



내분비계

(1) 신호전달

01 종류

01-1. 직접전달

01-2. 간접전달

02 신호전달과정의 개론

02-1. 서덜랜드의 실험

02-2. 신호전달과정

02-3. 신호의 증폭

02-4. 리간드와 수용체의 종류

02-5. 2차 전달자

02-6. 수용체와 리간드 간의 결합

03 수용체

03-1. G 단백질 연결 수용체

03-2. 티로신 인산화효소 수용체

03-3. 이온채널 수용체

03-4. 세포 내 수용체

(2) 호르몬

01 호르몬의 종류

02 호르몬의 특징

02-1. 일반적 특징

02-2. 호르몬의 활성화

02-3. 호르몬의 상호작용

02-4. 호르몬 방출의 조절

03 사람의 내분비계

03-1. 시상하부

03-2. 뇌하수체

03-3. 갑상샘

03-4. 부갑상샘

03-5. 이자, 췌장

03-6. 부신

03-7. 생식소

03-8. 송과샘

03-9. 기타

04 무척추 동물의 내분비계

04-1. 곤충의 완전 변태 과정

04-2. 절지동물에서 호르몬에 의한

탈피조절

(3) 체온 조절

01 열공급원 : 물질대사열 유무에 따른 분류

02 내온 동물의 조절

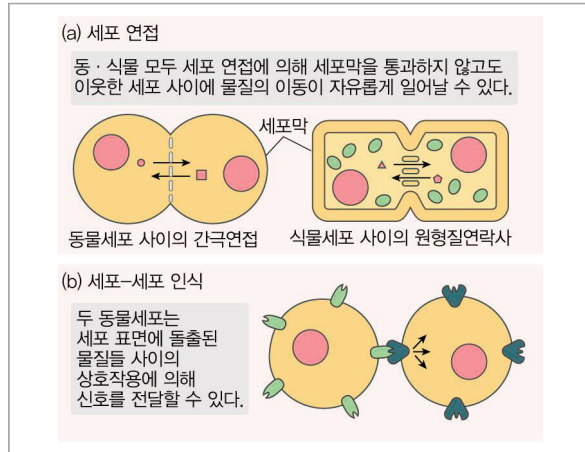
03 체온의 조절

04 기초대사율

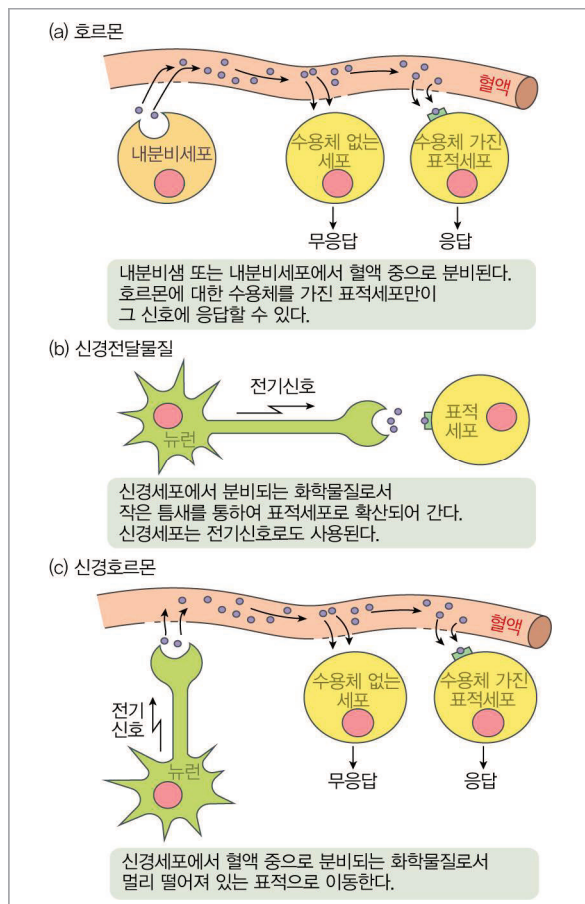
(1) 신호전달

01 종류

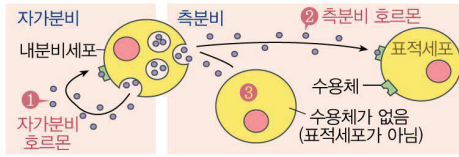
01-1. 직접전달



01-2. 간접전달



(d) 국소 호르몬



- ① 자가분비 호르몬을 분비하는 세포의 수용체에 결합한다.
- ② 가까이 있는 세포의 수용체가 결합한다.
- ③ 수용체가 없는 세포는 어떤 특정 호르몬에도 반응하지 않는다.

① 원거리 신호전달

- ① **호르몬(endocrine)** : 혈액으로 방출된 호르몬은 거의 모든 신체 세포에 도달하지만, 호르몬에 대한 수용체를 지니는 세포에만 작용한다.
- ② **신경호르몬(neurohormone)** : 뉴런에서 분비된 신경전달물질이 혈관을 통해 먼 거리의 표적세포에 작용한다.
- ▶ **페로몬(pheromone)** : 체외로 분비하는 신호전달인자로 동종의 동물 간에 영향을 미친다. 음식이 있는 곳을 표시하거나, 영역을 표시할 때 또는 짝짓기 상대를 유혹할 때 등 다양하게 사용된다.

② 근거리 신호전달

- ① **신경전달물질(neurotransmitter)**
- ② **자가분비물질(autocrine)** : 자기 자신이 분비한 물질에 의해 영향 받는다.
- ③ **국소매개체, 측분비호르몬(paracrine)** : 혈관 유입 없이 세포 외로 분비되어 오직 인접한 세포에만 영향을 준다.
- ④ **히스타민(histamine)** : 감염부위에서 작용. 혈관 투과성을 증대시키고 혈관 이완(세동맥 평활근 이완), 혈류량 증가, 세기만지 평활근 수축을 유도한다.
- ⑤ **생장인자(growth factor)** : 세포분열을 촉진한다.
- ⑥ **산화질소(NO, nitric oxide)**
 - 신경계(신경전달물질), 순환계(혈관이완), 면역계(식작용이나 암세포 사멸)에 관여하는 물질
 - 매우 반응성이 높고, 유독하지만 반감기가 짧으므로 작용부위가 극히 제한적이다.
- ⑦ **프로스타글란딘(prostaglandin)**
 - 거의 모든 조직에서 생산하며, 매우 짧은 반감기를 가지므로 국부적으로 작용한다.
 - 정액 속 PG는 자궁 평활근을 수축시켜 정자가 난자에 도달되는 것을 돕는다.
 - 분만 시 태반에서 분비된 PG는 자궁 평활근을 수축시켜 분만과정을 돕는다.
 - 상처부위에서 생성된 PG는 염증을 유발한다.
 - 혈관 내피세포에서 생성된 PG는 혈소판 응집을 억제한다.
- ⑧ **인터류킨(interleukin)**
 - 림프구에서 분비되어 주변 면역세포의 활성화에 영향을 미친다.

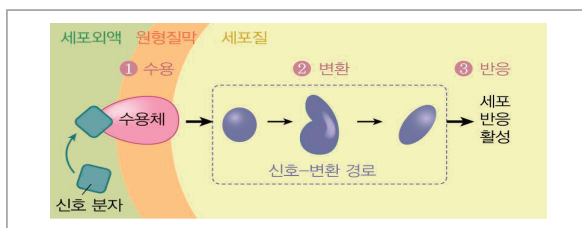
02 신호전달과정의 개론

02-1. 서덜랜드(Sutherland)의 실험

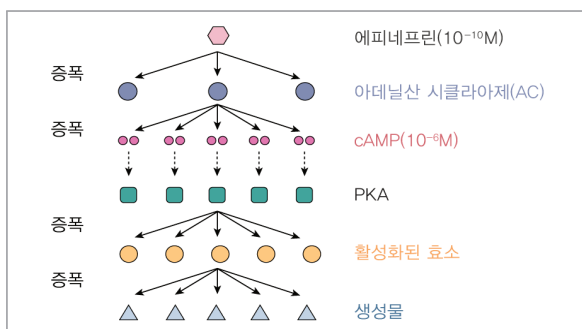
- ① 연구팀은 에피네프린이 간세포에서 글리코겐 가인산분해효소(glycogen phosphorylase)라는 세포질 효소를 활성화하여 글리코겐의 분해를 촉진한다는 사실을 확인하였다.
- ② 글리코겐 가인산분해효소와 글리코겐이 들어있는 시험관에 에피네프린을 처리할 경우에는 글리코겐의 분해가 일어나지 않으나, 에피네프린을 완전한 간세포에 처리할 경우에만 글리코겐 가인산분해효소가 활성화되어 글리코겐을 분해함을 확인하였다. 따라서 그는 에피네프린이 효소에 직접적으로 작용하지 않으며 에피네프린이 작용하는 중간단계나 일련의 과정들이 세포 내에서 일어나고, 세포막이 에피네프린 신호를 전달하는데 관여한다고 결론지었다.

02-2. 신호전달과정

- ① **수용(reception)** : 리간드가 수용체에 결합하여 수용체의 구조 변화를 유발한다.
- ② **변환(transduction)** : 신호를 특수한 세포반응으로 전환
- ③ **반응(response)** : 기존 단백질의 활성 변화 또는 새로운 유전자의 전사가 나타난다.

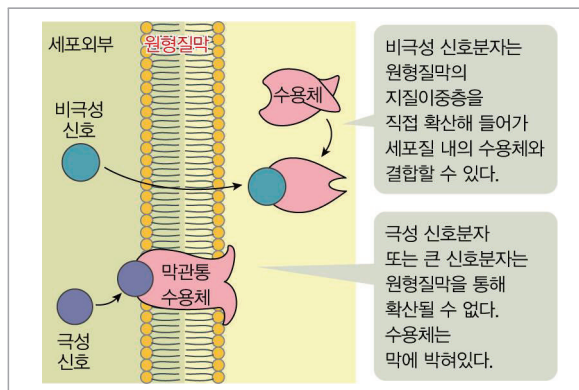


02-3. 신호의 증폭(cascade)



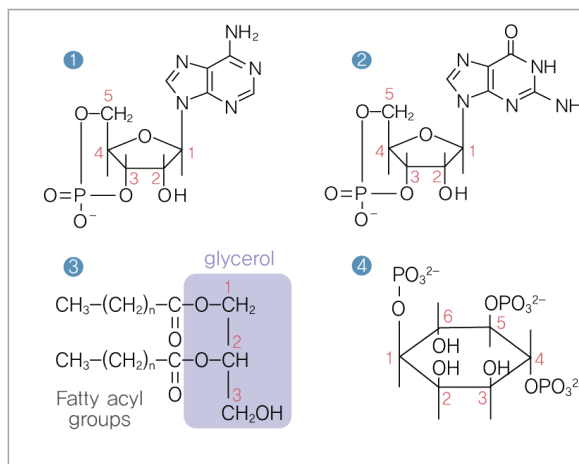
02-4. 리간드와 수용체(receptor)의 종류

리간드의 성질	수용체의 위치	종류
극성 리간드	세포막 수용체	G-단백질 연결 수용체 티로신 키나아제 수용체 이온채널 수용체
비극성 리간드	세포 내 수용체	세포질 수용체 핵 수용체



02-5. 2차 전달자(second messenger)

- ① 극성 리간드(1차 전달자, first messenger)가 세포막 수용체와 결합하는 것은 일시적으로 세포 내의 신호전달물질인 2차 전달자를 증가 또는 감소시킨다.
- ② 대표적으로 cAMP, cGMP, DAG, IP₃, Ca²⁺가 있다.

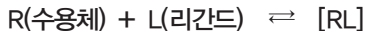


2차 전달자의 명칭	2차 전달자의 작용
cAMP (3',5'-cyclic AMP)	protein kinase A를 활성화
cGMP (3',5'-cyclic GMP)	protein kinase G를 활성화, 로돕신의 이온채널 열림
DAG (1,2-diacylglycerol)	protein kinase C를 활성화
IP ₃ (inositol-1,4,5-trisphosphate)	ER막의 IP ₃ 개폐성 Ca ²⁺ 채널 열림

2차 전달자의 생성

adenylyl cyclase	ATP → cAMP
guanylyl cyclase	GTP → cGMP
phospholipase C	PIP ₂ → DAG, IP ₃

02-6. 수용체와 리간드 간의 결합



$$\textcircled{1} K_d(\text{해리상수}) = \frac{[R] \times [L]}{[RL]}$$

- ① K_d 는 50%의 수용체가 리간드와 결합했을 때의 리간드 농도이다.
- ② 수용체-리간드 결합반응에서 K_d 값은 효소의 기질에 대한 친화도(affinity)를 나타내는 K_m 과 유사하다.
- ③ 일반적으로 리간드에 의해서 세포 내 반응이 최대로 일어나기 위해서 모든 수용체에 리간드가 결합될 필요는 없다.
→ 하나의 수용체가 신호를 받아도 증폭되어 세포에서 반응이 나타나므로 모든 수용체가 반응할 필요가 없다.
- ④ 리간드에 대한 민감도는 세포의 수용체 수에 의해 결정된다. 즉, 수용체가 많을수록 리간드에 민감하다.
- ⑤ **상향조절(up-regulation)**: 리간드의 농도가 점차 감소하게 되면, 표적세포는 정상적인 반응을 유지하기 위해 수용체 수를 증가시킨다.
- ⑥ **하향조절(down-regulation)**: 리간드가 비정상적으로 높은 농도로 오랫동안 유지된다면 처음에는 증가된 신호에 대해 증가된 반응을 나타낸다. 이후 세포는 피로해지며 수용체의 수를 감소시키거나 수용체의 리간드 친화성을 감소시킨다. 하향조절은 약제내성(drug tolerance)과 관련된다.

▶ 탈감작(desensitization)

민감 소실 생체가 특정 항원이나 알레르기원(allergen)에 대해 면역학적으로 반응이 없는 상태 또는 세포가 리간드에 반응을 하지 않게 되는 과정을 의미한다.

→ 호르몬의 경우 세포의 탈감작을 막기 위해 호르몬이 지속적으로 분비되기 보다는 짧은 시간 내에 한꺼번에 분비된다.

- ④ **특이성과 경쟁**: 수용체는 리간드 특이성을 나타내며, 하나의 수용체에 하나 또는 유사한 다수의 리간드가 각각 결합할 수 있다.

예 무스카린성 수용체에는 ACh이 결합하며, NE이나 EP는 결합하지 않는다.

예 β_1 아드레날린 수용체에는 NE, EP 모두 결합할 수 있다.

- ⑤ 하나의 리간드가 다른 종류 세포의 서로 다른 수용체에 결합할 수 있다.

→ 수용체의 종류 및 세포 내 신호전달물질의 종류에 따라서 서로 다른 결과를 나타낼 수 있다.

EP	소장으로 향하는 세동맥	근육으로 향하는 세동맥
수용체		
반응		

- ⑥ 오래된 세포막의 수용체는 세포내이입(endocytosis)을 통해 유입된 뒤 리소솜에서 분해되며, 새로운 수용체는 세포 외유출(exocytosis)에 의해 막으로 통합된다. 세포질과 핵에 존재하는 수용체 역시 새로 만들어지고 다시 분해된다.

03 수용체(receptor)

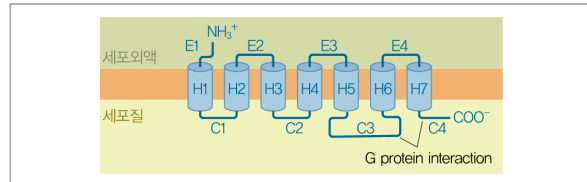
03-1. G 단백질 연결 수용체

(G-protein linked receptor,

G-protein coupled receptor)

▶ 인간의 세포 표면 수용체 중 가장 많은 종류가 1,000여 종에 이르는 GPCR이다. 후각, 미각이 모두 GPCR에 의존한다.

- ① **구조**: 7번 막관통 영역 수용체. 리간드가 결합하면 수용체의 형태변화로 세포질쪽에서 G 단백질과 결합한다.



- ② **G-단백질(Guanosine triphosphate binding protein)**

① **구성**: $G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$ 로 구성된 heterotrimeric 단백질. 세 소단위체(subunit)는 모두 공유결합된 지질을 매개로 세포막에 결합되어 있다.

② **불활성/활성**

③ **불활성**: GDP와 결합한 GDP- $G\alpha$ 는 불활성화 상태로 $G\beta$, $G\gamma$ 와 복합체를 형성한다.

④ **활성**: GDP가 GTP로 치환되면서, GTP- $G\alpha$ 의 활성 형이 된다. 활성화된 $G\alpha$ 는 $G\beta$, $G\gamma$ 와 분리된다.

⑤ **종류**

종류	효과기	2차전달자	예
G_s	AC 활성화	cAMP ↑	β -아드레날린 수용체
G_i	AC 억제	cAMP ↓	α_2 -아드레날린 수용체
G_{olf}	AC 활성화	cAMP ↑	후각
G_t	PDE 활성화	cGMP ↓	시각(로돕신)
G_q	PLC 활성화	IP_3 , DAG ↑	α_1 -아드레날린 수용체

③ 활성화 과정

① 리간드와 수용체와의 결합으로 수용체의 형태변화가 유발되면 G 단백질이 수용체에 결합한다.

② GDP- $G\alpha$ 는 GEF(Guanine nucleotide exchange factor) 활성화로 GDP를 GTP로 치환하고 GTP- $G\alpha$ 로 활성화된다.

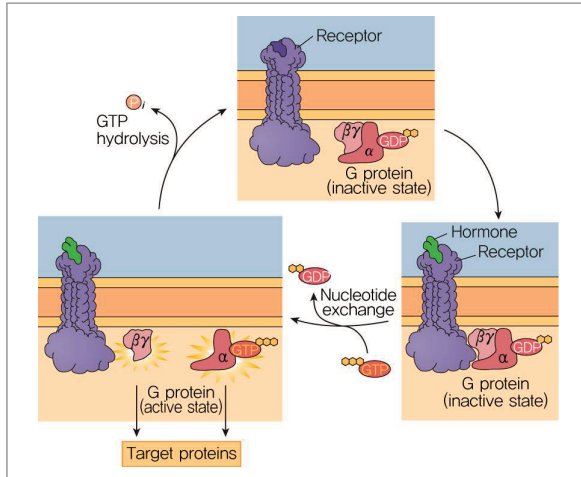
③ 활성화된 GTP- $G\alpha$ 는 분리되어 세포막에서 확산하고, 이온채널 또는 이차전달자를 생성하는 효소와 같은 표적 단백질에 신호를 전달한다.

→ 세포에 따라서는 $G\beta\gamma$ 소단위체가 표적 단백질에 신호를 전달하기도 한다.

④ 신호 종결

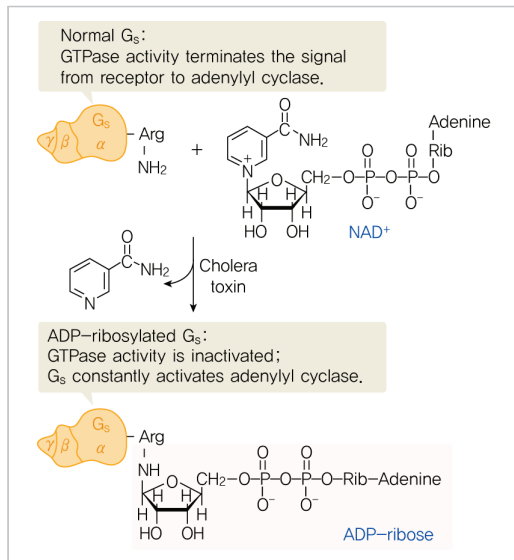
표적 단백질에 신호를 전달한 이후, 리간드는 수용체에서 분리되고 $G\alpha$ 의 GTPase활성으로 GTP가 GDP로 가수분해된다. 불활성화된 GDP- $G\alpha$ 는 $G\beta\gamma$ 와 재결합한다.

→ GTPase 활성이 느리므로 GAP(GTPase activation protein)와 같은 외부 단백질이 작용하여 반응속도가 증가된다.



▶ 콜레라 독소의 독성 기전

- 콜레라(*Vibrio cholerae*)는 그람(-)균으로 편모를 갖고 있다.
 - 일반적으로 콜레라 환자의 배설물로 오염된 물을 통해 전파되며, 소장에 생물막(biofilm)을 형성하고 독소를 방출한다.
 - 콜레라의 외독소(exotoxin)는 염과 물의 분비를 조절하는데 관여하는 G 단백질을 변형시키는 효소로, 변형된 G 단백질은 GTP를 GDP로 가수분해하지 못하여 활성상태가 유지된다.
- ① 콜레라 독소는 NAD^+ 에서 유래한 ADP-ribose를 G_s 에 결합시킨다. 이는 G_s 의 GTPase 활성을 억제하여 GTP-G_s 를 지속적으로 활성화시킨다.
 - ② AC를 지속적으로 활성화시킨다.
 - ③ 세포질 내 cAMP가 증가됨으로써 소장 상피세포막의 CFTR과 Na^+/H^+ exchanger가 활성화된다.
 - ④ 지속적으로 Na^+ , Cl^- , H_2O 가 장 내강으로 배출되어 심한 설사, 과도한 탈수 현상이 나타난다. 따라서 치료하지 않으면 물과 염의 부족으로 사망에 이를 수 있다.



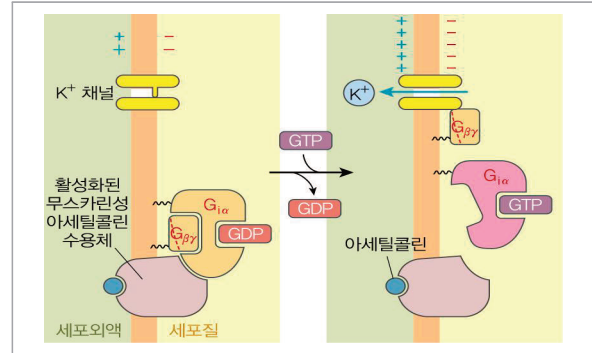
▶ 백일해균 독소의 독성기전

*Bordetella pertussis*에 의해서 분비되는 독소는 기침을 유발한다. 이 독소는 GDP-G에 ADP-ribose를 첨가시킨다. 그 결과 GDP의 해리가 억제되고 G_i 의 지속적 비활성화가 나타난다.

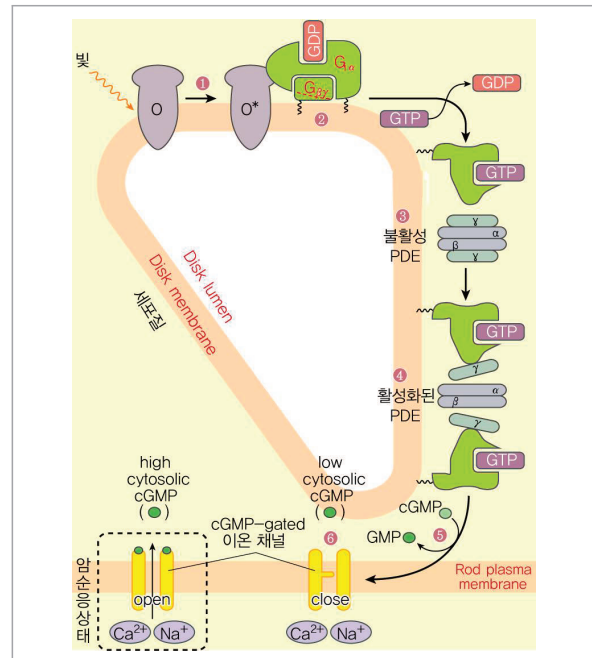
이온채널을 조절하는 GPCR

① 동방결절의 무스카린성 ACh 수용체

ACh에 반응하여 K^+ 채널을 활성화시킨다.



② 시각 : 빛 자극에 의해 로돕신이 탈색되면 G_t 가 흥분한다. G_t 는 PDE를 활성화시켜 cGMP 농도를 낮추고, cGMP-gated 양이온 채널을 닫음으로써 과분극을 유발한다.

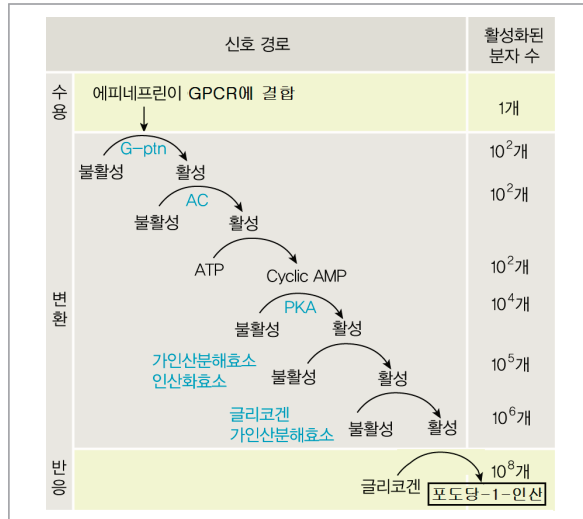


③ 후각 : 냄새분자와 결합한 후각상피뉴런의 GPCR은 cAMP를 증가시키고 cAMP 의존성 양이온 채널을 활성화시켜 탈분극을 유발한다.

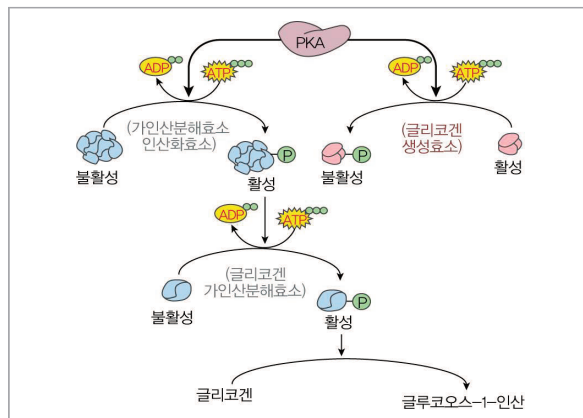
Adenylyl cyclase를 활성화하는 GPCR

① 간세포에서 에피네프린에 의한 혈당증가기전

⑦ 신호의 활성화

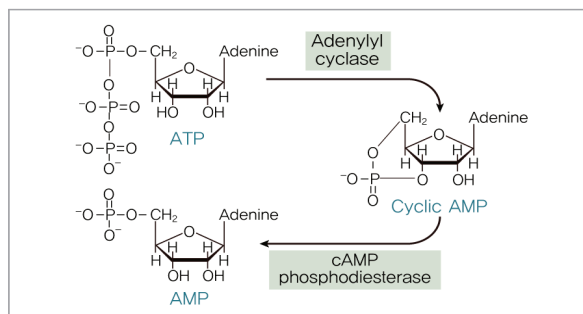


㉔ 활성화된 protein kinase A(PKA)는 글리코겐 분해를 촉진하는 효소를 활성화시키고 동시에 글리코겐 합성효소는 억제한다.



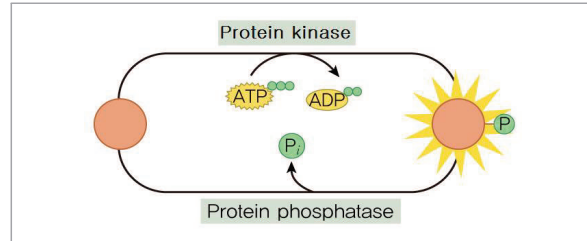
㉔ 신호의 종결

- ㉔ 에피네프린이 제거되고 GTP-Gα는 GTPase 활성으로 GDP-Gα가 되어 Gβγ와 결합한다.
- ㉔ cAMP는 cAMP PDE에 의해 AMP로 분해된다.



㉔ PKA에서 cAMP가 분리되면서 불활성화된다.

㉔ 인산화로 활성화된 가인산분해효소 인산화효소 (phosphorylase kinase)와 글리코겐 가인산분해효소 (glycogen phosphorylase)는 protein phosphatase에 의해 인산기를 잃고 불활성화된다.

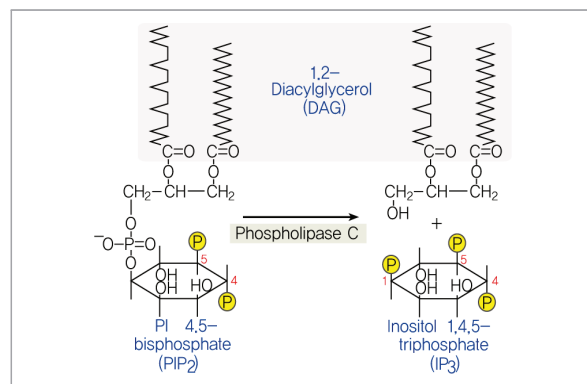


Phospholipase C를 활성화하는 GPCR

▶ IP₃/DAG 경로는 GPCR 뿐만 아니라 RTK에 의해서도 활성화된다.

① IP₃/DAG 경로

㉔ 원형질막에 위치한 PIP₂는 phospholipase C에 의해 분해되어, 2차 전달자인 DAG와 IP₃로 전환된다.



㉔ DAG는 단백질 인산화효소 C (protein kinase C, PKC)를 활성화시킨다.

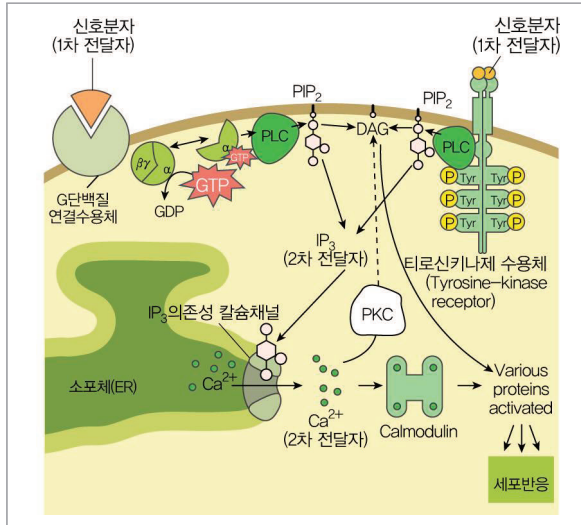
㉔ IP₃는 소포체막의 IP₃-개폐성 Ca²⁺ 채널을 열어서 세포질의 Ca²⁺ 농도를 증가시킨다.

㉔ Ca²⁺

㉔ **이차 β 세포** : ACh이 무스카린성 ACh 수용체에 결합하면 PLC가 활성화되어 IP₃가 증가한다. IP₃는 ER 막의 IP₃ 개폐성 Ca²⁺ 채널에 작용하여 세포질의 Ca²⁺ 농도를 높이고 분비소낭이 세포막과 융합하여 인슐린이 방출된다.

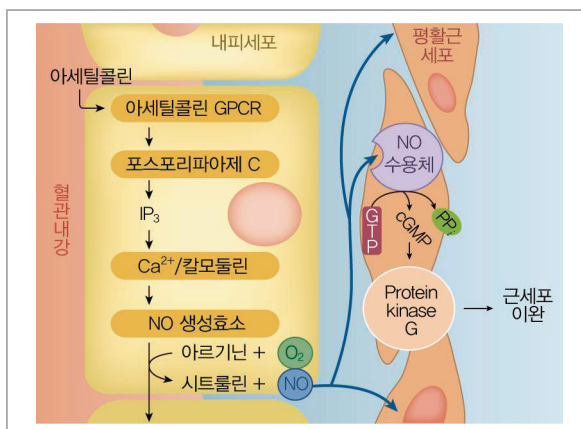
㉔ **평활근** : Ca²⁺/칼모둘린 복합체는 MLCK를 활성화시켜 근수축을 유발한다.

▶ Ca²⁺은 이차전달자로 작용하여 세포 내 여러 반응을 촉매한다. 반응 전달 이후 원형질막과 소포체막의 Ca²⁺ 펌프에 의해 Ca²⁺이 능동적으로 수송되며, 또한 IP₃가 수 초 내에 가수분해되므로 신호전달이 빠르게 종결된다.



② NO/cGMP를 통한 혈관 평활근의 이완

- ① **자가 조절 기전:** 혈중 산소 농도가 떨어지면 혈관내피 세포는 NO를 스스로 생성하여 방출한다. NO는 주변 평활근 세포를 이완시켜 혈관을 이완시키고 조직으로 혈류를 증가시킨다.
- ② **자율신경계에 기인하는 기전**



- ③ ACh이 혈관내피세포막의 무스카린성 ACh 수용체에 결합한다.
- ④ PLC가 활성화되어 IP₃가 생성된다.
- ⑤ IP₃는 ER막의 IP₃ 개폐성 Ca²⁺ 채널에 작용하여 ER 내강에서 세포질로 Ca²⁺을 방출한다.
- ⑥ Ca²⁺은 칼모둘린과 결합하고 NO 생성효소(NO synthase)를 활성화한다.
- ⑦ 생성된 NO는 확산하여 혈관 평활근으로 이동한다.
- ⑧ 구아닐산 시클레이스(guanylyl cyclase)에 작용하여 GTP로부터 cGMP를 생성한다.
- ⑨ cGMP는 protein kinase G를 통해 과분극을 유도하고, MLCP를 활성화하여 평활근 이완을 유도한다.
- ⑩ 혈관이 이완되고 혈류량이 증가한다.

▶ 시각수용기의 시각세포(로돕신) 신호전달과정에서 cGMP는 직접적으로 원형질막의 cGMP 의존성 양이온채널에 결합하고 채널을 개방하지만, 혈관 평활근에서 cGMP는 PKG를 통해 이온채널에 간접적으로 작용한다.

▶ 나이트로글리세린(nitroglycerin)

협심증(angina), 심근경색(MI, myocardia infarction) 환자의 극심한 가슴 통증을 치료하는데 사용된다. 즉각적 NO 생성을 통해 관상혈관의 이완을 유도하므로 산소를 포함한 혈액이 심장으로 빠르게 유입된다.

▶ Sildenafil(Viagra™)

부교감 자극으로 발기가 이루어진 남성 생식기에서 cGMP를 제거하여 발기를 종료시키는 cGMP PDE5를 억제한다. 따라서 cGMP가 지속적으로 존재하므로 발기가 유지된다. Tadalafil(Cialis™), Vardenafil(Levitra™), Udenafil(Zydena™)

유전자 발현을 활성화하는 GPCR

- ① 포유동물 세포에서 세포질의 cAMP 농도가 증가하면 많은 유전자의 발현이 자극된다.
- ② cAMP에 의해서 조절되는 모든 유전자는 cAMP-response element(CRE) 서열을 지니며, 전사인자인 CREB 단백질이 CRE서열에 결합하여 전사가 유발된다.

