

# 후각 및 미각 수용체 세포의 생리

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실  
예미경

## Physiology of Olfaction and Gustation : Focused on Receptor Cells

Mi-Kyung Ye, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Catholic University of Daegu,  
Daegu, Korea

### – ABSTRACT –

The function of the olfactory and gustatory receptors is to monitor the air breathed and the food intake. Although humans are less dependent on chemosensory input than other mammals, olfactory and gustatory function still plays a critical role in health and behavior. The olfactory and gustatory system have historically received less attention than other special senses, perhaps due to challenges related to its study in humans. In this article, we review the olfactory and gustatory epithelial anatomy, epithelial recognition of stimulants and related signal transduction. (J Clinical Otolaryngol 2020;31:133-138)

**KEY WORDS:** Olfaction · Taste · Physiology · Receptor.

## 서 론

후각과 미각은 외부 환경의 광범위한 화학적 자극에 대해 반응하여 정보를 추출해냄으로써 음식의 향과 맛을 느끼게 해주고, 화재나 상한 음식 등의 위험한 상황을 피할 수 있게 해주는 등 인간의 생활과 삶의 질에 있어 중요한 감각이다. 후각과 미각 수용체에서 일어나는 생리기전과 신호전달과정을 정리하여 소개하고자 한다.

### 후각수용체세포의 생리

우리가 일상생활에서 접하는 냄새는 한가지 냄새 분자에 의한 것이 아니라, 대부분 수십에서 수백가지 방향제(odorant)로 구성되어 있다. 청각이나 시각에서는 파

장이나 주파수 등의 객관화 될 수 있는 지표와 측정도구가 있지만, 후각은 그렇지 않기 때문에 연구가 다른 감각에 비해 미흡한 편이다.

### 후각수용체세포(Olfactory receptor cell)의 구조

후각상피는 상비갑개와 중비갑개의 상부, 비중격의 상부에 분포하며, 후각수용체세포, 지지세포(supporting cell), 기저세포(basal cell)로 구성되어 있다.<sup>1)</sup> 후각수용체세포는 한 쪽 끝은 수상돌기(dendrite), 다른 한 쪽 끝은 축삭(axon)으로 이루어진 양극세포이다.

수상돌기는 비강 쪽으로 뻗어 후각꼭지(olfactory knob)를 형성하고, 여기에서 후각섬모가 후각점액 속으로 뻗어 있다. 후각 섬모는 냄새분자와 상호 작용할

수 있는 광대한 표면적을 제공하는 역할을 한다. 기저부에는 후각수용체세포로부터 뻗어 나온 무수 축삭들(unmyelinated axon)이 10~100개씩 모여서 다발을 형성하여 전두개저의 사상판에 뚫린 구멍을 통과한다. 축삭다발은 후구(olfactory bulb) 내에 있는 승모-소방세포(mitral and tufted cell)의 수상돌기와 후각사구체(olfactory glomerulus)라는 독특한 신경접합부를 형성한다.<sup>1-3)</sup>

#### 후각수용체(Olfactory receptor)

1991년에 Linda Buck과 Richard Axel은 후각수용체단백과 유전자를 처음으로 일부 발견하게 되었으며, 이에 대한 공로로 2004년 노벨생리의학상을 수상하였다. Buck과 Axel은 처음에 18개의 서로 다른 후각수용체 유전자를 클로닝하였다. 이후 인간유전체에 대한 연구가 더욱 진행되면서 후각 유전자군(olfactory gene family)에는 약 1,000개의 유전자들이 있음이 밝혀졌고, 이는 알려져 있는 유전자 군중에서 가장 크다. 그러나 이중 400개 정도만이 후각 수용체를 코딩할 수 있는 진성 유전자이고, 나머지 600개 정도는 가성 유전자이며, 각각의 유전자는 다른 냄새 수용체 단백을 생산한다. 개개의 후각신경세포는 한 종류의 후각수용체만을 발현하는 것으로 알려져 있다.<sup>4-7)</sup>

최근 발견된 흥미로운 사실 중 하나는 정자(sperm)와 내장(gut), 심장, 폐, 피부, 암조직 등 후각계 외의 조직에서 이들 유전자 부분집합들이 발현된다는 것이다. 이는 이들 유전자들이 후각이라는 전통적인 역할 외에 난자를 찾기 위한 주화성(chemotaxis)에 관여하고, 비후각계 조직의 질병의 발생과 관계 있는 등 다른 기능이 있음을 시사한다고 할 수 있다.<sup>8,9)</sup>

인간의 후각 수용체는 크게 class I(fish like receptors) OR families 51-56과 class II (tetrapod specific receptors) OR families 1-13의 두 군으로 나눌 수 있다.<sup>10)</sup> 후각수용체는 G 단백질결합수용체단백(G protein-coupled receptor proteins, GCRPs)의 한 종류로 7-막관통수용체(seven transmembrane receptor, 7TMR)이며, 수용체를 형성하는 아미노산 체인이 세포막의 두께를 7번 관통하는 구조이다.<sup>11)</sup> 후각수용체 단백질의 세포외 영역에는 후각원과 결합할 수 있는 자리가 있

고, 세포내 쪽의 카르복시기(C)-말단 영역에는 G-단백과 상호 작용할 수 있는 영역이 있다.<sup>12)</sup> 후각수용체는 미각수용체와 함께 화학수용체이지만, 미각수용체와 달리 원격수용체(telereceptors)로서 휘발성 물질의 증기를 감지한다.

#### 후각의 신호전달과정

냄새의 인식과 신호전달은 후각세포의 막에서 시작되어 후각수용체세포의 흥분을 유발한다. 기체 상태의 방향제(odorant)가 후각 점액 속으로 흡수되어 방향제결합단백과 결합하여 후각수용체세포의 섬모로 이동하고, 섬모막에 있는 수용체 단백질과 상호 작용을 하게 된다.<sup>13)</sup> 후각수용체는 다양한 방향제 분자들과 다양한 친화력으로 결합할 수 있으며, 친화력의 차이는 활성화 패턴의 차이를 불러오고, 이는 방향제 특유의 활성화 패턴의 차이로 귀결된다.

일단 방향제가 수용체에 결합하게 되면, 수용체의 구조적 변화가 일어나며, 수용체 세포막 내부에 있는 G 단백질(Golf)을 활성화 시킨다.<sup>7)</sup> G-단백이 adenylyl cyclase를 활성화 시키고, 이것이 ATP를 cyclic AMP로 변화시킨다.<sup>14,15)</sup> 이렇게 전달된 신호는 cyclic nucleotide-gated (CNG) 이온 통로를 열어  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  같은 양이온들이 유입되도록 해 탈분극을 일으킨다. 유전자 변형으로 이 통로가 없도록 만든 실험동물들은 대부분의 냄새를 맡을 수 없지만, 전혀 못 맡지는 않는 것으로 보아 CNG 통로가 후각수용세포가 냄새 자극에 반응하는 주된 경로이긴 하나 유일한 기전은 아니라는 것을 알 수 있다.<sup>16,17)</sup> 그 외의 경로로 inositol-1,4,5-triphosphate(IP3)가 알려져 있으며, 막 채널의 개방을 통해 칼슘 반응에 관여한다.<sup>18)</sup> 유입된 칼슘이온은 chloride 통로(CLC, chloride channel)를 열어 후각수용세포 내에 높은 농도로 존재하는  $Cl^-$ 가 세포 밖으로 나가게 함으로써 탈분극 효과를 강화한다.<sup>19,20)</sup> 또한 증가된 calcium과 cyclic AMP는 Protein kinase A나 calcium/calmodulin kinase II같은 protein kinase들을 활성화시킴으로써 냄새 신호의 종료와 후각 적응(adaptation)에 관여한다. 유입된 calcium은  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger를 통해 제거되며, 이러한 calcium 항상성 경로는 여러 가지 약물이나 질병에 의해 영향을 받을 수 있으며, 세포내 calci-

um 농도가 과하게 증가하면 후각수용세포의 수명이 짧아지거나 기능장애 등을 초래할 수 있다.<sup>21)</sup>

세포막 탈분극으로 생긴 활동 전위는 축삭을 타고 전달되어 후각 사구체 내의 신경연접에서 신경전달물질인 glutamate를 방출하여 승모세포를 활성화 시키고, 후각 피질로 활동 양상을 전달한다.<sup>1)</sup> 후각수용체의 수는 제한적이기 때문에 10만개가 넘는 냄새분자를 감별하기 위해서는 후각수용체 신호의 적절한 조합이 필요하다.<sup>14,22)</sup> 즉, 각종 냄새를 맡는 역할을 하는 포유동물의 후각 수용체는 하나 하나가 어떤 특정한 한가지 냄새만을 담당하는 것이 아니라, 후각 시스템은 뇌의 뉴런 내 특정한 냄새에 대한 반응을 나타내기 위해 수용체들의 '알파벳'을 이용한다. 방향제가 다르면 흥분되는 후각수용체들의 그룹이 달라지며, 냄새의 특성과 농도를 부호화하는 신경 흥분 패턴이 다르게 생성된다.<sup>23)</sup>

### 미각수용체세포의 생리

미각은 동물의 생명 유지와 직결된 감각으로 무엇을 먹고 마실 것인가를 평가하는 능력을 제공한다. 가장 기본적으로는 영양소는 섭취하되 독성 물질은 피하기 위한 것이지만, 나아가 선호하거나 혐오하는 음식을 선택하는 쪽으로 진화되어 왔다. 이론적으로 수백만 가지의 냄새를 구분할 수 있다고 하는 후각과 달리 인간의 미각은 단맛, 짠맛, 신맛, 쓴맛, 감칠맛(umami)의 다섯 가지 기본 맛으로 감지한다.<sup>24)</sup> 지방맛, 금속맛, 탄수화물맛, 깊은 맛, 물맛 등이 '제6의 미각' 후보로 논의되고 있지만, 아직 현재로서는 충분한 근거는 부족한 상태이다.<sup>25)</sup>

### 미각수용체세포(Taste receptor cell)의 구조와 종류

미각은 혀 표면의 작은 돌기들인 유두(papilla)에 있는 미각수용체 세포에 의해 매개되며, 50~150개 정도가 장미꽃 봉오리(rosebud) 모양으로 모여서 미뢰(taste bud)를 형성하고 있다. 미각수용체 세포는 신경세포가 아니라, 변형된 상피 세포로서 축삭(axon)이 없는 것을 제외하고는 신경세포와 거의 유사하다. 미각 수용체 세포의 기저측면막(basolateral membrane)에는 구심성 신경섬유들과 신경접합부를 형성하며, 첨단부에는 미공(taste pore, 약 20 μm 크기)을 향해 미세융모들(micro-

villi)이 돌출되어 있으며, 미세융모에 미각 수용체들이 분포하여 미각 자극 물질과 접촉하게 된다.<sup>26,27)</sup>

미뢰에는 네가지 종류의 세포들이 있다고 알려져 있으며, 조직화학적 특성에 따라 향후 더세분화 될 수도 있다. 전자 현미경으로 관찰하여 색깔, 모양, 위치에 따라 암세포(dark cell), 명세포(light cell), 중간세포(intermediate cell), 기저세포(basal cell)로 나누었다. 기저세포는 작고 둥근 모양의 세포로 미뢰의 아랫 부분에 위치한다. 나머지 3종류의 세포들은 미뢰의 바닥부터 첨단까지 뻗어 있는 길쭉하게 생긴 세포들로 최근에는 I형, II형, III형 세포로 불린다.

각각의 미뢰 세포들의 정확한 역할은 아직 불확실하다.<sup>28)</sup> I형과 II형 세포는 둘다 미세융모를 가지지만, II형의 미세융모 길이가 I형보다 짧다. 미각의 신호전달과 관계된 수용체나 효소 등의 대부분은 II형 세포에서만 발견되는 것으로 미루어 II형 세포가 표준적인 미각수용체 세포라고 여겨진다. I형 세포는 미공 쪽으로 뻗어 있는 여러 개의 긴 미세융모와 함께 간혹 뉴런과 신경접합부가 보이기도 하지만, 신호전달에 직접 관여하는지 여부는 불확실하며, 미공에 대한 분비 작용이나 지지세포로서의 기능이 있을 것으로 추정하고 있다. 대부분의 구심성 축삭과의 신경접합은 III형 세포에서 이루어진다. II형 세포는 단맛, 감칠맛, 쓴맛에 대한 G 단백질연결수용체를, III형 세포는 짠맛과 신맛에 대한 이온 채널을 발현한다.<sup>28)</sup>

중요한 의문점 중 하나는 신호전달과 관계된 물질들을 함유하고 있는 II형 세포에서 구심성 신경 접합이 있는 III형 세포로 어떻게 맛정보가 전달되는가 하는 것이다. 미뢰내 세포들이 gap junction을 통해 전기적으로 연결되어 있을 수도 있지만, 더 가능성이 큰 것은 미뢰 세포내에 함유하고 있는 것으로 알려져 있는 serotonin과 그의 수용체, ATP, ADP, P2X와 P2Y 수용체, glutamate, mGluR1, mGluR4, ionotropic 수용체, nitric oxide합성효소, nitric oxide 등을 통하여 신경접합이 없는 수용체 세포들이 신경접합이 있는 세포들과 신경화학적으로 세포 상호간 소통을 하고 있을 것으로 생각되고 있다.

미각수용체 세포는 약 10일 정도의 평균 수명을 가지며, 미뢰내에 있는 기저 세포에서 미각수용체 세포로 분

화한다고 알려져 있었지만 반드시 그런 것만은 아니다. 미각수용체세포로 되는 줄기세포들이 미뢰 밖의 기저부 근처 배아층(stratum germinativum)에 존재하며, 새로운 세포들을 생성하기 위해 미뢰 속으로 계속 이동하고 있음이 밝혀졌다.<sup>26)</sup>

#### 미각수용체(Taste receptor)

미각수용체는 미각수용체세포의 첨단부에 미공을 향해 돌출하고 있는 미세융모에 분포한다. 맛을 내는 분자들은 아주 다양한데 반해, 미각수용체의 수는 상대적으로 적다. 한 가지 또는 그 이상의 미각 수용체가 없도록 고안한 생쥐 모델에서의 행동 연구에 따르면 각각의 미각수용체세포는 한 가지 종류의 맛에 대한 수용체를 가지는 것으로 보인다. 즉, 하나의 미뢰내에서 어떤 미각수용체세포는 단맛을, 다른 세포들은 쓴맛, 신맛, 짠맛, 감칠맛에 대한 수용체를 가지고 각각의 맛을 감지한다.<sup>29)</sup>

단맛과 감칠맛과 같은 쾌감을 주는 맛은 3개의 T1R 유전자군에 의해 코딩되는 T1R1, T1R2, T1R3로 불리는 수용체 단백질에 의해 매개된다. 이 가운데 T1R2와 T1R3가 결합되면 단맛을 감지하고, T1R1와 T1R3가 결합되면 감칠맛을 감지하는 것으로 밝혀졌다.<sup>30,31)</sup>

다른 맛들이 섭취하는 음식의 정보를 알려주는 것이라면 쓴맛은 먹어서는 안 되는 것을 경고하는 역할을 한다. 자연계에서 쓴맛을 내는 분자는 수천가지나 되고, 구조도 다양하여 쓴맛 수용체의 종류도 30여종의 T2R수용체군에 다양한 분자들이 결합함으로써 감지된다.<sup>32,33)</sup>

짠맛과 신맛의 수용체는 이온 채널의 형태이며, 맛을 느끼는 기전이 다른 맛에 비해 덜 알려져 있다.

#### 미각의 신호전달 과정

단맛, 감칠맛, 쓴맛의 신호전달과정은 매우 유사하며, G 단백질결합수용체단백(GCRP)을 통해 감지된다. 후각수용체단백처럼 세포막을 7번 관통하는 수용체 단백질이며, N-말단은 세포외에, C-말단은 세포내에 G 단백질과 인접해있다. 단맛, 감칠맛, 쓴맛 물질이 GCRP와 반응하면 G단백(T2R에서는 gustducin)이 활성화되고, 세포내 연쇄반응을 일으키게 된다. Phospholipase C $\beta$ 2 활

성화, inositol-1,4,5-triphosphate, 세포내 calcium 저장소에서 calcium 이온 유리를 거쳐 transient receptor potential (TRP) protein TRPM5의 자극으로 세포가 탈분극하게 된다. II형 세포는 pannexin I hemichannel로부터 세포내로 adenosine triphosphate를 유리하여, 퓨린(purinergic) 수용체를 가지고 있는 III형 세포를 활성화 시키고, paracrine 분비에 의해 미각신경섬유도 활성화 시킬 가능성이 있다. III형 세포는 신경접합을 통해 미각신경섬유 말단을 활성화 시키므로 III형 세포와 미각신경섬유도 유기 맛물질에 반응할 수 있는 것이다. Serotonin이나 glutamate 등의 화학물질이 III형 세포와 신경 말단사이 신경접합부의 신경전달물질로 알려져 있다.<sup>34)</sup>

짠맛은 음식물에 함유된 소금이 침에 의해 Na<sup>+</sup> 이온과 Cl<sup>-</sup>이온으로 분리가 되면서 세포외 Na<sup>+</sup>농도가 높아짐으로써 세포 내외의 농도차가 생기게 된다. 이온 채널을 통해 세포내로 이온의 확산이 일어나면서 탈분극과 수용체 전위가 생성된다. 저농도나 중등 농도의 짠맛은 유쾌하게 느껴진다. 생쥐 실험에서 상피막을 통해 소듐만 선택적으로 통과시키는 이온 채널( $\alpha$ -subunit of epithelial sodium channel:  $\alpha$ -ENaC)에 의해 적당한 농도의 짠맛이 매개되며, 이는 amiloride라는 약제에 의해 차단되는 것이 특징이다. ENaC는 몇 개의 subunit로 구성된 heteromer이며, 아직 구조가 명확히 밝혀져 있지 않다. 인간에서는 설치류와 달리 불쾌감을 주지 않는 적당한 농도의 짠맛이 amiloride에 차단되지 않는 수가 많으며,  $\delta$ -ENaC 유전자가 발견되었다. 즉, 인간의 미각 세포는 amiloride에 민감한  $\alpha$ -ENaC와 덜 민감한  $\delta$ -ENaC subunit 두 가지를 모두 가지고 있어 짠맛의 신호전달 기전이 더욱 모호한 상태이다. 고농도의 짠맛이나 KCl, NH<sub>4</sub>Cl, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> 이온에 대한 혐오반응은 ENaC에 의해 매개되지 않고, 쓴맛이나 신맛 신호전달 기전을 통하는 것이 또한 흥미로운 점이다. 결국 짠맛의 신호전달은 지금까지 알려지지 않은 신호전달 기전에 의한 막의 탈분극과 칼슘 유입으로 이루어진다고 할 수 있다.<sup>25)</sup>

신맛도 이와 유사하게 H<sup>+</sup>이온이 이온채널을 통해 세포내로 들어가서 탈분극을 유발한다. 이 이온 채널은 아직 잘 알려져 있지 않으며, 미각세포내의 Zn<sup>2+</sup>

이온에 대한 민감도를 가지는 것이 특징이다. 최근에 KIR2.1(inwardly rectifying potassium channel)이라는 proton acceptor가 발견되었으며, proton이 유입되면 일시적으로 KIR2.1을 막으면서 세포막의 탈분극과 칼슘 유입, 신경전달물질 분비를 유발한다.<sup>1)</sup> ASIC(acid sensing ion channel)이나 PKD1L3(polycystic kidney disease protein 1L3)와 PKD2L1의 heterodimer도 신맛 수용체 가능성이 제기되고 있다.<sup>34)</sup>

## 결 론

이 종설에서는 후각과 미각의 수용체 세포에서 일어나는 생리 작용에 대해 논하였다. 후각과 미각은 사회적 감각이라고도 불리며, 인간의 사회적 행동에 지대한 영향을 끼치는 감각이다. 최근 연구 결과에 따르면 후각과 미각 수용체는 코나 구강 등 정통적인 후각 및 미각 담당 기관 외에도 기도, 소화관, 비뇨생식기, 심혈관계, 면역계, 혈액, 뇌 등 다양한 조직에서 발견되고 있다. 화학 감각 수용체들이 인체에 걸쳐 넓게 분포한다는 것은 우리가 알고 있는 것 이상으로 여러 가지 임상적인 상황에 이들이 영향을 끼치고 있다는 것을 반영하며, 이들 후각 및 미각 수용체가 질병에 대한 새로운 치료 전략이 될 수 있을 가능성을 제공한다고 할 수 있다.<sup>25)</sup> 많은 연구들이 후각과 미각의 분자생물학적 기전을 밝혀내기 위해 진행되고 있지만 아직 미지의 분야가 많으며, 생리기전에 대한 의문을 풀기 위해 더 많은 연구가 필요하다.

중심 단어 : 후각, 미각, 생리, 수용체.

## REFERENCES

- 1) Rawson NE, Yee KK. Transduction and coding. *Adv Otolaryngol* 2006;63:23-43.
- 2) Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 1):417-21.
- 3) Smith DV, Shepherd GM. Chemical senses: taste and olfaction. In: McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, editors. *Fundamental neuroscience*. 2nd edition. San Diego:Elsevier science;2003. p.631-66.
- 4) Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*

- 1991;65(1):175-87.
- 5) Fuchs T, Glusman G, Horn-Saban S, Lancet D, Pilpel Y. The human olfactory subgenome: from sequence to structure and evolution. *Hum Genet* 2001;108(1):1-13.
- 6) Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(8):2584-9.
- 7) Jones DT, Reed RR. Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science* 1989;244(4906):790-5.
- 8) Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat* 2014;27(1):54-60.
- 9) Chen Z, Zhao H, Fu N, Chen L. The diversified function and potential therapy of ectopic olfactory receptors in non-olfactory tissues. *J Cell Physiol* 2018;233(3):2104-15.
- 10) Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res* 2001; 11(5):685-702.
- 11) Subrahmanyam S. *Text book of physiology*. 8th ed. 2007. p.923-7.
- 12) Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, editors. *Neuroscience*. 2nd ed. Sinauer Associates;2001. p.1034-9.
- 13) Kajiya K, Inaki K, Tanaka M, Haga T, Kataoka H, Touhara K. Molecular bases of odor discrimination: reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants. *J Neurosci* 2001;21(16):6018-25.
- 14) P Mombaerts. How smell develops. *Nat Neurosci* 2001;4 Suppl:1192-8.
- 15) Schild D, Restrepo D. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev* 1998;78(2):429-66.
- 16) Brunet LJ, Gold GH, Ngai J. General anosmia caused by a targeted disruption of the mouse olfactory cyclic nucleotide-gated cation channel. *Neuron* 1996;17(4):681-93.
- 17) Zufall F, Firestein S, Shepherd GM. Cyclic nucleotide-gated ion channels and sensory transduction in olfactory receptor neurons. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1994;23:577-607.
- 18) Boekhoff I, Tarelus E, Strotmann J, Breer H. Rapid activation of alternative second messenger pathways in olfactory cilia from rats by different odorants. *EMBO J* 1990;9(8):2453-8.
- 19) Kurahashi T, Yau KW. Olfactory transduction. Tale of an unusual chloride current. *Curr Biol* 1994;4(3):256-8.
- 20) Menini A. Calcium signalling and regulation in olfactory neurons. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9(4):419-26.
- 21) Noe J, Tarelus E, Boekhoff I, Breer H. Sodium/calcium exchanger in rat olfactory neurons. *Neurochem Int* 1997;30(6):523-31.
- 22) Menini A, Lagostena L, Boccaccio A. Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex. *News Physiol Sci* 2004;19:101-4.
- 23) Anholt RR. Molecular physiology of olfaction. *Am J Physiol* 1989;257(6 Pt 1):1043-54.
- 24) Kawamura Y, Kare MR. Umami: a basic taste. New York: Marcel Dekker ;1987. p.365-85.
- 25) Töle JC, Behrens M, Meyerhof W. Taste receptor function *Handb. Clin Neurol* 2019;164:173-85.

- 26) Breslin PAS, Huang L. Human taste: peripheral anatomy, taste transduction, and coding. In: Hummel T, Welge-Lussen A, editors. Taste and smell, an update. Basel: Karger;2006. p.152-90.
- 27) MacLeish PR, Shepherd GM, Kinnamon SC. Sensory transduction. In: McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, editors. Fundamental neuroscience. 2nd edition. San Diego:Elsevier science; 2003. p.591-629.
- 28) Witt M, Reutter K. Anatomy of the tongue and taste bud. In: Doty RL, editor. Handbook of olfaction and gustation. 3rd edition. New Jersey;Wiley blackwell;2015. p.637-63.
- 29) Gilbertson TA. The physiology of vertebrate taste reception. *Curr Opin Neurobiol.* 1993;3(4):532-9.
- 30) Chaudhari N, Landin AM, Roper SD. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat Neurosci* 2000;3(2):113-9.
- 31) Li X, Staszewski L, Xu H. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(7):4692-6.
- 32) Kim UK, Drayna D. Genetics of individual differences in bitter taste perception: lessons from the PTC gene. *Clin Genet* 2005;67(4):275-80.
- 33) Kim U, Wooding S, Ricci D, Jorde LB, Drayna D. Worldwide haplotype diversity and coding sequence variation at human bitter taste receptor loci. *Hum Mutat* 2005 ;26(3):199-204.
- 34) Kobayakawa T, Ogawa H. Functional anatomy of the gustatory system: from the taste papilla to the gustatory cortex. In: Welge-Luessen A, Hummel T, editors. Management of smell and taste disorder; a practical guide for clinicians. New York;Thieme;2014. p.150-67.