

# 家禽生化學的 最近의 發展： 脂肪肝 및 腎臟肥大症

池 奎 萬 譯  
(高麗大學校 農科大學)

## Recent Advances in Avian Biochemistry: The Fatty Liver and Kidney Syndrome<sup>1)</sup>

Chee Kew Mahn  
Korea University

Donald W. Bannister

1) International J. of Biochemistry, 1979, Vol. 10, pp. 193-199.

### 序 論

家禽의 生化學的機轉에 대한 연구는 아직도 다른 분야의 연구에 비해 많이 뒤떨어져 있지만, 中間代謝의 주요過程들이 哺乳動物의 것과 本質的으로 매우 類似하다는 정도는 알려져 있다. 家禽과 哺乳動物 사이의 중요한 生化學的 差異點들에 대해서 최근의 總說(Pearce, 1977)에서 자세히 다루졌으며 여기서는 그중 두가지에 대해서만 간단히 언급코자 한다.

첫째로, 鳥類는 哺乳動物에 비해 血液內 葡萄糖(glucose)의 함량이 두세배 정도 높으며, 이糖은 주로 血漿(plasma)에 모여있다. 이와같이 血糖의 농도가 높은(10~15mm)이유는 아직 알려져 있지 않다. 한가지 可能한 설명은 鳥類는 視力이 매우 좋아야 하며, 그 이유때문에 網膜에서의 糖의 이용능력이 발달되어야 하며, 따라서 進化過程中에 이에 대한 適應이 생겨 血糖의 농도가 높아졌으리라는 것이다.(Krebs, 1972).

두번째 주요한 차이는 鳥類에서는 대부분의 脂肪合成作用(lipogenesis)이 肝臟에서 일어난다는 것이다. O' Hea 와 Leveille(1969)은 병아리에서 脂肪酸合成의 90~95%가 肝에서 일어난다고 하였으며, 이와같은 사실들이 비둘기(Goodridge & Ball, 1967)와 오리(Evans, 1972)에서도 보고 되었다. 이런 발견들은 脂肪生産에 관여하는 酵素들의 作用이 肝에서 높고, 脂肪組織(adipose tissue)에서는 낮다는 보고들과 一致한다.(Goodridge, 1968 a, b; Goodridge & Ball, 1966). 반면에 새앙쥐, 쥐 및 원숭이에서는 대부분의 脂肪 합성作用이 肝이 아닌 脂肪組織에서 일어나나(Jansen et al., 1966), 사람에서는 오히려 鳥類와 비슷하다(Shrago et al., 1971). 따라서 脂肪合成에서의 相異點이 鳥類에만 국한된 것은 아니며, 이러한 차이점이 脂肪合成作用을 조절하는데 生理的으로 중요한 意味가 있는것 같진 않다.

이 總說의 제한된 紙面관계로 主題를 좁혀서 脂肪肝 및 腎臟肥大症(以下 FLKS로 略함)에 관한 研究의 最近의 발전에 대해서만 언급코자 한다. 그

이유는 이 症勢에는 炭水化合物과 脂肪의 代謝作用中 여러가지의 非定常的인 단계들이 관련되며, 또한 이것은 營養과 環境의 相互作用으로 인해 발생 할 수 있는 여러 現象中 매우 드문 例이기 때문이다.

### FLKS의 歷史的 및 營養學的 考察

FLKS는 Laursen-Jones(1971)에 의해 개괄적으로 調査된바 있으며 이 증세의 발견과 臨床的 症勢에 대한 자세한 것은 그의 發表文을 참고하기 바란다. 이를 略述하자면, 3~5週齡의 건강한 병아리가 갑자기 無氣力해지며, 症勢가 나타난지 대체로 24時間內에 죽게된다. 死後檢屍는 거대한 脂肪肝과 腎臟을 보여주며, 여기에서 이 증세의 이름(FLKS)이 由來되었다.

이 症狀에 대한 자세한 組織病理學的 연구결과(Hemsley, 1965; Riddle et al., 1971; Siller & Wight, 1976; Wight, 1975a; Wight & Siller, 1975) 들은 肝臟, 腎臟, 心臟 및 筋肉, 消化管, 自律神經系統의 神經節, 中樞神經계 등을 포함한 여러다른 組織들에서 脂肪의 광범위한 浸潤을 보고하였다. 이들 組織中 어느것에서도 化膿性이거나 退行性的인 변화는 보이지 않았고, 다만 副腎髓質에서만 catecholamine이 枯竭되었다(Wight, 1975b).

최근에 와서 이 症勢의 商業的 重要性 때문에 많은 사람이 關心을 보였으며, 뿐만아니라 FLKS는 그 自体가 학문적으로도 흥미있는 現象이어서, 이것의 病理에 대한 연구가 집중되었고, 그 결과 많은 것을 알게 되었다. 연구의 初期 단계에서 부터(Blair et al., 1969; Ridale et al., 1971) FLKS의 주요한 要因이 飼料임을 알게 되었으나, 첫번째의 주요단계는 Whitehead & Blair (1974a)에 의해 발견되었다. 이들은 小麥의 함량이 높고, 脂肪量과 蛋白質의 수준이 낮은 飼料를 사용하여 이 症狀에 의한 死亡率이 20% 정도로 높게 나타남을 보였으며, 이로인해 비로소 體系化된 실험의 實施가 가능케되었다. 또다른 하나의 계기는 Stress, 특히 短期間의 節食이 FLKS를 촉진시킨다는 실험결과였으며(Whitehead et al., 1975), 이로써 실험이 더욱 쉬워지고, 그 結果를 豫見할 수 있게 되었다. 여기서 또한 단계의 진보가 이루어졌는데, Hemsley (1973)가 食水에 糖蜜을 첨가하여 이 증세에 의한 폐사를 防

止하였고, 이는 그 食水內의 糖分함량 때문이 아니라는 것을 보고 하였다. 그러나 무엇보다도 영양학적 見地에서의 주요한 돌파구는 사료에 biotin을 첨가하여 FLKS에 의한 致死를 사실상 防止할 수 있다는 발견이었다(Payne et al., 1974; Whitehead & Blair, 1974b; Whitehead et al., 1976b).

### FLKS와 포도당合成作用(gluconeogenesis)

FLKS에 대한 生化學的 研究의 初期단계에서 이미 밝혀진 사실은 血中 포도당의 含量이 매우 낮으며, 이는 아마도 肝에서의 糖合成作用이 제대로 이루어지지 않기 때문이라는 것이다.(Bannister et al., 1975a).

現時點에서는 낮은 血糖含量이 致死의 유일한 원인은 아니겠지만, 하나의 主因으로 제시되고 있다. 이 提案은 試驗管內에서의 (in vitro) 실험결과 얻어진 것이나 後에 [2<sup>3</sup>-H] glucose를 사용한 生体内 (in vivo) 실험에서도 포도당의 合成과 体内 축적량 모두가 감소된 것이 확인되었다(Balnavé et al., 1977c).

Bannister (1976a)는 FLKS에 걸린 병아리에 biotin을 투여하여 lactate로부터의 糖生産能力을 회복시켰으며, 또한 試驗管內의 실험에서도 같은 효과를 기대할 수 있음을 보였다. 그 후 곧 이어 Bannister (1976b)는 肝切片 (liver slice)의 短期間培養方法에 의하여 그러한 회복이 Pyruvate carboxylase (EC 6.4.1.1) 활성의 증가와 연관있으며 蛋白質의 生産과는 無關함을 보였다. 그런데 非活性 狀態의 효소 (apoprotein)이 존재하며, biotin이 Pyruvate-carboxylase의 助酵素인 것을 보아 위에서 관찰된 결과는 biotin의 결핍을 말해주는 것이다. 따라서 이와같은 生化學的 증거는 FLKS가 이 비타민이 결핍된 사료에서 緣由된다는 營養學的인 발견과 잘 일치되고 있다. 그러나 아직도 이 病에 감염된 병아리에서 biotin의 一般的 결핍증세, 즉 不良한 成長과 羽毛발육, 皮膚炎과 脚弱症 (Perosis) 등이 나타나지 않으며 反面에 FLKS의 症勢가 너무 급작스럽게 나타나는 것 등은 설명하기 힘들다.

따라서 이것은 FLKS가 단순한 biotin의 결핍 이상의 복잡한 것이며, 이 症狀의 出現에는 다른 營養的 變異들이 關係하는 것을 뜻한다. 한 假說에 의하면 이 病에 감염된 병아리는 卵에서 부화되어 나올때 부터 新陳代謝에 어떤 잘못이 있으며, 이것

이 飼料의 어떠한 不均衡된 상태에 의해 점차 深化되어 드디어 3~5週齡時에 나타나는 臨床的 症勢가 이 病의 最終단계라는 것이다. 이 假說을 뒷받침하는 증거는 Bannister (1976 b)에 의해 제시되었는데, 그는 biotin과는 無關하지만 糖合成作用에 관여하는 二個의 酵素, 즉 glucose - 6 - phosphatase (EC3. 1. 3. 9)와 phosphoenolpyruvate carboxykinase (EC4. 1. 1. 32)의 酵素作用이 이 病에 걸린 병아리에서 매우 낮은 것을 발견 하였다. 이 發見은, 비록 효소들의 活性이 臨床的 증상이 나타난 以後에 低下된 것인지 확실치 않지만, 糖合成 능력의 低下가 매우 광범위한 것임을 뜻한다. 더욱 확실한 증거는 濠州의 學者들 (Hood et al., 1976 ; Pearson et al., 1976)에 의해 제시되었다. 그들이 報告한 肝臟肥大症 (hepatomegaly)의 경우 肝組織內的 Pyruvate - carboxylase의 活性이 저하되었고, 반면에 Acetyl-CoA Carboxylase (EC6. 4. 1. 2)와 malate dehydrogenase (EC1. 1. 1. 40)의 활성은 증가 하였으며 long-Chain 脂肪酸의 不飽和度 높아졌다. 이런 관찰들은 뒤에서 더 充分히 검토하겠다.

이외에 飼料內的 다른 要因들이 관련되어 있다는 것이 아주 분명히 제시된 것은 아마 Whitehead et al (1976a)의 실험결과인 것이다. 그들은 biotin의 함량이 낮은 飼料에서 蛋白質과 脂肪의 比率를 변경시켜서, 즉 高蛋白, 低脂肪飼料를 급여할 때 FLKS의 발생율이 매우 낮은 반면 biotin의 一般的인 결핍 증세는 매우 현저히 나타났으며, 반대로 低蛋白, 低脂肪 사료에서는 biotin의 일반적 결핍 증세는 약간 나타나고, 오히려 FLKS에 의한 致死率이 매우 높아짐을 보였다. 이와같이 중요한 사료 성분의 量的인 변화가 biotin 결핍증의 발생에 뚜렷한 영향을 미칠수 있다는 事實은 이 비타민의 生化學에 새로이 開拓할 分野를 제시하였다. 그러나 biotin을 함유하고 있는 酵素들 사이에 이 비타민의 분배가 어떻게 이뤄지고 있는지는 아직 잘 모르고 있다.

低脂肪飼料가 家禽에서 肝의 脂肪合成作用을 촉진 한다는 것과 (Leveille et al., 1975), FLKS가 biotin에 예민하게 反應한다는 報告는, 이 病에 의한 敏感性이 두개의 酵素(acetyl CoA carboxylase와 Pyruvate carboxylase)간의 biotin에 대한 경쟁에서 유래될 수 있음을 意味한다.

Acetyl CoA Carboxylase가 Cytoplasmic 효소가

기 때문에 Mitochondria' 내에 있는 Pyruvate carboxylase 보다 이 비타민을 더 손쉽게 획득할 수 있다는 주장이 있다 (Balnave et al., 1977b ; Bannister & Evans, 1974 ; Whitehead et al., 1976a). Biotin의 一般的인 결핍증에 대한 初期의 연구 결과들은 이런 주장과 一致한다. 즉 쥐나 병아리에서 肝의 acetyl CoA Carboxylase는 Pyruvate Carboxylase 보다 biotin의 결핍에 대해 더 잘 저항 하고 있다. (Achuta munth & Mistry, 1972).

두번째로 고려되어야 할 점은 FLKS의 임상적 상태가 그 以前의 상태로 부터 어떻게 그와같이 갑자기 나타날 수 있는나 하는 것이다. Hood 등 (1976)은 肝內的 biotin함량과 Pyruvate carboxylase의 활성이 낮아질 때 이 病의 증세가 악화되며 이때에 약간의 stress만 있어도 Pyruvate의 代謝作用의 여러 단계들이 기능을 완전히 상실케 된다고 추측하였다. (정상적 상태에서는 Pyruvate는 Pyruvate - carboxylase를 통하여 포도당으로 전환된다). 그들은 또한 病에 감염된 병아리에서 나타나는 肝肥大症은 臨床 증세의 以前단계에서 나타나는 반응으로, 이는 Pyruvate를 소모시키기 위하여 脂肪酸合成作用이 증가되어야 하기 때문에 생긴다고 주장한다.

그러나 이 說明은 대사작용의 기능이 갑자기 상실되는 機轉에 대해 명확하게 언급하지 않고 있다. 최근에 와서 이 문제는 더욱 복잡해 졌는데 그이유는 正常수준의 血糖을 갖고있는 건강한 병아리에서 Pyruvate carboxylase의 활성이 FLKS에 걸린 병아리에서 만치 낮은 것이 발견되었기 때문이다. (Whitehead et al., 1978). 이 연구자들도, Hood 등 (1976)과 마찬가지로, Pyruvate carboxylase의 낮은 활성과 더불어 肝이 비대해 있는 것을 보고하였다. 그러므로 FLKS의 臨床증세 이전단계의 병아리들은 Pyruvate carboxylase에 의한 포도당의 합성이 불가능함에도 불구하고 포도당의 体内平衡 상태 (homeostasis)를 유지할 수 있는 것으로 보이며, 그리고 이 효소의 활성을 더욱 감소시키는 것 이외의 어떤 다른일이 발생하면 이때에, 비로서 임상 증세가 나타나기 시작함에 틀림없는 것 같다.

임상증세의 출현에 關係할 가능성이 있는 것이 몇가지 있으며, 그들이 生體에서 나타나기 쉬운 순서대로 간단히 설명코자 한다. 포도당 합성의 한 주요단계를 차단하였을 때 병아리는 그의 血糖농도

를 유지 하기 위하여 肝에 저장된 glycogen에 주로 의존하게 된다. FLKS에 예민하게 되는 나이에 도달하면 이 병아리들은 비교적 低水準의 glycogen을 갖게되며 (Pearce & Brown, 1971), 따라서 肝 비대증은 Pyruvate를 糖合成과정 以外の 통로를 통하여 소모시킬 필요성에 의해서, 또한 그에 못지않게 glycogen의 저장량을 증가시키려는 노력에 대한 반응으로써 나타나는 것으로 볼 수 있다. 本人의 실험실에서는 최근에 이러한 측면을 연구하기 시작하였고, 그림 1. 은 정상적인 병아리에서 단기간의 飢食에 의해 glycogen의 소모가 얼마나 빨리 일어나는가를 잘 보여 준다 (D. W. Bannister, M. E. Cleland and C. C. Whitehead, 未發表된 것임). 따라서 다만 몇시간이라도 飢食시킨 병아리는 짧은 시간내에 포도당 합성과정을 통하여 血液內 포도당의 농도를 유지하려고 한다. 그러나 Pyruvate-carboxylase의 활성이 매우 낮은 병아리는 그렇게 할 능력이 없기 때문에 FLKS가 나타난다. 아마 이와같은 stress에 의한 逆効果는 ホル몬의 상태변화 (Catecholamine의 분비) 나 혹은 신경자극에 의한 肝저장 glycogen의 급속한 소모에 기인할지도 모른다. Bannister와 Cleland (1977)에 의해 보고된 다른 하나는 감염된 병아리의 肝切片을 사용한 실험에서 Pyruvate carboxylase의 작용과 아무런 관련이 없는 前驅物質로부터의 포도당 합성능력도 떨어진다는 것이다. 그들은 fructose, mannose 및 D-glyceraldehyde로부터의 포도당 합성이 정상 병아리의 40-50%에 불과한 것을 발견하였고, 이것은 glucose-6-Phosphatase의 활성이 正常인 경우의 약 40%정도에 불과하기 때문이라고 하였다. 포도당 합성과정에서 反應속도를 조절하는 (rate-limiting) 여러 효소들의 현저한 活性저하가 또한 FLKS의 임상증상이 나타나는 단계로의 전환에 관련될 수도 있다. 그러나 生理學的으로 보아 관련성이 더 많은 前驅体인 glycerol을 사용했을때 糖合成작용의 억제가 더욱 심하였고 (正常의 4%), 이것을 glycerol-Kinase와 glycerol-3-phosphate dehydrogenase (EC 1.1.1.8)의 低下된 活性 때문에 설명할 수 없는 것 같다. 이때 肝의 中間代謝物質中 lactate의 함량이 높아졌으며, 이는 결과적으로 細胞 內형질 내의 [NAD<sup>+</sup>]/[NADH]의 비율을 감소시킬 것이다. 따라서 內형질 내에서 이 還元力 (reducing power)의

증가는 다음의 反應式을 왼쪽으로 치우치게 하여 glycerol로부터의 糖合成작용을 더욱 억제하게 될 것이다 : glycerol-3-phosphate + NAD<sup>+</sup> → dihydroxy acetone Phosphate + NADH + H<sup>+</sup>

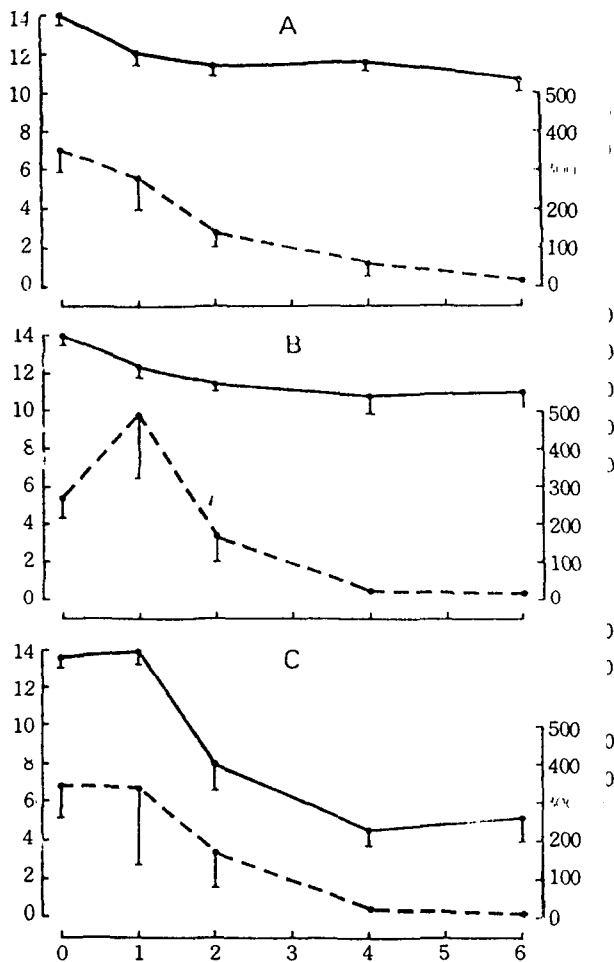


그림 1. 여섯時間동안 飢食시킨 병아리 (4~5주령)의 血液內 포도당과 肝臟 glycogen의 含量

A : biotin이 첨가된 (0.7 mg/kg) FLKS-誘引飼料 급여 (Whitehead & Blair, 1974). B : FLKS-誘引飼料 급여, 肝臟의 重量이 体重의 4%以下인 것을 선택함 (위험성이 낮은 병아리). C : 修正된 FLKS-誘引飼料를 급여, 肝臟의 重量이 体重의 4%以上인 것을 선택함 (위험성이 높은 병아리). 飼料는 표시된 기간 중 급여치 않았고, 그 後에 血糖과 肝의 glycogen이 측정되었음. 各各의 數値는 5~6首의 평균치이며 mean ± S. E. M. 로써 표시되었음.

## 腎臟에서의 포도당 合成.

FLKS의 한가지 흥미로운점은 腎臟의 포도당 合成作用에 대한 참여이다. 肝과는 대조적으로, 감염된 병아리의 腎臟조직 切片은 정상 병아리의 것 보다 더욱 활발한 것이 밝혀졌으며 이는 糖의 体内平衡상태를 유지하려는 企圖인것 같다. (Bannister et al., 1975 a). 임상증세가 나타나기 以前의 상태에서 腎臟에서의 포도당 合成능력이 높아진 증거가 있다(Bannister & Cleland, 1978). 불행하게도 병아리에서 血糖의 농도를 유지하기 위한 腎臟조직의 중요성에 대해서 별로 알려진 바가 없으나, 이와같이 FLKS에 걸린 병아리에서 糖의 生産量이 증가된다는 사실이 이 病으로 부터의 낮은 生存率이나 마 설명할 수 있을 것 같다(Whitehead, 1975). 어쨌든 간에 이런 현상은 FLKS에 대한 敏感性 이란 면에서 불배 母組織의 역할에 큰 차이가 있음을 보인다.

## FLKS와 脂質代謝

FLKS에 대한 初期 연구에서는 이病은 脂質代謝中的 하나가 잘못된 것 때문으로 여겨졌고, 따라서 여러 종류의 지질대사 促進劑들의 效果가 조사되었으나 아무런 效果를 거둘수 없었다(Blair et al., 1973; Pearce, 1975).

이보다 후에 Evans等(1975)은 감염된 병아리에서 혈장内 유리脂肪酸의 함량이 높고, Very low-density lipoproteins 中에 함유된 triglyceride의 함량도 상당한 비율로 높아져서 때로는 血漿에 牛乳색 갈의 外樣을 출 정도라고 보고하였다. 또한 脂肪組織内的 lipoprotein lipase의 活性은 감소된 반면 心臟조직의 것은 증가하였다. 肝, 心臟 및 腎臟조직의 시험관内에서의 脂肪酸(Palmitic acid)과 Succinic acid의 酸化속도는 정상이었으나 肝에서 포도당으로 부터의 脂肪合成作用은 감소되었다. 이런 결과는 節食시켰을 때와 동일한 현상으로서 主에너지 공급원이 炭水化合物에서 脂肪으로 변경된 것을 의미하며 그 정도가 더욱 심한 것으로 해석 되었다. 위의 연구자들은 증가된 遊離脂肪酸의 농도와 Very-low density lipoprotein 内的 triglyceride가 조직에 축적된 지방의 根源으로 생각하고, 그러나 이러한

非正常的인 代謝가 致死의 원인이라고 보지는 않았다. 오히려 이러한 여러가지 代謝障礙는 앞에서 검토된 糖合成作用의 失敗로 인한 第二次的 문제로 간주 하였다.

Whitehead (1975)는 임상증세가 나타난 병아리의 肝과 腎臟에서 지방의 농도가 높아진 것을 보고하였고, 앞에서 언급된 組織學的인 결과를 化學的方法으로 확인 하였다. 이들 조직내의 지방함량의 증가는 triglyceride의 축적 때문이었고, 뿐만 아니라 그의 組成에서도 불포화 지방산의 비율이 매우 높아져서, 감염되지 않은 병아리의 9.1%에 비해 감염된 것에서는 17.8%가 되었다. 이러한 증가는 주로 Stearic acid를 대체하여 이루어져서 감염된 병아리의 肝에서 3.9%로 감소된 반면 그렇지 않은 것에서는 13.7%였다. 그러나 肝과는 대조적으로, 脂肪組織의 지방산함량은 두 종류의 병아리에서 비슷하였다. 감염되지 않은 병아리에서의 適正値는 Palmitoleic acid가 15.7%, Stearic acid가 2.5%였으며 이 組成은 감염된 병아리에서 나타난 肝 triglyceride의 조성과 흡사하다. 이는 肝 및 다른 조직에 축적된 지방은 脂肪組織에서 유래된 것이며 임상증세의 개시 이후에 그 축적이 일어난 것을 뜻한다.

그러나 이러한 해석이 완전히 옳은 것이 못된다는 강력한 증거가 제시되었다.

Hood等(1976)은 FLKS의 임상증세가 시작되기 以前의 병아리에서도 지방산의 組成이 非正常的인 것이 있음을 발견 했다. 그들의 실험에서 供試雛들은 임상증세의 有無에 따라 分類된 것이 아니고, 肝의 크기에 따라 분류 되었으므로 그 중에는 건강한 것들도 포함되어 있었음에 틀림없다.

이 발견은 再確認되었고, 더 나아가 肝에서 유래되는 것으로 믿어지는 血漿内 lipoprotein에서도 triglyceride의 組成이 正常과 다른 것을 확인 하였다 (Whitehead et al., 1978). 실제로 血漿内의 Palmitoleic acid/Stearic acid의 비율이 높은것은 短期間의 節食에 처했을때 어느 병아리가 FLKS를 나타낼 것인가를 성공적으로 豫見할 수 있었다.

Triglyceride의 非正常的 組成에 대한 직접적 원인으로서 肝의 desaturase 효소의 活性이 높아진 것이 지적 되었다(Hood et al., 1976; Pearson et al., 1976). 또한 biotin의 일관적인 결핍증세에서도 이

와 유사한 현상 즉 Palmitoleic acid의 비율이 증가된 것이 보고 되었다(Roland & Edward, 1971). 이런 사실들은 biotin의 결핍으로 인한 代謝作用的 결과에 대하여 疑問을 제기케 한다.

앞에서도 언급된 바와 같이 biotin의 결핍은, 비록 非活性狀態의 효소들이 정상적인 수준으로 존재하더라도, 이 비타민을 助酵素로 요구하는 어떤 Carboxylating 효소들이거나 그들의 活性을 저하시킨다(Achuta murthy & Mistry, 1972). 그런데 이 비타민은 biotin을 함유치 않고 있는 효소들에 대해서도 영향을 미쳐, 예를들면 Dakshinamurti & Cheah-Tan (1968) 등은 쥐의 肝에서 glucokinase (EC2, 7, 1, 2)활성에 대한 현저한 자극 효과를 보고 하였다.

이 자극 効果는 biotin이 결핍된 動物에서 뿐 아니라 充分한 량의 비타민을 섭취하고 있는 동물에서도 분명히 나타났는데, 이것은 蛋白質의 合成에 의하여 좌우되었다.

Boecks와 Dakshinamurti (1974)는 또한 이 비타민이 결핍된 쥐에서, 生体에서나 또는 시험관 내에서 biotin을 투여한 결과 여러 종류의 조직에서 蛋白質합성을 촉진하였고, 이와 유사한 결과들이 Bhagavan과 Coursin (1974)에 의해 쥐의 腦와 肝에서도 보고 되었다. 흥미있는 것은 Boecks와 Dakshinamurti (1974)에 의하면 단백질 합성의 촉진 效果가 일반적 현상이 아니어서, 어떤 단백질의 合成은 두배 또는 그 이상 증가되었는데 다른 것들은 전혀 영향을 받지 않았다는 것이다. Biotin 결핍 때에는 ribonucleic acid의 合成도 감소되었다.

(Boecks & Dakshinamurti, 1975). 다른 효소들에 대한 biotin 결핍 效果를 단순히 蛋白質合成에 필요한 代謝中間物質의 감소 때문으로(例, Oxaloacetate의 감소)보기는 곤란하다. 왜냐하면 어떤 蛋白質은 다른 것들 보다 더 많은 영향을 받기 때문이다. 사실 위에서 언급한 desaturase의 活性은 증가 되었으며 이는 例外的인 경우가 아니다. 그 이유는 Balnave와 Jackson (1974) 등이 biotin이 결핍된 병아리의 卵管에서 aspartate aminotransferase (EC2. 6. 0. 1)의 活性이 증가된 것을 보였기 때문이다. Biotin 결핍의 生化學的 현상이 이해되기 위하여는 이런 여러 가지 현상에 대한 더 많은 知識이 필요하다. FLKS에 대해 아직 未知 상태로 있는 여러 주요 分野中의 하나는 脂肪合成作用的 역할이다. Hood

등(1976)은 Pyruvate carboxylase에 의해 포도당으로 전환 될 수 없는 Pyruvate (또는 lactate)를 소모시켜야 할 필요에 의해서 脂肪合成이 증가된다고 하였다. 이를 뒷받침하기 위하여 그들은 지방합성에 관여하는 효소인 acetyl CoA Carboxylase와 malate dehydrogenase의 活性이 높아진 증거를 제시 하였다. 그러나 후에 Whitehead 등(1978)은 FLKS의 증세가 나타나기 이전의 단계에서 같은 결과를 얻지 못하였고, 뿐만 아니라 Balnave와 Pearce (1976)도, 비록 적은 숫자의 병아리에서 관찰된 것이긴 하나, acetyl CoA carboxylase와 ATP citrate lyase (EC 4. 1. 3. 8)의 活性이 정상이었고 malate dehydrogenase의 活性은 감소됨을 보였다. 그러나 그 후의 실험에서 Balnave 등(1977b)은 FLKS-誘引사료(市販飼料가 아닌)를 급여한 병아리에서 ATP Citrate lyase의 活性이 높아짐을 보고 하였다. 이 병아리들은 18時間의 節食에도 불구하고 생존하였으므로 이들이 실제 FLKS를 앓았다고 보기 힘들다.

脂肪合成작용이 증가되는지 또는 아닌지에 대한 증거들이 相反된다고 하여, 이것이 biotin을 함유하고 있는 두개의 主要酵素들이 有用한 量의 biotin을 획득코자 서로 경쟁한다는 理論의 중요성을 감소시키지는 않는다. 이런 경쟁은 아마도 可用한 biotin의 量, 酵素가 合成되거나 分解되는 속도, 그리고 대사작용을 조절 하거나 細胞内에서 이 비타민의 전달을 조절하는 어떤 未知의 因子들 등의 여러 요인에 따라 좌우될 것이다.

앞에서 언급된 바와 같이(Whitehead et al., 1976 a), 사료내 단백질이나 지방합량의 변화가 biotin의 결핍증들, 즉 일반적인 결핍증의 정도나 FLKS에 의한 높은 致死率 등에 영향을 주었다. 더우기 Blair 등(1975)은 FLKS-誘引사료에 단백질이나 지방의 함량을 증가시켜 FLKS에 의한 致死率을 떨어뜨릴 수 있었다. Whitehead 등(1978)에 의해서 더 많은 것을 알게 되었는데, 그들은 사료의 biotin 量을 증가 시키지 않고도 단백질과 지방의 함량을 높임으로써 肝의 pyruvate carboxylase의 活性을 촉진 시킬 수 있었다. 따라서 이 두 성분은 biotin이 Pyruvate carboxylase에 전달되는 과정에 도움을 주어, 이 효소의 活性이 지나치게 낮아질때 나타나는 FLKS를 방지하는 것 같다.

脂肪의 섭취효과에 대하여 Balnave 등 (1977a, b) 이 조사한 바에 의하면 54시간의 짧은 기간에 사료에 牛脂 (tallow) 를 첨가하여 FLKS로 인한 사망을 현저히 감소시켰다. 지방이 acetyl CoA carboxylase의 수준을 저하시켜 이로인해 Pyruvate carboxylase를 위한 biotin의 공급이 원활해 진 것으로 해석되었다. 쥐의 肝에서의 acetyl CoA carboxylase의 半感期가 48시간으로 측정되었으며 (Majerus & Kilburn 1969), 만일 병아리에서도 동일하다면, 이 효소의 活性低下는 의심할 바 없이 상당한 量의 biotin을 遊離시킬 수 있다. 더우기 acetyl CoA carboxylase의 活性가 감소된 것은 그의 合成 속도가 늦어지거나 혹은 그 효소의 分解 속도가 높아진 것을 뜻한다. 이 두 과정의 분명한 결과는, 만일 그 효소의 분해에 의해 비타민이 유리되고 이것이 자유로이 再利用 될 수 있다면, 이 비타민의 有用성이 크게 높아지게 된다. 현재로서는 사료의 여러가지 成分이 병아리에서 acetyl CoA carboxylase 효소의 回轉 속도 (turn over rate) 나 또는 효소에서 유리된 後의 biotin의 運命에 어떤 영향을 주는지 모르고 있다. 하지만 再利用되는 것이 가능하다면 biotin의 節約効果 (sparing)가 있을 가능성이 있는데, 이유는 Baxter와 Quastel (1953) 이 시험관 内에서 이 비타민의 Side-chain부분의 酸化가 脂肪酸에 의해 非競争적으로 억제된 것을 보였기 때문이다.

## 結 論

아직도 FLKS에 대하여 모르는 것이 많긴 하지만 다음과 같이 일반적인 결론을 내릴 수 있겠다.

이 症勢는 biotin 含量이 낮고, 단백질이나 지방의 含量이 낮은 飼料를 급여한 병아리에서 발생한다. 이는 포도당 합성을 위한 肝의 能力을 (腎臟은 아님) 저하시키며, 그 이유는 biotin 결핍 때문에 생기는 Pyruvate carboxylase의 活性低下와 또한 다른 효소들 즉 glucose-6-phosphatase, Phosphoenol pyruvate carboxykinase 그리고 glycerol kinase 등의 活性도 감소되기 때문이다. 포도당의 合成作用을 저하시키는 이러한 여러 機構들에 대해 아직 자세한 것은 모르고 있으나, 分명한 것은 위와 같은 작용들이 사료의 性分 즉 높은 炭水化合物含量에 대한 適應 현상이라는 점과, 또한 앞에서 검토된 단백질 합성에 대한 biotin 결핍의 여러가지 복잡한 영향 때문 이라는

점이다. 그럼에도 불구하고 병아리들이 어느기간이나 좋은 건강 상태를 유지하는 그 한가지 理由는 小腸에서 포도당이 계속 흡수되기 때문이며 (이것은 FLKS에서 아무런 영향을 받지 않는다), 다른 이유는 肝에 저장된 glycogen에 의존할 수 있기 때문이다. 한편 이 기간 동안에 肝에서 합성되어 저장되는 脂肪酸의 化學的 조성과 동시에 합성 속도의 변화 등 脂質代謝에 여러 변화가 일어 나게 된다. 다시 말하지만 이런 변화들은 biotin의 결핍과 동시에 또한 사료中的 높은 탄수화물 함량에 대한 적응 현상으로 생각된다. 肝臟이 확대되는 것은 포도당 합성 과정으로 들어 갈 수 없는 Pyruvate를 代謝시켜야 할 필요성 때문에, 또한 glycogen의 저장 量을 증가시킬 필요성에 대한 하나의 반응으로 여겨진다. 병아리가 3~5週齡이 되기 까지는 이미 血液中的 어떤 성분에 특징적인 변화가 나타나는데, 다시 말해 FLKS의 임상증세가 나타나기 以前의 상태에 (pre-clinical stage) 들어가 있게 된다. 예를들면 血液中 lipoprotein에 함유된 Palmitoleic과 stearic acids의 비율이 증가하며, 일부의 병아리에서는 lactate-dehydrogenase (EC .1.1.1.27)의 活性가 높아지며 또한 포도당의 농도는 정상이나 lactate의 농도가 높아지는 경향이 있게 된다. (Whitehead et al., 1978).

이와같이 잠재적으로 敏感性이 높은 병아리들은 약간의 stress나 短期間의 節食에 의해 臨床증세가 나타나며 대개 결국엔 죽게 된다. 이러한 증상의 발전에 대한 新陳代謝의 여러단계별 순서는 알려져 있지 않으나 현재의 지식으로 다음과 같이 추측할 수 있다. 첫째로 肝에 저장된 glycogen이 고갈되어 혈액内 포도당의 농도를 유지 할 수 없게 된다. 둘째로 筋肉의 수축작용에 의해 血液内 lactate의 量이 증가하나 이것이 正常的으로 제거 되질 못하기 때문에 metabolic acidosis를 일으키게 된다 (Balnave et al., 1977a). 血糖농도의 低下는 반면에 지방 조직에서 脂質分解作用 (lipolysis)을 촉진하게되며 血液内 遊離지방산의 농도를 높인다. 이런 여러 변화는 매우 신속히 일어나는데, 사료의 급여를 중단하여 FLKS를 촉진한지 6시간 만에 앞에서 언급된 여러 변화들이 완전히 나타나게 된다. 실제로 低血糖症 (hypoglycemia)은 2시간 半만에 발생한다. 그렇게 되면 脂肪酸들은 그들이 酸化될 수 있는 것보다 더 빠른 속도로 여러 조직에 흡수되며, 過剩의 지방산은 ester를 형성하여 細胞内에서 脂肪球

를 만들게 되고, 이는 glycerol-3-phosphate를 요구하기 때문에 가득이나 적은양의 포도당에 더욱 부담을 주게 된다.

Metabolic acidosis는 血液의 水素이온 농도와 電解物質의 均衡을 변경시키기 때문에 生存에 또다른 위협이 된다. 더우기 높아진 lactate의 농도에 의해 肝細胞 內형질內의 環元力이 증가되며 이는 glycerol 같은 物質로 부터의 糖合作用을 억제하여 基本的인 대사과정의 완전한 붕괴를 초래 할 수 있다.

감염된 병아리들의 일부가 FLKS의 임상적단계에서 어떻게 生存할 수 있는지 아직 모르고 있다. 아마 腎臟이 生命維持에 充分할 정도의 포도당을 유지시켜 주며, 동시에 혈액에서 lactate를 제거시킬지도 모른다. 肝이 그의 기능을 어떻게 다시 회복하는지도 우리는 모르고 있다. 이 症勢의 또다른

面들도 아직 잘 이해하지 못하고 있다. 예를들면 감염된 병아리중 일부에서 매우 높게 나타난 Very - low - density lipoprotein의 根源과 그의 意義(Evans et al., 1975), 그리고 그들이 脂肪浸潤에 기여할 가능성 등에 대한 것들이다. 그 외에도 어떤 병아리에서는 血中 尿酸의 含量이 높아졌으며 (Balnave et al., 1977a ; Pearce et al., 1974) 이는 腎臟의 포도당 合成能力이 維持됨에도 불구하고 腎臟의 衰弱(failure)을 의미 할 수 있다.

營養의인 代謝疾病이라 할 수 있는 이 FLKS에 대해서 아직도 연구 할 것이 많이 있으며, 이 病은 基本的인 代謝과정의 발달에 영향을 주는 大量영양소와 微量영양소 사이의 相互作用의 좋은 본보기라고 볼 수 있다.

#### 〈參 考 文 獻〉

- Achuta Murthy P. N. & Mistry S. P. (1972) Synthesis of biotin-dependent carboxylases from their apoproteins and biotin. *J. scient. ind. Res.* 31, 554-563.
- Balnave D. & Jackson N. (1974) The influence of biotin and gonadal hormones on glutamate-metabolizing enzymes in the liver and oviduct of the immature female chick. *Int. J. Biochem.* 5, 780-786.
- Balnave D. & Pearce J. (1976) Aspects of lipld and carbohydrate metabolism, dietary biotin and fatty liver and kidney syndrome in broilers. *Br. Poult. Sci.* 17, 627-636.
- Balnave D., Berry M. N. & Cumming R. B. (1977a) Clinical signs of fatty liver and kidney syndrome in broilers and their alleviation by the short-term use of biotin or animal tallow. *Br. Poult. Sci.* 18, 749-753.
- Balnave D., Cumming R. B. & Sutherland T. M. (1977b) A biochemical explanation for the fatty liver and kidney syndrome of broilers: its alleviation by the short-term use of dietary fat. *Br. J. Nutr.* 38, 319-328.
- Balnave D., Wolfenden J., Ball F. M., Cumming R. B. & Leng R. A. (1977c) Studies of fatty liver and kidney syndrome in chickens: dynamics of glucose metabolism. *Br. J. Nutr.* 38, 329-334.
- Bannister D. W. (1976a) Hepatic gluconeogenesis in chicks: effect of biotin on gluconeogenesis in biotin-deficiency and fatty livgr and kidney syndrome. *Comp. Biochem. Physiol.* 53B, 575-579.
- Bannister D. W. (1976b) The biochemistry of fatty liver and kidney syndrome: biotin-mediated restoration of hepatic gluconeogenesis in vitro and its relationship to pyruvate carboxylase activity. *Biochem. J.* 156, 167-173.
- Bannister D. W. & Evans A. J. (1974) The fatty liver and kidney syndrome in poultry: biochemical aspects. In *Cost/Effectiveness of Micro-Nutrient Supplementation*. pp 63-70. Roche Symposium.
- Bannister D. W. & Cleland M. E. (1977) The biochemistry of fatty liver and kidney



- kidney syndrome of the fowl (*Gallus domesticus*): reduced gluconeogenesis from precursors that are independent of pyruvate carboxylase. *Int. J. Biochem.* 8, 869-875.
- Bannister D. W. & Cleland M. E. (1978) The biochemistry of fatty liver and kidney syndrome of the fowl (*Gallus domesticus*): effects of fasting and fasting/re-feeding on renal gluconeogenesis in chicks fed on the syndrome-inducing diet. *Int. J. Biochem.* 9, 531-537.
- Bannister D. W., Evans A. J. & Whitehead C. C. (1975a) Evidence for a lesion in carbohydrate metabolism in fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 18, 149-156.
- Bannister D. W., Evans A. J. & Whitehead C. C. (1975b) Carbohydrate absorption by chicks affected with the fatty liver and kidney syndrome. *Res. vet. Sci.* 19, 90-92.
- Bannister D. W., Burns A. B., Evans A. J. & Martindale L. (1974) Interference by urate in the determination of plasma glucose. *Br. Poult. Sci.* 15, 421-425.
- Baxter R. M. & Ouaster J. H. (1953) The enzymatic breakdown of d-biotin in vitro. *J. Biol. Chem.* 201, 751-764.
- Bell D. J. (1971) Plasma glucose. In *Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl* (Edited by Bell D. J. & Freeman B. M.) Vol. 2, pp. 913-920. Academic Press. London.
- Bhagavan H. N. & Coursin D. B. (1974) Nucleic acid and protein contents, and incorporation of l-[U-<sup>14</sup>C]leucine into proteins of brain and liver in biotin-deficient rats. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 44, 363-369.
- Blair R., Bolton W. & Duff R. H. (1969) Fatty liver and kidney disease in broiler chickens receiving diets with varying contents of pootein. *Vet. Rec.* 84, 41-43.
- Blair R., Whitehead C. C. & Teague P. W. (1975) The effect of dietary fat and protein levels, form and cereal type on fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 18, 76-81.
- Blair R., Whitehead C. C., Bannister D. W. & Evans A. J. (1973) Involvement of diet in fatty liver and kidney syndrome in broiler chickens. *Vet. Rec.* 92, 118-119.
- Boeckx R. L. & Dakshinamurti K. (1974) Biotin mediated protein biosynthesis. *Biochem. J.* 140, 549-556.
- Boeckx R. L. & Dakshinamurti K. (1975) Effect of biotin on ribonucleic acid synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* 383, 282-289.
- Dakshinamurti K. & Cheah-Tan C. (1968) Biotin-mediated synthesis of hepatic glucokinase in the rat. *Archs Biochem. Biophys.* 127, 17-21.
- Evans A. J. (1972) In vitro lipogenesis in the liver and adipose tissue of the female Aylesbury duck at different ages. *Br. Poult. Sci.* 13, 595-602.
- Evans A. J., Bannister D. W. & Whitehead C. C. (1975) Some aspects of lipid metabolism in fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 18, 26-31.
- Evans A. J., Bannister D. W., Whitehead C. C., Siller W. G. & Wight P. A. L. (1977) Changes in plasma lipid and glucose levels during the onset of fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 23, 275-279.
- Goodridge A. G. (1968a) Citrate-cleavage enzyme, malic enzyme and certain dehydrogenases in embryonic and growing chick. *Biochem. J.* 108, 663-666.
- Goodridge A. G. (1968b) The effect of starvation and starvation followed by feeding on enzyme activity and the metabolism of [U-<sup>14</sup>C] glucose in liver from growing chicks. *Biochem. J.* 108, 667-673.

- Goodridge A. G. & Ball E. G. (1966) Lipogenesis in the pigeon: *in vitro* studies. *Am. J. Physiol.* 211, 803-808.
- Goodridge A. G. & Ball E. G. (1967) Lipogenesis in the pigeon: *in vivo* studies. *Am. J. Physiol.* 213, 245-249.
- Hemsley L. A. (1965) The fatty liver and kidney syndrome of young chickens. *Vet. Rec.* 77, 124-126.
- Hemsley L. A. (1973) The effect of sugar of sugar, molasses and litter age on the fatty liver and kidney syndrome of young chickens. *Vet. Rec.* 93, 256-257.
- Hood R. L., Johnson A. R., Fogerty A. C. & Pearson J. A. (1976) Fatty liver and kidney syndrome in chicks. II. Biochemical role of biotin. *Aust. J. Biol. Sci.* 29, 429-441.
- Jansen G. R., Hutchison C. F. & Zanetti M. E. (1966) Studies on lipogenesis *in vivo*: effect of dietary fat or starvation on conversion of [ $^{14}\text{C}$ ]glucose into fat and turnover of newly synthesised fat. *Biochem. J.* 99, 323-332.
- Krebs H. A. (1972) The Pasteur effect and the relations between respiration and fermentation. In *Essays in Biochemistry* (Edited by Campbell P. N. & Dickens F.) Vol. 8, pp. 1-34. Academic Press, London.
- Laursen-Jones A. P. (1971) Fatty liver and kidney syndrome in chickens: a review. *Proc. XIXth. Wld. Vet. Congr.* 3, 1165-1168.
- Leveille G. A., Romsos D. R., Yeh Y-Y. & O'Hea E. K. (1975) Lipid biosynthesis in the chick. A consideration of site of synthesis, influence of diet and possible regulatory mechanisms. *Poult. Sci.* 54, 1075-1093.
- Majerus P. W. & Kilburn E. (1969) Acetyl-CoA carboxylase. The roles of synthesis and degradation in regulation of enzyme levels in rat liver. *J. Biol. Chem.* 244, 6254-6262.
- O'Hea E. K. & Leveille G. A. (1969) Lipid biosynthesis and transport in the domestic chick (*Gallus domesticus*). *Comp. Biochem. Physiol.* 30, 149-159.
- Payne C. G., Gilchrist P., Pearson J. A. & Hemsley L. A. (1974) Involvement of biotin in the fatty liver and kidney syndrome of broilers. *Br. Poult. Sci.* 15, 489-498.
- Pearce J. (1975) The effects of choline and inositol on hepatic lipid metabolism and the incidence of the fatty liver and kidney syndrome in broilers. *Br. Poult. Sci.* 16, 565-570.
- Pearce J. (1977) Minireview: some differences between avian and mammalian biochemistry. *Int. J. Biochem.* 8, 269-275.
- Pearce J. & Brown W. O. (1971) Carbohydrate metabolism. In *Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl* (Edited by Bell D. J. & Freeman B. M.) Vol. 1, pp. 295-319. Academic Press, London.
- Pearson J., Johnson A. R., Hood R. L. & Fogerty A. C. (1976) Fatty liver and kidney syndrome in chicks. I. Effect of biotin in diet. *Aust. J. Biol. Sci.* 29, 419-428.
- Riddell C., Olsen G. V. & Grimson R. E. (1971) Fatty liver and kidney syndrome in a broiler flock. *Avian Dis.* 15, 398-405.
- Roland D. A. & Edwards H. M. (1971) Effect of essential fatty acid deficiency and type of dietary fat supplementation biotin-deficient chicks. *J. Nutr.* 101, 811-818.
- Shrago E., Glennon J. A. & Gordon E. S. (1971) Comparative aspects of lipogenesis in mammalian tissues. *Metabolism* 20, 54-62.
- Siller W. G. & Wight P. A. L. (1976) An ultrastructural study of the liver, kidney and myocardium in the fatty liver and kidney syndrome in the fowl. *Res. vet. Sci.* 21, 79-89.

- Whitehead C. C. (1975) Tissue lipid composition in fatty liver and kidney syndrome. *Res. vet. Sci.* 18, 32-35.
- Whitehead C. C. & Blair R. (1974a) Fatty liver and kidney syndrome in chicks: the involvement of dietary energy-protein ratio and house temperature. *Res. vet. Sci.* 17, 86-90.
- Whitehead C. C. & Blair R. (1974b) The involvement of biotin in the fatty liver and kidney syndrome in broiler chickens. *Wild. Poult. Sci. J.* 30, 231.
- Whitehead C. C., Bannister D. W. & Cleland M. E. (1978) Metabolic changes associated with the occurrence of fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Br. J. Nutr.* 40, 221-234.
- Whitehead C. C., Blair R., Bannister D. W. & Evans A. J. (1975) The involvement of dietary fat and vitamins, stress, litter and starvation on the incidence of the fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 18, 100-104.
- Whitehead C. C., Bannister D. W., Evans A. J., Siller W. G. & Wight P. A. L. (1976a) Biotin deficiency and fatty liver and kidney syndrome in chicks given purified diets containing different fat and protein levels. *Br. J. Nutr.* 35, 115-125.
- Whitehead C. C., Blair R., Bannister D. W., Evans A. J. & Morley Jones R. (1976b) The involvement of biotin in preventing the fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 20, 180-184.
- Wight P. A. L. (1975a) The neuropathology of the fatty liver and kidney syndrome of chicks. *Neuropathol. applied Neurobiol.* 1, 231-245.
- Wight P. A. L. (1975b) Histopathology of the adrenal glands in the fatty liver and kidney syndrome of chickens. *J. comp. Path.* 85, 539-548.
- Wight P. A. L. & Siller W. G. (1975) The histopathology of fatty liver and kidney syndrome in chicks. *Res. vet. Sci.* 19, 173-184.