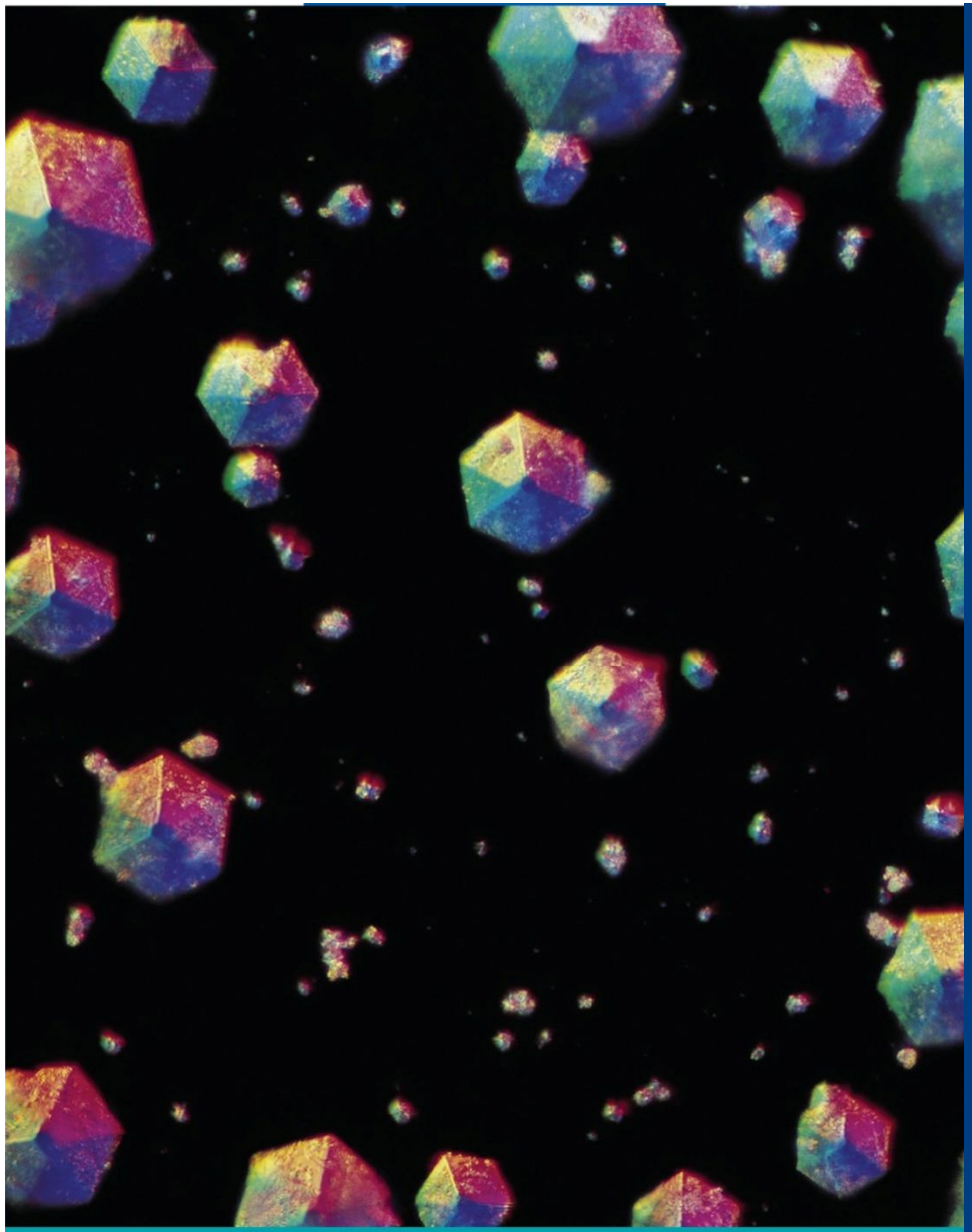


인슐린 결정의 편광현미경 사진

5

화학신호전달 물질

Copyright © 2012 Biosciencepublishing, Inc

개요

I. 세포간 정보교환 기작
II. 화학신호전달물질
III. 신호전달기작
IV. 신경과 내분비계를 통한 장거리 정보교환

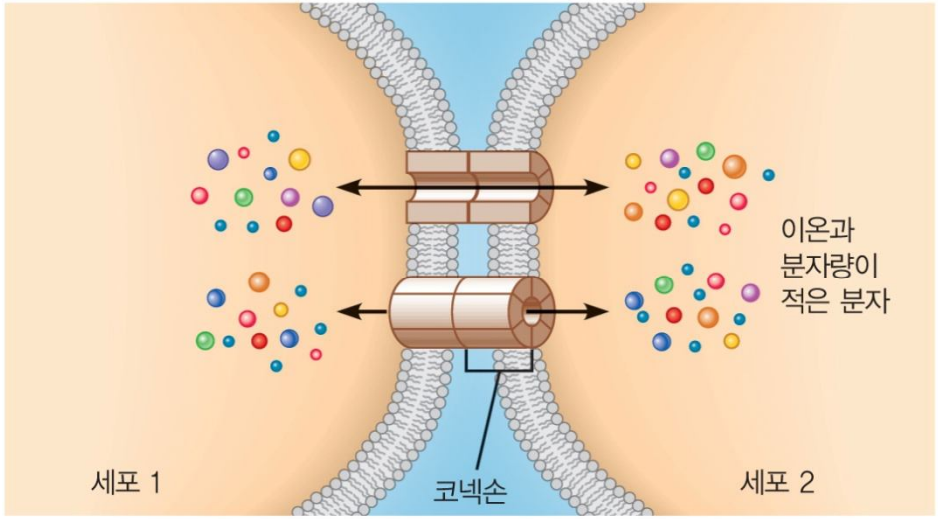
세포간 정보교환 기작

세포간 정보교환: 세포끼리 소통하는 방법

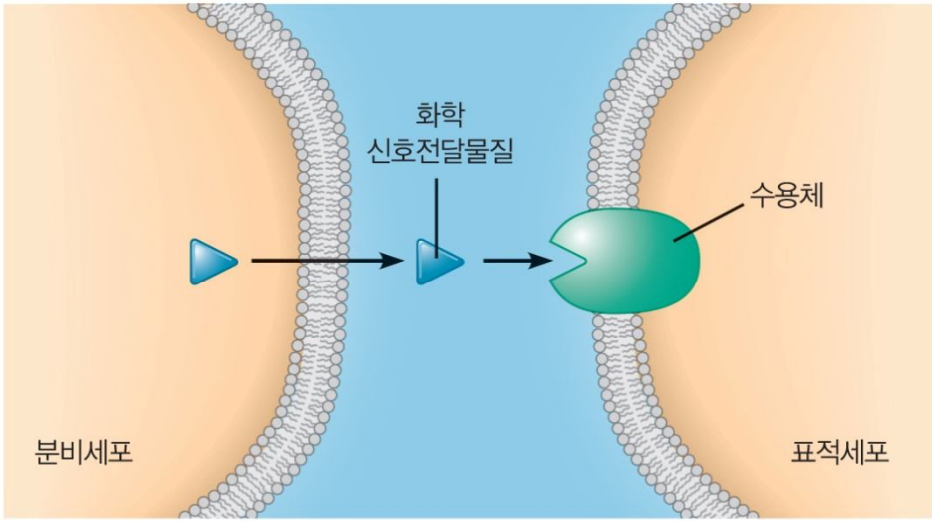
I. 세포간 정보교환 기작

- 일반적인 기작
  - 직접: **세극결합(gap junction)을 통해서**
  - 간접: 화학신호전달물질에 의해

세포간 정보교환



(a) 세극결합을 통한 직접적 정보교환



(b) 화학신호전달물질을 통한 정보교환

그림 5.1 세포간 정보교환의 종류. (a) 세극결합을 통한 직접적 정보교환. 세극결합은 두 인접세포의 세포기질을 연결하는 코넥손이라는 막단백질 구조물로 이루어져 있으며, 이온과 작은 분자를 통과시킨다. (b) 화학신호전달물질을 통한 정보교환. 분비세포가 신호물질을 간질액에 방출한 다음, 신호물질은 표적세포의 수용체에 결합하여 반응을 일으킨다.

세극결합

- 막단백질로 구성
- 인접한 두 세포의 세포질을 연결
- 세포간 입자들의 이동이 신호로 작용함
- 직접적인 정보교환
- 평활근과 심장근에서 볼 수 있다

II. 화학신호전달물질

- **전달물질이 분비세포**에서 생성됨
- **전달물질이 표적세포**로 이동
- 표적세포에는 전달물질의 **수용체**가 있다
- **전달물질이 수용체와 결합->표적세포반응**을 일으킴
- 간접적인 정보교환

화학신호전달물질

- 용어
  - 리간드(Ligand):화학신호전달물질
  - 분비세포(Source): 리간드를 생산하는 세포
  - 표적세포(Target):신호전달물질의 수용체가 있어 이에 반응하는 세포

분비세포 → 리간드 → 표적세포

화학신호전달물질

신호전달기능을 가진 물질

화학신호전달물질의 분류

- 기능적 분류
- 화학적 분류
  - 물 또는 지질에 대한 용해성에 따라 분류
  - 화학물질의 종류에 따라 분류

화학신호전달물질의 기능적 분류

- 주변분비물질(Paracrine)
  - 화학신호 전달물질이 주변세포에 신호를 보낸다
  - 예: 히스타민-염증반응에 중요물질

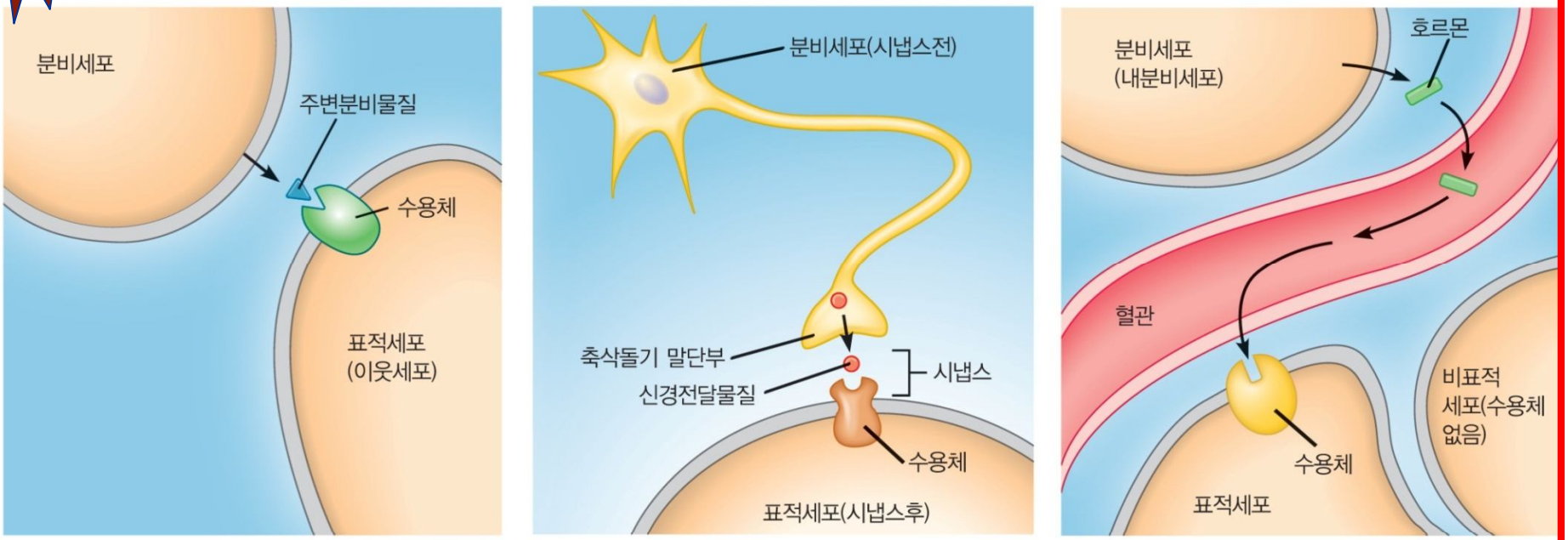
화학신호전달물질의 기능적 분류

표 5.1 화학신호전달물질의 기능적 분류

종류	분비세포 종류	표적세포와 거리	표적세포에 수송 방법	신호전달물질의 화학적 분류
주변분비물질	(다수)	단거리	확산	아민, 펩티드/단백질, 에이코사노이드
신경전달물질	신경세포	단거리*	확산	아미노산, 아민, 펩티드/단백질
호르몬	내분비세포	장거리	혈액	아민, 스테로이드, 펩티드/단백질

*신경전달물질은 시냅스후 세포로 짧은 거리만 확산이 일어나지만 어떤 신경세포는 신경전달물질을 방출하는 신경세포가 가끔은 길기 때문에(1 m에 이름) 장거리 정보교환에도 관여한다.

화학신호전달물질의 기능적 분류



(a) 주변분비물질 (b) 신경전달물질 (c) 호르몬

그림 5.2 화학신호전달물질의 기능적 종류. (a) 주변분비물질은 한 세포에서 분비되어 가까이 있는 표적세포로 확산된다. (b) 신경전달물질은 신경세포의 시냅스라는 특별한 기능을 가지고 있는 구조에서 분비된다. 시냅스전 신경세포의 축삭돌기 말단부에서 신경전달물질을 분비하고, 신경전달물질은 매우 짧은 거리를 확산하여 시냅스후 세포라고 부르는 특수한 표적세포에 있는 수용체에 결합한다. (c) 호르몬은 내분비세포에서 간질액으로 분비된다. 그 다음 혈액으로 확산되어 몸에 있는 표적세포로 수송된다. 표적세포는 특수한 호르몬의 수용체를 가지고 있는 것으로 식별한다. 호르몬에 대한 수용체를 가지고 있지 않은 세포는 호르몬에 반응할 수 없다.

화학신호전달물질의 기능적 분류

- 자가분비물질(Autocrine)
  - 주변분비물질의 한 분류
  - 분비세포가 표적세포이다
  - 분비물질이 분비한 세포에 작용한다

화학신호전달물질의 기능적 분류

- 신경전달물질(Neurotransmitter)
  - 뉴런에서 분비
  - 전달물질은 시냅스간극의 세포외액으로 분비됨
  - 예:아세틸콜린,글리신 ,세로토닌

화학신호전달물질의 기능적 분류

- 호르몬
  - 내분비세포에서 생성
  - 간질액으로 방출되어 혈액으로 이동
  - 예: 인슐린, 에스트로겐, 티록신

화학신호전달물질의 기능적 분류

- 신경호르몬(Neurohormone)
  - 특수한 종류의 호르몬
  - 전달물질이 뉴런에서 생성됨
  - 간질액으로 분비-> 혈액으로 확산
  - 예:항이뇨호르몬 (ADH), 옥시토신

신호전달물질의 화학적 분류

- 지방혐기성 분자
  - 지방에 녹지않고 물에녹는다
  - 세포막을 쉽게 통과하지 못하므로 , 펌프나 통로가 필요하다
  - 세포막의 수용체를 이용
  - 일반적인 표적세포
    - 효소 활성화
    - 막투과성의 변화

신호전달물질의 화학적 분류

- 지방친화성 분자
  - 지방에 녹을 수 있지만 물에 녹지 않음
  - **세포막을 쉽게 통과**
  - 수용체가 세포내 존재
  - 일반적인 표적세포 반응은 유전자를 활성화 시킴

신호전달물질의 화학적 분류

표 5.2 신호전달물질의 화학적 분류

종류	화학적 성질	표적세포에서 수용체 위치	기능적 분류
아미노산	친수성	세포막	신경전달물질
아민*	친수성	세포막	주변분비물질, 신경전달물질, 호르몬
펩티드/단백질	친수성	세포막	주변분비물질, 신경전달물질, 호르몬
스테로이드	소수성	세포기질†	호르몬
에이코사노이드	소수성	세포기질	주변분비물질

*하나의 예외로 갑상선호르몬이 있는데, 이 호르몬은 아민이지만 소수성으로 수용체가 표적세포의 핵에 있다.
†몇 가지 스테로이드호르몬은 세포막에 수용체가 있다.

신호전달물질의 화학적 분류

- 아미노산
  - 지방혐기성
  - 세포막에 표적세포의 수용체가 존재
  - 네가지 아미노산이 신경전달물질로
  - 예: 글루탐산(Glutamate), 아스파르트산(aspartate), 글리신(glycine), 감마-아미노부티르산(GABA)

신호전달물질의 화학적 분류

- 아민류(Amines)
  - 대부분 지방혐기성(갑상선호르몬 제외)
  - 세포막에 표적세포의 수용체가 존재
  - 아미노산에서 유래됨
  - 아민기(-NH2)를 가지고 있음

Copyright © 2011 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

신호전달물질의 화학적 분류

- 아민류의 예
  - 카테콜아민(Catecholamines)
    - 티로신에서 만들어짐
      - 도파민
      - 노르에피네프린 (noradrenalin)
      - 에피네프린 (adrenalin)

Copyright © 2011 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

신호전달물질의 화학적 분류

- 아민류의 예
  - 갑상선 호르몬(Thyroid hormone)
    - 2분자의 티로신에서 만들어짐
  - 히스타민(Histamine)
    - 히스티딘에서 만들어짐
  - 세로토닌(Serotonin)
    - 트립토판에서 만들어짐

Copyright © 2011 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

신호전달물질의 화학적 분류

- 펩티드/단백질 신호전달물질
  - 가장 많이 존재
  - 지방혐기성
  - 세포막에 표적세포의 수용체가 존재
  - 아미노산 사슬로 구성
    - 펩티드 분자 (<50 아미노산)
    - 단백질 분자 (>50 아미노산)

신호전달물질의 화학적 분류

- 스테로이드
  - 지방친화성
  - 표적세포의 수용체가 세포기질에 존재
  - 콜레스테롤에서 만들어짐
  - 모든 스테로이드 신호전달물질은 호르몬의 기능을 함

신호전달물질의 화학적 분류

- 에이코사노이드
  - 지방친화성
  - 수용체가 세포기질에 존재
  - 아라키돈산(arachidonic acid) 유도체(아라키돈산은 세포막의 인지질에서 발견됨)

II. 화학신호전달물질

합성과 분비

합성과 분비 특징

- 지방혐기성
  - 필요할 때 합성됨
  - 분비세포로 부터 즉시 방출
  - 분비율은 합성 정도에 따라 결정됨

합성과 분비 특징

- 지방혐기성
  - 필요에 딸 독립적으로 합성됨
  - 필요할 때 까지 분비세포의 소낭에 저장
  - 세포외유출(exocytosis)로 분비
  - 분비율은 세포외유출 정도에 의해 결정됨

아미노산

- 포도당에서 합성됨
  - 글루탐산
  - 아스파르트산
- 3-포스포글리세레이트(3-phosphoglycerate)에서 합성됨
  - 글리신(Glycine)
- 글루탐산에서 합성됨
  - GABA

아미노산

- 뉴런에서 합성됨 (신경세포)
- 필요할 때까지 소낭에 저장
- 세포외유출로 분비

아민류

- 세포질에서 합성됨
- 분비세포의 소낭에 저장
- 세포외유출로 분비
- 합성되는 아민의 종류는 그 세포에 존재하는 효소에 달려있음

아민

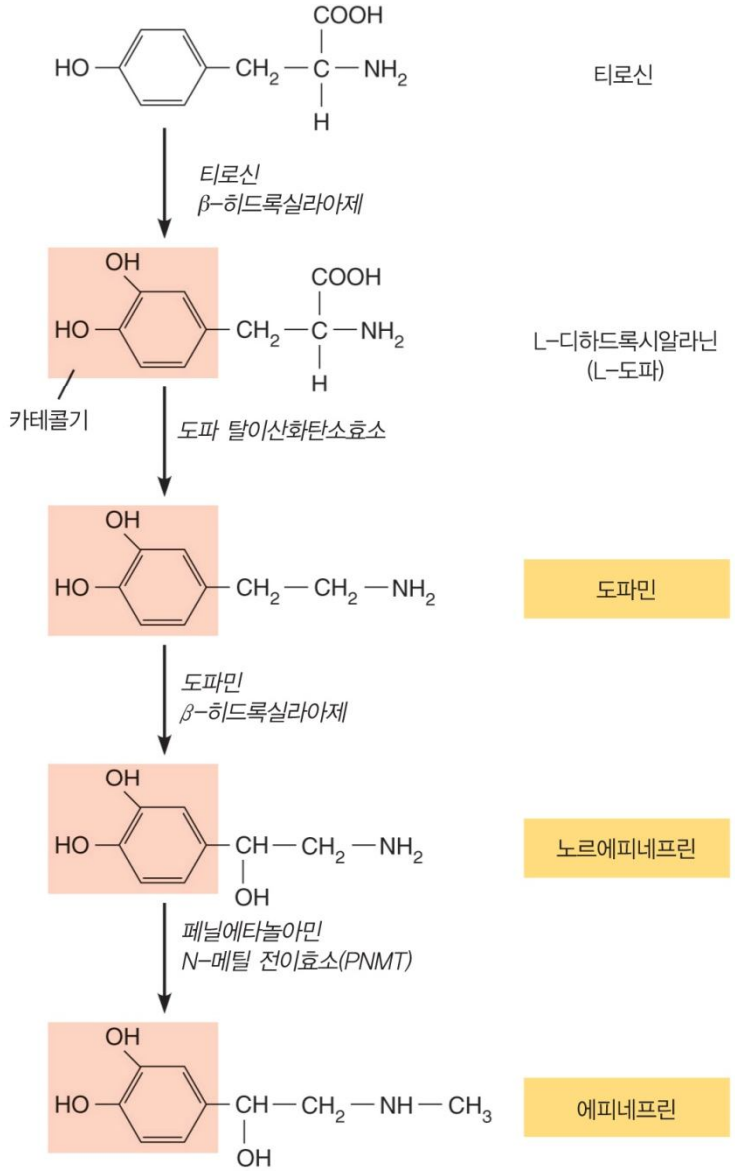
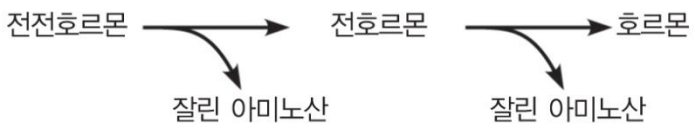


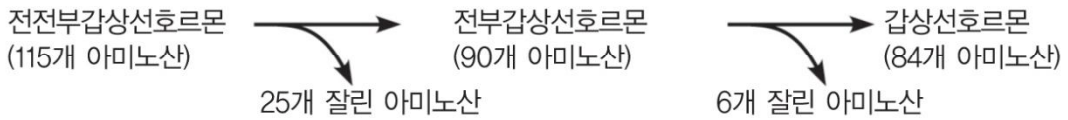
그림 5.3 카테콜아민 합성. 카테콜아민은 아미노산인 티로신으로부터 합성되며, 이 합성 과정은 효소에 의해 촉매되는 일련의 연속반응에 의해 하나의 카테콜아민이 다음 카테콜아민의 전구물질로 작용하는 식으로 일어난다. 신호전달물질의 기능을 가지고 있는 카테콜아민의 이름을 노란 사각형으로 강조하였다.

펩티드와 단백질

- 좀더 큰 단백질의 분해로 생김
- 분비소낭에 저장
- 세포외유출로 분비
- 일반 용어



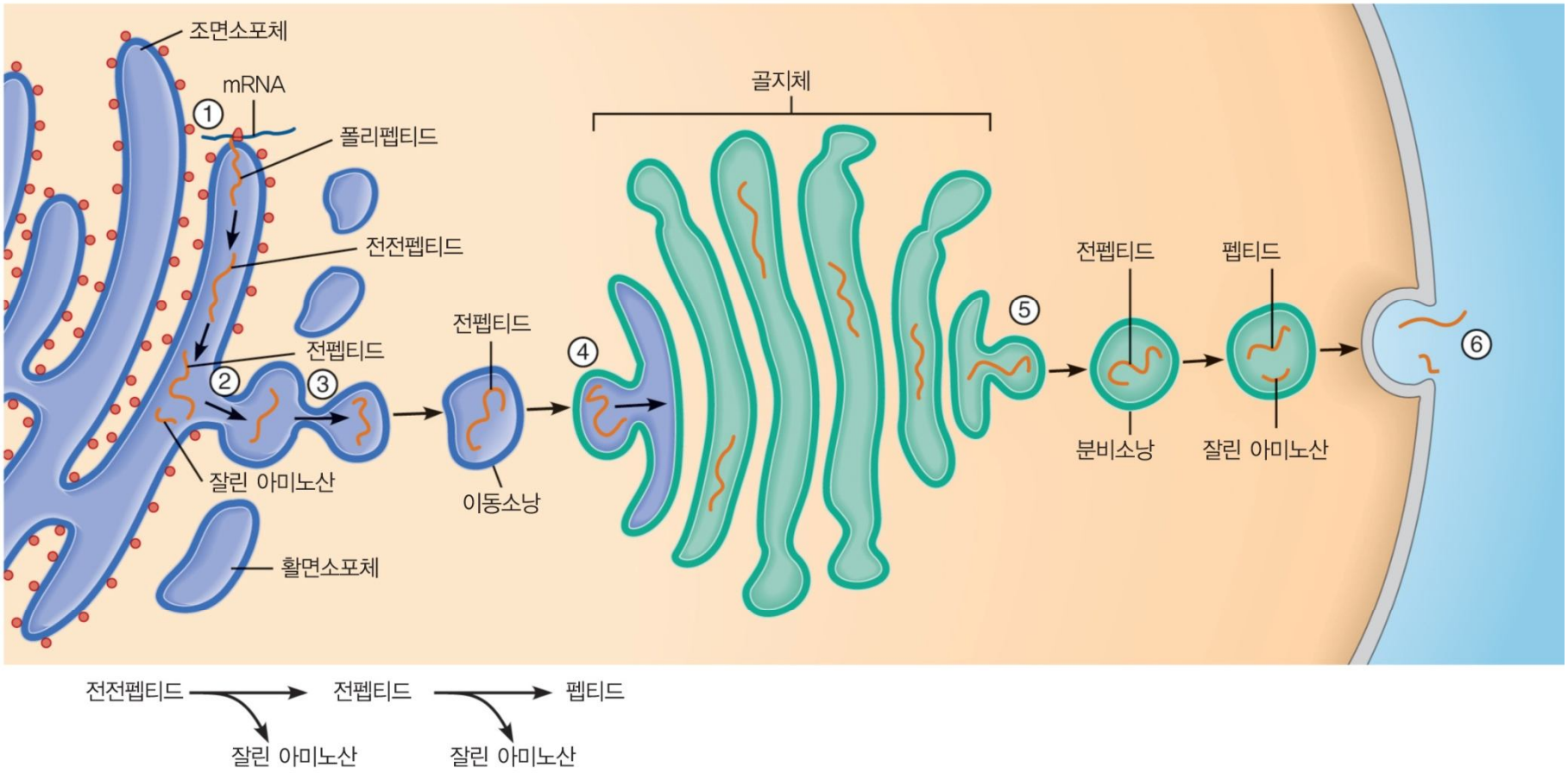
(b) 일반적인 펩티드호르몬



(c) 갑상선호르몬 합성

그림 5.4 펩티드 합성과 분비. (b) 일반적인 펩티드호르몬 합성단계.
(c) 115개의 아미노산을 가지고 있는 전전부갑상선호르몬(preproparathyroid hormone)에서 84개의 아미노산을 가지고 있는 부갑상선호르몬으로 변형되는 특정한 경우의 예.

펩티드와 단백질



(a) 펩티드 합성

그림 5.4 펩티드 합성과 분비. (a) 펩티드 합성단계. 상세한 설명은 본문을 참조하라.

스테로이드

- 필요할 때 바로 합성됨
- 콜레스테롤에서 만들어짐
- 모든 스테로이드 분자는 유사함

스테로이드

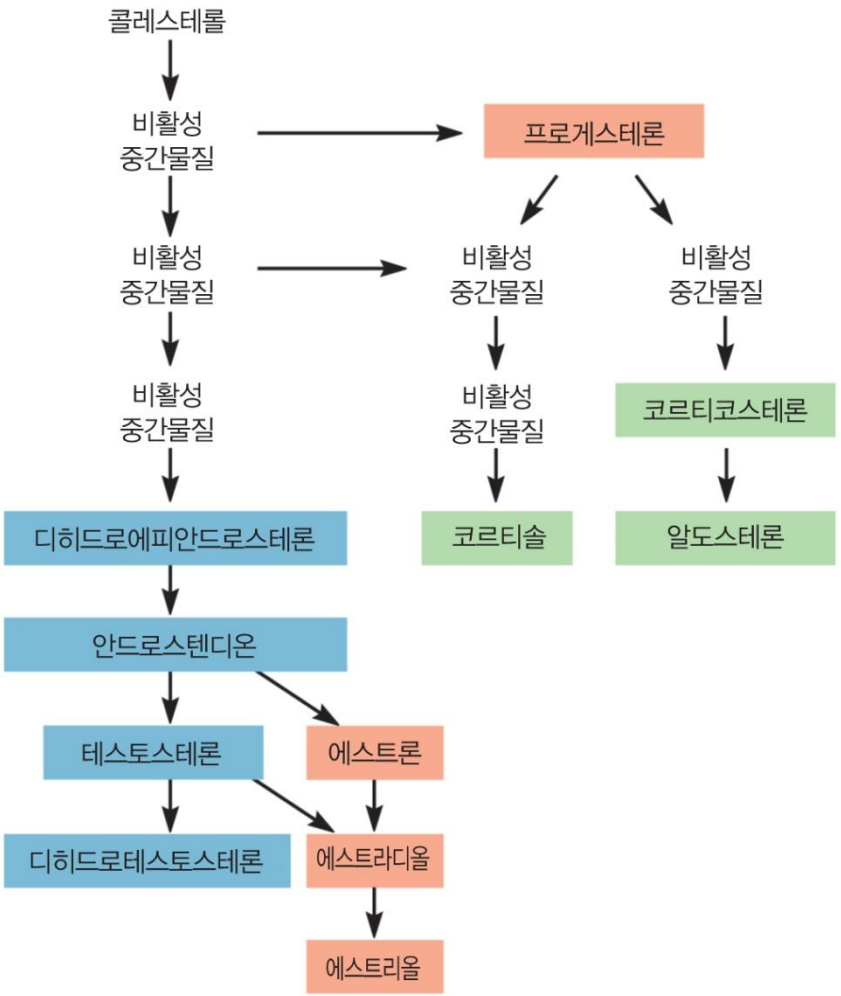


그림 5.5 스테로이드 합성 경로. 각 화살표는 효소-촉매 반응을 나타낸다. 녹색 칸은 부신수질에서 만들어지는 호르몬, 청색 칸은 남성호르몬, 오렌지색 칸은 여성호르몬을 나타낸다.

에이코사노이드

- 아라키돈산에서 유래
- 아라키돈산은 막의 인지질 성분
- 필요할 때 바로 합성됨
- 2가지 주요합성 경로
  - 사이클로옥시게나아제(Cyclooxygenase) 경로
  - 리폭시게나아제(Lipoxygenase) 경로

에이코사노이드

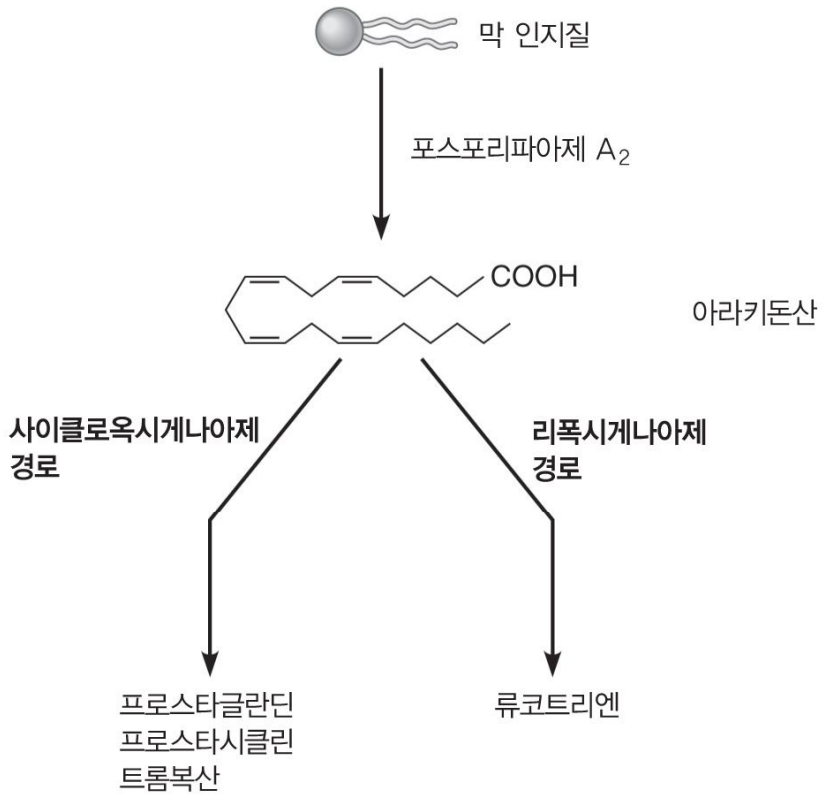


그림 5.6 에이코사노이드 합성. 포스포리파아제 A_2는 막 인지질을 모든 에이코사노이드의 전구체인 아라키돈산으로 전환하는 과정을 일으킨다. 아라키돈산은 두 가지 경로에 의해 에이코사노이드로 전환된다. 사이클로옥시게나아제 의존 경로는 프로스타글란딘, 프로스타사이클린 및 트롬복산을 생성하고, 리옥시게나아제 의존 경로는 류코트리엔을 생성한다.

신호물질의 수송

분자가 어떻게 도달하는가?

신호물질의 수송

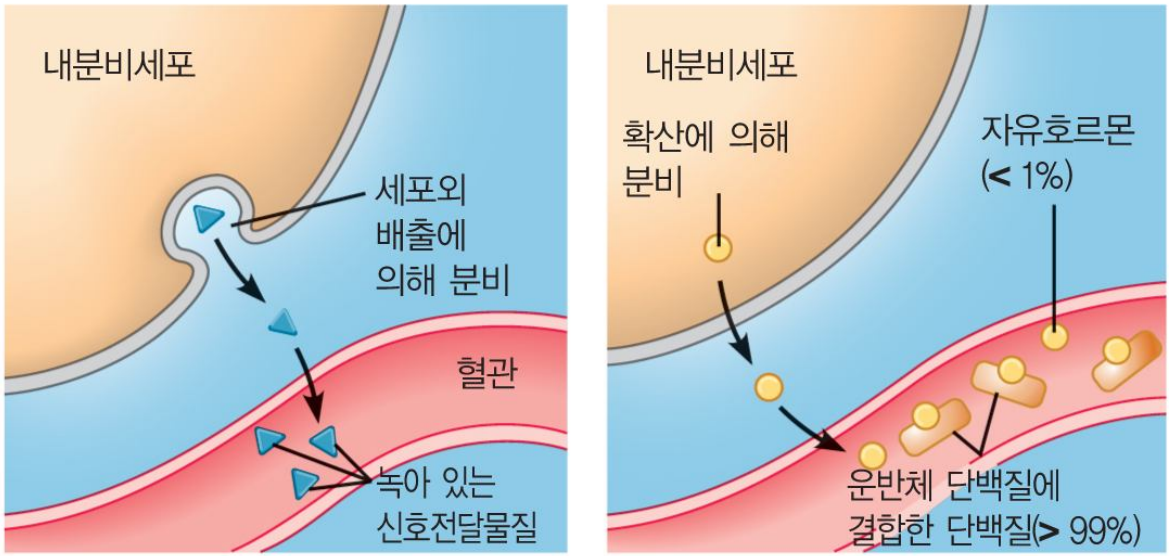
- 세포간질액을 통한 확산으로 수송
  - 분비세포와 표적세포가 가깝다
  - 신호전달물질은 빠르게 분해된다
  - 예: 주변분비물질, 자가분비, 신경전달물질, 대부분의 시토카인

신호물질의 수송

- 혈액에 의한 수송
  - 분비세포와 표적세포가 멀리 떨어져 있다
  - 지방혐기성 분자는 혈장에 녹아 이동
  - 지방친화성 분자는 **운반단백질**과 결합하여 이동
  - **예**: 호르몬, 신경호르몬, 시토카인 일부

신호물질의 수송

- 혈액에 의한 수송



(a) 친수성 신호전달물질 (b) 소수성 신호전달물질

그림 5.7 신호전달물질의 혈액으로의 수송. (a) 친수성 신호전달물질은 세포외 배출에 의해 분비되어 혈액으로 들어가고 혈장에 녹는다. (b) 소수성 신호전달물질은 단순확산에 의해 분비된 다음 혈액으로 들어간다. 대부분 신호전달물질은 운반체 단백질에 결합하여 수송된다. 혈장에 있는 적은 양의 자유 호르몬만이 즉시 표적세포 수용체와 결합할 수 있다.

신호물질의 수송

- 신호물질의 반감기
  - 절반이 분해되는데 걸리는 시간
  - 신호물질이 혈액이나 간질액에 있는 농도를 말함

신호물질의 수송

- 신호물질의 반감기
  - 혈장에 용해된 신호물질
    - 비교적 반감기가 짧음
    - 예: 인슐린의 반감기 <10분
  - 혈장단백질에 결합한 신호물질
    - 비교적 반감기가 길다
    - 예: 코르티솔의 반감기 = 90분

III. 신호전달 기작

화학신호가 어떻게 세포작용으로 전달되는가?

신호전달 고찰

- 신호물질이 수용체와 결합
- 결합 후 세포 반응을 일으킴
- 신호전달(Signal transduction)
    - 표적세포에서 반응을 일으키는 과정

수용체에 결합

- 특이적이다(Specificity)
- 결합은 간단하고 가역적
- 친화력 =결합정도
  - 세포막
  - 지방친화성 분자:세포내

수용체의 성질

- 특이성이 있다
- 신호전달물질은 여러 수용체와 결합할 수 있다
- 하나의 표적세포는 여러 형태의 수용체를 가질 수 있다
- 세포의 수용체들은 다양하며 역동적이다

수용체의 성질

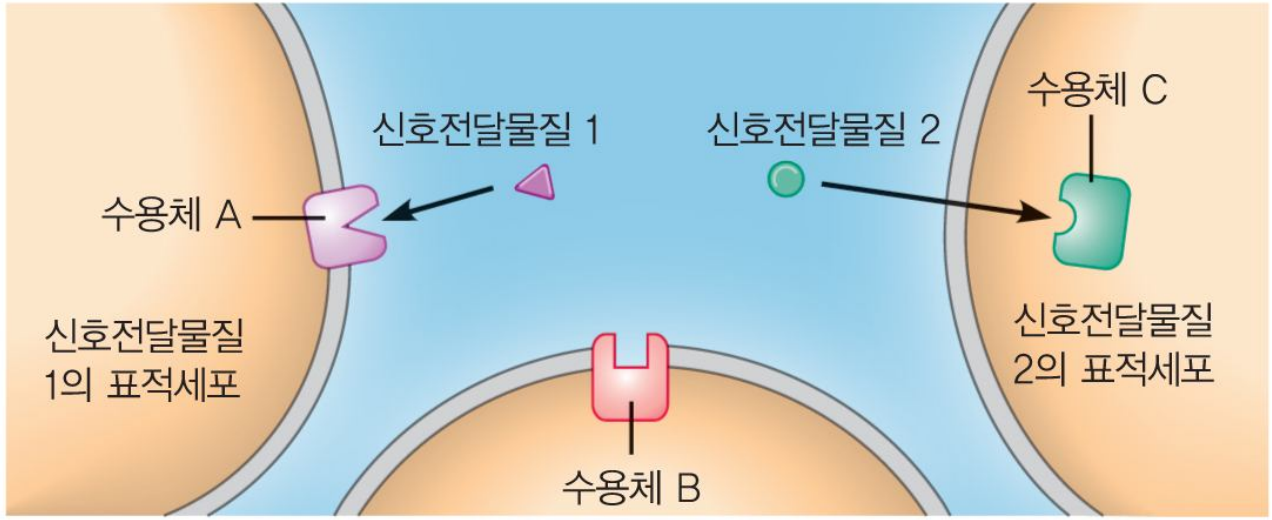


그림 5.8 수용체 특이성. 수용체 A는 신호전달물질 1에, 수용체 C는 신호전달물질 2에 특이적이고, 두 신호물질 모두 수용체 B에 결합할 수 없다. 수용체는 원형질막이나(수용체 A와 B) 세포 안에(수용체 C) 있을 수 있다는 데 주목하자.

아고니스트와 안타고니스트

- 아고니스트(Agonist)
  - 수용체에 결합하는 화학물질
  - 정상반응을 줄인다
- 안타고니스트(Antagonist)
  - 수용체에 결합하나
  - 반응을 일으키지 않음
  - 정상 리간드와 경쟁을 함
  - 아고니스트의 반대 반응을 일으킴

아고니스트와 안타고니스트 수용체의 예

- 베타엔돌핀 = 체내 아편성 물질
  - 베타엔돌핀은 마약성 수용체(mu opiate receptor)에 결합하여 통증을 느끼지 못하게 함
- 모르핀(Morphine) = 마약성 수용체 아고니스트
  - 모르핀주사시 통증이 줄어든다
- 날록손(Naloxone) = 마약성 수용체 안타고니스트
  - 날록손 주사시 모르핀이나베타엔돌핀에 의한 통증이 사라지는 것을 차단

신호전달 기작

- 고찰
  - 세포내 매개반응
  - 막수용체 매개반응
    - **통로결합 수용체(Channel-linked receptor)**
    - **효소결합 수용체(Enzyme-linked receptor)**
    - **G단백질결합 수용체(G protein–linked receptor)**

세포내 매개반응

- 지방친화성 분자의 특징 (갑상선 호르몬 제외)
- 수용체가 세포질과 핵내에 존재
- 세포반응은 유전자 활성을 통해 일어남

세포내 매개반응 (지방 친화성)

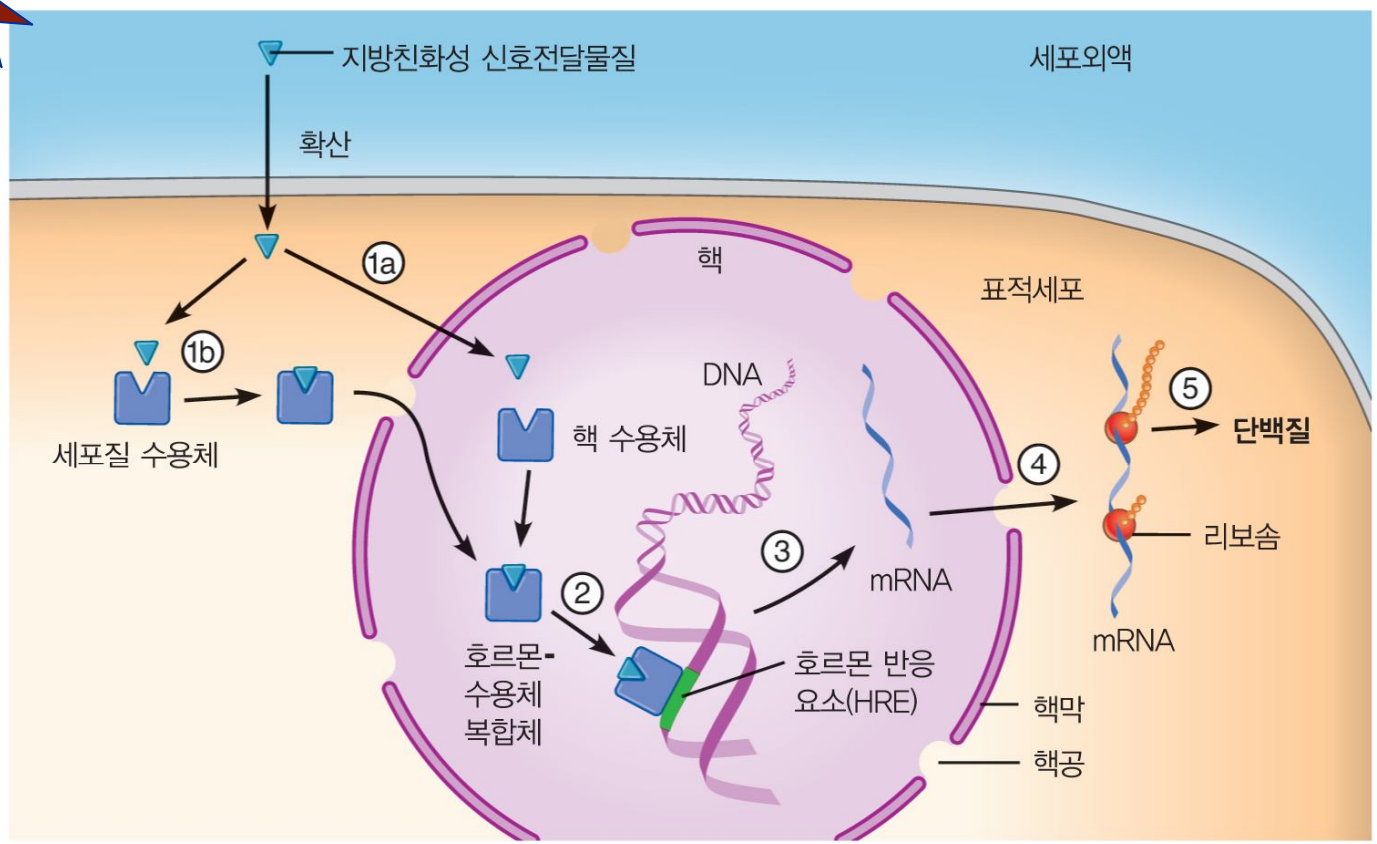


그림 5.11 **표적세포에 대한 지방친화성 호르몬의 작용.** 상세한 내용은 본문을 참조하라.

막수용체 매개반응 (지방 혐기성)

표적세포의 반응이 이온의 이동, 효소의 인산화로 일어남

- 기전의 고찰
  - **통로결합 수용체(Channel-linked receptor)**
  - **효소결합 수용체(Enzyme-linked receptor)**
  - **G단백질결합 수용체(G protein–linked receptor)**

통로결합 수용체

- 빠른 리간드 개폐형 통로(Fast ligand-gated channel)
  - 수용체와 채널이 같은 단백질
  - 반응이 직접적으로 일어남
  - 리간드 결합이 채널 개폐를 유발
  - 채널을 통한 이온 수송의 변화가 표적세포 반응을 유발

빠른 리간드 개폐형 통로

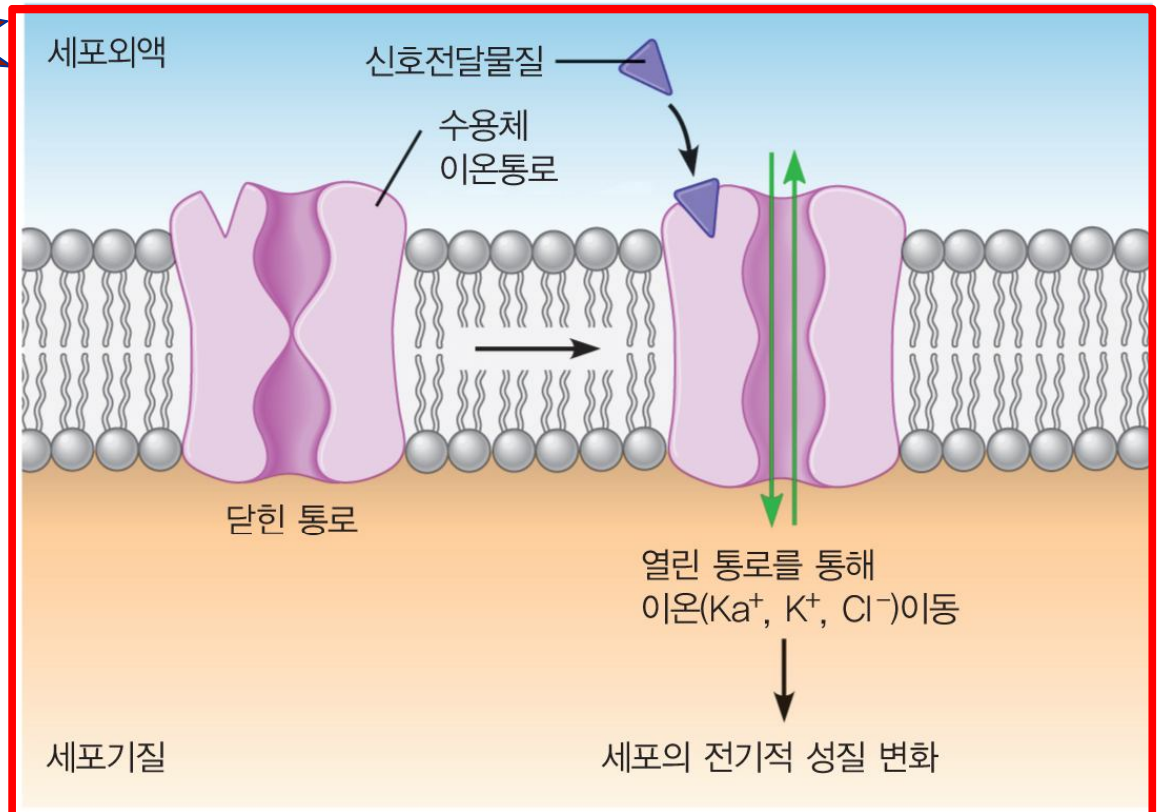


그림 5.12 빠른 리간드 개폐형 통로와 이 통로가 세포의 전기적 성질을 변화시키는 방법. 신호전달물질이 수용체/통로에 결합하면 이온통로를 연다. 대부분 이온통로가 열리면 이온이 세포 안팎으로 이동할 수 있게 되어 세포의 전기적 성질에 변화가 생긴다.

효소결합 수용체(Enzyme-linked receptor)

- 수용체와 효소가 같은 단백질
- 리간드 결합시 효소를 활성화
- 작용이 직접적으로 일어남
- 활성화된 효소가 표적세포의 반응을 일으킴
- 예: 티로신 인산화 효소(Tyrosine kinase), 구아닐산 고리화효소(guanylate cyclase)

효소결합 수용체

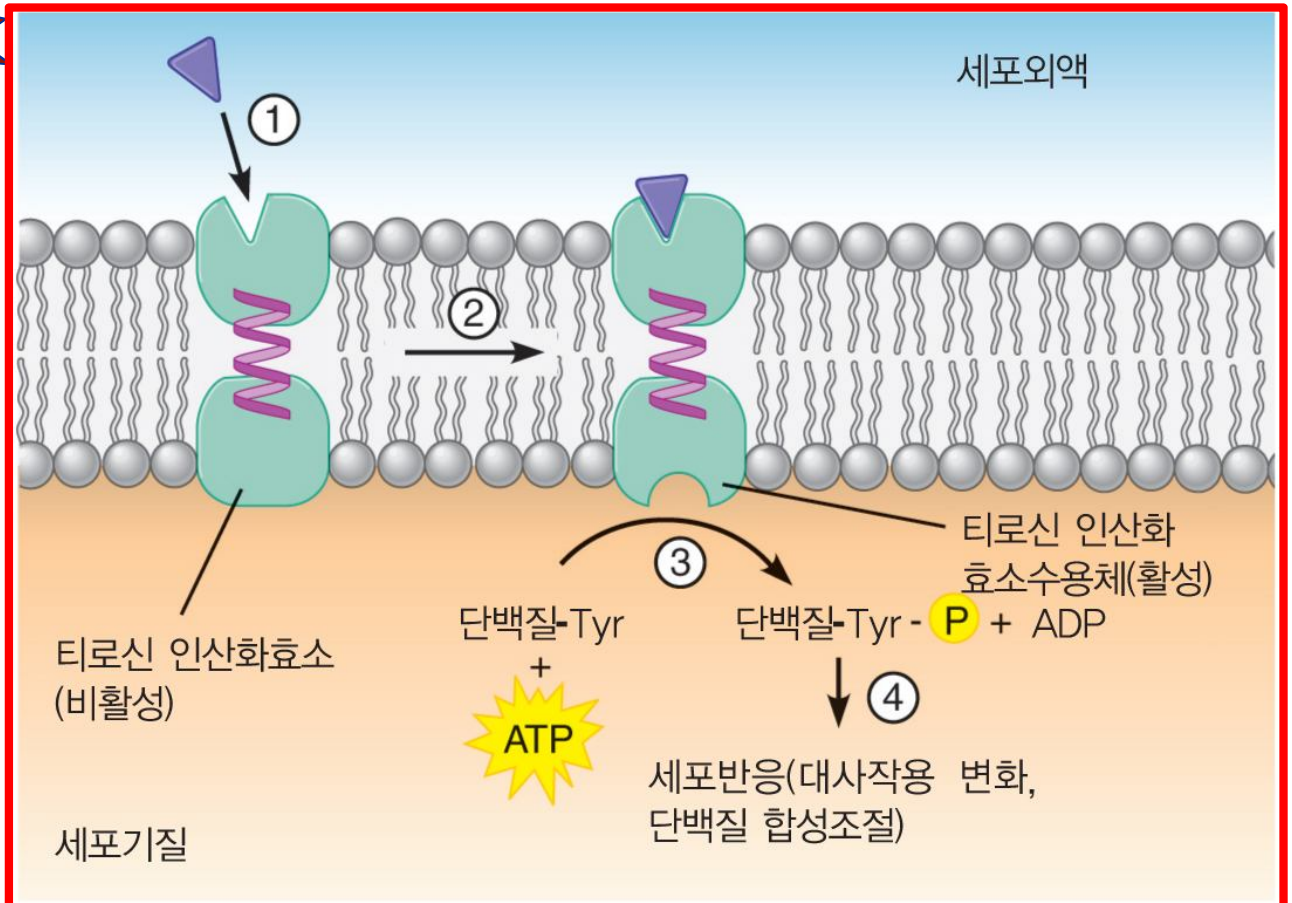


그림 5.14 효소결합 수용체. 여기서 보여주는 효소결합 수용체는 티로신 인산화효소다. 자세한 설명은 본문을 보라.

G단백질결합 수용체(G protein–linked receptor)

- G단백질은 조절단백질
- G단백질이 ECF의 신호전달물질을
  - 이온채널 또는 증폭효소에 연결
- ECF의 신호전달물질= 1차 전달자

G단백질결합 수용체

- 느린 리간드 개폐형 이온통로(Slow ligand-gated channel)
  - 수용체와 채널이 다른 단백질
  - 수용체와 채널이 G단백질에 결합
  - 리간드 결합-> G protein을 활성화-> 채널 활성화
  - 반응이 간접적으로 일어남
  - 채널을 통한 이온의 수송변화가 표적세포의 반응을 일으킴

G단백질결합 수용체

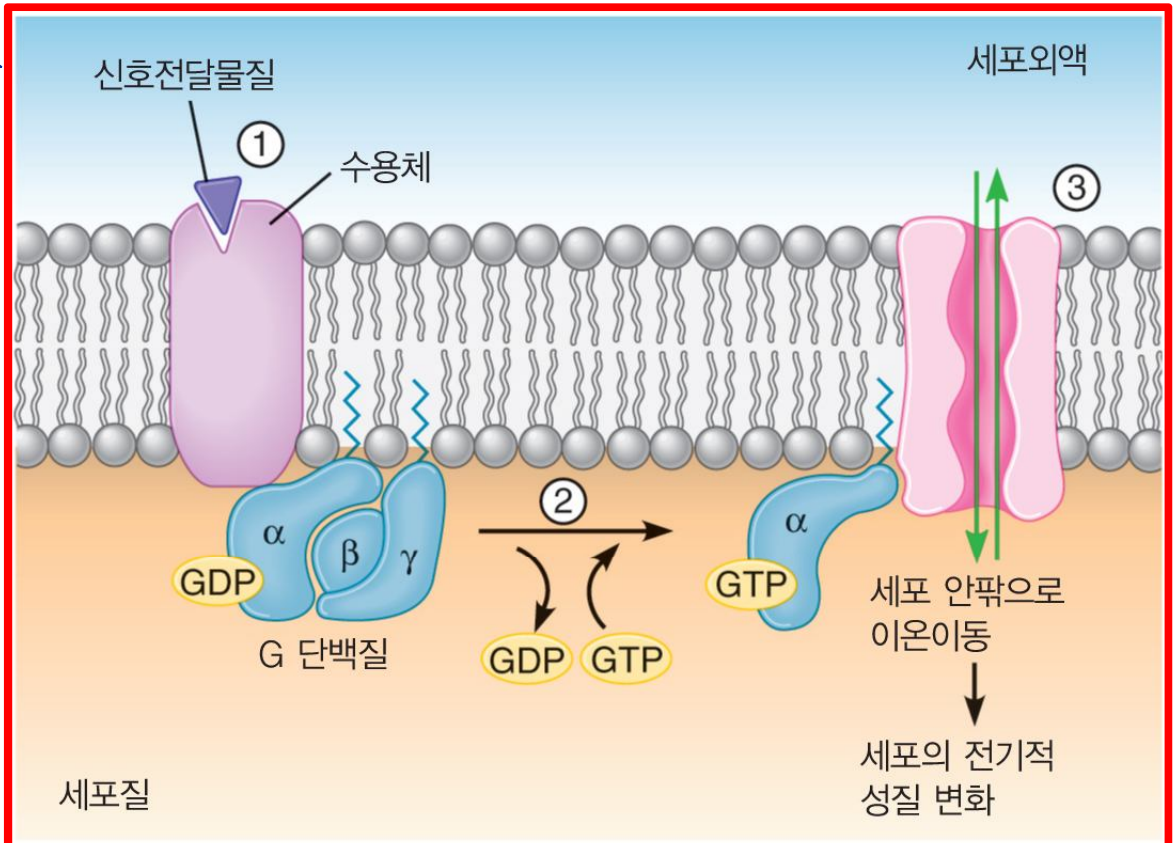


그림 5.15 느린 리간드 개폐 이온통로에 대한 G 단백질의 작용. ① 신호전달물질의 수용체의 결합은 G 단백질을 활성화한다. ② α 소단위가 막에 있는 이온통로로 이동한다. ③ 이온통로는 열리거나 닫혀서 특수한 이온의 막투과성을 바꾼다. 막을 통과하는 이온의 이동이 변화하고, 세포의 전기적 성질이 바뀐다.

G단백질결합 수용체

- **2차 신호전달물질**
  - 세포내에 존재
  - 1차 신호전달물질에 의해 촉발되어 G단백질을 활성화시킴
  - G 단백질이 증폭효소를 활성화
  - 증폭효소는 2차 신호전달물질을 활성화 시킴

2차 신호전달 시스템

- 2차 신호전달물질이 수용체에 결합->2차 신호전달 물질 생성
- G단백질과 관련
  - G_i :증폭효소를 활성화
  - G_s : 증폭효소를 억제
- 신호증폭이 목적

2차 신호전달 시스템

- 2차 신호전달물질의 종류
  - Cyclic AMP (cAMP)—가장 흔한 것
  - Cyclic GMP (cGMP)
  - 이노지톨3인산(IP3)
  - 디아실글리세롤 (DAG)
  - 칼슘이온

2차 신호전달 시스템

표 5.3 2차 신호전달물질 시스템

2차 신호전달물질	전구체	증폭효소	일반적인 역할	1차 신호전달물질의 예
cAMP	ATP	아데닐산 고리화효소	단백질인산화 효소 A 활성화	에피네프린, 바소프레신, ACTH, 글루카곤
cGMP	GTP	구아닐산 고리화효소	단백질인산화 효소 G 활성화	심방성 나트륨이뇨 펩티드, 엔도텔린
디아실글리세롤 (DAG)	PIP_2	포스포리파아제 C	단백질인산화 효소 C 활성화	안지오텐신 II, 히스타민, 바소프레신
IP_3	PIP_2	포스포리파아제 C	세포내 저장소로부터 Ca^{2+} 방출 촉진	안지오텐신 II, 히스타민, 바소프레신
Ca^{2+*}	없음	없음	칼모듈린과 결합, 단백질인산화효소 활성화	안지오텐신 II, 히스타민, 바소프레신

*세포기질의 Ca^{2+}의 증가는 세포막이나 세포내 소기관의 이온통로가 열려서 일어난다.

2차 신호전달 시스템

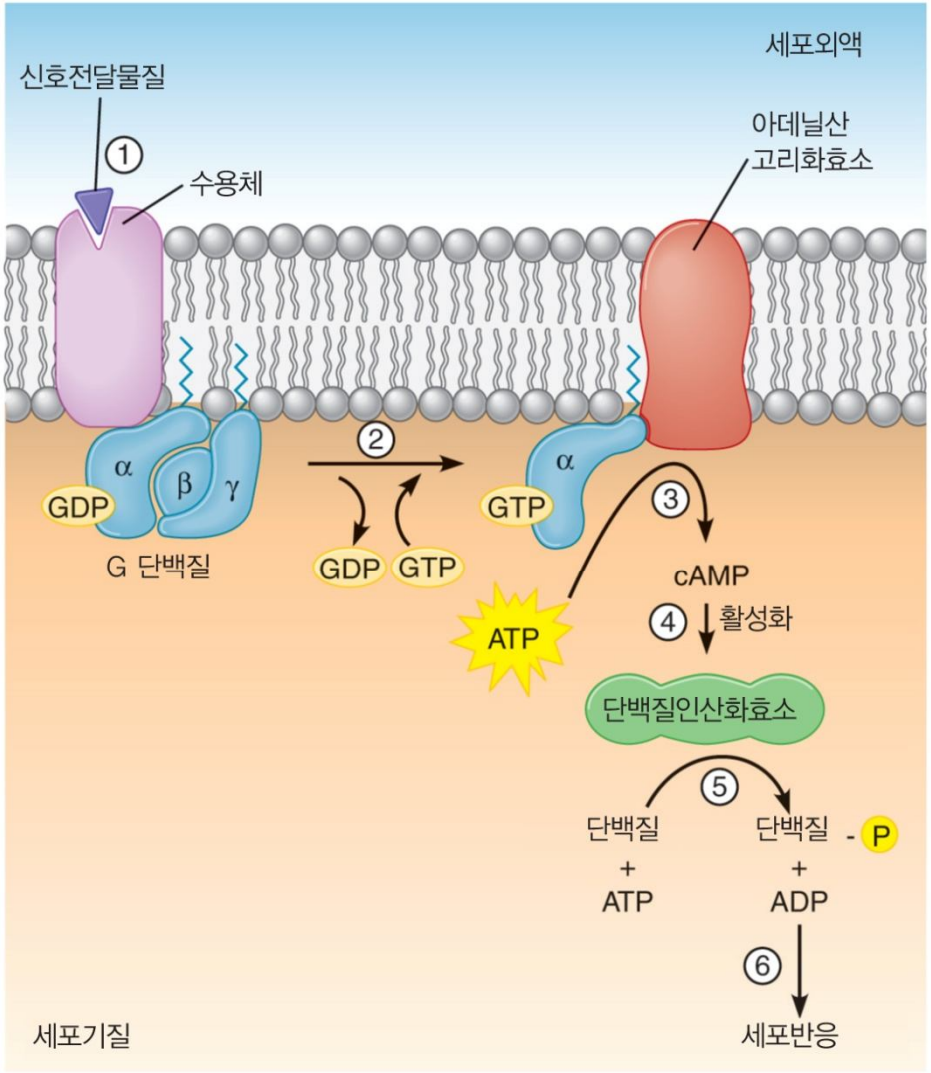


그림 5.16 **cAMP 2차 신호전달물질 시스템.** 상세한 설명은 본문을 참조하라.

2차 신호전달 시스템

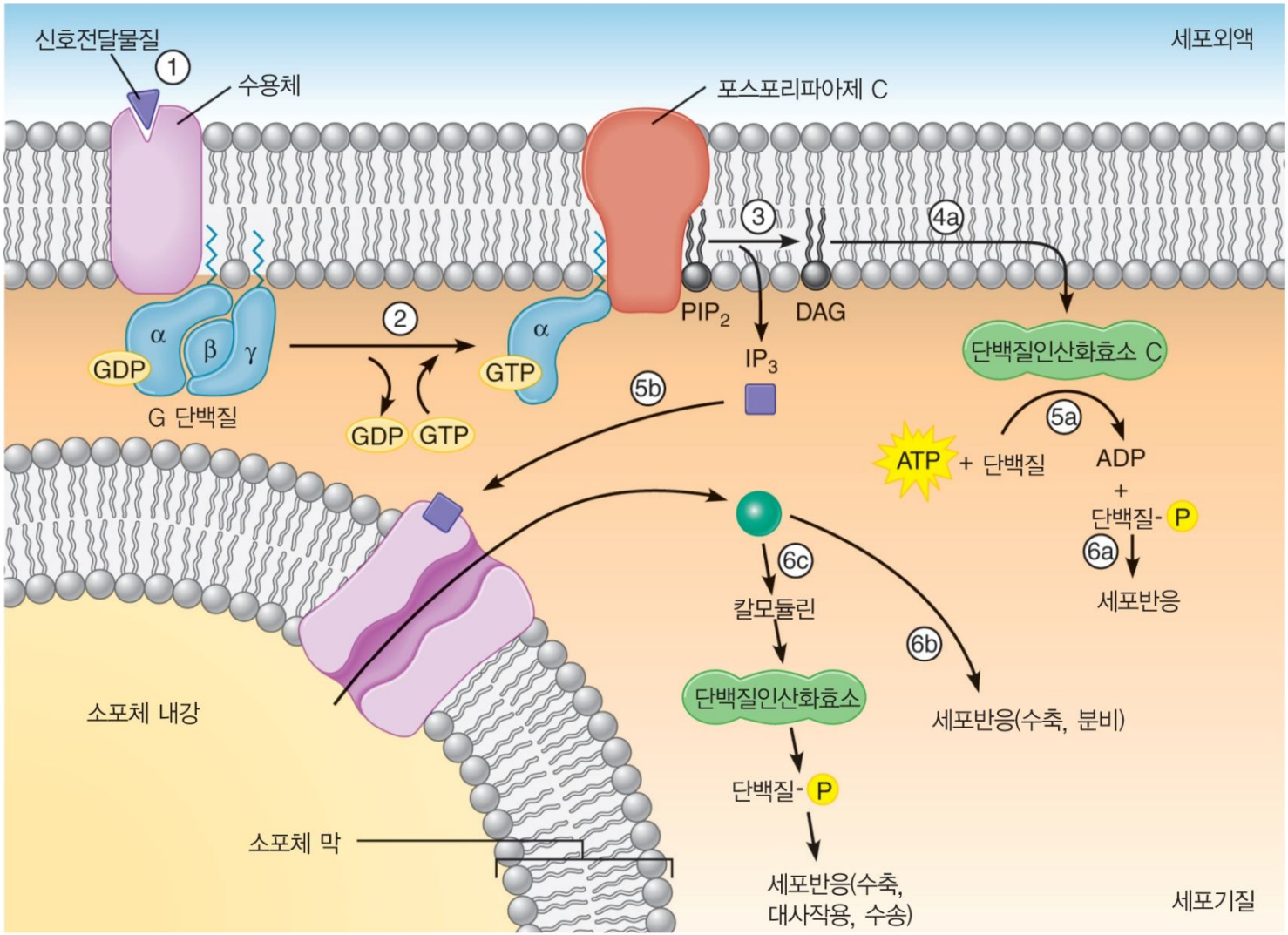


그림 5.17 인산이노시톨 2차 신호전달물질 시스템. 상세한 것은 본문을 참조하라.

2차 신호전달 시스템

표 5.4 선별한 화학신호전달물질의 신호전달 기작

신호전달물질	기능적 분류	화학적 분류	신호전달 기작
에피네프린	호르몬, 신경전달물질	아민	G 단백질결합 수용체
갑상선호르몬	호르몬	아민(소수성)	mRNA전사조절
바소프레신(ADH)	호르몬, 신경전달물질	펩티드	G 단백질결합 수용체
인슐린	호르몬, 신경전달물질	펩티드	효소결합 수용체
에스트로겐	호르몬	스테로이드	mRNA 전사조절
글루탐산	신경전달물질	아미노산	통로결합 수용체, G 단백질결합 수용체
세로토닌	신경전달물질, 주변분비물질,	아민	통로결합 수용체, G 단백질결합 수용체
프로스타글란딘	주변분비물질	에이코사노이드	G 단백질, 많은 경우 밝혀져 있지 않음
인터루킨	시토카인	펩티드	효소결합 수용체
GABA	신경전달물질	아미노산	통로결합 수용체

신호증폭

조그만 변화로 큰 반응을 일으키는 것

신호증폭

- 소량의 리간드가 표적세포에 거대한 반응을 유발할 수 있는 것
- 단계별 강도가 점차적으로 증가하는 일련의 연속반응

신호증폭

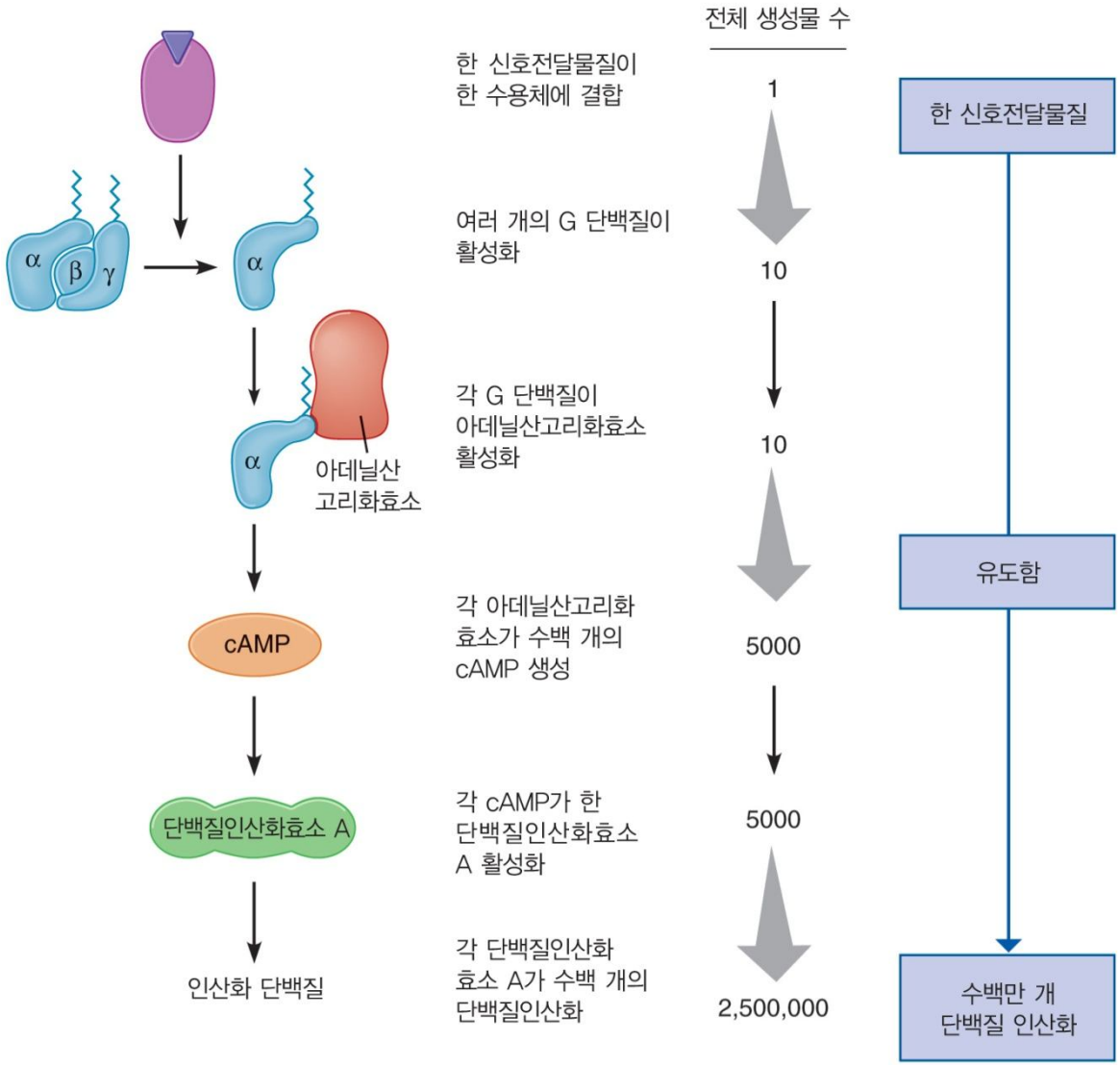


그림 5.18 신호증폭, 이 경우는 cAMP 2차 신호전달물질 시스템에 의한 것.

IV. 장거리 정보교환

신경계와 내분비계와의 정보교환

내분비 정보교환

- 내분비표적세포는 호르몬을 분비
- 호르몬이 혈류로 들어감
- 혈액으로 표적세포까지 먼거리를 이동한다

신경계 정보교환

- 신경세포는 신호를 전달
  - 뉴런의 축삭을 통해
  - 신경세포 사이의 시냅스를 통해
- 축삭의 신호 = 활동전압
- 축삭의 활동전압이 원거리 표적세포로 전달됨

신경계 정보교환

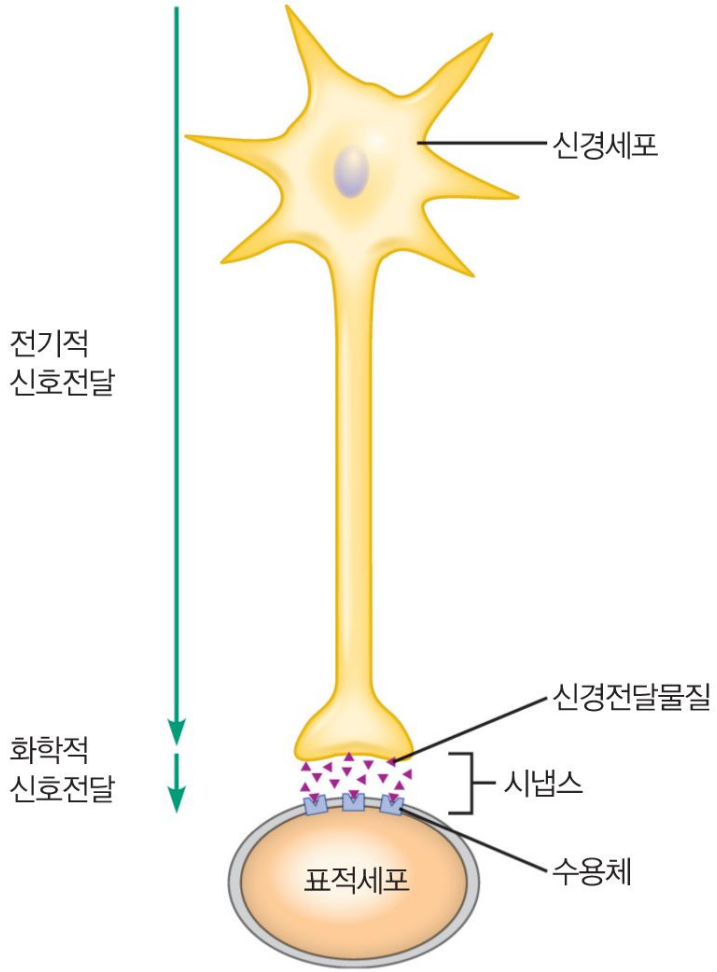


그림 5.19 신경세포에서 신호전달. 신경세포는 세포 내에서는 전기적으로, 세포 간에는 화학적 신호로 전달한다.

신경계 정보교환

표 5.6 신경계와 내분비계의 특징

특징	신경계	내분비계
분비세포	뉴런	내분비세포
표적세포	뉴런, 근육, 또는 분비선	체내의 거의 대부분 세포
신호전달물질	신경전달물질	호르몬
정보전달 경로	시냅스를 통해	혈액을 통해
특이성의 근거	시냅스 후부 표적세포의 수용체	체내 표적세포의 수용체
효과 유발 시간	즉시	지연됨
효과 지속 시간	일시적	장기적