

제2형 당뇨병과 미토콘드리아

고려대학교 생명과학대학 생명과학부

추효정 · 고영규

Type 2 Diabetes and Mitochondria

Hyo-Jung Choo, Young-Gyu Ko

School of Life Sciences and Biotechnology, Korea University

ABSTRACT

Liver, muscle, and adipose tissue are resistant to insulin action in type 2 diabetes. In spite of intensive studies, few diabetic genes have been identified. Recently, mitochondrial impairment has been observed in the muscle and adipose tissues of type 2 diabetes patients, implying that mitochondrial dysfunction could be a pivotal factor in type 2 diabetes. Here, we discuss mitochondrial malfunction leading to type 2 diabetes. (J Kor Soc Endocrinol 21:266~271, 2006)

제2형 당뇨병은 서구식 식생활과 좌식생활로 인해 현대 사회에 급속히 퍼져나가고 있는 질환으로 인슐린저항성과 더불어 인슐린 분비 이상을 보이는 대사성질환이다[1]. 인슐린은 지방과 근육에서 포도당흡수를 증가시키고 간에서 포도당생성을 억제하여 혈당을 조절하는데, 인슐린저항성이나 인슐린 분비 이상은 혈당을 증가시킨다[2]. 결국 고혈당은 신장질환, 안질환, 수족마비 등을 동반하고[3,4], 심지어 노인성치매를 유도하기도 한다[5].

제2형 당뇨병의 원인으로 유전과 환경적 요인이 있다. 제2형 당뇨병의 유전은 쌍생아 연구로 알 수 있다. 일란성 쌍생아의 경우, 형제 중 한명이 제2형 당뇨병일 경우, 다른 형제가 제2형 당뇨병에 걸릴 확률이 70% 이상이다. 쌍둥이가 아닌 경우에도 가족력이 있을 때 제2형 당뇨병에 걸릴 확률이 높다는 것도 제2형 당뇨병이 유전적 요인과 관계있음을 시사한다[6]. 유전과 더불어 서구식 식생활과 같은 환경적 요인도 제2형 당뇨병의 중요한 원인이다. 일본에 사는 아시아인에 비해 미국에 사는 아시아인이 당뇨병 발병률이 높다는 것이 이것을 뒷받침한다[7]. 같은 환경에서도 당뇨병에 더 취약한 사람들이 있다. 이 현상을 설명하기 위해 당뇨병 원인 유전자를 찾는 연구가 집중적으로 이루어졌다. MODY (maturity onset diabetes of the young) 돌연변이는 인슐린 분비에 문제를 일으켜서 가족성 당뇨병을 유발한다[1]. 인슐린작용에 관계하는 유전자들의 돌연변이에 의해서 당뇨병이 유발되는데, 많지는 않지만 인슐린수용체, peroxisome

proliferator-activated receptor (PPAR)- γ , Akt2 등의 돌연변이가 제2형 당뇨병 환자에서 발견되었다[8~10]. 그러나 이러한 유전자 돌연변이가 원인인 당뇨병은 전체 당뇨병의 5% 미만에 지나지 않는다[11]. 즉 제2형 당뇨병의 원인유전자를 찾는 광범위한 연구에도 불구하고, 제2형 당뇨병의 원인유전자는 아직 밝혀지지 않은 상태이다.

미토콘드리아의 기능 이상이 제2형 당뇨병과 결부된다는 사실이 최근에 알려지기 시작했다. 노인들에게 나타나는 인슐린저항성의 원인을 알아보기 위한 임상실험에서 비슷한 신체조건을 가진 노인과 젊은이를 비교한 결과, 노인의 근육에서 포도당대사에 결함이 생긴 것으로 나타났다. 노인의 근육세포에 지방방울이 관찰되었고, 자기공명장치(nuclear magnetic resonance) 분석에 따르면 노인의 근육에서 미토콘드리아 활성이 줄어들었다. 이 결과는 노인의 근육세포에서 미토콘드리아 기능 이상이 발생하여 제2형 당뇨병의 선행증후군인 인슐린저항성이 생길 수 있음을 보여주는 것이다[12]. 실제로 제2형 당뇨병 환자의 근육에서 미토콘드리아 단백질인 ATP synthase β 의 발현이 감소하고, 미토콘드리아 크기가 작아지며, 미토콘드리아의 호흡활성과 전자전달계활성이 감소함이 발견되었다[6,13~15]. 당뇨병 환자의 근육에서 발견된 이러한 미토콘드리아의 결함은 그들 후손에게까지 이어진다. 즉 당뇨병 환자 후손들의 근육에서도 지방축적과 미토콘드리아의 활성감소가 발견되었는데[16], 이것은 당뇨병 환자의 미토콘드리아 결함이 후손에게 유전되어, 그 후

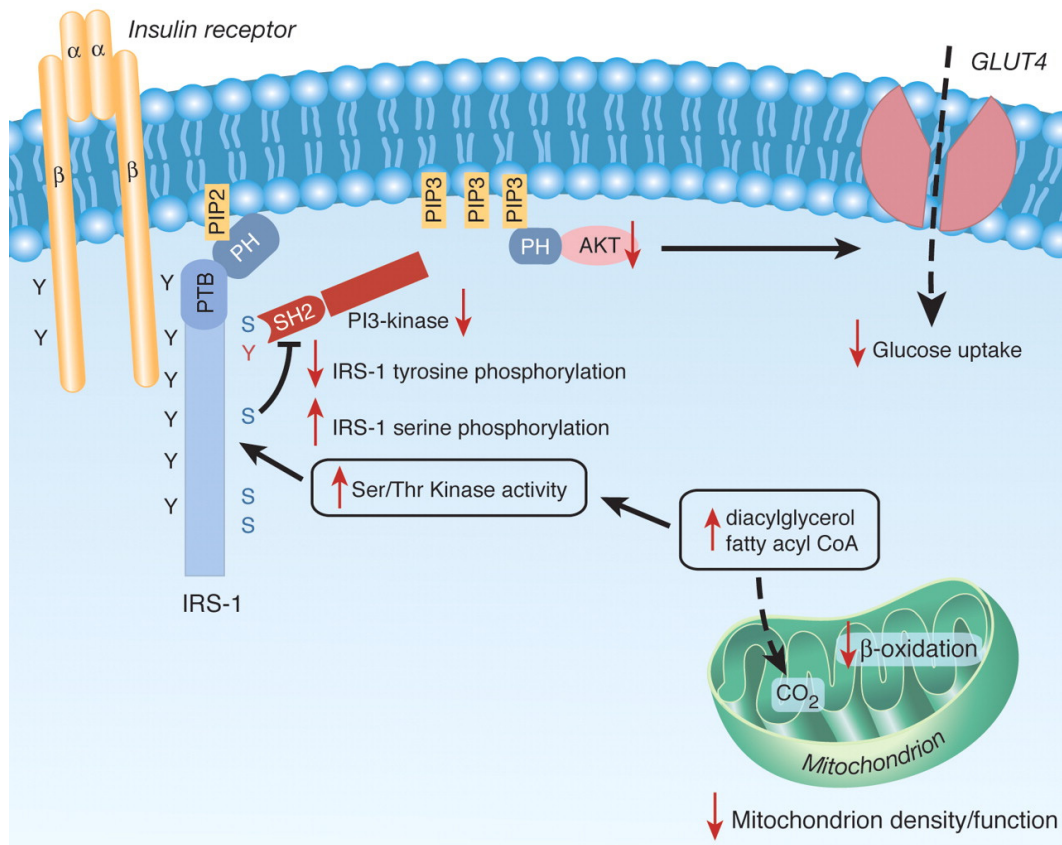


Fig. 1. A hypothesis explaining insulin resistance that is caused by mitochondrial dysfunction in muscle[17].

손들은 다시 당뇨병에 취약하게 된다는 것임을 시사한다.

이와 같은 현상을 설명하기 위해 근육 내 미토콘드리아 결함으로 인한 지방산 증가에 의해 인슐린저항성이 일어난다는 가설이 제기되고 있다[17]. 미토콘드리아의 활성이 줄어들게 되면 지방산 산화능력이 떨어지게 되고, 산화되지 못한 fatty acyl-CoA와 디아실글리세롤(diacylglycerol)이 세포 내에 많아지게 된다. 이 분자들은 protein kinase-C를 활성화시켜서 insulin receptor substrate-1 (IRS-1)의 Ser³⁰⁷ 자리에서 인산화를 유도한다. 이 인산화를 통해 IRS-1은 인슐린 수용체와 만나지 못하고 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)의 활성화를 유도하지 못해 결과적으로 포도당의 흡수를 방해한다. 결국 미토콘드리아의 결함으로 인한 세포 내 지방산의 증가는 인슐린 신호전달을 방해할 수 있는 것이다 (Fig. 1).

당뇨병과 미토콘드리아와의 관계는 근육에서 집중적으로 연구되었는데, 근육과 함께 포도당흡수에 중요한 조직인 지방세포에서도 최근 연구가 진행되었다. Choo 등은 제2형 당뇨병 모델 쥐(*db/db* mice)를 이용해 근육, 간, 지방조직에서 미토콘드리아의 수와 기능에 대해 조사하였다[18]. 사람에서의 연구결과와는 다르게, 제2형 당뇨병 쥐의 근육에서는 미토콘드리아 감소를 관찰하지 못했다. 간에서도 미토콘드리아

의 수의 이상이 없으나, 지방세포에서는 미토콘드리아의 감소가 발견되었다. 이것은 미토콘드리아 단백질과 DNA 양을 정량자와 비교함으로써 알아낼 수 있었고, 미토콘드리아 염색법과 전자현미경을 통해서도 증명할 수 있었다. 미토콘드리아의 호흡과 지방산 산화능력이 떨어져 있는데, 이러한 미토콘드리아의 결함은 로지글리타존(rosiglitazone)이라는 인슐린감작제로 회복되었다. 비만 모델 쥐(*ob/ob* mice)와 당뇨병 환자의 지방세포에서도 미토콘드리아가 감소하였다[19, 20]. 또한 당뇨병 환자와 비만 환자의 지방세포에서 미토콘드리아 생성을 조절하는 PPAR-γ coactivator-1α의 감소가 관찰되었다[21, 22]. 로지글리타존이나 피오글리타존(pioglitazone) 같은 thiazolidinediones 계열 약제들은 지방세포에서 지방산 흡수와 대사를 촉진할 뿐만 아니라, 지방세포에 풍부한 PPAR-γ를 활성화시키고 미토콘드리아의 생성과 지방세포의 분화를 촉진한다[23, 24].

지방조직은 체내에 흡수된 잉여 에너지를 저장하는 곳이다. 그러나 단순한 저장소라기보다는 포도당과 지방의 대사, 체내 에너지조절에 관여하는 시토카인(cytokine) 또는 아디포카인(adipokine)을 분비하는 내분비기관이다. 특히 지방세포는 포도당 항상성을 유지하는데 중요한 기관 중 하나이다. 지방세포가 정상적이지 않을 경우 당뇨병을 비롯한 여러 대

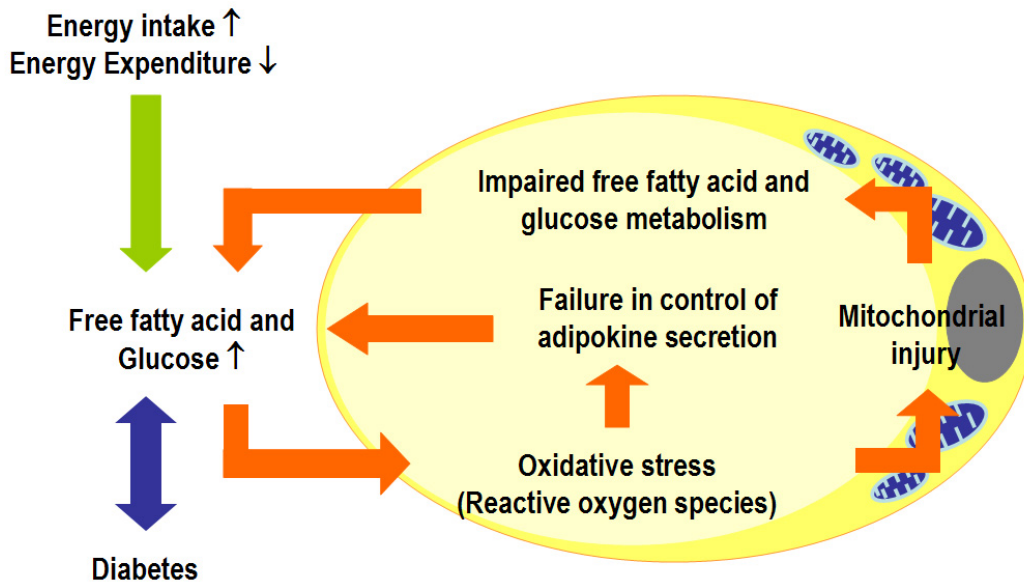


Fig. 2. The classification of adipokines secreted from adipose tissue.

사이상이 유도된다. 예를 들어 지방세포가 포도당수송체-4 (glucose transporter-4)의 이상으로 포도당을 흡수하지 못할 경우 인슐린저항성과 고인슐린혈증이 유발된다[25]. 지방분화와 인슐린 신호전달에 필수적인 인자인 PPAR- γ 에 돌연변이가 생길 경우 지방세포가 사라지게 되고 지방퇴행위축 (lipodystrophy)과 당뇨병이 발생한다[26]. 이것은 지방조직이 사라짐으로써 체내에 저장되어야 할 지방이 목적지를 찾지 못하고, 간과 근육 등에 축적될 뿐만 아니라 혈당조절을 위해서 필요한 시토카인 또는 아디포카인이 적절히 분비되지 않음으로써 일어나는 현상이다.

내분비기관으로서의 지방세포는 배고프거나 추울 때 모자란 에너지를 보충하기 위해 지방산을 분비하고 코르티솔 같은 호르몬이 활성화되어 분비되는 곳이기도 하다[27,28]. 이 외에도 지방조직은 약 50여 종의 단백질을 분비하는데, 이러한 분비단백질을 아디포카인이라 한다[27]. 이 중 혈당 조절에 중요한 아디포카인으로는 렙틴(leptin), 레지스틴(resistin), 아디포넥틴(adiponectin), 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 등이 있다[29]. 렙틴은 식욕을 억제하고 인슐린민감성을 증가시키며, 아디포넥틴은 AMP-activated protein kinase를 통해 근육의 지방산산화율을 촉진한다. 반면에 레지스틴과 TNF는 인슐린저항증을 야기한다[30~33]. 인슐린저항성은 지방조직이 과도해지면서 아디포카인의 분비가 비정상적으로 일어날 때 생긴다[34]. 실제로 당뇨병 환자들의 혈중에는 정상인에 비해서 낮은 농도의 아디포카인과 높은 농도의 레지스틴과 TNF를 가지는데, 이러한 아디포카인들의 불균형이 제2형 당뇨병을 유발하는 데 기여한다(Fig. 2).

사람이 가지고 있는 지방세포는 백색지방이다. 지방세포는 갈색지방과 백색지방으로 나뉘는데, 갈색지방은 주로 동

면하는 동물들이 가지고 있는 지방조직으로 열 생성을 위해서 미토콘드리아를 많이 가지고 있는 게 특징이다. 갈색지방에 비해 백색지방은 미토콘드리아의 수가 매우 적어 그 역할이 간과되어 왔으나, 최근에 3T3-L1 백색지방 세포주가 분화할 때 미토콘드리아가 집중적으로 증가한다는 보고가 있다[24,35]. 백색지방의 세포분화에서 미토콘드리아의 증가가 필요하다는 것은 지방세포의 기능과 미토콘드리아가 연결되어있음을 의미한다. 또한 지방세포에 PPAR- γ 리간드인 로지글리타존을 처리했을 때 미토콘드리아의 생성이 증가한다[19]. 지방세포의 기능과 미토콘드리아 생성의 비례 관계는 앞서 언급한 제2형 당뇨병에서 지방세포의 기능저하가 미토콘드리아의 결함과 연결되어있다는 사실과 일치한다.

당뇨병 환자의 근육과 지방에서의 미토콘드리아 결함은 최근에 보고되고 있으나, 미토콘드리아 결함이 선천적인지 후천적인지에 대해서는 명확하지 않다. 당뇨병 환자의 후손들이 미토콘드리아의 결함을 가지고 있다는 보고에 따르면 [17] 선천적이라고 생각되지만, 최근에 와서 당뇨병의 발병이 급증하고 있다는 것은 선천적인 미토콘드리아 결함 이외에도 환경적 요인에 의하여 미토콘드리아의 결함이 유발될 수도 있다는 것으로 보인다. 후천적인 미토콘드리아 결함을 유발하는 것 중에 잘 알려진 것은 활성산소종(reactive oxygen species)이다. 활성산소종은 당뇨병을 비롯한 여러 퇴행성 질환을 유발하는 물질로서 대두되고 있다[36].

미토콘드리아는 세포호흡을 담당하고 있는데, 세포호흡의 부산물인 활성산소종의 주요한 생산자이기도 하다[37]. 미토콘드리아의 유전체는 특히 활성산소종에 의한 산화적손상과 돌연변이에 취약한데, 그 이유는 활성산소종 생성이 가까운 곳에서 일어나며, 히스톤 단백질의 보호도 받지 못하며,

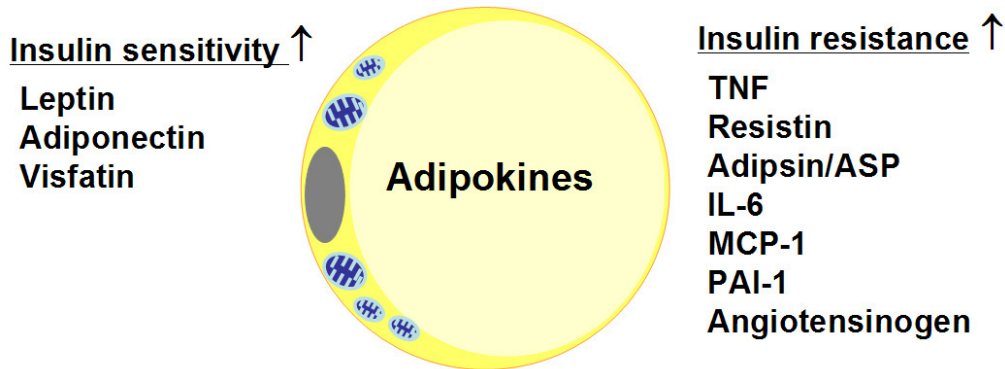


Fig. 3. Mitochondrial loss in the adipose tissue of type 2 diabetic patient.

DNA 수리기능이 불완전하기 때문이다[38]. 그 중에서 지방 세포의 미토콘드리아는 활성산소종에 의해 특히 더 손상 받기 쉽다. 지방이 축적될 경우 몸 전체에서 산화스트레스가 증가하는 양상을 보이는데, 비만 쥐의 경우 활성산소종의 생산은 선택적으로 지방조직에서 많이 이루어진다. 그 이유는 지방세포에서 활성산소종을 생산하는 효소인 NADPH 산화 효소(NADPH oxidase)의 증가와 활성산소종을 감소시킬 수 있는 항산화효소들의 활성감소 때문이다[39]. 고혈당도 몸 전체에 산화스트레스를 유발한다. 포도당을 polyalcohol sorbitol로 바꾸는 효소의 활성이 증가하면서 항산화 작용을 하는 NADPH와 글루타티온(glutathione)이 감소하게 되고 결과적으로 세포 내 활성산소종 생성이 증가하게 된다[40]. 당뇨병이 유발되기 전, 과도한 섭취로 인해 지방이 축적되고 혈당이 높아지는 과정에서 활성산소종이 발생하고 이것이 미토콘드리아 DNA를 공격해 미토콘드리아의 결함을 일으킬 수 있다.

정리하자면, 서구식 식생활과 좌식 생활 등이 체내 잉여 에너지를 만들게 되고, 이것이 저장되다 포화에 이르게 되면 혈중 지방산과 포도당이 증가한다. 이것은 체내 산화스트레스(활성산소종)를 야기하고 미토콘드리아 결함을 유도한다. 활성산소종은 미토콘드리아 결함을 유발하기도 하지만, 지방세포가 분비하는 아디포카인들의 분비를 비정상적으로 조절하는데 일조한다[39]. 결국 미토콘드리아의 결함과 아디포카인의 불균형은 인슐린저항성으로 나타나게 되며, 이 상황이 지속될 경우 당뇨병을 야기할 수 있다(Fig. 3).

세계적으로 인류가 이렇게 잘 먹고 살게 된지는 채 100년이 되지 않았다. 인류는 살아오면서 굶주림에 저항하기 위한 진화를 해왔다. 그러나 현대 산업과 기술의 발달로 풍족한 식생활(특히 서구의 패스트푸드)이 가능해지고 육체노동보다는 정신노동이 더 많아짐에 따라 소비하는 에너지보다 섭취한 에너지가 더 많아졌다. 굶주림에 저항하기 위해 신체에 에너지 저장 시스템을 발달시켜오던 인류는 잉여에너지를 계속 저장하게 되고 이것은 비만이라는 형태로 나타난다[7]. 더불어 비만은 당뇨병이나 암과 같은 질환을 야기하여 비만

한 사람의 수명을 단축시키고 있다. 비만과 관련한 대사이상 질환들은 굶주림에 대항하던 인류가 포식에 대항하게 되면서 보여지는 진화의 일부분이다[41]. 적절한 식이요법과 운동으로 지방세포 및 체내의 산화스트레스를 증가시키지 않고 미토콘드리아의 활성을 증가시키는 것이 당뇨병으로부터 우리 몸을 보호하는 길이다.

Acknowledgement

This work was supported by a grant to YK from the Korea Research Foundation (R0509661).

참 고 문 헌

1. Malecki MT: Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 68(Suppl 1):S10-21, 2005
2. Saltiel AR, Kahn CR: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414:799-806, 2001
3. Moller DE: New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* 414:821-827, 2001
4. Marx J: Unraveling the causes of diabetes. *Science* 296:686-689, 2002
5. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC: Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 53:474-481, 2004
6. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 (suppl 1):S5-20, 2003
7. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-787, 2001
8. Kadowaki H, Takahashi Y, Ando A, Momomura K,

- Kaburagi Y, Quin JD, MacCuish AC, Koda N, Fukushima Y, Taylor SI, Akanuma Y, Yazaki Y, Kadowaki T: Four mutant alleles of the insulin receptor gene associated with genetic syndromes of extreme insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 237:516-520, 1997
9. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, Maslen GL, Williams TD, Lewis H, Schafer AJ, Chatterjee VK, O'Rahilly S: Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 402:880-883, 1999
10. George S, Rochford JJ, Wolfrum C, Gray SL, Schinner S, Wilson JC, Soos MA, Murgatroyd PR, Williams RM, Acerini CL, Dunger DB, Barford D, Umpleby AM, Wareham NJ, Davies HA, Schafer AJ, Stoffel M, O'Rahilly S, Barroso I: A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science* 304:1325-1328, 2004
11. Saltiel AR: New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 104:517-529, 2001
12. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI: Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 300:1140-1142, 2003
13. Schrauwen P, Hesselink MK: Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 53:1412-1417, 2004
14. Taylor R: Causation of type 2 diabetes-the Gordian knot unravels. *N Engl J Med* 350:639-641, 2004
15. Hojlund K, Wrzesinski K, Larsen PM, Fey SJ, Roepstorff P, Handberg A, Dela F, Vinten J, McCormack JG, Reynet C, Beck-Nielsen H: Proteome analysis reveals phosphorylation of ATP synthase beta-subunit in human skeletal muscle and proteins with potential roles in type 2 diabetes. *J Biol Chem* 278:10436-10442, 2003
16. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350:664-671, 2004
17. Lowell BB, Shulman GI: Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 307:384-387, 2005
18. Choo HJ, Kim JH, Kwon OB, Lee CS, Mun JY, Han SS, Yoon YS, Yoon G, Choi KM, Ko YG: Mitochondria are impaired in the adipocytes of type 2 diabetic mice. *Diabetologia* 49:784-791, 2006
19. Wilson-Fritch L, Nicoloso S, Chouinard M, Lazar MA, Chui PC, Leszyk J, Straubhaar J, Czech MP, Corvera S: Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone. *J Clin Invest* 114:1281-1289, 2004
20. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR: Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 54:1392-1399, 2005
21. Hammarstedt A, Jansson PA, Wesslau C, Yang X, Smith U: Reduced expression of PGC-1 and insulin-signaling molecules in adipose tissue is associated with insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 301:578-582, 2003
22. Semple RK, Crowley VC, Sewter CP, Laudes M, Christodoulides C, Considine RV, Vidal-Puig A, O'Rahilly S: Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1alpha is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:176-179, 2004
23. Stumvoll M: Thiazolidinediones-some recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 12:1179-1187, 2003
24. Wilson-Fritch L, Burkart A, Bell G, Mendelson K, Leszyk J, Nicoloso S, Czech M, Corvera S: Mitochondrial biogenesis and remodeling during adipogenesis and in response to the insulin sensitizer rosiglitazone. *Mol Cell Biol* 23:1085-1094, 2003
25. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB: Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 409:729-733, 2001
26. Hegele RA, Cao H, Frankowski C, Mathews ST, Leff T: PPARG F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes* 51:3586-3590, 2002
27. Trayhurn P, Wood IS: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92:347-355, 2004
28. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 294:2166-2170, 2001

29. Evans RM, Barish GD, Wang YX: PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 10:355-361, 2004
30. Ahima RS, Flier JS: Leptin. *Annu Rev Physiol* 62:413-437, 2000
31. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288-1295, 2002
32. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Pocai A, Scherer PE, Steppan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA: Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 303:1195-1198, 2004
33. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271:665-668, 1996
34. Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 46:1594-1603, 2003
35. Kim BW, Choo HJ, Lee JW, Kim JH, Ko YG: Extracellular ATP is generated by ATP synthase complex in adipocyte lipid rafts. *Exp Mol Med* 36:476-485, 2004
36. Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trousance I, Polak MA, Koontz DA, Wallace DC: Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat Genet* 1:11-15, 1992
37. Lee HC, Wei YH: Mitochondrial role in life and death of the cell. *J Biomed Sci* 7:2-15, 2000
38. Croteau DL, Bohr VA: Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J Biol Chem* 272:25409-25412, 1997
39. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114:1752-1761, 2004
40. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001
41. Lazar MA: How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 307:373-375, 2005