

# Słodki smak nauki czyli sieć pozaustnych receptorów gorzkiego smaku



Prof. dr hab. n. med.  
Cezary Pałczyński

Prof. dr hab. n. med.  
Piotr Kuna

Klinika Chorób  
Wewnętrznych, Astmy  
i Alergii, UM w Łodzi

Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Piotr Kuna

Sweet taste of research: extraoral bitter taste receptors network

## S U M M A R Y

Bitter taste receptors (TAS2Rs) belong to the superfamily of seven trans-membrane G-protein coupled receptors. TAS2Rs are located in taste buds of the tongue and extraorally. They are widely expressed throughout the body and mediate diverse nontasting roles. Accumulating evidence indicates that TAS2Rs display an important role in innate immunity, especially in the bacterial infection of upper respiratory tract.

Receptory gorzkiego smaku (TAS2Rs) należą do nadrodziny siedmiotrans-błonowych receptorów sprzężonych z białkiem G. Receptory te są umiejscowione w brodawkach smakowych w języku oraz występują poza jamą ustną. Ekspresję pozaustnych TAS2Rs stwierdzono w wielu tkankach i narządach, gdzie pełnią różne funkcje odmienne od percepcji bodźców smakowych. Udowodniono, że TAS2Rs odgrywają istotną rolę w odporności nieswoistej, szczególnie w przypadku infekcji bakteryjnej górnych dróg oddechowych.

Pałczyński C.: Słodki smak nauki czyli sieć pozaustnych receptorów gorzkiego smaku. II. Alergia, 2017, 2; 14-16

## Pozauzne receptory gorzkiego smaku

Smak jest jednym z podstawowych zmysłów służącym do chemicznej analizy składu pokarmu. Przekazywanie informacji do mózgu o wartości odżywczej składników pokarmowych odbywa się poprzez indukcję sygnału pomiędzy substancją a komórkami na których zlokalizowane są receptory smaku (ang. taste receptor-expressing cells – TRCs) w kubkach smakowych jamy ustnej i gardła. Organizm człowieka rozróżnia pięć podstawowych smaków (słony, kwaśny, słodki, gorzki i umami).

Sygnal gorzkiego smaku jest przekazywany za pośrednictwem grupy 25 białek powierzchniowych znanych jako receptory gorzkiego smaku typu 2 (ang. bitter taste-sensing type 2 receptors – TAS2Rs, T2Rs), które należą do rodziny białek receptorowych związanych z białkiem G (ang. G-protein coupled receptor - GPCR). Do tej grupy należą również receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne. Receptory GPCR mają istotne znaczenie dla aktywacji, proliferacji i ukierunkowanej migracji komórek w przebiegu odpowiedzi immunologicznej i zapalenia (1).

Uważa się, że percepcja gorzkiego smaku pełni rolę sygnału ostrzegawczego przed spożyciem substancji toksycznych. Wiele leków jest gorzkich i w związku z tym aktywuje receptory TAS2R. Do takich leków należą np. acetaminofen, ofloksacyna, kolchicina, chlorochina, chinina, hydrokortyzon, noskapina, kwas flufenamowy, haloperidol, kwas kromoglikanowy, metamizol, propylotiouracyl. Tym samym gorzkie leki mogą wpływać na wiele

różnych mechanizmów poprzez działanie plejotropowe via TAS2Rs (2,3).

Receptory gorzkiego smaku są obecne w wielu tkankach i narządach pełniących kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu np. w komórkach neuroendokrynnych układu pokarmowego, komórkach chemoreceptorowych błony śluzowej nosa, nabłonku dróg oddechowych, mózgu, sercu, mięśniach szkieletowych, endometrium, wątrobie i skórze (1,4).

Receptory TAS2R, podobnie jak i inne z grupy GPCR przeważnie ulegają ekspresji w niewielkim stopniu ponieważ wykorzystują bardzo silne wewnątrzkomórkowe mechanizmy przekaźnikowe (1).

TAS2R w układzie oddechowym biorą udział przynajmniej w kilku procesach. Eksperymenty z użyciem mysiego modelu wskazują, że w górnych drogach oddechowych ekspresja TAS2R w komórkach chemoreceptorowych błony śluzowej nosa jest związana z włóknami nerwu trójdzielnego i reguluje odruchy obronne na substancje o działaniu drażniącym. W dolnych drogach oddechowych ich ekspresja w cholinergicznym komórkach rzęskowych wpływa na częstość oddychania u myszy. Komórki ludzkiego nabłonka dróg oddechowych reagują na substancje gorzkie nasileniem ruchu rzęsek, ułatwiając w ten sposób pozbycie się potencjalnych czynników szkodliwych. Ponadto receptory TAS2R zostały zlokalizowane w ludzkich i mysich mięśniach gładkich dróg oddechowych, a gorzkie substancje powodują silną relaksację tych mięśni i rozszerzenie oskrzeli. Wykazano, że aktywacja TAS2R przez ich agonistów (chlorochina, denatonium, sacharyna, chinina) powoduje trzykrotnie silniejszy rozkurcz oskrzeli niż przez stymulację agonista-

## Słowa kluczowe:

receptory gorzkiego smaku, odporność nieswoista, interakcje gospodarz – patogen, infekcja układu oddechowego

## Key words:

bitter taste receptors, innate immunity, host-pathogen interactions, respiratory infections



mi receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych (1,5). Wyniki powyższych badań wskazują, że TAS2R odgrywają istotną rolę w oczyszczaniu dróg oddechowych z gorzkich substancji, w tym o działaniu toksycznym. TAS2R biorą również udział w eliminacji patogenów. Zaobserwowano, że polimorfizm TAS2R w nabłonku zatok przynosowych wywiera silny wpływ na podatność na kolonizację jam zatok przez niektóre gatunki bakterii (6). Obecność TAS2R stwierdzono także na limfocytach krwi obwodowej u chorych z astmą ciężką, a także zjawisko hamowania IgE-zależnej aktywacji mastocytów przez agonistów TAS2R in vitro (7,8). Może to sugerować wpływ TAS2R na stopień ciężkości astmy i przebieg zapalenia alergicznego.

### TAS2R i odporność wrodzona układu oddechowego

Tkanki i organy barierowe, czyli te, które bezpośrednio kontaktują się ze środowiskiem zewnętrznym obejmują układy pokarmowy, oddechowy, moczowo-płciowy i skórę. Są one stale ekspozowane na szkodliwe czynniki mikrobiologiczne i substancje o działaniu toksycznym.

**W ludzkich komórkach urzęsionych wyścielających drogi oddechowe stwierdzono ekspresję TAS2R4, TASR43, TASR46. Ich aktywacja przez gorzkie substancje chemiczne powoduje zwiększenie częstotliwości ruchów rzęsek i przyspiesza oczyszczanie dróg oddechowych z mikroorganizmów i ich produktów.**

W błonie szczytowej i rzęskach komórek nabłonka zatok u człowieka wykryto ekspresję receptorów TAS38R. Receptory te aktywowane przez agonistów lub pochodzące z mikroorganizmów cząsteczki tzw. detekcji - wyczuwania kworum (np. acylowanych laktonów L-homoseryny) powodują wytwarzanie tlenu azotu (1).

Angielski termin „quorum sensing” (sygnalizator zagęszczenia, wyczuwanie kworum) oznacza sposób porozumiewania się pomiędzy bakteriami za pomocą cząsteczek związków chemicznych – autoinduktorów (ang. autoinducers). Np. gdy hodowla bakterii osiągnie odpowiednio duże zagęszczenie aby nie zginąć z braku pokarmu lub w wyniku samozatrucia metabolitami wytwarza substancje chemiczne, które informują bakterie o konieczności zaprzestania rozmnażania – sygnalizator zagęszczenia oznacza przeznaczony do komunikacji system kontroli specyficznych genów w odpowiedzi na gęstość populacji. A zatem bakteryjne kworum oznacza dostateczną liczbę drobnoustrojów do przeprowadzenia określonych procesów – umożliwiła współdziałanie znacznej liczby komórek bakteryjnych celem zapewnienia efektywności działania (9).

Tlenek azotu przejawia własności bakteriobójcze, a także zwiększa częstotliwość ruchu rzęsek w ludzkich komórkach nabłonka zatok poprzez cyklazę guanylową i ścieżkę kinaz białkowych G.

**Cząsteczki detekcji kworum są klasą sygnałów chemicznych regulującą także ekspresję genów bakteryjnych biorących udział w tworzeniu biofilmu. W momencie, gdy stężenie tych cząsteczek jest odpowiednio duże dochodzi do produkcji biofilmu chroniącego mikroorganizmy przed układem immunologicznym gospodarza. Tym samym TAS2R są przypuszczalnie częścią czuciową szybko odpowiadającego układu odporności wrodzonej chroniącego przed formowaniem biofilmu (1,10).**

nym gospodarza. Tym samym TAS2R są przypuszczalnie częścią czuciową szybko odpowiadającego układu odporności wrodzonej chroniącego przed formowaniem biofilmu (1,10).

Tzw. samotne komórki chemosensoryczne (ang. solitary chemosensory cells – SCC) stanowią 1% komórek obecnych na powierzchniach układu oddechowego i są wyposażone w TAS2Rs i ogniwa ścieżki sygnałowej gorzkiego smaku (  $G\alpha$ -gustducyna, fosfolipaza C zależna od fosfatydilinozytolu - PLC $\beta$ 2, receptory przejściowego potencjału podrodziny TRPM5). Stymulacja tych komórek w jamie nosowej myszy za pomocą substancji gorzkich czy też acylowanego laktonu L-homoseryny powoduje uwalnianie acetylocholinę stymulującą peptydergiczne nocyceptywne włókna nerwu trójdzielnego do wydzielania peptydu zależnego od genu kalcytoniny (ang. calcitonine gene-related peptide - CGRP) i substancji P. Skutkuje to inicjacją zapalenia neurogennego celem zahamowania infekcji bakteryjnej. Aktywacja włókien nerwu trójdzielnego powoduje także spadek częstości oddychania na drodze odruchowej zmniejszając w ten sposób zainhalowaną liczbę mikroorganizmów czy też dawkę substancji chemicznych (1,5).

Samotne komórki chemosensoryczne nabłonka zatok przynosowych wykazują ekspresję TAS2R odpowiadających na stymulację denatonium (czwartorzędową zasadą amoniową uznaną za najbardziej gorzką substancję). Receptory te są nieobecne na komórkach urzęsionych zatok (wykazujących ekspresję TAS38R2), co wskazuje na pełnienie przez nie innej roli od wytwarzania tlenu azotu zaobserwowanego w przypadku komórek urzęsionych. Aktywacja TAS2R w SCC generuje z nich wpływ jonów wapnia do komórek otaczających poprzez połączenia jonowo-metaboliczne wywołując sekrecję peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym i  $\beta$ -defensyny, nie wywierając jednak wpływu na częstotliwość pracy rzęsek. Co ciekawe, komórki te wykazują również ekspresję T1R2/3 – receptorów słodkiego smaku, których pobudzenie zmniejsza odpowiedź ze strony TAS2R.

**U osób zdrowych receptory słodkiego smaku aktywowane przez glukozę obecną w płynie wyścielającym drogi oddechowe hamują wydzielanie peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym w wyniku pobudzenia TAS2R podczas infekcji bakteryjnej. Jednakże w wyniku konsumpcji glukozy przez bakterie dochodzi do spadku jej stężenia w płynie w wyniku czego dochodzi do wzrostu zależnego od TAS2R uwalniania tych peptydów. Tym samym spotykamy dwa różne mechanizmy obrony przed infekcją zależne od TAS2R – ze strony komórek urzęsionych i samotnych komórek chemosensorycznych.**

Ekspresja TAS2R38 występuje także w neutrofilach, monocytach i limfocytach. Receptory te są obecne nie tylko na powierzchni ale również w pęcherzykach lipidowych cytoplazmy neutrofilów. TAS2R38 odpowiadają na stymulację sygnalizatorem zagęszczenia jakim jest acylowany lakton homoseryny AHL-12 wytwarzany przez *Pseudomonas aeruginosa* i inne gatunki bakterii gramujemnych i biorący m.in. istotny udział w wytwarzaniu

biofilmu. Spotykamy tutaj zjawisko tzw. sygnalingu między królestwami (ang. interkingdom signaling) ssaków i bakterii. Stymulacja receptorów TAS2R38 wpływa hamująco na wiele funkcji limfocytów, ale pobudza fagocytozę, ekspresję receptorów przylegania i indukuje chemotaksję neutrofilów (1,5). Udowodniono korelację pomiędzy polimorfizmami T2R38 a podatnością na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* (6).

**Podsumowując, powyższe dane wskazują, że receptory TAS2R (smaku gorzkiego) i T1R (smaku słodkiego) tworzą swoisty system wartowniczy w górnych drogach oddechowych.**

Odkrycie zdolności samotnych komórek chemosensorycznych do wydzielania substancji o działaniu przeciwbakteryjnym (w stosunku do wielu gatunków w tym antybiotkoopornych szczepów *Staphylococcus aureus*) w efekcie pobudzenia receptorów TAS2R wskazuje intrygującą ścieżkę badawczą prowadzącą przypuszczalnie do syntezy nowych leków o takim mechanizmie działania. Istnieje również prawdopodobieństwo, że analogiczny mechanizm reakcji może zachodzić w przypadku nieswoistej odpowiedzi skierowanej przeciw wirusom i grzybom. Sugeruje się, że opisany powyżej mechanizm jest „wierzchołkiem góry lodowej” nieodkrytej wiedzy dotyczącej udziału receptorów smaku w odpowiedzi immunologicznej (1).

### Uwagi końcowe

Zmysł smaku, związane z nim receptory i ich znaczenie pozostają nadal w dużej mierze niepoznane. Nawet zestaw pięciu głównych smaków może wydawać się niekompletny – co ze smakiem metalicznym i ostrym? Odkrycie sieci pozaustnych receptorów gorzkiego smaku pozostaje de facto nadal niedocenione. Funkcja tych receptorów w wielu tkankach i narządach jest poznana tylko bardzo wrywkowo lub pozostaje nieznaną. Analiza wyników badań ostatnich kilku lat (choćby wpływ TAS2Rs na funkcjonowanie przewodu pokarmowego poprzez stymulację wydzielania hormonów jelitowych takich jak np. cholecystokinina, glukagonopodobny peptyd - 1, grelina; rola tych receptorów w patogenezie nadczynności tarczycy czy też próchnicy) wskazuje na bardzo istotną rolę tej sieci receptorowej w zachowaniu homeostazy organizmu człowieka i stanowi potencjalny punkt wyjścia do syntezy nowych leków a także, być może nawet sformułowania nowych zaleceń profilaktycznych (1,2,11,12,13). Wystarczającym dowodem jest stwierdzenie

nie korelacji pomiędzy długością życia a polimorfizmami tych receptorów (14). Należy jednak uzmysłowić sobie, że implikacje wynikające z odkryć dotyczących pozaustnych receptorów gorzkiego smaku są znacznie szersze.

**Obejmują one zmianę spojrzenia chociażby na dotychczasową wiedzę z zakresu toksykologii i farmakologii - badając poszczególne substancje nie brano pod uwagę ich smaku w kontekście efektów wywieranych na TAS2R.**

- Czy stare angielskie powiedzenie „dobry lek powinien być gorzki” nie nabrało teraz nowego znaczenia?
- Czy poprawianie smaku leków szczególnie przeznaczonych dla dzieci nie obniża ich skuteczności terapeutycznej?
- Czy czasem nie jest konieczne nowe spojrzenie na dietetykę i współcześnie wytwarzaną żywność?
- Doskonalenie produktów żywnościowych przez stosowanie debiterantów (substancji likwidujących smak gorzki np. kawy) czy też szczególnych procesów technologicznych, poprawa własności organoleptycznych warzyw i owoców poprzez wprowadzanie nowych odmian – mniej gorzkich - czy to uzyskiwanych metodami klasycznymi czy dzięki modyfikacjom genetycznym nie powoduje skutków pod postacią rzeczywistego wpływu ich spożycia na prawidłowe funkcjonowanie organizmu?
- Tak istotne składniki żywności pochodzenia roślinnego, będące fitonutrientami jak polifenole, flawonoidy, izoflawony, terpeny, glukozytolaty mają przeważnie gorzki smak i ich obecność w środkach spożywczych z punktu widzenia gustów potencjalnego konsumenta nie jest wskazana (15).
- Tym samym ekspozycja populacji na substancje gorzkie naturalnego pochodzenia zawarte w pożywieniu ulega redukcji, a skutki tego zjawiska pozostają absolutnie nieznanne.

Reasumując, wydaje się, że w wyniku badań nad siecią pozaustnych receptorów gorzkiego smaku będziemy musieli zrewidować wiele aktualnych poglądów uznawanych za pewniki. ■

**Piśmiennictwo:** 1. Lu P, Zhang Ch-H, Lawrence M i wsp.: Extraoral bitter taste receptors in health and disease. *J Gen Physiol* 2017, 149, 181-202. 2. Clark AA, Liggitt CSB, Munger SD: Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. *FASEB J* 2012, 26, 1-4. 3. Clifford RL, Knox AJ: Future bronchodilator therapy: a bitter pillow to swallow? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012, 303, 953-955. 4. Reszka E, Nowakowska-Świrta E, Kupczyk M i wsp.: Expression of bitter taste receptors in the human skin in vitro. *J Clin Res Bioeth* 2015, 6, 1-2. 5. Lee RJ, Cohen NA: Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol Life Sci* 2015, 72, 217-236. 6. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM i wsp.: T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest* 2012, 122, 4145-4159. 7. Orsmark-Pietras C, Jmaes A, Konradsen JL i wsp.: Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptor in severe asthmatics. *Eur Respi J* 2012, 122, 65-78. 8. Ekoff M, Choi J-H, James A i wsp.: Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibits IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134, 475-478. 9. Stańkowska D, Kaca W: Systemy komunikacji międzykomórkowej bakterii gram-ujemnych i ich znaczenie w ekspresji cech fenotypowych. *Post Mikrobiol* 2005, 44, 99-111. 10. Maurer S, Wabnitz GH, Kahle NA i wsp.: Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone. *Front Immunol* 2015, 6, 369-378. 11. Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ i wsp.: Bitter taste receptors and  $\alpha$ -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effect on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 99, 2392-2397. 12. Clark AA, Dotson CD, Elson AET i wsp.: TAS2R bitter taste receptors regulate thyroid function. *FASEB J* 2015, 29, 164-172. 13. Gil SS, Caldwell JL, Drury F i wsp.: Genotype-specific regulation of oral innate immunity by T2R38 taste receptor. *Mol Immunol* 2015, 68, 663-670. 14. Campa D, De Rango F, Carral M i wsp.: Bitter taste receptor polymorphisms and human aging. *PLoS One* 2012, 7 (11), e45232. 15. Drewnowski A, Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr* 2000, 72, 1424-1435.

Prace nadeslano  
30.05.2017  
Zaakceptowano do  
druku 31.05.2017

Konflikt interesów nie występuje.  
Treści przedstawione w artykule  
są zgodne z zasadami Deklaracji  
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz  
ujednoliconymi wymaganiami dla  
czasopism biomedycznych.