味觉感知。LCFA的口腔味觉感知与舌GLP-1分泌有关,CB1激活刺激GLP-1的产生,从而调节LCFA的感知阈值,改变食物的适口性^[61]。

内源性大麻素激活受体发挥功能的信号途径如图7所示。2-AG和AEA激活突触前膜CB1/2受体,受体通过G- α i抑制cAMP信号通路,减少基因表达和NT分泌。被激活的CB1/2受体还可促进K⁺外流,抑制Ca²⁺内流和MAPK通路,同时通过这些途径抑制NT分泌和信号传导^[62]。NT激活突触后膜相应受体,通过PLC途径增加胞内Ca²⁺和DAG水平,从而引发动作电位和信息传递。2-AG和AEA进入细胞后可被内质网上的脂肪酸酰胺水解酶(Fatty acid amide hydrolase,FAAH)、含 α - β 水解酶结构域6(Alpha-beta hydrolase domain-containing,ABHD6)和单酰基甘油脂肪酸酶(Monoacylglycerol lipase,MAGL)等酶水解为花生四烯酸(Arachidonic acid,AA)和乙醇胺(Ethanolamine,EA),或被p21蛋白激活激酶1(p21-activated kinase 1,PAK1)激活的环氧合酶2(Cyclooxygenase 2,COX2)氧化^[63]。

3 脂肪味传导

脂肪酸味觉传导是化学感受的一种,它触发受体或离子通道,使味蕾细胞去极化,细胞质钙浓度增加,引起的细胞信号级联对健康有重要影响^[19]。脂肪酸溶液的味觉诱发电位(Gustatory evoked potential,GEP)试验,描述了GEP对脂肪酸的反应,并证明口腔中脂肪酸的存在会触发味觉皮层的激活。钠、钙与人体营养及食物摄入密不可分,因此需要研究感知过程中的钠离子与钙离子的信号传导机制,达到调节饮食的目的。

脂肪摄入过度会引发一些代谢性疾病。脂质组学、生物学功能等研究在对抗代谢疾病的新治疗方法领域有很大发展潜力。脂肪摄入对食欲影响的深入研究,也离不开神经相关通路的作用。有研究证明,脂肪在体内进行代谢时,大脑所拥有和传递的信息至关重要。大脑的小胶质细胞,富含多种脂肪酸,能够作为免疫细胞抵抗肥胖所引起的慢性炎症^[64-65]。

3.1 延迟整流钾离子通道

延迟整流钾离子通道(Delayed-rectifier K⁺ channel,DRK)与大鼠的脂肪味觉感知相关^[4]。DRK通道嵌入舌味蕾细胞的顶膜部分,允许钾离子流入细胞外空间^[31]。正常细胞中电压门控型钾通道shaker亚族成员5(Voltage-gated potassium channel shaker-related subfamily member 5,KCNA5)即Kvl.5受到激活打开,细胞内钾离子外流形成电流,味觉细胞接受脂肪酸后被改变。如LCFA与CD36结合并改变其活性,使得Kvl.5离子通道关闭,钾离子无法外流,使得味觉细胞发生去极化现象,伴有神经递质的释放。Kvl.5是在大鼠菌状乳头TBC中发现的主要通道,且有3个主要亚型KCNA、KCNB和KCNC。目前DRK通道在人类味蕾中的表达与具体作用机制尚未确定^[66]。

基因和蛋白表达结果分析表明,CD36、GPR43、GPR84、GPR120和某些类型的DRK通道,如KCNA2,存在于人真菌状乳头样本中。进一步定量分析表明,各种脂肪酸受体之间具有相关性,它们在感知脂肪酸的过程中发挥着不同的作用。与啮齿动物相比,人类的脂肪味觉受体表达有所不同,在大鼠中主要的离子通道是KCNA5,而人是KCNA2^[31]。

3.2 钙信号

钙信号是区分II型和III型味觉细胞的关键特征,脂肪酸与CD36或GPR120结合,激活PLC通路,使得细胞器膜上的Ca²⁺通道打开,细胞质内Ca²⁺浓度上升,同时引起Na⁺通过瞬时电位M亚型5通道(Transient receptor potential melastatin channels 5,TRPM5)流入细胞内,导致味觉细胞去极化和神经递质的释放^[67]。在小鼠味蕾细胞中,发现由LCFA激活的钙池调控离子通道(Store-operated channels,SOC)由Orai1和Orai1/3蛋白组成^[19]。TRPM5是Ca²⁺触发的单价非选择性阳离子可渗透通道,在TRC中充分表达,对于苦味、鲜味和甜味的传导至关重要,也可能是脂肪味道信号的一个关键通道^[19]。有研究发现,Cav3.2是一种t型低电压激活的钙通道,在神经元的兴奋性和各种生理功能中至关重要。通过研究下丘脑神经元的表达在小鼠食物摄入量和体重调节中的作用,表明Cav3.2是治疗肥胖和糖尿病的一个靶点^[68]。对

缺陷及野生小鼠实验表明,TRPM5 在脂质味道感知中有重要作用,TRPM5 小鼠会在脂肪作用下产生强烈偏好,而敲除后小鼠的脂肪偏好消除^[69-70]。此外发现,TRPM5 在下丘脑和脑干的表达情况会因为肥胖而降低^[71-72]。

3.3 神经信号

化学感觉基于触觉,由三叉神经感知。化学物质进入口腔时,位于口腔表面的味觉细胞中的味觉感受器被激活,向大脑皮层发送信号。脂肪也通过三叉神经被感知,三叉神经向大脑发送在口腔中产生的信号。从分支到达眼睛、鼻子、牙齿和舌头,负责下一步的感知刺激,同时有疼痛和温度的影响。然而,因味道和质地比较难区分,故在具体位置品尝或感觉到脂肪的问题仍未明确。从 II 型细胞到神经系统之间的具体机制还不够明确^[66]。味蕾细胞内钙信号的改变促进了神经递质的释放,许多神经递质被用于 TRC 和初级感觉传入神经之间的突触,其中包括去甲肾上腺素、乙酰胆碱、多巴胺、5-HT、降钙素基因相关肽和氨基酸(GABA 和谷氨酸),而 5-HT 是关键的味道神经递质。从稳态及享乐系统的内部调节,包括饥饿诱导的味道修饰,相关促食欲神经元的表达等,在调节食欲与味觉感知中发挥着关键作用^[73-74]。

3.4 其它通路

MAPK 级联通路的激活通过 ERK1/2 信号通路响应脂肪酸味觉检测。研究表明,CALHM1 离子通道发生变化,调节人与小鼠味蕾细胞中 ERK1/2-MAPK 的激活和 5-HT 的释放^[21]。MAPK 通路和 CALHM1 通道是 LCFA 口腔味觉感知所需的额外参与者,通过 CD36 来触发 MAPK 的磷酸化,与味蕾细胞中 Fyn 进行磷酸化偶联。表明脂肪酸诱导的 Ca²⁺信号通路,需要激活 CD36 以及味蕾细胞中的 Fyn 激酶^[35]。膳食脂肪酸通过钙通道调节味蕾细胞的激活,与 CD36 结合在脂质筏,诱导 Fyn 磷酸化,产生 IP3 使 Ca²⁺外排,通过开放的 SOC 通道进入细胞,产生电信号经神经传导至细胞外^[21]。将基因缺陷型小鼠维持在高脂肪饮食的培养实验中,进一步探讨 ERK1/2 信号传导对肥胖的影响,发现二者发挥不同的作用,并且在缺乏 ERK1 的情况下,ERK2 与饮食诱导的肥胖症中的胰岛素抵抗和高血糖有关^[35]。基因敲除实验证实了细胞中

脂肪酸诱发的 Ca²⁺信号和 ERK1/2 磷酸化水平均降低。ERK1/2-MAPK 级联通过味蕾细胞中 CALHM1 通道打开,而关于该通路在肥胖患者体内的作用还需进一步考证。

4 结语

脂肪的味觉感知涉及多个受体结合以及离子通道的作用,还有多重味道之间的串扰模型,是一个非常复杂的感知传导系统。目前,关于 CD36 和 GPR120 等舌脂传感器耦合的第二信使级联已被广泛研究,而其具体机制仍未完全明确。在脂肪味觉感知过程中是否有其它脂肪酸受体的参与,以及脂肪味从口腔到大脑的传导途径等还需进一步研究证实。GPR41、GPR43、GPR84 等受体对游离脂肪酸有高亲和力及增强感知的作用,然而它们在味蕾细胞上的表达和定位仍不清楚。脂肪味的神经传导可能还涉及大脑的相关奖励机制、能量感知系统以及食物摄入调节系统等调节。对于脂肪味觉感知机制,还应注重神经内分泌学的研究,因脂肪味觉感知不仅是一种中枢调节反应,还涉及激素分泌影响。味蕾分泌的激素可能与脂肪酸味受体一起放大或降低味觉信号,然后传入中枢神经。因此,脂肪口腔感知的自分泌/旁分泌信号对于进一步明确脂肪酸感知和传导机制也是十分必要的。对于脂肪味觉信号转导机制及其在健康和疾病中的生理相关调控,还有很长的路要走。脂肪酸及其代谢物和衍生物分布于机体各部位,与相应受体结合后参与细胞增殖、免疫应答、糖脂代谢和机体内环境稳态等生理活动。脂肪酸受体及其介导的信号途径和功能研究,对指导健康饮食,改善肥胖和糖尿病等代谢性疾病具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] GRAHAM C A M, PILIC L, KING A, et al. Genetic differences in fat taste sensitivity and dietary intake in a UK female cohort[J]. *Food Quality and Preference*, 2021, 92(9): 104202.
- [2] FEENEY E L, MCGUINNESS L, HAYES J E, et al. Genetic variation in sensation affects food liking and intake [J]. *Current Opinion in Food Science*, 2021, 42(12): 203-214.

- [3] KARTHI M, DEEPANKUMAR S, VINITHRA P, et al. Single nucleotide polymorphism in CD36: Correlation to peptide YY levels in obese and non-obese adults[J]. *Clinical Nutrition*, 2021, 40(5): 2707–2715.
- [4] BESNARD P, PASSILLY-DEGRACE P, KHAN N A. Taste of fat: A sixth taste modality?[J]. *Physiological Reviews*, 2016, 96(1): 151–176.
- [5] ARCHER N, SHAW J, COCHET-BROCH M, et al. Obesity is associated with altered gene expression in human tastebuds[J]. *International Journal of Obesity*, 2019, 43(7): 1475–1484.
- [6] BARTOSZEK A, MOO E V, BINIENDA A, et al. Free fatty acid receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 152(2): 104604.
- [7] VOIGT N, STEIN J, GALINDO M M, et al. The role of lipolysis in human orosensory fat perception [J]. *Journal of Lipid Research*, 2014, 55(5): 870–882.
- [8] RUNNING C A, MATTES R D. A review of the evidence supporting the taste of non-esterified fatty acids in humans [J]. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 2016, 93(10): 1325–1336.
- [9] NEYRAUD E, CABARET S, BRIGNOT H, et al. The basal free fatty acid concentration in human saliva is related to salivary lipolytic activity[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 5969.
- [10] THOMAS D C, CHABLANI D, PAREKH S, et al. Dysgeusia: A review in the context of COVID-19[J]. *The Journal of the American Dental Association*, 2021, 153(3): 251–264.
- [11] 曾子文. 基于“舌-心(神)-欲”探讨不同糖代谢状态下的脂肪偏好及敏感性[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- ZENG Z W. Based on ‘the tongue is the orifice to the heart’ theory to explore fat preference and sensitivity of different glucose metabolic groups [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [12] KARMOUS I, PLESNÍK J, KHAN A S, et al. Orosensory detection of bitter in fat-taster healthy and obese participants: Genetic polymorphism of CD36 and TAS2R38[J]. *Clinical Nutrition*, 2018, 37(1): 313–320.
- [13] KHAN A S, MURTAZA B, HICHAMI A, et al. A cross-talk between fat and bitter taste modalities[J]. *Biochimie*, 2019, 159(4): 3–8.
- [14] ROBINO A, ROSSO N, GUERRA M, et al. Taste perception and expression in stomach of bitter taste receptor tas2r38 in obese and lean subjects[J]. *Appetite*, 2021, 166(10): 105595.
- [15] CHAMOUN E, LIU A S, DUIZER L M, et al. Single nucleotide polymorphisms in sweet, fat, umami, salt, bitter and sour taste receptor genes are associated with gustatory function and taste preferences in young adults[J]. *Nutrition Research*, 2021, 85(1): 40–46.
- [16] GUICHARD E, GALINDO-CUSPINERA V, FERON G. Physiological mechanisms explaining human differences in fat perception and liking in food spreads—a review [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2018, 74(4): 46–55.
- [17] GLATZ J C, LUIKEN J F P. Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization[J]. *Journal of Lipid Research*, 2018, 59(7): 1084–1093.
- [18] GLATZ J F, LUIKEN J J. From fat to FAT (CD36/SR-B2): Understanding the regulation of cellular fatty acid uptake[J]. *Biochimie*, 2017, 136(5): 21–26.
- [19] SHANMUGAMPREMA D, MUTHUSWAMY K, SUBRAMANIAN G, et al. Fat taste signal transduction and its possible negative modulator components [J]. *Progress in Lipid Research*, 2020, 79(7): 101035.
- [20] MIZUTA K, MATOBA A, SHIBATA S, et al. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors[J]. *Japanese Dental Science Review*, 2019, 55(1): 103–107.
- [21] SUBRAMANIAM S, OZDENER M H, ABDOUL-AZIZE S, et al. ERK1/2 activation in human taste bud cells regulates fatty acid signaling and gustatory perception of fat in mice and humans [J]. *FASEB Journal*, 2016, 30(10): 3489–3500.
- [22] OZDENER M H, SUBRAMANIAM S, SUNDARESAN S, et al. CD36- and GPR120-mediated Ca²⁺ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 995–1005.
- [23] 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(10): 128382.
- [24] 马炎, 王萧怡, 张旭, 等. FAT/CD36 对棕榈酸抑制神经细胞促食欲肽表达的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(2): 123-127.
- MA Y, WANG X Y, ZHANG X, et al. FAT/CD36 is involved in the suppression of the expression of NPY and AgRP genes by palmitic acid in N1E-115 Cells[J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 2016, 45(2): 123-127.
- [25] MENG T, KUBOW S, NIELSEN D E. Common variants in the CD36 gene are associated with dietary fat intake, high-fat food consumption and serum triglycerides in a cohort of Quebec adults[J]. *International Journal of Obesity*, 2021, 45(6): 1193-1202.
- [26] DIÓSZEGI J, MOHAMMAD KURSHED A A, PIKÓ P, et al. Association of single nucleotide polymorphisms with taste and food preferences of the Hungarian general and Roma populations[J]. *Appetite*, 2021, 164(9): 105270.
- [27] ROPER S D, CHAUDHARI N. Taste buds: Cells, signals and synapses[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(8): 485-497.
- [28] DJEZIRI F Z, BELARBI M, MURTAZA B, et al. Oleonic acid improves diet-induced obesity by modulating fat preference and inflammation in mice[J]. *Biochimie*, 2018, 152(9): 110-120.
- [29] 王兴国, 高盼. 脂肪味是第 6 种基本味觉吗?[J]. *食品科学技术学报*, 2016, 34(5): 1-11.
- WANG X G, GAO P. Is fat taste the sixth basic taste?[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2016, 34(5): 1-11.
- [30] GODINOT N, YASUMATSU K, BARCOS M E, et al. Activation of tongue-expressed GPR40 and GPR120 by non-caloric agonists is not sufficient to drive preference in mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 250(10): 20-30.
- [31] LIU D, COSTANZO A, EVANS M D M, et al. Expression of the candidate fat taste receptors in human fungiform papillae and the association with fat taste function[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2018, 120(1): 64-73.
- [32] IKUO K, ATSUHIKO I, RYUJI O K, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. *Physiological Reviews*, 2019, 100(1): 171-210.
- [33] ANCEL D, BERNARD A, SUBRAMANIAM S, et al. The oral lipid sensor GPR120 is not indispensable for the orosensory detection of dietary lipids in mice[J]. *Journal of Lipid Research*, 2015, 56(2): 369-378.
- [34] PASSILLY-DEGRACE P, CHEVROT M, BERNARD A, et al. Is the taste of fat regulated? [J]. *Biochimie*, 2014, 96(1): 3-7.
- [35] KHAN M Z, HE L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113(Part B): 639-651.
- [36] FREITAS R D S, CAMPOS M M. Understanding the appetite modulation pathways: The role of the FFA1 and FFA4 receptors[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 186(4): 114503.
- [37] BIANCHINI G, NIGRO C, SIRICO A, et al. A new synthetic dual agonist of GPR120/GPR40 induces GLP-1 secretion and improves glucose homeostasis in mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 139(7): 111613.
- [38] SONA C, KUMAR A, DOGRA S, et al. Docosahexaenoic acid modulates brain-derived neurotrophic factor via GPR40 in the brain and alleviates diabetes-associated learning and memory deficits in mice[J]. *Neurobiology of Disease*, 2018, 118(10): 94-107.
- [39] 贾伟华, 杨秀颖, 杜冠华. 游离脂肪酸受体 1 对胰岛素分泌的调控作用及相关药物开发进展[J]. *药理学学报*, 2018, 53(11): 1770-1777.
- JIA H W, YANG X Y, DU G H. The regulation of FFAR1 on insulin secretion and the development of related drugs [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2018, 53(11): 1770-1777.
- [40] TOHRU H, SHONO O, ASUKA Y, et al. Novel mechanism of fatty acid sensing in enteroendocrine cells specific structures in oxo-fatty acids produced by gut bacteria are responsible for CCK secretion in STC-1 cells via GPR40[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62(19): 1800146.
- [41] WITKAMP R F. The role of fatty acids and their endocannabinoid-like derivatives in the molecular regulation of appetite [J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2018, 64(12): 45-67.
- [42] KIM M H, KANG S G, PARK J H, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on in-

- testinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 396–406.
- [43] HUANG W, MAN Y, GAO C L, et al. Short-chain fatty acids ameliorate diabetic nephropathy via GPR43-mediated inhibition of oxidative stress and NF- κ B signaling[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020(8): 4074832.
- [44] VIEIRA A T, MACIA L, GALVÃO I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6): 1646–1656.
- [45] HUANG L, GAO L, CHEN C. Role of medium-chain fatty acids in healthy metabolism: A clinical perspective[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(6): 351–366.
- [46] 方友臣, 郑洋, 张庆, 等. 中链脂肪酸受体 GPR84 对小鼠糖脂代谢的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(8): 853–864.
- FANG Y C, ZHENG Y, ZHANG Q, et al. Effect of medium-chain fatty acid-sensing receptor GPR84 on glucose and lipid metabolism in mice[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2018, 45(8): 853–864.
- [47] 陈虎, 汪斌, 田正志, 等. 脂肪酸受体 4 在食欲调控中的研究进展[J]. *生命科学*, 2018, 30(7): 707–715.
- CHEN H, WANG B, TIAN Z Z, et al. Research advances of fatty acid receptor 4 in appetite control [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2018, 30(7): 707–715.
- [48] 郑子晴, 牛博, 鲁丁强, 等. 中长链游离脂肪酸及其受体 FFAR1 和 FFAR4 对健康的作用研究进展[J]. *食品科学*, 2022, 43(19): 249–261.
- ZHENG Z Q, NIU B, LU D Q, et al. Research progress on the effects of medium and long-chain free fatty acids and their receptors FFAR1 and FFAR4 on health[J]. *Food Science*, 2022, 43(19): 249–261.
- [49] KHAN A S, KEAST R, KHAN N A. Preference for dietary fat: From detection to disease[J]. *Progress in Lipid Research*, 2020, 78(4): 101032.
- [50] THOMPSON M J, BAENZIGER J E. Ion channels as lipid sensors: From structures to mechanisms[J]. *Nature Chemical Biology*, 2020, 16(12): 1331–1342.
- [51] ELEAZU C, CHARLES A, ELEAZU K, et al. Free fatty acid receptor 1 as a novel therapeutic target for type 2 diabetes mellitus—current status[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2018, 289(6): 32–39.
- [52] MURTAZA B, HICHAMI A, KHAN A S, et al. Novel GPR120 agonist TUG891 modulates fat taste perception and preference and activates tongue-brain-gut axis in mice[J]. *Journal of Lipid Research*, 2020, 61(2): 133–142.
- [53] OH D Y, TALUKDAR S, BAE E J, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects[J]. *Cell*, 2010, 142(5): 687–698.
- [54] WITKAMP R. Fatty acids, endocannabinoids and inflammation[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 785(8): 96–107.
- [55] MAZIER W, SAUCISSE N, GATTA-CHERIFI B, et al. The endocannabinoid system: Pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2015, 26(10): 524–537.
- [56] YOSHIDA R, OHKURI T, JYOTAKI M, et al. Endocannabinoids selectively enhance sweet taste[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(2): 935–939.
- [57] DIPATRIZIO N V, PIOMELLI D. The thrifty lipids: Endocannabinoids and the neural control of energy conservation[J]. *Trends in Neurosciences*, 2012, 35(7): 403–411.
- [58] NIKI M, JYOTAKI M, YOSHIDA R, et al. Modulation of sweet taste sensitivities by endogenous leptin and endocannabinoids in mice[J]. *The Journal of Physiology*, 2015, 593(11): 2527–2545.
- [59] LEIRIA L O, TSENG Y H. Lipidomics of brown and white adipose tissue: Implications for energy metabolism[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2020, 1865(10): 158788.
- [60] MOUILLOT T, SZLEPER E, VAGNE G, et al. Cerebral gustatory activation in response to free fatty acids using gustatory evoked potentials in humans[J]. *Journal of Lipid Research*, 2019, 60(3): 661–670.
- [61] BRISSARD L, LEEMPUT J, HICHAMI A, et al. Orosensory detection of dietary fatty acids is altered in CB(1)R(-/-) mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1347–1358.

- [62] PETE D D, NAROUZE S N. Cannabinoids and pain [M]. Switzerland: Springer, Cham, 2021: 63–69.
- [63] PATRICIA R, SERGIO A, MANUEL C, et al. Localization of the cannabinoid CB1 receptor and the 2-AG synthesizing (DAGL α) and degrading (MAGL, FAAH) enzymes in cells expressing the Ca²⁺-binding proteins calbindin, calretinin, and parvalbumin in the adult rat hippocampus[J]. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2014, 8(6): 56–72.
- [64] CISBANI G, METHEREL A H, SMITH M E, et al. Murine and human microglial cells are relatively enriched with eicosapentaenoic acid compared to the whole brain[J]. *Neurochemistry International*, 2021, 150(11): 105154.
- [65] CEASRINE A M, BILBO S D. Dietary fat: A potent microglial influencer[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2022, 33(3): 196–205.
- [66] LIU D, ARCHER N, DUESING K, et al. Mechanism of fat taste perception: Association with diet and obesity[J]. *Progress in Lipid Research*, 2016, 63(7): 41–49.
- [67] FINGER T E, BARLOW L A. Cellular diversity and regeneration in taste buds[J]. *Current Opinion in Physiology*, 2021, 20(1): 146–153.
- [68] FENG B, HARMS J, PATEL N, et al. Targeting the T-type calcium channel Cav3.2 in GABAergic arcuate nucleus neurons to treat obesity[J]. *Molecular Metabolism*, 2021, 54(12): 101391.
- [69] SCLAFANI A, ACKROFF K. Fat preference deficits and experience-induced recovery in global taste-deficient Trpm5 and Calhm1 knockout mice[J]. *Physiology & Behavior*, 2022, 246(3): 113695.
- [70] NOMURA K, NAKANISHI M, ISHIDATE F, et al. All-electrical Ca²⁺-independent signal transduction mediates attractive sodium taste in taste buds[J]. *Neuron*, 2020, 106(5): 816–829.
- [71] HERRERA MORO CHAO D, ARGMANN C, VAN EIJK M, et al. Impact of obesity on taste receptor expression in extra-oral tissues: Emphasis on hypothalamus and brainstem [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1–14.
- [72] GALLOP M R, WILSON V C, FERRANTE A W. Post-oral sensing of fat increases food intake and attenuates body weight defense [J]. *Cell Reports*, 2021, 37(3): 109845.
- [73] KRASTEVA-CHRIST G, LIN W, TIZZANO M. Extraoral taste receptors[J]. *The Senses: A Comprehensive Reference*, 2020(3): 353–381.
- [74] FU O, IWAI Y, NARUKAWA M, et al. Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4560.

Research Progress on Fatty Acids Sensing and Signal Transduction by Multiple Receptors

Wang Min¹, An Qi¹, Yu Xuening¹, Yuan Yue¹, Yang Huixin^{1,2*}, Han Tianlong^{1,2*}, Liu Dengyong^{1*}

¹College of Food Science and Engineering, Bohai University, Jinzhou 121013, Liaoning

²Liaoning Kazuo Hybrid Wild Boar Science and Technology Backyard, Chaoyang 122305, Liaoning)

Abstract Researches in the field of taste physiology have found that the fatty acids taste perception may be based on a new pathway, which is different from the existing taste perception mode. During chewing, free fatty acids activate single or multiple receptors in taste bud cells, trigger the signal transduction pathways of K⁺, Ca²⁺ and nerves, and pass the signals to the cortex of the brain regions to form taste perception. In most cases, fatty acid taste perception is affected by multiple receptors. After oral intake, fatty acids also activate the receptors in gastrointestinal tract, hypothalamus and adipose tissue, regulate the secretion of neurotransmitters and appetite hormones, and cause changes in appetite, eating behavior and energy metabolism. This paper reviews the seven fatty acid receptors of CD36, GPR40, GPR41, GPR43, GPR84, GPR120 and CB1/2 and their mediated signal pathways in signal transduction, metabolic regulation and immune response, and looks forward to their application researches.

Keywords fatty acid; taste perception; receptor; signal pathway; nerve conduction