

The Story of Vertebrate Tongue Development



정 한 성

1990 - 1993 University College London, Life Science, Anatomy 이학박사
1993 - 1997 University College London, Life Science, Developmental Biology 이학박사
1997 - 1999 University of Helsinki, Institute of Biotechnology, Post-Doctoral Research Fellow
1999 - 2000 Harvard Medical School, Cutaneous Biology Research Center, Instructor
2000 - 2001 연세대학교 치과대학 구강생물학교실 전임강사
2001 - 현 재 연세대학교 치과대학 구강생물학교실 조교수



김 재 영

1991 - 1998 중앙대학교 생물학과 (이학사)
1998 - 2000 중앙대학교 생물학과 (이학석사)
2001 - 현 재 연세대학교 치과대학 구강생물학교실 (박사과정)

■ 요약 ■

동물에서 맛을 느끼는 것과 의사소통이라는 행위는 생명을 유지하는데 있어 매우 중요한 수단이다. 섭취할 수 있는 것과 먹어서는 안 되는 물질을 가려내고, 위험으로부터 벗어날 수 있는 정보를 가장 빠르게 전달할 수 있는 수단이다.

이러한 기능을 가지고 있는 몸 안의 기관으로는 혀가 있는데, 다양한 근육과 신경의 분포를 이용해서 위에서 언급한 기능을 수행하게 된다. 혀의 다양한 기능과 특징적인 구조에도 불구하고 현재까지는 혀의 감각기관으로써의 기능과 구조에 대한 연구가 대부분인 실정이다. 물론 발생학적 측면에서 다양한 접근이 이루어지고 있으나, 이 또한 신경의 분화

와 유도에 대해서 초점을 맞추고 있는 것이 사실이다.

생물학에 있어서 가장 중요한 초점은 항상 그 구조와 기능이지만 이러한 구조와 기능을 보다 정확하게 이해하기 위해서는 발생학적인 측면에서의 접근이 반드시 필요하고, 특히 Epithelium과 Mesenchyme의 interaction으로 생기는 외배엽성 기원 기관의 하나로써 혀의 papillae에 대한 고찰을 하고자 한다 (Jung et al 1998). 또한 현재까지 진행되어진 신경분포와 감각기관으로써의 혀의 역할과 발생과정에 대해서도 알아보고 이러한 현시점의 발생학과 형태학을 이해하는데 필요한 하나의 Model system으로써의 혀에 대해 이야기하고자 한다.

■ 서 론 ■

Morphology

혀는 구강내에 존재하는 근육기관이며, 기능적인 측면에서 볼 때 맛을 느낄 수 있고, 말을 할 수 있게 해주며 음식을 씹고 삼키게 할 수 있는 구조물이다. 사람의 경우, 해부학적인 측면에서 보면, 혀는 posterior부분에 있는 hyoid bone에서부터 시작한 점막상피에 의해 앞쪽과 위쪽으로 입술까지 덮여 있는 형태를 가지고 있다. 혀의 근육은 골격근이며 이 근육들은 거의 수직으로 얽혀 있는 형태를 가지고 있으며 근육의 운동을 통해 말을 할 수도 있고, 음식을 삼킬 수 있게 된다. 또한 운동과 감각기관으로써의 혀는 4개의 신경이 분포하고 있어서 각각의 기능을 조절할 수 있게 된다.

포유류의 경우 4종류의 papillae가 혀 등 표면에 존재하고 있는데, 이 작은 구조물들은 혀의 표면에서 독특한 pattern을 가지고 분포해 있으며 그 위치 및 조직학적인 생김새를 통해 4종류로 분류하게 된다 (Mistretta 1991). Lingual papillae의 경우 그 중심부에 있는 결합조직을 편평입방 상피조직이 덮고 있는 형태이며, 그 중 몇몇은 taste bud라고 하는 맛을 느낄 수 있는 감각기관을 갖고 있다. 포유류의 경우 혀에는 4종류의 lingual papillae가 있는데 fungiform, circumvallate, foliate 그리고 filiform papillae가 그것이다. 이들 중 filiform papillae를 제외한 나머지 papillae는 taste bud를 포함하고 있다. 분포지역은 혀의 양 옆 뒤쪽에 foliate papilla가 분포하고 있으며 혀의 뒤쪽 정중선쪽에는 한 개의 circumvallate papilla가 위치해 있으며, fungiform papillae는 혀의 앞쪽에서 뒤쪽으로 pattern을 가지고 분포해 있다 (Figure 1, 2).

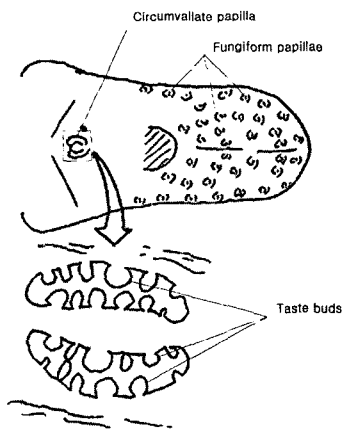


Fig 1. Diagrams of postnatal mouse tongue
(a) dorsal view of entire tongue.
(b) Diagram of the sagittal section of mouse anterior

tongue

- (a) 혀 등표면에는 Fungiform papillae가 pattern formation의 형태를 띠고 분포해 있으며, 한 개의 circumvallate papilla를 관찰할 수 있다.
- (b) 혀의 단면 모식도이며, fungiform papilla의 단면 모식도를 나타내고 있다.

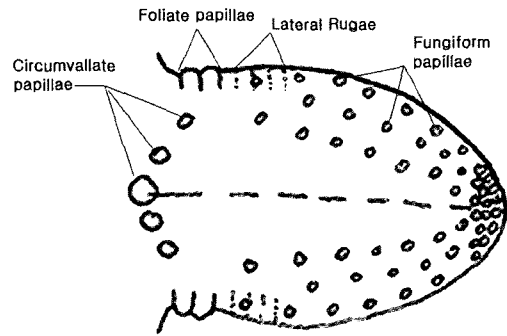


Fig 2. Diagrams of human tongue.
Dorsal view of the entire human tongue

설치류와는 다르게 5개에서 7개의 circumvallate papillae를 관찰할 수 있다. 설치류에서와 마찬가지로 fungiform papillae의 pattern formation을 확인할 수 있다

비록 각각의 papillae가 차이가 있는 구조를 형성하지만, 발생초기에 나타나는 조직학적인 변화양상은 매우 유사하다. Fungiform papilla의 분포는 filiform papilla 사이에서 한 개 또는 두 개씩 고르게 분포하고 있으며 fungiform papilla의 결합조직은 혈관이 풍부하게 발달해 있다. 상피의 경우 혀의 다른 부분에 비해 약간 얇은 특징을 가지고 있다. Circumvallate papilla는 papillae 중에서 가장 크고 숫자가 적은 papilla이다. 사람의 경우 8~12개가 존재하며 설치류의 경우 1개가 존재한다 (Figure 1). 성곽처럼 생긴 모양을 하고 있으며 둘레 옆면에 많은 수의 taste bud를 갖고 있으며, serous gland의 외분비관이 papilla 둘레쪽으로 열려 있는데 이것을 Von Ebner's gland라고 부른다.

Foliate papillae는 사람에서는 잘 발달해 있지 않으며, 초식동물과 같은 포유류에서 뒤쪽과 lateral 경계부분을 따라서 증판구조를 형성하는 특징을 갖고 있다. 실제로 taste bud는 papillae에 존재하는 경우가 가장 많고 papillae 외에도 palate, palatoglossal, palatopharyngeal arch, 그리고 pharynx와 larynx에도 분포하고 있다.

■ 본 론 ■

1. 발생단계

Mouse를 이용해서 Tongue papillae의 발생과정을 밝힌 내용을 보면, Tongue papillae의 초기형성은 Embryonic day E12부터 E13동안 placode 즉, epithelium thickening이 일어나는 부위에서 시작된다 (Paulson et al 1985, Farbman and Mbiene 1991, Mistretta 1991, Fujimoto et al 1993). 두꺼워진 상피, placode의 중심부분에 중배엽조직들이 core가 되고, 혀의 표면으로 올라와서 papilla의 특징적인 구조를 갖게 된다. 신경의 분포는 fungiform papillae의 경우, geniculate ganglia에서부터, circumvallate papilla의 경우는 petrosal ganglia에서부터 들어오게 된다. 이러한 신경의 분포는 아주 짧은 시간에 이루어지며, 신경이 들어오자마자 신경은 taste bud가 생길 것으로 추정되는 papillae의 apex쪽으로 움직이기 시작한다 (Farbman and Mbiene 1991, Mistretta 1991).

이러한 tongue papilla의 순차적인 발생단계는 Epithelium과 Mesenchyme interaction으로 생기는 기관이 공통적으로 갖는 과정인 placode의 형성 → placode 바로 아래의 결합조직 중심부분을 기점으로한 중배엽 조직의 reorganization → 그리고 성체의 구조를 형성하기 위한 외배엽과 중배엽조직들의 분화가 일어나는 일련의 과정을 겪게 된다. 이러한 과정은 hair whisker, teeth, feather, 그리고 scale의 발생과정에서도 관찰할 수 있다. 하지만 Tongue papilla의 경우는 독특하게 nerve innervation과정을 포함하고 있다 (Hall 1999).

현재까지 몇몇 종에서 lingual papillae의 부분적인 발생과정이 알려진 상태이다. 하지만 lingual papillae의 발생을 시작하게 하고 자라게 하며 또한 그 구조를 유지하게 하는데 필요한 조절인자들에 대해서는 아직까지 확실하게 알려진 바가 없다.

맛을 느낄 수 있는 기관으로써의 혀의 발생은 Mouse의 경우 크게 2가지 stage로 나누어서 생각할 수 있다.

첫째 taste papillae가 혀의 표면에서 특징적인 시공간적인 경향을 가지고 나타나는 시기이다. 이 과정은 Embryonic day E12.5에서부터 E16사이에서 일어나며 초기유도, lingual papillae의 위치선정, papillae epithelium의 proliferation과 evagination, 그리고 중배엽 조직의 성장이라는 공통적인 과정을 겪게 된다 (Farbman and Mbiene, 1991, Mistretta 1991). 둘째는 papillae epithelium 안에 있는 taste bud의 발생이 나타나는 시기이다. 이 과정은 첫 번째 과정에 비해

lingual epithelium의 innervation이 반드시 있어야 한다 (Farbman and Mbiene 1991, Oakley 1991).

결국 tongue의 경우 Epithelial-Mesenchyme의 interaction과 Nerve innervation이라고 하는 요구조건을 충족시켜야만 제대로 된 tongue papillae와 taste bud를 만들 수 있게 된다 (Table 1) (Hall 1999, Mistretta 1999).

	E12	E12.5	E13	E13.5	E14	E14.5	E15
형태 변화 양상	Tongue bud	혀의 형태 보이기 시작	혀의 길이 성장	Tongue papillae placodes 형성		Papillae 보이기 시작	
신경 분포 및 유도			혀의 상피쪽으로 신경 들어옴		기저막에 신경도달		신경이 Papillae 통과

Table 1. Mouse embryo의 발생단계동안 나타나는 혀의 형태와 신경 분포 및 유도의 변화양상 (Hall et al, 1999).

2. 최근 연구 동향

1990년대 이전의 Tongue에 대한 연구는 여러 종을 실험재료로 삼아 전자현미경(scanning electron microscope ; SEM)으로 그 미세구조를 밝히고자 하였다. 특히 axolotl과 avian, rat 등을 이용한 연구가 있었고 (Okada and Aharinejad 1997, Barlow and Northcutt 1995), 사람 배아에서의 gustatory papillae발생에 관해 확인하는 형태학적인 연구가 선행되었다 (Hendrix et al 1985). 최근 10년간 혀의 특징적인 기능인 맛을 느끼는 감각기관으로써의 역할에 관한 연구가 주로 진행되었다. 또한 발생학적인 접근을 통해 그 기능을 연구한 사례도 있었는데 (Stone and Finger 1994) salamander를 이용해서 endogeneous 세포와 exogeneous 세포에 표지한 후 neuroectodermal 세포와 endodermal 세포의 발생동안의 변화양상을 이용해서 taste bud가 endodermal에서 기원한 oropharyngeal cavity의 표면상피에서 발생하고, neuroectodermal에서 기원하지 않은 것을 밝혀냈다. 이러한 감각기관의 발생학적 연구는 현재 까지도 계속진행되고 있다. 특히 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)와 neurotrophin (NT)을 이용한 여러 종에서의 실험이 진행되었다 (Ringstedt et al 1999, Nosrat and Olson 1995).

Rat tongue의 경우 gustatory papillae로 발생하는 상피에서만 BDNF가 국한되어져서 발현하고

Neurotrophin의 경우 형태형성과정동안 순차적인 단계로 papillae 안에서 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 요소들이 혀의 papillae 발생에서 초기 유도를 하는 것으로 알려져(Nosrat 1998, Oakley 1998) 많은 논쟁을 불러 일으키기도 했다. 혀의 실험재료로서의 특징 중의 하나는 In vitro organ culture가 가능한 것인데 이러한 In vitro상의 실험을 통해 더욱 많은 사실을 알아낼 수가 있었다. 혀의 organ culture system을 이용해서 gustatory papilla의 pattern array 형성과정을 직접 확인할 수도 있었다 (Mbiene et al 1997a).

현재의 최근 연구 동향은 앞에서 언급한 내용들을 발달한 분자생물학적 방법을 이용해서 확인하려는 실험이 많이 이루어지고 있다. in vitro organ culture를 이용해서 nerve innervation이 초기발생단계에서 circumvallate papilla와 fungiform papilla의 적절한 숫자와 형태 그리고, pattern을 결정하는데 중요한 요소를 확인할 수 있었으며(Mistretta et al 1999), 이러한 연구의 배경이 될 수 있었던 것은 tongue papillae와 taste bud 발생의 model은 neural induction이었다.

그러나 이러한 관점과는 다르게 amphibian embryo를 대상으로 연구해본 결과 neural induction과는 독립적으로 innervation 훨씬 이전에 oropharyngeal epithelium이 taste bud가 형성될 수 있는 기회를 제공하는 것으로 밝혀졌고 이러한 초기발생유도를 두고 많은 과학자들이 BDNF의 knock out mouse와 overexpression transgenic mouse를 이용해서 확인한 결과 포유류의 taste bud와 gustatory papillae의 경우 발생동안 적절한 BDNF에 의해 gustatory innervation이 일어나는 것을 확인할 수 있었고 혀의 상피에서 정확한 BDNF의 발현은 nerve innervation에 상당히 중요하다는 것을 알 수 있었다(Mistretta et al 1999).

즉 포유류와 양서류의 경우 nerve innervation이 없어도 taste bud와 tongue papillae가 발생할 수는 있지만 형태상으로나 기능상으로 완전하게 정상적인 taste bud와 tongue papillae가 되기 위해서는 nerve innervation이 꼭 필요하다는 것을 알 수 있었다.

혀의 tongue papillae의 신경분포와 발생에 관한 연구는 현재도 진행되어지고 있다. 혀의 부속기관인 tongue papillae의 경우, 앞에서도 언급한 것처럼 limb, feather, lung, kidney, hair 그리고 tooth에서 처럼 Epithelium과 Mesenchyme의 상호작용에 의해 발생하는 구조물인 관계로 그들의 유전자 발현과 형태형성을 기본으로 한 연구도 진행되었다. 발생초기에 나타나는 Tongue papillae의 형태는 세포간의 신호전달체계에 의해 구조물의 형태와 위치가 정해지게 된다. 이러한 신호전달체계에 관여한다고 보

고 되어진 신호전달 물질로서는 Fgfs, Bmps, Wnt family 그리고 Shh 등이 있으며 이 중에서 Shh의 최근 연구에 의하면 Shh의 발현이 Tongue papillae의 구조형성보다 앞서서 나타나며 (Bitgood and McMahon 1995), Shh의 경우 Tongue papilla와 비슷한 형성과정을 거치는 여러 부속기관에서 다양한 기능을 하며, 그 형태를 결정짓는데에 관여하고 있으며 (Chuong et al 2000), limb bud에서처럼(Johnson et al 1994) polarizing signal로써 또는 neural tube에서 처럼 (Roelink et al 1995) 신경유도에 관여할 수 있을 것이라고 생각하게 되었다. 또한 Fgfs와 Bmps의 경우에도 이와 같은 신호전달체계에 관여하고 있다고 밝혀졌다. (Jung et al 1999)

다양한 연구방법을 이용한 연구가 현재 진행중이며 아직까지 tongue papillae의 정확한 기원이 Epithelium에서인지 Mesenchyme에서인지 그리고 어떠한 유도과정을 거쳐 초기발생이 일어나는지 정확히는 모르고 있는 것이 실정이다. 다만 BDNF와 NT의 발현으로 신경분화가 유도되어지고 유도되어진 신경세포가 발생초기에 tongue papillae의 위치를 결정 짓고 특별한 pattern을 형성할 수 있도록 해주며, 또한 그 이후의 정확한 nerve innervation이 다양한 taste bud를 만들 수 있게 해준다는 것이 현재까지의 밝혀진 내용이다.

결국 이러한 초기의 nerve innervation을 배제하거나 과발현시키는 방법 또는 transplantation을 통한 연구방법 등이 in vitro organ culture system과 함께 발달하게 되었고, 다양한 체외배양방법을 통하여 위에서 언급한 tongue에서의 신호전달체계를 확인하려는 실험이 계속 되어지고 있다.

3. Pattern formation

앞에서도 언급한 BDNF와 Neurotrophin은 그 발현양상이 rat의 경우 상당히 특별한 지역에 국한되어져 나타나게 된다. (Nosrat 1998, Nosrat et al 1996, Nosrat and Olson 1995)

혀의 발생동안 BDNF는 gustatory papillae의 epithelium에서, Neurotrophin은 순차적인 형태형성 과정 동안 papillae가 분화되는 곳에서만 나타나게 된다. 발생 단계를 더 거치게 되면 BDNF의 경우 taste bud가 발생하는 papillae에서만 나타나게 된다.

그리고 Neurotrophin의 경우, 발생 초기 taste bud가 생길 것으로 예상되는 상피에서 특징적으로 발현하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 BDNF와 NT의 특징적인 발현양상은 사람의 태아 발생에서도 확인할 수 있다. (Nosrat and Olson 1995, Nosrat 2000)

실제로 culture system을 이용해서 embryonic tongue을 배양하게 되면 앞에서 말한 유전자 수준에서의 발현뿐만 아니라 발생하는 papillae의 형태학적인 관찰을 통해서 혀에서의 papillae의 형성은 상당한 pattern array를 갖고 있음을 확인할 수 있다. (Mbiene and Mistretta 1997b) 특히 fungiform papillae, circumvallate, foliate papillae와 같은 gustatory organ은 혀에서 특이한 양상을 띄며 pattern formation을 하고 있다.

Nongustatory papillae로 알려진 filiform papillae의 경우 혀의 앞쪽 2/3에 걸쳐 전반적으로 원추형의 형태를 띄고 있으며 뒤쪽으로 갈수록 편평한 형태의 papillae의 모습을 확인할 수 있다. (Nosrat et al 2001)

최근 연구에 따르면 BDNF와 NT의 발현 외에도 Epithelium-Mesenchyme interaction을 통한 발생을 거치는 기관들에서 중요하다고 알려진 SHH (Sonic hedgehog), BMPs (Bone morphogenic proteins), WNT, FGFs (Fibroblast growth factor) 등과 같은 신호전달 물질의 경우에서도 이와 같은 pattern formation 양상을 확인할 수 있다 (Jung et al 1999).

이러한 Pattern formation은 인접한 기관 또는 신호전달 물질을 만드는 세포사이에서 최소한의 거리를 두고 나타나는 spacing pattern과 시간적인 interval을 두고 나타나는 temporal pattern이 있는데 혀의 papillae의 경우 spatio-temporal pattern의 양상을 모두 확인할 수 있는 좋은 실험재료가 될 것으로 생각된다.

4. Chick taste papillae

Mouse, Rat, 사람의 태아를 이용한 tongue papillae의 연구와 함께 다양한 종에서의 연구가 진행되었는데 특히 chick을 이용한 조류에서의 taste, tongue papilla의 연구는 포유류 이외의 종에 대한 연구결과를 보여줌으로써 진화론적인 견지에서 척추동물 전반에 걸친 tongue papillae의 발생과정을 비교할 수 있는 새로운 계기가 되었다.

Chick의 경우도 다른 포유동물에서의 연구처럼 전자현미경과 조직학적인 방법을 이용한 형태학적인 연구가 선행되었다. Chick에서는 E17에서 taste bud가 최초로 발견되었으며, E17에서 E18의 경우 epithelium에서의 cluster와 thickening을 확인할 수 있었고, 부화 후에 완전하게 자라나는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 포유류와 비슷한 형태학적인 양상을 보이고 있었다 (Ganchrow et al 1987).

그러나 포유류에서와는 다르게 chick의 tongue은 앞쪽 등표면에 taste papillae와 taste bud가 결여되어 있는 양상을 확인할 수 있었으며, chick의 taste bud

는 입안플 앞쪽과 palate에 많이 분포하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 분포양상은 몇몇 파충류에서도 볼 수 있는 분포양상이었다 (Ganchrow et al 1993). 현재 다양한 연구를 통해 chick에서의 발생과정을 구명하는 연구가 진행중이다.

결국 조류와 포유류에서의 형태학적인 차이와 기능적인 차이를 보다 발전한 분자생물학적인 방법을 이용하는 연구를 하게되면 다양한 각도에서 혀와 tongue papillae를 분석하는 계기가 될 것이다. 또한 발생학과 진화론의 두 가지 관점에서 혀를 이해하는 새로운 시각을 제시할 수 있을 것이다.

5. As a Taste organ

맛을 느끼는 감각기관으로써의 혀는 많은 신경생리학자들의 주요 관심연구대상이 되어온 것이 사실이다. Taste bud는 상당부분의 fungiform, circumvallate, foliate papillae에서 나타나며, palate, palatoglossal 그리고 palato-pharyngeal arch에서도 나타나며, pharynx와 larynx에서도 분포하고 있다. 특히 발생동안 나타나는 신경의 innervation과정을 통해 감각기관의 역할을 하게 되는데 그 역할을 담당하는 세포들은 조직학적으로 자세히 밝혀진 상태이다. Taste pore라고 하는 basement membrane에 수직으로 나있는 작은 구멍이 있고, 맛을 느끼는 기관인 taste bud가 있는데 taste bud를 형성하는 세포는 기능적으로 sensory cell, supporting cell 그리고 basal cell로 구성되어 있다. Sensory cell들은 microvilli가 taste pore 안으로 나와 있으며 이 microvilli가 맛 (단맛, 짠맛, 쓴맛, 신맛)을 느낄 수 있게 해준다. Basal cells들은 supporting cell들과 sensory cell들로 재생할 수 있는 능력을 가지고 있는 세포들이며, 이러한 세포들은 세포주기가 무척 빨라서 taste bud의 경우 평균 10일마다 교체가 된다. 이러한 taste bud 세포의 특징을 이용한 세포주기 연구와 재생에 관한 연구도 현재 진행되고 있는 상황이다.

■ 결 론 ■

앞에서도 말한 것처럼 생물학에 있어서 가장 중요한 것은 구조와 기능이다. 이러한 구조와 기능을 보다 정확하게 이해하기 위해서 발생학적인 측면에서의 접근은 반드시 필요하며, 다양한 측면에서의 연구를 통해 알아본 혀에 관한 연구는 기능, 형

태 그리고 발생과정에 대한 연구성과를 알아보았다. 혀에 관한 연구는 다양한 기관들의 공통적인 발생과정을 확인 할 수 있는 그리고 현시점에서 발생학과 형태학을 이해하는데 필요한 Model system으로써 앞으로 더욱 많은 연구가 있어야 할 것이다.

■ 참고문헌 ■

- Bitgood, MJ. and McMahon AP. (1995). Hedgehog and Bmp genes are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo. *Developmental Biology* 172(1): 126-138.
- Barlow, LA. and Northcutt RG. (1995). Embryonic origin of amphibian taste buds. *Developmental Biology* 169(1): 273-285.
- Chuong CM, Patel N, Lin J, Jung HS, Widelitz RB. (2000) Sonic hedgehog signaling pathway in vertebrate epithelial appendage morphogenesis: perspectives in development and evolution. *Cell Mol Life Sci.* 57(12):1672-81.
- Ganchrow JR, Ganchrow D, Royer SM, Kinnamon JC. (1993) Aspects of vertebrate gustatory phylogeny: morphology and turnover of chick taste bud cells. *Microsc Res Tech.* 1993 Oct 1;26(2):106-19.
- Ganchrow JR, Ganchrow D. (1987) Taste bud development in chickens (*Gallus gallus domesticus*). *Anat Rec.* 1987 May;218(1):88-93.
- Farbman, AI. and Mbiene JP. (1991). Early development and innervation of taste bud-bearing papillae on the rat tongue. *Journal of Comparative Neurology* 304(2): 172-186.
- Fujimoto, S., Yamamoto K., et al. (1993). Pre- and postnatal development of rabbit foliate papillae with special reference to foliate gutter formation and taste bud and serous gland differentiation. *Microscopy Research & Technique* 26(2): 120-132.
- Hall JM, Hooper JE, Finger TE. (1999) Expression of sonic hedgehog, patched, and Gli1 in developing taste papillae of the mouse. *J Comp Neurol.* 5;406(2):143-55.
- Hendrix MJ, Brailey JL, Shenker L. (1985) SEM-dissection of a human embryo derived from an ectopic pregnancy. *Early Hum Dev.* 11(1):61-8.
- Johnson, RL., Riddle RD., et al. (1994). Sonic hedgehog: a key mediator of anterior-posterior patterning of the limb and dorso-ventral patterning of axial embryonic structures. *Biochemical Society Transactions* 22(3): 569-574.
- Jung, H.-S., Francis-West PH., et al. (1998). Local inhibitory action of BMPs and their relationships with activators in feather formation: Implications for periodic patterning. *Developmental Biology* 196: 11-23.
- Jung HS, Oropeza V, Thesleff I. (1999) Shh, Bmp-2, Bmp-4 and Fgf-8 are associated with initiation and patterning of mouse tongue papillae. *Mech Dev.* 1999 Mar;81(1-2):179-82.
- Mbiene JP, Maccallum DK, Mistretta CM. (1997a) Organ cultures of embryonic rat tongue support tongue and gustatory papilla morphogenesis in vitro without intact sensory ganglia. *J Comp Neurol.* 20;377(3):324-40.
- Mbiene JP, Mistretta CM. (1997b) Initial innervation of embryonic rat tongue and developing taste papillae: nerves follow distinctive and spatially restricted pathways. *Acta Anat (Basel).* 160(3):139-58.
- Mistretta, CM. (1991). Developmental neurobiology of the taste system. *Taste and Smell in Health and Disease.* T. V. Getchell. New York, Raven Press: 35-64.
- Mistretta CM, Goosens KA, Farinas I, Reichardt LF. (1999) Alterations in size, number, and morphology of gustatory papillae and taste buds in BDNF null mutant mice demonstrate neural dependence of developing taste organs. *J Comp Neurol.* 21;409(1):13-24.
- Nosrat CA, Olson L. (1995) Brain-derived neurotrophic factor mRNA is expressed in the developing taste bud-bearing tongue papillae of rat. *J Comp Neurol.* 2;360(4):698-704.
- Nosrat CA, Tomac A, Lindqvist E, Lindskog S, Humpel C, Stromberg I, Ebendal T, Hoffer BJ, Olson L. (1996) Cellular expression of GDNF mRNA suggests multiple functions inside and outside the nervous system. *Cell Tissue Res.* 1996 Nov;286(2):191-207.
- Nosrat CA. (1998) Neurotrophic factors in the tongue: expression patterns, biological activity, relation to innervation and studies of neurotrophin

- knockout mice. *Ann N Y Acad Sci.* 30;855:28-49.
- Nosrat IV, Lindskog S, Seiger A, Nosrat CA. (2000) Lingual BDNF and NT-3 mRNA expression patterns and their relation to innervation in the human tongue: similarities and differences compared with rodents. *J Comp Neurol.* 2000 Feb 7;417(2):133-52.
- Nosrat CA, MacCallum DK, Mistretta CM. (2001) Distinctive spatiotemporal expression patterns for neurotrophins develop in gustatory papillae and lingual tissues in embryonic tongue organ cultures. *Cell Tissue Res.* 2001 Jan;303(1):35-45.
- Oakley, B. (1991) Neuronal-epithelial interactions in mammalian gustatory epithelium. *Ciba Foundation Symposium* 160: 277-287
- Oakley B. (1998) Taste neurons have multiple inductive roles in mammalian gustatory development. *Ann N Y Acad Sci.* 30;855:50-7.
- Oakley, B., Brandemihl A., et al. (1998). The morphogenesis of mouse vallate gustatory epithelium and taste buds requires BDNF-dependent taste neurons. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 105(1): 85-96.
- Okada S, Aharinejad S. (1997) Lingual papillae of the growing rat as a model of vasculogenesis. *Anat Rec.* 247(2):253-60.
- Paulson, RB., Hayes TG., et al. (1985). Scanning electron microscope study of tongue development in the CD-1 mouse fetus. *Journal of Craniofacial Genetics & Developmental Biology* 5(1): 59-73.
- Ringstedt T, Ibanez CF, Nosrat CA. (1999) Role of brain-derived neurotrophic factor in target invasion in the gustatory system. *J Neurosci.* 1;19(9):3507-18.
- Roelink, H., Porter JA., et al. (1995). Floor plate and motor neuron induction by different concentrations of the amino-terminal cleavage product of sonic hedgehog autoproteolysis. *Cell* 81(3): 445-455.
- Stone LM, Finger TE. (1994). Mosaic analysis of the embryonic origin of taste buds. *Chem Senses* 19(6):725-35.