

고온 및 한냉 환경이 흰쥐의 C¹⁴-포도당 대사에 미치는 영향

Effects of Exposure to Warm and Cold Environments on Metabolism of C¹⁴-glucose in Rats

서울대학교 의과대학 생리학교실

<지도 남 기 용 교 수>
<이 상 훈 조교수>

李 華 錫

대사반응을 통하여 모든 동물은 개체에 필요한 열을 발생하며 특히 온혈동물에서는 외기온도와 관계없이 물리적인 인자로 소실되는 열을 생체대사반응의 화학적 조절작용으로 인하여 소실된 열만큼 열을 발생하여 비교적 일정한 체온을 유지함은 주지의 사실이다. 일반 냉혈동물에서는 외기온도가 저하하면 열의 소실이 증가할 뿐만 아니라 생체 대사반응도 다른 화학반응에서와 같이 억제되어 열의 발생률이 저하하므로 체온이 하강하고 반대로 고온환경에서는 체열의 발산이 저하함과 동시에 생체대사반응이 촉진되므로 체온의 상승을 초래하게 된다. 온혈동물에서는 이상과 같이 냉혈동물과는 달리 외기온도 저하로 인하여 생화학적 반응이 촉진되어 열의 발생이 증가되고 외기온도가 높아지면 도리어 열의 발생이 저하된다. 이러한 체온의 화학적 조절작용은 다음 두가지 서로 다른 기전에 의하여 이루어진다.

즉 첫째기전으로서는 수의적 또는 불수의적 근육운동으로 인한 열발생의 조절작용과 둘째로는 근육운동과 관계없이 외기온도의 변화에 따라 생체 조직의 휴식시 대사능의 변동을 초래하여 이루어진다. 후자인 순수한 대사능의 변동에 의거한 화학적인 체온조절작용의 기전에 관하여 아직 설명을 할 수 없으나 Kramer¹⁾ 등에 의하면 외기 온도 저하시에 대사과정에 있어서 열발생이 100% 증가하면 약 75%는 근육활동의 증가로 인한 것이며 나머지 25%는 휴식시 생체조직의 대사능의 증가로 인한 열발생임을 증명하였다. 한냉환경에 있어서 생체의 화학적 조절작용으로 인한 대사률의 증가는 호흡상(Respiratory quotient)에 별로 변동이 없이 음식물 및 동물의 영양 상태에 관계없이 정상값인 0.82를 유지한다는 점²⁾으로 보아 외기 온도에 따르는 생체내 대사과정의 변동은 질적으로 변화하는 것보다 대사률의 절대량이 변화함을 볼 수 있다. 일반적으로 체온조절에 관여하는 대사과정은 단백질 대사에는 변동이 없고 지질 및 탄수화

물 대사의 증감으로 화학적 조절이 이루어진다³⁾. 특히 탄수화물 대사의 변동을 보면 한냉조건에 있어서 초기에는 포도당의 동원이 촉진되어 혈당량이 증가되고⁴⁾ 한편 간장 당원질(glycogen) 농도도 증가⁵⁾하지만 시간 경과에 따라 혈중포도당 소모율이 증가하므로 혈당 및 간장 당원질 량의 저하를 보이게 된다^{6,7,8)}. 이와 동시에 산소 소모률도 현저히 증가하고⁹⁾ 젖산(lactate) 농도는 고온에서 증가하고 한냉하에서 저하한다는 사실¹⁰⁾로 보아 체온조절의 화학적 조절반응에 있어서 포도당과 같은 탄수화물의 산화과정이 크게 관여함을 볼 수 있다.

본실험은 외기 온도를 변화시켰을 때 포도당이 흰쥐의 에너지 대사에 관여하는 바를 구명하기 위하여 C¹⁴-포도당의 단일주입법(single injection method)으로 포도당의 호흡 CO₂로의 산화과정을 양적으로 측정하고 포도당 대사반응속도(kinetics)에 관한 일련의 성적을 얻어 이에 보고하는 바이다.

실험 방법

실험동물 : 190 내지 270 그램 무게의 흰쥐 26마리를 3군으로 나누어 제 1군의 8마리는 대조실험군으로서 외기 온도를 실온인 20°C로 유지하였고 제 2군의 10마리는 한냉하 실험군으로서 외기 온도를 4°C로 유지하였고 제 3군의 8마리는 고온하 실험군으로서 외기 온도를 35°C로 유지하였을 때에 C¹⁴-포도당의 대사과정을 각각 측정하여 비교하였다.

실험장치 : 각군에 있어서 외기 온도를 일정하게 유지하기 위하여 그림 1과 같은 항온동물실(constant temperature animal chamber)을 이용하였다. 항온동물실은 2중벽을 가지는 직경 약 10cm, 길이 15cm 가량의 초자관으로 되어있고 양단은 유리마개로 밀폐하고 한쪽 유리마개에는 온도계의 삼입구(그림 I의 D)와 산소의 유입구(그림 I의 E)를 마련하여 실험기간중 항온동물실내

의 온도를 측정하면서 산소는 E 를 통하여 유입시켰다. 반대쪽 유리마개에는 산소의 출구인 I 를 통하여 CO₂ 흡수관 F 와 연결하였다. CO₂ 흡수관에는 2N 의 NaOH 를 50 cc 넣어 항온동물실에서 유출되는 가스가 이 용액을 통과하는 도중에 흰쥐의 호흡 CO₂ 는 Na₂CO₃ 로 흡수되고 잉여가스는 J 를 통하여 외부로 유출하게끔 마련하였다. CO₂ 흡수관에는 직경 1mm 가량의 초자구(glass beads) G 를 20~30 cc 가량 CO₂ 흡수용액과 같이 넣어 유출가스 내의 CO₂ 흡수를 촉진시켰다. 항온동물실 내의 가스회로(gas circuit)는 그림 1 의 →표로 표시한 바와 같이 E 를 통과하여 유입된 산소는 항온동물실 C 를 통하여 I 로 유출된 다음, 유출가스는 CO₂ 흡수관 F 를 통과하는 도중에 호흡 CO₂ 는 흡수되고 나머지 가스는 J 를 통하여 배설시켰다. 항온동물실 내의 온도조절은 항온조 A 를 동물실 밖에 마련하고 항온조내 물의 온도를 조절하여 관류펌프로 sigma motor(그림 1 의 B)를 이용하여 소정의 온도를 유지하는 항온조 내의 물을 항온동물실 2 중벽간의 공간에 관류시킴으로써 항온동물실 내의 온도를 각군에 있어서 일정하게 유지하였다. 관류용액의 회로(water circuit)는 그림 1 에 ---로 표시하였다.

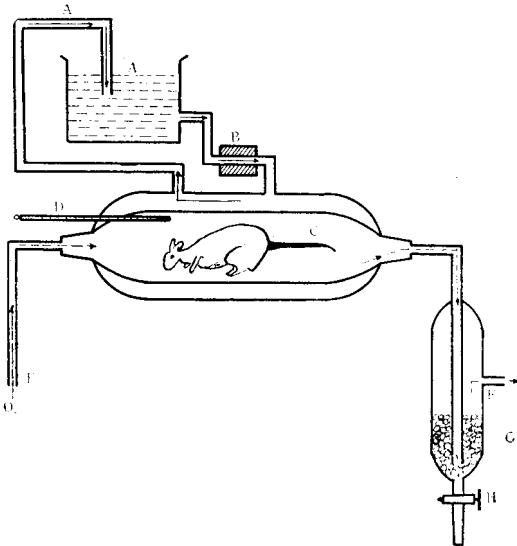


Fig. 1. Constant temperature animal chamber.

- A: Constant temperature water bath.
- B: Perfusion pump(sigma-motor)
- C: Double walled animal chamber
- D: Thermomter
- E: O₂ tank
- F: CO₂ absorber
- G: Glass beads
- H: Stopcock
- : Gas circuit
- : Water circuit

C¹⁴-포도당의 주입용액 : 100 μc 의 Tracer-Lab 제 C¹⁴-포

도당을 20 ml 의 생리식염수로 희석하여 한마리 흰쥐에 0.5 ml 씩 주입하였다. 주입용액 0.5 cc 의 총계수(total counts)는 84,275 c.p.m. 이었다.

실험조작 :

각군에 있어서 배설혈마다 흰쥐의 꼬리정맥(tailvein)을 통하여 C¹⁴-포도당의 주입용액 0.5 cc 를 단일주입한 후 곧 항온동물실에 넣고 100% 산소를 공급하면서 소정의 외기 온도에 3 시간 동안 폭로하였다. 실험기간중 매시간마다 꼬리정맥에서 0.2 cc 의 혈액을 채취하여 0.1 cc 는 혈당농도, 0.1 cc 는 혈중포도당의 방사능 혹은 포도당의 specific activity(S.A.) 측정에 사용하였다. 일방, 항온동물실과 연결된 CO₂ 흡수관으로부터 매시간의 CO₂ 표본을 얻어 총 CO₂ 생산률 및 CO₂ 의 S.A. 를 측정하였다. 실험직후에 간장을 적출하여 간장당원질(glycogen) 농도를 측정하였다.

화학조작 및 방사능측정 :

혈중포도당 정량은 Somogyi¹¹⁾ 와 Nelson¹²⁾ 의 방법을 사용하였고 glycogen 의 조직농도 측정에는 Good, Kramer 및 Somogyi 의 방법¹³⁾ 을 사용하였다. 총 CO₂ 생산률은 매시간의 호흡기를 CO₂ 흡수관에 통과시키는 도중 CO₂ 를 NaOH 에 흡수시켜 Na₂CO₃ 로 만든 다음, 이를 다시 BaCl₂ 로 정량적으로 침전시켜 BaCO₃ 표본으로 얻고 무게를 달아서 이를 BaCO₃ 내의 CO₂ 량을 계산하여 mM/hr/gm 로 산출하고 BaCO₃ 표본을 Geiger-Müller counter 로 호흡 C¹⁴O₂ 의 방사능을 측정하여 cpm/mg C 로 산출하였다. 혈중 포도당의 S.A. 는 매시간마다 채혈한 혈액 0.1 cc 를 Van Slyke-Folch¹⁴⁾ 방법으로 총 CO₂ 로 분해하여 NaOH 로 흡수시킨 다음 이를 다시 BaCO₃ 로 침전시켜 총계수(total counts)를 Geiger Müller counter 로 측정하여 0.1 c.c. 혈액내의 포도당량으로 제하여 산출한 cpm/mg C 로 표시하였다.

계산방법 :

C¹⁴-포도당을 단일주입한 후 흰쥐의 포도당 대사과정이 항정상태(steady state)를 시험기간중 유지하였다고 가정하고 그림 2 와 같은 혈중 포도당의 S.A.—시간곡선을 기준으로 하여 아래와 같이 동위원소 희석법을 적용하여 glucose pool 및 glucose space 를 계산하고, 제 1 차반응공식을 적용하여 생체내 glucose pool 의 교체률 및 반주기(half time, t_{1/2})를 계산하였다.

Glucose pool(mg/100 gm body wt.)

$$= \frac{\text{total counts injected(cpm)}}{\text{S.A. of blood glucose}(t=0)} \times \frac{180}{72} \times \frac{100}{\text{body wt.}}$$

$$\text{Glucose space}(\%) = \frac{\text{glucose pool(mg/100 gm)} \times 100}{\text{mean conc. of blood glucose}}$$

Turnover rate(%/hr)

$$= \frac{2.3}{t} \log \frac{\text{S.A. of blood glucose}(t=0)}{\text{S.A. of blood glucose}(t=t)}$$

$$t_{1/2}(\text{hr.}) = \frac{0.693}{\text{turnover rate of glucose}}$$

$$\text{Glucose consumption rate}(\text{mg/hr}/100 \text{ gm})$$

$$= \text{Glucose pool} \times \text{turnover rate}$$

Relative specific activity(R.S.A.), 즉 C¹⁴-포도당에서 기인된 C¹⁴O₂의 총 CO₂ 생산물에 대한 분률의 계산은 다음과 같다.

$$\text{RSA}(\%) = \frac{\text{S.A. of respiratory CO}_2(t=0)}{\text{S.A. of blood glucose}(t=0)}$$

위공식의 0 시간때의 S.A.는 혈중 포도당 및 호흡 CO₂의 S.A.와 시간곡선을 작성하여 보외법으로 구하였다.

Relative glucose disappearance into CO₂(RGDCo₂)

즉 호흡 CO₂로 소실된 포도당의 총포도당 소모물에 대한 분률의 계산은 다음과 같다.

$$\text{RGDCo}_2 = \frac{\text{total CO}_2 \text{ production rate}(\text{mM/hr}) \times \text{RSA}}{\text{total glucose consumption rate} \times 6}$$

즉 위식의 분자는 포도당에서 기인된 CO₂ 생산률을 표시하며 한분자의 포도당은 6분자의 CO₂를 생산하므로 분자를 6으로 나눈 값이 호흡 CO₂로의 포도당의 소모물이 되고 이 값과 총 포도당의 소모물의 비율은 RGDCo₂가 된다.

실 험 성 적

C¹⁴-포도당 용액을 단일주입한 후의 혈장내 포도당 농도는 제 1군에서 75±11 mg %, 제 2군에서 102±15 mg %, 제 3군에서 77±9 mg %로 한냉군인 제 2군에서 상승하였으나 각군에 있어서 실험기간중 포도당 농도의 변

동은 별로 없었다.

각군의 간장 다원질 농도는 제 1군에서 5.3±1.5 mg/gm, 제 2군에서 4.8±1.2 mg/gm, 제 3군에서 7.3±2.2 mg/gm로 한냉군에서 저하하였고 고온군에서는 증가하였다. 혈장 포도당의 S.A.는 시간경과에 따라 지수적(exponential)으로 저하하며 이를 반대수 좌표에 혈중 포도당의 SA의 소실곡선을 그리면 그림 2에서 보는 바와 같이 각군에 있어서 매실험 마다 거의 직선적으로 저하함을 보였다. 이러한 직선관계는 주입한 C¹⁴-포도당이 생체의 glucose pool 내에서 포도당 소모물에 따라 간장으로부터 혈중에 유리되어 나오는 비방사성 포도당으로 희석되는 과정 즉 glucose pool의 교체률(turnover rate)의 역학적 특성(kinetic characteristics)을 보이는 것이며 혈중 포도당 농도가 실험기간중 비교적 일정하였다는 사실로 보아 각군에 있어서 포도당 대사과정이 실험기간중 항정상태(steady state)를 유지하였음을 말한다.

각군에 있어서 매실험마다 포도당 대사과정이 항정상태를 유지하였으므로 혈중 포도당의 S.A.—시간곡선을 기준으로 하여 전술한 바와 같이 생체내에 존재하고 있는 포도당의 양(glucose pool)을 계산하고 제 1차 반응 공식(first order kinetic equation)을 적용하여 포도당의 교체률(turnover rate) 및 포도당 교체률의 반주기(half time, t_{1/2})를 계산한 바 다음과 같은 성적을 얻었다.

제 1표 및 제 2표에서 보는 바와 같이 glucose pool은 제 1군의 대조군에 있어서 8마리의 평균이 15.4±3.0 mg/100 gm, 제 2군의 한냉군에서 10마리의 평균값이

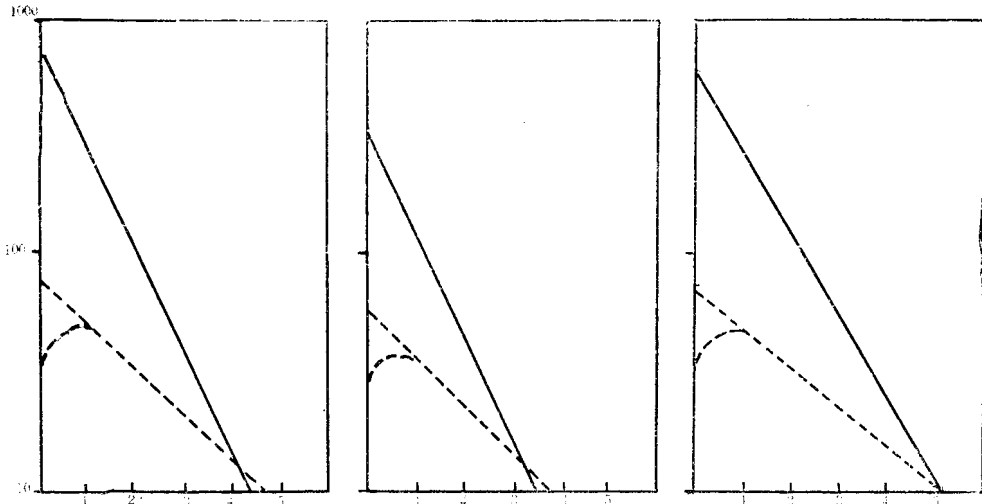


Fig. 2. SA of blood glucose and respiratory CO₂ versus time curve.

Solid line: SA of blood glucose-time curves
Dotted line: SA of respiratory CO₂-time curves
A: First group
B: Second group
C: Third group

Table 1. Glucose pool, glucose space and turnover rate of C¹⁴-glucose(Control group)

Temp °C	Rat No.	Conc of blood glucose (mg %)	Glucose Pool		Glucose space		Turnover rate (%/hr.)	Glucose consumption rate (mg/hr/ 100gm)	t _{1/2} (hr)
			(mg)	(mg/100gm of bw)	(cc)	(cc/100gm)			
First group (20°C)	1	72	30.1	15.1	41.8	20.9	66.7	10.1	1.04
	2	90	26.3	12.2	29.2	13.6	125.5	15.3	0.55
	3	65	26.3	12.0	40.5	18.5	127.1	15.2	0.55
	4	76	36.2	13.9	42.7	16.5	95.8	14.5	0.72
	5	60	43.8	19.6	73.1	32.2	91.1	17.9	0.76
	6	92	35.1	13.0	33.2	14.6	96.6	12.6	0.72
	7	65	36.2	17.4	55.7	26.8	85.8	14.9	0.81
	8	82	42.1	20.1	51.4	24.4	87.9	17.8	0.79
	mean	75	34.5	15.4	46.0	20.9	95.8	14.8	0.74
	S.D	11	6.5	3.0	12.6	6.5	19.0	2.4	0.15

Table 2. Glucose pools, glucose spaces and turnover rates C¹⁴-glucose in each groups

Group	No. of rat	Conc of blood glucose (mg %)	Glucose pool		Glucose space		Turnover rate (%/hr)	Glucose consumption rate (mg/hr/ 100gm)	t _{1/2} (h.r)
			mg	mg/100gm	cc	cc/100gm			
1	8	75 (±11)	34.5 (±6.2)	15.4 (±3.0)	46.0 (±12.6)	20.9 (±6.9)	95.8 (±19.0)	14.8 (±2.4)	0.74 (±0.15)
2	10	102 (±15)	64.5 (±8.5)	28.6 (±3.5)	63.2 (±13.2)	28.0 (±5.0)	98.0 (±8.7)	28.0 (±2.5)	0.71 (±0.07)
3	8	77 (±9)	35.0 (±4.3)	17.2 (±3.1)	45.6 (±4.6)	22.4 (±3.1)	81.6 (±9.8)	13.8 (±1.7)	0.87 (±0.12)

28.6±2.0 mg/100 mg, 제 3 군의 고온군에서는 8 마리의 평균값이 17.2±3.1 mg/gm로 한냉군에서 현저히 증가하고 고온군에서는 대조군과 별 차이가 없었으나 평균 혈중 포도당 농도가 한냉군에 있어서 대조군보다 약 36% 증가하였으므로 포도당의 분포용적(glucose space)은 대조군의 평균값 20.9±6.9%에 한냉군에서는 28.0±5.0%로 약 34%의 증가를 보였다. 그러나 제 3 군의 고온군에서는 22.4±3.1%로 대조군과 비등하였다.

대조군 및 고온군과에서는 포도당 분포용적이 세포외 체액의 크기와 비등한 점으로 보아 생체내 포도당이 세포외체액(E.C.F.)에 편재하고 있음을 보였다. 한편 한냉군에서는 상당한 량의 포도당이 세포내체액에 포도당 상태로 존재하였다.

혈중 포도당의 SA—시간곡선의 기울기(slope)로 glucose pool의 교체율을 계산한 바 (제 1 및 제 2 표) 각군의 평균값을 보면 제 1 군이 95.8±19.0%/hr., 제 2 군에서 98.0±8.7%/hr, 및 제 3 군에서 81.6±9.8%/hr.의 값을 보였다. 즉 각군에 있어서 glucose pool의 교체율에는 별 차이가 없었으나 glucose pool 내에서 교체된 포도당이 생체밖으로 배설되지 않고 생체내에서 소실되었다고 가정하고, 포도당의 교체율을 기준으로하여 각군

에 있어서 포도당의 소모율을 계산한 바 제 1 군에서 14.8±2.4 mg/hr/100 gm, 제 2 군에서 28.0±2.5 mg/hr/100 gm, 제 3 군에서 13.8±1.7 mg/hr/100 gm로 한냉군에서는 glucose pool의 크기가 증가하였으므로 포도당 소실율은 현저히 증가하였다. 즉 외기 온도에 따라 포도당의 소모율이 현저하게 변화하여 한냉 환경하에서 현저히 증가하고 고온하에서 저하함을 보였다.

제 1 차 반응공식을 적용하여 각군에 있어서 glucose pool 내 포도당의 절반이 교체되는데 필요한 시간, 즉 반주기 (t_{1/2})를 계산한 바 제 1 군에서 0.74±0.15 hr, 제 2 군에서 0.71±0.07 hr, 제 3 군에서 0.87±0.12 hr 의 평균 시간이 필요하였으며 모두 1 시간 이내의 값을 얻었다.

포도당의 호흡 CO₂로의 완전 산화과정을 검토하기 위하여 C¹⁴-포도당의 단일주입 후 각군에 있어서 맥실험마다 호흡CO₂를 채취하고 SA를 측정하여 시간에 따르는 호흡CO₂의 SA의 변화를 관찰한 바 그림 2에서 보는 바와같이 C¹⁴-포도당주입 후 한시간 내지 한시간반에 최고 값을 보이며 차차 지수적으로 감소하였다. 이러한 호흡 CO₂의 SA—시간 곡선도 혈중 포도당의 SA—시간 곡선에서와 같이 반대수 좌표에서 직선적으로 저하하였다는 사실은 총 CO₂ 발생률이 실험기간중 비교적 일정하였

Table 3. Conversion of C¹⁴-glucose into respiratory CO₂ (Control group)

Temp °C	rat No.	weight of rat (gm)	Total CO ₂ prod. rate			SA of CO ₂ (t=0)	SA of blood glucose (t=0)	R S A (%)	CO ₂ from glucose		RGDco ₂ (%)
			(mM/ hr)	(mM/hr /100gm)	(mg/hr /100gm)	(cpm/ mgC)	(cpm/mgC)		(mM/ hr)	(mM/hr 100gm)	
Frst group (20° C)	1	200	3.26	1.64	71.5	840	7000	12.0	0.390	0.195	57.8
	2	215	3.12	1.45	63.8	820	8000	10.2	0.318	0.148	29.0
	3	219	3.5	1.60	70.4	950	8000	11.9	0.417	0.189	37.2
	4	259	4.25	1.64	72.2	1100	5800	18.9	0.803	0.310	64.3
	5	227	3.36	1.48	65.3	580	4800	12.1	0.407	0.179	40.0
	6	270	4.78	1.64	77.8	560	6000	9.3	0.445	0.165	39.3
	7	208	2.98	1.43	63.0	800	5800	13.8	0.411	0.198	39.9
	8	210	3.10	1.47	64.9	480	5000	16.8	0.520	0.248	41.7
	Mean	226	3.54	1.56	68.6	811	6300	13.1	0.464	0.204	43.2
	S.D	24	0.60	0.11	4.9	166	1162	3.0	0.319	0.319	11.7

Table 4. Conversion of C¹⁴-glucose into respiratory CO₂ in control group

Group	Number of rat	Weight of rat (gm)	Total CO ₂ prod. rate			SA of CO ₂ (t=0)	SA of blo- od glucose (t=0)	R S A (%)	CO ₂ from glucose		RGDco ₂ (%)
			(mM/ hr)	(mM/hr /100gm)	(mg/ /100gm)	(cpm/ mgC)	(cpm/mgC)		(mM/ hr)	(mM/hr 100gm)	
1	8	226 (±24)	3.54 (±0.60)	1.56 (±0.11)	6.86 (±4.9)	811 (±166)	6300 (±1162)	13.1 (±3.0)	0.464 (±0.14)	0.204 (±0.05)	41.5 (±11.7)
2	10	225 (±26)	4.38 (±0.42)	1.98 (±0.20)	8.63 (±9.0)	590 (±65)	3275 (±383)	18.1 (±1.21)	0.791 (±0.03)	0.353 (±0.04)	37.8 (±5.0)
3	8	206 (±19)	2.67 (±0.24)	1.30 (±0.15)	57.21 (±6.4)	711 (±120)	6113 (±720)	11.7 (±1.9)	0.309 (±0.04)	0.151 (±0.03)	32.8 (±4.4)

다는 사실로 보아 한시간 이후에는 C¹⁴-포도당→C¹⁴O₂로의 산화과정이 포도당의 교체를에서 보는 바와 같이 항정상태를 이루고 있다는 것을 증명하였다.

호흡 CO₂의 SA-시간 곡선에서 보외법으로 C¹⁴-포도당 주입 직후 즉 0시간 때의 호흡 CO₂의 SA를 구하여 혈중 포도당의 0시간 때의 SA와의 비율로 RSA를 계산한 바 제 1군에서는 13.1±3%, 제 2군에서 18.1±1.2%, 제 3군에서 11.7±1.9%의 평균값을 얻었다. 즉 한냉군에서는 총 CO₂ 생산물의 18.1%가 혈중 포도당의 산화과정에서 유리되었으며 대조군보다 약 38%가량 증가하였으나 고온군에서는 도리어 약 10.7% 저하하였다. 한냉군에서는 산화에너지 유리에 포도당의 이용률이 증가하고 고온 환경하에서는 저하함을 보았다. 한편 총 CO₂ 생산물(제 3 및 4 표)을 보면 제 1군에서 1.56±0.11 mM/hr/100 gm, 제 2군에서 1.96±0.2 mM/hr/100 gm, 제 3군에서 1.30±0.15 mM/hr/100gm의 평균값을 얻었고 역시 한냉군에서 대조군보다 약 26% 증가하였고 고온군에서 약 16.7% 저하하였다. 그러므로 포도당에서 유리되는 CO₂ 생산물의 절대량은 한냉군에 있어서 RSA 및 총 CO₂ 생산물이 모두 증가하였으므로 급격히 증가하여 0.353±0.04 mM/hr/100 gm로 대조군보다 약

73%의 증가를 보였다. 반대로 고온군에서는 0.151±0.03 mM/hr/100 gm로 대조군보다 약 26%의 저하를 보였다. 혈중 C¹⁴-포도당에서 유리된 CO₂ 생산물의 절대량과 포도당의 소실률도 relative glucose disappearance (R.G.D.)를 계산한 바 제 1군에서 41.5±11.7%, 제 2군에서 37.8±5.0%, 제 3군에서 32.8±4.4%의 평균값을 얻었다. 소실된 포도당이 호흡 CO₂로의 산화과정에 관여한 분률(RGD)에 있어서 즉 한냉군에서는 RSA, 총 CO₂ 생산물 및 포도당 소실률이 거의 동등로 증가하였기 때문에 대조군과 차이가 없었고 고온군에 있어서 포도당 소실률은 대조군과 비등하였으나 RSA 및 총 CO₂ 생산물이 대조군보다 저하하였기 때문에 RGD 값에 현저한 저하를 보였다.

고찰

외기온도 변화에 따르는 열발생 기전에 있어서 포도당 대사과정의 변화를 종합하면 한냉하에 있어서 첫째 혈당량이 증가하고 간장당원질 농도가 저하하였다. 둘째 포도당의 소실률이 증가하였고, 셋째 CO₂ 생산물이 증가함과 동시에 포도당으로부터의 CO₂ 생산률도 동시에 증가하였다. 일반적으로 혈당량이 한냉시 증가함은 오

래전부터 알려져있고¹⁴⁾ 간장 및 근육당원질이 저하한다는 사실^{15,16)}로 보아 한냉하에서 열발생의 에너지원으로 포도당이 저장원으로부터 예민하게 혈중으로 동원됨을 볼 수 있었다. 실제로 본실험의 성적에서 보는 바와 같이 고온군에서는 혈당량 및 포도당의 분포용적은 대조군과 별 차이가 없었으나 한냉군에서 혈당 및 포도당의 분포용적이 현저히 증가하였으므로 생체내 포도당량 (glucose pool)은 대조군의 약 2배 가량 증가함을 보았다. 포도당의 분포용적은 대조군 및 고온군에서는 세포외액에 비등하였으나 한냉하에서 증가하였다는 사실은 일반적으로 한냉 환경하에서 생체내 세포외액의 크기가 증가한다는 사실^{17,18)}과 부합되며, 한편 포도당의 세포막 투과성이 촉진되어 상당한 양의 포도당이 세포내액에 존재함을 말한다. 이러한 점으로 보아 특히 한냉 자극이 생체내에서 gluconeogenesis를 촉진시키는 인상을 주었다.

둘째로 생체내 포도당(glucose pool)의 교체율을 그림 2의 혈중 포도당의 SA-시간 곡선의 기울기(slope)를 측정하여 비교한 바 고온군에서는 약간 저하하였으나 한냉군에서는 98.0%/hr로 대조군의 95.8%/hr의 값에 비하여 별로 차이가 없었다. 그러나 한냉군에서는 glucose pool의 크기가 대조군보다 약 2배 가량 증가하였으므로 실제로 교체된 포도당의 절대량도 약 2배 가량 증가하였다.

교체된 포도당이 실험기간중 생체밖으로 배설되지 않았다고 가정하면 교체된 포도당의 절대량이 곧 포도당의 소실률이 되고 한냉자극으로 현저히 증가되며 고온하에서는 약간 저하되었다.

각군에 있어서 C¹⁴-포도당을 단일주입한 후 혈중 포도당의 SA는 간에 따라 지수적으로 저하하며 반대수 좌표에서 직선적 관계를 이루었으므로 각군의 포도당교체의 반주기(t_{1/2}) 즉 glucose pool의 절반이 교체되는데 필요한 시간을 제 1차 반응공식에 대입하여 계산한 바 한냉군에서는 대조군과 비슷하였고 고온군에서는 약간 저하하였으나 모두 1시간 이내로 개에서 측정된 값¹⁹⁾보다 빠르며 Depogas 등이 흰쥐에서 얻은 값²⁰⁾과 비등하였다.

이상과 같이 흰쥐에서는 포도당이 다른 동물보다 더 활발하게 생체에서 이용이 되며 특히 외기 온도 변화에 따르는 열발생 기전에 중요한 에너지원으로 예민하게 관여함을 볼 수 있다.

셋째로 열발생 과정의 에너지대사에 포도당이 관여하는 바를 검토하기 위하여 C¹⁴-포도당을 단일주입한 후 매시간마다 호흡 CO₂를 채취하여 SA를 측정할 때 그림 2의 점선곡선에서 보는 바와 같이 호흡 CO₂의 SA는 주입 후 1시간 내외에서 최고값을 보이고 시간에따라 혈중

포도당의 SA의 소실곡선에서 보는 바와 같이 지수적으로 저하하였다. 이는 호흡 CO₂¹⁴⁾로 완전 산화된 C¹⁴-포도당이 생체내 metabolic pool에 기존하고 있는 비방사능 CO₂로 희석되어 초기에는 호흡 CO₂의 SA가 저하하지만 완전히 배설되어 생체내 metabolic pool이 혈중 C¹⁴-포도당과 평형상태를 이루게 되면 호흡 CO₂의 SA값도 최고값을 보이게 되며 혈중 C¹⁴-포도당의 SA저하에 따라 호흡 CO₂의 SA역시 비례적으로 한다고 볼 수 있겠다. 그러므로 동위원소 희석법을 이용하여 0시간 때의 혈중 포도당과 호흡 CO₂의 SA를 그림 2에서 보의법으로 구하여 비율을 구하면 항정상태 포도당 산화과정에 있어서 호흡 CO₂ 내의 혈중 C¹⁴-포도당에서 유래한 CO₂의 분률(fraction) 즉 RSA를 산출할 수 있다. RSA는 한냉군에서 현저히 증가하였고 고온군에서는 약간 저하하였으나 대조군과 큰 차이를 볼 수 없었다. 한냉 환경하에서 열발생의 증가는 일반적 생체내 산화과정의 증가를 초래함은 총 CO₂ 생산률이 증가하였다는 사실로 증명할 수 있으나, RSA가 한냉군에서 증가하였다는 사실은 특히 생체내 산화과정 증가에 관여하는 기질로써 포도당이 중요한 역할을 함을 보았다. 호흡 CO₂로 소실된 포도당의 총포도당 소실률에 대한 분률(RGD)은 각군에서 큰 차이를 보지 못하였다. 즉 포도당의 호흡 CO₂로의 산화율은 포도당 소실률에 비례하여 증감되었다. 이상 실험결과를 종합하여 고찰하면 한냉군에서는 열발생에 화학적 조절작용에 현저한 변동을 일으키며 특히 포도당의 산화 대사과정에 현저한 증가를 볼 수 있었으나 고온군에서는 대조군보다 대사과정에 있어서 큰 차이를 보지 못하였으므로 고온 환경하에서는 화학적 조절작용으로 열발생을 억제하는 것보다 물리적 조절작용으로 열발산을 증대시켜 체온조절을 하는 인상을 주었다.

총괄

흰쥐 26마리를 3군으로 나누어 제 1군은 대조군으로서 외기온도 20°C, 제 2군은 한냉군으로서 4°C, 제 3군은 고온군으로서 33°C를 유지하는 동물항온실을 사용하여 매실험마다 C¹⁴-포도당 3μc를 단일주입한 후 매시간의 혈액 및 호흡 CO₂ 표본을 3시간 동안 채취하여 혈당 및 CO₂ 생산률을 측정하고 각 표본의 방사능을 측정하여 혈중 포도당 및 호흡 CO₂의 SA-시간 곡선을 작성하고 이를 기준으로 동위원소 희석법을 이용하여 glucose pool, 포도당의 분포용적, relative specific activity(R.S.A), relative glucose disappearance(R.G.D.) 및 포도당의 교체율(turnover rate)을 계산하였다. 각군에서 얻은 실험성적은 다음과 같다.

1. 혈당량은 제 1군에서 75±11 mg %, 제 2군에서 102±15 mg %, 제 3군에서 77±9 mg %의 평균값을 얻

있고 실험 직후의 간장 당원질 농도는 제 1 군에서 5.3±1.2 mg/gm, 제 2 군에서 4.8±1.5 mg/gm, 제 3 군에서 7.3±2.3 mg/gm 로 한랭군인 제 2 군에서 혈당량은 증가하고 간장 당원질 농도는 저하하였다. 고온군에서는 혈당량에는 변동이 없었으나 간장 당원질 농도는 증가하였다.

2. 생체내 포도당량(glucose pool)은 제 1 군에서 15.4±3.0 mg/100 gm, 제 2 군에서 28.6±2.0 mg/100 gm, 제 3 군에서 17.2±3.1 mg/100 gm 의 평균값을 얻었다. 포도당의 분포용적(glucose space)은 제 1 군에서 20.9±6.9%, 제 2 군에서 28.0±5.0%, 제 3 군에서 22.4±3.1% 로 한랭군에서 glucose pool 및 glucose space 가 모두 현저히 증가하고 고온군에서는 대조군과 큰 차이를 못 보았다.

3. 각군의 glucose pool 의 교체률(turnover rate)은 제 1 군에서 95.8±19.0 %/hr., 제 2 군에서 98.0%±8.7% /hr, 제 3 군에서 81.6±9.8 %/hr.의 평균값을 얻었고 큰 차이가 없었으나, 교체된 포도당의 절대량 즉 포도당소실률을 각군의 glucose pool 의 차이로 인하여 현저한 변동을 보았다. 포도당 소실률은 대조군에서 14.8 mg/hr/100 gm, 한랭군에서 28.0±2.5 mg/hr/100 gm, 고온군에서 13.8±1.7 mg/hr/100 gm 의 평균값을 보였다.

4. 총 CO₂ 생산률을 보면 제 1 군에서 1.56±0.11 mM/hr/100 gm, 제 2 군에서 1.98±0.20 mM/hr/100 gm, 제 3 군에서 1.30±0.15 mM/hr/100 gm 의 평균값을 얻었고, 이중 포도당이 산화되어 유리된 CO₂(RSA)는 제 1 군에서 총 CO₂ 생산률의 13.1±3.0%, 제 2 군에서 18.1±1.2%, 제 3 군에서 11.7±1.9% 을 계산하였다. 한랭군에서는 총 CO₂ 생산률 및 RSA 가 모두 증가하였으므로 포도당에서 유리된 CO₂ 생산률이 현저하게 증가하였고 반대로 고온군에서는 저하하였다.

호흡 CO₂ 로 소실된 포도당의 총포도당 소실율에 대한 분률(RGD)은 대조군에서 41.5±11.7%, 한랭군에서 37.8±5.0, 고온군에서 32.8±4.4% 로 각군에서 큰 차이가 없었고 포도당의 호흡 CO₂ 로의 산화과정은 포도당의 소실률에 비례하여 변동함을 보였다.

(본 실험을 지도 편달한 남기용 교수와 이상돈 조교수께 감사한다.)

ABSTRACT

Effects of Exposure to Warm and Cold Environments on Metabolism Of C¹⁴-glucose in rats

Wha Suk Lee,

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University, Seoul, Korea.

(Director: Prof. Kee Yong Nam, M.D.)
Assit. Prof. Sang Don Rhee, M.D.)

The role of C¹⁴-glucose in energy metabolism of rats were studied in twenty six rats under warm and cold environment. Rats were kept in a constant temperature animal chamber of which temperature was maintained at 20°C in the first control group, the second group animals were kept at 4°C and the third warm acclimated group animals were kept at 33°C.

In every run of experiment, hourly blood and respiratory CO₂ samples were collected after single injection of C¹⁴-glucose. Bloods gas samples were analyzed for blood sugar levels, total CO₂ production rates and their radioactivities.

On the basis of specific activities(SA)-time curves of blood glucose and respiratory CO₂ in which both SA decreased exponentially with time, glucose pools, glucose spaces, relative specific activities, turnover rates of glucose pool and relative glucose disappearance(RGD) were calculated by isotope dilution method in each group.

The following data were obtained.

1. Average blood sugar level was 75±11 mg % in the first group, 102±15 mg % in the second group and 77±9.0 mg % in the third group. The concentrations of liver glycogen averaged 5.3±1.2 mg/gm in the first group, 4.8±1.5 mg/gm in the second group and 7.3±2.3 mg/gm in the third group, respectively.

In the cold acclimated group, blood sugar level was elevated and concentration of liver glycogen was decreased compared with the control group.

However, there were no remarkable differences in the blood sugar level and concentration of liver glycogen between control and warm acclimated group.

2. Average glucose pool size was 15.4±3.0 mg/100 gm in the first group, 28.6±2.0 mg/100 gm in the second group and 17.2±3.1 mg/100 gm in the third group. Glucose space in each group was 20.9±6.9 % in the first group and 28.0±5.0 % in second group and 22.4±3.1 % in the third group, respectively.

Values in glucose pool and glucose space were remarkably increased in the cold acclimated group. However there were little differences between warm acclimated group compared with control group.

3. There were little differences in the turnover rates of glucose pools between each group, showing 95.8±19.0 %/hr in the first group, 98.0±8.7%/hr in the

second group and 81.6 ± 9.8 %/hr in the third group.

However, glucose consumption rate in the cold acclimated group increased remarkably because of their larger pool size of glucose.

4. The total CO₂ production rate was a mean of 1.56 ± 0.11 mM/hr/100 gm in the first group, 1.96 ± 0.2 mM/hr/100 gm in the second group and 1.30 ± 0.15 mM/hr/100 gm in the third group. Relative specific activities(RSA) which represent the fraction of CO₂ derived from glucose to total CO₂ production rate averaged 13.1 ± 3.0 % in the first group, 18.1 ± 1.2 % in the second group and 11.6 ± 1.9 % in the third group.

The CO₂ delivery rate from glucose or oxidation of glucose in the cold acclimated group was remarkably increased because of increases in both values of total CO₂ production rate and RSA. On the other hand, oxidation rate of glucose was decreased in the warm acclimated group.

The relative glucose disappearances into CO₂ (RGD) which are the fractions of glucose oxidized into respiratory CO₂ to total glucose consumption rates were calculated mean of 41.5 ± 11.7 % in the control, 37.8 ± 6.5 % in the cold acclimated group and 32.8 ± 4.4 % in the warm acclimated group.

From the data of RGD in each group, rates of glucose oxidation were proportionately increased with glucose disappearance rates.

REFERENCES

- 1) Kramer, K.: *Chemical heat regulation in extreme cold.* *Klin. Wschr.* 22:242, 1943.
- 2) Sarzana, G.: *On energetic material utilized by the pigeon in its defense against lowering of temperature(In Italian).* *Arch. Fisiol. Fir,* 38:514, 1938.
- 3) Dontcheff, L., and Schaeffer, G.: *Protein are not utilized in the reflex thermogenesis of rewarming.* *C. rend. Soe. biol.,* 127:1294, 1938.
- 4) Samaras, K.: *The influence of cold on carbohydrate metabolism.* *Zschr. ges. exp. Med.* 106:510, 1939.
- 5) Eröz, K., Öezer, F. and Winterstein, H.: *Blood sugar and liver glycogen of cooled animal.* *Arch. internat. Pharm, dyn.,* 88:63, 1951.
- 6) Staudinger, H., and Haenel Immendörfer: *The carbohydrate content under the influence of cold (In German).* *Beit, Path, Anat,* 109:409, 1944.
- 7) Rossorm: *V.Change in blood sugar level in experimental hypothermia.* *Ann. ital, chir.* 25:124, 1948.
- 8) Fuhman, F.A. and Crismon, J.M.: *The influence of acute hypothermia on the rate of oxygen consumption and glycogen content of liver, and on blood glucose.* *Am.J. Physiol.* 149:552, 1947.
- 9) Adolph, E.F.: *oxygen consumption of hypothermic rats and acclimatization to cold.* *Am. J. Physiol.* 161:359, 1950.
- 10) Truka, J.: *Blood lactate and external temperature.* *Magy, orv. arch,(Hungarian).* 4:139, 1940.
- 11) Somogyi, M.J.: *A new reagent for the determination of sugars.* *Biol. Chem.* 1960:61, 1945.
- 12) Nelson, N.J.: *Aphyotometric adaption of the Somogyimethod for the determination of glucose.* *Biol. Chem.:* 153:375, 1944.
- 13) Good, C.A. Kramer, H., and Somogyi, M.J.: *The determination of glycogen.* *Biol. Chem.* 100:485, 1933.
- 14) Ramazotti, P.: *Behavior of Glycemia in experimental cooling(Italian).* *Gior. Clin. med.* 25:76, 1944.
- 15) Baker, D.G., and Sellers, E.A.: *Carbohydrate metabolism in the Rat Exposed to a Low Environmental Temperature.* *Am. J. Physiol.* 174:459, 1953.
- 16) Vaughan, D.A., Hannon, J.P. and Vaughan, L.N.: *Associated Effects of Diet, Environmental Temperature and Duration of Exposure on the Major Constituents of the Livers of Rats.* *Am. J. Physiol.,* 194:441, 1958.
- 17) Depogas, F. and Masironi, R.: *Body glucose as fuel for thermogenesis in the white rat exposed to cold.* *Am.J. Physiol.,* 199:1051, 1960.
- 18) Depogas, F.: *Can, J.Biochem, Physiol,* 37:285, 1959.
- 19) Pak, J.I.: *Metabolism of C¹⁴-glucose in the Dog.* *Seoul J.Med,(Korea).* 1:301, 1961.
- 20) Depogas, F.: *Body glucose as fuel in white rats exposed to cold. results with fasted rats.* *Am. J. Physiol.* 202:1025, 1962.
- 21) Steel, R., Wall, S., De Bodo, R.C. and Altzular, N.: *Measurement of size and turnover rate of body glucose pool by the isotope dilution method.* *Am. J. Physiol.,* 157:15, 1956.