

УДК 577.175.7 (476)

ХЕМОСЕНСОРЫ НУТРИЕНТОВ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Хоха А. М. (alexander_khokha@mail.ru), Заводник Л. Б. (leuzavodnik@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный аграрный университет», Гродно, Беларусь

В статье представлены литературные данные о молекулярных механизмах детекции аминокислот, олигопептидов, сладких молекул, жирных кислот и их производных в пищеварительном тракте. Охарактеризован рецепторный аппарат энтероэндокринных клеток и основные пути трансдукции сигнала. Продemonстрировано, что важная роль в детекции принадлежит транслоказам нутриентов. На основе хемосенсорной информации энтероэндокринные клетки регулируют биосинтез и высвобождение кишечных пептидов – холецистокинина, глюкагоноподобного пептида, глюкозозависимого инсулиноотропного пептида, гастрина, пептида YY. Последние регулируют секреторную и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, гомеостаз глюкозы, энергетический статус организма и пищевое поведение. Специфические рецепторы и транслоказы нутриентов представляют интерес с точки зрения создания фармакологических препаратов, предназначенных для лечения заболеваний пищеварительного тракта, метаболических нарушений, в том числе ожирения и диабета 2-го типа.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт; энтероэндокринные клетки; рецепторы TAS1R, CaSR, GPRC6A, MGLuR, LPA5, FFA1-4, GPR84, GPR119; транслоказы CD36, SGLT1, GLUT2, PepT1

Присутствие питательных веществ и продуктов пищеварения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) детектируется специализированными рецепторами и транслоказами. На основе этой хемосенсорной информации энтероэндокринные клетки (ЭЭК) формируют гормональный фон, регулирующий секреторную и двигательную активность ЖКТ, пищевое поведение, гомеостаз глюкозы и энергетический статус организма [8, 16, 36].

Названия рецепторов в статье приводятся по IUPHAR (The International Union of Basic and Clinical Pharmacology) [11], в скобках – наиболее употребительные синонимы.

Детекция аминокислот и пептидов Рецептор Tas1R1/Tas1R3 (T1R1/T1R3)

Вкусовые рецепторы экспрессируются не только в ротовой полости, но и на всем протяжении кишечника, а также в других органах, например поджелудочной железе. В кишечнике они не имеют афферентных контактов с нервными центрами, ответственными за распознавание вкуса. Их стимуляция приводит к импульсации в структуры мозга, ответственные за поддержание метаболического гомеостаза, формирование насыщения, пищевого поведения и подкрепления [15].

Димер Tas1R1/Tas1R3 – рецептор вкуса умами – присутствует на апикальной поверхности I-клеток и служит сенсором для аминокислот. Его активация сопровождается увеличением секреции холецистокинина [32]. Этот рецептор также экспрессируется в G-клетках желудка. Он опосредует подавление секреции грелина после поступления пищи в желудок [13].

В случае лиганд-рецепторного взаимодействия активируется внутриклеточный каскад с участием α -гаструцина. После диссоциации субъединиц G-белка димер G $\beta\gamma$ активирует изотип $\beta 2$ фосфолипазы C, которая катализирует гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата до диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трифосфата. Последний, взаимодействуя с изоформой 3 рецептора IP3 (IP3R3), приводит к мобилизации ионов кальция из эндоплазматического ретикула, что в свою очередь активирует ионный канал TRPM5 и приводит к деполяризации мембраны за счет увеличения потока ионов натрия внутрь клетки. Следствием этого является активизация поступления ионов кальция через потенциал-управляе-

мые кальциевые каналы. В клетках ротовой полости деполяризация мембраны активизирует канал PX1, АТФ высвобождается наружу клетки и возбуждает афферентные нервные волокна. В кишечнике ЭЭК не контактируют непосредственно с нервными волокнами, поэтому воздействие на клетки мишени происходит после диффузии выделившихся эффекторов. Повышение концентрации Ca^{2+} стимулирует экзоцитоз секреторных гранул и высвобождение пептидов, диффундирующих во внеклеточном пространстве в направлении других клеток и кровеносных капилляров. Описанный каскад идентичен для всех вкусовых рецепторов Tas1R1-Tas1R3 [19].

Рецептор CaSR

Функции этого рецептора выходят далеко за пределы поддержания кальциевого гомеостаза [22].

Экспрессируется во вкусовых сосочках. Агонисты CaSR усиливают, а антагонисты снижают вкусовые ощущения. В желудке рецептор регулирует образование соляной кислоты и гастрин париетальными и G-клетками, соответственно. В тонком кишечнике свободные аминокислоты активируют CaSR, что приводит к выделению холецистокинина I клетками, глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (GIP) – K-клетками, глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и пептида YY (PYY) L-клетками [21]. При этом агонистом рецептора являются ионы кальция, аминокислоты же выступают в роли аллостерических активаторов. Наиболее эффективны L-фенилаланин и L-триптофан, положительно заряженные – аргинин и лизин – оказывали меньшее действие, разветвленные аминокислоты были неактивны. Учитывая, что действие аминокислот снимается специфическими ингибиторами CaSR, а также то, что активация происходит при физиологических концентрациях эффектора, высказано предположение, что CaSR является кишечным сенсором, опосредующим действие аминокислот на постпрандиальную секрецию инкретинов [37]. Реагирует также на олигопептиды, усиливая секрецию GLP [28].

CaSR присутствует как на апикальных, так и на базолатеральных мембранах, реагируя на уровень нутриентов как в кишечном содержимом, так и в плазме крови. Взаимодействует с широким спектром G-белков (Gq/11, Gi/0, G12/13 and Gs), индуцируя разные каскады передачи сигнала [4].

Рецептор GPRC6A

Клонирован в 2004-м, деорфанизован в 2005-м. Широко представлен в органах и тканях, среди которых язык, желудок, тонкая и толстая кишка. В кишечнике экспрессируется в L-, G- и D-клетках, выполняя там роль сенсора аминокислот [27].

Присутствие GPRC6A в клетках вкусовых сочков предполагает его участие в формировании вкусовых ощущений [2]. Ближайшим гомологом у млекопитающих является рецептор CaSR, имеющий сходную локализацию и способный образовывать гетеродимеры с GPRC6A. Это свидетельствует о возможном синергизме их действия в клетке [40].

Активируется основными аминокислотами в микромолярном диапазоне концентраций (L-аргинин, L-лизин и L-орнитин) и чуть менее эффективно короткоцепочечными алифатическими аминокислотами. Этот эффект потенцируется двухвалентными катионами, прежде всего ионами кальция. В зависимости от линии клеток, в которой он изучался, действие рецептора опосредовалось различными G-белками, однако преимущественно он функционирует с участием Gq [3].

Рецепторы mGluR

Глутамат – важный компонент пищи и интермедиат обмена веществ. Пищевой глутамат, однако, практически не проникает в системный кровоток. На 95% он метаболизируется энтероцитами: окисляется, трансаминируется, используется для синтеза глутатиона и белка *in situ*. Гематоэнцефалический барьер непроницаем для глутамата (в мозге он синтезируется *de novo* из глюкозы) и оказать влияние на нейронную передачу пищевой глутамат не может. Тем не менее, известно, что он участвует в регуляции функций ЖКТ. Ранее считалось, что его действие опосредуется рецепторами на афферентных волокнах блуждающего нерва, однако впоследствии выяснилось, что, помимо этого, имеется соответствующий сенсорный аппарат в клетках эпителия [24].

Во вкусовых сосочках присутствует изоформа mGluR1 с пониженным сродством к глутамату. Считается, что она наряду с Tas1R1/Tas1R3 участвует в формировании вкуса умами [9].

В желудке экспрессируются в той или иной степени все субтипы рецептора. Наибольшая концентрация mGluR присутствует в париетальных клетках, где глутамат регулирует образование соляной кислоты; энтерохромаффинных, продуцирующих серотонин; эндокринных D и G клетках, синтезирующих соматостатин и грелин, соответственно. Увеличение синтеза соматостатина под действием пищевого глутамата считается триггером нервных регуляций аппетита, насыщения и пищевых предпочтений.

Электрогенный натрий-зависимый транспорт L-глутамата также является хорошо документированным стимулом увеличения концентрации циклического АМФ и высвобождения GLP1 [30].

Рецептор LPA5 (GPR92, GPR93)

Помимо CaSR, сенсором олигопептидов в кишечном содержимом является один из шести подтипов лизофосфатидных рецепторов – LPA5 [42].

Связывание лигандов сопровождается увеличением образования холецистокинина и GLP1 ЭЭК кишечника [20]. LPA5, расположенные на G-клетках антрума, индуцируют синтез гастрина, который в свою очередь оптимизирует образование пепсиногена и соляной кислоты [31].

LPA5 присутствует также на языке, что предполагает его участие в восприятии вкуса умами [10].

Транслоказа PerT1 (SLC15)

Помимо свободных аминокислот в ЖКТ всасываются ди- и трипептиды. Более того, этот путь является преобладающим в абсорбции переваренного белка [7]. Всасывание происходит при участии пептид-водородного котранспортера PerT1 (SLC15). Ионы водорода, поступившие в клетку, обмениваются впоследствии на ионы натрия с помощью натрий-водородного обменника [33]. Помимо энтероцитов, PerT1 присутствует в I-клетках тонкого кишечника и опосредует выработку ССК в ответ на поступление пищевого белка, выполняя таким образом роль сенсора олигопептидов [18].

Детекция липидов

Рецептор FFA-1 (GPR40)

В кишечнике экспрессируется главным образом в I, K и L клетках. Активируется средне- и длинноцепочечными ненасыщенными жирными кислотами (ЖК). Наиболее эффективны эйкозапентаеновая, докозагексаеновая и линолевая кислоты. Рецептор действует через комплекс Gq11 и фосфолипазу C, соответственно. В энтероэндокринных клетках активация FFA1 сопровождается усилением секреции GLP-1, GIP и холецистокинина. FFA-1 полости рта участвует в формировании вкуса жирной пищи [39].

Рецепторы FFA-2 (GPR43), FFA3 (GPR41)

Активируются короткоцепочечными ЖК. Последние образуются при ферментации в толстом кишечнике непереваренных углеводов и пищевых волокон. По сродству к FFA-2 их можно расположить в следующий ряд: пропионат ≥ ацетат ~ бутират > валериат > формиат. При активации другого рецептора этого семейства – FFA-3 (GPR41) – наиболее мощными агонистами являются пропионат и бутират (пропионат ~ бутират ~ валериат > ацетат > капроат). Оба рецептора функционируют с белком Gai/o и снижают образование циклического АМФ. FFA-2 также может использовать Gαq комплекс, активируя таким образом фосфолипазный путь и увеличивая концентрацию внутриклеточного кальция.

FFA-2 и FFA-3 присутствуют на поверхности L-клеток, продуцирующих пептиды YY и GLP-1, и бета-клеток островков Лангерганса [1, 25].

Рецептор FFA-4 (GPR120)

Функционирует с участием Gq и активирует фосфолипазный путь образования вторичных мессенджеров. Активируется длинноцепочечными ЖК, включая α-линоленовую и докозагексаеновую кислоты. Стимулирует высвобождение GLP-1 L-клетками, ингибирует секрецию грелина в G-клетках двенадцатиперстной кишки. Присутствие FFA4 среди вкусовых рецепторов языка предполагает его участие в формировании вкусовых ощущений [23, 39].

Рецептор GPR84

Лигандами являются ЖК со средней длиной цепи (C9-14), причем наиболее эффективны C10, C11 и C12 [38]. Недавно было выяснено, что ЖК с гидроксильными группами во втором и третьем положении являются еще более эффективными агонистами [35].

Рецептор GPR119

Присутствует в K- и L-клетках, функционирует с участием Gas. Агонисты увеличивают внутриклеточный уровень циклического АМФ, стимулируют

секрецию GLP-1, GIP, и PYY в моделях на животных и у здоровых добровольцев [5].

Наиболее мощный агонист – олеилэтаноламид. Это соединение образуется в энтероцитах из олеиновой кислоты [29] и обладает способностью уменьшать потребление пищи и набор веса в исследованиях на животных. Кроме того, оно увеличивает потребление жирных кислот адипоцитами и энтероцитами за счет стимуляции экспрессии транслоказы жирных кислот и тормозит двигательную активность кишечника и пищевое поведение посредством активации ионного канала TRPV1. Аналогичным действием обладают и другие амиды ЖК, что делает их наиболее вероятными кандидатами на роль естественных лигандов GPR119 [6].

Транслоказа CD36 (FAT)

Транслоказа ЖК присутствует на поверхности энтероцитов, ЭЭК, клеток вкусовых сосочков. Реагирует на наличие длинноцепочечных ЖК в наномолярной концентрации. Наиболее документировано ее участие в восприятии вкуса жирной пищи совместно с GPR40 и GPR120, при этом источником ЖК является лингвальная липаза, секретируемая железами Эбнера [17].

Наиболее эффективны ненасыщенные ЖК, связывание которых приводит к изменению секреторной и двигательной активности кишечника и опосредует формирование пищевых предпочтений [34].

Детекция глюкозы и сладких молекул

Димер Tas1R2-Tas1R3 в сочетании с G-белком гастродуодинам экспрессируется в К- и L-энтероэндокринных клетках. Активация Tas1R2/Tas1R3 натуральными сахарами и подсластителями сопровождается усилением секреции GIP, пептида YY, GLP1 и GLP2, ускорением синтеза натрий-глюкозного ко-транспортера первого типа SGLT-1.

Учитывая большое разнообразие сладких веществ, предполагается, что в их распознавании могут принимать участие не только большой внеклеточный домен, именуемый «Венериной мухоловкой» (Venus Fly Trap), но и другие участки рецепторного белка. В частности, домен, богатый цистеином (cysteine rich domain, CRD), и С-конец белка. Последний, предположительно, участвует в связывании цикламата, а сладкие белки (тауматин, монеллин, браззеин), возможно, реагируют с CRD [19].

Литература

1. Bindels, L. B. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects/ L. B. Bindels, E. M. Dewulf, N. M. Delzenne//Trends in Pharmacological Sciences.- 2013.- Vol. 34, N4.- P. 226-232.
2. Functional expression of the extracellular-Ca²⁺-sensing receptor in mouse taste cells/ M. F. Bystrova [et al.] // J Cell Sci.-2010.- Vol.123.-P. 972-982.
3. The GPCR, class C, group 6, subtype A (GPCR6A) receptor: from cloning to physiological function/ C. Clemmensen// British Journal of Pharmacology.- 2014.- Vol.171, N5.- P. 1129–1141.
4. Conigrave, A. D. Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways/ A. D. Conigrave, D. T. Ward// Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol.27, N3.- P.315-331.
5. Gut Hormone Pharmacology of a Novel GPR119 Agonist (GSK1292263), Metformin, and Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus: Results from Two Randomized Studies/ J. Derek [et al.]// PLoS One.- 2014.- [Electronic resource].- Mode of access:

Роль Tas1R2/Tas1R3 ЭЭК в регуляции секреции инкретинов в последнее время подвергается сомнению [26]. Две группы белков участвуют в транспорте глюкозы через мембраны клеток: GLUT, осуществляющие облегченную диффузию, и SGLT, осуществляющие симпорт с ионами натрия. Из четырнадцати известных у человека переносчиков GLUT в клетках кишечника наибольшее значение имеет GLUT2; из шести белков семейства SGLT – транспортер первого типа (SGLT1) [41].

Ранее считалось, что глюкоза проникает в клетку через апикальную мембрану с участием SGLT1, а покидает через базолатеральную – с участием GLUT2. Однако впоследствии выяснено, что появление глюкозы в кишечном содержимом приводит к быстрой (в течение минут) транслокации GLUT2 на апикальную мембрану. При этом всасывание глюкозы с его участием становится преобладающим [12].

Оба транспортера стимулируют образование кишечных гормонов. SGLT1 деполаризует клеточную мембрану за счет симпорта двух ионов натрия на каждую молекулу глюкозы. GLUT2 производит то же действие за счет закрытия АТФ-зависимых K⁺ каналов, вызванного окислением глюкозы и сдвигом соотношения АТФ/АДФ. Деполаризация мембраны активирует потенциал-зависимые кальциевые каналы V-типа, приводя к мобилизации ионов Ca²⁺ из внутриклеточных депо. Это в свою очередь является триггером экзоцитоза гормонов из энтероэндокринных клеток [14].

В настоящее время SGLT1 считается основным сенсором глюкозы в химусе [43].

Выводы

1. ЖКТ располагает развитым хемосенсорным аппаратом, позволяющим контролировать химический состав содержимого. На основе полученной информации ЭЭК формируют гормональный фон, который служит основой для интегрированных метаболических, физиологических и поведенческих реакций организма, направленных на поддержание гомеостаза.
2. Специфические рецепторы и транслоказы представляют интерес с точки зрения создания лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний пищеварительного тракта и метаболических нарушений, среди которых ожирение и диабет 2-го типа.

Literatura

1. Bindels, L. B. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects/ L. B. Bindels, E. M. Dewulf, N. M. Delzenne//Trends in Pharmacological Sciences.- 2013.- Vol. 34, N4.- P. 226-232.
2. Functional expression of the extracellular-Ca²⁺-sensing receptor in mouse taste cells/ M. F. Bystrova [et al.] // Cell Sci.-2010.- Vol.123.-P. 972-982.
3. The GPCR, class C, group 6, subtype A (GPCR6A) receptor: from cloning to physiological function/ C. Clemmensen// British Journal of Pharmacology.- 2014.- Vol.171, N5.- P. 1129–1141.
4. Conigrave, A. D. Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways/ A. D. Conigrave, D. T. Ward// Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol.27, N3.- P.315-331.
5. Gut Hormone Pharmacology of a Novel GPR119 Agonist (GSK1292263), Metformin, and Sitagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus: Results from Two Randomized Studies/ J. Derek [et al.]// PLoS One.- 2014.- [Electronic resource].- Mode of access:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3974707/>.
Date of access: 02.03.2016.

6. DiPatrizio, A. Intestinal lipid-derived signals that sense dietary fat/A. Dipatrizio, V. Nicholas, P. Daniele // *J Clin Invest* 125.3 (Mar 2015): 891-898.

7. Freeman, H. J. Clinical relevance of intestinal peptide uptake/H. J. Freeman// *World J Gastrointest Pharmacol Ther.*- 2015.- Vol.6,N2.- P.22-27.

8. The gut as a sensory organ/ J. B. Furness [et al.]// *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*-2013.-Vol.10,N3.-P.729-740.

9. Metabotropic glutamate receptor type 1 in taste tissue / A. S. Gabriel [et al.]// *Am J Clin Nutr.*- 2009.- Vol. 90,N3.- P.743-746.

10. Gustatory sensory cells express a receptor responsive to protein breakdown products (GPR92)/ D. Haid [et al.] // *Histochem Cell Biol.*- 2013.- Vol.140,N2.- P.137-145.

11. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology [Electronic resource].- Mode of access: <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ReceptorFamiliesForward? type=GPCR>.-Date of access: 02.03.2016.

12. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2/ G.L. Kellet [et al.]//.- *Annu Rev Nutr.*- 2008.- Vol.28.- P.35-54.

13. Kojima, I. The Role of the Sweet Taste Receptor in Enteroendocrine Cells and Pancreatic β -Cells/ I. Kojima, Y. Nakagawa// *Diabetes Metab J.*- 2011.- Vol.35, N5.- P.451-457.

14. Molecular Mechanisms of Glucose-Stimulated GLP-1 Secretion From Perfused Rat Small Intestine/ R. E. Kuhre [et al.]// *Diabetes.*-2015.-Vol. 64,N2.- P. 370-382.

15. Laffitte, A. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues / A. Laffitte, A. F. Neiers, L. Briand // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*- 2014.- Vol. 17, N4.- P. 379-385.

16. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication/R. Latorre [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* 2015.- [Electronic resource]- Mode of access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12754/ abstract?userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=> Date of access: 02.03.2016.

17. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions/ F. Laugerette [et al.]// *J Clin Invest.*- 2005.- Vol.115, N11.- P.3177-3184.

18. Protein hydrolysate-induced cholecystokinin secretion from enteroendocrine cells is indirectly mediated by the intestinal oligopeptide transporter PepT1/ A. Liou [et al.]// *American Journal of Physiology.*- 2011.- Vol. 300,N5, P.895-902.

19. Low, Y. Q. The Role of Sweet Taste in Satiation and Satiety / Y. Q. Low, K. Lacy, R. Keast // *Nutrients.*- 2014, Vol. 6, N9.- P.3431-3450.

20. Mace, O. J. Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells/O. J. Mace, B. Tehan, F. Marshall// *Pharmacol Res Perspect.*- 2015.- Vol.4, N1.- P.1-26.

21. Mace, O.J. The regulation of K- and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine/ O. J. Mace, M. Schindler, S. Patel// *J Physiol.* - 2012 .- Vol. 590,N 12.- P.2917-2936.

22. Macleod, R.J. CaSR function in the intestine: Hormone secretion, electrolyte absorption and secretion, paracrine non-canonical Wnt signaling and colonic crypt cell proliferation/ R.J. Macleod // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*- 2013.- Vol.27, N3.- P.385-402.

23. Moniri, N.H. Free-fatty acid receptor-4 (GPR120): Cellular and molecular function and its role in metabolic

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3974707/>.
Date of access: 02.03.2016.

6. DiPatrizio, A. Intestinal lipid-derived signals that sense dietary fat/A. Dipatrizio, V. Nicholas, P. Daniele // *J Clin Invest* 125.3 (Mar 2015): 891-898.

7. Freeman, H. J. Clinical relevance of intestinal peptide uptake/H. J. Freeman// *World J Gastrointest Pharmacol Ther.*- 2015.- Vol.6,N2.- P.22-27.

8. The gut as a sensory organ/ J. B. Furness [et al.]// *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*-2013.-Vol.10,N3.-P.729-740.

9. Metabotropic glutamate receptor type 1 in taste tissue / A. S. Gabriel [et al.]// *Am J Clin Nutr.*- 2009.- Vol. 90,N3.- P.743-746.

10. Gustatory sensory cells express a receptor responsive to protein breakdown products (GPR92)/ D. Haid [et al.] // *Histochem Cell Biol.*- 2013.- Vol.140,N2.- P.137-145.

11. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology [Electronic resource].- Mode of access: <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ReceptorFamiliesForward? type=GPCR>.-Date of access: 02.03.2016.

12. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2/ G.L. Kellet [et al.]//.- *Annu Rev Nutr.*- 2008.- Vol.28.- P.35-54.

13. Kojima, I. The Role of the Sweet Taste Receptor in Enteroendocrine Cells and Pancreatic β -Cells/ I. Kojima, Y. Nakagawa// *Diabetes Metab J.*- 2011.- Vol.35, N5.- P.451-457.

14. Molecular Mechanisms of Glucose-Stimulated GLP-1 Secretion From Perfused Rat Small Intestine/ R. E. Kuhre [et al.]// *Diabetes.*-2015.-Vol. 64,N2.- P. 370-382.

15. Laffitte, A. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues / A. Laffitte, A. F. Neiers, L. Briand // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*- 2014.- Vol. 17, N4.- P. 379-385.

16. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication/R. Latorre [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* 2015.- [Electronic resource]- Mode of access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12754/ abstract?userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=> Date of access: 02.03.2016.

17. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions/ F. Laugerette [et al.]// *J Clin Invest.*- 2005.- Vol.115, N11.- P.3177-3184.

18. Protein hydrolysate-induced cholecystokinin secretion from enteroendocrine cells is indirectly mediated by the intestinal oligopeptide transporter PepT1/ A. Liou [et al.]// *American Journal of Physiology.*- 2011.- Vol. 300,N5, P.895-902.

19. Low, Y. Q. The Role of Sweet Taste in Satiation and Satiety / Y. Q. Low, K. Lacy, R. Keast // *Nutrients.*- 2014, Vol. 6, N9.- P.3431-3450.

20. Mace, O. J. Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells/O. J. Mace, B. Tehan, F. Marshall// *Pharmacol Res Perspect.*- 2015.- Vol.4, N1.- P.1-26.

21. Mace, O.J. The regulation of K- and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine/ O. J. Mace, M. Schindler, S. Patel// *J Physiol.* - 2012 .- Vol. 590,N 12.- P.2917-2936.

22. Macleod, R.J. CaSR function in the intestine: Hormone secretion, electrolyte absorption and secretion, paracrine non-canonical Wnt signaling and colonic crypt cell proliferation/ R.J. Macleod // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*- 2013.- Vol.27, N3.- P.385-402.

23. Moniri, N.H. Free-fatty acid receptor-4 (GPR120): Cellular and molecular function and its role in metabolic disorders

- disorders [Electronic resource]/N.H. Moniri// Biochem Pharmacol.- 2016.- Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295216000459>.- Date of access: 02.03.2016.
24. Nakamura, E. Gastrointestinal nutrient chemosensing and the gut-brain axis: Significance of glutamate signaling for normal digestion/ E. Nakamura, H. Uneyama, K. Torii// Journal of Gastroenterology and Hepatology.- 2013.- Vol.28, Suppl.4.- P.2-8.
25. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes/M.K. Nøhr [et al.] // Endocrinology.-2013.-Vol.154,N10.- P.3552-3564.
26. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases/M. Ochoa [et al.]// European Journal of Nutrition.- 2015.- Vol.54, N1.- P.1-24.
27. The G Protein-coupled Receptor Family C Group 6 Subtype A (GPRC6A) Receptor Is Involved in Amino Acid-induced Glucagon-like Peptide-1 Secretion from GLUTag Cells / M. Oya [et al.] // The Journal of Biological Chemistry.- 2013.- Vol. 288,N7.- P.4513-4521.
28. Pais, R. Signalling pathways involved in the detection of peptones by murine small intestinal enteroendocrine L-cells/ R. Pais, F. M. Gribble, F. Reimann// Peptides [Electronic resource].- 2015.- Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019697811500215612>.- Date of access: 02.03.2016.
29. Piomelli, D. A fatty gut feeling/D.Piomelli// Metab Trends Endocrinol Metab.- 2013.- Vol.24, N7.- P.332-341.
30. Psichas, A. Gut chemosensing mechanisms/ A. Psichas, F. Reimann, F. M. Gribble// J Clin Invest.- 2015.- Vol.125,N3, P. 908-917.
31. Analysis of the protein related receptor GPR92 in G-cells/ A.T. Rettenberger [et al.]// Front Physiol.- 2015.- Vol.6, N261, P.1-8.
32. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing/S.P. Shirazi-Beechey [et al.]// 2014.- Vol.111, Suppl 1.- P8-15.
33. Smith, D.E. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: Physiological, pharmacological and pathological implications/ D. E. Smith, B. Clémenton, M. A. Hediger// Mol Aspects Med.- 2013.-Vol. 34,N2-3.-P.323-336.
34. Sundaresan, S. Dietary Lipids Inform the Gut and Brain about Meal Arrival via CD36-Mediated Signal Transduction/ S. Sundaresan, Abumrad N.A.// J Nutr. -2015.- Vol.145, N10. P.2195-2200.
35. Medium-chain fatty acid-sensing receptor, GPR84, is a proinflammatory receptor/ M.Suzuki [et al.]// J Biol Chem.- 2013.- Vol.288,N15,-P.10684-10691.
36. Mechanisms of activation of mouse and human enteroendocrine cells by nutrients/ E. L. Symonds [et al.] // Gut.- 2015.- Vol.158,N7.-P.1134-1139.
37. Amino acids stimulate cholecystokinin release through the Ca²⁺-sensing receptor/ Y. Wang [et al.]// Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.- 2011.- Vol.300, N4.- P.528-537.
38. Medium-chain Fatty Acids as Ligands for Orphan G Protein-coupled Receptor GPR84/J.Wang [et al.]// J Biol Chem.-2006.-Vol.281,N4.-P.34457-34464.
39. Treatment of Type 2 Diabetes by Free Fatty Acid Receptor Agonists/ K.R. Watterson [et al.]// Front Endocrinol (Lausanne).- [Electronic resource].-2014.- Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147718/>.- Date of access: 02.03.2016.
40. Wellendorph, P. Molecular Pharmacology of Promiscuous Seven Transmembrane Receptors Sensing Organic Nutrients/ P. Wellendorph, L. D. Johansen, H. Bräuner- [Electronic resource]/N.H. Moniri// Biochem Pharmacol.- 2016.- Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295216000459>.- Date of access: 02.03.2016.
24. Nakamura, E. Gastrointestinal nutrient chemosensing and the gut-brain axis: Significance of glutamate signaling for normal digestion/ E. Nakamura, H. Uneyama, K. Torii// Journal of Gastroenterology and Hepatology.- 2013.- Vol.28, Suppl.4.- P.2-8.
25. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes/M.K. Nøhr [et al.] // Endocrinology.-2013.-Vol.154,N10.- P.3552-3564.
26. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases/M. Ochoa [et al.]// European Journal of Nutrition.- 2015.- Vol.54, N1.- P.1-24.
27. The G Protein-coupled Receptor Family C Group 6 Subtype A (GPRC6A) Receptor Is Involved in Amino Acid-induced Glucagon-like Peptide-1 Secretion from GLUTag Cells / M. Oya [et al.] // The Journal of Biological Chemistry.- 2013.- Vol. 288,N7.- P.4513-4521.
28. Pais, R. Signalling pathways involved in the detection of peptones by murine small intestinal enteroendocrine L-cells/R. Pais, F. M. Gribble, F. Reimann// Peptides [Electronic resource].- 2015.- Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019697811500215612>.- Date of access: 02.03.2016.
29. Piomelli, D. A fatty gut feeling/D.Piomelli// Metab Trends Endocrinol Metab.- 2013.- Vol.24, N7.- P.332-341.
30. Psichas, A. Gut chemosensing mechanisms/ A. Psichas, F. Reimann, F. M. Gribble// J Clin Invest.- 2015.- Vol.125,N3, P. 908-917.
31. Analysis of the protein related receptor GPR92 in G-cells/ A.T. Rettenberger [et al.]// Front Physiol.- 2015.- Vol.6, N261, P.1-8.
32. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing/S.P. Shirazi-Beechey [et al.]// 2014.- Vol.111, Suppl 1.- P8-15.
33. Smith, D.E. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: Physiological, pharmacological and pathological implications/ D. E. Smith, B. Clémenton, M. A. Hediger// Mol Aspects Med.- 2013.-Vol. 34,N2-3.-P.323-336.
34. Sundaresan, S. Dietary Lipids Inform the Gut and Brain about Meal Arrival via CD36-Mediated Signal Transduction/ S. Sundaresan, Abumrad N.A.// J Nutr. -2015.- Vol.145, N10. P.2195-2200.
35. Medium-chain fatty acid-sensing receptor, GPR84, is a proinflammatory receptor/ M.Suzuki [et al.]// J Biol Chem.- 2013.- Vol.288,N15,-P.10684-10691.
36. Mechanisms of activation of mouse and human enteroendocrine cells by nutrients/ E. L. Symonds [et al.] // Gut.- 2015.- Vol.158,N7.-P.1134-1139.
37. Amino acids stimulate cholecystokinin release through the Ca²⁺-sensing receptor/ Y. Wang [et al.]// Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.- 2011.- Vol.300, N4.- P.528-537.
38. Medium-chain Fatty Acids as Ligands for Orphan G Protein-coupled Receptor GPR84/J.Wang [et al.]// J Biol Chem.-2006.-Vol.281,N4.-P.34457-34464.
39. Treatment of Type 2 Diabetes by Free Fatty Acid Receptor Agonists/ K.R. Watterson [et al.]// Front Endocrinol (Lausanne).- [Electronic resource].-2014.- Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147718/>.- Date of access: 02.03.2016.
40. Wellendorph, P. Molecular Pharmacology of Promiscuous Seven Transmembrane Receptors Sensing Organic Nutrients/ P. Wellendorph, L. D. Johansen, H. Bräuner-

Organic Nutrients/ P. Wellendorph, L. D. Johansen, H. Bräuner-Osborne// Molecular Pharmacology.- 2009.- Vol. 76, N25.- P. 3453-3465.

41. Biology of Human Sodium Glucose Transporters / E.M. Wright [et al.] // Physiological Reviews.- 2011.- Vol. 91, N 2, P.733-794.

42. Yung, Y.C. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology/Y.C. Yung, N.C. Stoddard, J. Chun// J Lipid Res.-2014.- Vol.18, N55(7).- P.1192-1214.

43. Zietek, T. Intestinal nutrient sensing and blood glucose control/ T. Zietek, D. Hannelore// Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.- 2015. – Vol. 18,N4.- P. 381–388.

Osborne// Molecular Pharmacology.- 2009.- Vol. 76, N25.- P. 3453-3465.

41. Biology of Human Sodium Glucose Transporters / E.M. Wright [et al.] // Physiological Reviews.- 2011.- Vol. 91, N 2, P.733-794.

42. Yung, Y.C. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology/Y.C. Yung, N.C. Stoddard, J. Chun// J Lipid Res.-2014.- Vol.18, N55(7).- P.1192-1214.

43. Zietek, T. Intestinal nutrient sensing and blood glucose control/ T. Zietek, D. Hannelore// Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.- 2015. – Vol. 18, N4.- P. 381–388.

CHEMOSENSORS FOR NUTRIENTS IN THE DIGESTIVE TRACT

Khokha A. M., Zavodnik L. B.

Educational Establishment "Grodno State Agrarian University", Grodno, Belarus

The article presents literature data on the molecular mechanisms of detection of amino acids, oligopeptides, sweet molecules, fatty acids and their derivatives in the digestive tract. The receptor set of the enteroendocrine cells and the main ways of signal transduction are characterized. Translocases of nutrients are demonstrated to play an important role in the detection. On the basis of chemosensor information enteroendocrine cells regulate biosynthesis and release of intestinal peptides – cholecystokinin, glucagon-like peptide, glucose-dependent insulinotropic peptide, gastrin, YY peptide. These peptides regulate secretory and mechanical activity of the digestive tract, glucose homeostasis, energy status of an organism and food behavior. Specific receptors and translocases of nutrients are of interest from the point of view of creating pharmacological preparations intended for the treatment of diseases of the digestive tract as well as metabolic disorders including obesity and diabetes of the second type.

Keywords: digestive tract; enteroendocrine cells; receptors TAS1R, CaSR, GPRC6A, MGluR, LPA5, FFA1-4, GPR84, GPR119; translocases CD36, SGLT1, GLUT2, PepT1.

Поступила: 26.04.2016

Отрецензирована: 16.05.2016