

Otop1 受体介导的酸味信号传导机制研究进展

王适雨¹, 孙宇轩^{1,3}, 刘 强¹, 刘海霞^{1,3}, 陈 锐^{1,3}, 王 敏^{1,3},
勾木兰¹, 韩天龙^{1,3*}, 刘登勇^{2*}

¹渤海大学食品科学与工程学院 辽宁锦州 121013

²辽宁省肉类食品专业技术创新中心 辽宁锦州 121013

³辽宁喀左山猪科技小院 辽宁朝阳 122305)

摘要 哺乳动物通过感知酸味物质中解离出的 H⁺诱发先天的厌恶反应,以防止摄入有害物质。过去几十年间已排除多个酸味候选受体,直至近几年才确定 Otopetrin1(Otop1)为酸味受体,并发现酸味神经递质和酸味感应通路。本文综述 3 种酸味感知途径,Otop1 酸味受体的结构及其功能。重点解析 Otop1 信号传导通路,包括 H⁺内流阻断内向整流钾通道 2.1 以增强细胞去极化,激活酸味神经递质血清素的释放以及酸味信息通过 Otop1 从外周向中枢传递的路径。探讨特定饮食、个体差异、跨膜态感知、疾病等因素对酸味感知的影响,旨在弄清导致个体酸味感知发生变化的原因,为研发针对不同人群的酸味食品提供理论参考。

关键词 酸味; III 型味觉感受器细胞; 酸味感知; Otop1; 信号传导

文章编号 1009-7848(2024)11-0399-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.11.037

1 酸味感知途径

酸味由低 pH 值引起,是舌头感知到的基本味觉之一。酸味感知机制可诱发哺乳动物先天的厌恶行为,从而确保机体排斥对哺乳动物有毒害或危险的酸刺激,避免摄入未成熟或酸败的食物。哺乳动物的味蕾大多数位于菌状乳头(Fungiform, Fun)、叶状乳头(Foliate, Fol)和轮廓乳头(Circumvallate, CV)中,由 50~150 个味觉感受器细胞(Taste receptor cells, TRCs)组成。TRCs 被划分为 4 种类型(I~IV 型),在味蕾中约 15% 是 III 型 TRCs,可检测酸味和咸味刺激。TRCs 在味蕾中紧密堆积并在形状上拉长,向味孔发送一个顶端突起,在上皮表面形成直径 2~10 μm 的裂口,酸味物质溶解在口腔的唾液中,激活位于 III 型 TRCs 微绒毛上的酸味受体,产生激活味觉神经的信号,味觉神经与 TRCs 基底外侧部分形成的突触连接,将信号传递到中央味觉系统^[1]。味觉系统

通过感知不同类型的化学物质,向大脑反馈食物的含量和质量,从而允许摄入或拒绝。没有味觉系统,个体就无法感知营养物质或避免摄入有毒害的成分,这使得味觉系统对个体的生存至关重要。酸味信息可通过味觉系统、躯体感觉系统和鼻后嗅觉 3 种途径进行感知传导。

1.1 味觉系统感知途径

TRCs 胞体位于岩神经节和膝状神经节中,由鼓索和舌咽神经传递热和触觉信息。源自菌状乳头的感觉信号可被鼓索神经或膝状神经节传递,源自轮廓乳头和叶状乳头的信号可被舌咽神经或者岩神经节传递^[2]。Liman 等^[3]利用分子鉴定技术发现 Otopetrin1(Otop1)可作为酸传感通道,这是之前未被发现的 H⁺选择性离子通道。酸味刺激通过上皮表面的味觉孔被 Otop1 识别进入 TRCs,在味觉系统中传递。

1.1.1 酸味感受器 III 型 TRCs 细胞外和细胞内的质子是 III 型 TRCs 的主要刺激物,因此释放 H⁺的物质可以作为酸味剂。Otop1 是 III 型 TRCs 中的一种 H⁺选择性离子通道蛋白。为了表明 III 型 TRCs 对于酸味感知是必需的,Huang 等^[4]通过白喉毒素靶向表达消融了表达多囊肾病 2 样 1 (Polycystic kidney disease 2-like 1, PKD2L1)细胞,发现缺乏表达 PKD2L1⁺的小鼠对酸味(盐酸、

收稿日期: 2023-11-26

基金项目: 辽宁省“揭榜挂帅”科技计划(重点)项目(2022JH1/10900011)

第一作者: 王适雨,女,硕士

通信作者: 韩天龙 E-mail: hantian212@163.com

刘登勇 E-mail: jz_dyliu@126.com

乙酸和柠檬酸)的刺激没有产生酸反应,而对苦、甜、鲜和咸味刺激的反应不受影响。Yoshida 等^[5]选用谷氨酸脱羧酶 67-绿色荧光蛋白(GAD67-GFP)基因敲入小鼠检测Ⅲ型 TRCs 的味觉反应特性,发现表达 GAD67 的(Type Ⅲ)味觉细胞对酸味刺激有反应。该味觉细胞是突触型Ⅲ型 TRCs,而不是受体型Ⅱ型 TRCs。在 GAD67-GFP 基因敲入小鼠完整菌状味蕾中,酸敏感的Ⅲ型 TRCs 对乙酸、柠檬酸和盐酸有反应,且在相同 pH 值下,有机酸比无机酸对味觉细胞引起的响应更大^[5]。

Wilson 等^[6]使用特异性蛋白 PKD2L1 来驱动小鼠Ⅲ型 TRCs 中光敏通道视紫红质(Ai32)的环化重组酶(Cyclization recombination enzyme, Cre)的依赖性表达。研究表明,Ⅲ型 TRCs 能够传达口腔中厌恶刺激的存在,这与它们对酸性和高浓度盐的刺激反应一致,味觉细胞之间的交流会在传输到大脑之前形成味觉信号^[6]。Vandenbeuch 等^[7]用Ⅲ型 TRCs 特异性启动子 PKD2L1 表达 Cre 的小鼠与表达 Cre 依赖性通道视紫红质(Channelrhodopsin-2, ChR2)的小鼠杂交,将蓝光照射到杂交小鼠舌头上以对Ⅲ型 TRCs 进行特异性刺激,并避免化学刺激的非特异性作用;通过记录光或化学促味剂作用于舌头期间的鼓索神经活动,比较神经对各种促味剂的反应及其在有或无光诱导下Ⅲ型 TRCs 的激活情况。结果表明,光虽显著降低了杂交小鼠对甜味、苦味、咸味和酸性刺激的味觉反应,但光反应并不总是受到甜味或苦味刺激的影响,这表明Ⅱ型 TRCs 的激活并不会影响神经对激活Ⅲ型 TRCs 的刺激作出反应^[7]。

值得注意的是,Ⅲ型 TRCs 不仅对酸有反应,而且对碳酸、高浓度盐,甚至对水也有反应^[8-10]。酸味通过刺激口腔中的Ⅲ型 TRCs 和叉神经的伤害感受器引起酸反应^[11]。此外,Ⅲ型 TRCs 的光遗传激活可在小鼠中引起厌恶行为,这可能取决于其生理特点^[6]。Ⅲ型 TRCs 的神经输出是如何帮助机体感知这些味觉特质的,仍是一个有待解决的问题。

1.1.2 Ⅲ型 TRCs 的子集细胞 BR 对酸的反应 味蕾包含 4 种细胞类型,每种类型细胞又包含可识别不同味觉成分的子集细胞。Ⅲ型 TRCs 通过去极化细胞的亲离子受体来感知酸和盐的刺激,从

而激活电压门控 Ca²⁺通道(Voltage gated calcium channels, VGCCs)并引起神经递质释放。Dutta Banik 等^[12]报道过一些味觉细胞会因苯甲地那铵的刺激而产生 Ca²⁺信号,这是一种苦味刺激引起的细胞去极化^[13]。由于表达 VGCCs 的细胞会通过 Ca²⁺信号响应细胞去极化,因此可能存在一个独特的味觉细胞群,它既表达 VGCCs,也对苯甲地那铵的刺激有反应^[12]。假设Ⅲ型 TRCs 的一个子集细胞对苯甲地那铵有反应,则该子集细胞可能对多种苦、甜和鲜味刺激敏感^[12]。通过对 IP3R3-KO 小鼠的分离味觉细胞使用活细胞 Ca²⁺成像,发现 BR 细胞是Ⅲ型 TRCs 的一个子集,可对酸性刺激作出反应,且可通过 PLC β 信号通路对苦、甜、和鲜味刺激作出反应^[12]。与Ⅱ型 TRCs 不同,单个的 BR 细胞可广泛调节,并对不同味觉模式的多种刺激作出反应,BR 细胞利用 PLC β 3/IP3R1 信号通路对苦、甜和鲜味刺激作出反应,释放 Ca²⁺^[27]。然而,关于这一信号通路仍有未知的地方,未来的研究需对这些新发现的细胞中的信号通路进行表征。

1.1.3 TRPV4 影响Ⅲ型 TRCs 的表达 瞬时受体电位(Transient receptor potential, TRP)通道在味觉感知中起重要作用,能被化学物质和温度、氧化应激、渗透压等物理刺激以及食物中的化学成分(如辣椒素、薄荷醇和各种脂质)激活。瞬时受体电位香草酸 4 (Transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)是一种非选择性阳离子通道,除响应各种内源性配体(如花生四烯酸代谢物)外,还响应机械、热和化学刺激。TRPV4 在小鼠胃肠道中表达,具有调节生理、病理的功能^[14]。此外,一些研究证明 TRPV4 可能在味蕾的机械和渗透传感中起作用^[15],存在于感觉神经元和上皮细胞中。Matsumoto 等^[16]利用 TRPV4 缺陷小鼠(TRPV4KO)明确了其味蕾中 TRPV4 的功能和表达。在环状乳头中,TRPV4 可与Ⅳ型 TRCs 和上皮细胞标志物共定位,而不是Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ型 TRCs 标志物^[16]。行为研究表明,TRPV4 缺乏会降低小鼠对酸味的敏感性,而对甜、鲜、咸和苦的感知没有影响^[16]。在体内和味蕾类器官试验中,TRPV4 缺乏会显著降低Ⅲ型 TRCs 的表达,也显著降低 ki67 阳性细胞和 β -catenin 的表达^[16]。TRPV4 通过调节小鼠Ⅲ型 TRCs 的分化来提升酸味感知^[17]。

1.2 躯体感觉系统感知途径

酸味信息也可被三叉神经的游离神经末梢检测,在躯体感觉系统中传递^[18]。去除 PKD2L1 味觉受体细胞的动物,仍然能对酸刺激作出反应。酸味受体被敲除(Otop1^{-/-})的动物仍表现出类似对酸溶液厌恶的现象,当 Otop1^{-/-}动物的三叉神经 TRPV1⁺神经元被消除时,酸诱发的厌恶情绪在很大程度上被减弱,这支持了味觉和躯体感觉是对酸刺激产生厌恶反应的主要途径^[19]。与味觉神经相似,三叉神经的口腔传入神经中枢指向脑干。为了定位通过非味觉途径激活的脑干酸反应神经元,Stratford 等^[20]通过比较野生型和“味盲”P2X₂/P2X₃双敲除小鼠(P2X-dbl KO)因酸刺激诱导的 c-Fos 表达水平,发现在野生型小鼠中,柠檬酸通过刺激孤束核吻侧段(Rostral nucleus of the solitary tract, rNTS)活性的中心部分引起的 c-Fos 显著表达,而 P2X-dbl KO 小鼠基本不存在该现象。P2X-dbl KO 小鼠在与前端 rNTS 横向相邻的背内侧三叉神经脑干核中表现出酸诱导的 c-Fos 活性,该背内侧核还显示对具有降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)免疫反应的三叉神经的支配。CGRP 是一种多模式伤害感受器的标志^[21],这表明三叉神经可传递口腔中的酸味信息。然而,关于酸味信息在躯体感觉系统中的传递通路以及这两种酸味感知途径如何相互作用,仍有待探索。

1.3 鼻后嗅觉协同酸味感知途径

前岛叶和罗兰岛盖是人脑中味觉感知的关键区域,对清醒动物的钙成像研究发现,通过舔食酸味溶液而被选择性激活的神经元广泛分布在皮质味觉区^[22]。Suen 等^[23]使用功能性磁共振成像研究了 35 名年轻、健康的成年人在酸味加工网络中味觉和嗅觉的大脑反应,分析风味加工网络的有效连通性以及味道和气味的调节作用。结果发现味觉刺激可激活负责味觉感知中的初级味觉皮层中岛叶和嗅觉皮层嗅结节,前岛叶和与多感觉统合有关的罗兰岛盖以及次级皮层腹外侧前额叶皮层^[23]。动态因果模型分析表明,神经味觉和嗅觉信号整合在前岛叶和罗兰岛盖,这些发现阐明了由液体形式的酸味和气味触发的神经信号如何在脑中相互作用,证明味觉和嗅觉具有整合和协同

作用^[23]。

2 Otop1 受体介导的酸味信号传导机制

酸敏感离子通道(Acid-sensing ion channels, ASICs)、超极化激活的环核苷酸门控(Cyclic nucleotide-gated channels, HCN)通道和 PKD2L1 被认为是酸味候选受体。早期的报告假定 ASICs 是酸味受体^[24],而这些通道的抑制并不影响酸反应。ASICs 基因失活时,对离体 TRCs 的酸反应没有影响,小鼠味蕾中没有检测到 ASICs 的 mRNA 的表达,因此 ASICs 不再被认为是酸味受体^[25]。小鼠 TRCs 中检测到对酸性溶液敏感的超极化激活电流,也可对内向电流的酸性刺激作出反应,而没有证据表明 HCN 通道在酸味传导中是必不可少的^[26-27]。PKD2L1 及其伴侣分子 PKD1L3 作为 TRP 异源二聚体,也被提为酸味的潜在候选受体^[28],该二聚体在酸味感受器 III 型 TRCs 中表达^[29],这进一步支持了该二聚体是酸味受体的观点。Huang 等^[14]发现敲除了 PKD2L1⁺的动物,其鼓索神经不再对酸刺激产生反应。Nelson 等^[30]敲除 PKD2L1 和 PKD1L3 通道后仅轻微减弱了神经对酸刺激的反应。PKD2L1 的缺失虽减少酸反应,但未完全消除酸反应,而 PKD1L3 的缺失对酸反应没有影响。这些数据表明,PKD2L1/PKD1L3 二聚体虽不是酸味受体,但在酸味感知中仍能发挥作用。

Otopetrin (Otop)是质子门控通道蛋白,包含 Otop1、Otop2 和 Otop3 3 类,其中在味觉系统中表达的 Otop1 被认为是哺乳动物的酸味受体。Otop 通道蛋白还在脊椎动物的前庭和消化系统中表达^[31],最初 Otop1 被发现参与前庭系统的保持平衡,感知重力和肢体方向,是耳石形成所必需的物质基础^[32],而其突变会导致前庭系统紊乱^[33]。Otop1 也在脂肪组织中表达^[34],而 Otop2 主要在结肠中表达^[35]。

2.1 Otop1 的结构

Otop1 是立方体形状的同源二聚体,尺寸约为 70 Å×50 Å×50 Å,含有 12 个跨膜区段(S1~S12),分为结构相似的氨基(N)和羧基(C)结构域,在同源二聚体排列中,2 个亚基的 N 和 C 结构域占据围绕中心轴的 4 个象限,形成伪四聚体结构^[36-37]。目前已解析出人类 Otop1 通道(图 1a~1c)和斑马鱼

Otop1(图 1d)的结构模型。Li 等^[36]发现 S5-S6 环中残留的 H229 可参与 Otop1 的质子传感, S11-S12 环中的残基 D570 可调节质子渗透到 C 域形成的孔中, 这 2 个环在结构和功能上都对 Otop1 通道至关重要。此外, Tian 等^[38]发现 Otop1 通道可被细胞外碱性物质直接激活。值得注意的是, Otop1 分别通过细胞外酸和碱的刺激双相介导质子流入和

流出。S5-S6 和 S11-S12 接头处的 K221 和 R554 突变虽显著降低了其对碱的亲合力, 但不影响其对酸刺激的反应, 表明 Otop1 的酸活化和碱活化由不同的结构域负责^[38]。在碱激活的 Otop1 中, H⁺的选择性明显高于酸激活的 Otop1, 进一步表明这 2 种激活可能是独立的门控过程^[38]。

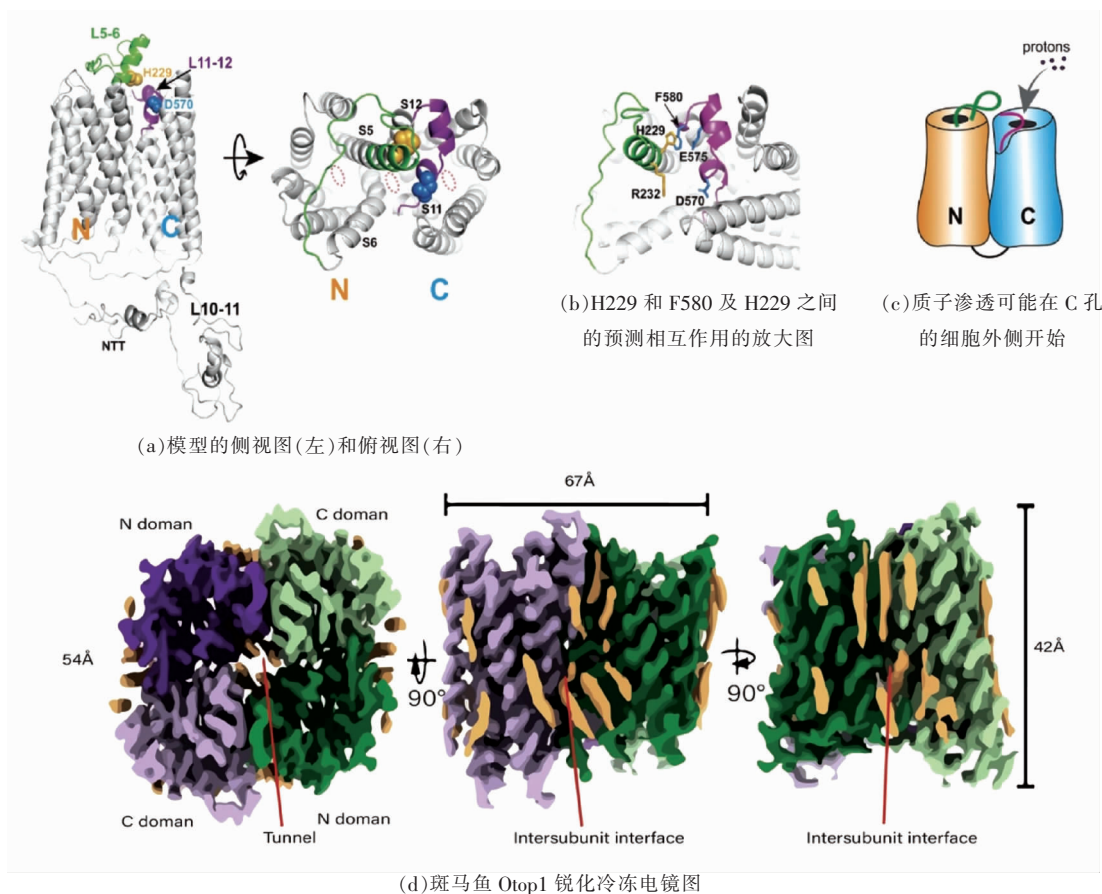


图 1 人 Otop1 通道的结构模型^[36]和斑马鱼 Otop1 锐化冷冻电镜图^[37]

Fig.1 Structural model of the human Otop1 channel^[36] and zebrafish Otop1 sharpened cryo-EM maps^[37]

2.2 Otop1 的功能

早期的研究发现了被质子激活且可通过其它阳离子引起细胞去极化的离子通道。关键的是在 PKD2L1⁺ TRCs 中发现了对细胞外酸化有反应的 Zn²⁺敏感的质子电导^[39], 这表明酸味的传导可能是由质子通道介导完成。Tu 等^[40]从酸味受体是一种新的质子通道的前提出发, 通过对小鼠 TRCs 进行转录组分析, 筛选候选基因, 确定了前庭系统中重力感应性耳鼻咽喉形成所需的蛋白质 Otop1 是质

子选择性离子通道。这项突破性的研究证明了当细胞外 pH 值降低时, Otop1 的表达会产生 Zn²⁺敏感电流。值得注意的是, 对 Zn²⁺敏感的 Otop1 在 III 型 TRCs 中含量丰富, 这是 H⁺传导所必需的^[40]。Otop1 具有质子特异性, 对 Na⁺、Cs⁺、Li⁺或 K⁺没有明显的透过性。Tu 等^[40]的研究揭示了 Otop1 更广泛的作用, 为酸味新的候选受体确定提供了强有力的证据, 对味觉系统中的酸味传感机制研究至关重要。

Otop1 在异型细胞中表达时,可发挥酸味感知受体的质子选择离子通道作用。Teng 等^[41]采用 *Otop1* 基因失活小鼠(*Otop1*-KO)测试了 Otop1 对味觉细胞和味觉神经酸反应的贡献。发现 *Otop1*-KO 小鼠的 III 型 TRCs 中,pH 值不随细胞外 pH 值变化,中等酸性刺激不会引发细胞产生动作电位,味觉神经反应对柠檬酸和盐酸刺激会明显减弱;这表明,Otop1 质子通道在小鼠味觉系统的酸检测中起关键作用^[41]。Zhang 等^[19]假设 TRCs 中的酸味反应与体感系统协同工作,以调节酸味驱动的味觉行为。为验证这一猜想,研究团队选择对 7 个候选膜受体和离子通道进行基因敲除,其中敲除 *Otop1* 的小鼠有明显的酸味感知损伤,而对其它味觉反应没有影响。为进一步验证猜想,研究团队将 *Otop1* 基因敲入甜味受体 T1R3 的位点(T1R3-*Otop1*),使其在甜味 TRCs 中表达;结果显示 T1R3-*Otop1* 敲入的甜味 TRCs 不仅对甜味物质刺激有反应,还可被酸刺激激活^[19]。这些 Otop1 功能的丧失和获得试验,证实了 Otop1 是酸味感知受体。

此外,在秀丽隐杆线虫中,有 8 个 Otop 同源基因,通过在 HEK 293 T 细胞中的异源表达,Li 等^[42]发现 *Otop1* 可以在没有常规阳离子的 NMDG⁺ 溶液中被酸激活,产生内向电流,并且可以被 Zn⁺ 阻断。通过 CRISPR-Cas9 方法构建的一系列 Otop 单基因突变并不影响多模态感觉神经元对酸刺激或酸回避行为的钙反应,这表明 Otop 通道可能在物种之间具有不同的功能,线虫 Otop 是进化上保守的酸敏感质子通道。

2.3 III 型 TRCs 中 Otop1 受体介导的酸味信号传导通路

在 III 型 TRCs 表面 Otop1 质子选择性离子通道的介导下,酸味物质解离出的 H⁺ 进入细胞导致胞内 pH 值降低,从而阻断 K⁺ 通道(Inwardly-rectifying potassium channel 2.1, Kir2.1),该电导可以使细胞充分去极化并打开电压门控 Na⁺ 通道(Voltage gated sodium channel, VGSC),从而驱动动作电位(Action potential, AP)产生^[43],AP 打开电压门控 Ca²⁺ 通道 VGCC,导致酸味的神经递质释放,激活传入神经纤维(图 2c)。

2.3.1 阻断 Kir2.1 增强细胞去极化 在 III 型 TRCs 中,Kir2.1 对 pH 值敏感。Ye 等^[44]将 Kir2.1 确

定为 III 型 TRCs 中的酸敏感 K⁺ 通道,并通过组织特异性敲除 *Kcnj2* 基因验证了其对酸味传导的贡献。研究表明,III 型 TRCs 的敏感性不是由 Kir2.1 的特定表达赋予的,而是由相对较小的电流赋予的,这使得细胞对胞内 pH 值的变化非常敏感^[44]。与 K⁺ 电流在放大感官反应中的作用一致,H⁺ 通过 Otop1 电导内流,使得细胞内的 pH 值降低,从而抑制由 Kir2.1 通道介导的 pH 值(pHi)敏感的静息电位,产生 Kir2.1 电流的瞬时抑制,从而增强去极化^[44]。在 Otop1 和 Kir2.1 通道的共同作用下,酸刺激转化为膜电位去极化,触发动作电位,激活电压门控 Ca²⁺ 通道,在与味觉神经元连接的突触上释放 Ca²⁺ 依赖的胞外神经递质。II 型细胞也有 Kir2.1 电流,这解释了它们对细胞内酸化的反应,虽然它们比 III 型 TRCs 大,但 III 型 TRCs 的高输入电阻可导致更强的去极化。在既定的 pH 值下,弱酸被认为比强酸更酸,这可能是因为弱酸的质子化形式可以穿透质膜并在细胞质中释放 H⁺,导致细胞内额外的酸化^[26]。

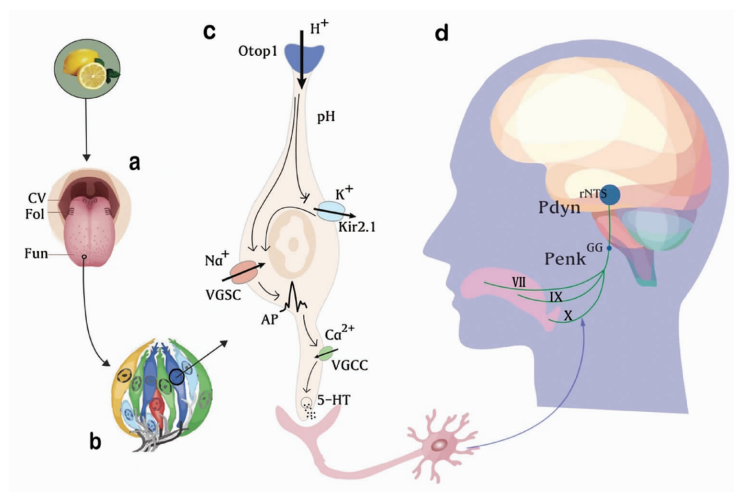
2.3.2 释放酸味的神经递质 5-HT III 型 TRCs 释放血清素(5-Hydroxytryptamine, 5-HT),释放的 5-HT 通过激活味觉神经上的 5-HT₃ 受体来响应酸性促味剂的刺激。有证据表明,5-HT 在 III 型 TRCs 中起着神经递质的作用。Larson 等^[45]调查了味觉传入神经是否表达功能性 5-HT₃ 受体,研究结果表明,体内对 5-HT₃ 受体的药理阻断或 5-HT₃ 受体的遗传缺失均会减少味觉神经对酸和其它味觉刺激的反应。III 型 TRCs 释放的 5-HT 通过 5-HT₃ 受体激活味觉神经纤维,占神经味觉反应的很大一部分。Stratford 等^[46]的研究结果显示,5-HT_{3A}GFP 小鼠表达 5-HT₃ 的神经纤维优先接触 III 型 TRCs,并接受突触接触,这些表达 5-HT₃ 的神经纤维终止于孤束核(Nucleus of the solitary tract, NTS)受限的中央外侧部分。在酸的味觉刺激过程中,III 型 TRCs 释放的 5-HT 会直接激活支配这些细胞的味觉纤维上的 HTR_{3A} 受体^[46]。研究表明,转基因小鼠表达 5-HT₃ 受体膝状神经节的一个子集,可支配 III 型 TRCs,其中 5-HT_{3A} 启动子驱动 GFP 的表达,III 型 TRCs 释放 5-HT 以响应酸性味觉,激活味觉神经上的 5-HT₃ 受体^[46]。酸味信息的传播涉及 III 型 TRCs 和表达 5-HT₃ 的传入

神经纤维之间的通信,这些传入神经纤维投射到NTS的受限部分,与初级味觉核中味觉质量信息的粗略映射一致^[46]。味蕾的激活会触发多种神经递质的释放,包括ATP和5-HT。Ⅲ型TRCs直接响应酸性刺激,间接响应苦味和甜味刺激,释放5-HT。这些结果支持了5-HT神经传递在外周酸感味觉系统中的作用以及该系统与脑干初级味觉核的味觉质量特异性映射^[46]。

2.4 通过Otop1受体从外周向中枢传递酸味信息

酸味感知在脑干中由专门的神经元簇传递,TRCs识别的酸味信息由支配味蕾的膝状神经节或者岩神经节的外周感觉神经元传递并投射到rNTS,以触发厌恶行为。Zhang等^[19]对来自膝状神经节(Geniculate ganglion, GG)的800个神经元进行单细胞RNA测序,并对P2rx3表达进行了预选,表征了5个Phox2b阳性簇中的每个神经元特征^[19,47]。将遗传编码的钙指示剂GCaMP6s表达达到由前脑啡肽(Proenkephalin, Penk)标记的GG簇中,并进行活体动物Ca²⁺成像观测,发现Penk特异性地响应酸性刺激,最终将Penk表达神经元定义为酸响应群体^[19]。由前强啡呔原(Prodynorphin, Pdyn)神经元接收来自Penk神经元的酸味信

号^[19]。Zhang等^[19]证实了rNTS是不同味觉的整合中心。Penk由驱动GCaMP6选择性响应酸味刺激的Pdyn-Cre构建体标记,这些反应呈剂量依赖性,且对酸刺激具有高度特异性^[19,48-49]。此外,Zhang等^[19]探究了在Otop1敲除的背景下,rNTS中Pdyn阳性神经元的刺激反应;发现即使激光激活仅与水的呈递相关,实验动物也能准确地将rNTS中表达PdynrNTS的神经元的刺激报告为酸性刺激;结果表明,Pdyn阳性神经元中的所有酸味活动均依赖于Ⅲ型TRCs中的Otop1受体^[19]。总之,这些结果描述了酸味信息如何通过专用的酸味感受细胞从舌传递到脑:Otop1-Penk^{GG}-Pdyn^{rNTS}(图2d)。在啮齿动物中,rNTS味觉神经元在味觉信号到达丘脑腹后内侧核(Ventroposterior medial nucleus of the thalamus, VPMpc)之前投射到臂旁核(Parabrachial nucleus, PBN)^[50]。在灵长类动物中,rNTS神经元直接投射到VPMpc,然后味觉纤维从VPMpc投射到岛叶中的初级味觉皮层(Primary gustatory cortex, GC)^[51]。目前,PBN-VPMpc-GC的酸响应神经元尚未被发现,酸味信息如何在脑中继续传递和处理还有待进一步研究。



注:a. 舌头和味觉乳头;b. 味觉细胞感受器;c. 酸味Otop1受体介导的信号通路;d. 从外周到中枢的酸味通路:Otop1-Penk^{GG}-Pdyn^{rNTS}。

图2 酸味传导途径

Fig.2 Sour taste conduction pathway

3 影响酸味感知的因素

3.1 特定饮食对酸味感知的影响

Jalil Mozdehi等^[52]系统评估了在饮食上遵循

素食、纯素食或杂食的个体味觉敏感性差异,结果表明各饮食组甜味、咸味、酸味、金属味或鲜味的检测阈值没有显著性差异^[53]。三叉神经感知和味

觉感知在食物消耗期间存在交互作用。Su 等^[54]对具有不同辛辣食物消耗频率的个体进行了酸味敏感性评估,发现长期习惯性食用辛辣食物对酸味感知无影响。Mao 等^[55]探索了蔗糖-柠檬酸混合物的协同作用和拮抗作用,发现柠檬酸增加了蔗糖的绝对阈值,且蔗糖也增加了柠檬酸的绝对阈值。Chaaban 等^[56]通过比较摄入具有明显感官味道特征的膳食后个体对甜、咸、酸、苦、脂肪和辛辣的餐后欲望评级,发现个体在摄入含盐膳食或组合的甜咸膳食后对酸味食物的期望显著增加。

3.2 不同个体间的酸味感知差异

据报道,拥有不同血统的个体间味觉敏感性存在差异。Chen 等^[57]探究了美国和中国成年人之间味觉感知的个体差异,采用可自我管理的无水测试,由受试者对含有 4 种干燥浓度的蔗糖、柠檬酸、NaCl、咖啡因和谷氨酸钠中的一种单体纤维素垫进行口服测试,考察受试者是否感知到甜、酸、咸、苦、肉汤味或无味觉。结果显示美国受试者正确识别咖啡因的苦味和柠檬酸的酸味能力优于中国受试者^[57]。已有足够的证据表明,唾液的分泌和功能特性影响食物口腔加工过程中鼻后嗅觉、味觉和质地的感知。Zhang 等^[58]评估了唾液缓冲能力不同的个体对酸味的感知,感官分析表明,唾液缓冲能力较高的参与者认为柠檬酸浓度增加时感觉到的酸味增加较少。赵冰洁等^[59]研究了年龄和性别对大量健康中国受试者味觉功能的影响,发现不同年龄组对酸和苦的感知敏感性存在显著差异。人肥胖相关的 $\beta 2$ -肾上腺素能受体 *ADRB2* 基因中 Gly16Arg 的多态性(包括 GG/GC/CC 基因型)与食物偏好相关^[60]。Narita 等^[60]的研究表明女性 GG 组对酸味食物的偏好高于 CC 组,GG 组对高脂肪甜食的偏好高于所有受试者对低脂甜食的偏好。

3.3 酸味与质地、形状、颜色、温度之间的跨模态对应关系

近年来,人们越来越意识到不同感知方式对味觉产生的影响。Pistolas 等^[61]的味觉试验发现,酸脆样品被认为比酸软样品更酸,而由于松脆和酥脆的概念可能混淆,造成酸味和松脆质地之间存在更复杂的联系,揭示了味觉感知中跨模态现象与味觉对应的复杂性。Juravle 等^[62]评估了与每种

形状对应的味道,发现酸味通常与棱角分明的形状相匹配。Spence 等^[63]对颜色和基本味觉之间的跨模态对应关系的研究进行了汇总,结果显示酸味与绿色、黄色有较强的对应关系。Motoki 等^[64]的研究调查了温度-味觉的对应关系,结果表明温度词(凉爽)与酸味相匹配。Nachtigal 等^[65]探讨了温度对咸和酸刺激所产生的味觉和化学感觉的影响,结果表明阈上浓度的氯化钠和柠檬酸对在舌尖上产生的烧灼感、刺痛感和咸味、酸味的感知强度没有显著影响,阈上咸味和酸味的感知与温度无关,热对短暂暴露于氯化钠和柠檬酸产生的感官刺激只有微弱的影响。



图 3 影响酸味感知的因素

Fig.3 Factors affecting the sour taste perception

3.4 疾病影响酸味感知

3.4.1 疾病引发的酸味味觉功能障碍 味觉是影响个人食物偏好和饮食习惯最重要的因素之一^[66]。近年来,味觉功能及其与肥胖、糖尿病等疾病关系的研究日益受到关注^[67]。Catamo 等^[68]评估了 1 型糖尿病年轻患者和健康对照组的味觉识别能力,结果显示 1 型糖尿病患者识别柠檬酸酸味的能力显著降低。Hartman-Petrycka 等^[69]评估了高压氧疗法(Hyperbaric oxygen therapy, HBOT)对糖尿病足溃疡患者的味觉感知和食物偏好的影响,发现高压氧舱会导致对酸味的敏感性增加。超重和肥胖受试者对酸味的敏感性低于正常体重受试者^[70]。

Rurgo 等^[71]的研究表明袖状胃切除术引起的体重减轻虽然并不影响正确识别基本味道的整体能力,但会导致味觉强度显著增加,其中对酸和苦味觉强度的影响更大。Mantovani 等^[72]表示味觉功能障碍可能是神经认知障碍的潜在跨疾病化学感觉生物标志物,他们系统地回顾了病例对照,发现阿尔茨海默病患者的总体味觉阈值和酸味识别评分更差,患有轻度认知障碍的帕金森病患者的味觉试纸测试(Taste strips test, TST)总体评分和酸味感知能力显著低于未患有认知障碍的帕金森病患者。Skarzynski 等^[67]观察到植入人工耳蜗后的患者可能患有短暂的味觉障碍,导致生活质量下降。Gokhroo 等^[73]评估了口腔黏膜下纤维化患者的味觉改变情况,结果显示其识别酸味的能力有所下降。Yusuf 等^[74]发现慢性肾脏疾病(Chronic kidney disease, CKD)患者存在甜、酸、苦和咸的特定味觉模式功能障碍。

3.4.2 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)对酸味感知的影响 味觉和嗅觉障碍是 COVID-19 感染的常见症状^[75]。Catton 等^[76]的研究表明 COVID-19 感染者味觉和嗅觉丧失的严重程度与感染的持续时间密切相关。与其它味觉相比,咸味感知所受影响并不严重,鲜味感知所受影响更严重。Cazzolla 等^[77]的研究表示中、轻度 COVID-19 患者的酸咸感知无显著性差异。Karmous 等^[78]对感染 COVID-19 的突尼斯患者进行了 4 种基本味觉的阈值评估,发现与轻微或中度的患者相比,重度 COVID-19 患者的酸味和苦味评分显著降低,酸味的丧失是突尼斯中 COVID-19 患者的主要味觉变化。Gupta 等^[79]对拉贾斯坦邦西部的新冠肺炎阳性患者进行了嗅觉丧失和味觉丧失的观察,结果表明味觉丧失者中 100% 的人酸咸感知丧失。

3.4.3 维生素 C 缺乏影响酸味感知 Yasuo 等^[80]使用骨源性疾病(Osteogenic disorder shionogi, ODS)大鼠进行行为和神经实验,调查了维生素 C(Vitamin C, VC)缺陷 ODS 大鼠对酸味溶液的偏好情况。结果表明,ODS 大鼠对 3 mmol/L 柠檬酸的偏好评分有所增加,在 VC 缺乏期间减少对柠檬酸味道的厌恶性可能涉及减弱鼓索神经对酸的反应,VC 缺乏导致外周神经对酸的敏感性发生变化^[80]。动物通过酸味感知来避免摄入变质发酸的

食物,并选择含有维生素和矿物质的食物。Yasuo 等^[81]为了进一步研究 VC 缺乏期间对酸味物质的反应,对缺乏 VC 合成能力的 ODS 大鼠进行了行为、神经、解剖和分子生物学实验,发现 VC 缺陷期间,大鼠对酸味溶液(VC、柠檬酸、乙酸、酒石酸和盐酸)的偏好得分和舔合率显著增加。以脊索鼓膜神经记录评估缺乏 VC 和充满 VC 的大鼠对有机酸的味觉反应,发现缺乏 VC 的大鼠对柠檬酸、乙酸和酒石酸的神经反应明显降低^[81]。VC 缺乏症可减少对酸的回避并降低鼓索神经对酸的反应,此外,还降低了菌状乳头味蕾细胞中的一些味觉相关基因水平,而某些假定的酸味受体 mRNA 表达不受 VC 缺乏的影响^[81]。

3.4.4 偏好酸味的饮食行为与自闭症的关系 患有自闭症谱系障碍的个体表现出非典型的味觉感知和饮食行为。Chen 等^[82]探讨了日本人的自闭症特征、味觉偏好、味觉感知与饮食行为之间的关系,结果显示,具有较高自闭症特征的人倾向于具有更挑剔的选择性饮食行为,该行为与酸味偏好和余味敏感性相关,喜欢酸味的人往往有较少的选择性饮食行为。

3.4.5 酸味刺激对神经活动的影响 味觉刺激可增强吞咽相关的大脑区域的神经活动,相似味觉特征对其可产生差异影响^[83]。Dietsch 等^[83]发现不同模式的血氧水平依赖性(Blood oxygen level-dependent, BOLD)信号可通过味觉特征被记录。与无味试验相比,酸甜和酸味的溶液试验会引起 BOLD 增加,而柠檬和橙子试验导致 BOLD 减少。尽管柠檬、橙子和酸甜溶液中柠檬酸和甜味剂的浓度相同,但这一结果仍然存在。

4 结语与展望

哺乳动物通过味觉系统及躯体感觉系统传递酸味信息,由Ⅲ型 TRCs 感知可知,酸味反应依赖于 Otop1 蛋白受体介导。Otop1 离子通道对质子有完美的选择性,酸味物质中解离出的 H⁺可通过 Otop1 内流,引导内向去极化电流,产生动作电位,释放神经递质。味蕾的激活会触发几种神经递质的释放,包括 ATP 和 5-HT,Ⅱ型 TRCs 的神经递质是 ATP,Ⅲ型 TRCs 通过释放 5-HT 来响应酸性物质的存在,而对 5-HT₃ 受体的药理阻断或 5-

表 1 疾病对酸味感知的影响

Table 1 The effect of disease on the perception of sour taste

疾病	对酸味感知的影响	参考文献
1 型糖尿病	识别柠檬酸酸味的能力显著降低	[68]
糖尿病足溃疡	高压氧疗法会导致对酸味的敏感性增加	[69]
袖状胃切除	体重减轻后酸味觉强度显著增强	[71]
阿尔茨海默病	酸味识别评分差	[72]
帕金森病	有认知障碍的帕金森病患者酸味评分显著降低	[72]
人工耳蜗植入	在准确识别酸味方面存在明显的问题	[67]
口腔黏膜下纤维化	识别酸味的能力有所下降	[73]
慢性肾脏疾病	存在甜、酸、苦和咸的特定味觉模式功能障碍	[74]
中、轻度 COVID-19	酸咸感知无显著性差异	[77]
重度 COVID-19	酸味评分显著降低	[78],[79]
VC 缺乏	VC 缺乏期间减少对柠檬酸味道的厌恶性	[80],[81]
自闭症	选择性饮食行为与酸味偏好和余味敏感性相关,喜欢酸味的人往往有较少的选择性饮食行为	[82]

HT₃ 受体的遗传缺失并不能完全消除味觉神经对酸的反应,ATP 是否可作为一种酸味的神经递质传递信号还尚未可知。味觉和躯体感觉系统对酸味的感知如何相互作用以调节酸味驱动的味觉行为以及三叉神经中的酸反应受体均尚未确定。PLC β 3/IP3R1 信号通路介导 BR 细胞对酸、甜、苦和鲜味刺激作出反应的具体机制尚未明确,未来仍需对这些新发现的细胞信号通路进行深入研究。

参 考 文 献

- Discrimination of taste qualities among mouse fungiform taste bud cells: Discrimination of taste qualities among taste cells[J]. *The Journal of Physiology*, 2009, 587(18): 4425-4439.
- [6] WILSON C E, VANDENBEUCH A, KINNAMON S C. Physiological and behavioral responses to optogenetic stimulation of pkd2l1⁺ type III taste cells[J]. *eNeuro*, 2019, 6(2): 0107-0119.
- [7] VANDENBEUCH A, WILSON C E, KINNAMON S C. Optogenetic activation of type III taste cells modulates taste responses[J]. *Chemical Senses*, 2020, 45(7): 533-539.
- [8] CHANDRASHEKAR J, YARMOLINSKY D, VON BUCHHOLTZ L, et al. The taste of carbonation[J]. *Science*, 2009, 326(5951): 443-445.
- [9] OKA Y, BUTNARU M, VON BUCHHOLTZ L, et al. High salt recruits aversive taste pathways[J]. *Nature*, 2013, 494(7438): 472-475.
- [10] ZOCCHI D, WENNEMUTH G, OKA Y. The cellular mechanism for water detection in the mammalian taste system[J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(7): 927-933.
- [11] WANG Y Y, CHANG R B, ALLGOOD S D, et al. A trpa1-dependent mechanism for the pungent sensation of weak acids[J]. *Journal of General Physiology*, 2011, 137(6): 493-505.
- [12] DUTTA BANIK D, BENFEY E D, MARTIN L E, et al. A subset of broadly responsive type III taste
- [1] ROPER S D, CHAUDHARI N. Taste buds: Cells, signals and synapses [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18(8): 485-497.
- [2] KUMARI A, ERMILOV A N, GRACHTCHOUK M, et al. Recovery of taste organs and sensory function after severe loss from Hedgehog/Smoothed inhibition with cancer drug sonidegib[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(48): E10369-E10378.
- [3] LIMAN E R, ZHANG Y V, MONTELL C. Peripheral coding of taste[J]. *Neuron*, 2014, 81(5): 984-1000.
- [4] HUANG A L, CHEN X, HOON M A, et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection[J]. *Nature*, 2006, 442(7105): 934-938.
- [5] YOSHIDA R, MIYAUCHI A, YASUO T, et al.

- cells contribute to the detection of bitter, sweet and umami stimuli[J]. *PLoS Genetics*, 2020, 16(8): e1008925.
- [13] HACKER K, LASKOWSKI A, FENG L, et al. Evidence for two populations of bitter responsive taste cells in mice[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2008, 99(3): 1503–1514.
- [14] MATSUMOTO K, YAMABA R, INOUE K, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channel regulates vascular endothelial permeability during colonic inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis: Endothelial trpv4 regulates colon inflammation[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175(1): 84–99.
- [15] BOULAIS N, PENNEC J P, LEBONVALLET N, et al. Rat merkel cells are mechanoreceptors and osmoreceptors[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7759.
- [16] MATSUMOTO K, OHISHI A, IWATSUKI K, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 mediates sour taste sensing via type III taste cell differentiation[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 6686.
- [17] MATSUMOTO K, KATO S. Physiological and pathophysiological roles of TRPV4 channel in gastrointestinal tract[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2019, 154(3): 92–96.
- [18] YARMOLINSKY D A, PENG Y, POGORZALA L A, et al. Coding and plasticity in the mammalian thermosensory system[J]. *Neuron*, 2016, 92(5): 1079–1092.
- [19] ZHANG J, JIN H, ZHANG W Y, et al. Sour sensing from the tongue to the brain[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 392–402.
- [20] STRATFORD J M, THOMPSON J A, FINGER T E. Immunocytochemical organization and sour taste activation in the rostral nucleus of the solitary tract of mice[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2017, 525(2): 271–290.
- [21] USOSKIN D, FURLAN A, ISLAM S, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing[J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(1): 145–153.
- [22] CHEN K, KOGAN J F, FONTANINI A. Spatially distributed representation of taste quality in the gustatory insular cortex of behaving mice[J]. *Current Biology*, 2021, 31(2): 247–256.e4.
- [23] SUEN J L K, YEUNG A W K, WU E X, et al. Effective connectivity in the human brain for sour taste, retronasal smell, and combined flavour[J]. *Foods*, 2021, 10(9): 2034.
- [24] LIN W, OGURA T, KINNAMON S C. Acid-activated cation currents in rat vallate taste receptor cells[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2002, 88(1): 133–141.
- [25] TURNER H N, LIMAN E R. The cellular and molecular basis of sour taste[J]. *Annual Review of Physiology*, 2022, 84: 41–58.
- [26] RICHTER T A, CAICEDO A, ROPER S D. Sour taste stimuli evoke Ca^{2+} and pH responses in mouse taste cells[J]. *The Journal of Physiology*, 2003, 547(2): 475–483.
- [27] SUKUMARAN S K, LEWANDOWSKI B C, QIN Y, et al. Whole transcriptome profiling of taste bud cells[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 7595.
- [28] ISHII S, MISAKA T, KISHI M, et al. Acetic acid activates PKD1L3–PKD2L1 channel—a candidate sour taste receptor[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 385(3): 346–350.
- [29] HORIO N, YOSHIDA R, YASUMATSU K, et al. Sour taste responses in mice lacking PKD channels[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20007.
- [30] NELSON T M, LOPEZJIMENEZ N D, TESSAROLLO L, et al. Taste function in mice with a targeted mutation of the PKD1L3 gene[J]. *Chemical Senses*, 2010, 35(7): 565–577.
- [31] TENG B, KAPLAN J P, LIANG Z, et al. Structural motifs for subtype-specific pH-sensitive gating of vertebrate Otopetrin proton channels[J]. *eLife*, 2022, 11(8): e77946.
- [32] KHAN S I, DELLA SANTINA C C, MIGLIACCIO A A, et al. Angular vestibuloocular reflex responses in Otop1 mice. I. Otolith sensor input is essential for gravity context-specific adaptation[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2019, 121(6): 2291–2299.
- [33] HURLE B. Non-syndromic vestibular disorder with otoconial agenesis in tilted/mergulhador mice caused by mutations in Otopetrin 1[J]. *Human Molecular Genetics*, 2003, 12(7): 777–789.
- [34] WANG G X, CHO K W, UHM M, et al. Otopetrin 1 protects mice from obesity-associated metabolic dysfunction through attenuating adipose tissue inflammation[J]. *Diabetes*, 2014, 63(4): 1340–1352.
- [35] LOW E N D, MOKHTAR N M, WONG Z, et al.

- Colonic mucosal transcriptomic changes in patients with long-duration ulcerative colitis revealed colitis-associated cancer pathways[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, 13(6): 755–763.
- [36] LI B, WANG Y, CASTRO A, et al. The roles of two extracellular loops in proton sensing and permeation in human Otop1 proton channel[J]. *Communications Biology*, 2022, 5(1): 1110.
- [37] SAOTOME K, TENG B, TSUI C C A, et al. Structures of the Otopetrin proton channels Otop1 and Otop3[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2019, 26(6): 518–525.
- [38] TIAN L F, ZHANG H, YANG S L, et al. Vertebrate Otop1 is also an alkali-activated channel[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 26.
- [39] CHANG R B, WATERS H, LIMAN E R. A proton current drives action potentials in genetically identified sour taste cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(51): 22320–22325.
- [40] TU Y H, COOPER A J, TENG B, et al. An evolutionarily conserved gene family encodes proton-selective ion channels[J]. *Science*, 2018, 359(6379): 1047–1050.
- [41] TENG B, WILSON C E, TU Y H, et al. Cellular and neural responses to sour stimuli require the proton channel Otop1[J]. *Current Biology: CB*, 2019, 29(21): 3647–3656.
- [42] LI S, AL-SHEIKH U, CHEN Y, et al. Nematode homologs of the sour taste receptor Otopetrin 1 are evolutionarily conserved acid-sensitive proton channels[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1133890.
- [43] BUSHMAN J D, YE W, LIMAN E R. A proton current associated with sour taste: Distribution and functional properties[J]. *The FASEB Journal*, 2015, 29(7): 3014–3026.
- [44] YE W, CHANG R B, BUSHMAN J D, et al. The K⁺ channel KIR2.1 functions in tandem with proton influx to mediate sour taste transduction[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(2): E229–E238.
- [45] LARSON E D, VANDENBEUCH A, VOIGT A, et al. The role of 5-HT₃ receptors in signaling from taste buds to nerves[J]. *Journal of Neuroscience*, 2015, 35(48): 15984–15995.
- [46] STRATFORD J M, LARSON E D, YANG R, et al. 5-HT_{3A}-driven green fluorescent protein delineates gustatory fibers innervating sour-responsive taste cells: A labeled line for sour taste?[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2017, 525(10): 2358–2375.
- [47] D'AUTRÉAUX F, COPPOLA E, HIRSCH M R, et al. Homeoprotein Phox2b commands a somatic-to-visceral switch in cranial sensory pathways[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(50): 20018–20023.
- [48] KRASHES M J, SHAH B P, MADARA J C, et al. An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger[J]. *Nature*, 2014, 507(7491): 238–242.
- [49] YARMOLINSKY D A, ZUKER C S, RYBA N J P. Common sense about taste: From mammals to insects[J]. *Cell*, 2009, 139(2): 234–244.
- [50] CARLETON A, ACCOLLA R, SIMON S A. Coding in the mammalian gustatory system[J]. *Trends in Neurosciences*, 2010, 33(7): 326–334.
- [51] TOKITA K, INOUE T, BOUGHTER J D. Afferent connections of the parabrachial nucleus in C57BL/6J mice[J]. *Neuroscience*, 2009, 161(2): 475–488.
- [52] JALIL MOZHDEHI F, ABEYWICKREMA S, BREMER P J, et al. Comparing taste detection thresholds across individuals following vegan, vegetarian, or omnivore diets[J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2704.
- [53] NUVOLI C, FILLION L, LACOSTE GREGORUTTI C, et al. Comparison of sensitivity to taste and astringency stimuli among vegans and omnivores[J]. *Physiology & Behavior*, 2023, 262(4): 114092.
- [54] SU T, GAO X, LI H J, et al. Frequent spicy food consumption is associated with reduced capsaicin and salty taste sensitivity but unchanged sour taste or intranasal trigeminal sensitivity[J]. *Food Quality and Preference*, 2022, 96(2): 104411.
- [55] MAO Y Z, TIAN S Y, QIN Y M, et al. Sensory sweetness and sourness interactive response of sucrose-citric acid mixture based on synergy and antagonism[J]. *Npj Science of Food*, 2022, 6(1): 33.
- [56] CHAABAN N, ANDERSEN B V. Sensory specific desires. The role of sensory taste exposure in desire for food with a similar or different taste profile[J]. *Foods*, 2021, 10(12): 3005.
- [57] CHEN J G, REN X Y, YAN H H, et al. Comparison of Chinese and American subjects on the self-administered waterless empirical taste test[J]. *Journal*

- of Sensory Studies, 2022, 37(4): 12745.
- [58] ZHANG D H, JIANG H H, CHEN J S, et al. Buffering capacity of saliva influences the perception of acid-related sensory properties[J]. Food Quality and Preference, 2022, 97(4): 104454.
- [59] 赵冰洁, 王予童, 折宁宁, 等. 无水经验味觉测试(WETT[®])在159名中国健康人群中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(1): 13-19.
- ZHAO B J, WANG Y T, SHE N N, et al. The application of waterless empirical taste test (WETT[®]) in 159 Chinese healthy subjects[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2023, 37(1): 13-19.
- [60] NARITA K, KUDO T, HONG G, et al. Effect of beta 2-adrenergic receptor Gly16Arg polymorphism on taste preferences in healthy young Japanese adults[J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1430.
- [61] PISTOLAS E, WAGEMANS J. Crossmodal correspondences and interactions between texture and taste perception[J]. I-Perception, 2023, 14(2): 204166952311634.
- [62] JURAVLE G, OLARI E L, SPENCE C. A taste for beauty: On the expected taste, hardness, texture, and temperature of geometric shapes[J]. I-Perception, 2022, 13(5): 204166952211209.
- [63] SPENCE C, LEVITAN C A. Explaining crossmodal correspondences between colours and tastes[J]. I-Perception, 2021, 12(3): 204166952110182.
- [64] MOTOKI K, SAITO T, NOUCHI R, et al. Cross-modal correspondences between temperature and taste attributes[J]. Frontiers in Psychology, 2020, 11: 571852.
- [65] NACHTIGAL D, ANDREW K, GREEN B G. Selective effects of temperature on the sensory irritation but not taste of NaCl and citric acid[J]. Chemical Senses, 2019, 44(1): 61-68.
- [66] JEON S, KIM Y, MIN S, et al. Taste sensitivity of elderly people is associated with quality of life and inadequate dietary intake[J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1693.
- [67] SKARZYNSKI P H, WOJCIECHOWSKI M, SKARZYNSKA M B, et al. Sense of taste in patients after cochlear implantation-preliminary study[J]. African Health Sciences, 2021, 21(4): 1801-1807.
- [68] CATAMO E, ROBINO A, TINTI D, et al. Altered taste function in young individuals with type 1 diabetes[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 8: 797920.
- [69] HARTMAN-PETRYCKA M, KNEFEL G, LEBIED-OWSKA A, et al. Taste perception and food preferences in patients with diabetic foot ulcers before and after hyperbaric oxygen therapy[J]. Nutrition & Diabetes, 2022, 12(1): 41.
- [70] FATHI M, JAVID A Z, MANSOORI A. Effects of weight change on taste function; a systematic review[J]. Nutrition Journal, 2023, 22(1): 22.
- [71] RURGO S, CANTONE E, PESCE M, et al. Sleeve gastrectomy-induced body mass index reduction increases the intensity of taste perception's and reduces bitter-induced pleasantness in severe obesity[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(14): 3957.
- [72] MANTOVANI E, ZANINI A, CECCHINI M P, et al. The association between neurocognitive disorders and gustatory dysfunction: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. Neuropsychology Review, (2023-02-20)[2023-05-31]. <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11065-023-09578-3.pdf?pdf=button>.
- [73] GOKHROO A, BHARDWAJ P, CHOWDHARY Z, et al. Comparative evaluation of altered taste perception among oral submucous fibrosis patients[J]. Contemporary Clinical Dentistry, 2021, 12(4): 426.
- [74] YUSUF T, RAJI Y R, LASISI T J, et al. Effect of chronic kidney disease on taste function: A case control study among Nigerian[J]. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2022, 74(S3): 5416-5423.
- [75] SAGAR P, KUMAR R, FATIMA R, et al. Prospective analysis of the chronology of smell and taste dysfunction in COVID-19 positive ENT doctors[J]. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2022, 74(S2): 2917-2922.
- [76] CATTON G, GARDNER A. COVID-19 induced taste dysfunction and recovery: Association with smell dysfunction and oral health behaviour[J]. Medicina, 2022, 58(6): 715.
- [77] CAZZOLLA A P, LOVERO R, SPIRITO F, et al. Evaluation of qualitative and quantitative taste alterations in COVID-19[J]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2023, 23(2): 344-350.
- [78] KARMOUS I, SAYED KHAN A, SAHNOUN I, et al. Loss of sour taste is the striking feature among four basic taste qualities in Tunisian COVID-19 pa-

- tients[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(2): 597.
- [79] GUPTA S, KUMBHAT P, SEERVI M. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19: An observational study in a tertiary care institute of western rajasthan[J]. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 2022, 74(S2): 2930-2934.
- [80] YASUO T, SUWABE T, SAKO N. Behavioral and neural responses to vitamin C solution in vitamin C-deficient osteogenic disorder Shionogi/Shi Jcl-od/od rats[J]. *Chemical Senses*, 2019, 44(6): 389-397.
- [81] YASUO T, NAKAMURA F, SUWABE T, et al. Vitamin C deficiency in osteogenic disorder Shionogi/Shi Jcl-od/od rats: Effects on sour taste preferences, lick rates, chorda tympani nerve responses, and taste transduction elements[J]. *Chemical Senses*, 2023, 48: bjad008.
- [82] CHEN N, WATANABE K, KOBAYAKAWA T, et al. Relationships between autistic traits, taste preference, taste perception, and eating behaviour[J]. *European Eating Disorders Review*, 2022, 30(5): 628-640.
- [83] DIETSCH A M, WESTEMEYER R M, SCHULTZ D H. Brain activity associated with taste stimulation: A mechanism for neuroplastic change?[J]. *Brain and Behavior*, 2023, 13(4): e2928.

Recent Advance on the Otop1 Receptor Involved in Sour Taste Signaling Transmission Mechanism

Wang Shiyu¹, Sun Yuxuan^{1,3}, Liu Qiang¹, Liu Haixia^{1,3}, Chen Rui^{1,3}, Wang Min^{1,3},
Gou Mulan¹, Han Tianlong^{1,3*}, Liu Dengyong^{2*}

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

²Meat Innovation Center of Liaoning Province, Jinzhou 121013, Liaoning

³Liaoning Kazuo Hybrid Wild Boar Science and Technology Backyard, Chaoyang 122305, Liaoning)

Abstract Mammals induce an innate aversive response by sensing H⁺ dissociated from sour substances to prevent the ingestion of harmful substances. Several sour taste candidate receptors have been ruled out over the past decades, only in recent years Otopetrin1 (Otop1) has been identified as a sour taste receptor, and sour taste neurotransmitters and sensing pathways have been discovered. This paper reviewed three sour taste perception pathways, detailing the structure of the Otop1 sour taste receptor and its function. The Otop1 signaling pathway was explained with emphasis on the H⁺ inward flow blocking the inwardly-rectifying potassium channel 2.1 (Kir2.1) to enhance cell depolarization, the release of the activating sour taste neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), and the pathway of sour taste information from the periphery to the centre via. The effects of specific diet, individual differences, transmembrane state perception, and disease on sour taste perception were discussed. The aim was to understand the causes of changes in personal sour taste perception, to provide a theoretical reference for the development of sour foods for different populations and looked forward to future research on unknown signaling pathways in sour taste transmission.

Keywords sour taste; type III taste receptor cells; sour taste perception; Otopetrin1; signal transduction