

Mini Review

Int J Oral Biol 47:49-54, 2022

pISSN: 1226-7155 • eISSN: 2287-6618

<https://doi.org/10.11620/IJOB.2022.47.4.49>

Salty taste: the paradoxical taste

In-Sun Choi¹ and Kyung-Nyun Kim^{2*}

¹Department of Physiology and Neuroscience, College of Dentistry, Gangneung-Wonju National University, Gangneung 25457, Republic of Korea

²Department of Physiology and Neuroscience, College of Dentistry, and Research Institute of Oral Sciences, Gangneung-Wonju National University, Gangneung 25457, Republic of Korea

Taste is a basic sensation to get attracted toward nutritious foods or avoid possible harmful substances. The basic taste qualities in humans consist of sweet, bitter, umami, salty, and sour. Basically, sweet and umami tastes make food attractive, whereas bitter and sour tastes make it avoidable. Salty taste comprises basic salty and high salt taste. The basic salty taste is known as amiloride-sensitive salty taste, which is inhibited by amiloride, but the high salt taste is not sensitive to amiloride. Moreover, high salt taste can also cause avoidance behavior in human beings. Sodium, one of the most important cations in the body fluids of vertebrates, controls the volume of total body fluids and is a risk factor for cardiovascular diseases, such as hypertension. The concentration of sodium in body fluids must be under delicate control. A distinction between the salty taste and high salt taste would be a contributing mechanism to control the volume and/or osmolarity of body fluids.

Keywords: Taste, Salty taste, High salt taste, Epithelial sodium channel

Introduction

인간과 많은 포유류가 인식할 수 있는 기본적인 맛으로는 다섯 가지 맛이 있는 것으로 알려져 있다. 단맛, 감칠맛, 쓴맛을 일으키는 물질은 세포막을 통과할 수 없는 분자량이 큰 물질인 경우가 많아 세포막에 존재하는 미각감수기를 통하여 전환되며, 신맛, 짠맛 미각 물질은 양이온으로 직접 세포 안으로 유입되어 탈분극을 일으켜 미각 전환이 일어나는 것으로 알려져 있다[1]. 다섯 가지 모든 미각의 질은 주로 혀의 맛봉오리를 구성하는 세포 중 일부가 감지한다[2,3].

맛봉오리는 4가지 종류의 세포로 구성되어 있으며, 그 형태적 특징에 따라 1형, 2형, 3형, 4형 맛봉오리 세포로 구분한다. 1형 맛봉오리 세포는 방추형이고, 맛봉오리에서 가장 많이 발견되는 세포이며, ATP를 분해하는 강력한 세포 밖 ATP 분해효소(ectoATPase)가 있고, 날개모양의 세포 돌기를 내고 있어 미각 물질로 유발된 국소적인 이온 농도의 변화가 다른 부위로 확산되지 않게 제한하는 기능을 수행한다[4]. 최근에는 짠맛의 전환에 관여할 가능성이 제시되고 있다[3].

2형 맛봉오리 세포는 맛봉오리를 구성하는 세포 중 약 20% 내외를 차지하고, 미공으로 몇 개의 돌기를 내고 있으며, 세포질에 과립을 함유하지 않는 방추형 세포이다. G단백질 연계 수용체와 관련된 신호전달 물질을 발현하고 있어 감수기 세포라고 부른다[5,6]. 각각의 감수기 세포는 주로 단맛, 감칠맛, 쓴맛 중 한 가지의 질에만 반응한다[7].

3형 맛봉오리 세포는 맛봉오리를 구성하는 세포 중 가장 적은 5-7%만을 차지하고, 미공으로 긴 하나의 돌기를 내고 있으며, 핵 주변에 세로토닌을 함유한 수많은 과립이 있다[6]. 미각신경과 고전적인 시냅스를 형성하므로 시냅스전세포라고 한다[3]. 생체 내에서 시냅스전세포는 신맛뿐 아니라 단맛, 쓴맛, 감칠맛에도 반응한다[8]. 이는 앞서 설명한 감수기세포의 미각 반응이 ATP를 이용하여 시냅스전세포를 흥분시킨 결과로 해석한다. 따라서 시냅스전세포는 미각 신호를 처음으로 통합하는 세포로 생각할 수 있다.

4형 맛봉오리 세포는 맛봉오리의 기저부에 존재하는 미분화된 세포로 미공에 이르는 돌기는 관찰되지 않는 입방형의 세포이다. 다른 이름으로는 기저세포(basal cell)로 불리기도 한다[1].

Received December 6, 2022; Revised December 9, 2022; Accepted December 12, 2022

*Correspondence to: Kyung-Nyun Kim, E-mail: knkim@gwnu.ac.kr <https://orcid.org/0000-0001-5429-1358>

Copyright © The Korean Academy of Oral Biology

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Transduction of Salty Taste

주로 짠맛의 전환에 관여하는 수용체는 상피 나트륨 이온통로(epithelial sodium channel, ENaC) 계열에 속한다[2]. ENaC는 혀 앞부분 상피세포 세포막에서 알도스테론, 바소프레신과 같은 호르몬에 의해 발현이 증가하며, 특히 신장, 대장 끝부분, 방광, 위, 폐에서도 발현된다. 혈중 알도스테론 농도가 증가하면 성곽유두 및 버섯유두 맛봉오리 세포에서 ENaC에 대한 면역염색반응이 증가하며, 이때 맛봉오리 세포의 아밀로라이드 민감성 나트륨 이온 전류가 증가한다[9,10]. ENaC는 선천 면역 세포에서 활성화되어 혈압을 상승시키기도 하며, 결과적으로 염증성 시토카인(cytokine) 방출 및 활성 산소 종 생산이 증가한다[10]. 이노제틴 아미오다론 및 아밀로라이드[11]는 ENaC 기능을 억제하여 약리작용을 발휘한다[12,13]. 또한, transient receptor potential V1 이온 통로(TRPV1)가 구강으로 투여한 NaCl과 구연산의 인식에 관여하는 것으로 나타났으나, 생리적 기전은 여전히 불분명하다[14].

나트륨 이온은 세포외액의 가장 중요한 양이온이며 필수 미네랄 중 하나이다. 반면에, 나트륨을 많이 섭취하면 심혈관 질환의 위험요소인 혈압 상승을 유발하여 고혈압이 될 수 있다[12,15,16]. 적절한 범위에서 섭취하는 나트륨 양을 조절하기 위해 포유류는 저농도 나트륨에 의한 기본적 짠맛[17]과 고농도 나트륨에 의한 고염분 맛[18]으로 구분할 수 있는 두 가지 짠맛 인식 기전을 갖추고 있는 것으로 보인다.

Sodium Ion and Salty Taste

짠맛의 두드러진 특징으로는 나트륨 이온에 의하여 유발되는 엄격한 선택성과 이노제틴 아밀로라이드 처리로 차단된다는 것을 들 수 있다[14,19]. 개체가 나트륨 이온이 부족한 경우 나트륨 이온을 갈구하며 나트륨 이온에 대한 미각 감수성이 증가하는 것이 알려져 있다[20,21]. α , β , γ 의 세 가지 구성 단위로 이루어진 아밀로라이드 민감성 ENaC (amiloride-sensitive ENaC, AS_ENaC)를 일반적으로 짠맛의 나트륨 이온 감지기로 생각하지만, AS_ENaC는 혀의 앞부분 버섯유두의 맛봉오리에서만 발현하고 혀 뒤쪽의 성곽유두 맛봉오리 세포에서 발현하지 않지만, 그럼에도 불구하고 성곽유두에서도 짠맛을 느끼는 점을 설명하지 못한다[22,23].

짠맛의 전환은 아직 확실하지 않지만 1형 맛봉오리 세포에서 일어난다는 주장이 가장 많으며, 1, 2, 3형 맛봉오리 세포 모두 관여한다는 주장도 있다[5]. 최근까지 짠맛을 전환하는 맛봉오리 세포는 맛봉오리 세포 중 transient receptor potential M5 이온통로를 발현하는 2형과 4형 탄산탈수소효소를 발현하는 3형 맛봉오리 세포의 경우에는 ENaC를 구성하는 3가지 ENaC의 구성 단위가 발현된다는 보고를 아직 확인할 수 없으므로 1형 맛봉오리 세포가 짠맛을 발현한다고 믿어왔다[24]. 1형 맛봉오리 세포가 관여할 가능성이 큰 증거로는 세포 표면에 다른 맛봉오리 세포가 만들어 내는 ATP를 분해하는 강력한 ectoATPase가 있는 것과 기저부의 돌기가 마치 슈반세포처럼 다른 세포를 둘러싸고 있는 것 등을 들 수 있다[5]. 1형 맛봉오리 세포가 내고 있는 날개모양의 돌기는 짠맛을 감지할 때 맛봉오리 세포에서 분비된 신경전달 물질의

확산을 제한하고 미각 물질로 유발된 국소적인 이온 농도의 변화가 다른 부위로 확산되지 않도록 방지하는 기능을 수행할 것으로 추측한다[1,3]. 그러나, 1형 맛봉오리 세포는 전기적으로 흥분하지 않는 것으로 알려져 있어[25] 미각 전환에 관여하지 않는다는 주장도 있다.

짠맛이 어떤 맛봉오리 세포에서 미각 신경의 전기적 흥분으로 전환되는지 불분명하고, 나트륨 미각 전환에 Ca^{2+} 신호가 관여하는지 논란의 여지가 있다. 맛봉오리를 구성하는 세포 중 2형과 3형 세포는 전기적으로 흥분 가능한 세포이며, ENaC를 통한 Na^+ 유입만으로 Ca^{2+} 의 변화 없이 활동 전압을 유발하였다[20]. 즉, 2형과 3형 맛봉오리 세포에서 Ca^{2+} 을 제거하여도 Na^+ 에 의하여 활동전압이 일어나고, 아밀로라이드 처리로 차단되는 사실로 보아[20,21], 짠맛의 미각 전환에 Ca^{2+} 의 개입이 필수적이지는 않으며, ENaC를 통한 Na^+ 유입만으로 짠맛의 전환이 이루어진다고 생각한다. 결론적으로 맛봉오리 세포에서 나트륨 이온 자극이 미각신경으로 전달되는 정확한 기전은 아직 확인되지 못한 상태이다.

Roles of CALHM Channels

2형 맛봉오리 세포에서는 AS_ENaC를 발현하지는 않지만 중요한 신경전달물질 방출 이온 통로인 calcium homeostasis modulator protein 1/3 (CALHM1/3) 이온 통로를 발현한다[20]. CALHM 1을 발현하는 세포에서 조건적으로 ENaC 유전자를 제거하면 아밀로라이드 민감성 미각신경 반응이 사라지고, NaCl에 대한 짠맛 갈구 행동을 약화시킨다[26]. 이런 사실로 미루어보아 아밀로라이드를 발현하는 2형 맛봉오리 세포가 섭취와 연관된 짠맛을 매개한다는 것을 알 수 있다. 짠맛의 전환 기전에서 CALHM 이온 통로의 역할을 보고한 이전 연구와 일관되게, CALHM3 이온 통로 유전자를 제거한 생쥐는 짠맛에 대한 인식 기능을 상실하였고[27], CALHM1은 짠맛 맛봉오리 세포로 확인된 ENaC와 CALHM1을 동시에 발현하는 세포와 시냅스 전 세포인 2형 세포에서 CALHM1/3 이온통로가 P_2X_2 수용체를 발현하는 시냅스 부위에 국한하여 발현하고 있는 것이 알려져 있다[28]. 위의 사실로 미루어보아 짠맛 감수기 맛봉오리 세포는 CALHM 이온통로를 이용하여 미각신경으로 신호를 전달할 수 있다는 것을 시사한다.

ENaC와 CALHM1/3를 동시에 발현하는 맛봉오리 세포가 나트륨 이온이 일으키는 짠맛 전환 맛봉오리 세포로 생각하며, Na^+ 은 ENaC를 통하여 맛봉오리 세포로 유입되어 막전압의 저분극을 유도하며, 저분극이 임계점을 지나면 탈분극이 일어나 CALHM1/3 이온 통로 시냅스를 통해 전압 의존 신경전달물질 방출을 유도한다[29]. 이 과정에서 막전압의 변화에 관여하는 유일한 이온이 Na^+ 이며, 다른 미각의 전환과정과는 달리 Ca^{2+} 이 관여하지 않는 것이 특징이다.

짠맛의 미각 전환에 ENaC가 결정적인 역할을 수행한다는 것은 해당 이온 통로 유전자를 제거한 동물을 이용한 연구에서 짠맛 미각 상실을 확인하며[4,30] 확립되었지만, 최근의 연구로 세 개의 ENaC 구성 단위 모두를 발현하는 맛봉오리 세포를 발견하지 못하여 짠맛 맛봉오리 세포에서 기능성 AS_ENaC가 절대적이라는 이론에 의문이 제기되고 있다[20]. 짠맛 맛봉오리 세포는 ENaC와 CALHM1/3를 동시에 발현하는 맛봉오리 세포로, 두 이온통로를 발현하는 세포는 1형 맛봉오리 세

포 특이 표시 인자인 NTPDase2를 발현하지 않는다[4,30]. 따라서 짠 맛 미각 세포는 널리 알려진 1, 2, 3형 맛봉오리 세포 외에 아직 확인되지 않은 미각 세포 집단으로 보이며, 버섯유두 맛봉오리 세포에서 확인된 연구결과[30]보다 더 큰 다양성이 있을 가능성을 시사한다.

이미 발표되어 있는 대부분의 맛봉오리 세포의 분류는 주로 성곽유두 맛봉오리를 대상으로 한 연구이며[31,32], 버섯유두 맛봉오리 세포를 대상으로 한 추가 연구가 필요하다. 또한 중요한 사실 중 하나는 설치류의 짠맛 전환에서 ENaC의 역할이 중요한 것은 증명되어 있지만, 사람에게서 짠맛 전환과 관련 ENaC의 역할은 아직 논란이 되고 있다[33,34]. 사람 맛봉오리 세포에서 ENaC 구성 단위가 설치류의 전통적인 구성 단위와 다르고, 모든 구성 단위를 발현하고 있지 않다는 사실에 근거한다[33,34]. 그러므로 ENaC가 사람에게서 짠맛을 전환하는 가장 중요한 이온통로라는 직접적인 증거는 아직 충분하지 않다.

High Salt Taste

짠맛 강도의 인식은 경험 또는 개체의 상태에 의해 동적으로 변화하는 짠맛의 인식 경로에 의해 결정되며 조절 경로의 영향을 받는다. 실제로 짠맛 외에도 고염분 맛이라는 염분에 반응하는 또 다른 맛 경로가 있으며, 고염분 맛은 기본적인 짠맛보다 문턱치가 높고 Na^+ , K^+ 등 다양한 염에 의해 유발될 수 있다. 고염분 맛은 또한 아밀로라이드의 영향을 받지 않기 때문에 아밀로라이드 불감증 짠맛으로도 알려져 있다[33]. 맛봉오리에서 높은 농도의 나트륨에 대한 인식은 쓴맛을 감지하는 2형 맛봉오리 세포와 신맛을 감지하는 3형 맛봉오리 세포에서 전환되며 전형적인 회피 행동을 불러 일으킨다[18]. 맛봉오리 세포 중 여러 종류의 세

포 유형이 반응하는 것으로 보아 여러 가지 수용체 전환 기전을 통하여 인식이 일어날 가능성이 있다는 것을 시사한다. 쓴맛 전환 세포에서 25종의 쓴맛 수용체 중 한 가지 이상의 수용체와 신맛 전환 세포 중 탄산탈수효소가 고염분 맛 전환에 관여할 가능성을 제안하고 있다[18].

Ninomiya [23]와 Lewandowski 등[35]에 따르면 성곽유두 맛봉오리에서 기존의 구분으로 1형, 2형, 3형의 맛봉오리 세포 중 아밀로라이드로 차단되는 짠맛을 느끼는 세포 집단을 확인할 수 없었으며, 고염분 맛은 3형의 맛봉오리 세포에서 전환되지만 짠맛으로 구분하여야 하는지 아니면 음이온이나 삼투자극으로 유발되는 세포의 활성인지 확인할 필요가 있다고 제안하였다[36]. 또한 버섯유두의 맛봉오리 세포에서는 ENaC에 의하여 전환되는 짠맛 가운데 기본적인 짠맛과 고염분 맛이 모두 포함되지만 그 전환을 담당하는 세포는 기존의 분류에는 포함되지 않는 다른 종류의 맛봉오리 세포 집단일 수 있다고 주장하였다[4,21].

또한 3형 맛봉오리 세포 중 일부가 삼투압 활성 Na^+ 이온통로를 포함하여 여러 기전을 통하여 고염분 자극에 반응한다고 제안하였다[33]. 여러 보고들이 서로 상반된 결과를 제안하고 있으므로, 고염분 수용체의 성질을 파악하기는 어렵다. 더욱이 매우 농도가 높은 나트륨 이온에 의하여 유도되는 CALHM1/3 의존적이지만, ENaC과는 무관한 소금 섭취 행동이 최근 소금이 부족해진 쥐에서 관찰되었다[23]. 이 신기한 고염분에 대한 반응이 새로운 짠맛 전환 기전을 나타내는 것인지 아니면 알려진 고염분 맛 경로에 대한 선호 중심 조절의 결과인지는 알려져 있지 않다[36,37]. 연구결과를 종합하면 성곽유두와 버섯유두에서 짠맛의 전환이 같은 기전을 통하여 이루어지는 것이 아닐 가능성이 있으며, 더욱이 기본적 짠맛과 고염분 맛 사이에는 일반적으로 탐식하고 거부하는 행동으로 서로 다르게 나타나는 사실로 미루어 보아도 미각 전

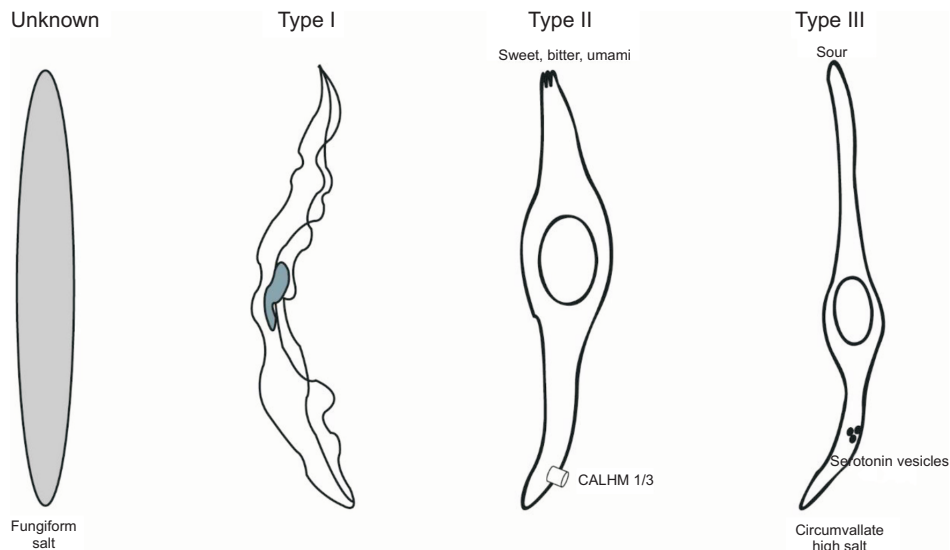


Fig. 1. Schematic illustration of relationship between taste cell type and taste qualities transduced. Type I cell does not elicit action potential. Type II cells express taste receptor molecules and transduce sweet, umami and bitter taste. Type III cells contain serotonin vesicles and transduce sour taste. The taste cell types transduce salty taste does not identified clearly. In circumvallate papillae, type III taste cells amiloride insensitive component of high salt taste, and in fungiform papillae, unknown groups of taste bud cells, which do not belong to type II or III taste cells, transduce basic salty taste and high salt taste through ENaC-mediated mechanism.

ENaC, epithelial sodium channel; CALHM 1/3, calcium homeostasis modulator protein 1/3.

환 기전이 다를 가능성이 높다. 포유류의 맛봉오리 세포에서는 짠맛 또는 고염분 맛을 감지하는 새로운 세포 집단이 존재할 가능성을 강력하게 시사하고 있다(Fig. 1). 인간의 짠맛을 이해하고 소금 소비량을 줄이기 위한 전략을 고안하기 위해서는 고염분 센서의 파악과 주변과 뇌의 각 부위가 짠맛 맛 인식 경로의 조절 및 통합에 대한 이해가 필수적이다.

Perception of Taste

미각의 중추신경전도로가 체성감각 등 다른 감각의 신경전도로와 구별되는 가장 독특한 특징 중 하나가 동측 미각 피질로 정보가 투사되고 처리된다는 점이다. 미각은 말초 신경에서는 맛봉오리의 존재 부위에 따라 차이가 있어 혀의 앞쪽 2/3는 안면신경(얼굴신경, 제7뇌신경)을 통하여 전달되며, 슬신경절을 거쳐 미각 중계핵으로 연결되며, 혀 뒤쪽 1/3과 구개인두부의 맛봉오리는 설인신경(제9뇌신경)과 추체신경절을 거쳐 중추로, 인-후두개의 맛봉오리는 미주신경(제10뇌신경)의 지배를 받아 결절신경절을 통하여 미각 중계핵으로 투사된다[1,3,38].

가장 중요한 미각 중계핵은 연수의 고립로핵(solitary tract nucleus)의 문측방(입가쪽, rostral) 부위이며, 이 부위를 특히 미각핵이라 부르기도 한다. 미각핵에서 미각신경도 체표성으로 배열되어 안면신경의 투사보다 문측부(rostral part)이고, 설인신경이 중간부, 미주신경이 가장 미측부(caudal part)에 분포된다. 고립로핵은 자율신경과 관련된 내장감각 정보가 투사되는 부위이기도 하며, 위운동을 조절하는 횡격막 아래 복강에서 유래되는 미주신경의 정보도 투사된다. 그러므로 고립로핵 자체의 문측부와 미측부를 연결하는 사이신경세포가 미각 정보와 내장에서 유래된 정보를 통합하는 첫 번째 단계로 작용할 수 있다 [1,3,38].

미각 중계핵에서 시작된 2차 구심신경은 시상의 특정 감각핵인 내후복측핵의 내측을 거쳐 대뇌피질 영역으로 투사된다. 대뇌 피질 미각 영역은 일차 체성감각 악안면 부위와 인접하며, 전두엽의 덮개 위(이마덮개, frontal operculum)와 측두엽의 섬피질(insula cortex)에 있다. 또한 이차 미각 영역으로 안와전두피질의 미외측부에도 투사하며, 이에서 시각, 체성감각, 후각, 미각 정보가 통합되는 것으로 보인다. 더욱이 고립로핵은 교뇌를 통하여 식욕, 포만감 등 섭식행동에 영향을 주고 있는

것으로 추측된다[1,3]. 그러나 기본적 짠맛과 고염분 맛을 구별하여 인식하는 기전은 아직 정확하게 알려져 있지 않다.

Conclusions

기존의 연구를 통하여 기본 미각 인식에 수반되는 기전 이해에 대하여 많은 발전이 있었다. 미각 세포가 어떻게 단맛, 감칠맛, 쓴맛, 짠맛, 신맛을 전달하는지에는 분자 수준에서 꽤 잘 이해하고 있지만, 고염분 맛 수용체와 전환 기전이 사람의 짠맛을 이해하고 조절하는 데 중심이 됨에도 불구하고 완벽하게 이해하지 못하고 있다. 현재까지의 연구결과로는 2형 미각 세포 중 일부가 고염분 맛에 관여하고 있으며, 현재까지 알려지지 않은 짠맛의 전환에 관여하는 새로운 유형의 맛봉오리가 존재할 가능성을 시사하고 있다(Fig. 1). 짠맛을 일으키는 나트륨은 세포외액의 가장 중요한 이온이지만 심혈관 질환의 위험 요소인 혈압 상승 및 체액 조절과 관련하여 조절 기전을 잘 유지하는 것이 필요하다. CALHM 이온 통로 시냅스의 발견은 신경과학과 시냅스 전달 기전에 대한 새로운 전기를 마련하였다. 이온 통로 시냅스는 신맛을 제외한 단맛, 감칠맛, 쓴맛, 짠맛 매개에 관여한다. 하지만 이온 통로 시냅스가 짠맛의 전환, 특히 고염분 맛의 전환에 어떻게 관여하는지, 고염분 미각과 다른 질의 미각과의 상호작용, 고염분 맛의 생리적 기능에 대한 연구가 더 필요하다.

Acknowledgements

The work is supported by Basic science Research Program through the National Research Foundation in Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT (2020R1F1A1049633).

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Kim KN, Cheon SW. Special senses. In: Council of Physiology Professors in Korean Dental Colleges and Schools, editor. Physiology in dentistry. 3rd ed. Seoul: Daehan Narae Publishing Co.; 2016.
- Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10: 519-27. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00118-5.
- Doty RL. Handbook of olfaction and gustation. 3rd ed. New York: Wiley & Sons; 2015.
- Bartel DL, Sullivan SL, Lavoie EG, Sévigny J, Finger TE. Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 is the ecto-ATPase of type I cells in taste buds. *J Comp Neurol* 2006;497: 1-12. doi: 10.1002/cne.20954.
- Adler E, Hoon MA, Mueller KL, Chandrashekar J, Ryba NJ, Zuker CS. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 2000;100:693-702. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80705-9.
- Lindemann B. Taste reception. *Physiol Rev* 1996;76:719-66. doi: 10.1152/physrev.1996.76.3.719.
- Roper SD. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Semin Cell Dev Biol* 2013;24:71-9. doi: 10.1016/

- j.semcd.2012.12.002.
8. Caicedo A, Kim KN, Roper SD. Individual mouse taste cells respond to multiple chemical stimuli. *J Physiol* 2002;544:501–9. doi: 10.1113/jphysiol.2002.027862.
 9. Lin W, Finger TE, Rossier BC, Kinnamon SC. Epithelial Na⁺ channel subunits in rat taste cells: localization and regulation by aldosterone. *J Comp Neurol* 1999;405:406–20. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19990315)405:3<406::aid-cne10>3.0.co;2-f.
 10. McCutcheon NB. Human psychophysical studies of saltiness suppression by amiloride. *Physiol Behav* 1992;51:1069–74. doi: 10.1016/0031-9384(92)90094-i.
 11. Rojas EA, Corchete LA, San-Segundo L, Martínez-Blanch JF, Codoñer FM, Paño T, Puig N, García-Sanz R, Mateos MV, Ocio EM, Misiewicz-Krzeminska I, Gutiérrez NC. Amiloride, an old diuretic drug, is a potential therapeutic agent for multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2017;23:6602–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0678.
 12. Pitzer AL, Van Beusecum JP, Kleyman TR, Kirabo A. ENaC in salt-sensitive hypertension: kidney and beyond. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:69. doi: 10.1007/s11906-020-01067-9.
 13. Hill MA, Sowers JR. Mineralocorticoid antagonists and ENaC inhibitors in hyperaldosteronism. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019;21:929–31. doi: 10.1111/jch.13566.
 14. Smith KR, Treesukosol Y, Paedae AB, Contreras RJ, Spector AC. Contribution of the TRPV1 channel to salt taste quality in mice as assessed by conditioned taste aversion generalization and chorda tympani nerve responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R1195–205. doi: 10.1152/ajpregu.00154.2012.
 15. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, Lim S, Danaei G, Ezzati M, Powles J; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014;371:624–34. doi: 10.1056/NEJMoa1304127.
 16. Strazzullo P, D’Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567. doi: 10.1136/bmj.b4567.
 17. Chaudhari N, Landin AM, Roper SD. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nat Neurosci* 2000;3:113–9. doi: 10.1038/72053.
 18. Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, Ryba NJ, Zuker CS. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature* 2013;494:472–5. doi: 10.1038/nature11905.
 19. Liu D, Liman ER. Intracellular Ca²⁺ and the phospholipid PIP₂ regulate the taste transduction ion channel TRPM5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:15160–5. doi: 10.1073/pnas.2334159100.
 20. Ma Z, Taruno A, Ohmoto M, Jyotaki M, Lim JC, Miyazaki H, Niisato N, Marunaka Y, Lee RJ, Hoff H, Payne R, Demuro A, Parker I, Mitchell CH, Henao-Mejia J, Tanis JE, Matsumoto I, Tordoff MG, Foskett JK. CALHM3 is essential for rapid ion channel-mediated purinergic neurotransmission of GPCR-mediated tastes. *Neuron* 2018;98:547–61.e10. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.043.
 21. Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, Yarmolinsky DA, Hummler E, Ryba NJ, Zuker CS. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature* 2010;464:297–301. doi: 10.1038/nature08783.
 22. Kretz O, Barbry P, Bock R, Lindemann B. 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* 1999;47:51–64. doi: 10.1177/002215549904700106.
 23. Ninomiya Y. Reinnervation of cross-regenerated gustatory nerve fibers into amiloride-sensitive and amiloride-insensitive taste receptor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:5347–50. doi: 10.1073/pnas.95.9.5347.
 24. Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. *J Cell Biol* 2010;190:285–96. doi: 10.1083/jcb.201003144. Erratum in: *J Cell Biol* 2010;191:429.
 25. Medler KF, Margolskee RF, Kinnamon SC. Electrophysiological characterization of voltage-gated currents in defined taste cell types of mice. *J Neurosci* 2003;23:2608–17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-07-02608.2003.
 26. Bigiani A. Calcium homeostasis modulator 1-like currents in rat fungiform taste cells expressing amiloride-sensitive sodium currents. *Chem Senses* 2017;42:343–59. doi: 10.1093/chemse/bjx013.
 27. Tordoff MG, Ellis HT, Aleman TR, Downing A, Marambaud P, Foskett JK, Dana RM, McCaughey SA. Salty taste deficits in CALHM1 knockout mice. *Chem Senses* 2014;39:515–28. doi: 10.1093/chemse/bju020.
 28. Taruno A, Vingtdeux V, Ohmoto M, Ma Z, Dvoryanchikov G, Li A, Adrien L, Zhao H, Leung S, Abernethy M, Koppel J, Davies P, Civan MM, Chaudhari N, Matsumoto I, Hellekant G, Tordoff MG, Marambaud P, Foskett JK. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature* 2013;495:223–6. doi: 10.1038/nature11906.
 29. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺

- channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994;367:463–7. doi: 10.1038/367463a0.
30. Nomura K, Nakanishi M, Ishidate F, Iwata K, Taruno A. All-electrical Ca²⁺-independent signal transduction mediates attractive sodium taste in taste buds. *Neuron* 2020;106:816–29.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2020.03.006.
31. Chandrashekar J, Mueller KL, Hoon MA, Adler E, Feng L, Guo W, Zuker CS, Ryba NJ. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell* 2000;100:703–11. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80706-0.
32. Tennissen AM. Amiloride reduces intensity responses of human fungiform papillae. *Physiol Behav* 1992;51:1061–8. doi: 10.1016/0031-9384(92)90093-h.
33. Anand KK, Zuniga JR. Effect of amiloride on suprathreshold NaCl, LiCl, and KCl salt taste in humans. *Physiol Behav* 1997;62:925–9. doi: 10.1016/s0031-9384(97)00174-1.
34. Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science* 1984;223:403–5. doi: 10.1126/science.6691151.
35. Lewandowski BC, Sukumaran SK, Margolskee RF, Bachmanov AA. Amiloride-insensitive salt taste is mediated by two populations of type III taste cells with distinct transduction mechanisms. *J Neurosci* 2016;36:1942–53. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2947-15.2016.
36. Roebber JK, Roper SD, Chaudhari N. The role of the anion in salt (NaCl) detection by mouse taste buds. *J Neurosci* 2019;39:6224–32. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2367-18.2019.
37. Elliott EJ, Simon SA. The anion in salt taste: a possible role for paracellular pathways. *Brain Res* 1990;535:9–17. doi: 10.1016/0006-8993(90)91817-z.
38. Finger TE, Danilova V, Barrows J, Bartel DL, Vigers AJ, Stone L, Hellekant G, Kinnamon SC. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science* 2005;310:1495–9. doi: 10.1126/science.1118435.