

International Journal of Oral Biology, Vol. 37, No. 2, June 30 2012, p. 57~62
Copyright © 2012, The Korean Academy of Oral Biology

**International
Journal of
Oral Biology**

Expression of Bitter Taste Receptors in Human Nasal Respiratory Epithelium

Jeong Mi An^{1†}, Hee Won Wu^{2†}, Hyun Jun Kim², Chang-Hoon Kim^{3*}, and Seok Jun Moon^{1*}

¹Department of Oral biology, Yonsei University, College of Dentistry, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

²Department of Otolaryngology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

³Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine

(received May 15, 2012 ; revised Jun 12, 2012 ; accepted Jun 19, 2012)

The nasal cavity encounters various irritants during inhalation such as dust and pathogens. To detect and remove these irritants, it has been postulated that the nasal mucosa epithelium has a specialized sensing system. The oral cavity, on the other hand, is known to have bitter taste receptors (T2Rs) that can detect harmful substances to prevent ingestion. Recently, solitary chemosensory cells expressing T2R subtypes have been found in the respiratory epithelium of rodents. In addition, T2Rs have been identified in the human airway epithelia. However, it is not clear which T2Rs are expressed in the human nasal mucosa epithelium and whether they mediate the removal of foreign materials through increased cilia movement. In our current study, we show that human T2R receptors indeed function also in the nasal mucosa epithelium. Our RT-PCR data indicate that the T2R subtypes (T2R3, T2R4, T2R5, T2R10, T2R13, T2R14, T2R39, T2R43, T2R44, T2R 45, T2R46, T2R47, T2R48, T2R49, and T2R50) are expressed in human nasal mucosa. Furthermore, we have found that T2R receptor activators such as bitter chemicals augments the ciliary beating frequency. Our results thus demonstrate that T2Rs are likely to function in the cleanup of inhaled dust and pathogens by increasing ciliary movement. This would suggest that T2Rs are feasible molecular targets for the development of novel treatment strategies for nasal infection and inflammation.

Key words: bitter taste receptor (T2R), nasal epithelium, ciliary beating frequency (CBF)

서론

포유류의 미각은 수용성 물질을 인지하는 화학감각으로 주로는 음식물의 성질과 특성에 대한 중요한 정보를 제공한다. 미각전달은 주로 혀 유두에 위치한 맛봉오리의 미각세포에 존재하는 미각수용체와 미각물질의 결합으로 이루어진다. 다양한 수용체들과 이온통로에 의해 미각수용체가 받은 정보들이 맛 감각을 지배하는 뇌의 미각구역으로 전달된다. 미각 수용체는 G-단백결합 수용체로서 T1R수용체와 T2R수용체로 구분되어 있다. T1R수용체는 단맛과 감칠맛을 느끼는데 관여하며 T2R수용체의 지금까지 알려진 기능은 잠재적으로 해로운 물질인 쓴맛 물질의 인지이다.

사람에서는 25개의 쓴맛 수용체가 존재하며 설치류는 35개의 쓴맛 수용체를 발현한다[1,2]. 이전의 연구들에 의하면 미각세포가 구강 내뿐만 아니라 다른 조직 예를 들어 위장관계의 신경내분비세포[2,3], 흰쥐의 비강내의 상피세포[4], 흰쥐의 뇌[5], 타액선[6], 사람의 기도세포[7,8]에서 발현한다는 것이 밝혀졌으며 그들의 생리적인 역할에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

비강내 점막은 그 위치에 따라 호흡상피 또는 후각상피로 나뉜다. 호흡상피는 섬모성 중층원주상피이며, 술잔세포(goblet cell)가 사이사이에 끼어있다. 호흡시 코를 통해 숨을 들이마시면 비강의 점액층의 섬모는 콧속으로 들어오는 공기 중의 미생물, 독성물질 및 불순물 등의 유해물질을 정렬된 움직임을 통하여 1차적으로 걸러주는 역할을 함으로써 몸을 보호하는 중요한 방어기전이다. 하지만 이

[†]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author: Seok Jun Moon, Department of Oral Biology, Yonsei University, College of Dentistry, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-3048 Fax: +82-2-364-1085, E-mail: sjmoon@yuhs.ac

*Chang-Hoon Kim, Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine Tel: +82-2-2228-3627, E-mail: entman@yuhs.ac

들 비강 점막 호흡상피세포가 어떻게 외부에서 들어오는 물질을 인지하는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 사람 비강내의 호흡상피에 쓴맛 수용체로 알려져 있는 T2R수용체가 발현한다는 것을 밝혔으며 또한 이들 수용체를 활성화시킬 수 있는 화합물을 처리하였을 때 비강 점막 호흡상피세포의 섬모의 운동성이 증가하는 것을 확인하였다.

재료 및 방법

사람 정상 코점막 세포의 채취 및 배양

코막힘, 비강내 조직검사, 비성형술, 경비중경-점형동 뇌하수체 절제술로 수술받는 환자의 비강에서 수술과정 중 제거되는 점막 중에서 정상으로 보이는 점막을 채취하였다. 환자조직채취는 이주대학교 의과대학 연구윤리위원회 승인을 받아 시행하였다(AJIRB-05-184). 환자군은 모두 비흡연자이며 천식의 과거력이 없었으며 최근에 약을 복용하거나 급성 상기도 감염이 없는 사람들을 대상으로 하였다. 한 명의 환자로부터는 한 개의 조직만을 채취하였다. 대상환자는 모두 한국인 남성으로 평균나이는 42세였다. 점막은 1% Pronase(type 14)가 포함되어 있는

Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM; Invitrogen, Grand Island, NY, USA) 와 Ham's F12 nutrient mixture (F12, Invitrogen, Grand Island, NY, USA)의 1:1 혼합용액에서 37°C, 5% CO₂, 100% 습도에서 배양하여 실험에 사용하였다.

역전사중합연쇄반응

비강내의 호흡상피에서 총 RNA는 Trizol 시약(Invitrogen, Grand Island, NY, USA)을 이용하여 제조사의 지시대로 추출하고, 동량의 총 RNA(1 µg)를 SuperScript III RT 효소(Invitrogen, Grand Island, NY, USA)로 역전사시켜 cDNA를 합성하였다(n=13). PCR은 EF taq DNA polymerase (Solgent, Daegu, Korea)을 이용하여 처음 초기 변성은 94°C에서 5분 동안 반응시키고, 증폭과정은 변성 반응을 94°C에서 30초, 결합반응을 30초, 그리고 중합반응을 72°C에서 30초간 40주기를 반복하였고, 마지막 중합반응은 72°C에서 10분 동안 반응시켰다. 사람의 25개의 쓴맛 수용체에 대한 primer 서열, 결합온도와 PCR 산물의 크기는 Table 1과 같다. PCR 산물은 2% agarose gel로 전기영동하여 분리하였다. 생성된 PCR 산물은 시퀀싱을 통하여 확인하였다.

Table 1. List of oligonucleotides used for RT-PCR analyses of nasal respiratory epithelium

Oligonucleotide	Sequence (5' to 3')	Annealing temperature	Amplicon size	GeneBank accession number
hT2R1_for	ATC CAA GCT GGT CCC ATG GAT GAT	58°C	197 bp	NM019599.2
hT2R1_rev	GCA ATG GCA CTG AGA ACT CAG CAA			
hT2R3_for	CCA GGA ATG TGA CTG AAC ACT TCA	56°C	178 bp	NM016943.2
hT2R3_rev	TCT CTG GAG CTT GTC CCA TTT TGC			
hT2R4_for	TCG AGC AGT GTC TGG TTT GTG AC	56°C	171 bp	NM016944.1
hT2R4_rev	CGT GAT GTA CAG GCA AGT GGT GAA			
hT2R5_for	CGC TAT CTT AGG CTA TCT TAG GTC	56°C	158 bp	NM018980.2
hT2R5_rev	AGA AGG CAC CAG AGA CTC AGG TTA			
hT2R7_for	AGC CTT CCA GCC ACT GAG AAT TTG	58°C	142 bp	NM023919.2
hT2R7_rev	GCA GCG TTG CCA GGT TGA GAA ATA			
hT2R8_for	GAT AGC CAG TTC CTC TCA TCC ACT	58°C	109 bp	NM023918.1
hT2R8_rev	AAG GCT GAC CAA CAA GGA AAT GGC			
hT2R9_for	AGA TTC GAC TGC ATG CTA CAG GGT	58°C	102 bp	NM023917.2
hT2R9_rev	AGT ACA CGA TGA GGA GGA GCA GAA			
hT2R10_for	ACG ATT GGC TTT ATT CTC ACC GGC	58°C	180 bp	NM023921.1
hT2R10_rev	GCT GGT GGC AAA CCA CAT ACT TGA			
hT2R13_for	TTG GGC TGA TCT GGG AAA TAT TAG	56°C	183 bp	NM023920.2
hT2R13_rev	GGC TAG AGA AAC TCG CTA TTT TGA			
hT2R14_for	AAG AAG ATG CAG CAC ACT GTC AAA	56°C	141 bp	NM023922.1
hT2R14_rev	CCT TTC AGA GGT CCA AAC TGA TAT			
hT2R16_for	TCT CAT GGC ATC ACT GAC CAA GCA	58°C	196 bp	NM016945.2
hT2R16_rev	AGC TTC CCA GAC CCA TAA CCA ACA			
hT2R38_for	TGC TCC AAG CTC ATC CGT TTC TCT	58°C	130 bp	NM176817.4
hT2R38_rev	ACC AAA CAC AGA GGA CAG TGC AGA			

Table 1. (Continued) List of oligonucleotides used for RT-PCR analyses of nasal respiratory epithelium

Oligonucleotide	Sequence (5' to 3')	Annealing temperature	Amplicon size	GeneBank accession number
hT2R39_for	CGA TCC TGC AGA AAG TGA ATT GTC	56°C	155 bp	NM176881.2
hT2R39_rev	TGC CAC TTG TGG AAA CTG CCT TAT			
hT2R40_for	TTT GCT GCC TGG CTC AAA GTC TTC	58°C	130 bp	NM176882.1
hT2R40_rev	AGG AAA CCA ACA CTG ACA GCC TGA			
hT2R41_for	TTG GGA CGG TGC ACA ACT TCT ACT	58°C	180 bp	NM176883.2
hT2R41_rev	ACA GGA AGG TGG AGT GTG TGA TGT			
hT2R42_for	TTG AAG CTC AGT TCC TTG GGC TCT	58°C	200 bp	NM181429.1
hT2R42_rev	TGG CAC GAG GGA AAG GCA TTT AAG			
hT2R43_for	TCT GGC GGT CTC CAG AGT TGG TTT	56°C	156 bp	NM176884.2
hT2R43_rev	AGG GTA GTA GCA AGC CAG TTG CTG			
hT2R44_for	CTG TAA CCA CGC TAG GAA ACT TAG	56°C	136 bp	AY724942.1
hT2R44_rev	ACC TTG GTG CTG GGA TCT TGA GAT			
hT2R45_for	CGA GTG GGT GAA GAG ACA AAA GAT	56°C	181 bp	NM176886.1
hT2R45_rev	ATG GCC GGT TAC TGC CCA GAT AT			
hT2R46_for	CAG CAT GAA GGT CCA CAT AAA AGC	56°C	168 bp	NM176887.2
hT2R46_rev	TGG GTT GAA GGA TAG CTG AAT GCA			
hT2R47_for	CAA GGT CCA CAT AAA AGC TTT GCA	58°C	164 bp	NM001097643.1
hT2R47_rev	GTG GGT TGA AGG ATA GCT GAA TAT			
hT2R48_for	AGA AGA TGC GGC TCC ATA GCA AA	56°C	175bp	AF494234.1
hT2R48_rev	TGG CAA AGC AGG AGT ACA AGT TTG			
hT2R49_for	AAC TGT GAC CTC CTT CCT CAT ATT	56°C	173 bp	AF494236.1
hT2R49_rev	TTA GCG TCT TGT TCC CCC AAA TCA			
hT2R50_for	TCT GGC GGT CTC CAG AAT TGG TTT	56°C	146 bp	NM176890.2
hT2R50_rev	CAA GCC ACA TGC TGA AAT GGT TGG			
hT2R60_for	AGT GGG TGC TAC GGA GAA TGT TGT	58°C	195 bp	NM177437.1
hT2R60_rev	ACC ATA AGG TGG CAG CAT TCA GGA			

섬모운동횟수(CBF)의 측정

섬모 운동의 분석은 Kim등이 기술한 optical flow technique with a peak detection method의 프로그램을 사용하여 측정하였다[9]. 채취한 조직을 12시간 안정화 시킨 후 섬모운동횟수(ciliary beating frequency, CBF)를 측정하였다. 코점막 상피의 섬모세포들은 charged coupled device (CCD) 카메라가 연결된 400배의 도립현미경(Axiovert 40 CFL, Carl AEISS, Germany)으로 확대하여 관찰하였다. 이 디지털 카메라로 모니터에 보이는 섬모운동을 관찰하여 가장 활발하게 움직이는 부분을 초당 50-100 프레임으로 녹화저장 하였다. 그 후, 자체 개발한 프로그램을 이용하여서 저장된 이미지로부터 자동적으로 CBF를 측정하였다. 안정화된 조직에 대조군으로는 생리식염수를 처치하여 관찰하였으며, 실험군으로 쓴맛 물질인 denatonium, aristolochic acid, 또는 thujone을 각각 처치한 후 5, 10, 20분 동안 관찰하였으며, 각 실험은 3회 반복하였다.

통계 분석

통계처리는 one way ANOVA 시행 후 Turkey's test 방법을 사용하였으며, $P < 0.05$ 의 경우에서 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 결과는 평균 \pm 표준오차(SEM)

로 표시하였다.

결 과

비강내 호흡상피세포에서 T2R 발현 분석

사람의 호흡상피에서 T2R의 발현여부를 RT-PCR를 통하여 확인하였다. 13명의 환자에서 정상 비강내 호흡상피를 적출하고 이 조직에서 RNA를 추출하여 역전사반응을 통하여 cDNA를 합성하였다. 이후 중합연쇄반응 분석을 통하여 25개의 사람 T2R에 특이적인 primer를 이용하여 발현을 확인하였다(Table1). 실험결과 T2R3, T2R4, T2R5, T2R10, T2R13, T2R14, T2R39, T2R43, T2R44, T2R45, T2R46, T2R47, T2R48, T2R49, 그리고 T2R50의 mRNA가 사람의 호흡상피에서 발현하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1, Table 2). 하지만 발현 빈도는 모든 샘플에서 같은 빈도로 발현하는 것이 아니라 T2R의 종류에 따라 그 발현 빈도가 다르게 나타났다(Table 2). 적게는 13개의 샘플 중 4개의 샘플에서만 발현하는 T2R(T2R13, T2R39)에서 많게는 12개의 샘플에서 발현하는 T2R(T2R14, T2R47)이 있었다. T2R1, T2R7, T2R8, T2R9, T2R16, T2R38,

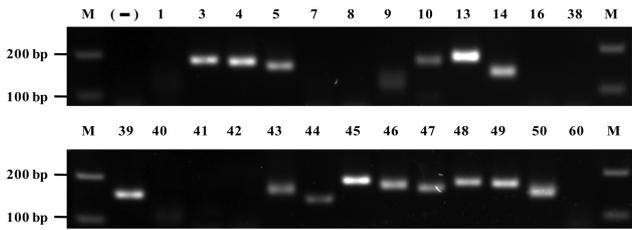


Fig. 1. Detection of hT2R1-hT2R60 mRNA by RT-PCR in human nasal epithelium. DNase I digested total RNA from human nasal epithelium was reverse-transcribed using the Oligo-dT primer and analyzed for the presence of hT2R1-hT2R60 mRNA using primers specific for each hT2Rs. For negative controls, reverse transcriptase was omitted from the reactions, (-). M indicates 100-bp ladder DNA marker.

T2R40, T2R41, T2R42, T2R60은 조사한 13개의 샘플에서 발현하지 않았다.

섬모운동 횟수(CBF) 분석

호흡상피에 발현하는 T2R이 기능을 가지고 있는지를 본 연구에서 발현이 확인된 T2R의 효현제를 처리하여 섬모운동횟수가 증가하는지를 통하여 확인하였다. T2R4, T2R8,

T2R10, T2R13, T2R39, T2R43, T2R46, T2R47의 효현제인 danatonium, T2R14, T2R43, T2R44의 효현제인 aristolochic acid, 그리고 T2R10과 T2R14의 효현제인 thujone을 각각 0.1 mM 또는 1 mM를 처리하고 CBF의 변화를 약 20분간 측정하여 대조군과 비교하였다. 각각의 효현제를 처리하였을 때 모두 대조군과 비교하여 시간이 지남에 따라 CBF가 증가하였다. 증가는 약 5분부터 관찰되기 시작하였으며 10분 후에 최대반응을 보이고 20분까지 지속적으로 유지되었다(Fig. 2). 다만 Danatonium과 aristolochic acid는 0.1 mM을 처리하였을 때 반응이 약물 처리 후 10분에 최대반응을 보이고 점차 감소하였다. 효현제에 의한 CBF는 1 mM 농도가 0.1 mM 농도의 약물을 처리하였을 때 보다 증가하였다. 대조군과 비교하여 최대반응은 danatonium은 약 44%, aristolochic acid은 약 46%, 그리고 thujone는 약 42%가 증가하였다.

고찰

본 연구에서는 사람 비강내의 호흡세포에 쓴맛을 감지

Table 2. Expression frequency of hT2R1- hT2R60 from 13 human nasal respiratory epithelium

hTAS2R member #	1	3	4	5	7	8	9	10	13	14	16	38
expression frequency	0/13	6/13	6/13	5/13	0/13	0/13	0/13	9/13	4/13	12/13	0/13	0/13
hTAS2R member #	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
expression frequency	4/13	0/13	0/13	0/13	11/13	6/13	6/13	7/13	12/13	7/13	9/13	12/13

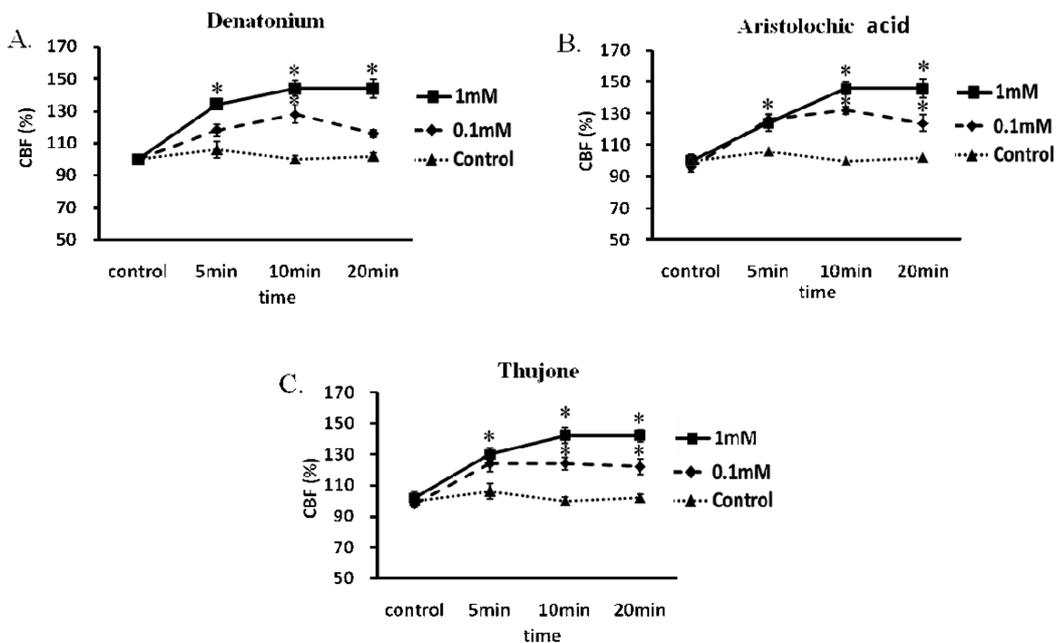


Fig. 2. Bitter compounds increase ciliary beat frequency in nasal epithelium. Ciliary beat frequency in human nasal epithelium was measured responding to denatonium (A), aristolochic acid (B), and thujone (C). Two different concentrations of each chemicals were tested and the responses were compared with those of control. The error bars indicate SEM. n = 4 - 8.

하는 T2R의 발현과 기능을 섬모의 운동성을 통하여 분석하였다.

RT-PCR 방법을 이용하여 사람의 비강내 호흡상피에는 25개의 T2R중에서 15개의 T2R, 즉 T2R3, T2R4, T2R5, T2R10, T2R13, T2R14, T2R39, T2R43, T2R44, T2R45, T2R46, T2R47, T2R48, T2R49, 그리고 T2R50의 발현을 확인할 수 있었다. 그 중 T2R10, T2R14, T2R43, T2R47, T2R49, 그리고 T2R50은 13개의 조직 중 9개 이상의 조직에서 그 발현을 확인할 수 있어 그 발현 빈도가 높았다. 그리고 10개의 T2R(T2R1, T2R7, T2R8, T2R9, T2R16, T2R38, T2R40, T2R41, T2R42, T2R60)는 본 연구에서 발현을 확인하지 못 하였다. 이는 모든 T2R 수용체가 비강 호흡세포에 발현하는 것은 아니라는 것을 암시한다.

T2Rs의 발현과 기능은 처음으로 미뢰에 있는 미각세포에서 확인되었지만 이들 미각수용체와 그 하위 신호전달 물질은 설치류에서 위장관[3]과 기관지 호흡상피세포[10], 뇌[5], 타액선[6]를 포함하여 몸 전체의 많은 세포에서도 존재한다고 보고되었다. 사람에서는 기도 상피세포[7]와 비강내 호흡상피[11]에서 발현됨이 보고되었다. 이러한 결과는 이들 미각 수용체가 맛감각을 느끼는 혀 이외의 조직과 장기에서 기능을 할 가능성을 제시하여 준다. 본 연구에서는 비강내 호흡세포에 알려진 모든 사람의 T2R수용체의 발현 여부를 확인하고 이들의 기능을 규명하고자 하였다.

미각신호전달은 효현제가 미각수용체에 결합한 후, G-단백 α -gustducin를 통하여 phospholipase C β 2(PLC β 2)를 활성화시켜 인지질(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate)를 분해시켜 inositol 1,4,5-triphosphate(IP $_3$)와 diacylglycerol(DAG)을 만들고 IP $_3$ 에 의하여 증가된 세포 내 칼슘에 의해서 transient receptor potential melastatin channel subtype 5(TRPM5)을 활성화시켜 신호를 전달한다.

설치류 비강내의 solitary chemoreceptor cell(SCCs)은 T2R 작용제인 denatonium이 미각에서처럼 전형적인 T2R 신호전달기전인 PLC-연결 전달과정으로 세포 내 칼슘을 증가시키는 반응을 한다는 것을 보임으로써 SCCs가 쓴맛 물질의 삼차신경 반응을 매개한다고 보고하였다[12]. 또한 SCCs는 자극제나 호흡기관의 미생물 신호를 탐지 하는데 쓴맛 미각 신호를 이용한다[13]. 본 연구에서는 이들 미각 신호전달 물질, 즉 α -gustducin, PLC β 2 그리고 TRPM5가 비강내 호흡상피에서 발현하는지를 RT-PCR로 확인하였으나 발현을 확인하지 못 하였다. 이는 미각신호 전달물질의 발현이 매우 낮거나 또는 T2R 수용체 하위의 신호전달계가 다를 가능성을 제시한다.

비강내 호흡상피에 발현되는 T2R이 생리적 기능이 있는지는 CBF 분석을 이용하였다. 쓴맛 물질인 danatonium, aristolochic acid, 또는 thujone을 각각 처리하여 확인한 결과 CBF가 대조군에 비교하여 증가함을 확인하였으며, 이는 발현되는 T2R이 생리적 기능이 있다는 것을 의미

한다. 이 결과는 Shah 등의 사람의 기도 상피세포의 운동성 섬모가 화학감각 기능이 있다는 보고와 일치한다[7]. 쓴맛 물질에 의하여 미각수용체가 활성화되어 세포 내 칼슘 농도가 증가되어 섬모운동을 자극하는 것으로 보고 되었으며[14], 본 연구에서 사용한 비강내 호흡상피에서의 CBF 증가가 세포 내 칼슘 증가를 통한 것인지 확인하는 것이 비강내 호흡상피세포 미각수용체의 신호전달을 이해하는데 필요하겠다.

본 연구의 결과로 비강내의 호흡상피에 있는 T2R이 유해물질을 감지하여 섬모운동을 증가시킴으로써 일차적인 방어기전으로 역할을 함을 나타낸다.

감사의 글

이 연구는 연세대학교 치과대학 2009년도 연구비에 의하여 이루어졌습니다.

참 고 문 헌

1. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*. 2006; 444:288-94.
2. Wu SV, Chen MC, Rozengurt E. Genomic organization, expression, and function of bitter taste receptors (T2R) in mouse and rat. *Physiol Genomics*. 2005;22:139-49.
3. Wu SV, Rozengurt N, Yang M, Young SH, Sinnott-Smith J, Rozengurt E. Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:2392-97.
4. Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8981-6.
5. Singh N, Vrontakis M, Parkinson F, Chelikani P. Functional bitter taste receptors are expressed in brain cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;406:146-51.
6. Jun Y, Kim S, Lee C, Cho Y, Chung K, Roper SD, Kim K. Distribution of taste receptors in submandibular and von Ebner salivary glands. *Int J Oral Biol*. 2008;33(1):13-22.
7. Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, Kline JN, Welsh MJ. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science*. 2009;325:1131-34.
8. Deshpande DA, Wang WC, McIlmoyle EL, Robinett KS, Schillinger RM, An SS, Sham JS, Liggett SB. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat Med*. 2010;16:1299-304.
9. Kim WJ, Han TH, Kim HJ, Park RW. Optical flow techniques with peak detection method for ciliary beat frequency measurement. *AMIA Annu Symp Proc*. 2007;

- 1069.
10. Merigo F, Benati D, Di Chio M, Osculati F, Sbarbati A. Secretory cells of the airway express molecules of the chemoreceptive cascade. *Cell Tissue Res.* 2007;327:231-47.
 11. Braun T, Mack B, Kramer MF. Solitary chemosensory cells in the respiratory and vomeronasal epithelium of the human nose: a pilot study. *Rhinology.* 2011;49:507-12.
 12. Gulbransen BD, Clapp TR, Finger TE, Kinnamon SC. Nasal solitary chemoreceptor cell responses to bitter and trigeminal stimulants in vitro. *J Neurophysiol.* 2008;99:2929-37.
 13. Tizzano M, Gulbransen BD, Vandenbeuch A, Clapp TR, Herman JP, Sibhatu HM, Churchill ME, Silver WL, Kinnamon SC, Finger TE. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:3210-5.
 14. Braiman A, Prielb Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;163:202-7.