당 저감 및 나트륨 저감을 위한 미각 이해

Gustation: targeting sodium and sugar reduction

류 미 라
Mee-Ra Rhyu

한국식품연구원
Korea Food Research Institute

Abstract

Gustation, initiated by the detection of taste molecules by specific receptors expressed in taste cells, plays an essential role in food selection and consequently in overall nutrition for humans. In the past decade, a remarkable amount of knowledge of taste perception in the neurology, molecular biology, and genetics has emerged, particularly in basic tastes- sweet, bitter, sour, salt and umami. Among them, sweet, bitter and umami are recognized via the specific G-protein coupled receptors. Salt and sour are primarily mediated by apically located ion channel-type receptors. Because excessive salt or sugar consumption leads to high rates of diet-associated diseases and it comes from eating prepared or processed foods, an understanding of the underlying mechanisms in salt and sweet perception is crucial in food industry. This review will focus on recent progress of the perception of salt and sweet taste to provide basic knowledge for reducing salt and sugar consumption.

Keywords: taste, sugar, salt, reduction, receptor

서론

사람뿐 아니라 모든 생명체는 신체 외부로부터 영양소를 공급받아야 생명을 유지할 수 있다. 이때 몸 밖에서 들어오는 외부정보가 생명유지에 유용한

* Corresponding author : Mee-Ra Rhyu
Korea Food Research Institute
245, Nongsaengmyeong-ro, Iseo-myeon, Wanju-gun, Jeollabuk-do 55365, Republic of Korea
Tel: +82-63-219-9268
Fax: +82-63-219-9876
E-mail: mrrhyu@kfri.re.kr

것인지 유해한 것인지 구분할 수 있는 개체라야 생명을 지속적으로 이어갈 수 있는 것이다. 바로 미각이 우리 몸에 발달한 이유이다. 미각은 우리 몸 외부로부터 입안으로 들어오는 외부정보 즉, 음식물을 체내로 유입시킬 것인지 거부할 것인지를 판단하는, 우리 몸 최전방에 발달된 감각으로 우리 신체의 항상성 유지에 매우 중요한 감각이다. 미각은 당류와 같이 우리 몸에 필요한 에너지원으로 쓰일 수 있는 외부정보에 포함된 맛 즉, 단맛은 긍정신호로, 풋과일이나 부패, 또는 독성물질에 함유된 쓴맛은 부정신호로 인지하여 거부함으로써 개체의 생명 유지에 중요한 역할을 하는 것이다. 그러기 위해 미각은 말초에서 뇌에 이르기까지 총체적으로 매우 세밀하고 체계적으로 연결된 생체반응이다.

최근 나트륨 과다섭취뿐 아니라 당 과다섭취로 유발되는 문제점에 대한 사회적 인식이 확산되면서 나트륨 및 당 저감화는 식품산업계에 중요한 화두가 되고 있다. 나트륨은 짠맛의 대표주자인 소금의 주요성분이며, 당은 단맛을 대표하는 물질이다. 나트륨저감, 당 저감 전략 수립에 "미각"에 대한 이해가 더해져야 하는 이유이다.

우리 연구팀은 2006년 짠맛미각 조절소재 연구를 시작으로 다각적 측면에서의 미각연구를 진행해 왔으며, 금년부터는 한국연구재단의 지원으로 단맛수용체 조절제 탐색 관련 연구를 시작하게 되었다. 본 고(稿)에서는 단맛 및 짠맛미각을 중심으로 미각인지기전의 일반적 해설과 관련분야 최근 연구를 간략히 소개함으로써 식품산업계에 요구되고 있는 나트륨 저감 및 당 저감 대응방안 모색에 힘을 보태고자 한다.

본론

Ⅰ. 미각과 기본맛

우리가 음식물을 섭취하면 음식을 구성하는 맛

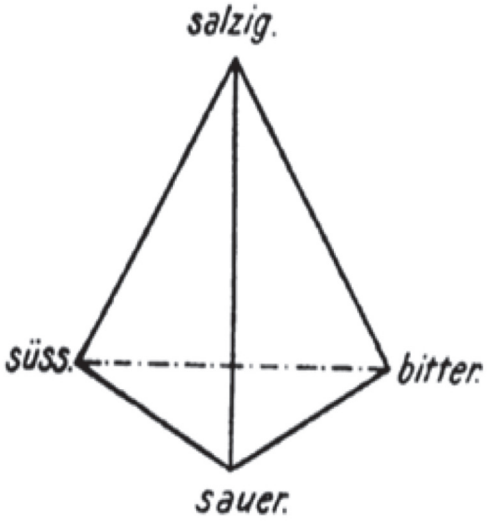

Fig. 1. Four basic tastes (1).

성분은 침이나 음식물에 함유된 물에 녹아, 혀 표면이나 목구멍 주변 등에 분포하는 미뢰에서 감지되고 미뢰 맛 세포(taste cells)에 연결된 맛 신경을 통해 감지된 미각 정보가 미각중추로 전달됨으로써 어떤 맛인가 구분하고, 이어 받아들일 것인지 거부할 것인지 판단하게 된다. 생리학적 차원에서 맛이란, 맛 물질이 맛 세포를 자극해 유발된 신호에 대한 정보 즉, 맛 세포 내에 발현된 맛 수용기에 맛 물질이 수용되는지 여부가 중요한 지표가 된다. 미뢰의 맛 세포 표면에는 맛 물질의 특성을 구분하여 특이적으로 감지하는 수용기가 존재하는데, 후각이 수천 개의 화학물질을 구분하여 인지하는 것과 달리, 미각은 현재 관점에서는 단맛, 쓴맛, 신맛, 짠맛, 감칠맛(umami), 이 다섯 가지 맛 물질만을 각각 구분하여 인지하며, 따라서 이 다섯 가지 맛을 '기본맛(basic tastes)'이라 부른다.

1) 기본맛

기본맛의 개념은 약 100여 년 전(1916) 독일 과학자 Henning이 모든 맛의 quality는 단맛, 신맛, 쓴맛,

짠맛 이 네 가지 맛의 적절한 조합으로 표현 가능하며 즉, 모든 맛은 단맛, 신맛, 쓴맛, 짠맛 네 가지 맛을 꼭지점으로 하는 맛 사면체 속 공간에 포함된다고 한데서 유래하였다(Figure 1)(1). 맛 사면체설에 기반을 둔 기본맛의 개념은 이후 특별한 논란 없이 정설로 굳어졌으며, 기본맛의 체계적인 개념은 이후 과학의 발전과 더불어 관련분야 연구자들에 의해 다음과 같이 정리되었다. 기본맛이란, 다른 기본맛과 명확히 다른 맛이면서 모든 인류에게 보편적인 맛이어야 하고 다른 기본맛과 조합해 그 맛을 만들 수 없을 뿐 아니라 신경생리학적 또는 생화학적 증명이 가능해야 한다는 등의 조건을 충족시켜야 한다. 오늘날에는 이 네 가지 맛 이외에, 다시마에서 분리된 글루탐산이 감칠맛(umami) 성분으로 밝혀지고 이 맛이 다른 맛의 조합으로 재현될 수 없는 독립된 맛이며, 또한 맛 세포 내에 글루탐산을 특이적으로 수용하는 수용기의 존재가 확인되는 등, 기본맛으로서의 조건이 충족됨에 따라 단맛, 신맛, 쓴맛, 짠맛 이 네 가지 맛에 감칠맛을 더한 다섯 가지 맛이 기본맛으로 인정되고 있다.

여기서 한 가지 짚고 넘어가야 할 사실은, 인간이 느낄 수 있는 맛이 이 다섯 가지 맛뿐이라는 의미가 아니라 현재까지 밝혀진 과학적 사실에 근거하여 우리 몸의 미각시스템이 맛 세포에 발현된 수용기를 통해 구분하여 감지하는 맛이 이 다섯 가지라는 의미이다. 예를 들어 고추가 내는 매운 맛은 생리학적으로는 맛이라기보다 통증을 유발하는 자극 즉, 통각으로 분류하는데, 그 이유는, 고추의 매운맛 성분인 캡사이신(capsaicin)은 맛 세포가 아니라 미뢰 주변에 분포하는 체성감각신경 말단에 발현하는 수용분자에 의해 감지되기 때문이다. 멘톨(menthol)의 시원한 맛이나, 탄닌(tannin)의 떫은 맛 등도 마찬가지 이유로 생리학적인 의미로는 '맛'으로 분류되지 않는다. 그러나 식품학적 의미의 '맛'이란 육개장의 얼큰한 국물 맛, 콩나물국의 시원한 맛, 봄나물의 쌉싸름한 맛, 된장의 구수한 맛, 숙성된 조선간장으로 끓인 미역국의 깊은 맛, 삭힌 홍어의 뭐라고 표현하기 힘든 그 복잡한 맛까지, 우리가 맛이라 부르는 모든 맛은 분명 맛이다. 이러한 맛들이 맛이 아니라는 의미가 아니라 기본맛 개념에 속하지 않는다는 의미로 이해해야 한다. 최근 기본맛 설명을 강조하다 보니 맛은 다섯 개뿐이라는 오해가 발생하는 일이 있어 이 기회에 바로 잡아두고자 한다.

2) 포유류의 미각 수용기

포유류에 있어 각 맛 물질은 맛 세포 표면 막에 발현된 맛 수용기 즉, 수용체(taste receptor) 또는 이온채널(ion channel)을 통해 감지된다. 즉, 음식물에 있는 맛 성분이 침이나 음식에 함유된 물에 녹아 분자나 이온상태로 분해되어 맛 세포 표면 막에 접촉하게 되는데, 이때 각 맛 성분 중 단맛, 쓴맛, 감칠맛 물질은 G 단백 공역형 수용체(G-protein coupled receptors, GPCRs)에 결합함으로써, 그리고 신맛이나 짠맛을 내는 수소이온이나 나트륨 이온은 맛 세포막에 존재하는 각각의 이온통로를 통해 맛 세포 속으로 들어가거나, 맛 세포막을 통과하는 이온의 흐름을 변화시킴으로써 맛 세포를 자극하게 된다.

GPCR 미각수용체에 대해 조금 자세하게 들여다보자. 단맛물질을 수용하는 단맛수용체는 서로 다른 1형 맛 수용체 T1R2 (type 1 taste receptor 2)와 T1R3 (type 1 taste receptor 3)가 결합한 헤테로이량체(heterodimer) T1R2/T1R3이다. T1R2와 T1R3가 이량체를 형성하지 않은 채 각각 독립적으로 공존하는 경우에는 단맛물질에 전혀 반응하지 않는다. 쓴맛 수용체는 단맛 수용체와 다른 2형 맛 수용체 T2R (type 2 taste receptor)의 단량체(monomer)로, 단맛수용체와 달리 많은 종류의 T2R 수용체가 family를 이루어 존재한다. 지금까지 사람에게서 발견된 쓴맛수용체는 25 종류로, 쓴맛물질의 종류에 따라 각각 특정 T2R 수용체에만 결합하기도 하고,

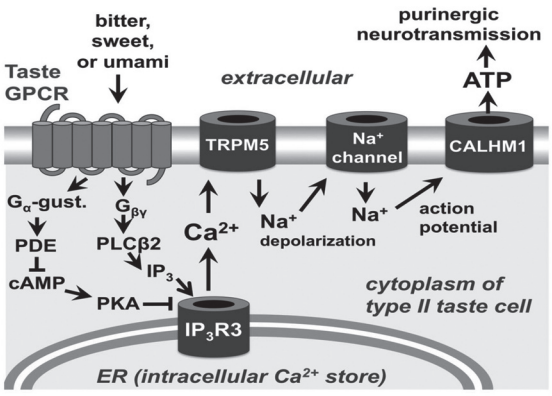

Fig. 2. Signal transduction pathway of bitter, sweet, or umami GPCRs in type II taste cells of the tongue (2).

한 가지 쓴맛 물질이 여러 개의 T2R 수용체에 동시에 결합하기도 하는 등, 쓴맛수용체가 family를 이루어 존재하는 이유나 그 역할에 대해서는 아직 밝혀지지 못한 부분이 많다. 한편 감칠맛 수용체는 단맛 수용체와 유사하게 서로 다른 두 개의 T1R 수용체가 헤테로이량체를 형성하여 존재하는데, 다만 단맛 수용체의 T1R2 대신 T1R1 (type 1 taste receptor 1)과 T1R3가 헤테로이량체를 형성한 T1R1/T1R3이다. 단맛 수용체와 마찬가지로 T1R1과 T1R3가 이량체를 형성하지 않은 채 독립적으로 존재할 경우, 감칠맛수용체로 기능하지 않는다. 미각 GPCR 특이적 G-protein은 gustducin으로, 모든 미각 GPCR은 동일한 downstream signaling 경로를 거친다. 단맛, 쓴맛, 감칠맛 물질이 맛세포 표면에 있는 각 수용체에 결합하면 인접한 gustducin을 활성화시키고, 활성화된 gustducin은 세포 외부의 화학적 신호를 내부에 전달하기 위해 second messenger signaling 경로를 활성화 시켜 결국 세포 내 칼슘량 증가 및 신경전달물질 방출을 통해 맛 정보가 뇌에 전달된다. 즉, gustducin βγ-subunit의 PLCβ2 활성화, intracellular stores로부터 IP_3 매개 Ca^{2+} 유리 및 TrpM5 양이온채널의 Ca^{2+} 의존성 활성화뿐 아니라 gustducin α-subunit은 phosphodiestrase를 활성화 시켜 세포내 cAMP level을 감소시킨다. 이런 경로를 통해 발생된 맛 신호는 수용체세포에 연결된 미각신경을 통해 중추에 전달되어 맛이 인지되는 것이다(Figure 2)(2). 미각 GPCR에 비해 신맛이나 짠맛 수용에는 이온통로가 중요한 역할을 하는데 신맛은 화학원소 중 분자량이 가장 적은 수소이온(H^+) 이 맛 세포막에 있는 이온통로를 통해 세포 속으로 들어가거나 맛 세포막을 통과하는 이온의 흐름을 변

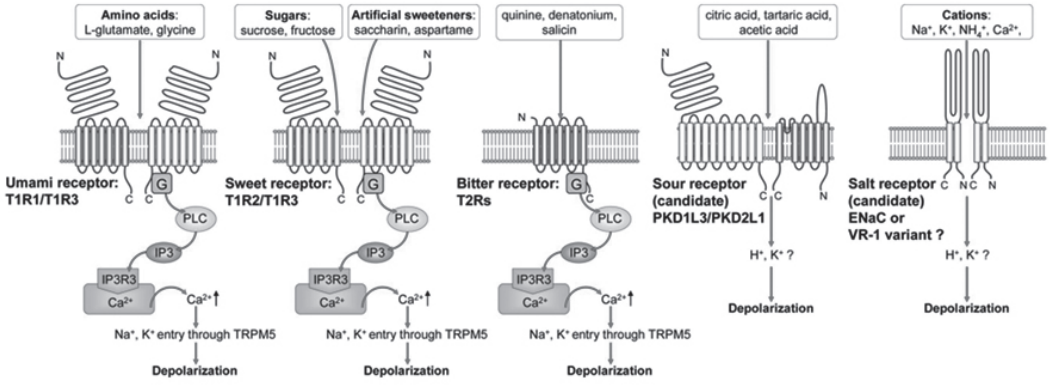

Fig. 3. Taste receptors for five basic taste qualities and signal transduction pathways (3).

화시킴으로 유발되는데, H^+이 어떤 종류의 이온통로를 거쳐 맛 세포 속으로 들어가는지 또는 맛 세포막을 통과하는 이온흐름을 어떻게 바꾸는지에 대해서는 아직 일치된 결론에 도달하지 못하고 있다. 현재로서는 polycystic kidney disease (PKD) 1L3 채널과 PKD2L1 채널이 heteromer를 형성한 PKD1L3/PKD2L1 관여 가능성이 제기되어 있다. 짠맛을 내는 나트륨 이온(Na^+)은 맛세포 표면에 있는 상피성 나트륨채널(Epithelial Na^+ channel, ENaC), 즉 나트륨이온을 일정 방향으로 통과시키는 이온통로를 통해 세포 속으로 들어감으로써 시작된다. 짠맛 인지 기전에 대해서는 아래에서 좀 더 자세히 살펴보기로 하고, 이렇게 맛 세포 표면 막에는 적어도 다섯 종류의 맛 수용기가 있어 각 맛 물질이 특이적으로 작용하여 맛 세포를 활동시킨다(Figure 3)(3).

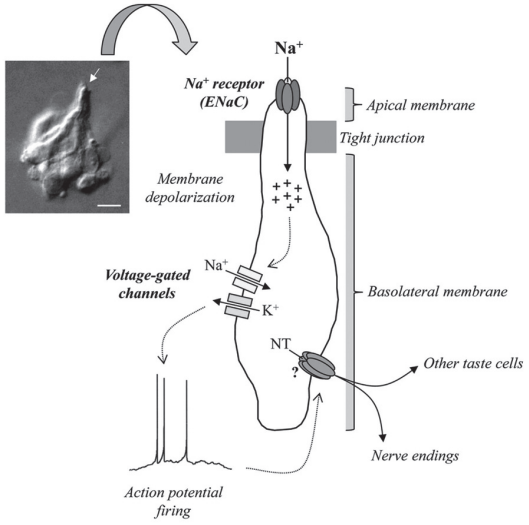

Fig. 4. Model of the transduction pathway for the detection of sodium ions (Na^+) in taste cells (5).

2. 짠맛

소금 과다섭취, 정확하게는 소금(NaCl)의 주요 구성성분인 Na^+ 과다섭취는 고혈압, 뇌졸중, 위암 같은 식이관련 질환의 유발과 관련성이 매우 높아 세계보건기구(WHO)에서는 어른의 1일 소금 섭취량 5 g 이하, Na^+ 섭취량으로는 2 g 이하로 줄일 것을 권고한다(4). 나트륨 섭취 저감을 위한 노력이 전 세계적으로 진행되고 있음에도 불구하고, 대부분 국가에서의 일일 섭취량은 여전히 WHO 권고량을 넘어서고 있다. 일일 소금 섭취량의 약 80%가 가공식품이나 외식에서 유래한다는 미국의 경우에서 보듯이 나트륨 과다 섭취를 유발하는 주요 원인의 하나로 가공식품이 지목되고 있는데, 미생물 번식을 억제하여 식품의 보존기간을 늘여주는 소금의 기능이 일차 원인이겠으나, 적절한 짠맛을 좋아하는 미각 또한 중요한 요인의 하나이다. 즉, 우리 몸의 미각은 Na^+이라는 외부정보가 부여하는 짠맛을 긍정신호로 받아들이는데, 이것은 Na^+이 우리 몸의 체액을 구성하는 필수 요소이기 때문이다. 체액을 구성하는 전해질 중 Ca^{2+}이나 Mg^{2+}은 뼈에 저장되어 있고 K^+은 이온상태로 온몸의 세포에 대량으로 존재하기 때문에 필요로 할 경우 언제든 찾아 쓸 수 있지만 Na^+을 저장하는 장기는 따로 없어 몸 속 세포에는 Na^+ 함량이 매우 적다. 미각이 Na^+이라는 외부정보를 긍정신호로 인지하는 이유이다.

1) 짠맛인지에서의 Na^+의 역할

짠맛을 대표하는 소금은 일반적으로 NaCl을 말하는데, 물에 녹으면 Na^+과 Cl^-로 분리된다. 짠맛은 Na^+이 맛 세포 표면에 있는 나트륨채널, 즉 Na^+을 일정방향으로 통과시키는 이온통로를 통해 세포 속으로 들어감으로써 시작된다. Na^+은 전기적으로 플러스 값을 띠는데, 나트륨채널을 통과하면서 그 동안 전기적으로 일정 값을 유지하던 맛 세포의 전기적 평형이 일시적으로 깨지게 된다. 이 상태를 탈분극 상태라 하고, 이러한 탈분극 변화가 시작되면 맛 세포로부터 신경물질이 미각신경을 향해 방출되

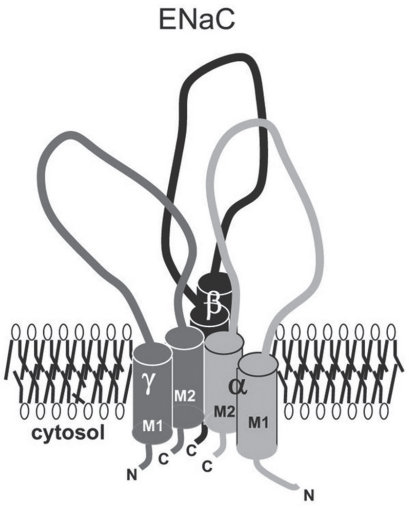

Fig. 5. Schematic diagram of ENaC subunits (6).

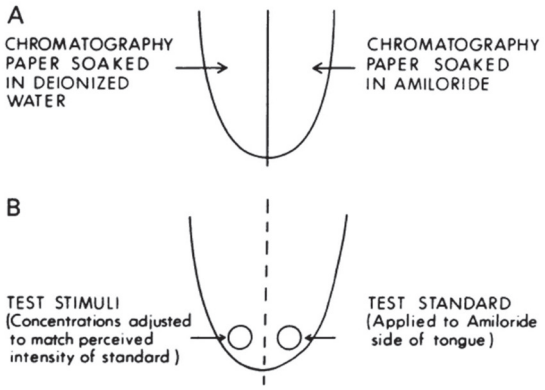

Fig. 6. Human psychophysical studies. (A) Amiloride was delivered to one half of the tongue. A filter paper soaked in deionized water was applied to the other side and served as a control. (B) A standard concentration of a taste stimulus impregnated in 1.27–cm circles of chromatography paper was placed on the side of the tongue to which amiloride had been applied (7).

고 맛 정보가 뇌에 전달되어 짠맛을 인지하게 된다. 짠맛이 강하다는 것은 Na^+의 이동이 많아져 탈분극 빈도가 높아진 것을 의미한다(Figure 4)(5).

NaCl만 짠맛을 내는 것은 아니다. 맛의 quality가 다르긴 하지만 KCl, $CaCl_2$ 등의 다른 양이온으로 구성된 염도 짠맛을 낸다. 이들 모든 염은 물에 녹으면 양이온과 음이온으로 분리되는데, Na^+, K^+ 같은 양이온이 짠맛에 중요하다는 사실은 잘 알려져 있지만, 음이온의 역할에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다. 음이온의 중요성은 $NaNO_3$처럼 물에 녹았을 때 소금과 같은 양이온 Na^+이 유리되지만 음이온이 다른 경우 소금과 같은 정도의 짠맛을 내지 않는다는 사실에서 확인할 수 있다. 다만, 음이온은 양이온처럼 이온통로를 통해 맛 세포 속으로 들어갈 수 없으므로, 맛 세포와 맛 세포 사이 틈을 통해 혀 조직 속으로 흘러 들어가 짠맛에 무언가 영향을 미치는 것으로 추정하고 있다.

2) 상피성 나트륨 채널 (Epithelial Na^+ Channel)

NaCl의 짠맛은 Na^+이 맛세포 표면 막에 발현된 α−, β−, γ−subunit로 구성된 나트륨 통로(Epithelial Na^+ Channel, ENaC)를 통해 맛 세포 속으로 들어감으로써 시작된다(Figure 5)(6). 맛세포에 ENaC이 존재하여 Na^+의 짠맛에 관여하는 사실이 알려지기 전, 뇨세관에 발현된 ENaC이 뇨세관을 통해 체외로 배출되는 Na^+을 감지하여 체내에서 필요로 하는 Na^+을 재흡수하는데 중요한 역할을 하며 이뇨제인 아밀로라이드(amiloride)에 의해 그 기능이 차단된다는 사실이 알려졌다. 사람이 NaCl의 짠맛을 인지하는데 ENaC이 중요한 역할을 한다는 사실은 1983년 Schiffman 등의 실험을 통해 처음 확인되었다. 사람의 혀 표면에 아밀로라이드에 적신 여과지를 처리하고 NaCl을 주면, 아밀로라이드를 처리하지 않은 경우보다 NaCl의 짠맛이 줄어든다는 사실을 확인 한 것이다(Figure 6)(7). 이후 NaCl 짠맛 인지에서의 ENaC의 중요성은 대부분 DeSimone 연구그룹(1984)을 통해 확인되었다. 특히 Figure 7에 나타낸 쥐의 맛신경(chorda tympani taste nerve) 실험

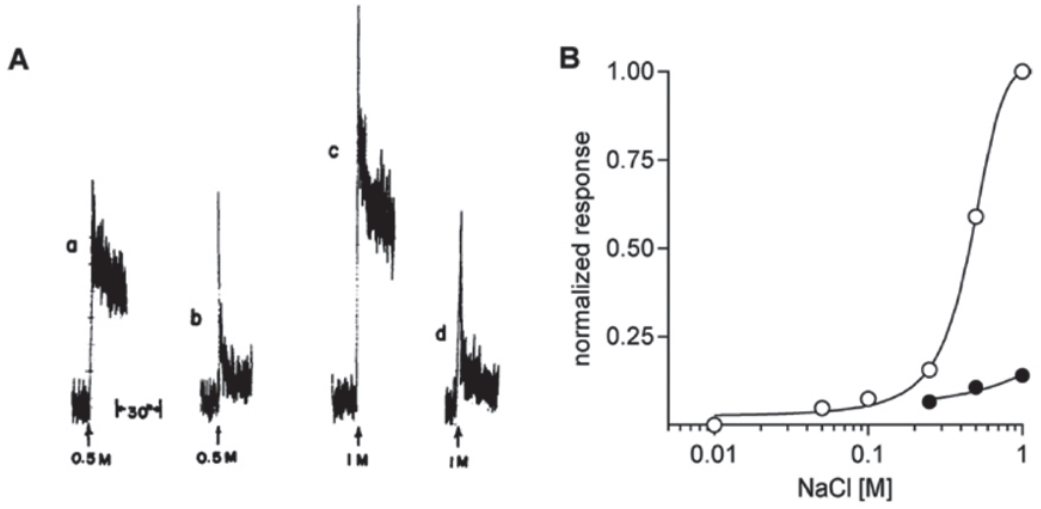

Fig. 7. Effect of amiloride on NaCl–evoked taste responses. A Integrated chorda tympani nerve response in rat, elicited by 0.5 and 1 M NaCl applied to the tongue before (a and c) and after (b and d) 5–min exposure to 100 μM amiloride. B Concentration–response relations for NaCl taste stimulation in the absence (○) and presence (●) of 100 μM amiloride (8).

즉, 마취상태에서 쥐의 맛신경(chorda tympani taste nerve)을 적출하여 뇌로 가는 쪽 끝을 전극에 연결해두고 혀에 NaCl 용액을 주었을 때 유도되는 맛신경 반응을 측정한 실험에서, NaCl 용액으로 유도된 맛 신경 반응이 아밀로라이드에 의해 유의적으로 감소한다는 연구결과는 짠맛연구에 매우 중요한 단초를 제공한 것으로 평가되고 있다(8). 즉, 아밀로라이드에 의해 맛세포 ENaC 이온통로가 차단되면 Na^+ 통과에 의한 탈분극이 차단되어 짠맛신호가 유발되지 않는다는 사실을 입증한 것이다. 이와 같이 아밀로라이드에 의해 차단되는 이러한 반응을 아밀로라이드 감수성 반응(amiloride-sensitive response)이라 한다.

3) 아밀로라이드 비감수성 짠맛 반응

앞서 언급한 바와 같이 NaCl 뿐 아니라 KCl, $CaCl_2$ 등의 다른 양이온으로 구성된 염도 짠맛을 부여하는데 Na^+은 아밀로라이드 감수성 경로뿐 아니라 아밀로라이드 비감수성 경로를 통해서도 인지되는 반면, 이들 Na^+ 이외의 양이온은 아밀로라이드 비감수성 경로를 통해서만 인지되는 것으로

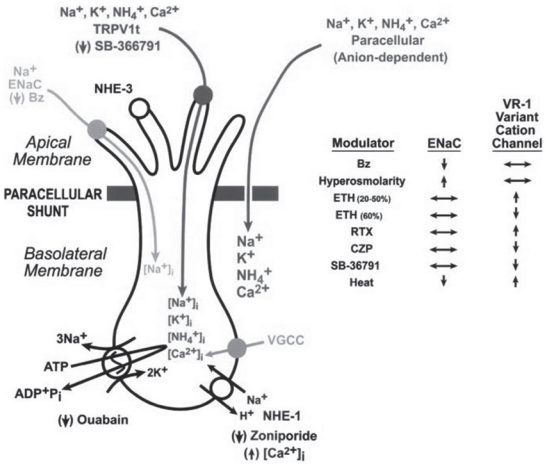

Fig. 8. Model for Na^+ transport in fungiform papilla taste cells and salt taste transduction in the anterior tongue (9).

알려져 있다. 하지만 ENaC이 아밀로라이드 감수성 경로로 알려진 것과 달리 아밀로라이드 비감수성 경로에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다. 다양한 가능성 중 캡사이신 수용체로 알려진 양이온채널 Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)의 관여 설이 꾸준히 제기되었지만(Figure 8)(9) 현재 과학적 합의에는 이르지 못하고 있는 실정이다.

식품산업계 관점에서 아밀로라이드 감수성 경로뿐 아니라 아밀로라이드 비감수성 경로가 특히 중요한 것은, 사람의 경우 아밀로라이드 감수성 경로보다 비감수성 경로가 짠맛인지에 더 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문이다. 미국을 중심으로 현재 Na^+ 섭취 저감을 위한 NaCl 대체제로 가장 많이 사용되는 것이 KCl 인데, KCl의 짠맛은 아밀로라이드 비감수성 경로를 통해 인지된다. KCl 같이 Na^+이 아닌 양이온으로 구성된 염의 문제는 짠맛의 질(quality)로 인한 소비자의 거부감인데, 대부분의 사람들은 소금 즉, NaCl이 내는 짠맛을 가장 좋아하여 맛에 예민한 사람들은 NaCl의 짠맛이 아닌 경우 쉽게 구분할 뿐 아니라 짠맛이 아니라고 하는 사람도 있다. NaCl 대체제를 찾기 위해서는 아밀로라이드 감수성 경로뿐 아니라 아밀로라이드 비감수성 경로에 대한 이해가 충분히 이루어 져야 하는 중요한 이유이다.

3. 단맛

당 과다 섭취는 비만이나 당뇨 등, 식이 관련 질환의 증가뿐 아니라, 어린이들의 심혈관질환 발병위험을 증가시키므로, WHO에서는 정책지침을 통해 당 섭취 저감을 권고하고 있다. 당 과다 섭취로 유발되는 문제점에 대해 선진국을 중심으로 충분한 공감대가 형성되고 있음에도 불구하고 여전히 '당 섭취 저감' 실천이 어려운 이유로 짠맛과 마찬가지로 미각을 들 수 있다. 미각은 당이 부여하는 단맛을 긍정신호로 인식하는데, 당류는 생존에 필요한 에너지원이므로 개체의 항상성 유지에 반드시 필요한 외부정보로 인식하는 본질적 생명현상이라 할 수 있다. 당 섭취 저감을 보다 용이하게 실천하기 위해서는, 당류가 부여하는 미각충족감을 손상시키지 않는 범위 내에서 해결방안이 제시되어야 한다.

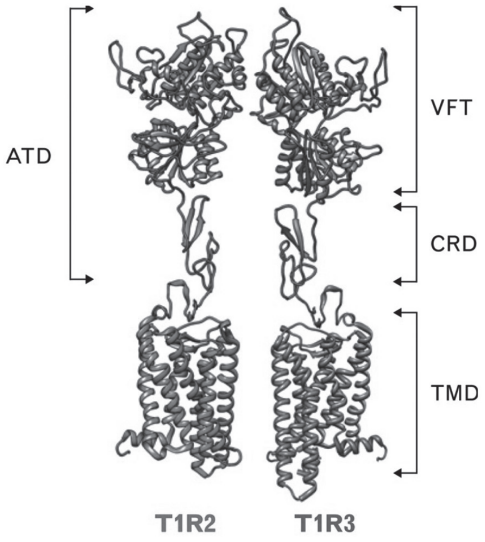

Fig. 9. Schematic model of the sweet taste receptor. T1R2 and T1R3 possess a large aminoterminal domain (ATD) that includes a Venus flytrap domain (VFT) connected to a helical transmembrane domain (TMD) by a short cysteine–rich domain (CRD) (10).

1) 단맛인지 기전

단맛수용체는 class C GPCR인 T1R2와 T1R3가 결합하여 헤테로이량체를 형성한 T1R2/T1R3로, 세포막을 관통하는 막관통 영역(transmembrane domain, TMD)과 class C GPCR의 기본 구조인 커다란 아미노말단 영역(aminoterminal domain, ATD)으로 구성되어 있으며, ATD는 venus flytrap domain (VFD)과 짧은 cystein-rich domain (CRD)으로 구분된다(Figure 9)(10). 미뢰 맛세포 표면 막에 발현된 단맛수용체에는 단맛물질이 특이적으로 결

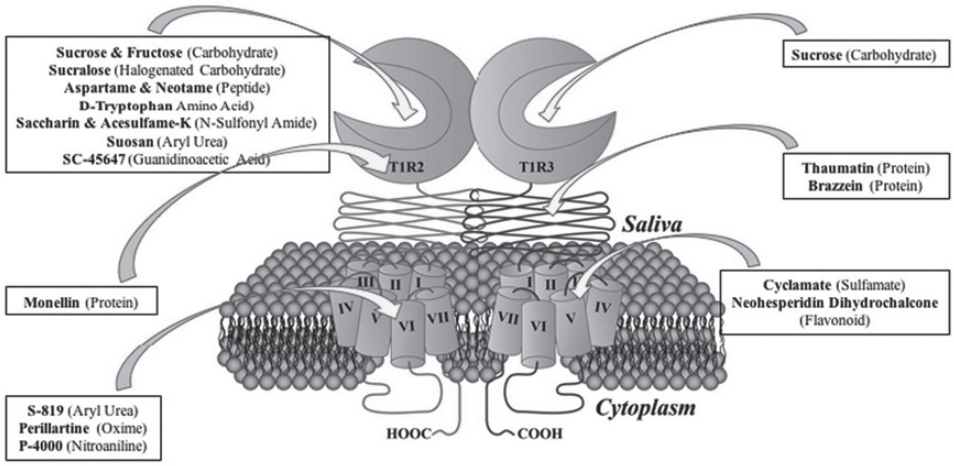

Fig. 10. Binding loci of sweeteners to the human sweetener receptor (11).

합하는 부위가 있어 음식물을 통해 입안으로 들어온 단맛물질이 이 부위에 결합하게 되면 인접해 있는 G protein gustducin을 활성화 시킨다. 앞서 '포유류의 미각 수용기'에서 언급한 것 같이, 활성화된 gustducin은 세포 외부의 화학적 신호를 내부에 전달하기 위한 second messenger signaling 경로를 유발하여 궁극적으로는 세포 내 Ca^{2+}량을 증가시키고 신경전달물질을 방출시킴으로써 단맛신호가 뇌에 전달된다(3). 단맛물질에는 sucrose나 glucose, fructose 같은 천연 당 뿐 아니라 saccharine, aspartame, cyclamate, acesulfame K 같은 인공감미료가 있으며, 또한 단맛물질의 분자구조에 따라 sucrose, fructose 같은 탄수화물, thaumatin, brazzein, monellin 같은 단백질, aspartame, neotame 같은 펩타이드, D-tryptophan 같은 아미노산, 뿐만 아니라 neohesperidin-dihydrochalcone 같은 플라보노이드 등이 있으며, guanidinoacetic acid인 SC45647 같은 물질도 있다. 이들 당은 화학구조가 서로 다를 뿐 아니라 당연히 단맛의 성질에도 차이를 나타낸다. 놀라운 사실은 이 모든 단맛물질이 하나의 단맛수용체 즉, T1R2/T1R3에 결합한다. 다만 각 단맛물질

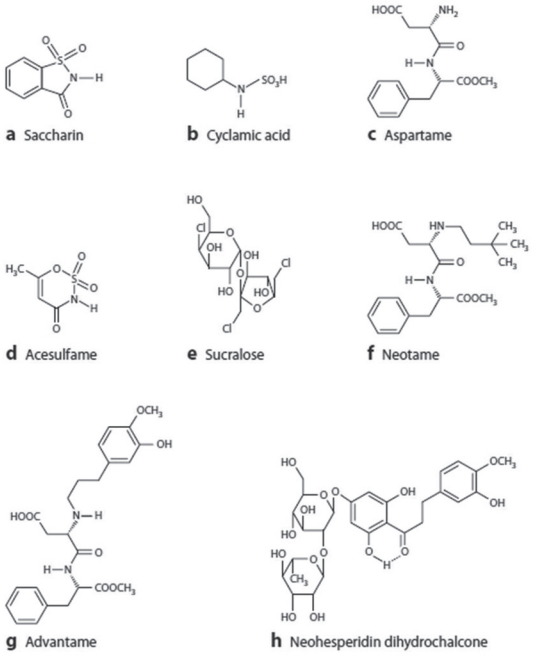

Fig. 11. Synthetic compounds used today in foods and beverages as sweeteners or flavors: (a) saccharin, (b) cyclamic acid, (c) aspartame, (d) acesulfame, (e) sucralose, (f) neotame, (g) advantame, and (h) neohesperidin dihydrochalcone (12).

즉, ligand에 따라 T1R2/T1R3 수용체 내 결합부위가 다른데, 단맛물질의 구조와 연관된 결합양식을 나타내지는 않는다. 예를 들어 thaumatin과 monellin 같이 같은 단백질이라도 서로 다른 결합부위를 통해 단맛을 유발하며, 천연당 sucrose와 fructose의 결합양식 또한 동일하지 않다(Figure 10)(11).

2) 당 섭취 저감화 연구

· 고감도감미료(high-potency sweeteners)

설탕 대체 단맛물질을 찾으려는 시도는 1800년대 초부터 유기화학자들을 중심으로 시작되었으며, 실제 다양한 단맛물질이 천연물뿐 아니라 합성화합물에서 발견되었다. 이들이 목표한 설탕대체제의 대부분은 설탕이 갖는 칼로리는 갖지 않으면서 설탕보다 훨씬 강한 단맛을 내는, 비 칼로리성 고감도감미료로, 지금까지 발견된 화합물의 구조를 기준으로 분류할 때 최소 50종류가 넘는 structural class를 가진 다양한 화합물들이 발견되었다(12). 그러나 감미료가 상업적으로 활용되기 위해서는 안전성(safety), 맛의 질(taste quality), 안정성(stability), 용해성(solubility), 가격(cost), 그리고 특허화가능성(patentability) 측면에서의 조건이 충족되어야 하는데, 모든 조건을 충족시키는 소재는 흔치 않았다(13). 특히 사람은 설탕에서 인지되는 단맛의 질을 가장 좋아하는데, 유감스럽게도 소비자의 욕구를 충족시키는 설탕과 같은 단맛의 질을 가진 고감도감미료는 지금까지 발견되지 않았다. 오늘날 식품이나 음료에 많이 사용되고 있는 합성감미료는 Figure 11과 같다.

· 단맛수용체 발견과 설탕 대체제 연구

감미료 연구에 획기적인 변화를 가져온 것은 바로 포유류의 맛세포에 발현된 단맛수용체의 발견이다. 2001년, CharlesZuker (University of California, SanDiego)와 Nicholas Ryba (National Institutes of Health)가 이끄는 연구그룹은 단맛물질을 수용하는 GPCR 수용체를 쥐 미뢰에서 발견하고 "Mammalian sweet taste receptors"라는 제목으로 학계에 보고하였다(Figure 12)(14). 이어 2002년에는 사람의 단맛수용체도 발견되었다(15). 이렇게 단맛수용체 분자의 실체가 구명됨에 따라 지금까지 약리학 또는 의학 연구에 적용되던 분자수준의 GPCR 활용 연구기법을 감미료 연구에도 적용하게 되었다. 즉, 단맛수용체 분자를 발현시킨 세포를 이용한 high-throughput screening assay를 통해 합성 또는 천연물 library에서 새로운 단맛물질이나 단맛증강제를 신속하게 찾아내는 세포 기반 연구가 가능하게 된 것이다.

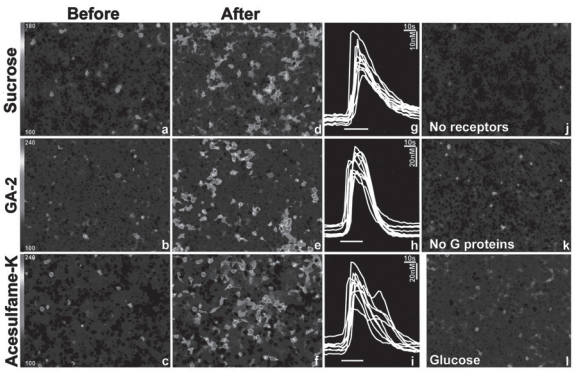

Fig. 12. T1R2/T1R3 Responds to sweet tastants. HEK-293 cells coexpressing promiscuous G proteins and rat T1R2 and T1R3 were stimulated with various sweet compounds. Robust increases in $[Ca^{2+}]i$ were observed upon addition of 250 mM sucrose (d and g), 180 M GA-2 (e and h) and 10 mM acesulfame-K (f and i). (a)-(c) show cells prior to stimulation (14).

단맛수용체를 이용한 high-throughput screening assay 방법을 간략히 소개하면, T1R2/T1R3를 세포 내에 transfection하여 발현시킨 후, cell plate에 분주하고 칼슘 표식자를 첨가한다. 이 cell plate에 탐색하고자 하는 물질을 첨가하였을 때 단맛수용체 분자 내 어

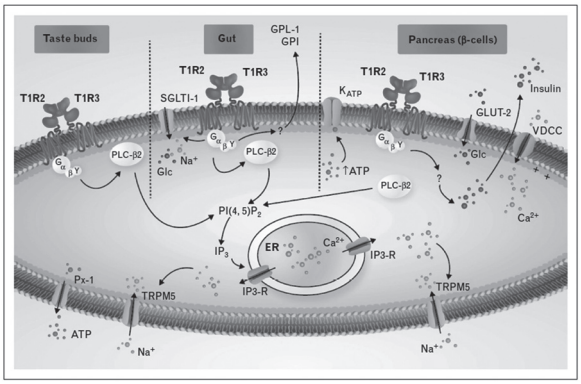

Fig. 13. Signaling through T1R2/T1R3 in the taste buds, gut and β cells of the pancreas (10).

느 부위엔가 결합하면 gustducin 활성화, second messenger signaling 경로 활성화로 이어져 궁극적으로 세포 내 Ca^{2+} 유입이 증가된다. 미리 첨가해둔 칼슘 표식자와 반응한 Ca^{2+}량은 형광흡광도 측정을 통해 정량적으로 측정한다. 목표물질과 단맛수용체 간의 반응이 특이적인지 확인하기 위해 Ca^{2+} imaging assay 법을 사용하기도 한다. Ca^{2+} imaging의 전처리 과정은 high-throughput screening assay와 거의 동일하며 목표물질 투입 후 세포 하나하나의 반응 변화를 현미경으로 직접 관찰한다. 목표 물질의 활성 여부는 대부분 이들 실험법으로 확인 가능하다.

· 맛세포 이외 생체조직에 발현된 단맛수용체

단맛수용체의 발견은 감미료를 연구하는 연구방법뿐 아니라 설탕 섭취를 줄이기 위해 무엇을 해야 하는지 목표대상을 바꾸어 놓았다. 이해를 돕기 위해 반드시 언급해야 할 사실이 바로 구강이 아닌 생체 조직에 발현된 단맛수용체이다. 구강 맛세포에 발현된 것과 동일한 단맛수용체 T1R2/T1R3가 생체 다양한 조직 즉, 내장, 췌장, 방광, 뇌, 그리고 최근에는 뼈와 지방조직에도 발현되어 있는 것으로 밝혀졌다. 구강에 있는 단맛수용체가 맛 물질을 감지하여 뇌에 신호를 전달하는 역할을 하는 것과 달리, 구강 외 생체 조직에 발현된 단맛수용체 T1R2/T1R3는, 물론 아직 그 기능이 다 구명되지 못한 부분도 있지만, 발현된 각 조직의 기능과 관련된 생체 작용 조절에 각각 관여하는 것으로 밝혀지고 있다. 이들 중 특히 내장에 발현된 단맛수용체의 기능이 비교적 많이 연구되어있는데, 내장에 발현된 단맛수용체는 luminal glucose 감지, 포만감 hormone 분비, glucose transporters 발현, 그리고 glucose 항상성 유지에 관여한다. 이러한 단맛수용체의 역할에 대한 새로운 관점은 비만뿐 아니라 당뇨, 고지혈증 같은 관련 대사성질환 치료의 중요한 연구대상이 되고 있다(Figure 13)(10).

· 단맛증강제

지금까지 설탕대체 감미료 탐색 연구에 있어서의 주안점은 설탕이 가진 칼로리가 없는 동시에 설탕보다 훨씬 강한 단맛을 가지며 소비자가 가장 좋아하는 설탕의 단맛의 질을 그대로 재현할 수 있는 비칼로리성 고감도감미료 개발이었다. 그러나 구강뿐 아니라 비구강조직에서의 단맛수용체의 존재와 그 기능이 밝혀짐에 따라 칼로리 보유 여부에 상관없이 단맛수용체에 결합하는 단맛물질이라면 어떤 물질이라도 비만이나 당뇨 유발에 미치는 영향을 배제할 수 없다는 사실이다.

최근의 설탕대체제 개발연구는, 이러한 연구결과에 근거하여, 그 자체로는 단맛을 갖지 않으면서 설탕의 단맛을 증강시키는 단맛증강제 개발에 집중되고 있다. 이러한 연구에 단맛수용체를 활용한 세포기반 기술이 활용되고 있으나 이 in vitro 실험에서 설탕 맛 증강효능이 확인된 소재라 하더라도 사람의 단맛인지 시험에서 동일한 정도의 활성을 나타내는 것은 아니다. 이쯤 되면 목적에 부합하는 설탕대체제를 찾는 일은 질병 억제제나 치료제를 찾는 것만큼이나 쉽지 않음이 분명하다. 그러나 현 시점에서 도달되지 않은 목표인 만큼 부단히 도전 해볼

만한 가치 있는 일이라 할 수 있겠다.

결론

미각은 맛있는 음식을 먹는 즐거움을 위해 발달된 감각이라기보다, 원초적으로는 우리 몸의 생존을 위해 발달된 감각으로, 말초에서부터 뇌 인지에 이르는 매우 정교하게 연결된 생체반응이다. 미각이 긍정신호로 인지하는 단맛이나 짠맛신호를 거부하거나 뇌에 저장된 내 짠맛이나 단맛 기호도를 오늘부터 싱겁게 먹자, 단것을 줄이자 하는 결심만으로 간단히 바꾸기 어려운 이유이다. 그렇다고 내 몸에 저장된 미각 정보를 바꾸는 것이 불가한 것은 아니다. 고무적인 연구결과가 있다. 소금 감수성이 높은 고혈압환자에게 소금을 줄인 식이를 짧게는 수일, 길게는 수주일 동안 지속적으로 유지하면 짠맛 기호도가 바뀌어 이전보다 소금농도가 낮은 음식을 주어도 충분히 맛이 있다고 판단하는 쪽으로 바뀐다(16). 반대로 소금함량이 높은 식품을 지속적으로 섭취한 사람들은 짠맛을 감지하는 역치가 상승하여 짠맛에 둔감해져 자신도 모르게 더 많은 양의 소금을 섭취하게 된다(17). 이러한 연구결과들은 다행스럽게도 우리 미각시스템에 저장된 정보는 점진적 변화를 통해 새로운 정보로 바꾸어 저장할 수 있도록 설계되어 있음을 의미한다. 적어도 기호도 측면에선 분명하다. 가공식품에서의 당 저감, 나트륨 저감을 요구 받고 있는 식품산업계에서도 귀 기울일 만한 사실이다. 미각 인지 시스템에 대한 이해를 기반으로 다각적 대응 방안을 모색한다면 당 저감, 나트륨 저감화는 실현 가능한 목표가 될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Henning H. The quality series of taste. Z. Psychol. 74: 203-219 (1916)
2. Lee RJ, Cohen NA. Taste receptor in innate immunity. Cell. Mol. Life Sci. 72: 217-236 (2015)
3. Kobayashi Y, Habara M, Ikezazki H, Chen R, Naito Y, Toko K. Advanced taste sensors based on artificial lipids with global selectivity to basic taste qualities and high correlation to sensory scores. Sensors 10: 3411-3443 (2010)
4. World Health Organization (WHO). Healthy diet. <http://www.who.int/mediacentre /factsheets/fs394/en/> (2012)
5. Bigiani A. Electophysiology of sodium receptors in taste cells. J. Biomed. Sci. Eng. 9: 367-383 (2016)
6. Trac PT, Thai TL, Linck V, Zou L, Greenlee M, Yue Q, Al-Khalili O, Alli AA, Eaton AF, Eaton DC. Alveolar nonselective channels are ASIC1a/α-ENaC channels and contribute to AFC. American journal of physiology. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 312: L797-L811 (2017)
7. Schiffman SS, Lockhead E, Mases FW. Amiloride reduces the taste intensity of Na^+ and Li^+ salts and sweeteners. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 6136-6140 (1983)
8. DeSimone JA, Heck Gl, Mierson S, DeSimone SK. The active ion transport properties of canine lingual epithelia in vitro. J. Gen. Physiol. 83: 633-656 (1984)
9. DeSimone JA, Lyall V. Taste receptors in the gastrointestinal tract III. Salty and sour taste: sensing of sodium and protons by the tongue. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 291: G1005-G1010 (2006)
10. Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. Curr. Opin. Cli. Nutr. Metab. Care. 17: 379-385 (2014)
11. DuBois GE. Molecular mechanism of sweetness sensation. Physiol. Behav. 164: 453-463 (2016)
12. DuBois GE, DeSimone J, Lyall V. Chemistry of gustatory stimuli. In The Senses: A Comprehensive Reference, vol. IV: Olfaction and Taste, ed. D Smith, S Firestein, pp. 27-74. London, UK: Elsevier (2008)
13. DuBois GE. Sweeteners and sweetness modulators: requirements for commercial viability. In Sweetness and Sweeteners: Biology, Chemistry and Psychophysics, ed. DK Weerasinghe, GE DuBois, pp. 444-62. Washington, DC: Am. Chem. Soc (2008)
14. Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJP, Zuker CS. Mammalian sweet taste receptors. Cell 106: 381-390 (2001)
15. Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. Human receptors for sweet and umami taste. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 4692–4696 (2002)
16. Bertino M, Beauchamp GK, Riskey DR, Engelman K. Taste perception in three individuals on a low sodium diet. Appetite 2: 67-73 (1981)
17. Cho H, Kim SM, Jeong SS, Kim SB. Comparison of salt taste thresholds and salt usage behaviors between adults in Myanmar and Korea. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 25: 879-884 (2016)