สรีรวิทยาของการรับรส

รุ่งตะวัน สุภาพผล, ปร.ด.*

บทคัดย่อ ตัวรับรสจัดเป็นตัวรับเชิงเคมีที่ถูกกระตุ้นได้ด้วยสารที่ละลายอยู่ในน้ำลายหรือของเหลวในช่องปากที่อาบอยู่โดยรอบ การรับรสแบ่งออกเป็น 4 ชนิด คือ รสหวาน รสเปรี้ยว รสเค็ม และรสขม กลไกการรับรสแต่ละชนิดจะแตกต่างกัน รสเค็มเกี่ยวข้องกับการเปิด sodium channels ให้โซเดียมอิออนเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ การยับยั้ง channels ของโปตัสเซียมหรือโซเดียมอิออนด้วยไฮโดรเจนอิออนทำให้เกิดการรับรสเปรี้ยว การรับรสขมและรสหวานจะผ่านทาง G protein ที่ชื่อว่า gustducin ซึ่งทำให้ปริมาณแคลเซียมอิออนภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและยับยั้ง potassium channels ตามลำดับ

เมื่อสารให้รสจับกับตัวรับบน microvilli จะก่อให้เกิดการสร้างสารสื่อภายในเซลล์และเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ กระตุ้นเซลล์ได้จนถึงภาวะ depolorization แล้วมีการหลั่งสารสื่อประสาทจากเซลล์รับรสด้วยวิธี synaptic exocytosis

Abstract **Physiology of taste**

Roongtawan Supabphol, Ph.D.*

The taste (gustatory) receptor are classified as chemoreceptors excited by substances dissolved in saliva or oral fluids bathing them. Taste sensation can all be grouped into four basic qualities: sweet, sour, salty and bitter. The mechanism of taste transduction appears to have its own special mechanism for each taste. Salty taste seems to be due to sodium influx through sodium channels. Sour is mediated by hydrogen blockade of potassium or sodium channels. The bitter and sweet responses are midiated by G protein subunit, identified and named gustducin, that act to increase intracellular levels of calcium ion and inactivate potassium channels, respectively.

The binding between tastant and receptor on the exposed microvilli in the taste pore causes generation of intracellular messenger and change in membrane potential, depolarization. Thereby, general cell activation is attained, and finally, the release of neurotransmitter from taste cell causes excitation of sensory nerve fiber through synaptic exocytosis. *(MJS 1998 ; 1 : 38 – 50)*

* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

บทนำ

การรับรู้รสต่าง ๆ เป็นความพอใจขั้นพื้นฐานของมนุษย์ ช่วยประกอบการตัดสินใจว่าต้องการจะกลืนอาหารนั้นหรือไม่ เมื่อลิ้นสัมผัสกับอาหารเราก็แทบจะรู้รสได้เกือบจะในทันที ในทางปฏิบัติทั่วไปแบ่งการรับรสออกเป็น 4 ประเภทหลัก คือ การรับรสเปรี้ยว รสเค็ม รสหวาน และรสขม รสอาหารกระตุ้นความอยากรับประทานอาหาร อันเป็นจุดเริ่มต้นการเจริญเติบโตของร่างกายนับตั้งแต่แรกเกิด หลายคนสามารถเดารสอาหารได้แม้เพียงเห็นหรือได้ยินชื่ออาหารเท่านั้น ในขณะที่น้อยคนนักจะเข้าใจถึงกลไกในการรับรู้รสเหล่านั้น ปัจจุบันกลไกทางสรีรวิทยาโดยละเอียดของการรับรสยังไม่เป็นที่กระจ่างชัดนัก เนื่องจากเซลล์รับรสมีจำนวนไม่มากนักอีกทั้งขนาดเล็กและซ่อนตัวอยู่ภายในตุ่มรับรส จึงค่อนข้างลำบากในการศึกษาปรากฏการณ์ทางสรีร–วิทยาไฟฟ้า (eletrophysiology) ของเซลล์ แต่ก็พอจะทราบกลไกหลักและกลไกต่อเนื่องอย่างคร่าวๆ ในการทำงานของระบบการรับรสได้บ้าง การศึกษาสรีรวิทยาของการรับรสยังคงเป็นที่สนใจในวงการวิจัยและยังมีงานค้นคว้าอีกหลายส่วนที่ท้าทายความสามารถของนักสรีรวิทยาเพื่อให้เข้าถึงกลไกในการรับรู้รสอย่างละเอียด เคยมีผู้เสนอความเห็นไว้ว่าหากสามารถทราบเรื่องราวเหล่านี้อย่างแท้จริงได้ ความหวังที่จะยับยั้งการรับรู้รสและนำไปสู่วิธีการลดความอ้วนอย่างปลอดภัยดูจะอยู่ไม่ห่างไกลเกินความเป็นจริงเท่าใดนัก

ตุ่มรับรส (teste bud)

ตุ่มรับรสส่วนใหญ่จะกระจายอยู่ในเยื่อบุผิวของลิ้น บรรจุอยู่ใน papillae ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ชนิด คือ

(1) circumvallate papillae เรียงตัวเป็นรูปตัว V โดยหันปลายแหลมไปทางคอหอย มีตุ่มรับรสอยู่เป็นจำนวนมาก แต่ละ papillae พบตุ่มรับรสอยู่ถึง 100 อัน โดยตุ่มรับรสวางตัวอยู่ในเยื่อบุผิวด้านที่เว้าลงไปคล้ายหุบเขา

(2) fungiform papillae มีลักษณะคล้ายเห็ด กระจายอยู่ด้านบนของลิ้น แต่ละ papillae มีตุ่มรับรสประมาณ 5 อัน โดยตุ่มรับรสวางอยู่บนยอดของ papillae พบตุ่มรับรสอยู่มากพอสมควร แต่น้อยกว่า circumvallate papillae

(3) foliate papillae พบอยู่ตามรอยพับด้านข้างลิ้นมีตุ่มรับรสอยู่พอๆ กับ fungiform papllae

นอกจาก 3 กลุ่มดังกล่าวแล้วยังพบตุ่มรับรสส่วนน้อยกระจายอยู่บ้างตามเพดานปาก คอหอย ต่อมทอลซิล epiglottis เยื่อบุผิวด้านในของกระพุ้งแก้ม และส่วนต้นของหลอดอาหาร ในทารกแรกเกิดจะมีตุ่มรับรสจำนวนมากบริเวณกล่องเสียงและ epiglottis หลังจากนั้นจะเริ่มฝ่อไป เด็กๆ มีตุ่มรับรสมากกว่าผู้ใหญ่เล็กน้อย โดยรวม ๆ แล้วผู้ใหญ่จะมีตุ่มรับรสเฉลี่ยประมาณ 10,000 อัน ตุ่มรับรสจะเริ่มฝ่ออย่างรวดเร็วภายหลังอายุ 45 ปี โดยเฉพาะบริเวณส่วนหน้า ทำให้ผู้สูงอายุมีการเบื่ออาหาร[1] ในกรณีที่มีความบกพร่องของการหลั่งน้ำลายจะมีผลให้การรับรสเลวลง เพราะขั้นตอนแรกของการรับรสนั้นสารให้รสจะต้องละลายลงในของเหลวของช่องปาก ซึ่งส่วนใหญ่มาจากน้ำลายเกือบทั้งสิ้น ต่อมน้ำลายชื่อ von Ebner's ที่อยู่ใต้ papillae ชนิด circumvallate และ foliate นับว่ามีความสำคัญต่อการรับรสมาก เพราะต่อมน้ำลายดังกล่าวอยู่ใกล้ชิดตุ่มรับรสที่สุดโดยส่งท่อน้ำตาลมาเปิดที่บริเวณฐานของ papillae มีการค้นพบโปรตีนที่มีคุณสมบัติ hydrophobic น้ำหนักโมเลกุล 18,000 ในต่อมน้ำลายนี้ สันนิษฐานว่าอาจมีบทบาทอย่างใดอย่างหนึ่งเกี่ยวข้องกับการรับรส[2,3]

ตุ่มรับรสมีลักษณะเป็นทรงกลมรูปไข่ ขนาดเล็กมากประมาณ 50–70 ไมครอน ภายในของตุ่มรับรสแต่ละอันประกอบด้วยเซลล์ 3 ชนิด เซลล์รับรส (gustatory หรือ taste cell) เซลล์ที่ทำหน้าที่ค้ำจุน (supporting หรือ sustentacular cell) และเซลล์พื้นฐาน (basal cell หรือ precursor cell) รวมตัวกันเป็นเนื้อของตุ่มรับรสและห่อหุ้มเซลล์รับรสไว้ภายใน ตำราบางเล่มจัดรวมเซลล์พื้นฐานไว้เป็นเซลล์ค้ำจุนด้วย บริเวณคอของเซลล์ในตุ่มรับรสมีลักษณะเป็น tight junction คือมีการเชื่อมต่อซึ่งกันและกันรวมทั้งเชื่อมต่อกับเซลล์บุผิวที่อยู่โดยรอบอีกด้วย ด้านบนสุดของเซลล์ในตุ่มรับรสมีลักษณะพับเว้าเป็น microvilli ยาวประมาณ 2–3 ไมครอน ทอดยาวผ่านรูเปิดด้านบนของตุ่มรับรส (taste pore) ซึ่งติดต่อกับภายในของช่องปาก ทำให้ส่วน

microcilli มีลักษณะคล้ายขนยื่นผ่านออกไปสัมผัสกับของเหลวในช่องปาก จึงเรียก microvilli ได้อีกชื่อหนึ่งว่า gustatory hair หรือ taste hair ตัวรับรส (taste receptor) จะอยู่บริเวณผิวหน้าของ microvilli บนเยื่อบุผิวของเซลล์รับรส จัดเป็นตัวรับเชิงเคมี (chemical receptor หรือ chemoreceptor) เนื่องจากตอบสนองต่อสารเคมีที่ละลายอยู่ในของเหลวภายในช่องปาก ประมาณกันว่ามีตัวรับเชิงเคมีในตุ่มรับรสอย่างน้อย 13 ชนิดคือ ตัวรับรสคลอไรด์ ไฮโดรเจนอิออน inosine glutamate adenosine อย่างละ 1 ชนิด และตัวรับรสหวาน รสขม โซเดียม โปตัสเซียม อย่างละ 2 ชนิด ทั้งนี้ตัวรับรสแต่ละชนิดสามารถตอบสนองต่อสารได้หลายชนิด แต่จะตอบสนองดีที่สุดเพียงชนิดเดียวเท่านั้น[4]

เซลล์รับรส (taste cell)

ภายในของแต่ละตุ่มรับรสประกอบด้วยเซลล์รับรส (taste cells) และเซลล์ค้ำจุน (supporting cells) ประมาณ 40–60 เซลล์ มีปลายของใยประสาทรับรส (taste nerve fiber) ที่สานในลักษณะเป็น network แตกเข้าไปเลี้ยงเซลล์รับรส ในตุ่มรับรส 1 อันจะมีเส้นประสาทมาเลี้ยงประมาณ 50 ใยประสาท (fibers) โดยแต่ละใยประสาทมีสาขา (collaterals) ไปรับสัญญาณจากตุ่มรับรสโดยเฉลี่ย 5 อัน ดังนั้นจะต้องมีขบวนการผสมผสาน (integration) สัญญาณการรับรสใน first–ordered neurone ก่อนที่จะส่งต่อไปยัง second–ordered neurone เซลล์รับรสจะมีการแบ่งตัวแบบ mitotic อยู่ตลอดเวลาเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ออกมาทดแทนเซลล์เก่าที่ค่อยๆ สลายไปเนื่องจากแรงเสียดทานเมื่อสัมผัสกับก้อนอาหาร ช่วงชีวิตของเซลล์รับรสในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมประมาณ 7–10 วัน ทั้งนี้ส่วนที่มีการ recycled คือเซลล์รับรสและตุ่มรับรส เซลล์ first–ordered neurone จะมีผลในลักษณะ trophic ที่ช่วยให้ขบวนการ regeneration ของเซลล์รับรสและตุ่มรับรสเกิดขึ้นและดำเนินไปอย่างต่อเนื่อง ใยประสาทรับรสจึงมีความจำเป็นต่อการอยู่รอดของเซลล์รับรสและตุ่มรับรส หากมีการตัดเส้นประสาทรับความรู้สึกออกไปจะทำให้ตุ่มรับรสของเส้นประสาทนั้นค่อยๆ ฝ่อและสลายไป (degeneration) ในที่สุด[5–9]

เซลล์รับรสและเซลล์ค้ำจุนจะเรียงตัวขนานกันอยู่ในตุ่มรับรส โดยมีทิศทางตั้งฉากกับผิวหน้าของลิ้น เซลล์รับรสมีขนาดเล็กและจำนวนไม่มากนัก ด้านบนสุด (apex) ของเซลล์เป็นพื้นที่แคบๆ ที่พับเว้าเป็น microvilli มีขอบเขตลงมาจนถึง tight junction ด้านล่างจะ synapse กับเซลล์ประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve fiber) เยื่อหุ้มเซลล์รับรสก็มีคุณสมบัติทางไฟฟ้าเหมือนเซลล์อื่นๆ คือภายในเซลล์เป็นลบเมื่อเทียบกับภายนอกเซลล์ สารให้รส (tastant) ทั้งหลายจะให้ผลในทางลดความต่างศักย์ของเซลล์เกิดภาวะ depolarization การรับรสจะเริ่มต้นจากการละลายให้รสในของเหลวของช่องปากเสียก่อน แล้วสารให้รสในรูปสารละลายแพร่ผ่านช่องเปิดของตุ่มรับรสเข้าไปสัมผัสกับ taste hair เพื่อ

(1) จับกับตัวรับที่เป็น G protein (G pretein a–subunit ที่สกัดแยกได้จากตุ่มรับรส คือ α–gusducin มีลักษณะคล้ายคลึงกันมากกับ transducins ซึ่งเป็น G protein ที่มีบทบาทในการมองเห็น

(2) ผ่าน ion channel เข้าสู่เซลล์รับรส หรือ

(3) จับกับ ion channel บนเยื่อหุ้มเซลล์ด้านบนสุด (ผลจากการสำรวจของเซลล์รับรสพบ ion channel ของคลอไรด์อิออนและอิออนประจุบวกอีกหลายชนิด เช่น โซเดียมอิออน โปตัสเซียม และแคล–เซียมอิออน เป็นต้น)[10–14] แล้วมีผลกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของ ion channel ผลที่ตามมาก็คือเกิดการสังเคราะห์สารสื่อภายในเซลล์ (intracellular mes–senger) หรือกระตุ้นการเกิดภาวะ depolarization ทำให้มีปริมาณแคลเซียมอิออนในไซโตพลาสซึมของ presynaptic membrane เพิ่มมากขึ้น เกิด action potential ต่อจากนั้นเซลล์รับรสจะหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก synaptic vesicle ส่งสัญญาณไปกระตุ้นเซลล์ประสาทรับความรู้สึกโดยผ่านทางการสื่อแบบ synaptic exocytosis[15–19]

ตุ่มรับรสของแต่ละชนิดมิได้มีความแตกต่างกันทางจุลกายวิภาคศาสตร์ (histology) แต่ความแตกต่างทางสรีรวิทยาของการรับรสตรวจได้จากการบันทึก receptor potential ของเซลล์รับรสเดี่ยวๆ ทำให้ทราบว่าเซลล์รับรสแต่ละบริเวณไวต่อรสทั้ง 4 ต่างกัน เซลล์รับรสบางแห่งไวต่อรสมากกว่า 1 รส และบางแห่งไวต่อ

รสทั้ง 4 พอ ๆ กัน โดยทั่วไปพบว่าเซลล์รับรสด้านโคนลิ้นและเพดานอ่อนไวต่อรสขมด้านข้างลิ้นไวต่อรสเปรี้ยว บริเวณปลายลิ้นจะรับรสหวานและรสเค็มได้ดี ส่วนด้านบนค่อนไปทางด้านหน้าจะไวต่อรสเค็ม ขณะที่ตุ่มรับรสบนเพดานคอหอย และ epglottis จะไวต่อทั้ง 4 รส[1,4,6]

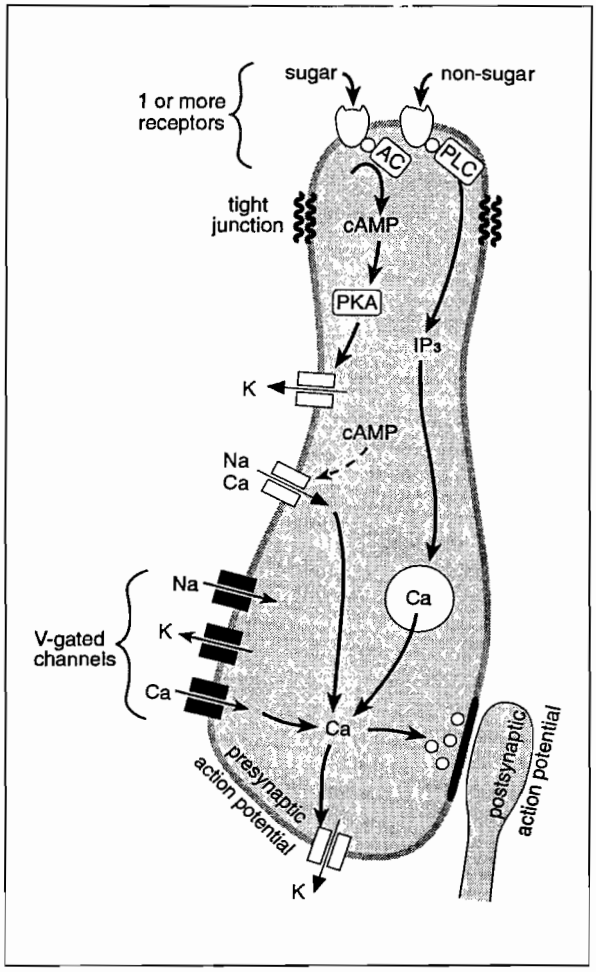
ความไว (sensitivity) ของตัวรับรสชนิดต่างๆ จะไม่เหมือนกัน ตัวรับรสขมจะไวที่สุดโดยใช้สารให้รสขมในปริมาณต่ำมากๆ เพียงไมโครโมล่าร์เท่านั้น ตัวรับรสเปรี้ยวจะไวน้อยกว่า และตัวรับรสหวานมีความไวน้อยที่สุด แม้ว่าความไวจะต่างกันแต่ตัวรับรสทั้งหลายมีคุณสมบัติอย่างหนึ่งที่เหมือนกันคือสามารถปรับตัวได้อย่างรวดเร็ว โดยมีความไวในการปรับตัวไม่แตกต่างกันเท่าใดนัก เมื่อสารให้รสสัมผัสกับเยื่อหุ้มเซลล์จะเกิดสัญญาณประสาทขึ้นสู่อัตราสูงสุดภายในไม่ถึงวินาที ต่อจากนั้นระดับของสัญญาณประสาทจะกลับสู่ปกติภายใน 2 วินาที แม้ว่าเซลล์รับรสยังคงสัมผัสกับสารให้รสอยู่ต่อไป จึงกล่าวได้ว่าการปรับตัวเซลล์รับรสเกิดขึ้นภายในไม่ถึง 5 วินาที อย่างไรก็ตามลักษณะการปรับตัวนี้จะเกิดขึ้นในระบบประสาทส่วนกลางด้วย ซึ่งต่างกับการปรับตัวของระบบปรับความรู้สึกอื่นๆ ที่มีการปรับตัวเฉพาะที่มีตัวรับเท่านั้น กลไกการปรับตัวของเซลล์รับรสยังไม่ทราบแน่ชัด[15]

รสหวาน (sweet)

สารหลายชนิดให้รสหวานต่อตุ่มรับรสได้เช่น น้ำตาล (ซูโครส มอลโทส และกลูโคส) แอลกอฮอล์ glycols glycerol aldehydes ketones amides esters คลอโร-ฟอร์ม กรดซัลโฟนิค กรด halogenated เกลืออนินทรีย์ของตะกั่วและ beryllium ส่วนใหญ่สารที่ให้รสหวานมักเป็นสารอินทรีย์เกือบทั้งสิ้น ความเข้มข้นของน้ำตาลที่กระตุ้นการรับรู้รสหวานของเซลล์รับรสมักจะสูงกว่า 10 มิลลิโมลาร์[20-23] น้ำตาลซูโครส 0.01 โมลาร์เป็นความเข้มข้นต่ำสุดที่เร้าให้เกิดรสหวานได้ สารสังเคราะห์อีกหลายชนิดก็ให้รสหวานเช่นกันได้แก่ saccharin และ aspartame ซึ่งถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการลดความอ้วน เนื่องจากสามารถให้รสหวานพร้อมกับมีพลังงานต่ำมากๆ นอกจากนี้ยังมีโปรตีนอีกหลายชนิดที่ให้ความหวานในความเข้มข้นที่ต่ำมาก เช่น miraculin[24] และ curculin[25] โดยเฉพาะโปรตีนพิเศษอีกสองชนิดที่สกัดแยกได้จาก African berries คือ thaumatin และ monellin ซึ่งมีความหวานเป็น 100,000 เท่า ของน้ำตาลซูโครสในความเข้มข้นที่เท่ากัน[26-30]

นักวิจัยสันนิษฐานว่าตัวรับ (receptor) รสหวานที่อยู่ทางด้านบนสุดของเซลล์รับรสมีมากกว่า 1 ชนิด โดยกลูโคส ฟรุคโตส และซูโครส จะใช้ตัวรับแบบเดียวกัน ตัวรับรสหวานมีลักษณะเป็น heptahelix ประกอบด้วยส่วน hydrophobic 1 แห่ง และมีพันธะไฮโดรเจน 2 พันธะที่จัดเรียงตัวเป็นแบบ chiral[15] โดยทั่วไปเชื่อว่าตัวรับรสหวานเป็น guanine nucleotide binding protein (G protein) พบในสัตว์หลายชนิดรวมทั้งมนุษย์ ส่วน α-subunit มีความสำคัญต่อการทำงานของ G protein มาก จึงเรียกตัวรับนี้อีกชื่อหนึ่งว่า α-gustducin ซึ่งมีลักษณะคล้ายคลึงกับ α-transducin ที่เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการมองเห็น[31-35]

ผลจากการวิเคราะห์เยื่อหุ้มเซลล์ในบริเวณตุ่มรับรสของหนูพบว่ามี guanine triphosphate (GTP) อยู่เป็นจำนวนมาก และปริมาณ adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) ก็เพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเจนเมื่อมีการกระตุ้นตุ่มรับรสของหนูด้วยน้ำตาลซูโครส[36-37] ประกอบกับเมื่อทดลองฉีด cAMP หรือ guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) เข้าไปในเซลล์รับรสก็เกิดภาวะ depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์[18] จึงเข้าใจว่ากลไกของการรับรสหวานเริ่มต้นจากน้ำตาลจับกับตัวรับรสหวานบนเยื่อหุ้มเซลล์คือ G protein ก่อน แล้วกระตุ้นการทำงานของ adenyl cyclase ในลักษณะที่แปรตามปริมาณของสารที่ให้ความหวาน (dose-dependent) เกิดการสังเคราะห์สารสื่อตัวที่สอง (second messenger) คือ cAMP ต่อจากนั้น cAMP มีผลให้เกิดภาวะ depolarization[19] และลด membrane conductance ของโปรตัสเซียมอิออน[38] แล้วออกฤทธิ์ผ่าน protein kinase A ไปมีผลยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ซึ่งเป็นชนิด cAMP-dependent phosphorylation ของ voltage-independent potassium channel บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์รับรสในส่วน basolateral เป็นการปิด potassium channel นี้พร้อมกับการมีการเปิด calcium channel ให้แคลเซียมอิออนเข้าสู่เซลล์ดังแสดง



ภาพ 1 แผนภาพแสดงกลไกการการทำงานของสารให้รสหวาน[42]

– สารในกลุ่มน้ำตาล เป็นกลไกที่พบในหนูและ hamster ผ่านทาง adenyl cyclase (AC) และ protein kinase A (PKA)

– สารที่มิใช่น้ำตาล พบในหนู เป็นกลไกการรับรสหวานที่ผ่านวงจรของ phospholipase C (PLC) และ inositol–1,4,5–triphosphate (IP_3)

ในภาพ 1 การนำแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่เซลล์สอดคล้องกับการมีปรากฏการณ์ synaptic exocytosis ในการหลั่งสารสื่อประสาทของเซลล์รับรสเพื่อสื่อข่าวสารการรับรสให้แก่ sensory neurone[39–43] สมมุติฐานดังกล่าวนี้เป็นจริงในกบและ hamster มีการยับยั้ง potassium channel ร่วมกับการเกิดภาวะ depolarization อีกด้วย[8–9, 19, 37, 44–48] สารในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitor สามารถเพิ่มการรับรสหวานได้มาก[31] G protein ที่ใช้รับรสหวานนี้ยังมีสมบัติพิเศษอีกประการหนึ่งคือ สามารถกระตุ้นการทำงานของ phosphodiesterase ได้ จึงเข้าใจว่า GTP อาจเกี่ยวข้องในกระบวนการยับยั้งการกระตุ้นการรับรสหวาน (ที่ผ่านทางการเพิ่ม cAMP) หลังจากที่เซลล์ถูกกระตุ้นไปแล้ว[36, 49–50]

ผลการวิจัยที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งของตุ่มรับรสในหนูก็คือ สารให้ความหวานที่มิใช่น้ำตาล เช่น ขัณฑสกร (saccharin) และ SC–45647 ไม่มีผลเพิ่มปริมาณ cAMP แต่กลับเพิ่มจำนวนของ inositol–1,4,5–triphosphate (IP_3)[42–43] แล้วมีผลเพิ่มปริมาณแคลเซียมอิออนในเซลล์รับรสโดยเร่งการหลั่งแคลเซียมอิออนจากแหล่งสะสมภายในเซลล์ ในขณะที่สารให้ความหวาน เช่น น้ำตาลซูโครสและ forskolin จะนำแคลเซียมอิออนมาจากภายนอกเซลล์ จึงอาจเป็นไปได้ว่ากลไกการรับรสของหนูมี 2 ลักษณะในเซลล์เดียวกัน คือผ่านทาง cAMP และ IP_3 ไปมีผลเพิ่มปริมาณแคลเซียมอิออนภายในเซลล์แล้วหลั่งสารสื่อประสาทในที่สุด[42] ดังแสดงในภาพ 1 ปัจจุบันจึงไม่สามารถสรุปได้ว่ามีตัวรับรสหวานมากกว่าหนึ่งชนิดหรือไม่ที่ก่อให้เกิดกลไกการรับรสหวาน 2 ลักษณะในเวลาเดียวกัน

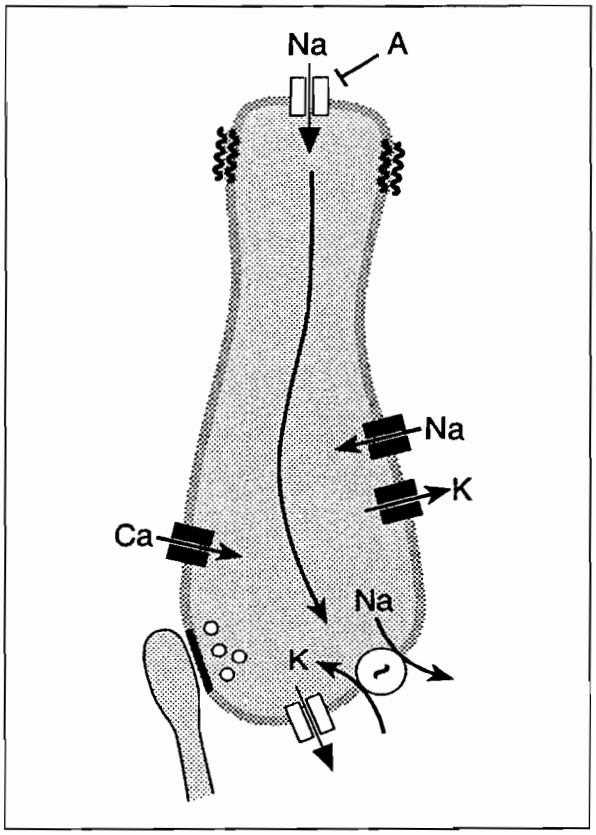
นอกจากตัวรับรสหวานที่เป็น G protein แล้ว ยังมีรายงานวิจัยนำเสนอกลไกการรับรสหวานที่ผ่าน ion channel ซึ่งคาดหมายว่าจะเป็น sodium channel เนื่องจากถูกยับยั้งได้ด้วย amiloride แม้ว่าจะต้องใช้เวลานานถึง 1 ชั่วโมงในการยับยั้งอย่างสมบูรณ์และความเข้มข้นสูงถึง 100 ไมโครโมลาร์ก็ตาม[51–54] โดยเฉพาะในสุนัขพบว่าโซเดียมคลอไรด์ มีผลเพิ่มการตอบสนองต่อซูโครส[55] สาเหตุที่ต้องใช้เวลานานและความเข้มข้นสูงคาดว่ามาจากการที่ amiloride ต้องใช้เวลาในการผ่านเข้าไปจับกับ adenyl cyclase และ Na^+ pump[56] และยังทราบต่อไปอีกว่าโซเดียมอิออนที่ผ่านเข้าสู่เซลล์รับรสจะถูกส่งออกจากเซลล์โดยอาศัย Na–K–ATPase ในเยื่อหุ้มเซลล์ด้าน serosal[53]

รสเค็ม (salty)

รสเค็มเกิดจากเกลือที่แตกตัวเป็นอิออน อิออนบวกของโซเดียมจะเป็นตัวให้รสเค็ม ขณะที่อิออนลบมีผลต่อรสเค็มไม่มากนัก ความเข้มข้นเริ่มต้น

ของเกลือโซเดียมคลอไรด์ที่ทำให้เกิดรสเค็มมีค่าประมาณ 10 มิลลิโมลาร์ สารอินทรีย์หลายชนิดก็ให้รสเค็ม เช่น *dipeptides lysyltaurine* และ *ornithyltaurine* เกลือโซเดียมคลอไรด์ให้รสเค็มกว่า คือมีการตอบสนองของเซลล์ประสาทรับรสเค็มมากกว่าการให้ sodium acetate และ sodium gluconate[57] เนื่องจากคลอไรด์อิออนซึ่งมีขนาดเล็กกว่า acetate และ gluconate ion สามารถแทรกตัวผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ในส่วน tight junction ได้ดีกว่า[4, 58-63]

กลไกการรับรู้รสเค็มไม่แตกต่างกันในสิ่งมีชีวิตหลายประเภท คือ หนู กบ hamster รวมทั้งสัตว์ชั้นสูง โซเดียมอิออนเป็นสารหลักที่ให้รสเค็มโดยจับกับตัวรับ คือ sodium channels บริเวณ apical membrane แล้วเปิด channels ให้โซเดียมอิออนเคลื่อนเข้าสู่เซลล์[64] เกิดกระแสไหลเข้าสู่เซลล์ (inward current) ดังภาพ 2



ภาพ 2 แผนภาพแสดงกลไกการรับรู้รสเค็มของหนูและ hamster เริ่มจากโซเดียมอิออนจับกับ sodium channel เกิดการไหลของกระแสเข้าสู่เซลล์ มีการรั่วของโปตัสเซียมอิออนออกนอกเซลล์ ตามมาด้วยภาวะ depolarization ทำให้เกิด presynaptic action potential[42]

มีการรั่วของโปตัสเซียมอิออนออกนอกเซลล์ กระแสที่ไหลเข้าสู่เซลล์ก่อให้เกิดภาวะ depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์รับรสด้าน basolaternal เป็นผลให้แคลเซียมอิออนเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ แล้วเกิด synaptic exocytosis ตามมาในที่สุด

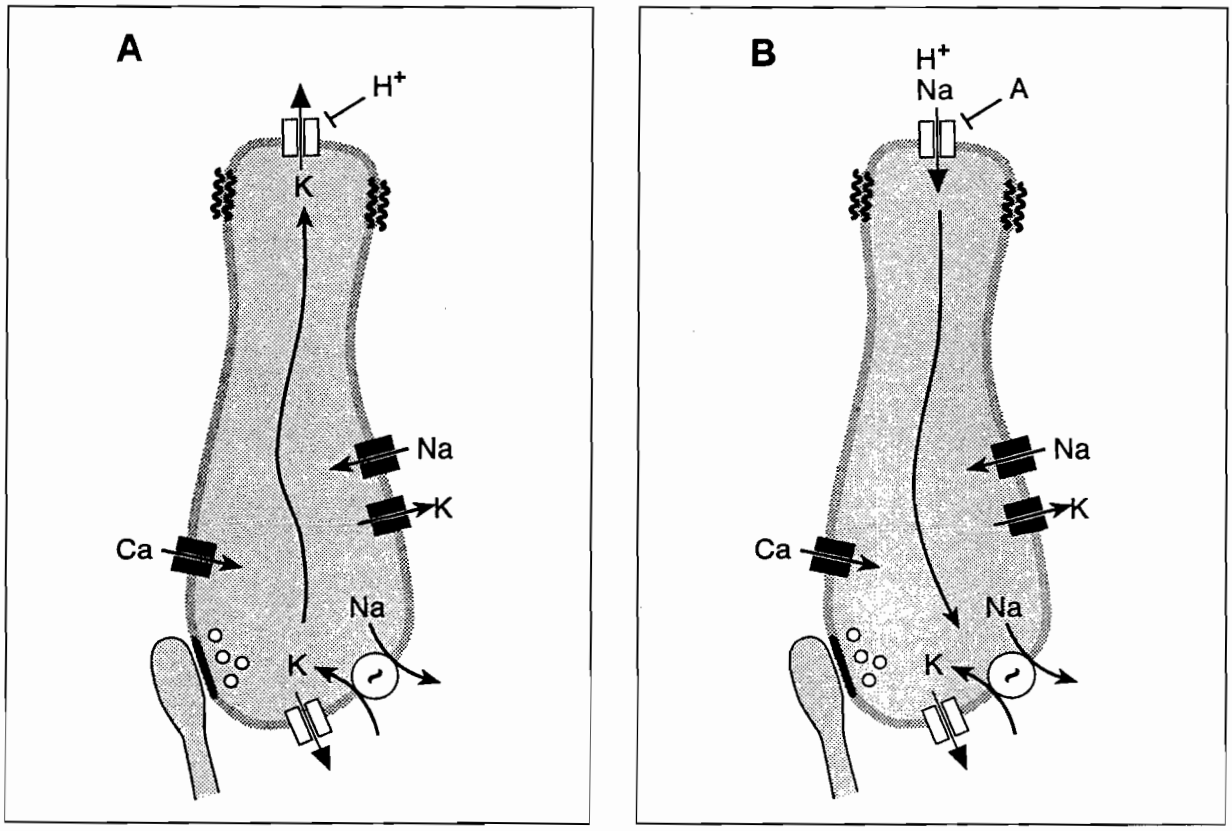
เมื่อเติม amiloride ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ลงในน้ำเกลือจะสามารถยับยั้งการรับรสเค็มของเส้นประสาทและเซลล์รับรส[65-77] จึงเรียก sodium channel ชนิด voltage-independent นี้ว่า amiloride-blockable sodium หรือ amiloride-sensitive sodium channel ผลจากการใช้ amiloride ทำให้ทราบว่ามี sodium channel 2 ชนิดคือ ชนิดที่สามารถจับกับ amiloride ได้เป็นอย่างดี (high affinity) และชนิดที่จับกับ amiloride ได้ไม่ดีเท่าใดนัก (low affinity)[78-81] นอกจาก amiloride จะสามารถยับยั้ง sodium channel บริเวณผิวเซลล์ด้านนอกได้แล้ว ยังสามารถยับยั้งการรับรสเค็มได้อีกหลายทางเช่น ยับยั้งการทำงานของ G-protein, adenylate cyclase, protein kinases และ $Na^+ - K^+$ – ATPase หรืออาจแพร่เข้าสู่เซลล์รับรสได้ด้วยวิธี nonionic diffusion[82-83] ไปยับยั้ง cationic channel ที่ไม่เฉพาะเจาะจงต่ออิออนประเภทใดประเภทหนึ่ง (เช่น cyclic nucleotide-gated channel และ calcium-gated channel) ของเยื่อหุ้มเซลล์ด้านใน (cytoplasmic side)[84-85] นอกจากการซึมผ่านของโซเดียมอิออนแล้ว amiloride sensitive sodium channel มีคุณสมบัติพิเศษที่ยอมให้ไฮโดรเจนอิออนซึมผ่าน ดังนั้น sodium channel ชนิดนี้จึงอาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการรับรสเปรี้ยวได้อีกด้วย[47]

การเพิ่มความเข้มของโซเดียมอิออนบริเวณเยื่อบุผิวในช่องปากก่อให้เกิดกระแสไฟฟ้าไหลเข้าสู่เซลล์ทาง channels ด้านบนสุดของเซลล์คือบริเวณ apical membrane ทำให้เซลล์รับรสเกิดภาวะ depolarization[63,86] แล้วโซเดียมอิออนถูก pump ออกด้วย Na^+-K^+ ATPase บริเวณ basolateral membrane[87] การเพิ่มรสเค็มทำได้โดยเติมสารบางชนิดเช่น benzimidazoyl guanidinium, novobiocin, bretylium tosylate และ divalent cation เช่น โคบอล์ทอิออน[88-91] ลงในสารละลายของช่องปาก เพราะสารดังกล่าวสามารถเพิ่ม

ระยะเวลาในการเปิดของ sodium channel ในเซลล์บุผิวได้[15] ยาปฏิชีวนะชื่อ novobiocin สามารถเพิ่มการตอบสนองของเส้นประสาท chorda tympani ต่อเกลือโซเดียมคลอไรด์ได้โดยก่อตัวเป็น cation channels ที่ไม่ถูกยับยั้งด้วย amiloride มีคุณสมบัติการนำไฟฟ้าต่ำ (low conductance) แต่เป็น channel ที่เปิดได้นานกว่าปกติ novobiocin อาจมีผลต่อการทำงาน (modulation) ของ sodium channels ปกติได้[92]

การปรับตัว (adaptation) ต่อการสัมผัสกับเกลือโซเดียมคลอไรด์เป็นเวลานานสามารถพบได้ทั้งในระดับเซลล์รับรสและเส้นประสาทรับความรู้สึก[63] โดยผ่านทางการควบคุมด้วยฮอร์โมนหลายชนิดเพื่อรักษาสมดุลย์ของน้ำในร่างกาย (homeostasis) หนูทดลองที่ได้รับอาหารประเภทโซเดียมต่ำจะลดการตอบสนองต่อโซเดียมอิออน เนื่องจากลดการดูดซึมโซเดียมอิออนของเยื่อหุ้มเซลล์ด้านบนสุดของเซลล์รับรส[86] หากตัดต่อมหมวกไตออกความไวต่อโซเดียมอิออนของเซลล์รับรสในหนูทดลองจะลดลง ภาวะทั้งสองนี้ทำให้มีการหลั่ง angiotensin II และ aldosterone ออกสู่ระบบไหลเวียนมากขึ้น โดย angiotensin II ดูจะมีบทเด่นกว่า aldosterone[93] อย่างไรก็ตาม aldosterone สามารถเพิ่มการตอบสนองของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 9 ต่อเกลือโซเดียมคลอไรด์ได้ภายใน 3–6 ชั่วโมง[94]

antidiuretic hormone (ADH) มีผลเพิ่มการตอบสนองของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 9 ต่อเกลือโซเดียมคลอไรด์ได้ถึง 200 % อย่างช้า ๆ ประมาณ 3 ชั่วโมง โดยเชื่อว่าผ่านทางตัวรับชนิด V1 (V1 receptor) เนื่องจาก cAMP ไม่สามารถเลียนแบบฤทธิ์ดังกล่าวได้ แต่ใน hamster จะใช้เวลาเพียงไม่กี่นาทีและมักจะผ่านทางตัวรับชนิด v_2 (v_2 receptor) เนื่องจาก cAMP สามารถเลียนแบบฤทธิ์นี้ได้ ภาพโดยรวมของ ADH นอกจากจะเพิ่มการดูดน้ำกลับที่ท่อไตส่วนปลายแล้วยังมีผลกระตุ้น amiloride–blockable sodium channel ให้ไวต่อเกลือโซเดียมคลอไรด์อีกด้วย ดังนั้นอาหารที่มีรสเค็มจะเค็มกว่าปกติและร่างกายจะปฏิเสธอาหารนั้น[95-98]



ภาพ 3 แผนภาพแสดงการรับรสเปรี้ยวของหนูในภาพ A ที่ผ่านทาง postassium channel และ hamster ในภาพ B ที่ผ่านทาง sodium channel[12]

รสเปรี้ยว (sour)

รสเปรี้ยวเกิดจากอาหารประเภทกรด การรับรสเปรี้ยวนับได้ว่าเป็นกลไกการป้องกันตัวของร่างกายอย่างหนึ่ง เพื่อมิให้กรดน้ำลายเนื้อเยื่อลิ้นและเยื่อบุผิวระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งการรบกวนสมดุลกรด-ด่างซึ่งอาจเกิดตามมาได้หากกรดที่รับประทานรุนแรงเกินไป[97] อิออนที่ออกฤทธิ์ทำให้เกิดรสเปรี้ยวคือไฮโดรเจนอิออน อิออนลบไม่มีบทบาทเท่าไรนัก ความแรงของรสที่ได้รับแปรเป็นสัดส่วนตามค่า logarithm ของความเข้มข้นของไฮโดรเจนอิออน ความเข้มข้นเริ่มต้น (threshold) ที่ทำให้เกิดรสเปรี้ยวของไฮโดรเจนอิออนประมาณ 0.9 มิลลิโมลาร์ กลไกการเกิดรสเปรี้ยวเชื่อว่าส่วนใหญ่มาจากการยับยั้ง voltage-dependent potassium channel บริเวณ apical membrane (ส่วนน้อยมาจากการยับยั้ง amiloride-sensitive sodium channel หรือ calcium channel ด้วยไฮโดรเจนอิออน)[96, 98, 100-103] ทำให้เกิดภาวะ depolarization ดังแสดงในภาพ 3 โดยสันนิษฐานว่า cAMP และแคลเซียมอิออนภายในเซลล์อาจมีผลเกี่ยวข้องในขบวนการ depolarization นี้ด้วย[104]

รสขม (bitter)

สารส่วนใหญ่ที่ให้รสขมมักเป็นสารอินทรีย์เช่นเดียวกับรสหวาน สารอินทรีย์ 2 กลุ่มหลักที่ให้รสขมคือ alkaloids (เช่น quinine caffeine strychnine และนิโคติน เป็นต้น) ยูเรียและสารอินทรีย์ที่มีไนโตรเจนอยู่ในสายยาว เกลืออนินทรีย์ของแคลเซียม แมกนีเซียม และอลูมิเนียมก็ให้รสขมเช่นกัน[105-108] ทั้งนี้อิออนบวกจะเป็นตัวให้รสขม ยาหลายชนิดก็ให้รสขม เช่น แอสไพริน เป็นต้น quinine เป็นสารมาตรฐานที่ใช้ทดสอบรสขม โดยใช้ความเข้มข้นต่ำมากเพียง 8 ไมโครโมลาร์ก็ทำให้เกิดรสขมได้แล้ว สารบางชนิดมีรสหวานในตอนแรกที่สัมผัสกับปลายลิ้นแล้วมีรสขมหลังจากผ่านไปสัมผัสกับโคนลิ้น เช่น ขัณฑสกร (saccharin) รสขมของสารจะทำให้เราบ้วนอาหารนั้นทิ้งไป นับเป็นข้อดีประการหนึ่ง กล่าวคือ สารพิษจำนวนมากล้วนให้รสขมได้แก่ alkaloid หลายชนิดที่พบในพืช[1]

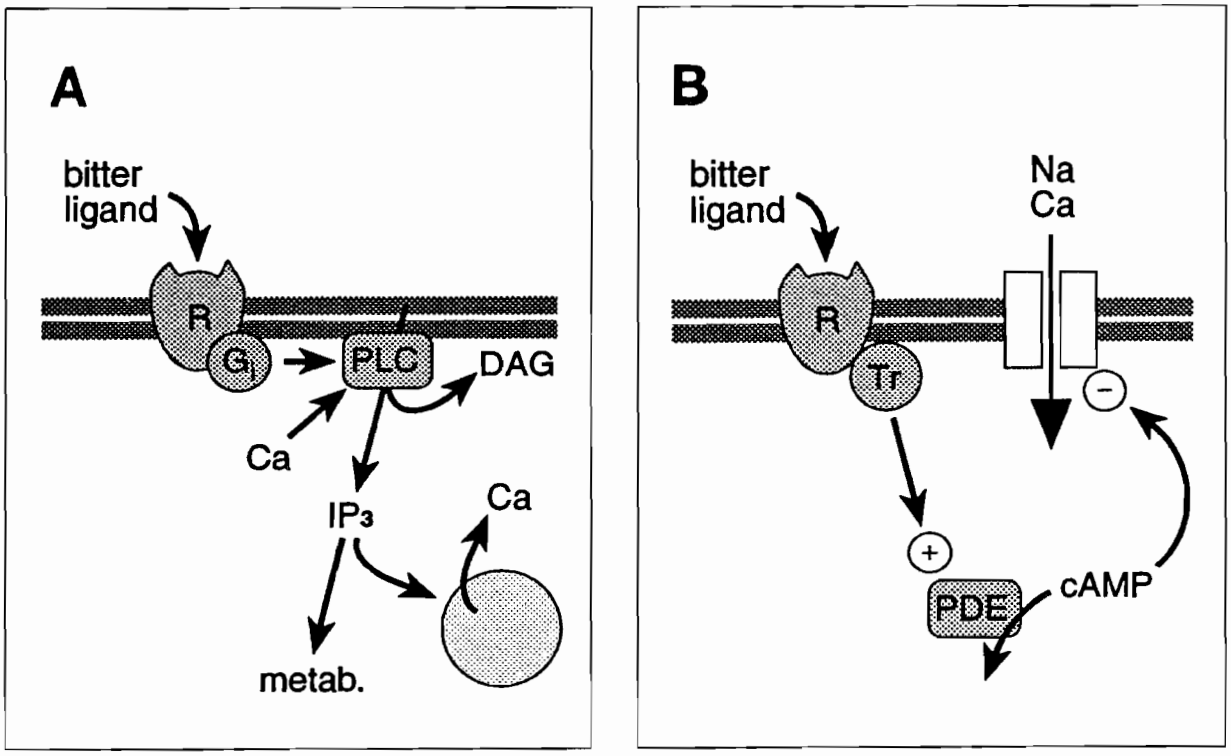
สารให้รสขมมากมายเช่น quinine, tetraethylammonium, 4-aminopyridine, denatonium, sucrose actacetate, tubocurarin และแบเรียมอิออน ล้วนแต่มีผลทำให้เกิดการยับยั้ง potassium channel ทั้งสิ้น[108-113]

ผลจากการทดลองใช้เทคนิคข้อง patch clamp ทำให้ทราบว่าไม่มีการไหลของกระแสผ่านเข้าออกเซลล์รับรสขณะที่มีการรับรสขม สันนิษฐานว่ากลไกการรับรสขมจะคล้ายคลึงกับการรับรสหวานโดยออกฤทธิ์ผ่านทาง G protein 2 ชนิด[42] ชนิดแรกคือ G protein-coupled receptor หรือ $G_1\alpha$ protein พบบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ด้านบนสุด (apical membrane) ของเซลล์รับรส มีผลต่อ calcium-dependent phospholipase C โดยกระตุ้นให้มีการสร้าง second messenger ในกลุ่ม IP_3 และ diacylglycerol เร่งการหลั่งแคลเซียมอิออนออกจากแหล่งสะสมภายในเซลล์เช่น endoplasmic reticulum ไปทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทโดยไม่มีขบวนการ depolarization เพื่อชักนำแคลเซียมอิออนเข้าสู่เซลล์ อีกทั้งพบว่าแคลเซียมอิออนภายนอกเซลล์ไม่จำเป็นต่อการตอบสนองรสขมแต่อย่างใด[35,104,108,114-118]

G protein อีกชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการรับรสขมเป็น G protein ชนิดเดียวกับรสหวานคือ α-trans ducin และ/หรือ α-gusducin สารให้รสขมบางชนิด เช่น ยูเรีย, quinine, strychnine, นิโคติน และแมกนิเซียมอิออน ออกฤทธิ์ผ่าน G protein นี้ ไปมีผลกระตุ้นการทำงานของ phosphodiesterase (PDE) ทำให้ปริมาณ cAMP ภายในเซลล์ลดลง[119] จึงกระตุ้น channel ของอิออนประจุบวกเช่นโซเดียมอิออนและแคลเซียมอิออน มีการรั่วของอิออนทั้งสองเข้าสู่เซลล์ จนเกิดภาวะ depolarization ในที่สุด ดังภาพ 4 ทั้งนี้ยกเว้น caffeine เป็นสารให้รสขมที่ยับยั้งการทำงานของ PDE[31, 35, 50, 120]

ปัจจัยที่มีผลต่อการรับรส

ปัจจัยที่มีผลต่อการรับรสมักจะเกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาในช่องปากและปัจจัยเชิงกลในการเคี้ยวอาหาร การเคลื่อนที่ของก้อนอาหารไปทั่วๆ ช่องปากช่วยให้อาหารสัมผัสกับเซลล์รับรสมากขึ้น การหลั่งน้ำลายก็เพิ่มขึ้น การบดเคี้ยวก้อนอาหารทำให้ลิ้นมีโอกาสสัมผัสกับสารให้รสต่างๆ ที่อยู่ภายในก้อนอาหารได้มากขึ้น น้ำย่อยในน้ำลายทำงานได้ดีขึ้น ทำให้อาหารมีรสมากขึ้น



ภาพ 4 แผนภาพแสดงการรับรสขม 2 กลไกที่ผ่านทาง G protein–coupled receptor (R) ในภาพ A และ α–transducin และ/หรือ α–gusducin (Tr) ในภาพ B[42]

PLC = phospholipase C
DAG = diacylglycerol
Ca = แคลเซียมอิออน
IP_3 = inositol–1,4,5–triphosphate
PDE = phosphodiesterase
Na = โซเดียมอิออน
cAMP = adenosine 3',5' –cyclic monophophate

การดื่มน้ำจะช่วยละลายสารให้รสในก้อนอาหารอยู่ในรูปของเหลวและสัมผัสกับตุ่มรับรสได้มากขึ้น ร่างกายจึงมี reflex ของการหลั่งน้ำลายขณะรับประทานอาหารเพื่อช่วยให้การรับรสดีขึ้น ผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้งหรือหลั่งน้ำลายน้อยจะรับรสได้ไม่ดีเท่าที่ควร[5] ผู้ป่วยเบาหวานระยะเริ่มแรกจะมีการรับรสเสื่อมลงเนื่องจากเส้นประสาทรับรสฝ่อไป จึงอาจใช้การเสื่อมประสิทธิภาพในการรับรสช่วยตรวจภาวะเบาหวานในระยะเริ่มแรกได้[121] สารบางชนิดสามารถเปลี่ยนแปลงความเร็วช้าในการรับรสได้เช่น แอลกอฮอลล์มีผลทำให้ระยะแฝง (latency period) ของการรับรสเพิ่มขึ้น 2–4.5 เท่า หากทำการฉีด ethanol ล่วงหน้ามาก่อน 7–14 วัน[122] การให้อาหารโปรตีนต่ำก็ทำให้การรับรสเค็มบกพร่องได้[123]

การรับรสและการควบคุมอาหาร

การเลือกชนิดของอาหารนอกจากจะขึ้นกับความพึงพอใจแล้ว ความต้องการของร่างกายก็เป็นปัจจัยสำคัญมากอีกประการหนึ่งที่เป็นตัวกำหนดนิสัยการรับประทานอาหาร เช่น สัตว์ทดลองที่ตัดต่อมหมวกไตออกจะเลือกอาหารรสเค็มและดื่มน้ำที่มีปริมาณเกลือโซเดียมคลอไรด์สูงมากๆ เนื่องจากร่างกายขาดเกลืออย่างรุนแรง หากทำการทดลองฉีด insulin จำนวนมากๆ เข้าไปในสัตว์ทดลองจะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงต่ำ สัตว์ทดลองก็จะเลือกกินอาหารที่มีรสหวานและเมื่อตัดต่อมพาราธัยรอยด์ออก สัตว์ทดลองก็จะเลือกดื่มน้ำที่มีแคลเซียมคลอไรด์ในปริมาณสูง การรับรสจึงเป็นกลไกสำคัญในการควบคุมสมดุลของโภชนาการ (nutritional balance)[124–125]

สรุป

กลไกการรับรสของแต่ละรสมีลักษณะแตกต่างกันออกไป การรับรสจะเริ่มต้นจากการละลายตัวของสารให้รสลงในของเหลวของช่องปากก่อน ต่อจากนั้นจึงแพร่ผ่านช่องด้านบนของตุ่มรับรสเข้าไปสัมผัสกับ taste hair ที่เกิดจากการพับเว้าของเยื่อหุ้มเซลล์รับรสทางด้านบนเป็นรูป microvilli เป้าหมายของสารให้รสบนเยื่อหุ้มเซลล์รับรสแตกต่างกันออกไป อาจเป็น G-protein หรือ ion channels ผลที่ตามมาก็การสังเคราะห์สารสื่อตัวที่สองภายในเซลล์แล้วเพิ่มปริมาณแคลเซียมอิออนบริเวณ presynaptic membrane คือ ฐานของเซลล์รับรสนั่นเอง เกิดภาวะ depolarization บริเวณฐานของเซลล์และมีการหลั่งสารสื่อประสาทออกสู่ synaptic cleft ในที่สุด ปรากฏการณ์นี้เป็นจุดเริ่มต้นของการส่งกระแสประสาทการรับรสเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งจะมีการส่งต่อสัญญาณผ่านเซลล์ประสาทตัวที่หนึ่ง สอง และสาม ไปยังสมองส่วนหน้า มีการ integration และขั้นตอนที่ซับซ้อนอีกมากมายเพื่อควบคุมสมดุลทางโภชนาการของร่างกาย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณเพ็ญศรี พันชั่ง ที่กรุณาพิมพ์และแก้ไขต้นฉบับจนเสร็จสิ้นสมบูรณ์

หนังสืออ้างอิง

1. Guyton AC. The Chemical Senses - Tatste and Smell. In: Guyton AC eds. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. W.B. Saunders 1991; 581-7.
2. Gurkan S. and Bradley RM. Autonomic control of von Ebner's lingual salivary glands and implications for taste sensation. Brain Res 1987 ; 419 : 287-93.
3. Schmale H, Holtgreve GH and Christiansen H. Possible role for salivary gland protein in taste reception indicated by homology to lipophilic-ligand carried proteins. Nature 1990; 343 : 366-9.
4. Ganong WF. Smell & Taste. In : Ganong WF eds. Review of Physiology. 17th ed. Lange, 1995 ; 167-73.
5. Livingston RB. Olfaction and Taste. In: West JB eds. Best and Taylor's; Physiological Basis of Medical Practice.12th ed. Williams & Wilkins, 1990 ; 1008-11.
6. Berne RM and Levy MN. Special Senses. In: Principle of Physiology. 2nd ed. Mosby, 1996 ; 128-9.
7. Sheeler P. Essentials of Human Physiology. 2nd ed. WCB, 1996 ; 129-31.
8. Berglad DW, Chu JS, Holsey MA, Jones LB, Kaliszewski JM and Oakley B. New approaches to the problem of trophic function of neurons. In : *Proceeding of* the Sixth International Symposium on Olfaction and Taste. edited by Magnen JLe and MacLeod P London Information Retrieval Ltd., 1977 page 217-24.
9. Zahm DS and Munger BL. Fetal development of primate chemosensory corpuscles. II Synapatic relationships in early gestation. J Comp Neurol 1983 ; 1 : 36-50.
10. Kinnamon SC and Roper SD. Passive and active membrane properties of mudpuppy taste receptor cells. J Physiol Lond 1987 ; 383 : 601-14.
11. Akabas M, Dodd J and AlAwqati Q. Identification of electrophysiologically distinct subpopulations of rat taste cells. J Membr Biol 1990 ; 114 : 71-8.
12. Kim M and Mistretta CM, 4-Aminopyridine reduces chorda tympani nerve taste responses to potassium and alkali salts in rat. Brain Res 1993 ; 612 : 96-103.
13. Fujiyama R, Miyamoto T and Sato T. Differential distribution of two Ca^{++} -dependent and -independent K^{+} channels throughout receptive and basolateral membranes of bullfrog taste cells. Pflugers Arch 1994 ; 429 : 285-90.
14. Roper SD and McBride-DWJ. Distribution of ion channels on taste cells and its relationship to chemosensory transduction. J Membr Biol 1989 ; 109 : 29-39.
15. Lindemann B. Sweet and salty : transduction in taste. NIPS 1995 ; 10 : 166-70.
16. DeSimone JA, Heck GL, Mierson S and DeSimone SK. The active ion transport properties of canine lingual epithelia *in vitro*. Implications for gustatory transduction. J Gen physiol 1984 ; 83 : 633-56.
17. Mierson S, Heck GL, DeSimone SK, Biber TU and DeSimone JA. The identity of the current carriers in canine lingual epithelium *in vitro*. Biochim Biophys Acta 1985;816:283-93.
18. Tonosaki K and Funakoshi M. Cyclic nucleotide may mediate taste transduction. Nature 1988 ; 331 : 354-6
19. Avenet P, Hofmann F and Lindemann B. Transduction in taste receptor cells requires cAMP-dependent protein kinase. Nature 1988 ; 331 : 351-4.
20. Frank M. An analysis of hamster afferent taste nerve response functions. J Gen Physiol. 1973 ; 61 : 588-618.
21. Hagstrom EC and Pfaffmann C. The relative taste effectiveness of different sugars for the rat. J Comp Physiol Psychol 1959; 52 : 259-62.
22. Hellekant G, Hard AF Segerstad C and Roberts TW. Sweet taste in the calf. III. Behavioral response to sweeteners. Physiol Behav 1994 ; 56 : 555-62.
23. Hyman AM and Frank ME. Effects of binary taste stimuli on the neural activity of the hamster chorda tympani. J Gen Physiol 1980 ; 76 : 125-42.

24. Brouwer JN, Glaster D, Segerstad CHA, Hellekant G, Ninomiya Y and Van Der Wel H. The sweetness-inducing effect of miraculin: behavioural and neurophysiological experiments in the rhesus monkey *Macaca mulatta*. J Physiol Lond 1983; 337: 221-40.
25. Yamashita H, Theerasilp S, Aiuchi T, Nakaya K, Nahamura Y and Kurihara Y. Purification and complete amino acid sequence of a new type of sweet protein with the taste modifying activity; curculin. J Biol Chem 1990;265:15770-5.
26. De Vos AM, Hatada M, Van Der Wel H, Krabbendam H, Peerdeman AF and Kim SH. Three-dimensional structure of thaumatin I, an intensely sweet protein. Proc Nat Acad Sci USA 1985 ; 82 : 1406-9.
27. Menco BPM and Hellekant G. Ultrastructural evidence for a binding substance to the sweet-tasting protein thaumatin inside taste bud pores of rhesus monkey foliate papillae. Microsc Res Tech 1993 ; 26 : 130-41.
28. Van Der Wel H. Electrophysiological study of the gustatory effects of the sweet proteins monellin and thaumatin in monkey. guinea pig and rat. Acta Physiol Scand 1973 ; 89 : 550-7.
29. Morris JA and Cagan RH. Purification of monellin, the sweet principle of *Dioscoreophyllum cumminsii*. Biochim Biophys Acta 1972 ; 261 : 114-22.
30. Cagan RH and Morris RW. Biochemical studies of taste sensation: binding to taste tissue of ^{3}H-labeled monellin, a sweet-tasting protein. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 1692-6.
31. McLaughlin SK, McKinnon PJ and Margolskee RF. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. Nature 1992 ; 357 : 563-9.
32. McLaughlin SK, McKinnon PJ. Spickofsky N, Danho W and Margolskee RF. Molecular cloning of G proteins and phosphodiesterases from rat taste cells. Physiol Behav 1994; 56 : 1157-64.
33. Takami S, Getchell TV, McLaughlin SK, Margolskee RF and Getchell ML. Human taste cells express the G protein alpha-gustducin and neuron-specific enolase. Brain Res Mol Brain Res 1994 ; 22 : 193-203.
34. Striem BJ, Naim M and Lindemann B. Generation of cyclic AMP in taste buds of the rat circumvallate papilla in response to sucrose. Cell Physiol Biochem 1991; 1: 46-54.
35. McLaughlin Sk, McKinnon PJ, Robichon A, Spickofsky N and Margolskee RF. Gustducin and transducin: a tale of two G proteins. Ciba Found Symp 1993; 179: 186-200.
36. Striem BJ, Pace U, Zehavi U, Naim M and Lancet D. Sweet tastants stimulate adenylate cyclase coupled to GTP-binding protein in rat tungue membranes. Biochem J 1989;260:121-6.
37. Kinnamon SC, Cummings TA and Daniels C. Sweet taste transduction in the hamster (Abstract). In: Proc Symp Eur Chemoreceptive Res Org 11th Blois France 1994 ; p 101.
38. Avenet P and Lindemann B. Patch-clamp study of isolated taste receptor cells of the frog. J Membr Biol 1987; 97: 223-40.
39. Augstine GJ, Adler EM and Charlton MP. The calcium signal of transmitter secretion from presynaptic nerve terminals. Ann NY Acad Sci 1991 ; 635 : 365-81.
40. Gersdorf HV and Matthews G. Dynamics of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals. Nature Lond 1994 ; 367 : 735-9.
41. Linas R, Sugimori M and Silver RB. Microdomains of high calcium concentration in a presynaptic terminal. Science Wash DC 199 ; 256 : 677-9.
42. Lindermann B. Taste reception. Physiol Rev 1996 ; 76: 719-66.
43. Bernhardt SJ, Naim M, Zehavi U and Lindemann B. Change in IP_3 and cytosolic Ca^{2+} in response to sugars and non-sugar sweeteners in transduction of sweet taste in the rat. J Physiol Lond 1996 ; 490 : 325-36.
44. Okada Y, Miyamoto T and Sato T. Depolarization induced by injection of cyclic nucleotides into frog taste cell. Biochim Biophys Acta 1987 ; 904 : 187-90.
45. Naim M, Ronen T, Striem BJ, Levinson M and Zehavi U. Adenylate cyclase responses to sucrose stimulation in membranes of pig circumvallate taste papillae. Comp Biochem Physiol B 1991 ; 100 : 455-8.
46. Shepherd GM. Sensory transduction: entering the mainstream of membrane signaling. Cell 1991 ; 67 : 845-51.
47. Tonosaki K and Funakoshi M. Effect of polarization of mouse taste cells. Chem Senses 1984 ; 9 : 381-7.
48. Tonosaki K and Funakoshi M. Intracellular taste cell responses of mouse. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1984 ; 78 : 651-6.
49. Margolskee RF. The biochemistry and molecular biology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 1993 ; 3 : 526-531.
50. Ruiz-Avila L, McLaughlin SK, Wildman D, McKinnon PJ, Robichon A, Spickofsky N and Margolskee RF. Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. Nature Lond 1995 ; 376 : 80-5.
51. Mierson S, DeSimone Sk, Heck GI and DeSimone JA. Sugar-activated ion transport in canine lingual epithelium. Implications for sugar taste transduction. J Gen Physiol 1988 ; 92 : 87-111.
52. Kijima H, Nagata K, Nishiyama A and Morita H. Receptor of the fleshfly. J Gen Physiol 1988 ; 91 : 29-47.
53. Simon SA, Labarca P and Robb R. Activation by saccharides of a cation-selective pathway on canine lingual epithelium. Am J Physiol 1989 ; 256 : R394-402.
54. Schiffman SS, Lockhead E and Maes FW. Amiloride reduces the taste intensity of Na^+ and Li^+ salts and sweeteners. Proc Natl Acad Sci USA 1983 ; 80 : 6136-40.
55. Kumazawa T and Kurihara K. Large enhancement of canine taste responses to sugars by salts. J Gen Physiol 1990 ; 95 : 1007-18.
56. Kleyman TR and Cragoe EJ. Amiloride and its analogs as tools in the study of ion transport. J Membr Biol 1988;105:1-21.
57. Beidler LM. A theory of taste stimulation. J Gen Physiol 1954; 38 : 133-9.

58. Elliot EJ and Simon SA. The anion in salt taste : a possible role for paracellular pathways. Brain Res 1990 ; 535 : 9-17.
59. Harper HW. A diffusion potential model of salt taste receptors. Ann NY Acad Sci 1987 ; 510 : 349-51.
60. Simon SA. Influence of tight junctions on the interaction of salts with lingual epithelia: responses of chorda tympani and lingual nerves. Mol Cell Biochem 1992 ; 114 : 43-8.
61. Simon SA, Holland VF, Benos DJ and Zamphighi GA. Transcellular and paracellular pathways in lingual epithelia and their influence in taste transduction. Microsc Res Techniques 1993 ; 26 : 196-208.
62. Ye Q, Heck GL and DeSimone JA. The anion paradox in sodium taste reception: resolution by voltage-clamp studies. Science Wash DC 1991 ; 254 : 724-6.
63. Ye Q, Heck GL and DeSimone JA. Voltage dependence of the rat chorda tympani response to Na^+ salts: implications for the functional organization of tataste receptor cells. J Neurophysiol 1993 ; 70 : 167-78.
64. Heck GL, Mierson S and DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. Science 1984 ; 223 : 403-5.
65. Avenet P and Lindemann B. Noninvasive recording of receptor cell action potentials and sustained currents from single taste buds maintained in the tongue: the response to mucosal NaCl and amiloride. J Membr Biol 1991;124:33-41.
66. Li XJ, Blackshaw S and Snyder SH. Expression and localization of amiloride-sensitive sodium channels indicate a role for non-taste cells in taste perception. Proc Natl Acad Sci USA 1994 ; 91 : 1814-8.
67. Simon SA and Garvin JL. Salt and acid studies on canine lingual epithelium. Am J Physiol 1985 ; 249 : C398 -408.
68. DeSimone JA and Ferrell F. Analysis of amiloride inhibition of chorda tympani taste response of rat to NaCl. Am J Physiol 1985 ; 249 : R52-61.
69. Simon SA, Robb R and Schiffman SS. Transport pathways in rat lingual epithelium. Pharmacol Biochem Behav 1988 ; 29 : 257-67.
70. Hill DL, Formaker BK and White KS. Perceptual characteristics of the amiloride-suppressed sodium chloride taste response in the rat. Behav Neurosci 1990 ; 104 : 734-41.
71. Schiffman SS, Suggs MS, Cragoe EJ and Erickson RP. Inhibition of taste responses to Na^+ salts by epithelial Na^+ channel blocker in gerbil. Physiol Behav 1990 ; 47 : 455-9.
72. Giza BK and Scott TR. The effect of amiloride on taste-evoked activity in the nucleus tractus solitarius of the rat. Brain Res 1991 ; 550 : 247-56.
73. Gilbertson TA, Avenet P, Kinnamon SC and Roper SD. Proton currents through amiloride-sensitive Na^+ channels in hamster taste cells. Role in acid transduction. J Gen Physiol 1992 ; 100 : 803-24.
74. Settles AM and Mierson S. Ion transport in rat tongue epithelium *in vitro* : a developmental study. Pharmacol Biochem Behav 1993 ; 46 : 83-8.
75. Ossebaard CA and Smith DV. Effect of amiloride on the taste of NaCl, Na-gluconate and KCl in humans : implications of Na^+ receptor mechanism. Chem Senses 1995;20:37-46.
76. Smith DV and Ossebaard CA. Amiloride suppression of the taste intensity of sodium chloride: evidence from direct magnitude signaling. Physiol Behav 1995 ; 57 : 773-7.
77. Formaker BK and Hill DL. An analysis of residual NaCl taste response after amiloride. Am J Physiol 1988 ; 255(6 Pt 2) : R1002-7.
78. Lindemann B and Van Driessche W. Sodium-specific membrane channels of frog skin are pores: current fluctuations reveal high turnover. Science Wash DC 1977 ; 195 : 292-4.
79. Palmer LG. Epithelial Na^+ channels : function and diversity. Ann Rev Physiol 1992 ; 54 : 51-66.
80. Rossier BC, Canessa CM, Schild L and Horisberger JD. Epithelial sodium channels. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994 ; 3 : 487-96.
81. Van Driessche and Lindemann B. Concentration-dependence of currents through single sodium-selective pores in frog skin. Nature Lond 1979 ; 282 : 519-20.
82. Briggham JV, Graves JS, Spicer SS and Cragoe JEJ. The intracellular localization of amiloride in frog skin. Histochem J 1983 ; 15 : 239-55.
83. Simchowitz L, Woltersdorf OW Jr and Cragoe EJ Jr. Intracellular accumulation of potent amiloride analogues by human neutrophils. J Biol Chem 1987 ; 262 : 15875-85.
84. Frings S, Lynch J and Lindemann B. Properties of cyclic nucleotide-gated channels mediating olfactory transduction : activation, selectivity, and blockage. J Gen Physiol 1992 ; 100 : 45-67.
85. Zufall F, Hatt H and Keil TA. A calcium-activated nonspecific cation channel from olfactory receptor neurones of the silk-moth *Antherea polyphemus*. J Exp Biol 1991 ; 161 : 455-68.
86. Ye Q, Stewart RE, Heck GL, Hill DL and DeSimone JA. Dietary Na restriction prevents development of functional Na channels in taste cell apical membranes: proof by *in vivo* membrane voltage perturbation. J Neurophysiol 1993; 70: 1713-6.
87. Kinnamon SC. Taste transduction: a diversity of mechanism. TINS 1988; 11 : 491-6.
88. Fuchs W, Larsen EH and Lindemann B. Current-voltage curve of sodium channels and concentration dependence of sodium permeability in frog skin. J Physiol Lond 1977; 267:137-66.
89. Ilani A, Lichtstein D and Becaner MB. Bretylium opens mucosal amiloride-sensitive sodium channels. Biochim Biophys Acta 1982 : 693 : 503-6.
90. Li JHY and Lindemann B. Chemical stimulation of Na transport through amiloride-blockable channels of frog skin epithelium. J Membr Biol 1983 ; 75 : 179-92.
91. Natochin YV, Goncharevskaya OA and Monin YG. Cobalt-dependent stimulation of sodium transport in the amphibian skin and nephron. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1986 ; 84 : 353-5.

92. Feigin AM, Ninomiya Y, Bezrukov SM, Bryant BP, Moore PA, Komai M, Wachowiak M, Teeter JH, Vodyanoy I and Brand JG. Enhancement of gustatory nerve fibers to NaCl and formation of ion channels by commercial novobiocin. Am J Physiol 1994 ; 266 : C1165-72.
93. Herness MS. Aldosterone increases the amiloride sensitivity of the rat gustatory neural response to NaCl. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1992 ; 103 : 269-73.
94. Okada Y, Miyamoto T and Sato T. Aldosterone increases gustatory neural response to NaCl in frog. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1990 ; 97 : 535-6.
95. Okada Y, Miyamoto T and Sato T. Vasopressin increases frog gustatory neural responses elicited by NaCl and HCl. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1991 ; 100 : 693-6.
96. Gilbertson TA, Roper SD and Kinnamon SC. Proton currents through amiloride-sensitive Na^+ channels in isolated hamster taste cells: enhancement by vasopressin and cAMP. Neuron 1993 ; 10 : 931-42.
97. Akaishi T and Homma S. Oropharyngeal/laryngeal mechanisms in regulation of vasopressin release (Abstract). In: Proc Int Symp Olfaction Taste 11th Sapporo Japan 1993, P 262.
98. Steiner JE. Behavior manifestations indicative of hedonics and intensity in chemosensory experience. In : Olfaction and Taste XI, edited by Kurihara K, Suzuki N and Ogawa H. Tokyo: Springer 1994, p 284-7.
99. Commings TA and Kinnamon SC. Apical K^+ channels in *Necturus* taste cells : modulation by intracellular factors and taste stimuli. J Gen Physiol 1992 ; 99 : 591-613.
100. Kinnamon SC. Role of apical ion channels in sour taste transduction. Ciba Found Symp 1993 ; 179 : 201-17.
101. Kinnamon SC, Dionne VE and Beam KG. Apical localization of K^+ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. Proc Natl Acad Sci USA 1988 ; 85 : 7023-7.
102. Maries EN. Human Anatomy and physiology. 3 ed. Marieb, p 501-4.
103. Miyamoto Y, Okada Y and Sato T. Ionic basis of receptor potential of frog taste cells induced by acid stimuli. J Physiol Lond 1988 ; 405 : 699-711.
104. Roper SD. The cell biology of vetebrate taste receptors. Annu Rev Neurosci 1989 ; 12 : 329-53.
105. Brower LP. Ecological chemistry. Sci Am 1969; 220: 22-9.
106. McBurney DH and Gent JF. On the nature of taste qualities. Psychol Bull 1979 ; 86 : 151-67.
107. Ohigashi H, Jisaka M, Takagaki T, Nozaki H, Tada T, Huffman MA, Nishida T, Kaji M and Koshimizu K. Bitter principle and a related steroid glucoside from *Vernonia amygdalina*, a possible medicinal plant for wild chimpanzees. Agric Biol Chem 1991; 55 : 1201-3.
108. Spielman AI, Huque T, Whitney G and Brand JG. The diversity of bitter tasted signal transduction mechanisms. In: Sensory Transduction, edited by DP Corey and SD Roper. New York: Rockefeller Univ Press, 1992, p. 307-24.
109. Akabas M, Dodd J and Al-Awqati Q. Identification of eletrophysiology distinct subpopulations of rat taste cells. J Membr Biol 1990 ; 114 : 71-8.
110. Caltle NA, Haylett DG. and Jenkinson DH. Toxins in the characterizati on of potassium channels. Trends Neurosci 1989 ; 12 : 59-65.
111. Dreyer F. Peptide toxin and potassium channels. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990 ; 115 : 93-136.
112. Ozeki M. Conductance change associated with receptor potentials of gustatory cells in rat. J Gen Physiol 197;58:688-99.
113. Spielman AI, Mody I, Brand JG, Whitney G, Macdonald JF and Salter MW. A method for isolating and patch-clamping single mammalian taste receptor cells. Brain Res 1989 ; 503 : 326-9.
114. Akabas MH. Mechanism of chemosensory transduction in taste cells. Int Rev Neurobiol 1990 ; 32 : 241-79.
115. Akabas MH, Dodd J and Al-Awqati Q, A bitter substance induces a rise in intracellular calcium in a subpopulation of rat taste cells. Science 1988 ; 242 : 1947-50.
116. Hwang PM, Verma A, Bredt DS and Snyder SH. Localization of phophatidylinositol sinaling components in rat taste cells : role in bitter transduction. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 7395-9.
117. Orola CN, Yamashita T, Harada N, Amano H, Ohtani M and Kumazawa T. Intracellular free calcium concentration in single taste receptor cells in the guinea pig. Acta Otolaryngol Stockh 1992 ; 112 : 120-7.
118. Spielman AI, Huque T, Nagai H, Whitney G and Brand JG. Generation of inositol phosphates in bitter taste transduction. Physiol Behav 1994; 56: 1149-55.
119. Price S. Phosphodiesterase in tongue epithelium: activation by bitter taste stimuli. Nature Lond 1973 ; 241 : 54-5.
120. Kolesnikov SS and Margolskee RF. A cyclic-nucleotide-suppressible conductance activated by transducin in taste cells. Nature Lond 1995 ; 376 : 85-8.
121. LeFloch JP, LeLievre G, Labroue M, Peynegre R and Perlemuter L. Early detection of diabetic pateints at risk of developing degenerative complications using electric gustometry : a five-year follow-up study. Eur J Med 1992 ; 1 : 208-14.
122. Solov'eva NA and Nikitina AA. The neurophysiological changes in the taste reactions of the frog glossopharyngeal nerve evoked by the chronic administration of ethanol. Bull Eksp Biol Med 1993 ; 116 : 345-7.
123. Lee CH, Kimura S, Goto A, Furukawa Y, Suzuki H and Komai M. The effect of dietary protien levels on the responses of the taste nerve to sodium chloride in spontaneously hypertensive rats (SHRs). Chem Senses 1995 ; 20 : 345-8.
124. Pfaffman C. Physiological and behavioural process of the sense of taste. In Taste and Smell in Vertebrates. Ciba Foundation. London : J. & A. Churchill, 1970, p 31-50.
125. Nachman M and Cole LP. Role of taste in specific hungers. Handbook of Sensory Physiology. Vol IV/2: Chemical Senses, edited by Beidler LM. Heidelberg, FRG : Spriner-Verlag, 1971 p 337-62.