

골 흡수와 Citrate 대사

—Bone Resorption and Citrate Metabolism—

서울대학교 치과대학 생화학교실

정 태 영

서 려

골을 파괴하는 세포들 특히 osteoclast는 수증의 내분비선의 조절을 받는다.

Gaillard(1959), Goldhaber(1960)등에 의하면 parathyroid hormone은 직접 osteoclast에 자극을 하여 골 흡수가 일어날 수 있는 것을 실험적으로 관찰하였다. 또한 Belanger(1966)등은 parathyroid hormone이 osteocyte의 골분해작용을 조절한다고 하였다.

Copp et al.(1962, 1967)등은 혈액내 Ca양을 저하시키는 calcitonin을 포유동물의 thyroid에서 발견하였고 하등동물의 ultimobranchial gland에서 발견하였는데 이 내분비물질은 골과피력을 감소시키며 혈액내 Ca양을 저하시키지만 이의 정확한 역할은 hypercalcemia의 방지나 골의 유지를 하는데 관여한다는 것은 아직도 명확치는 않다.

Irving(1970)은 parathyroid hormone이나 calcitonin이 치주질환에서 골번화에 관여한다는 것은 있음직하지 않다고 하였다. 왜냐하면 이들의 작용은 전신적인 것이 아니라 국소적인 것은 아니기 때문이다. 그래서 건강한 치조골이 다른 골보다 더 이들 내분비물질에 민감하게 작용한다거나 치주질환시 parathyroid hormone작용이 증가된다는 것은 근거가 없다고 하였다.

Goldhaber(1965)는 heparin이 그 자체는 골 흡수와 직접관계가 없으나 parathyroid hormone의 cofactor로서 작용한다고 하였는데 골 흡수를 이르기에는 충분한 양이 parathyroid hormone이 존재하여도 국소적으로 heparin양이 증가하면 이 hormone작용을 증가시키는 것을 치주질환시 발견하였다.

또한 골흡수에 관여하는 화학적인 변화는 collagenase, acid phosphatase등에 의해 일어난다는 보고등이 있고

citric acid와 lactic acid가 무기상의 용해를 이끈다는 것이 알려져 있는데 citric acid와 parathyroid hormone과의 관계를 Hartles()가 보고하고 있다.

골내의 Citrate Fraction의 성상

Armstrong과 Singer(1956)는 일부의 골 citrate만이 교환될 수가 있고 골격에만 축적될 수 있다고 하였다. 왜냐하면 hydroxyapatite가 생리적수소이온농도에 서만 citrate와 친화력이 크기 때문이다. 또한 조직액의 citrate농도는 이 골격에 축적하기에는 충분한양이 함유됨을 관찰하였다.

Hartles와 Leager(1960)는 골이나 상아질이 회석산으로 처리되면 광물질, citrate와 몇몇의 질소화합물이 용해됨을 관찰하였는데 이 용액을 alkali로 하면 광물질과 citrate가 상호침전(coprecipitation)된다. 그러나 calcium이 oxalate나 sulfate와 같은 약간 산성수소이온농도에서 침전될 때 citrate만이 용액내에 남게된다. 그러므로 골의 석회화시기에 존재하는 어떤 citrate도 생리적 pH치에서는 골에 결합된다.

Citrate Fraction의 성상

정상혈청내의 citrate는 200—500mg%로서 비교적 안정된 농도를 신장에 의해 유지되고 있다. 신장은 순환혈액에서 노에 직접 배설하는 것이 아니라 이를 신진대사시켜 제거하는 것이다. Martenson(1940), Freeman(1960) 등은 개에서 양측신장을 절제후에 혈청 citrate양의 증가를 관찰하였으나 노관결찰은 이런 증가를 보지못함을 관찰하였다. citrate를 정상개에 주사 후 3시간 이내에 순환혈액에서 소실하고 노관결찰후는 약간 오랜기간 지속되나 양측신장절제후 혈청 citrate는

citrate주사후 8시간 까지도 증가됨을 관찰하였다. 이런 결과는 개에서 신장이 순환혈액내의 citrate를 대사하는 좋은 예이다.

Freeman과 Chang(1950)은 부갑상선절제후는 serum 내 calcium과 citrate의 감소를 관찰하였고 Steenbock과 Bellin(1953)은 실험적으로 vitamin D 결핍을 이르게 할 때 calcium과 citrate의 농도가 감소됨을 관찰하였다 그후 Freeman(1956)은 parathyroid extract를 투여하여 일어나는 hypercalcemia는 serum calcium이 vitamin D 투여에 의해 증가될때 보다 blood citrate가 저하한것을 관찰하였다.

골대사에서 citrate의 역할

골은 정상구분으로 citrate를 함유하고 있는데 골의 citrate양은 영양학적, 내분비학적인 인자(특히 vitamin D, parathyroid hormone)에 의하여 변화가 일어날 수 있다. 이 두 인자가 주로 골격과 그 주위환경사이에 존재하는 복잡한 역학적 평형상태를 유지하는데 관여하고 있는 것이다.

Neuman과 Dowse(1961)은 citrate를 너무 과대평가하는 경향이 있어 골내의 전체적인 유기산생산에 주의를 기울이는 경향으로 관찰하였는데 vitamin D는 pyruvate와 oxaloacetate에서 citrate형성을 하는데 필요한 보조인자의 합성을 돕거나 활성화 시키는 역할을 하는 것으로 추측하였다.

이는 Tulpule와 Patwardhan(1954)가 실험적으로 vitamin D결핍을 이룬 동물들의 연골은 pyruvate를 산화(NAD-dependent)를 할수 없음을 관찰하였고 또한 Rai hä와 Forsander(1952)는 vitamin D와 thiamine pyrophosphate(coccarboxylase)의 인산화물 촉진시키는 것을 관찰하였다. 즉 이들은 생체에서 vitamin D가 골의 citrate생산을 촉진시키는 것을 증명하게 되었다. 이런점으로 보아 vitamin D의 대사상의 효과는 NAD나 coccarboxylase와 같은 보조인자의 합성을 촉진시키는 것으로 추측할 수 있게 되었다.

또한 Neuman과 Neuman(1959)은 parathyroid hormone은 pentose oxidation shunt와 TCA cycle의 citrate에서 isocitrate를 통해 α -ketoglutarate로 되는 과정에서 NADP dependent reaction을 억제하여 골내의 citrate의 양을 증가시킨다고 하였다.

이런 관점을 지지하는 것으로 Laskin과 Engel(1956)은 parathoid hormone으로 처리한 동물에서 골내의 산소섭취량이 저하됨을 관찰하였으며 Hekkelman(1961)은 isocitrate dehydrogenase의 활성이 현저히 감소함을 실험적으로 관찰하였다.

이상을 요약하면 vitamin D는 citrate생산을 촉진시키시고 parathyroid hormone은 citrate의 대사를 억제하고 또한 NAD-dependent pentose oxidation shunt를 억제하여 pyruvate의 생산을 증가시켜 직접 Embden-Meyerhof glycolytic pathway로 향하게 한다.

생체실험에서 골 citrate의 축적양은 vitamin D 투여량이 더욱 많이 축적한다. parathyroid hormone투여는 골의 citrate양이 증가를 가져오나 부갑상선절제후에 골의 citrate양은 현저한 감소를 이르지 않는다.

Harrison과 Fraser(1960) 등은 정상보다 적은 Ca를 투여한 백서에서 parathyroid gland가 비대됨을 보고하였는데 이때 parathyroid gland는 정상보다 적은 혈액 Ca를 올리기 위해 더욱 심하게 자극하기 때문이다.

결 론

결론적으로 vitamin D와 parathyroid hormone은 골흡수를 촉진시키는 것은 잘 알려져 있는데 이들은 골내의 citrate생산을 촉진시키는 작용을 한다. 그래서 citrate의 존재와 관련하여 골흡수를 이룰수 있는가를 생각하여 볼때 citrate함성은 극소적으로 수소이온농도의 증가를 이룰수 있어 골내의 무기물을 용해하며 또한 citrate ion은 calcium과 chelator가 될수 있는 것이다.

참 고 문 헌

Armstrong, W.D., and Singer, V. (1956) In „Bone Structure and Metabolism, Ciba Foundation Symposium(G.E.W. Wolstenholme and C.M. O'Connor, eds) p. 103, Little, Brown, Massachusetts.

Belanger, L.F., Semba, T., Tolnai, S., Copp, D.H., Krook, L., and Gries, C. (1966) Calcified Tissues (Fleisch, H., Blackwood, J.J., Owen, M., and Fleisch-Ronchetti, M.P., eds.) p. 1, New York: Springer Verlag.

Copp, D.H., Cockcroft, D.W., and Kueh, Y. (1967) Science, 158, 924.

Coop, D.H., Cameron, E.C., Cheney, B.A., Davidson, A.G.F., and Henze, K.G. (1962) Endocrinology, 70, 638.

Freeman, S. (1960) In „Bone as a Tissue, (Rodahl, K., Nicholson, J.T., and Brown, E.M., eds) p. 314, McGraw-Hill, New York.

Freeman, S., and Chang, T.S., (1950) Am. J. Physiol. 160, 341.

- Gaillard, P.J., (1959) *Develop. Biol.* 1, 152.
- Goldhaber, P. (1960) In „Calcification in Biological Systems,, (Sognaes, R.F., eds.) Publication No. 64, Washington, D.C.: Amer. Ass. Adv. Sci., p. 349.
- Harrison, M., and Fraser, R. (1960) *J. Endocrinology*, 21, 197.
- Hartles, R.L. (1964) In „Advances in Oral Biology,, Vol. I (Staple, P.H.) p. 225, Academic Press, New York.
- Hartles, R.L., and Leaver, A.G. (1960) *Arch. Oral Biol.* 1, 297.
- Hekkelman, J.W. (1961) *Biochem. Biophys. Arch.* 47, 426.
- Irving, J.T., Helley, J.D., and Weinstock, M. (1968) In „Resorption of Labelled Bone,, (Mil Haud, G., Owen, M., and Blackwood, H.J.J. eds.) p. 353, Les Tissues Calcifies, Paris: Societe d' Edition d'Enseignement Superieur.
- Laskin, D.M., and Engel, M.B. (1956) *A. M. A. Arch. Pathol.* 62, 296.
- Martensson, J. (1940) *Acta Rhysiol. Scand.*, 1 (Suppl. 2), 37.
- Neuman, W.F., and Dowse, C.M. (1961) In „The Parathyroids,, (Greep, R.O., and Talmage, R.V., eds.) p. 310, Thomas. Springfield, Illinois.
- Neuman, W.F., and Neuman, M.W. (1958) „The Chemical Dynamics of Bone Mineral,, Univ. of Chicago Press, Chicago, Illinois.
- Räihä, C.E., and Forsander, O. (1952) *Science*, 115, 242.
- Steenbock, H., and Bellin, S.A. (1953) *J. Biol. Chem.* 205, 985.
- Tulpale, P.G., and Patwardhan, N.N. (1961) *Biochem. J.* 58, 61.

◇ 各種齒科機材一切具備

賣買 · 修理 · 配達

◇ 地方注文歡迎

京 南 齒 科 商 社

서울 永登浦區 永登浦 2洞 16番地

電 話 (62) 7347