

## Chapter 16 Integration and hormonal regulation of metabolism

- \* Hormones : diverse structure for diverse function
- \* Tissue-specific Metabolism : The Diversion of labor(대사의 분담)
  - Small intestine, liver, muscle, adipose tissue, brain, kidney
- \* Hormonal regulation of fuel metabolism
- \* Obesity and the regulation of body mass
  - Feeding-Fasting cycle (섭식-단식 주기)

### 1. Hormones : Diverse structures for diverse function

- \* 실질적으로 복잡한 생명체의 모든 과정은 호르몬에 의하여 조절된다.
  - 혈압, 혈액의 양, 전해질균형유지, 성의 분화, 소화 등
- \* 포유동물의 각 기관의 대사는 **신경내분비계(neuroendocrine system)**에 의하여 통합 조절된다.

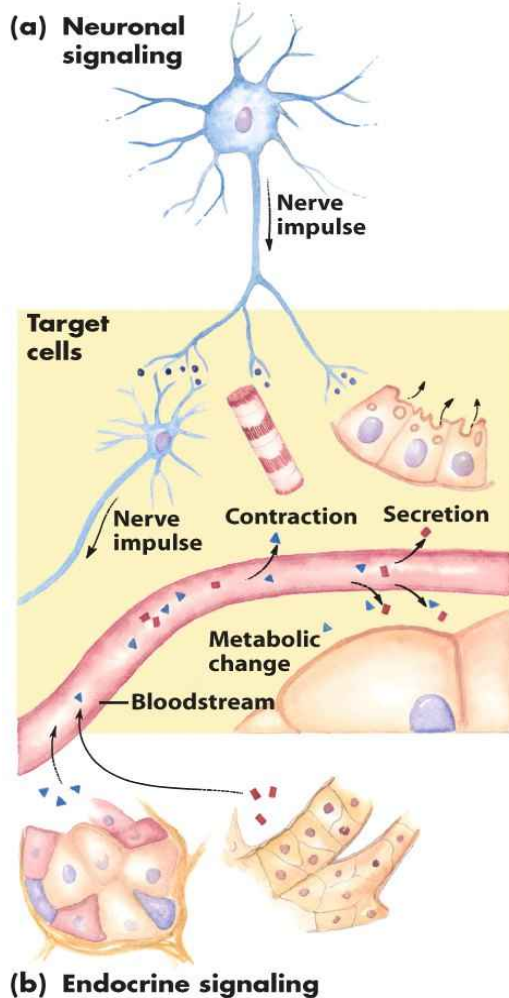


Fig. 신경내분비계의 신호전달

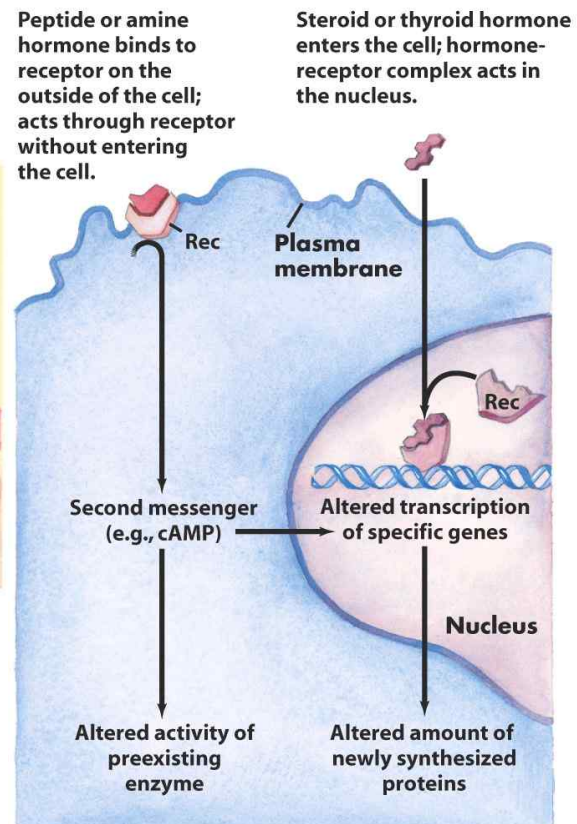


Fig. 호르몬 작용의 일반적인 두 가지 기전

**1) 호르몬의 발견과 정제는 Bioassay(생물학적 분석)가 요구된다.**

- 방사선 면역 측정법(Radioimmunoassay, RIA) : 호르몬에 특이적인 항체를 이용하여 측정하는 방법으로 ELISA(효소면역측정법, enzyme-linked immunosorbent assay) 측정법으로 발전

**2) Hormones은 특이적이고 친화력이 높은 세포 수용체를 통하여 작용한다.**

**3) 호르몬은 화학적으로 다양하다.**

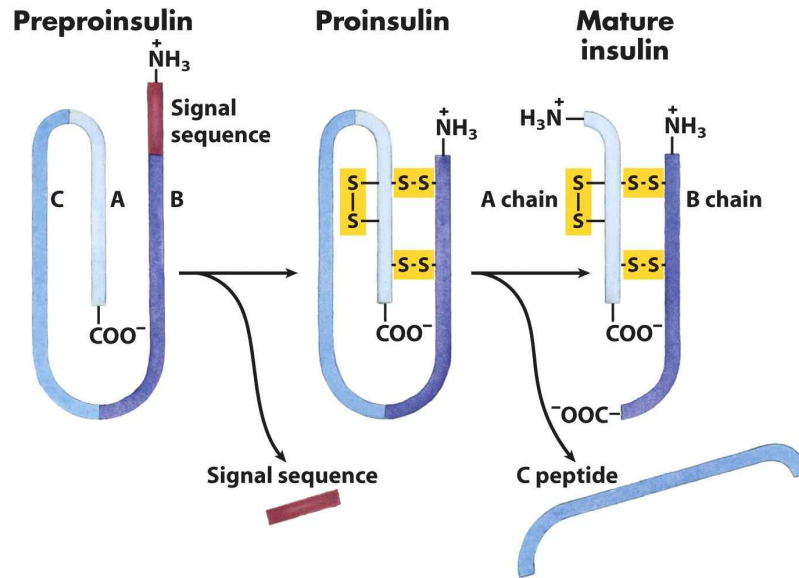
- \* **Endocrine** : 혈액으로 분비되어 세포를 돌아다니며 표적세포에 도달한다.
- \* **Paracrine** : 세포 밖의 공간으로 분비되어 이웃 표적세포에 확산된다.
- \* **Autocrine** : 같은 세포표면의 수용체에 결합하여 작용한다.

**TABLE 23-1** Classes of Hormones

Type	Example	Synthetic path	Mode of action
Peptide	Insulin, glucagon	Proteolytic processing of prohormone	Plasma membrane receptors; second messengers
Catecholamine	Epinephrine	From tyrosine	
Eicosanoid	PGE <sub>1</sub>	From arachidonate (20:4 fatty acid)	
Steroid	Testosterone	From cholesterol	Nuclear receptors; transcriptional regulation
Vitamin D	1,25-Dihydroxycholecalciferol	From cholesterol	
Retinoid	Retinoic acid	From vitamin A	
Thyroid	Triiodothyronine (T <sub>3</sub> )	From Tyr in thyroglobulin	Cytosolic receptor (guanylate cyclase) and second messenger (cGMP)
Nitric oxide	Nitric oxide	From arginine + O <sub>2</sub>	

- ① **Thyroid hormones(갑상선 호르몬)** : thyroxine, triiodothyronine
  - 갑상선 호르몬은 **시상하부가 thyrotropin 방출호르몬을 분비**할 때 분비된다.
  - **Thyrotropin** : 갑상선 자극 hormone
- ② **Steroid hormones** :
  - aderenocotical hormones, sex hormones, vitD derived hormone
  - \* These hormones are lipid soluble and rapidly pass through plasma membranes into the cytosol of target cells
  - \* Most steroid hormone receptors are localized in the nucleus
- ③ **Amine hormones** :
  - water soluble hormones (epinephrine norepinephrine, dopa, dopamine)
- ④ **Peptides hormones** : 췌장호르몬(Insulin, glucagon, somatostatin), 부갑상샘 호르몬, 칼시토닌, 시상하부, 뇌하수체 호르몬
  - \* **The pancreas has two major biochemical functions** :
    - 1st : produce digestive enzymes for secretion into the intestine
    - 2nd : produce and secrete peptides hormones
  - \* **Somatostatin inhibits the secretion of insulin and glucagon**

## Insulin



4) 호르몬의 분비는 신경 및 호르몬 신호의 단계에 의하여 조절된다.

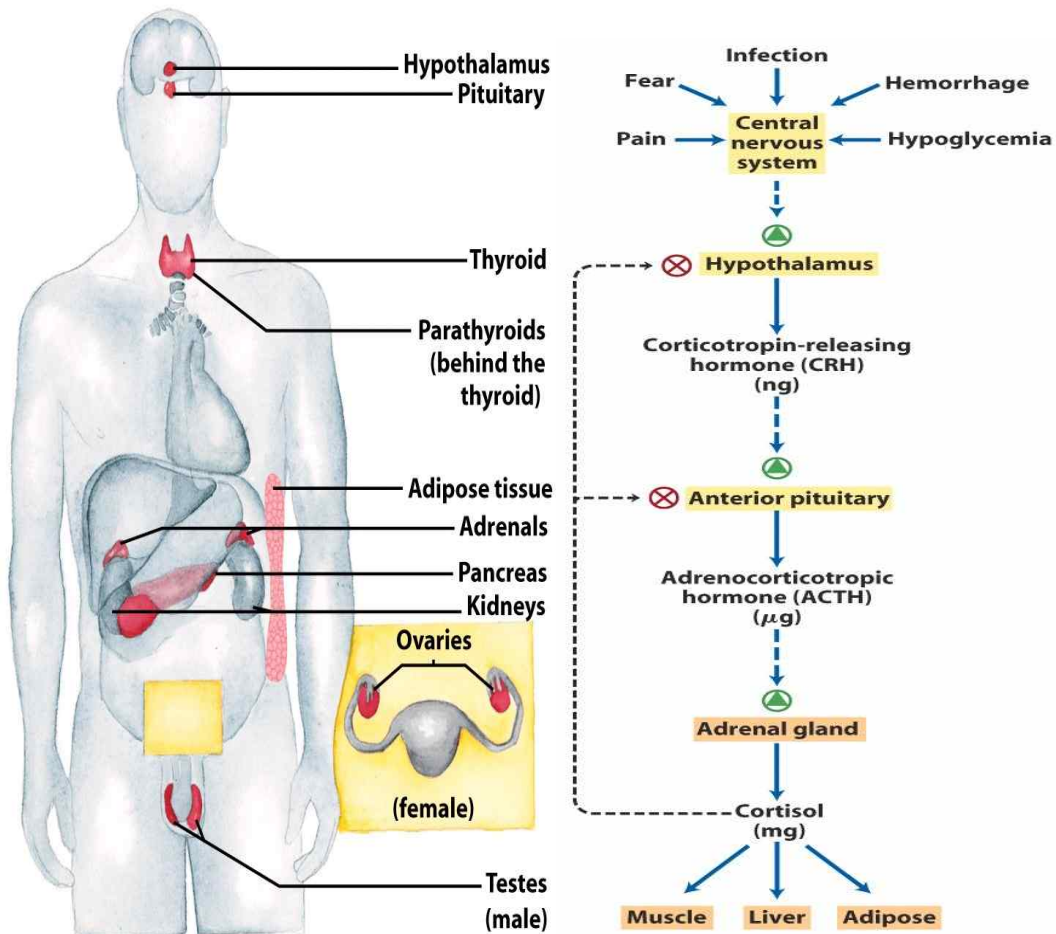


Fig. 주요내분비선

Fig. 중추신경계의 자극 후 시상하부의 호르몬 분비 연쇄증폭

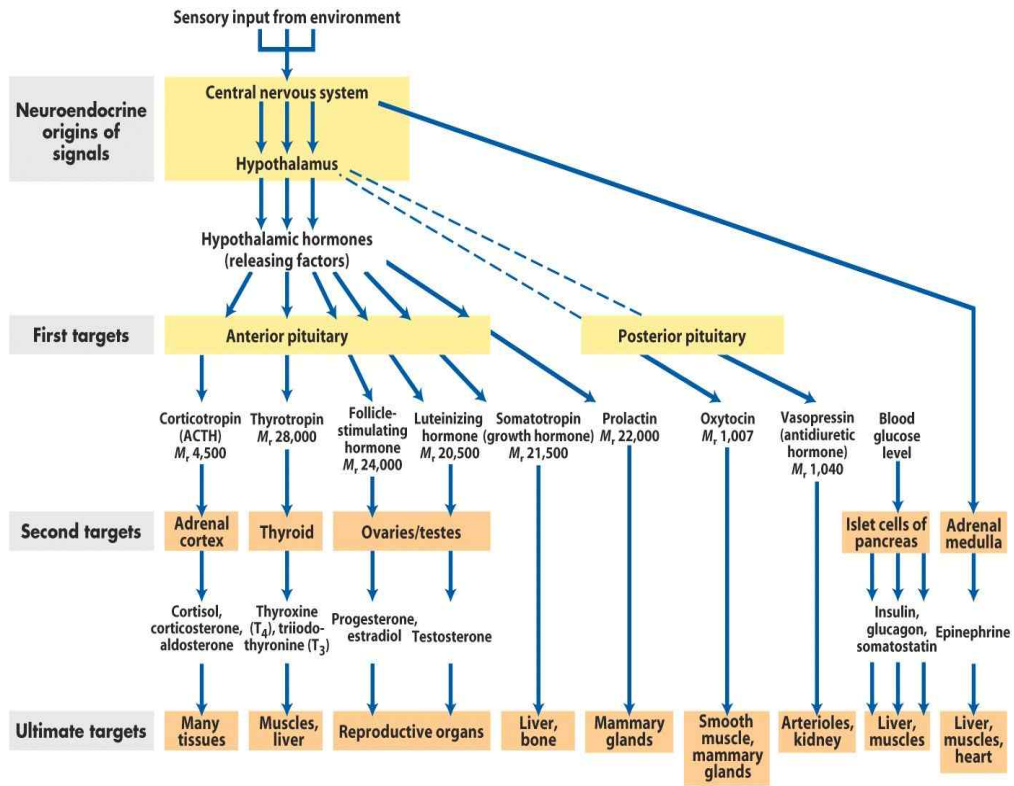
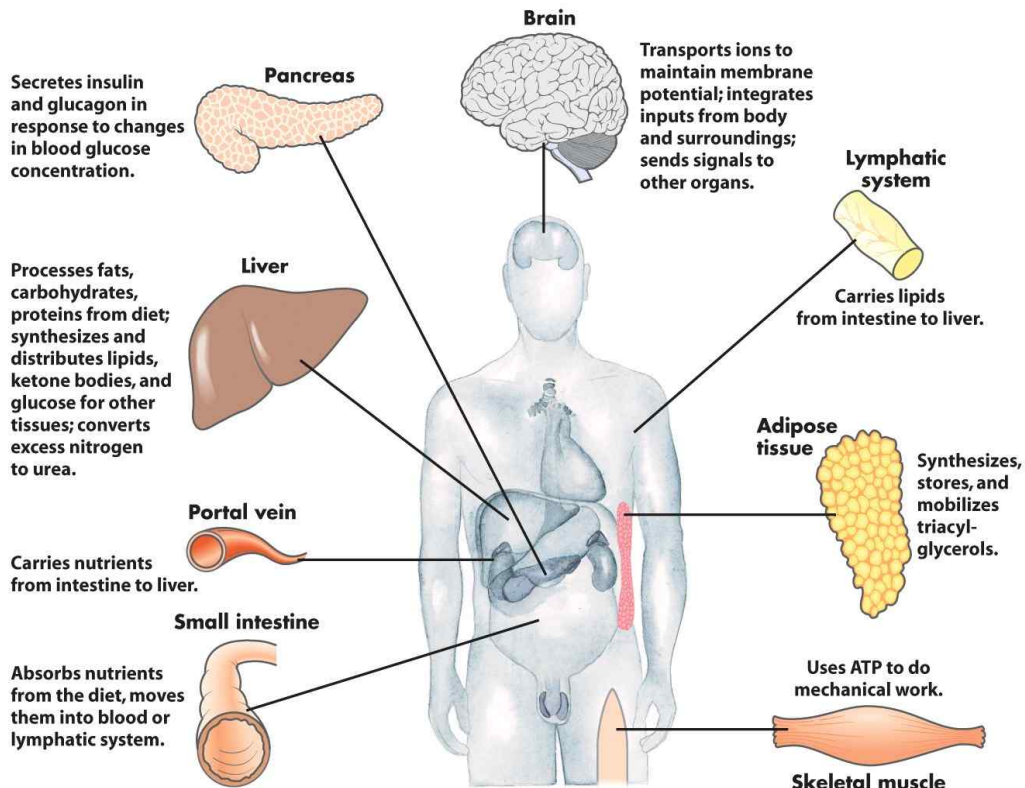


Fig. 주요내분비계와 그 표적 조직

## 2. Tissue-specific Metabolism (조직특이대사) : The Diversion of labor

\* Each tissue and organ of the human body has a specialized function



## 1) Liver processes and distribute nutrients

◎ **Sugar** : Glucose는 간으로 들어가서 hexokinase에 의하여 인산화 되어 glucose-6- phosphate를 생성한다.

- ① Glucose-6-phosphate → **Glucose, Glycogen**
- ② Glucose-6-phosphate → **Glycolysis → citrate cycle**
- ③ Glucose-6-phosphate → **precursor for synthesis lipid**
- ④ Glucose-6-phosphate → **substrate for the pentose phosphate pathways**

## ◎ **Lipids**

- The fatty acid components of the lipids entering hepatocytes also have several different pathways

- ① Fatty acids are converted into liver lipids
  - ② Fatty acids are the major oxidative fuel in the liver
- FFA may be activated and oxidized to yield acetyl- CoA and NADH.**
- \* **The acetyl-CoA** is further oxidized via the citric acid cycle to yield ATP by oxidative phosphorylation
- ③ Excess acetyl-CoA released on oxidation of fatty acids and not required by the liver is converted into the ketone bodies, acetoacetate and  $\beta$ -hydroxybutyrate, which are circulated in the blood to peripheral tissue, to be used as fuel for citric acid cycle.
- \* **The ketone bodies** may be regarded as a transport form of acetyl groups. They can supply a significant fraction of the energy in some peripheral tissues up to one-third in the heart, and 60 to 70% in the brain during prolonged fasting
- ④ Some of the acetyl-CoA derived from fatty acids (and from glucose) is used for the biosynthesis of cholesterol, which is required for membrane biosynthesis.
- \* **Cholesterol** is also the precursors of all steroid hormones and of the bile salts, **which are essential for the digestion and absorption of lipid.**
- ⑤ Fatty acids are converted to the phospholipids and triacylglycerols of the plasma lipoproteins, which carry lipids to adipose(fat) tissue for storage as triacylglycerol
  - ⑥ Some free fatty acids become bound to serum albumin and are carried in the blood to the heart and skeletal muscles, which absorb and oxidize free fatty acids as a major fuel.
- \* **Serum albumin** is the most abundant plasma protein; one molecule of serum albumin carry up to 10 molecules of free fatty acid releasing them at the consuming tissue where they are take up by passive diffusion.
- \* **Cholesterol and cholesteryl esters are transported as lipoproteins**

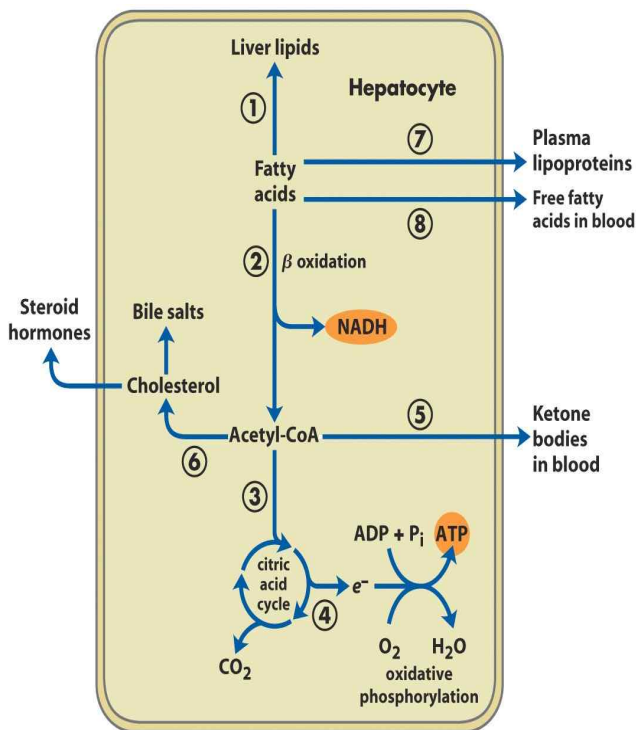


Fig. 간에서의 지방산 대사

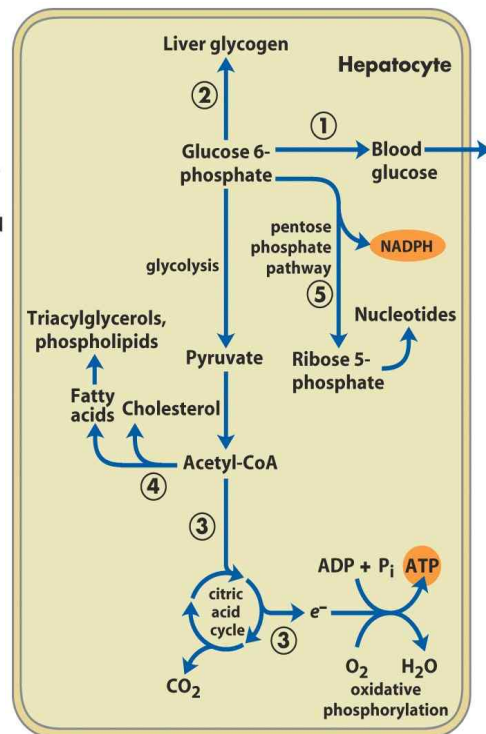


Fig. 간에서 GIC-6-Ⓟ의 대사 경로

◎ **Amino acids :**

- 간으로 들어간 아미노산은 중요한 몇 가지 대사과정에 관여한다.

- ① act as precursors for protein synthesis in hepatocytes
- ② used as precursors in the synthesis of tissue proteins
- ③ are precursors in the biosynthesis of nucleotides, hormone, and other nitrogenous compounds
- ④ deaminated and degraded to yield acetyl-CoA and TCA cycle intermediates (amino acids not needed for biosynthesis of protein)
  - Citrate cycle intermediates may be converted into glucose and glycogen via the gluconeogenic pathway
  - Acetyl-CoA may be oxidized via the citric acid cycle for ATP energy
  - Acetyl-CoA may be converted into lipids for storage
  - Ammonia is converted by hepatocytes into the excretory product, urea
- ⑤ There is degradation of muscle protein to amino acid (fasting)
  - These amino acid donate their amino groups to pyruvate (transamination), to yield alanine, which is transported to the liver and deaminated

◎ **The liver is also active enzymatic detoxification of foreign organic compound,** such as drugs, food additives, preservatives, and other possibly harmful agents with no food value.

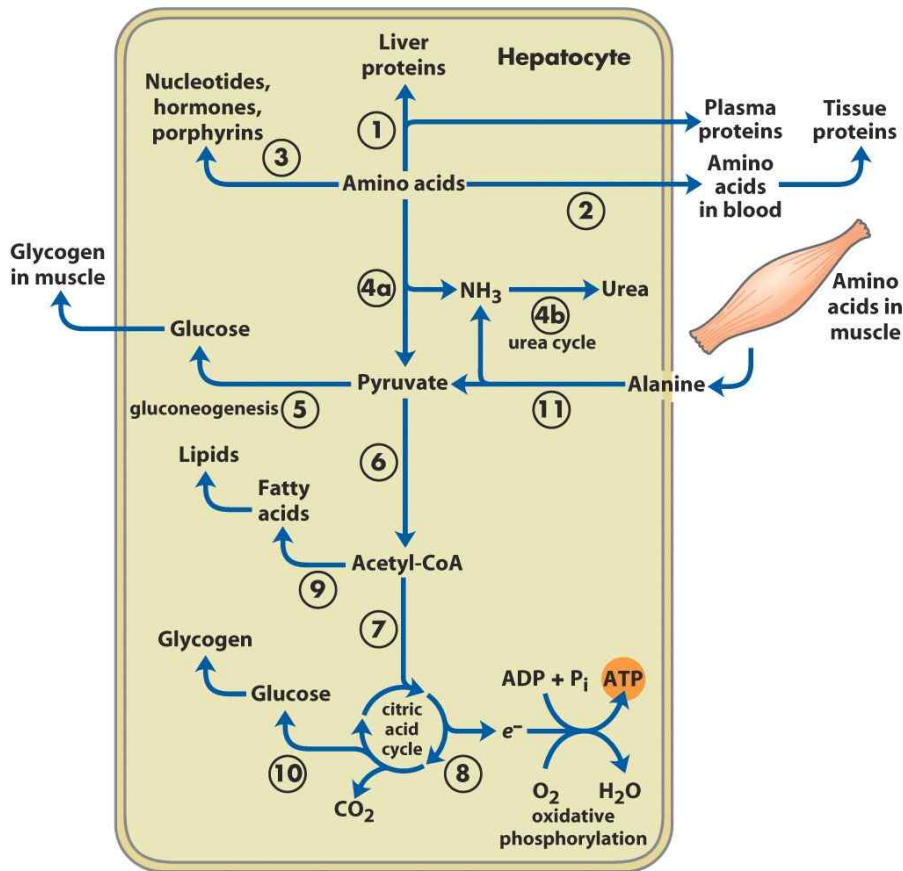


Fig. 간에서의 아미노산 대사

## 2) Adipose tissue stores and supplies fatty acids

- \* Adipose tissue : consists of adipocytes (fat cells), 총질량의 15% 차지
  - distributed under the skin, around deep blood vessels, in the abdominal cavity
  - 지방산의 합성은 hepatocytes에서 주로 일어난다(triacylglycerol : 65%).
  - have an active glycolytic metabolism
  - use the citric acid cycle to oxidized pyruvate and fatty acid
- \* **Epinephrine**은 Adipocytes의 fatty acid 분해를 촉진한다.
- \* **Insulin**은 triacylglycerol lipase의 활성을 저해한다.
- \* **Brown fat** generate heat rather than ATP during the oxidation of fatty acid

## 3) Muscle uses ATP for mechanical work

- \* Skeletal muscle :
  - Active muscular work : 산소의 90% 소비
  - Resting human : 산소의 50% 소비
- \* Metabolism in skeletal muscle : 주로 ATP 생산
- \* Skeletal muscle : can use free fatty acids, ketone bodies, or glucose as fuel

\* **근육활동 정도에 따라**

- ① In resting muscle the primary fuels are free fatty acids from adipose tissue and ketone bodies from the liver.
- ② Moderately active muscle use blood glucose in addition fatty acids and ketone bodies
- ③ Maximally active muscle :
  - ATP 요구가 너무 커서 혈류는 호기적 호흡만으로 필요한 에너지를 생산하기에 충분한 산소와 연료를 제공할 수 없다.
  - Under these conditions, 근육 glycogen은 발효에 의해 lactate로 분해되면서 glucose 한분자당 2몰의 ATP 생산한다.
  - 젖산발효는 신속히 여분의 ATP를 제공한다.
  - Epinephrine은 glycogen을 분해하여 glucose 생성을 촉진한다.

\* **Skeletal muscle** does not contain glucose-6-phosphatase and cannot convert glucose-6-phosphate to free glucose for export to other tissues

\* Much of the O<sub>2</sub> is used for the production of ATP by oxidative phosphorylation in the liver

\* **Skeletal muscle** contain considerable amounts of phosphocreatine, which can rapidly regenerate ATP from ADP by the creatine kinase reaction

\* **Heart muscle** has a completely aerobic metabolism at all times

- Fuel : glucose, fatty acid, ketone bodies
- energy are stored in the form of phosphocreatine

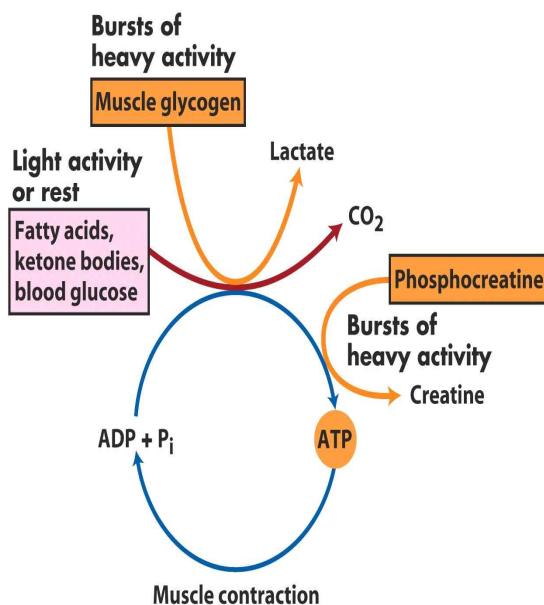


Fig. 근육수축의 에너지원

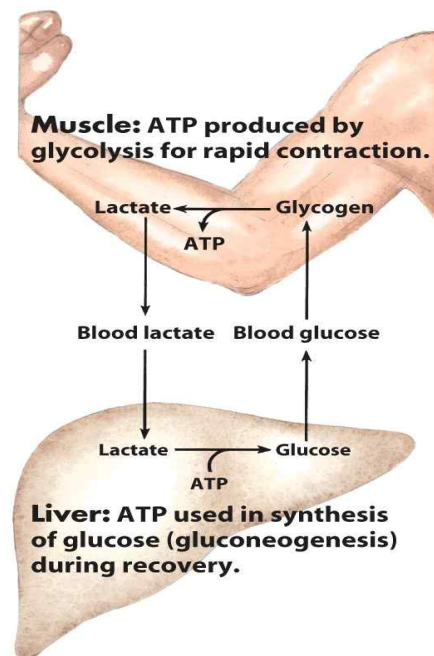


Fig. 골격근과 간의 대사활동



\* 격심한 활동과 완만한 활동 및 휴식시의 ATP 합성에 사용되는 연료는 서로 다르다. ATP는 인산 크레아틴으로부터 신속하게 얻을 수 있다

#### 4) The brain uses energy for transmission of impulses

- ① The brain of adult humans normally uses only glucose as fuel
- ② The brain has a very active respiratory metabolism(산소의 20% 소비)
- ③ The brain 직접 fatty acid or lipid를 이용할 수 없지만 glucose 가 고갈되면 간에서 형성된 ketone body 즉  $\beta$ -hydroxybutyrate를 에너지원으로 사용할 수 있다.

#### 5) Blood carries oxygen, metabolites, and hormones

\* The average adult human has 5 to 6 L of blood

\* Almost half of this volume is occupied by three types of blood cells

- ① Erythrocytes (red cells) :  $O_2$ ,  $CO_2$  Carry
- ② Leukocytes (white cells) : immune system
- ③ platelets blood clotting :혈액응고

\* Blood plasma (혈장): liquid portion of blood

\* Plasma protein : immunoglobulin(circulating antibodies), serum albumin, apolipoprotein, transferrin fibrinogen, prothrombin

\* The concentration of glucose dissolved in the plasma is also subject to tight regulation.

### 3. Hormonal regulation of fuel metabolism

1) 췌장은 혈당의 변화에 대응해서 insulin이나 글루카곤을 분비한다.

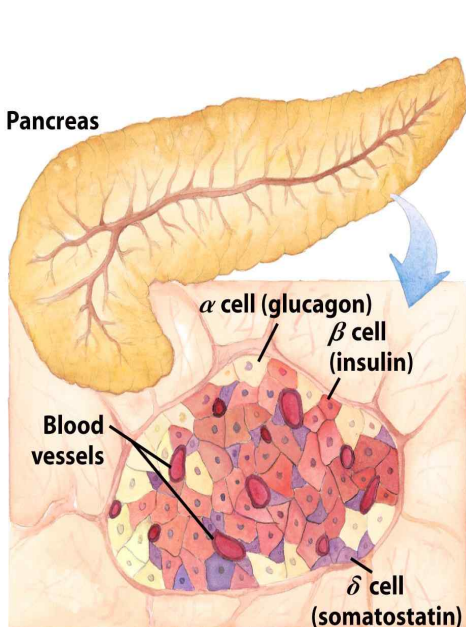


Fig. 췌장의 내분비계

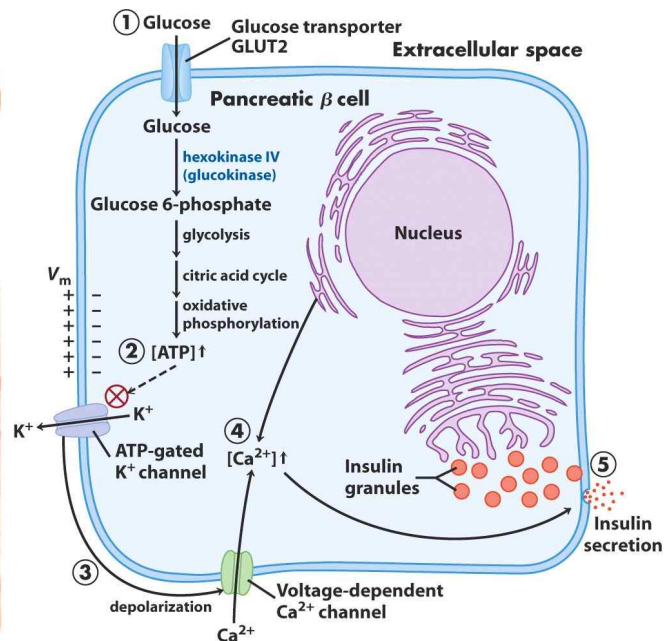


Fig. 췌장  $\beta$ 세포에 의한 인슐린분비의 Glucose 조절

2) 인슐린은 고혈당을 글루카곤은 저혈당을 조절한다.

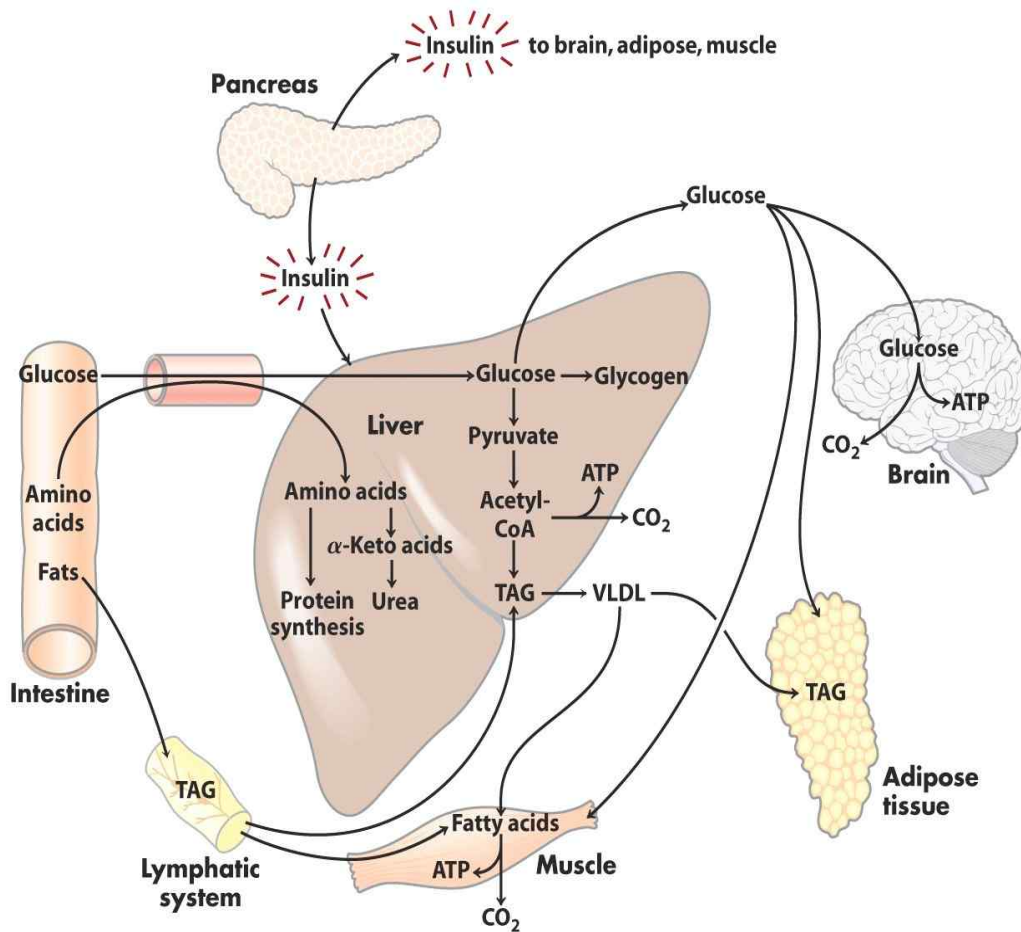


Fig. 포식상태, 지방생성 상태의 간

**TABLE 23-3** Effects of Insulin on Blood Glucose: Uptake of Glucose by Cells and Storage as Triacylglycerols and Glycogen

Metabolic effect	Target enzyme
↑ Glucose uptake (muscle, adipose)	↑ Glucose transporter (GLUT4)
↑ Glucose uptake (liver)	↑ Glucokinase (increased expression)
↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	↑ Glycogen synthase
↓ Glycogen breakdown (liver, muscle)	↓ Glycogen phosphorylase
↑ Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)	↑ PFK-1 (by ↑ PFK-2)
	↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase

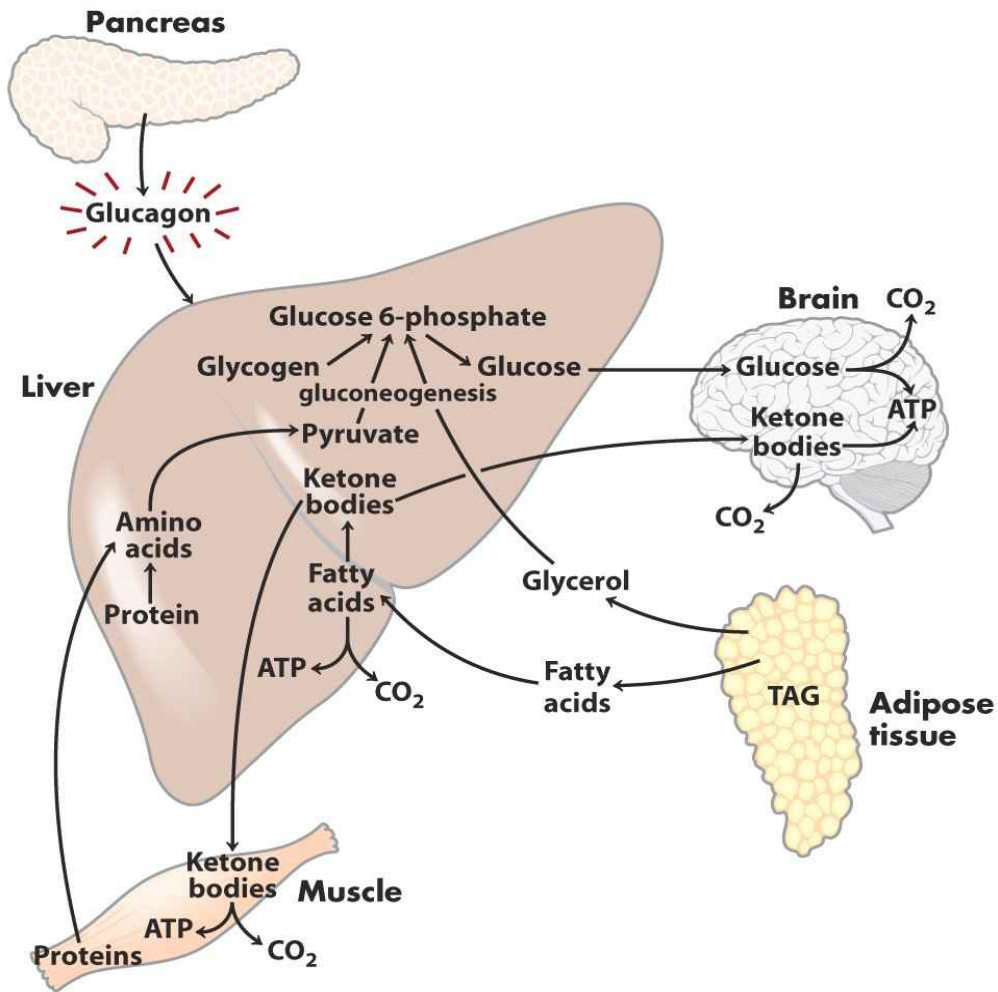


Fig. 공복상태의 간, Glucose 생성 상태의 간

TABLE 23-4 Effects of Glucagon on Blood Glucose: Production and Release of Glucose by the Liver

Metabolic effect	Effect on glucose metabolism	Target enzyme
↑ Glycogen breakdown (liver)	Glycogen → glucose	↑ Glycogen phosphorylase
↓ Glycogen synthesis (liver)	Less glucose stored as glycogen	↓ Glycogen synthase
↓ Glycolysis (liver)	Less glucose used as fuel in liver	↓ PFK-1
↑ Gluconeogenesis (liver)	Amino acids } → glucose Glycerol } Oxaloacetate }	↑ FBPase-2 ↓ Pyruvate kinase
↑ Fatty acid mobilization (adipose tissue)	Less glucose used as fuel by liver, muscle	↑ PEP carboxykinase ↑ Triacylglycerol lipase Perilipin phosphorylation
↑ Ketogenesis	Provides alternative to glucose as energy source for brain	↑ Acetyl-CoA carboxylase

### 3) During starvation, metabolism shifts to provide fuel for the brain

(공복과 기아시의 대사는 뇌의 연료를 공급하도록 변한다)

**TABLE 23-5** Available Metabolic Fuels in a Normal-Weight 70 kg Man and in an Obese 140 kg Man at the Beginning of a Fast

Type of fuel	Weight (kg)	Caloric equivalent (thousands of kcal (kJ))	Estimated survival (months)*
<b>Normal-weight, 70 kg man</b>			
Triacylglycerols (adipose tissue)	15	141 (589)	
Proteins (mainly muscle)	6	24 (100)	
Glycogen (muscle, liver)	0.225	0.90 (3.8)	
Circulating fuels (glucose, fatty acids, triacylglycerols, etc.)	0.023	0.10 (0.42)	
<b>Total</b>		<b>166 (694)</b>	<b>3</b>
<b>Obese, 140 kg man</b>			
Triacylglycerols (adipose tissue)	80	752 (3,140)	
Proteins (mainly muscle)	8	32 (134)	
Glycogen (muscle, liver)	0.23	0.92 (3.8)	
Circulating fuels	0.025	0.11 (0.46)	
<b>Total</b>		<b>785 (3,280)</b>	<b>14</b>

\*Survival time is calculated on the assumption of a basal energy expenditure of 1,800 kcal/day.

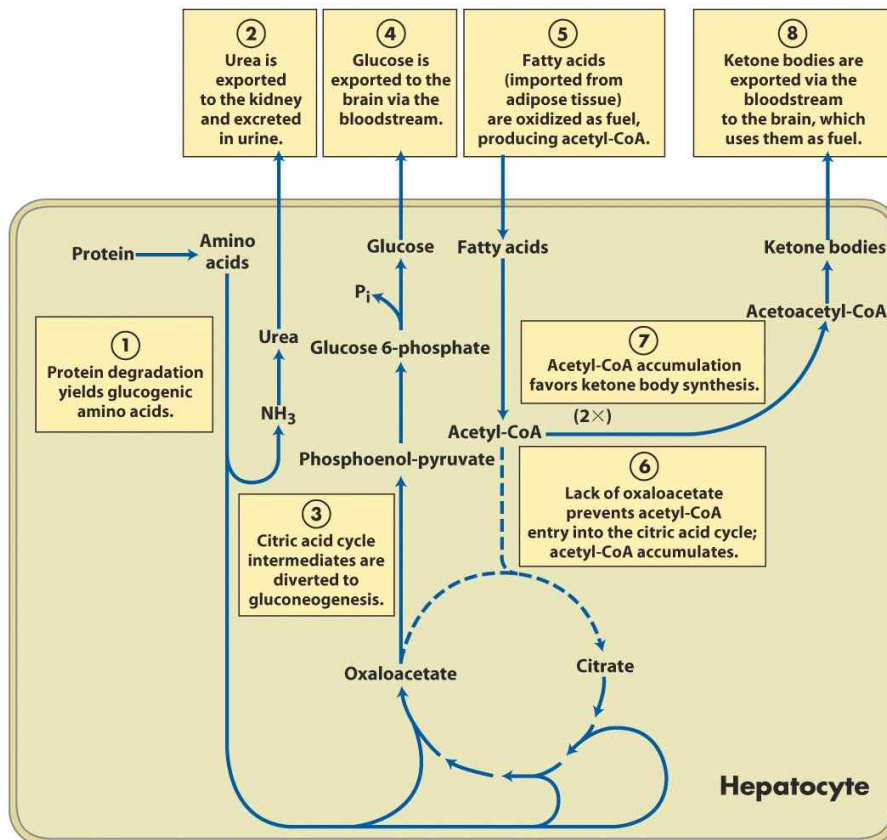


Fig. 오래 지속된 공복상태나 조절되지 않은 당뇨병의 경우 간의 에너지대사

#### 4) 에피네프린은 급박한 상황에 대한 행동신호이다

- 분비 : 활발한 활동이 요구되는 스트레스 상태
- 뇌의 신호가 신경을 통해서 부신피질에서 분비(epinephrine, norepinephrine)
- 역할 : 심박과 혈압을 높여 산소와 연료가 조직으로 유입되는 속도를 증가시킨다

**TABLE 23-6** Physiological and Metabolic Effects of Epinephrine: Preparation for Action

<i>Immediate effect</i>	<i>Overall effect</i>
<b>Physiological</b>	
↑ Heart rate	} Increase delivery of O <sub>2</sub> to tissues (muscle)
↑ Blood pressure	
↑ Dilation of respiratory passages	
<b>Metabolic</b>	
↑ Glycogen breakdown (muscle, liver)	} Increase production of glucose for fuel
↓ Glycogen synthesis (muscle, liver)	
↑ Gluconeogenesis (liver)	
↑ Glycolysis (muscle)	Increases ATP production in muscle
↑ Fatty acid mobilization (adipose tissue)	Increases availability of fatty acids as fuel
↑ Glucagon secretion	} Reinforce metabolic effects of epinephrine
↓ Insulin secretion	

#### 5) Cortisol은 저혈당을 포함하는 스트레스 신호다

- 여러 가지 스트레스(**불안, 공포, 통증, 출혈, 감염, 기아** 등)는 부신수질로부터 코르티코스테로이드 호르몬인 코티졸의 분비를 촉진한다.
- 코티졸은 중성지방으로부터 지방산의 유리를 자극하며 근육, 간, 지방조직 등에 작용한다.
- 간에서 코티졸은 PEPcarboxylase의 활성을 자극하여 **glucose합성을 촉진**한다.

#### 6) 당뇨병은 인슐린의 생성 또는 작용의 결함으로 발생한다

- \* 제 1형 당뇨(IDDM) : 인슐린 의존형 당뇨
- \* 제 2형 당뇨(NIDDM) : 인슐린 비의존형 당뇨
- \* 당뇨병 증상 : **다음 증(polydipsia), 다갈 증, 다뇨증(polyuria)**
- \* 당뇨(glucosuria) : 뇨중에 다량의 당이 배설
- \* **당뇨병의 특성** : 혈액으로부터 글루코스를 흡수하지 못함
  - 간에서 지방산의 불완전산화가 과도하게 일어나는 것이다
  - acetyl-CoA가 축적 되어 **케톤체**가 생성 되고 과잉의 케톤체가 뇨중으로 배설되는 증상을 케톤증이라 하며 계속 진행되면 혈액의 pH가 산성으로 되어 **ketoacidosis(케토산증)**를 유발한다.
- \* **당뇨병 진단 : Glucose tolerance test; 당부하검사**
  - 공복시 100g의 glucose를 섭취시킨 후 섭취 전 후의 혈당량을 측정하는 방법

#### 4. Obesity and the regulation of body mass

- 비만은 체질량지수(BMI)로 정의

1) 지방억제 이론(lipostat theory)은 지방조직의 feedback 조절을 예측한다.

\* 지방억제 이론(lipostat theory) : 체중이 정해진 값을 초과하면 먹는 행동을 억제하고 소비를 증가시킨다는 기전을 가정함

\* 렙틴(leptin) : 지방세포에서 생성되며, 혈액을 통하여 이동하여 뇌의 시상하부 수용체에 작용하여 식욕을 감소시키는 단백질(167개의 아미노산)

- 교감신경을 자극하여 혈압, 심장 박동수, 열 생산 증가시킨다.

\* 렙틴유전자 2개가 결손(ob/ob) :

- 비정상 적으로 성장, 번식할 수 없으며 식욕을 억제할 수 없다

- 인슐린 저항성을 나타내며, 렙틴을 주입하면 체중감소, 운동성과 열 생산이 증가

\* 렙틴 수용체 : 식이 행동을 조절하는 뇌 부위에서 주로 발현된다

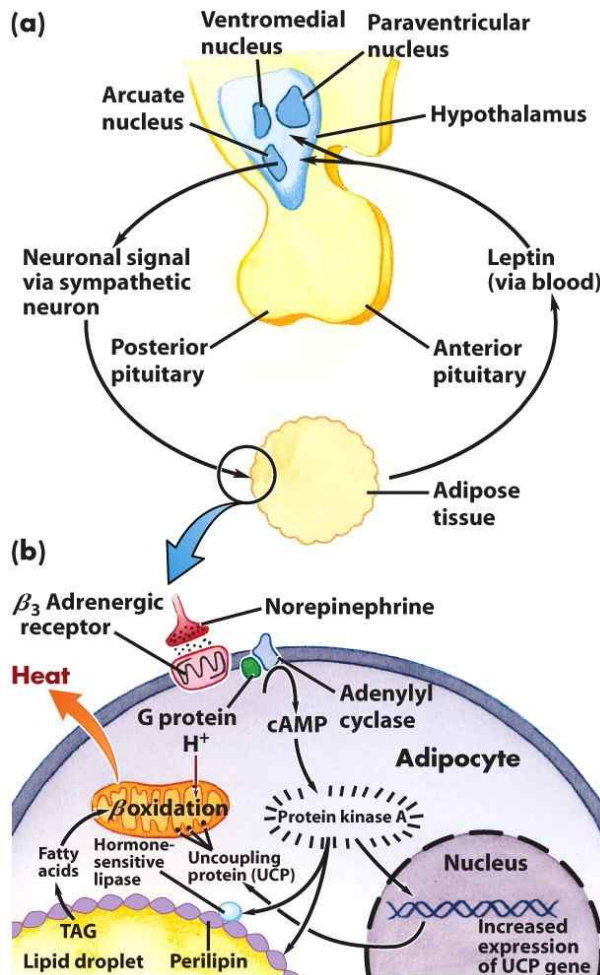


Fig. 식품 섭취와 에너지 소비에 대한 시상하부의 조절  
a) 시상하부의 해부도. (b) 시상하부와 지방세포사이의 상호작용

## 2) Leptin은 식욕억제(anorexigenic) peptide 호르몬의 생산을 촉진한다

- 궁상핵(arcuate nucleus)에서 두 종류의 신경세포가 식품 섭취와 대사를 조절.

### ◎ 식욕증진 신경세포

- 신경펩타이드 Y(neuropeptide Y, NPY)의 생산과 분비를 자극

- 신경전달회로의 다음단계의 신경세포가 먹어라는 신호를 뇌에 전달하도록 한다

\* 기아시 NPY의 혈액농도는 증가하며, *ob/ob*, *db/db* 쥐에서도 증가한다.

### ◎ 식욕억제 신경세포

-  $\alpha$ -멜라닌 세포 자극호르몬( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH) 생산

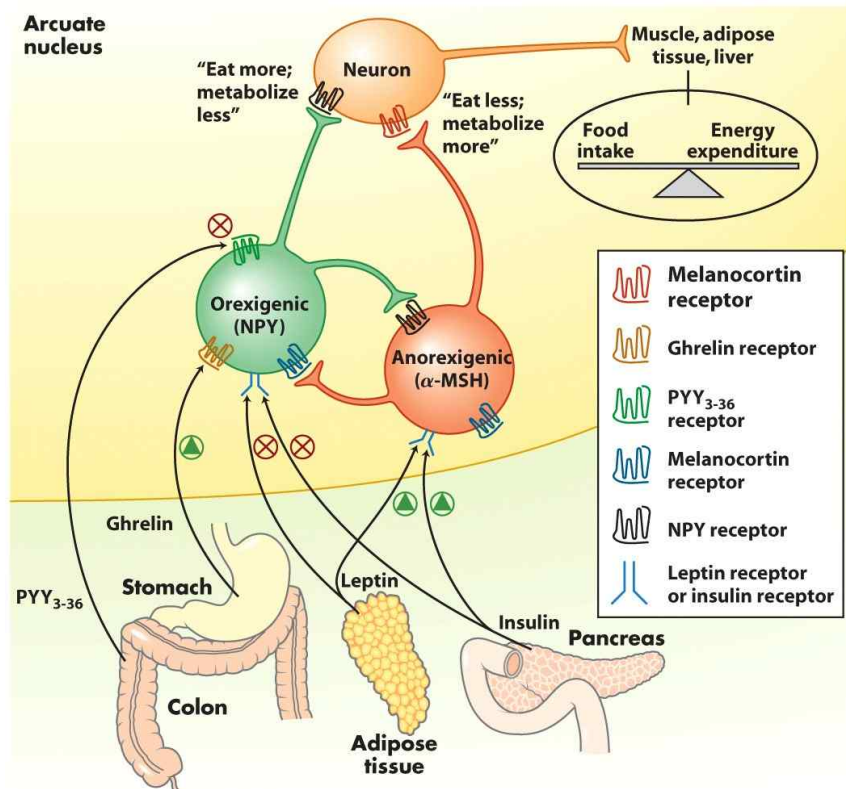
-  $\alpha$ -MSH 분비에 의하여 다음단계의 신경세포가 그만 먹어라는 신호를 뇌에 전달

\* 지방조직에서 분비되는 렙틴의 양은 지방세포의 크기와 수에 관련이 있다.

\* 지방조직의 양이 감소하면 혈액의 렙틴양이 감소하고, NPY 생산이 감소

\* **cAMP에 의한 신호전달**이 감소하면 짝풀림이 감소하고 열생산이 감소 에너지를 저장, 지방이 이동이 느려진다

### [식이조절호르몬]



\* 렙틴은 유전자 발현을 조절하는 신호전달 연쇄증폭을 유발한다.

\* 렙틴시스템은 진화되어 기아 반응을 조절하는 것 같다

- 렙틴은 에너지 대사를 조절하는 **AMP의존 단백질 kinase**를 활성화시킨다

\* 인슐린은 궁상핵에 작용하여 식이와 에너지 보존을 조절한다

### 3) 아디포넥틴(Adiponectin)은 AMPK를 통하여 작용한다

- 224개의 아미노산으로 된 peptide 호르몬으로 거의 지방조직에서 생산
- 간이나 근육에서 지방산 및 탄수화물의 대사에 강력한 영향을 준다
- 혈액으로부터 근육세포로 지방산의 유입을 증가시키고 근육에서 지방산이 산화되는 비율을 증가시킨다.
- 간세포에서 지방산과 glucose 합성을 저해하고 근육과 간으로의 당 유입과 동화작용을 자극한다.

\* AMPK(AMP-dependent protein kinase)

#### [근육과 지방조직의 아디포넥틴의 효과]

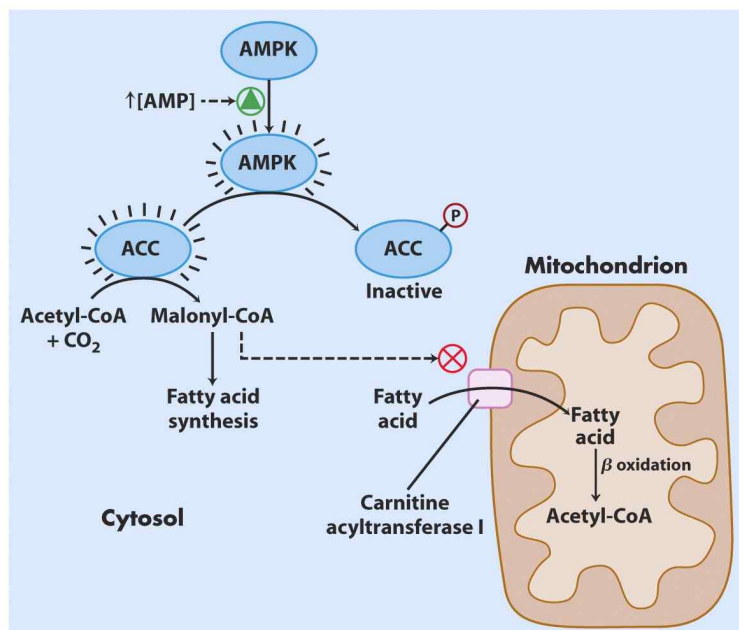
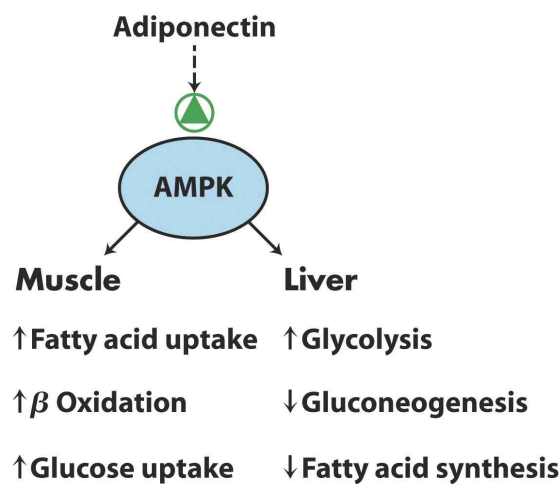


Fig. Acetyl-CoA carboxylase에 대한 AMPK의 작용으로 일어나는 지방산합성과 β-산화의 조절