

맛의 신호전달

— 誌 설 —

임 호 수

연세대학교 생명공학과

Taste Transduction

Ho-Soo Lim

Dept. of Biotechnology, College of Engineering, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

Abstract

Taste receptor cells respond to gustatory stimuli using a complex arrangement of receptor molecules, signaling cascades, and ion channels. When stimulated, these cells produce action potentials that result in the release of neurotransmitter onto an afferent nerve fiber that in turn relays the identity and intensity of the gustatory stimuli to the brain. A variety of mechanisms are used in transducing the four primary tastes. Direct interaction of the stimuli with ion channels appears to be of particular importance in transducing stimuli reported as salty or sour, whereas the second messenger systems cyclic AMP and inositol trisphosphate are important in transducing bitter and sweet stimuli. In addition to the four basic tastes, specific mechanisms exist for the amino acid glutamate, which is sometimes termed the fifth primary taste. The emerging picture is that not only do individual taste qualities use more than one mechanism, but multiple pathways are available for individual tastants as well.

Key words: taste receptor, signaling cascades, ion channels, action potentials

서 론

후각과 미각은 모두 화학적 감각이다. 다시 말하면 이러한 시스템은 주어진 환경에서 화학물질을 검출할 수 있는 수용기를 가진다. 포유류에서 이러한 수용기는 맛의 경우에는 혀 표면에, 쉼새의 경우에는 코의 비강에서 발견된다(1).

미각의 화학적 신호전달이란 매우 고농도로 존재하는 수용성, 비휘발성 화합물을 감지하는 능력을 말한다. 이에 반해 후각은 적은 농도에서도 반응할 수 있기 때문에 매우 민감하고, 휘발성인 대기 중의 화합물을 감지한다. 두 화학적 감각은 동물의 생존에 중요한 역할을 한다. 맛의 경우는 소금, 당, 독성물질 등을 감지하는데, 후각의 경우는 먹이 감지, 성교, 자손의 양육에 중요한 역할을 한다.

말초미각시스템은 두 가지 뚜렷한 역할을 하고 있다. 저작운동 동안 미각시스템은 유익한 화합물을 해롭거나 독성이 있을 수 있는 화합물과 구별해야 한다. 이러한 두 가지 기능, 즉 영양분 검출과 독성물질 회피 기능을 미각시스템이 수행한다.

맛 수용세포는 Na^+ 와 H^+ 같은 간단한 이온에서부터 수많은 쓴맛물질과 단맛물질을 포함하여 매우 복잡한 화합물에 이르기까지 광범위한 화합물을 검출할 수 있다(2,3). 그러므로, 미각 수용세포의 주된 역할은 이러한 화학신호를 감지해서 이러한 정보를 막전위차나 세포 내 Ca^{2+} 이온 농도의 변화와 같은 세포의 언어로 해독한다. 이러한 변화로 인해 신경전달 물질이 뇌

까지 연결되어 있는 미뢰 주변의 신경섬유로 방출된다(4,5). 미각시스템을 자극하는 다양한 화합물로부터 예상할 수 있듯이 미각수용세포에서 발견되는 신호전달기전은 많고 다양하다. 풍미분자가 이온채널 수용기와 결합하여 유도되는 미각세포의 특이한 신호전달경로들은 대다수의 다른 신경세포에서 발견되는 경로들과 유사하다.

미각시스템이 반응하는 화합물질이 풍부함에도 불구하고 일반적으로 4가지 혹은 5가지 기본 맛만 있는 것으로 생각된다. 이러한 맛은 사람이 느끼는 것에 따라 짠맛, 신맛, 단맛 그리고 쓴맛으로 나뉘어진다(6). 게다가, monosodium glutamate(MSG)의 맛은 다른 기본 맛과는 구별되는 감칠맛(umami)이라고 하는 맛을 나타낸다(7). 폭넓게 말하면, 식욕을 돋구는 맛(짠맛, 단맛 및 감칠맛)은 영양분이 될 수 있는 물질의 동정을 의미하는 반면, 일반적으로 역겨운 쓴맛과 신맛은 독성 물질의 거부를 의미할 수 있다. 가장 에너지가 풍부한 영양분인 지방(9 kcal/mg; 단백질과 탄수화물의 경우 4 kcal/mg)은 실제로 어떤 미각 성분도 갖고 있지 않다(8).

그러나, 최근에 지방산 자체가 짠맛을 낼 것이라는 증거가 최근에 확인되었다(9). 따라서, 부가적인 맛 자극의 동정과 그 작용 기전의 측면에서 최근에 진보가 이루어졌다. 최근 연구로 각 맛의 자극이나 개개의 화합물조차 한 가지 신호전달 기전에 의존하지 않는다는 사실이 점차 분명해지고 있다. 게다가, 여러 자극들 중에 하나의 신호전달 경로가 겹칠 수도 있다. 이러한

특성 때문에 미각시스템에서 두 가지 효과가 나타난다(10). 첫째, 각 화합물들이 섞여있는 음식이 여러 미묘한 맛을 낼 수 있다. 두 번째, 신호전달 경로들이 겹침으로써 소금이 짠맛과 신맛을 모두 내는 것으로 설명되는 것과 같이 각 맛의 자극이 하나 이상의 맛을 낼 수 있다. 다음 내용에서 포유류의 연구결과를 특별히 강조하면서 주요한 미각 자극들의 맛 신호전달 기전에 초점을 두어 설명하겠다.

미각의 일반적인 신호전달

미각세포 혹은 미각 수용기는 여러 부위, 즉 포유류에서는 혀에, 곤충의 경우에는 다리에 그리고 어류의 경우에는 몸 전체에 걸쳐서 발견된다.

본 논문에서는 포유류의 미각세포를 중점적으로 설명하겠다. 혀는 가장자리와 혀 표면을 따라 퍼져있는 미뢰를 포함하고 있다(Fig. 1). 각 미뢰는 50~150개의 미각세포로 구성되어 있다. 이 세포는 분화된 상피세포이기 때문에 최정점면과 기저면을 갖고 있으며 세포간 단단한 연결(tight junction)을 통하여 붙어있다. 각 세포는 평균 10~14일의 수명을 갖는다. 각 미뢰 내에는 미각세포로 재발생 되기 위해 세포 분열하는 기저원시 세포들이 존재한다(Fig. 2)(11).

각 미각세포는 최정점 표면에 융모를 갖고 있는데 이는 혀

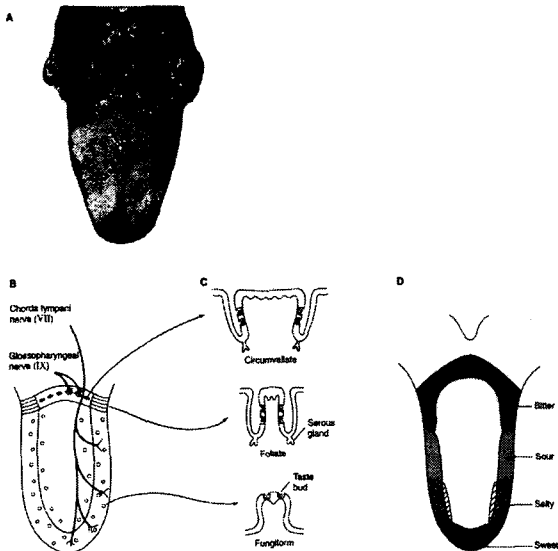


Fig. 1. Taste sensitivity, cranial nerve innervation and papilla type differ throughout the human tongue.

A. Surface of dorsum and root of human tongue. B. Innervation pattern of the tongue. The taste buds of the anterior two-thirds of the tongue are innervated by the afferent fibers that travel in a branch of the facial nerve (VII) called the chorda tympani. The taste buds of the posterior third of the tongue are innervated by afferent fibers that travel in the lingual branch of the glossopharyngeal nerve (IX). C. Schematic cross sections of the main types of taste papillae. Each type predominates in specific areas of the tongue, indicated by the arrows from part B. D. Regions of lowest threshold for sweet, salty, sour, and bitter tastes in the human tongue (11).

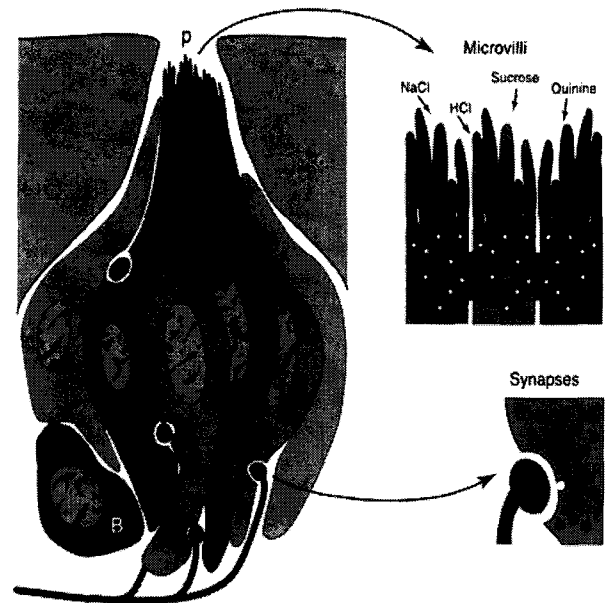


Fig. 2. Schematic drawing of a mammalian taste bud.

This barrel-shaped structure contains different cell types, including basal cells (B), dark cell (D), light cells (L), and intermediate cells (I). These epithelial receptor cells make synaptic contact with distal processes of cranial nerves (n) VII, IX, or X, whose cell bodies lie within the cranial nerve ganglia. The microvilli of the taste receptor cells (tr) project into an opening in the epithelium, the taste pore (p), where they make contact with gustatory stimuli (12).

의 점액층으로 돌출되어 있다. 미각 수용기 단백질은 융모 내에서 발견되므로 수용성 화합물은 확산되어 해당 수용기에 결합을 한다. 각 미뢰는 서로 다른 화학적 민감도를 갖는 많은 미각세포로 구성될 수도 있다. 예를 들면, 미뢰 그림에서 같은 미뢰 내에 존재하는 서로 다른 세포들이 NaCl, 설탕, H⁺ 이온 그리고 quinine을 감지할 수 있다(Fig. 2).

각 미각세포는 뇌로 뻗고 있는 감각 신경세포와 함께 화학 시냅스를 형성한다. 감각 신경세포는 서로 다른 미각 세포에서 정보를 받을 수 있기 때문에 여러 화합물에 반응할 수 있다. Fig. 3A는 미각세포에서 일반적으로 일어나는 신호전달 과정을 보여준다. 세포는 기저수준에 있는 Na⁺/K⁺ ATPase, 전압 의존성 Na⁺ 채널 단백질, 조절이 완벽하지 않은 K⁺ 채널 단백질을 포함하여 신경세포가 보유하는 기본 단백질들을 포함하고 있다(Fig. 3B). 특정 화합물의 수용체가 융모에서 발견되기 때문에 그 물질에 대한 반응이 융모에서 매개된다. 그 반응이란 활성화전위를 발생시키는데 충분한 세포의 탈분극 현상이다. 미각세포가 해당 감각 신경세포로 신호를 전달하기 위해서는 전압 의존성 Ca²⁺ 채널 단백질을 여는데 충분한 탈분극이 일어나야 한다(12).

포유류에서는 짠맛, 단맛, 신맛 그리고 쓴맛을 포함하여 4가지 주된 맛이 있다. 또한, 어류에서는 더 중요한 역할을 하는 아미노산 맛이 있다. 미각 수용기 세포의 각 유형이 다음과 같이 요약될 수 있다.

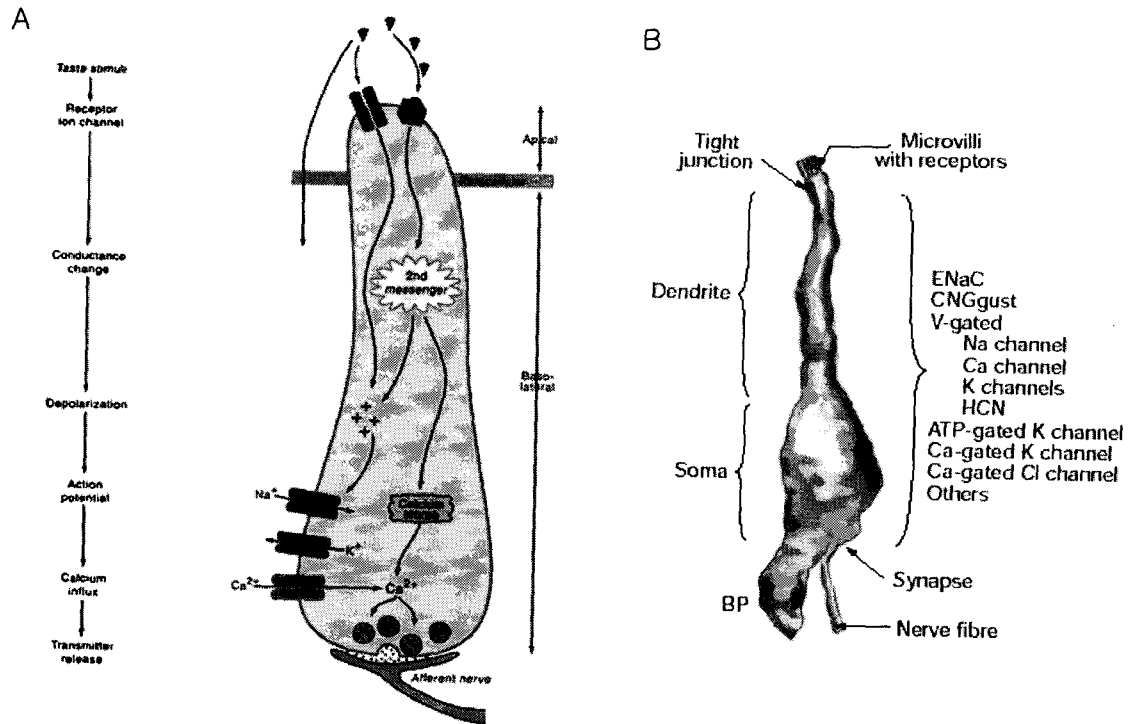


Fig. 3 Generalized scheme of sensory transduction in a taste receptor cell.

A. Taste stimuli interact with the apical membrane, either by binding to specific membrane receptors or by modulating apically located ion channels. The interaction usually leads to membrane conductance change, membrane depolarization, action potentials, Ca^{2+} influx, and transmitter release. Some taste stimuli activate second messenger pathways that trigger release of Ca^{2+} from intracellular stores. Whether Ca^{2+} release is sufficient to cause release of neurotransmitter is not known (12). B. Bipolar receptor cell with sensory nerve fibre attached. Some morphological details and the location of the main types of identified ion channels on the lateral membrane are indicated. BP, basal process (5).

짠 맛

짠맛은 음식의 이온함량에 따라 동물 종간에 차이를 보인다 (5). 짠맛은 많은 이온들에 의해 유발되지만 Na^+ 이온이 포유류에서 가장 적절한 유도물질이다(13). Na^+ 의 맛은 Na^+ 특이적 기작과 비특이적 기작으로 나뉘어진다. 채널억제제인 아밀로라이드(amiloride)에 민감한 수동성 Na^+ 채널 단백질이 짠맛의 수용기로 오랫동안 생각되어왔다(14). 이 단백질은 아밀로라이드에 의해 완전히 억제되는 진화적으로 보존된 단백질

군에 속하며, 두꺼비 피부와 신장에서 발견되며 물리적 자극의 수용기에 속하는 mec4와 mec10 단백질과 유사하다. 특별히 설치류에서 짠맛이 실제로 amiloride-sensitive epithelial sodium channel(ENaC)(15)로 알려진 매우 Na^+ 이온 선택적인 채널에 의해 매개된다고 한다. ENaC은 세 가지 동일한 소단위로 이루어진 이형중합체이며(Fig. 4), Na^+ 이온이 구강에 충분한 농도로 존재하면 세포내로 Na^+ 전류의 유입을 유도한다(16,17). 이 전류는 세포의 기저막(basolateral membrane)에 활성전위를 유도하여 신경세포의 자극전달부(synapse)에 신

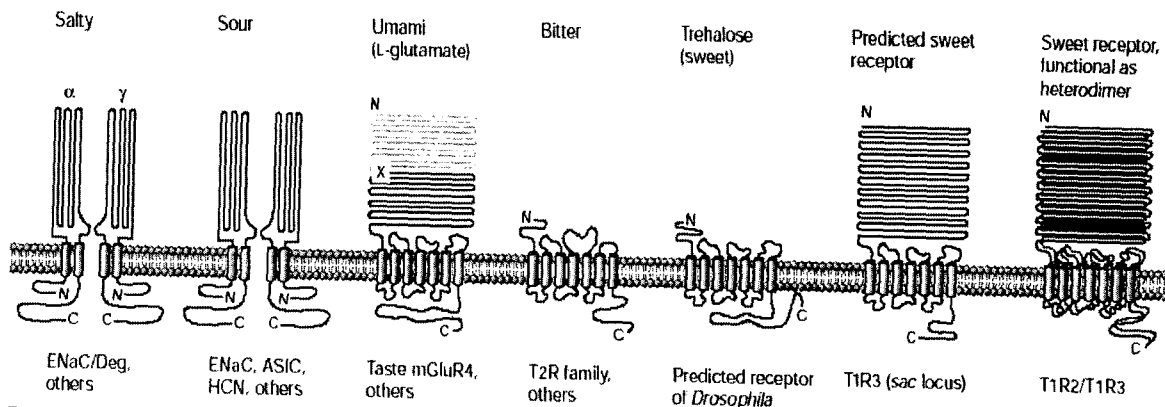


Fig. 4. Taste receptors of known primary structure (5).

호전달물질을 분비하도록 한다. ENaC의 소단위들 중 적어도 하나는 스테로이드 호르몬인 aldosterone에 의해 조절을 받는다(18). 따라서, Na^+ 이온이 부족한 동물에서 더 많은 ENaC 채널들이 열리면서 짠맛의 민감도는 증가된다. 전신에 Na^+ 가 결핍되어 염을 갈망하게 되는 현상은 설치류와 사람에서 관찰된다. 이는 영양결핍 상태에서 예민한 미각이 적절히 조절된다는 사례를 보여준다. 아밀로라이드는 Na^+ 맛수용기를 억제하지만 이러한 조건하에서 여전히 다른 염(K^+ , Ca^{2+})들이 존재하기 때문에 아직까지 동정되지 않은 또 다른 수용기가 존재한다는 것을 암시해준다(19,20). Fig. 5는 Na^+ 이온에 반응하는 미각 세포의 용모를 보여준다(Fig. 5에서 단단한 세포 간 결합을 통과하여 지나가는 화살표는 완전히 무시한다.).

신 맛

신맛은 자극이 약할 때는 거부감이 없거나 흥미를 유발하여 복잡한 음식의 인지에 도움을 주지만, 자극이 강할 때는 점차 불쾌해진다(21). 신맛은 설익은 과일과 부패한 음식을 감지하는데 이용되며 산에 의한 조직손상과 산-염기 조절에서 오는 문제를 피하도록 해준다. 신맛 미각반응은 산, 즉 과량의 H^+ 에 의해 발생된다(22). 포유류에서 신맛에 관련된 수용기는 두 그룹으로 나뉘어진다. 첫 번째는 수소이온이 구강에 존재한다면 세포내로 수소이온전류를 유도하는 채널(ENaC)이 이에 속한다(18). 두 번째는 H^+ 에 의해 열리는 채널단백질인데 여기에는 도롱뇽의 K^+ 채널(23), 비특이적인 양이온 채널인 ENaC/Deg 군(24)에 속하는 MDEG1(25), 그리고 탈분극시 활성화되고 Cyclic nucleotide로 문이 열리는 양이온 채널인 HCN(26)

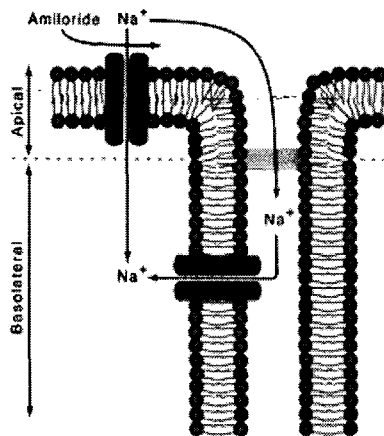


Fig. 5. Sodium salt transduction.

Sodium permeates apically located amiloride-sensitive Na^+ channels; the Na^+ simply flows down its electrochemical gradient to depolarize the taste cell. Some Na^+ also penetrates the tight junctions at the apex of the taste bud. This Na^+ likely enters the cell via Na^+ -permeable channels on the basolateral membrane (the paracellular pathway). Whether these basolateral channels are the same amiloride-sensitive channels that are expressed on the apical membrane is not known. Sodium that enters the cell is pumped out by a Na^+ , K^+ -ATPase on the basolateral membrane (not shown)(12).

등이 포함된다(Fig. 4). 위와 같은 다양한 수용기의 존재는 신맛의 신호전달 과정이 매우 복잡하다는 것을 보여준다.

일부 동물의 일부 세포에서 Na^+ 가 없을 경우 H^+ 는 아밀로라이드 민감성 Na^+ 채널 단백질을 통해 세포내로 유입된다(27). 이러한 설명으로는 짠맛과 신맛을 구별할 수 없기 때문에 두 가지 맛을 구별하기 위해서는 부가적인 기전이 있어야 한다. 다른 세포에서는 H^+ 가 최정점 용모에서 발견되는 특별한 K^+ 채널 단백질을 억제한다. 이 단백질은 세포 휴지기의 막전위 범위에서 열리는 전압 의존성 K^+ 채널이다. 이러한 채널의 존재로 인해 미각세포는 계속 과탈분극화된다(28). H^+ 이온은 K^+ 가 방출되는 것을 방해하여 세포가 탈분극된다(Fig. 6).

맛유도 과정에서 세포외부의 pH가 변화되면 어느 정도 저막까지 연장되어 세포내부의 pH도 변화된다. 이러한 현상은 세포간의 단단한 결합(tight junction)이 H^+ 이온을 투과할 수 있기 때문에 일어나며(28,29), 결국 신맛의 신호전달에 기여할 것이다.

단 맛

단맛은 구강에서 충분한 농도로 존재하는 수용성 탄수화물에 반응하여 고에너지 흡수를 유도한다. 그러나 다양한 비탄수화물류도 또한 단맛을 낸다. 단맛은 매우 유쾌한 효과를 준다. 서로 다른 단맛물질과 당을 감지하는 특이한 막수용기가 존재하는데 처음으로 밝혀진 수용기가 초파리의 trehalose 수용기이다(30). 이 수용기는 매우 짧은 N-terminal domain(NTD)를 가지는 G protein-coupled receptor(GPCR)이다(Fig. 4). 또한 쥐에서도 두 개의 단맛수용기 유전자가 계몽상의 *Dpa* locus와 *Sac* locus(31)에 존재하는 것으로 밝혀졌다. *Sac* locus에 존재

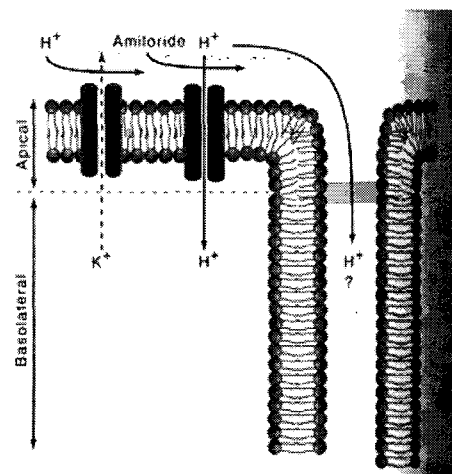


Fig. 6. Acid (sour) transduction.

Protons likely utilize several mechanisms for transduction. One mechanism involves proton permeation of the amiloride-sensitive Na^+ channel, and another mechanism involves proton block of apically located K^+ channels. Both mechanisms result in taste cell depolarization. Protons probably also permeate the paracellular pathway, but the effects of protons on basolateral channels have not been determined (12).

하는 T1R3 수용기(72-75)는 아편 수용기 T1R1이나 T1R2와 마찬가지로 큰 NTD를 갖고있으며(Fig. 4), 이합체를 형성하는 단맛수용기의 강한 후보이다(32). T1R3는 혀의 전, 측, 후면에 있는 미뢰에서 발견되며, 아편 수용기 T1R2를 발현하는 많은 미각세포에서 발현되고 있기 때문에 이 두 수용기는 공통적인 기능을 수행하는 것으로 사료된다. T1R3 수용기는 미각세포의 약 20%에서 발현되며 그 세포들의 일부는 α -gustducin(G 단백질)을 발현하고 있다. T1R3과 α -gustducin을 같이 발현하는 다수의 세포들은 또한 쓴맛의 요소들인 G β 3, G γ 13 및 PLC β 2(33)를 발현하고 있다. 쓴맛반응 세포와 같이 단맛반응 세포는 cyclic nucleotide와 이차신호 전달자로서 Inositol-1,4,5-triphosphate(IP $_3$)를 이용한다.

당은 G 단백질(Gs)을 자극하는 수용기에 결합하는데 이 단백질은 또 아데닐레이트 사이클라아제(adenylate cyclase)라는 효소를 활성화시킨다(34,35). 당-수용기 결합으로 세포 내 cAMP 농도가 증가되어 protein kinase(PKA)가 활성화되고(35) 차례로 PKA는 그 수용기와 가까운 K $^+$ 채널 단백질을 인산화시켜 K $^+$ 채널을 닫히게 한다(36). 또한 이때 Cyclic nucleotide와 결합시 열리는 채널(CNG $_{gust}$)에 의해 Ca $^{2+}$ 이온이 유입된다. 일단 K $^+$ 채널이 닫히면 세포는 탈분극된다(Fig. 7) (37).

단맛물질도 또한 G 단백질(Gq)을 자극하는 수용기에 결합하지만 이 경우에는 phospholipase(PLC)를 활성화시킨다. PLC는 PIP $_2$ 를 IP $_3$ 와 diacylglycerol(DAG)으로 분해한다. 특별히 IP $_3$ 는 세포 내 소기관의 표면에 있는 수용기에 결합하여 Ca $^{2+}$ 이온의 방출을 유도한다(38). 또한 DAG은 protein kinase C(PKC)를 활성화시켜 K $^+$ 채널을 억제한다(39). Ca $^{2+}$ 이온이 증가되면 어떤 영향이 나타나는지는 동정되지 않았으나, 약간은 이 경로가 탈분극을 유도하는 것으로 밝혀졌다(40). 아마도

Ca $^{2+}$ 이온이 신경전달물질의 방출을 유도하지만 세포는 또한 활성전위를 발생시켜서 내부 Ca $^{2+}$ 이온 농도의 상승에서부터 막의 탈분극에 이르는 어떤 연결과정이 틀림없이 존재할 것으로 사료된다.

이러한 두 가지 다단계 신호전달 과정은 여러 생물학적 시스템에 사용된다. 신경 시스템에서 특이한 신호전달 수용기에 결합하는 신경전달 물질은 앞서 언급한 두 과정을 유도할 수 있다(41). 광수용기와 후각 신경세포도 감각 신호전달을 유도하기 위해 위와 같은 신호전달 과정의 일부를 이용한다.

단맛의 신호전달과정은 복잡하여 완전히 이해하기란 어렵다. 위의 두 가지 경로에서 K $^+$ 전류에 의한 막탈분극 현상이 공통적인 특징이며, 세포질의 Ca $^{2+}$ 농도의 증가는 그 기원이 다르지만 두 경로에서 모두 일어난다. 혀의 전반부와 후반부에 따라, 단맛물질의 종류와 동물의 종에 따라 신호전달 경로의 이용이 다르다. 단맛은 다른 맛처럼 순환하는 호르몬에 의해 조절된다. Leptin 호르몬은 Ob 유전자가 만드는 단백질 호르몬으로 주로 지방세포에 의해 분비되며 체중을 조절한다. Leptin 수용기는 이자의 β -세포와 일부 미각세포를 포함하여 여러 조직에서 발현되며, K $^+$ 채널의 활성화와 과탈분극을 유도한다(42,43). 그러므로 단맛의 신경신호를 무마시켜 음식을 덜 좋아하게 만든다. 단식동안에 leptin의 생성은 감소되어 탈억제현상이 일어나 에너지 소비를 감소시키고 배고픈 상태가 유도되고 동시에 단맛 민감도가 향상되어 단음식을 더 좋아하게 된다. 따라서, 미각시스템에 leptin이 영향을 주면 영양요구, 체중 및 에너지 균형을 조절한다(43).

쓴 맛

쓴맛은 무기화합물과 유기화합물에 의해 발생하는 맛으로 알칼로이드계 물질인 퀴닌과 카페인인 쓴맛을 나타내는 대표적인 물질이다. 쓴맛이 약할 때는 참을 수 있지만 불쾌하며 강할 때는 거부반응이 일어난다. 카페인, 니코틴 및 Strychnine을 포함하여 동물과 사람의 내장 신호전달을 방해하는 식물유래의 유기물질 다수가 쓴맛을 내며, 산업적으로 생산된 다양한 의약품이 대개 쓴맛을 낸다(44). 쓴맛은 해로운 물질의 섭취를 거부도록 한다. 위에서 발견된 쓴맛수용기는 T2R군에 속하며 짧은 NTD를 갖고있고(Fig. 4) 일부 미각세포에서 발현된다(45). Adler(45) 등은 한 미각세포가 여러 종류의 T2R 수용기를 발현하는 것을 확인하여 각 세포가 다수의 쓴맛물질을 인지할 수 있다는 결론을 내렸다. 또한 Caicedo와 Roper(46)는 특정 T2R 수용기를 갖고 있는 쓴맛반응 세포가 실험에 사용된 5가지 물질 중 한 가지에만 반응한다는 것을 확인하였다. 따라서, 서로 다른 자극이 주어질 때 쓴맛반응 세포 전체가 반응하는 것이 아니라 일부 세포군이 활성화될 것이다. 쓴맛수용체로 작용하는 것은 GPCR뿐만 아니다. 양친매성을 가지는 일부 쓴맛 펩타이드는 아마도 수용체의 G 단백질 결합 부위와 구조적 유사성 때문에 G 단백질과 직접 결합한다(44)

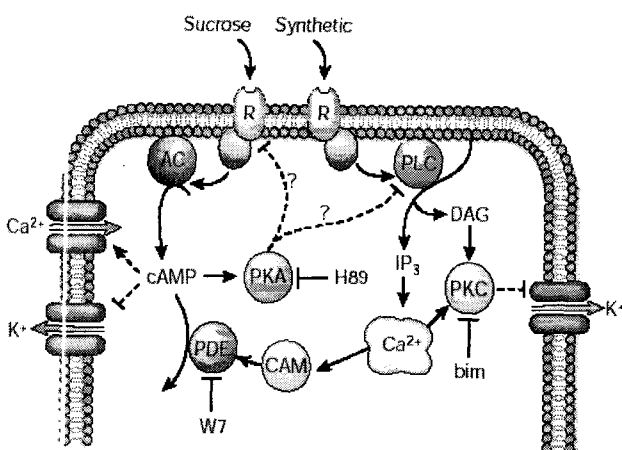


Fig. 7 Sweet taste transduction.

Two separate sweet receptors are shown, but the possibility that one receptor activates both of the transduction pathways is not excluded at this stage. R, candidate receptor(s); AC, adenylate cyclase; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; PDE, phosphodiesterase, inhibitor W7; CAM, calmodulin; PKA, protein kinase A, inhibitor H9g; PKC, protein kinase C, inhibitor bim (bisindolylmaleinide). For crosstalk between pathways and effects of inhibitors, see ref. 40.

(Fig. 4).

Quinine은 또한 양친매성 화합물로 세포막을 관통하고 수용체를 지나쳐 G 단백질을 활성화시킨다(47). 도롱뇽에서 Quinine은 세포의 정점에 있는 K^+ 채널을 억제하는 반면에 식용 개구리에서는 미각 세포에서 양이온 전류를 활성화시킨다.

카페인과 다른 Methyl-xanthine은 또한 GPCR을 활성화시키지 않고 작용한다(Fig. 8). 이러한 물질들은 세포막을 통과한 후 세포 내 phosphodiesterase(PDE)를 억제하고 친수성 guanylate cyclase(GC)의 활성을 유도한다(48). GC는 미각세포 내에 존재하는 nitric oxide synthase에 의해 만들어진 nitric oxide의 조절을 받는다(49). 이러한 복잡한 과정의 결과, guanine 3',5'-cyclic monophosphate(cGMP)의 일시적인 증가가 관찰되었다(48). T2R 과에 속하는 수용체들은 gustducin의 α -소단위와 같이 발현되는 것이 발견되었는데 이 G 단백질은 오랜동안 쓴맛에 탁월한 역할을 하는 것으로 알려진 신호전달 단백질이다. α -Gustducin이 결핍된 생쥐는 denatonium과 quinine과 같은 쓴맛물질들에 대해, 그리고 saccharin과 sucrose와 같은 단맛물질들에 대해 감소된 민감도를 보였다. α -Gustducin은 PDE를 활성화시키며 cyclic nucleotide의 세포 내 농도를 낮춘다(50,51).

또 다른 신호전달 단계도 GPCR에 의해 매개되는 쓴맛 신호에 의해 동시에 활성화된다(Fig. 8). 이성삼중체 gustducin의 β -소단위와 γ -소단위들 중 $G\gamma$ 13과 $G\beta$ 3은 PLC β 2(52)을 활성화시켜 IP $_3$ (53)이 발생되도록 한다. 이 신호전달자는 세포 내 Ca^{2+} 에 대한 IP $_3$ 수용기를 활성화시킨다. 이러한 Type III 수용기는 Ca^{2+} 이온과 cAMP 의존성 kinase에 의해 조절되는 수용기로서 주된 형태이다(54). 수용기는 PLC β 2과 함께 발현

된다. 동시에 Ca^{2+} 이온은 세포질로 방출된다(55). 이후의 신호 전달 요소, 즉 막전위의 변화를 유발하는 채널은 아직 동정이 안되고 있다. 따라서, GPCR에 의해 중재되는 쓴맛 신호는 cAMP과 cGMP의 일시적인 감소를 유발하고 이후 IP $_3$ 의 일시적 증가가 일어난다(55). 동시에 활성화되는 두 가지 경로는 cyclic nucleotide의 감소가 IP $_3$ 의 증가를 가져오면서 연결되는지는 아직 확인되지 않았다. 더욱이, 이중 신호전달이 쓴맛에 필요한 것인지 아니면 단지 두 신호전달이 독립적으로 증폭되는 것인지는 분명치 않다. 유사한 고안이 다른 감각의 수용기 세포에서 발견되지 않았으며 다른 수용기관인 코는 그러한 고안이 없어도 되는 것 같다.

아미노산 맛

일부 동물에서 예를 들면 민물고기 매기는 다수의 아미노산 수용세포가 존재한다. 아르기닌(L-arginine)과 프롤린(L-proline) 같은 아미노산은 아세틸콜린과 글루탐산 리간드의존성 이온채널의 작용과 똑 같은 방식으로 특이한 수용기에 결합한다(56). 포유류에서는 글루탐산(L-glutamate)에 반응하는 미각세포가 존재하며, 감칠맛이라고 하는 특이한 맛이 글루탐산에 의해 유도된다. 감칠맛은 닭고기, 고기, 치즈 및 숙성치즈와 같은 글루탐산을 포함하는 음식의 주된 맛이다. 'Umami'라는 용어는 일본의 *umai*(맛있는)에서 파생되었는데 단맛, 짭짤, 신맛 및 쓴맛과 질적으로 다른 즐거운 맛감각을 나타낸다(57). 감칠맛은 기본적으로 짭짤과 유사하다. 글루탐산은 펩타이드와 단백질의 흡수를 인도하며 흡수 후 단백질 가수분해(가공과 부패)로 인해 방출된다. 부패하는 생물조직에 존재하는 IMP와 GMP 같은 purine 5'-ribonucleotide가 존재하면 맛이 향상된다.

감칠맛 세포에서 글루탐산은 리간드(ligand)에 의해 열리는 이온채널을 자극하는 것이 아니라 G 단백질과 연결된 다른 수용기를 자극한다. 글루탐산은 여러 수용기에 결합하는데 미각신호전달을 담당하는 수용기는 mGluR4이다. 일부 미각세포들은 뇌 mGluR4의 끝이 잘려진 형태, 즉 중앙 신경체계에 풍부하게 존재하는 GPCR을 포함하고 있다는 것이 발견되었다. 뇌의 mGluR4가 오히려 큰 NTD를 갖고 있지만 다른 변이체들은 끝이 잘려진 NTD를 포함하고 있으며(Fig. 4)(58) 이로 인해 수용체가 음식에 존재하는 높은 글루탐산 농도에 적응하도록 해주는 것으로 사료된다.

mGluR4는 막을 7번 관통하는 수용기로서 세포 외 부위에서 글루탐산과 결합을 하고 이러한 결합으로 G 단백질에 의한 신호전달과정이 활성화된다(58). 이 수용기와 연결되어 있는 G 단백질은 PDE를 활성화시켜 cAMP를 분해하는 gustducin과 유사하다. cAMP의 감소로 인해 양이온(Na^+ , Ca^{2+}) 채널 단백질이 활성화되어 열리면서 세포막의 탈분극이 유도된다(Fig. 9). 미각 mGluR4 이외도 다른 글루탐산 및 아미노산 수용체들이 또한 미각세포에서 기능을 한다는 것이 관

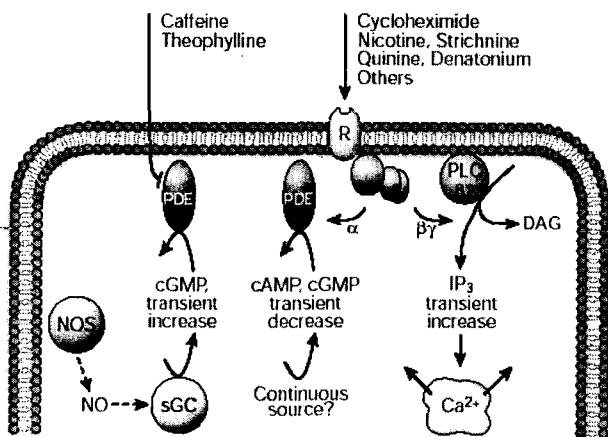


Fig. 8. Transduction of bitter taste as elicited by a variety of ligands.

Rs, multiple GPCRs of the T2R family, coupled to the G protein gustducin; α , α -subunit of gustducin; $\beta\gamma$, G-protein subunits β 3 and γ 13; PLC β 2, phospholipase C subtype; IP $_3$, inositol-1,4,5-trisphosphate; PDE, taste-specific phosphodiesterase; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; sGC, soluble guanylate cyclase; NO, nitric oxide; NOS, NO synthase (5).

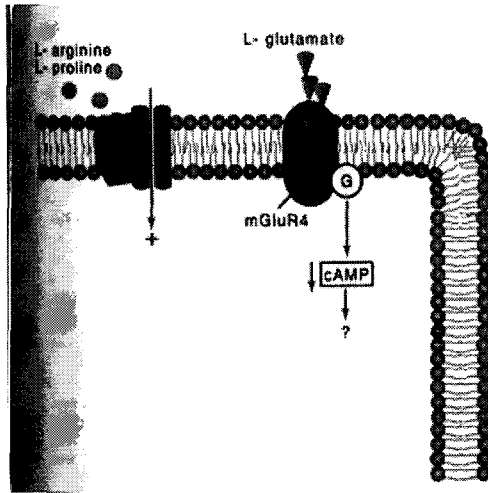


Fig. 9. Amino acid transduction.

Taste cells located in catfish barbels are extremely sensitive to particular amino acids. Both L-arginine and L-proline directly activate ligand-gated cation channels to depolarize taste cells. In contrast, in mammalian taste cells, L-glutamate likely activates the metabotropic glutamate receptor mGluR4, resulting in a decrease in cAMP. How the decrease in cAMP leads to membrane depolarization is not understood (12).

찰되었다(59-61).

결론 및 전망

미각 수용세포는 수용기 분자, 신호전달 과정 및 이온채널이 복잡하게 배열되어 미각 자극에 반응한다. 자극이 오면 세포는 활성전위를 유발하여 신경전달물질이 구심성 신경섬유로 전달되고, 차례로 미각 자극의 정체와 강도가 뇌로 전달된다. 다양한 기전이 4가지 주된 맛을 유도하는데 사용된다. 짠맛이나 신맛의 신호전달이 유도되기 위해서는 자극물질과 이온채널간의 직접적인 결합이 특히 중요한 반면, 쓴맛과 단맛의 신호전달은 2차 신호전달자인 cAMP와 IP₃가 중요하다. 4가지 기본맛 이외도 아미노산에 대한 특이한 기전이 존재하는데 때론 다섯 번째 주된 맛이라고도 한다. 개개의 맛은 한 가지 이상의 기전을 사용할 뿐 아니라 각 맛유도 물질에 대해서도 역시 여러 경로가 이용될 수 있다.

현재 미각수용체를 동정하고 미각 수용체 세포 내에서 일어나는 신호전달과정의 중요한 다른 분자들을 동정하고자 많은 노력을 하고 있다. 특별히 수용체 유전자를 분석하면서 해당 단백질 연구하여 상당히 좋은 해상력을 가지는 구조를 얻을 수 있는 길을 열고 있다. 이러한 방식으로 하여 미각 GPCR 내에 있는 단백질 기구가 어떻게 실질적으로 작용하는지를 보다 잘 이해할 수 있다.

이러한 노력으로 얻어진 실용적인 결과들은 상당하다. 결합 부위 구조에 기초하여 drug design의 발전된 기술은 수용체 단백질을 활성화시키거나 억제하여 특이한 맛을 향상시키거나 억제하는 맛 유도 물질의 개발을 가능케 한다. 따라서, 인공

감미료의 거대시장을 다른 맛 시장으로 확장하는 것이 가능하다. 이것은 여러 방면에서 유익할 것이다. 예를 들면, 성인은 점차적으로 맛을 잘 못 보게 되는 경우가 자주 있으며(62), 음식을 즐겨 먹기 위해선 또 다시 맛 향상을 기대한다. 그래서 짠맛의 유기향상물질이 환자가 저염도 음식을 섭취하는데 크게 도움이 될 것이다.

다른 과학 분야에서도 맛 연구를 통하여 여러 사실들이 밝혀질 것이다. 동물의 진화에 있어서 미각 수용기의 적응변화(adaptive change)는 새로운 음식의 선호도를 발생시키는데 아마도 음식 이용성의 변화로 유발되었을 것이다. 그러나 아직 장기간의 변화를 이해하지 못하고 있다. 동물 개념의 염기서열이 밝혀지게 되면 이러한 진화의 흥미로운 면에 관심을 갖게 될 것이다.

마지막으로 뇌의 맛 유발 과정이 주요 연구분야가 될 것이다. 감각 코드(sensory code), 맛의 단기 기억, 영양요구에 작용하는 호르몬의 되먹임 시스템(feedback system)과 같은 흥미로운 과제들과 음식섭취를 유도하는 동기유발 과정이 점차 관심의 초점이 될 것이다. 음식선택과 음식섭취 시의 의식적이거나 무의식적인 결정을 보다 깊이 이해하게 된다면 식품가공에서부터 임상의학에 이르기까지 다양한 분야에 응용이 될 것이다.

문헌

- Ganchrow JR, Steiner JE, Daher M. 1983. Neonatal facial expressions in response to different qualities and intensities of gustatory stimuli. *Infant Behav Dev* 6: 189-200.
- Kinnamon S. 2000. A plethora of taste receptor. *Neuron* 25: 507-510.
- Roper SD. 1983. Regenerative impulses in taste cells. *Science* 220: 1311-1312.
- Avenet P, Lindemann B. 1987. Patch-clamp study of isolated taste receptor cells of the frog. *J Membr Biol* 97: 223-240.
- Lindemann B. 1996. Taste reception. *Physiol Rev* 76: 719-766.
- Gilbertson TA, Kinnamon SC. 1996. Making sense of chemicals. *Chem Biol* 3: 233-237.
- Yamaguchi S. 1991. Basic properties of umami and effects on humans. *Physiol Behav* 49: 833-841.
- Mela DJ, Marchall RJ. 1991. Sensory properties and perceptions of fats. In *Dietary Fats: Determinants of Preference, Selection and Consumption*. 1st ed. Mela DJ, ed. Elsevier Science Ltd, New York. p 43-57.
- Gilbertson TA. 1998. Gustatory mechanisms for the detection of fat. *Curr Opin Neurobiol* 8: 447-452.
- Herness MS, Gilbertson TA. 1999. Cellular mechanisms of taste transduction. *Annu Rev Physiol* 61: 873-900.
- Witt M, Reutter K, Miller IJ. 2002. Anatomy of the peripheral taste system. In *Handbook of olfaction and taste*. 1st ed. Doty RL, ed. Marcel Dekker, New York. p 521-557.
- Squire LR, Bloom FE, McConell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ. 2002. *Fundamental Neuroscience*. 2nd ed. Academic Press Inc, New York. p 200-210.
- Lindemann B. 1997. Sodium taste. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 6: 425-429.
- Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. 1984. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium trans-

- port pathway. *Science* 223: 403-429.
15. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC. 1994. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 367: 463-467.
 16. Kretz O, Barbry P, Bock R, Lindemann B. 1999. Differential expression of RNA and protein of the three pore-forming subunits of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in taste buds of the rat. *J Histochem Cytochem* 47: 51-64.
 17. Gilvertson TA, Roper SD, Kinnamon SC. 1993. Proton currents through amiloride-sensitive Na⁺ channels in isolated hamster taste cells: enhancement by vasopressin and cAMP. *Neuron* 10: 931-942.
 18. Lin W, Finger TE, Rossier BC, Kinnamon SC. 1999. Epithelial Na⁺ channel subunits in rat taste cells: localization and regulation by aldosterone. *J Comp Neurol* 405: 406-420.
 19. Nagi T, Nii D, Takeuchi H. 2001. Amiloride blocks salt taste transduction of the glossopharyngeal nerve in metamorphosed salamanders. *Chem Senses* 26: 965-969.
 20. Eylam S, Spector AC. 2002. The effect of amiloride on operantly conditioned performance in an NaCl taste detection task and NaCl preference in C57BL/6J mice. *Behav Neurosci* 116: 149-59.
 21. Erickson RP. 2000. The evolution of neural coding ideas in the chemical senses. *Physiol Behav* 69: 3-13.
 22. Settle R, Meehan K, Williams GR, Doty RL, Sisley AC. 1986. Chemosensory properties of sour tastants. *Physiol Behav* 36: 619-623.
 23. Kinnamon SC, Dionne VE, Beam KG. 1988. Apical localization of K⁺ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. *Proc Natl Acad Sci* 85: 7023-7027.
 24. Miyamoto T, Fujiyama R, Okada Y, Sato T. 2000. Acid and salt responses in mouse taste cells. *Prog Neurobiol* 62: 135-157.
 25. Ugawa S, Minami Y, Guo W, Saishin Y, Takatsuji K, Yamamoto T, Tohyama M, Shimada S. 1998. Receptor that leaves a sour taste in the mouth. *Nature* 395: 555-556.
 26. Stevens DR, Seifert R, Bufe B, Muller F, Kremmer E, Gauss R, Meyerhof W, Kaupp UB, Lindemann B. 2001. Hyperpolarization-activated channels HCN1 and 4 mediate response to sour stimuli. *Nature* 413: 631-635.
 27. Lyall V, Biber TU. 1994. Potential-induced changes in intracellular pH. *Am J Physiol* 354: 3-22.
 28. Stewart RE, Lyall V, Feldman GM, Heck GL, DeSimone JA. 1998. Acid-induced responses in hamster chorda tympani and intracellular pH tracking by taste receptor cells. *Am J Physiol* 275: 227-238.
 29. Lin W, Ogura T, Kinnamon SC. 2002. Acid-activated cation currents in rat vallate taste receptor cells. *J Neurophysiol* 88: 133-141.
 30. Ishimoto H, Matsumoto A, Tanimura T. 2000. Molecular identification of a taste receptor gene for trehalose in *Drosophila*. *Science* 289: 116-119.
 31. Lush IE. 1989. The genetics of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. *Genet Res* 53: 95-99.
 32. Max M, Shanker YG, Huang L, Rong M, Liu Z, Campagne F, Weinstein H, Damak S, Margolskee RF. 2001. Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus *Sac*. *Nature Genet* 28: 58-63.
 33. Dahl M, Erickson RP, Simon SA. 1997. Neural responses to bitter compounds in rats. *Brain Res* 756: 22-34.
 34. Striemi B, Pace U, Zehavi U, Naim M, Lancet D. 1989. Sweet tastants stimulate adenylate cyclase coupled to GTP-binding protein in rat tongue membranes. *Biochem J* 260: 121-126.
 35. Cummings TA, Powell J, Kinnamon SC. 1993. Sweet taste transduction in hamster taste cells: evidence for the role of cyclic nucleotides. *J Neurophysiol* 70: 2326-2336.
 36. Avert P, Hofmann F, Lindemann B. 1988. Transduction in taste receptor cells requires cAMP-dependent protein kinase. *Nature* 331: 351-354.
 37. Behe P, DeSimone JA, Avert P, Lindemann B. 1990. Membrane currents in taste cells of the rat fungiform papilla: evidence for two types of Ca²⁺ currents and inhibition of K⁺ currents by saccharin. *J Gen Physiol* 96: 1061-1084.
 38. Cummings TA, Daniels C, Kinnamon SC. 1996. Sweet taste transduction in hamster: sweeteners and cyclic nucleotides depolarize taste cells by reducing a K⁺ current. *J Neurophysiol* 75: 1256-1263.
 39. Varkevisser B, Kinnamon SC. 2000. Sweet taste transduction in hamster: role of protein kinases. *J Neurophysiol* 83: 2526-2532.
 40. Bernhardt SJ, Naim M, Zehavi U, Lindemann B. 1996. Changes in IP₃ and cytosolic Ca²⁺ in response to sugars and non-sugar sweeteners in transduction of sweet taste in the rat. *J Physiol* 490: 325-336.
 41. Montmayeur JP, Matsunami H. 2002. Receptors for bitter and sweet taste. *Curr Opin Neurobiol* 12: 366-371.
 42. Ninomiya Y, Shigemura N, Yasumatsu K, Ohta R, Sugimoto K, Nakashima K, Lindemann B. 2002. Leptin and sweet taste. *Vitam Horm* 64: 221-248.
 43. Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H, Ninomiya Y. 2000. Leptin as modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc Natl Acad Sci* 97: 11044-11049.
 44. Spielman AI, Huque T, Whitney G, Brand JG. 1992. *Transduction in taste*. 1st ed. Corey DP, Roper SD, eds. The Rockefeller University Press, New York. p 307-324.
 45. Adler E. 2000. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 100: 693-702.
 46. Caicedo A, Roper SD. 2001. Taste receptor cells that discriminate between bitter stimuli. *Science* 291: 1557-1560.
 47. Naim M, Seifert R, Nurnberg B, Grunbaum L, Schultz G. 1994. Some substances are direct activators of G-proteins. *Biochem J* 297: 451-454.
 48. Rosenzweig S, Yan W, Dasso M, Spielman AI. 1999. Possible novel mechanism for bitter taste mediated through cGMP. *J Neurophysiol* 81: 1661-1665.
 49. Kretz O, Bock R, Lindemann B. 1998. Occurrence of nitric oxide synthase in taste buds of the rat vallate papilla. *Histochem J* 30: 293-299.
 50. Spickofsky N, Robichon A, Danho W, Fry D, Greeley D, Graves B, Madison V, Margolskee RF. 1994. Biochemical analysis of the transducin-phosphodiesterase interaction. *Nature Struct Biol* 1: 771-781.
 51. Yan W, Sunavala G, Rosenzweig S, Dasso M, Brand JG, Spielman AI. 2001. Bitter taste transduced by PLC- β 2-dependent rise in IP₃ and α -gustducin-dependent fall in cyclic nucleotides. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: 742-751.
 52. Rossler P, Boekhoff I, Tareilus E, Beck S, Breer H, Freitag J. 2000. G protein betagamma complexes in circumvallate taste cells involved in bitter transduction. *Chem Senses* 25: 413-421.
 53. Spielman AI, Nagai H, Sunavala G, Dasso M, Breer H, Boekhoff I, Huque T, Whitney G, Brand JG. 1996. Rapid kinetics of second messenger formation in bitter taste. *Am J Physiol Cell Physiol* 270: 926-931.
 54. Clapp TR, Stone LM, Margolskee RF, Kinnamon SC. 2001. Immunocytochemical evidence for co-expressed of Type III IP₃ receptor with signaling components of bitter taste transduction. *BMC Neurosci* 2: 6-15.
 55. Ogura T, Kinnamon SC. 1999. IP₃-Independent release of Ca²⁺

- from intracellular stores: a novel mechanism for transduction of bitter stimuli. *J Neurophysiol* 82: 2657-2666.
56. Brand JG, Teeter JH, Kumazawa T, Huque T, Bayley DL. 1991. Transduction mechanisms for the taste of amino acids. *Physiol Behav* 49: 899-904.
 57. Ikegā K. 1909. On a new seasoning. *J Tokyo Chem Soc* 30: 820-836.
 58. Chaudhari N, Landin AM, Roper SD. 2000. A novel metabotropic glutamate receptor functions as a taste receptor. *Nature Neurosci* 3: 113-119.
 59. Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, Feng L, Zhao G, Ryba NJ, Zuker CS. 2002. An amino-acid taste receptor. *Nature* 416: 199-202.
 60. Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. 2002. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci* 99: 4692-4696.
 61. Hayashi Y, Zviman MM, Brand JG, Teeter JH, Restrepo D. 1996. Measurement of membrane potential and $[Ca^{2+}]_i$ in cell ensembles: application to the study of glutamate taste in mouse. *Biophys J* 71: 1057-1070.
 62. Stevens JC, Cruz LA, Hoffman JM, Patterson MQ. 1995. Taste sensitivity and aging: high incidence of decline revealed by repeated threshold measures. *Chem Senses* 20: 451-459.

(2003년 2월 12일 접수; 2003년 4월 23일 채택)