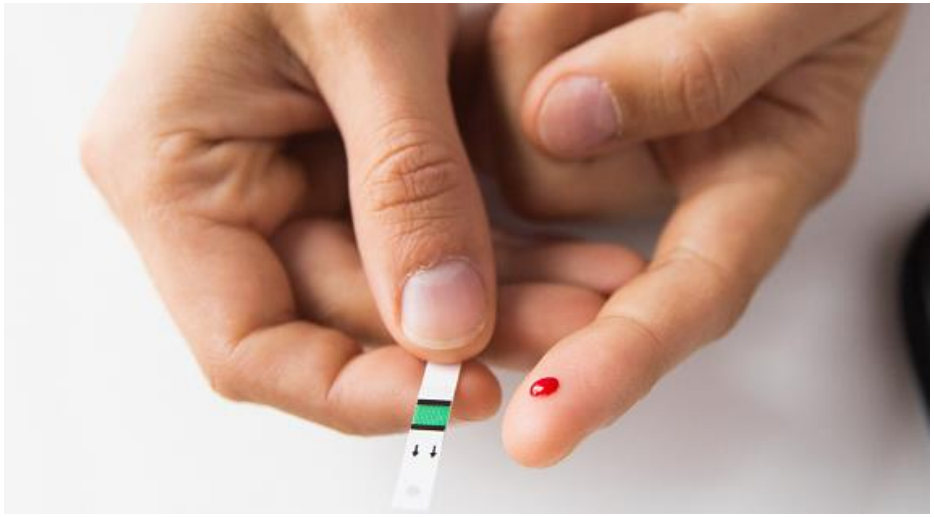
7장 내분비계

- 호르몬
- 호르몬의 종류
- 호르몬 방출의 조절
- 호르몬의 상호작용
- 내분비 병리학

호르몬





호르몬(Hormone)

호르몬: 하나나 다수의 세포에 의해 혈액으로 분비되어 표적조직으로 운반된 뒤 저농도에서 그 효과를 나타내는 화학물질

- 몸에서 장기간 지속되는 기능을 매개
- 성장, 발달, 대사, 체내 환경에 대한 조절 (항상성 유지), 생식
- 호르몬이 표적세포에 작용하는 방법 3가지
    - ① 효소작용의 속도 조절
    - ② 세포막을 통과하는 이온이나 분자의 수송 조절
    - ③ 유전자의 발현과 단백질 합성 조절

호르몬은 고대부터 알려져왔다

내분비샘에서 호르몬이 분비되는지 확인하는 방법

① 의심되는 분비샘을 제거

- 호르몬 결핍증(hormone deficiency)을 유도
- 분비샘이 호르몬을 분비한다면, 제거 시 해부학적, 행동학적, 생리학적 이상현상 나타남

② 호르몬을 보충

- 분비샘을 재이식하거나 추출물을 보충하여 진행
- 보충요법은 호르몬 저하로 인한 증상 완화 및 제거

③ 호르몬 과다 상태를 유도

- 분비샘을 이식 및 추출물 주사로 호르몬 과다 증세 확인

호르몬은 고대부터 알려져왔다

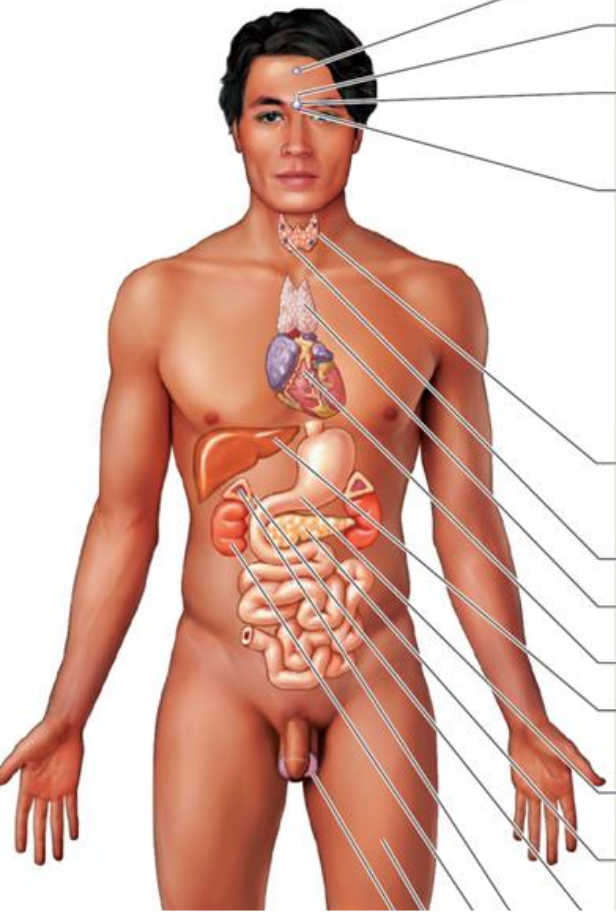
- 분비샘이 호르몬의 원천으로 결정되면, 추출물을 분리하여 활성물질 규명
- 수술로 제거할 수 있는 뚜렷한 내분비샘 (이자, 갑상샘, 부신, 뇌하수체, 생식샘 등)의 호르몬인 고전적 호르몬의 규명
- 세포에서 분비되는 호르몬(주로 소화기 호르몬)은 동정과 분리가 어려워 연구에 지장이 생김

호르몬은 고대부터 알려져왔다

호르몬

G: 샘
C: 내분비 세포
N: 신경세포

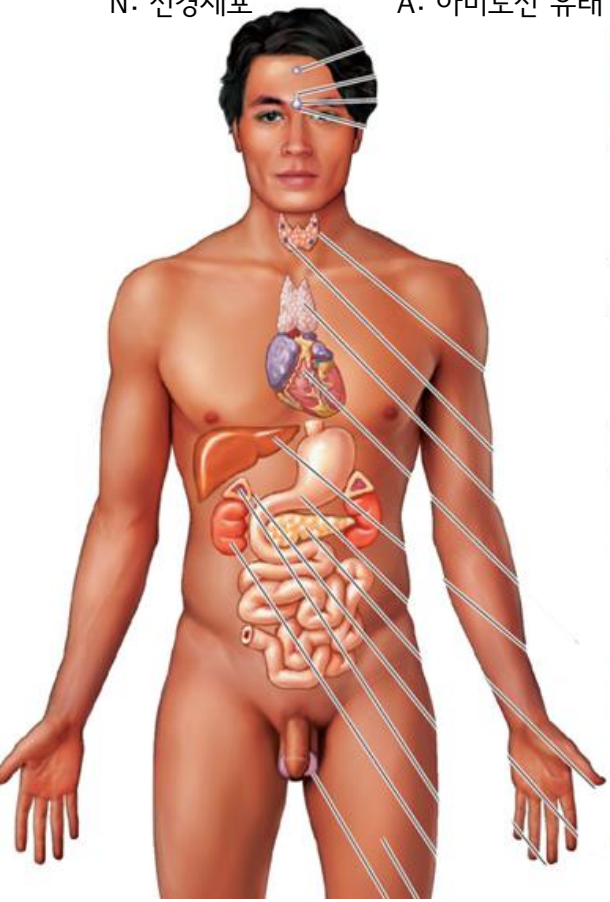
P: 펩티드
S: 스테로이드
A: 아미노산 유래



위 치	호르몬	표적기관	주요 효과
송과샘	멜라토닌 [A]	뇌, 다른 조직들	하루주기리듬; 면역기능; 항산화제
시상하부 (N)	영양호르몬 [P, A] (그림 7-9 참조)	뇌하수체 전엽	뇌하수체 호르몬을 분비 또는 방해
뇌하수체 후엽 (N)	옥시토신(OT) [P] 바소프레신(ADH) [P]	유방, 자궁 신장	모유 방출; 진통과 출산; 행동 물의 재흡수
뇌하수체 전엽 (G)	프로락틴(PRL) [P] 성장호르몬(GH, 소마토트로핀) [P] 부신피질 자극호르몬(ACTH) [P] 갑상샘 자극호르몬(TSH) [P] 여포 자극호르몬(FSH) [P] 황체 형성호르몬(LH) [P]	유방 간 다수의 조직들 부신피질 갑상샘 생식소 생식소	모유 생산 성장인자의 분비 성장과 대사 코르티솔 분비 갑상샘 호르몬 합성 정자 또는 난자 생산; 성호르몬 생산 성호르몬 생산; 정자 또는 난자 생산
갑상샘	트리요오드티로닌, 티록신(T_3, T_4) [A] 칼시토닌(CT) [P]	다수의 조직들 뼈	대사, 성장 및 발달 혈장의 칼슘 농도(인간에서의 최소 효과)
부갑상샘	부갑상샘 호르몬(PTH) [P]	뼈, 신장	혈장의 Ca^{2+}, 인 농도 조절
흉선(가슴샘)	티모신, 티모포이에틴 [P]	림프구	림프구 발달
심장 (C)	심방성 나트륨이뇨 펩티드 [P]	신장	Na^+ 분비 증가
간 (C)	안지오텐시노겐 [P] 인슐린유사 성장인자(IGF) [P]	부신피질, 혈관 다수의 조직들	알도스테론 분비; 혈압 증가 성장
위와 소장 (C)	가스트린, 콜레시토키닌(CCK), 세크리틴 외 다수 [P]	위장관, 이자	소화와 영양소 흡수의 보조
이자 (G)	인슐린, 글루카곤, 소마토스타틴(SS), 이자의 폴리펩티드 [P]	다수의 조직들	포도당과 다른 영양소의 대사

호르몬은 고대부터 알려져왔다

G: 샘
C: 내분비 세포
N: 신경세포
P: 펩티드
S: 스테로이드
A: 아미노산 유래



위 치	호르몬	표적기관	주요 효과
부신피질 (G)	알도스테론 [S] 코르티솔 [S] 안드로겐 [S]	신장 다수의 조직들 다수의 조직들	Na^+와 K^+의 항상성 스트레스 반응 여성의 성적욕구
부신수질 (N)	에피네프린, 노르에피네프린 [A]	다수의 조직들	싸움-도망 반응
신장(콩팥) (C)	에리트로포이에틴(EPO) [P] 1,25 다이하이드록시-비타민 D_3 (칼시페롤) [S]	골수 창자	적혈구 생산 칼슘 흡수 증가
피부 (C)	비타민 D_3 [S]	호르몬 전구체	1,25 다이하이드록시-비타민 D_3의 전구체
정소(남자) (G)	안드로겐 [S] 인히빈 [P]	다수의 조직들 뇌하수체 전엽	정자 생산, 2차 성징 FSH 분비 저해
난소(여자) (G)	에스트로겐, 프로게스테론 [S] 인히빈 [P] 릴랙신(임신) [P]	다수의 조직들 뇌하수체 전엽 자궁근육	난자 생산, 2차 성징 FSH 분비 저해 근육 이완
지방조직 (C)	렙틴, 아디포넥틴, 레지스틴 [P]	시상하부, 다른 조직들	음식 섭취, 대사, 생식
태반(임신부) (C)	에스트로겐, 프로게스테론 [S] 융모성 소마토맘모트로핀 [P] 융모성 생식샘 자극호르몬 [P]	다수의 조직들 다수의 조직들 황체	태아, 모체 발달 대사 호르몬 분비

화학물질이 어떻게 호르몬이 되는가

호르몬: 하나나 다수의 세포에 의해 혈액으로 분비되어 표적조직으로 운반된 뒤 저농도에서 그 효과를 나타내는 화학물질

- 그러나 과학이 발전함에 따라 정의에 한계가 존재함

호르몬은 1개 또는 다수의 세포에 의해 분비된다

- 과거: 상피조직에서 유래된, 별개의 내분비샘에서 분비
- 현재: 호르몬은 내분비샘 뿐만 아니라 내분비세포, 신경세포, 면역계의 세포에서도 분비됨

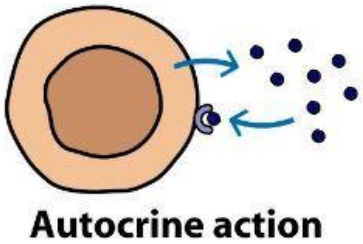
호르몬은 혈액으로 분비된다

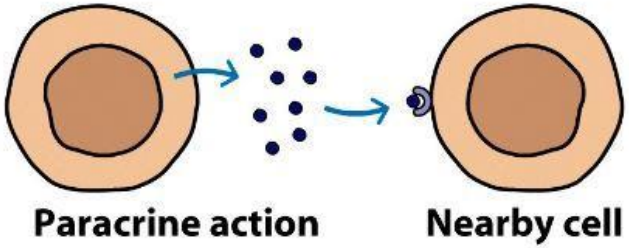
- 과거: 호르몬은 세포내로부터 혈액으로 분비되어 세포외 체액이나 외부 환경으로의 물질이동
- 현재: 외부 환경으로 분비되는 신호물질(호르몬)이 존재

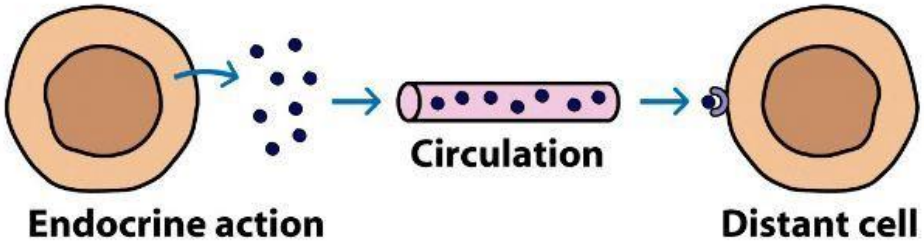
  예) 페로몬

호르몬은 멀리 떨어진 표적으로 운반된다

- 과거: 혈액에 의해 떨어진 표적세포로 운반
- 현재: 인자(factor)라고 부르는 호르몬 후보는
  자가분비(autocrine), 주변분비(paracrine) - O
  순환계 통해서 멀리 확산 - X







호르몬은 매우 낮은 농도에서 그 효과를 발휘한다

- 과거: 10^{-12}–10^{-9} M 범위의 농도에서 작용
- 현재: 제시된 농도를 벗어나는 호르몬도 있음
  예) 히스타민

- 호르몬과 비호르몬선 신경전달물질의 차이가 모호해짐
- 대다수의 사이토카인은 제시된 농도를 만족
- 적혈구생성소(erythropoietin, EPO)는 호르몬 → 사이토카인

호르몬은 수용체에 결합하여 작용한다

호르몬 반응의 세포작용 메커니즘

- 표적세포의 수용체에 결합하여 생화학적 반응을 시작
- 한 종류의 호르몬이 여러 조직에 작용하기도 함
- 효과는 조직의 종류나 발달 상태에 따라 상이
- 어떤 특정 세포에서는 전혀 효과가 없을 수도 있음
  예) 인슐린
  근육과 지방조직에서 포도당 운반단백질과 대사효소를 변화
  뇌를 비롯한 몇몇 조직에서는 인슐린과 아무런 연관이 없음
- 조직에 호르몬 수용체가 없으면 세포는 반응하지 않음
- 동일한 호르몬이어도 수용체가 다르면 세포의 반응도 다름

호르몬 작용은 마지막에 꼭 멈춰져야 한다

호르몬은 일정 기간만 활성화 되어야 함

- 정상적인 몸에서는 호르몬 분비의 제한, 혈액에 순환하는 호르몬의 제거나 비활성화, 표적세포에서의 호르몬 활성의 종료 등 여러 방법으로 회피
- 혈액 내의 호르몬은 간과 신장에 주로 있는 효소에 의해 활성이 없는 대사물질로 분해되어 담즙이나 오줌으로 배출
- 수용체에 결합한 호르몬은 혈장 내 효소나 세포내이입을 통해 리소좀에 의해 분해되어 활성을 상실

호르몬 작용은 마지막에 꼭 멈춰져야 한다

호르몬의 분해속도는 반감기로 표시

- 반감기($t_{½}$): 농도가 반으로 떨어지는데 걸리는 시간
- 반감기는 호르몬이 얼마나 오래 몸속에서 활성이 있는지를 나타내는 한 지표

호르몬	반감기 ($t_{½}$)
아민	2-3분
T_4	6-7일
T_3	0.75일
폴리펩티드	4-40분
단백질	15-170분
스테로이드	4-120분

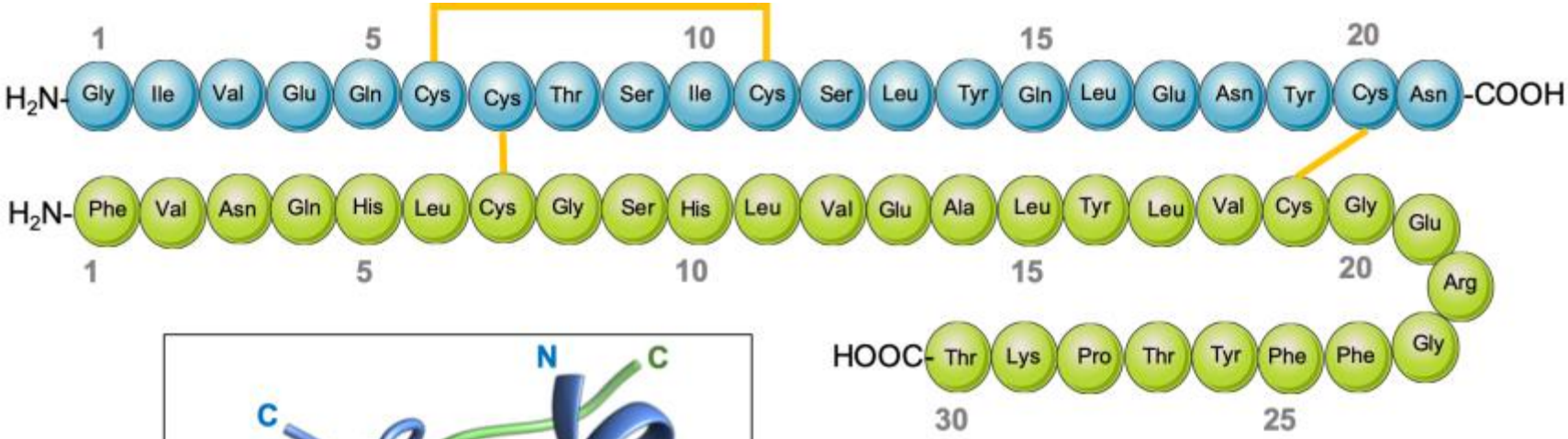
호르몬의 종류

- 합성 조직에 따라 분류
- 조절 중추에 따라 분류: (뇌, not 뇌)
- 결합 부위에 따라 분류: (G-단백질 수용체, 세포내 수용체 등)
- 화학적 그룹에 따라 분류

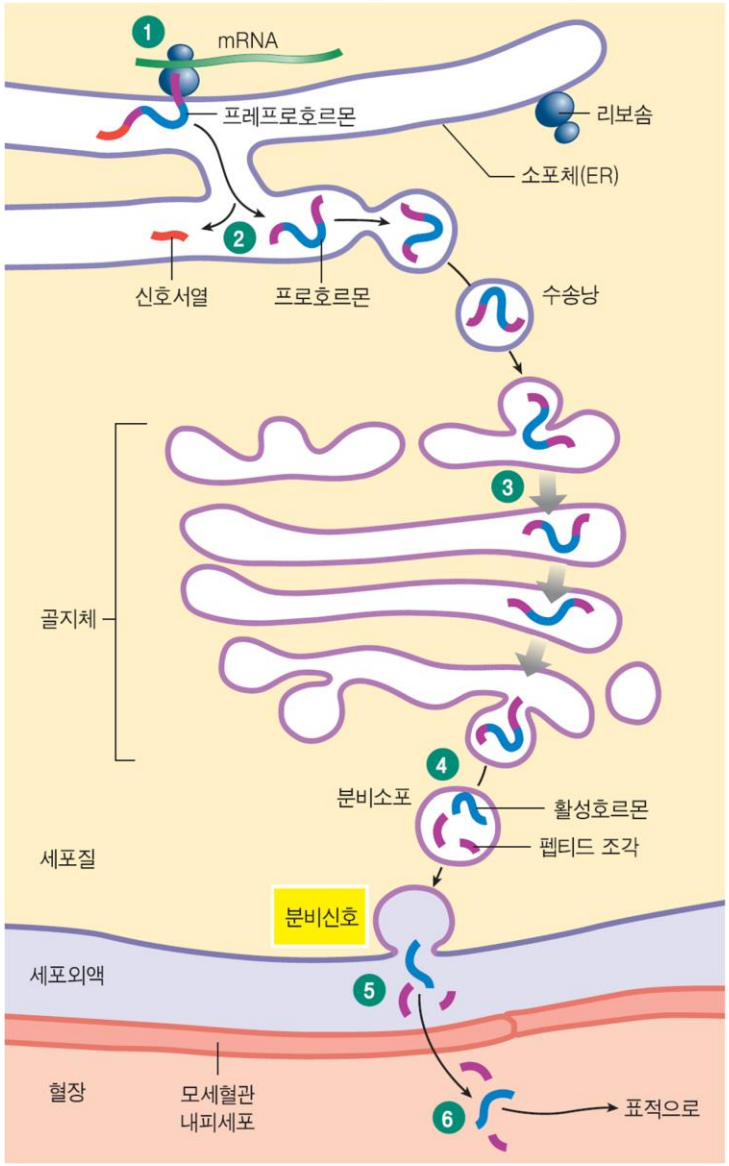
표 7-1 펩티드, 스테로이드, 아민 호르몬의 비교

	펩티드 호르몬	스테로이드 호르몬	아민 호르몬(티로신 유도체)	
			카테콜아민	갑상샘 호르몬
합성, 저장	미리 만들어져서 분비소포에 저장됨	전구체로부터 필요 시 합성	미리 만들어져서 분비소포에 저장됨	미리 만들어져 전구체가 분비소포에 저장됨
모세포에서의 방출	세포외유출	단순확산	세포외유출	단백질 이동
혈액에서의 운반	혈장에 용해	운반단백질에 결합	혈장에 용해	운반단백질에 결합
반감기	짧다	길다	짧다	길다
수용체 위치	세포막	세포질 또는 핵, 몇몇은 막수용체를 가짐	세포막	핵
리간드와 수용체의 결합 결과	2차 전령계의 유전자 활성화 기능	전사, 번역 단계의 유전자 활성 기능, 유전자 활성과 관련 없는 반응도 가능	2차 전령계의 활성화	전사, 번역 단계의 유전자 활성화
일반적인 표적 반응	기존 단백질의 수정과 새 단백질 합성 유도	새 단백질 합성 유도	기존 단백질의 수정	새 단백질 합성 유도
예	인슐린, 부갑상샘 호르몬	에스트로겐, 안드로겐, 코르티솔	에피네프린, 노르에피네프린, 도파민	티록신(T_4)

대부분의 호르몬은 펩티드 호르몬이다



펩티드 호르몬의 합성, 저장, 방출

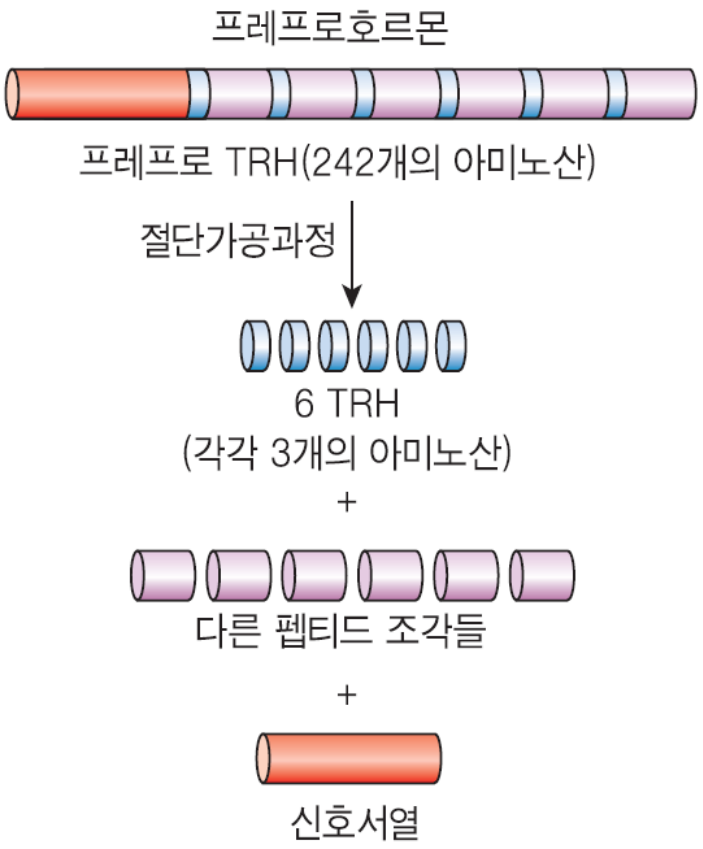


1. 리보솜의 전령 RNA가 아미노산과 결합하여 **프레프로호르몬**이라고 하는 펩티드사슬을 만든다. 이 사슬은 **신호서열**에 의해 ER 내강으로 가도록 지령된다.
2. ER의 효소는 신호서열을 잘라서 불활성 **프로호르몬**을 만든다.
3. 프로호르몬이 ER에서 골지체로 전달된다.
4. 효소와 프로호르몬을 가진 분비소포가 골지체에서 떨어진다. 효소는 프로호르몬을 하나 이상의 활성호르몬과 펩티드 조각으로 잘라낸다.
5. 분비소포가 세포외유출에 의해 세포외 공간으로 그 내용물을 방출한다.
6. 호르몬이 순환계를 통해 표적으로 운반된다.

프로호르몬의 번역후 변형 과정

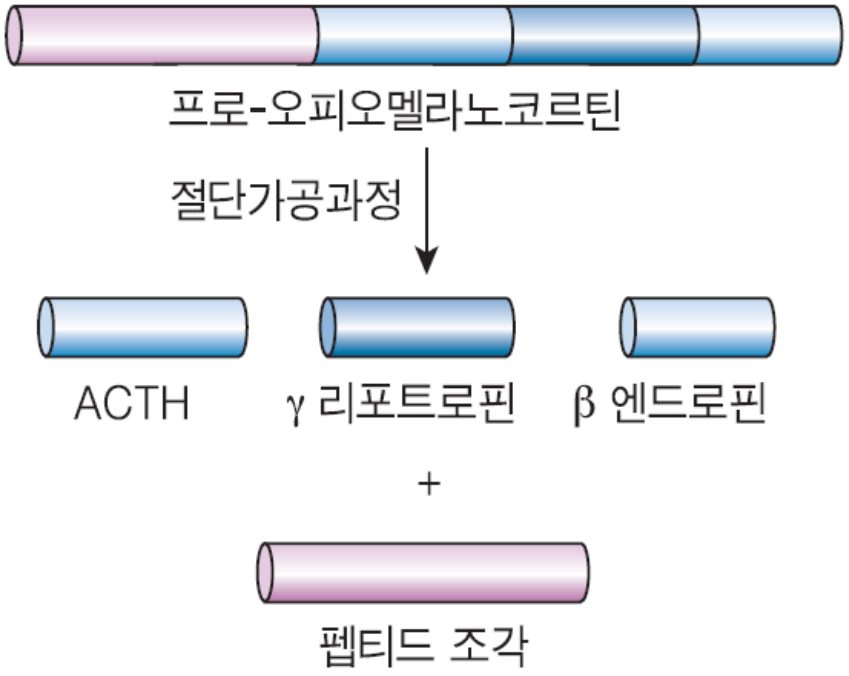
(a) 프레프로호르몬

프레프로 TRH(갑상샘 자극호르몬 방출호르몬)는 3개의 아미노산으로 구성된 TRH를 6개 가지고 있다.



(b) 프로호르몬

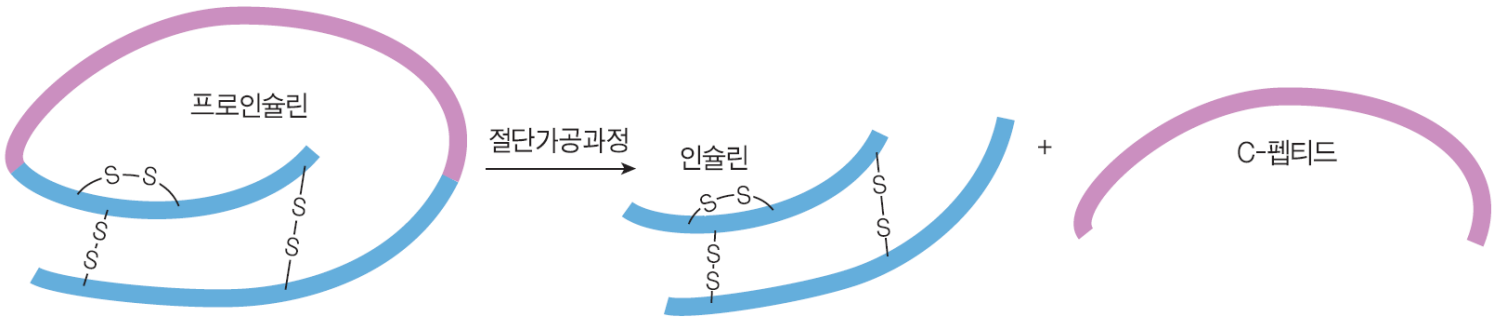
ACTH의 프로호르몬인 프로-오피오멜라노코르틴처럼 프로호르몬은 활성이 있는 여러 펩티드서열을 가질 수도 있다.



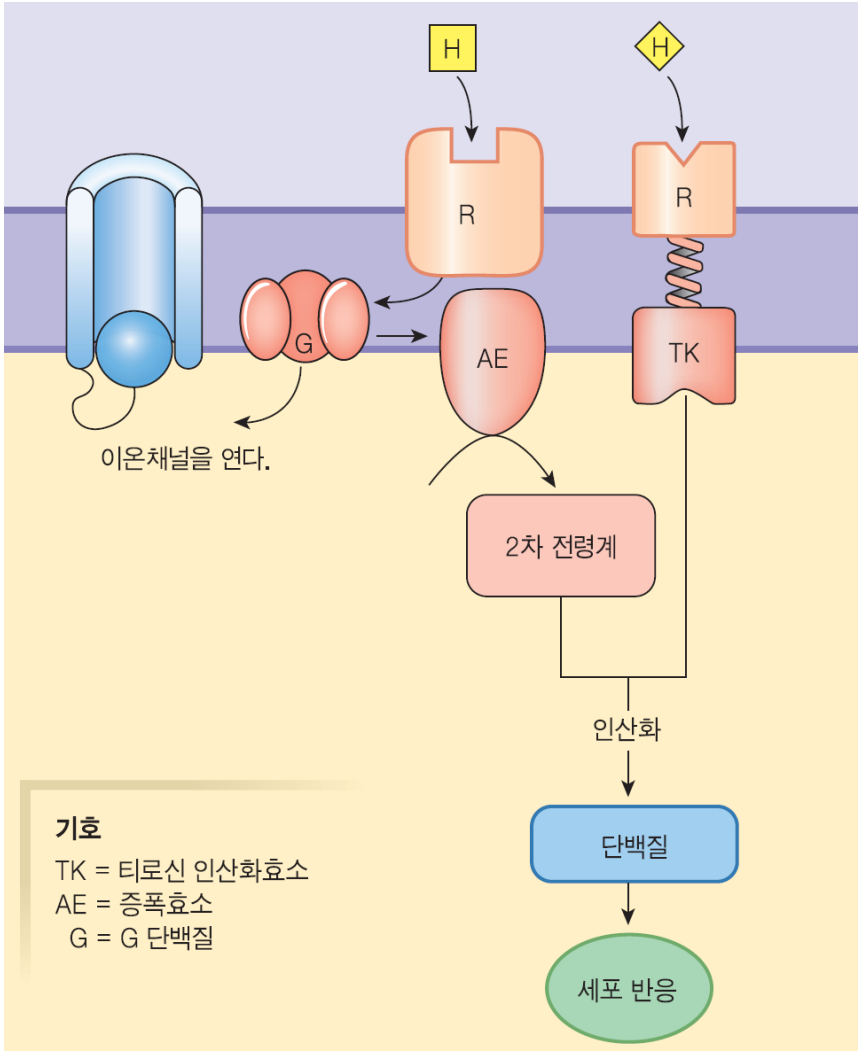
프로호르몬의 번역후 변형 과정

(c) 프로호르몬은 호르몬과 펩티드 조각으로 더 분해된다.

인슐린 프로호르몬의 펩티드사슬은 첫 부분과 끝 부분이 이황화(S-S)결합에 의해 연결된다. 프로호르몬은 인슐린과 C-펩티드로 잘라진다.

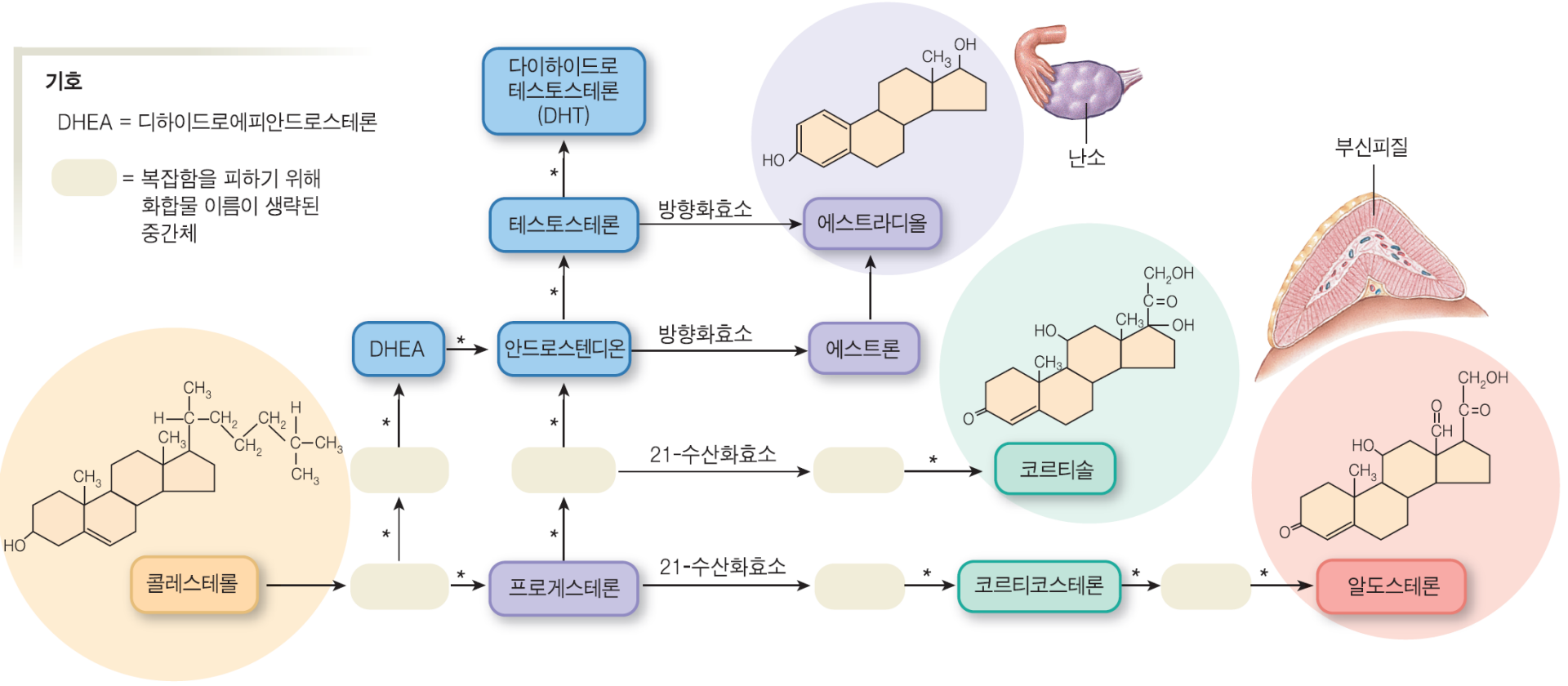


펩티드 호르몬의 세포내 활동 메커니즘



스테로이드 호르몬은 콜레스테롤에서 만들어진다

(a) 콜레스테롤은 모든 스테로이드 호르몬의 출발물질(parent compound)이다.



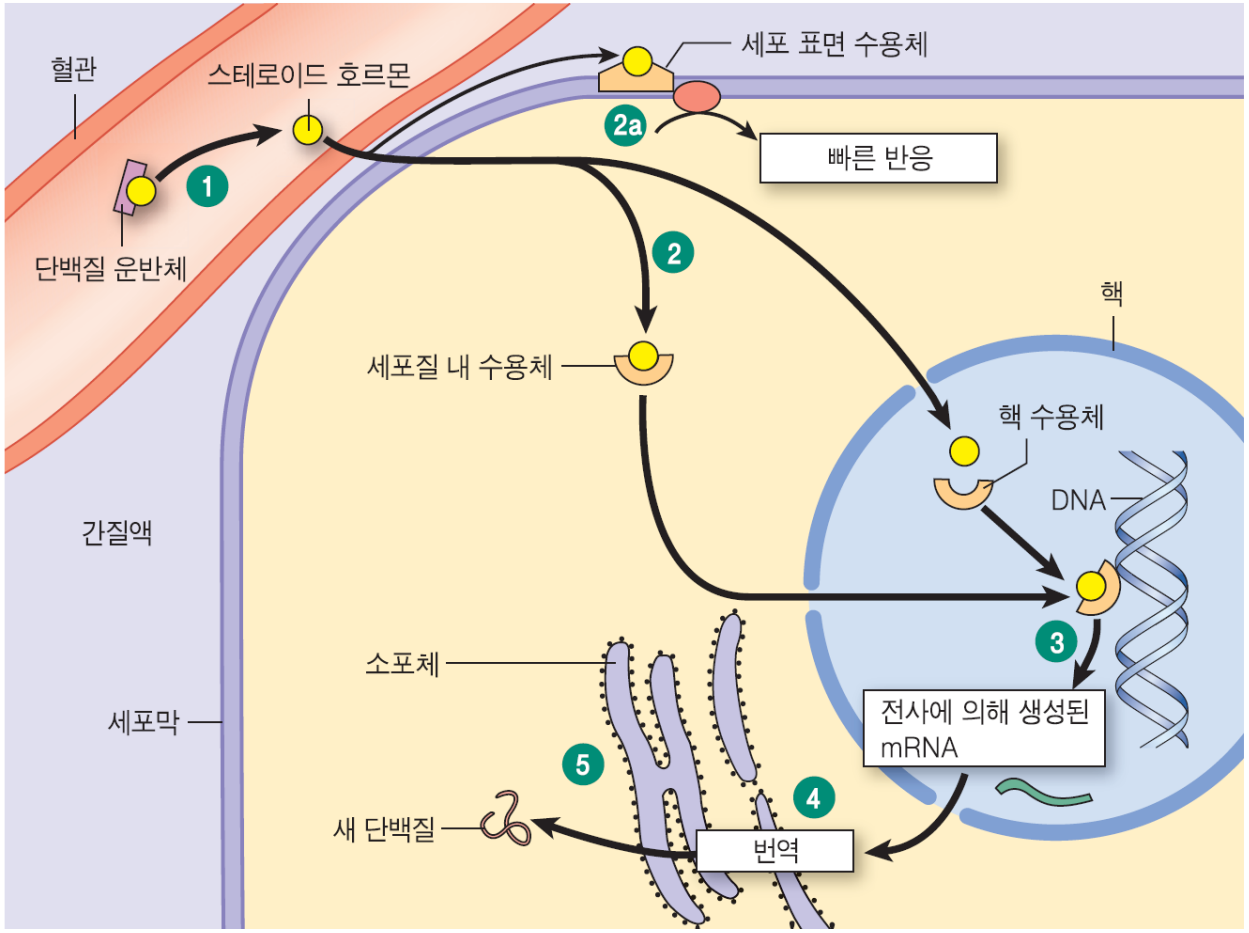
* 각 단계는 효소에 의해 진행되나 이 그림에서는 단 두 효소만 나타냈음.

스테로이드 호르몬의 합성과 방출

- 스테로이드는 활면 소포체(smooth ER)에서 합성
- 친지질성으로 세포막을 쉽게 통과하여 표적세포로 들어감
  = 분비소포에 저장할 수 없음
  → 필요할 때마다 합성
- 자극이 내분비세포를 활성화하면 세포질의 전구체가 활성호르몬으로 재빨리 전환
- 농도가 높아짐에 따라 호르몬은 단순 확산에 의해 세포 밖으로 이동

스테로이드 호르몬의 혈액에서의 운반과 반감기

(b) 스테로이드 호르몬은 주로 세포내 수용체를 통해 작용한다.



1. 대부분의 소수성 스테로이드 호르몬은 혈장단백질 수용체와 결합하고 결합하지 않은 호르몬만 표적세포로 확산될 수 있다.
2. 스테로이드 호르몬 수용체는 세포질이나 핵 속에 있다.
2a. 어떤 스테로이드 호르몬은 세포막 수용체에 결합하여 2차 전령계를 이용하여 급속한 세포반응을 초래한다.
3. 수용체-호르몬 결합체는 DNA에 결합하여 하나 이상의 유전자를 활성화 또는 억제시킨다.
4. 활성화된 유전자는 새 mRNA를 만들고, 이는 세포질로 이동한다.
5. 번역에 의해 새 단백질이 만들어진다.

스테로이드 호르몬의 세포내 활동 메커니즘

- 호르몬-수용체의 궁극적인 목적지는 핵
- DNA에 결합하여 1개 이상의 유전자를 활성화하거나 억제하는 전사인자로 작용 → 전령RNA

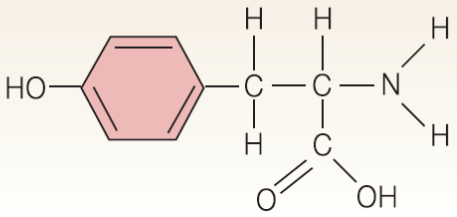
- 일반적으로 지연시간(lag time)이 존재
- 급격한 반응이 필요한 반사작용 회로는 매개할 수 없음
- 유전체적 효과: 호르몬이 유전자 활성을 변화시키는 것
- 최근에는 천천히 진행되는 유전체적 효과 외에도 급속히 진행되는 비유전체적 반응도 한다는 것이 알려짐

어떤 호르몬은 단일 아미노산으로 만들어진다

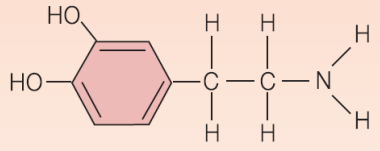
티로신

카테콜아민 | 갑상샘 호르몬

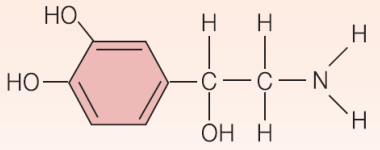
티로신은
카테콜아민과 갑상샘 호르몬의 전구아미노산이다.



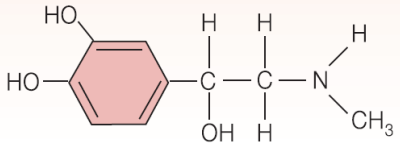
카테콜아민은
티로신의 기능기를 변화시켜 만들어진다.



도파민

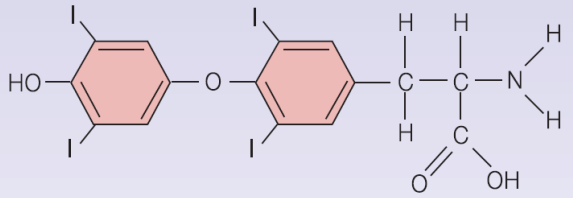


노르에피네프린

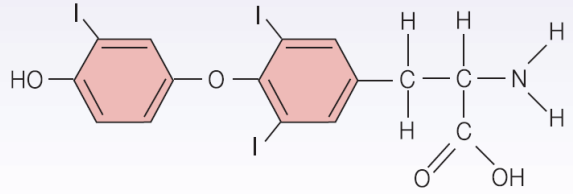


에피네프린

갑상샘 호르몬은
2개의 티로신과 요오드 원소로부터 합성된다.

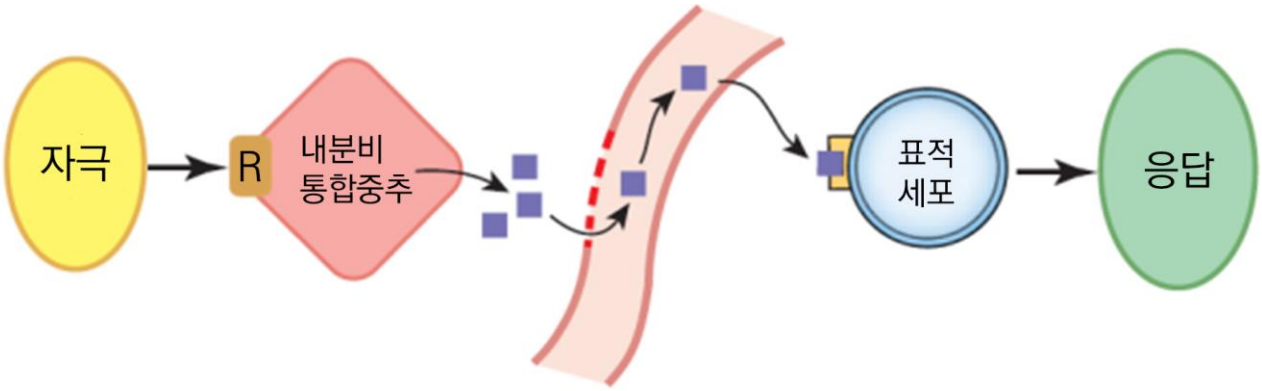


티록신(테트라요오드티로닌, T_4)



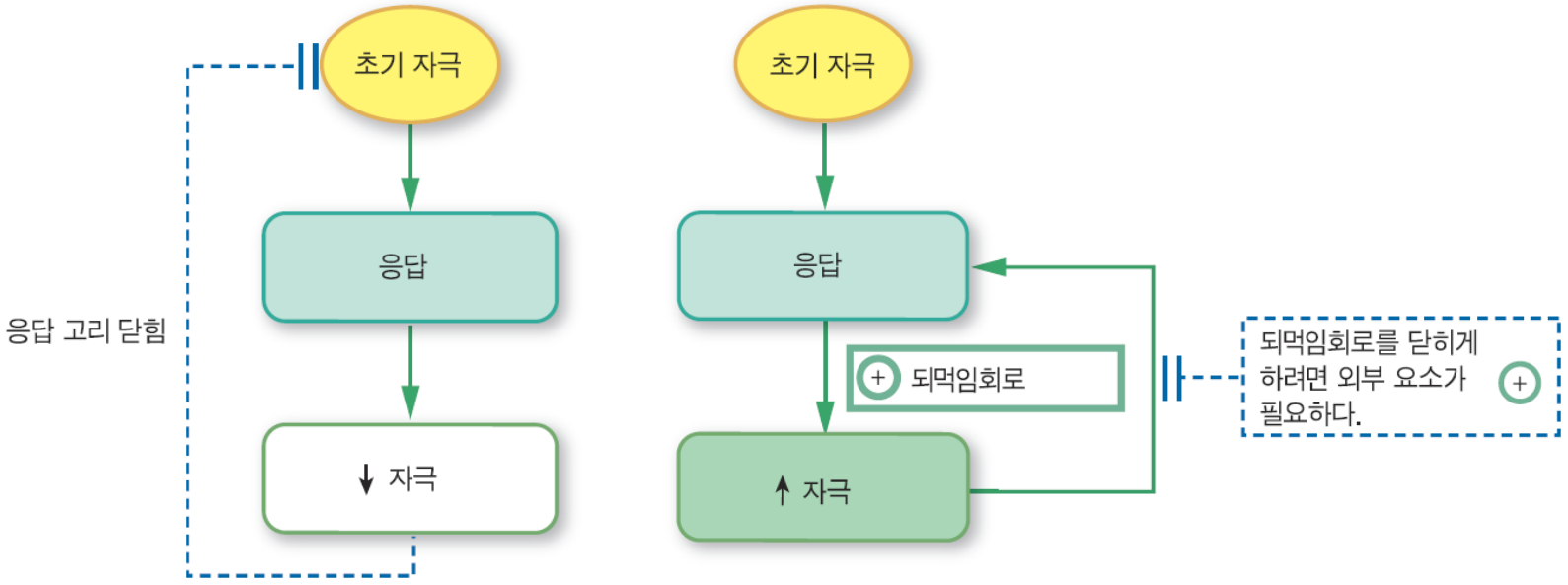
트리요오드티로닌(T_3)

내분비세포는 가장 간단한 내분비 반사작용의 감지 단위이다

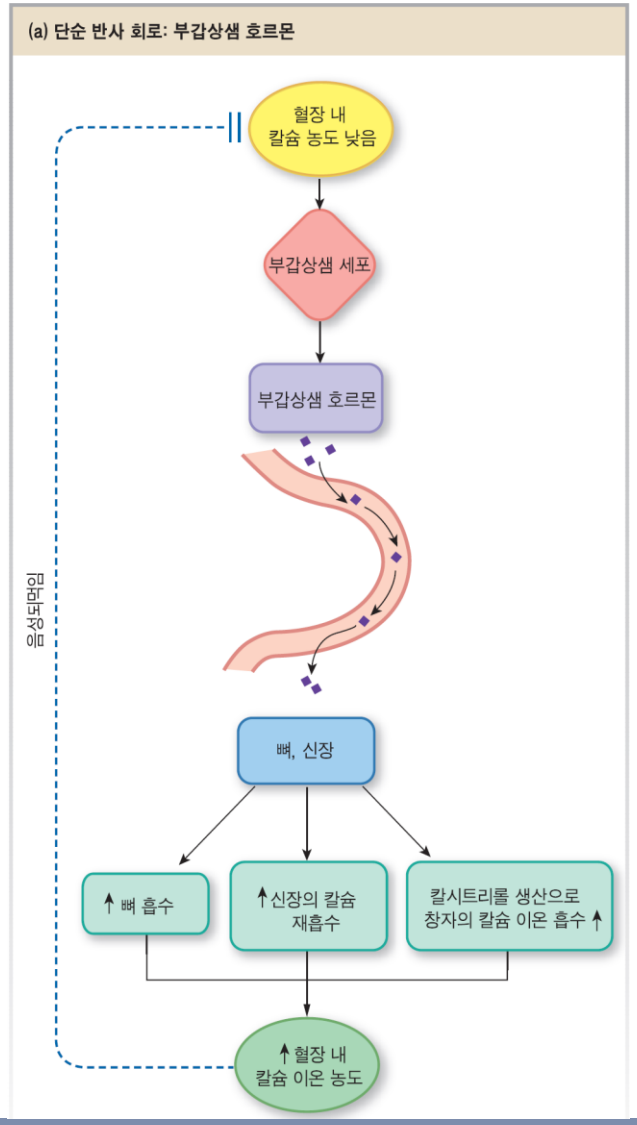


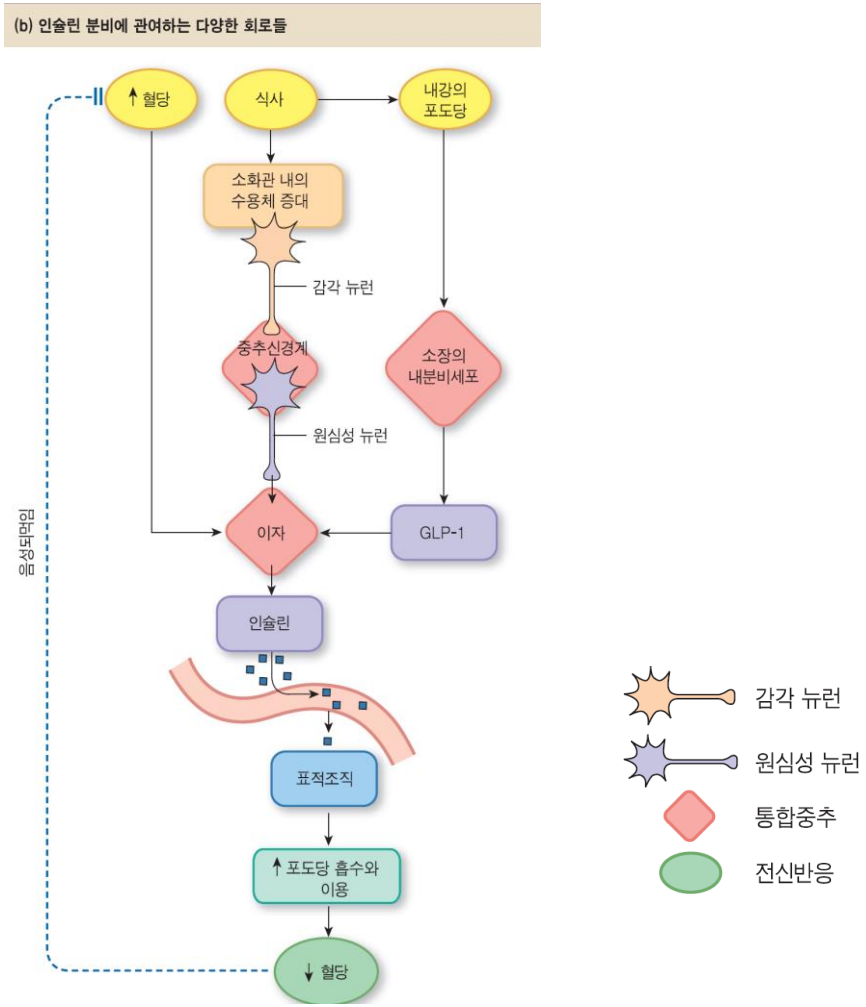
(a) **음성되먹임**: 응답이 자극에 대해 반대작용을 하여 응답 고리가 닫힌다.

(b) **양성되먹임**: 응답이 자극을 강화하여 매개변수가 한계점 이상으로 올라가도록 해 준다.

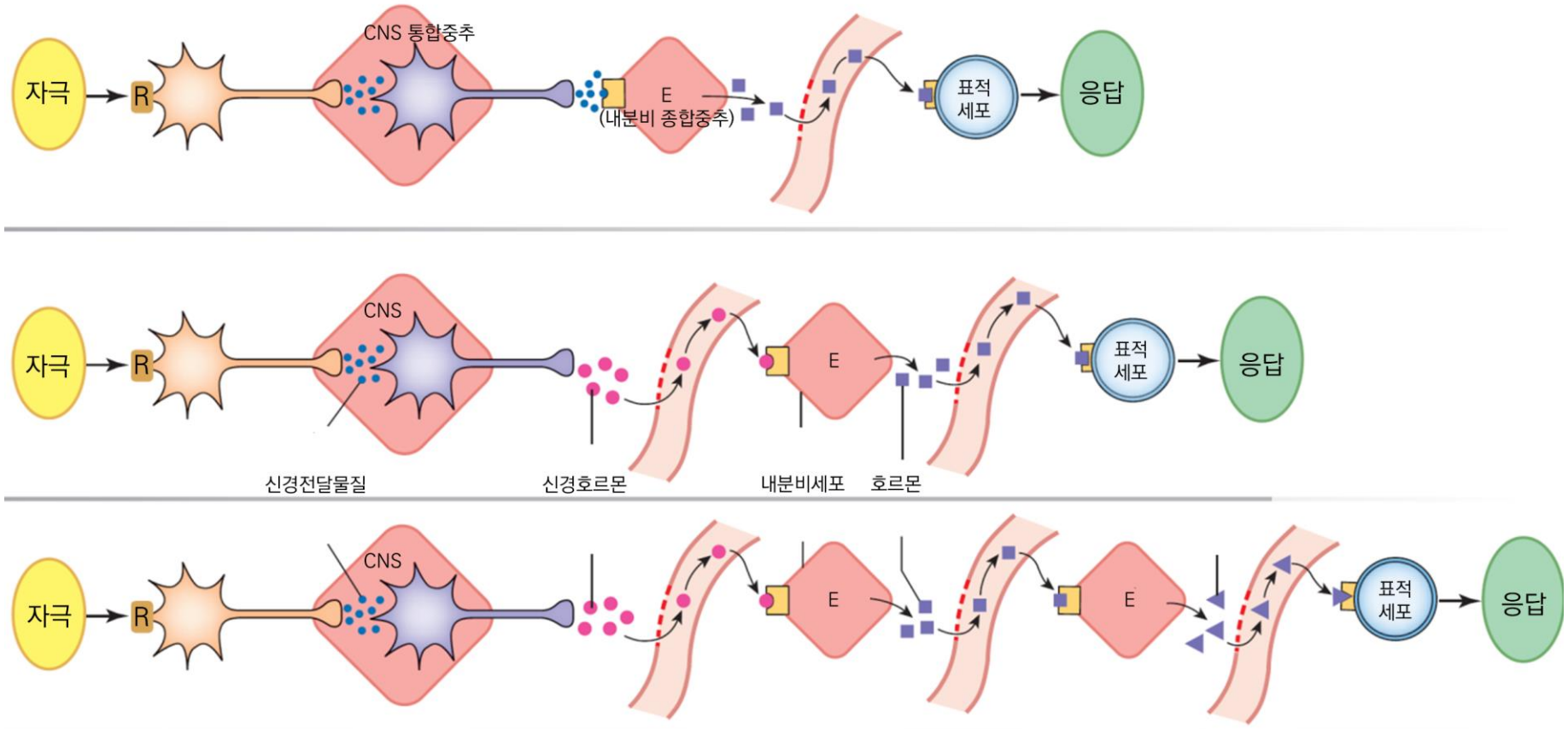


내분비세포는 가장 간단한 내분비 반사작용의 감지 단위이다





많은 내분비 반사작용은 신경계를 필요로 한다



신경호르몬은 신경세포에 의해 혈액 내로 분비된다

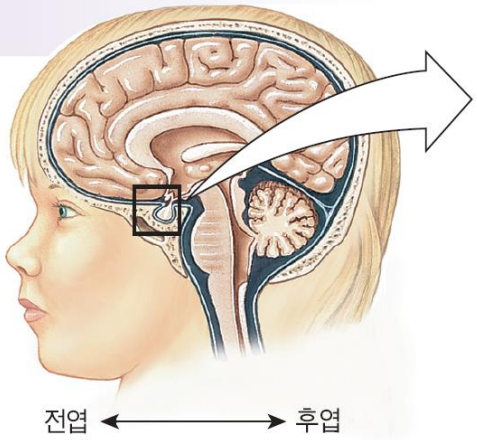
신경호르몬(neurohormone): 신경세포에 의해 혈액으로 방출되는 화학적 신호

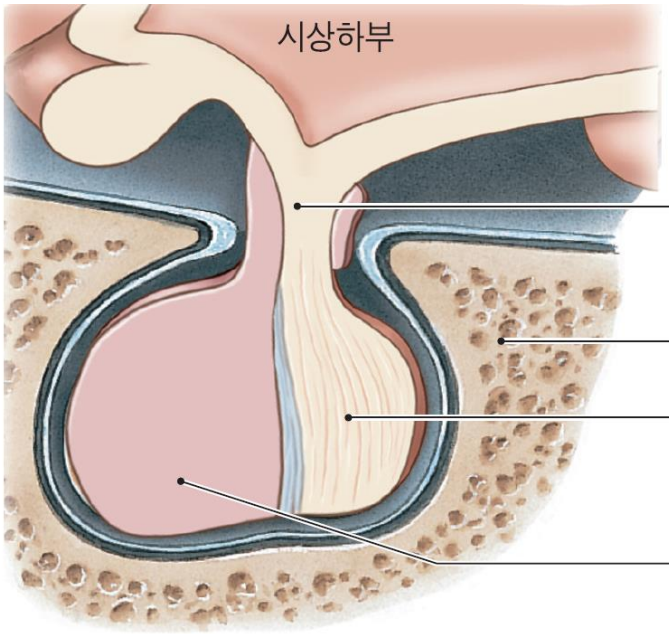
- 사람의 신경계에서 생산되는 세 가지 신경호르몬
  ① 부신수질의 변형된 신경세포에 의해 만들어지는 카테콜아민
  ② 뇌하수체 후엽에 의해 분비되는 시상하부 신경호르몬
  ③ 뇌하수체 전엽의 호르몬 방출을 조절하는 시상하부 신경호르몬

뇌하수체는 실제로 2개의 내분비샘이 합쳐진 기관이다

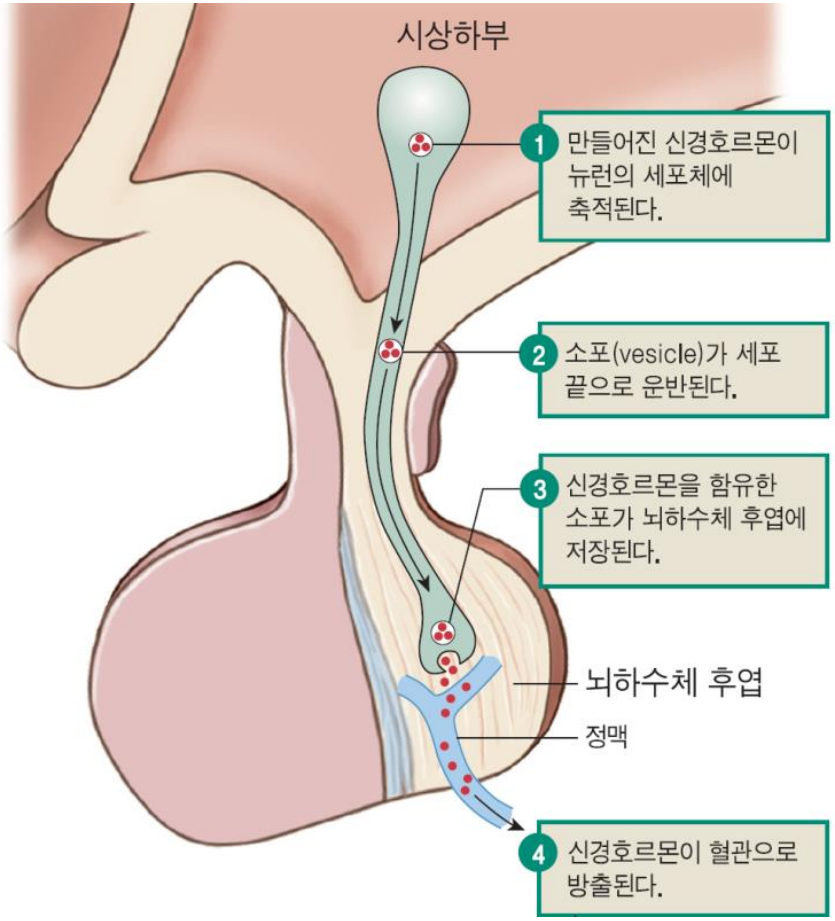
뇌하수체는 발생학상으로 다른 두 분비샘이 발달 과정 중에 합쳐진 것이다.

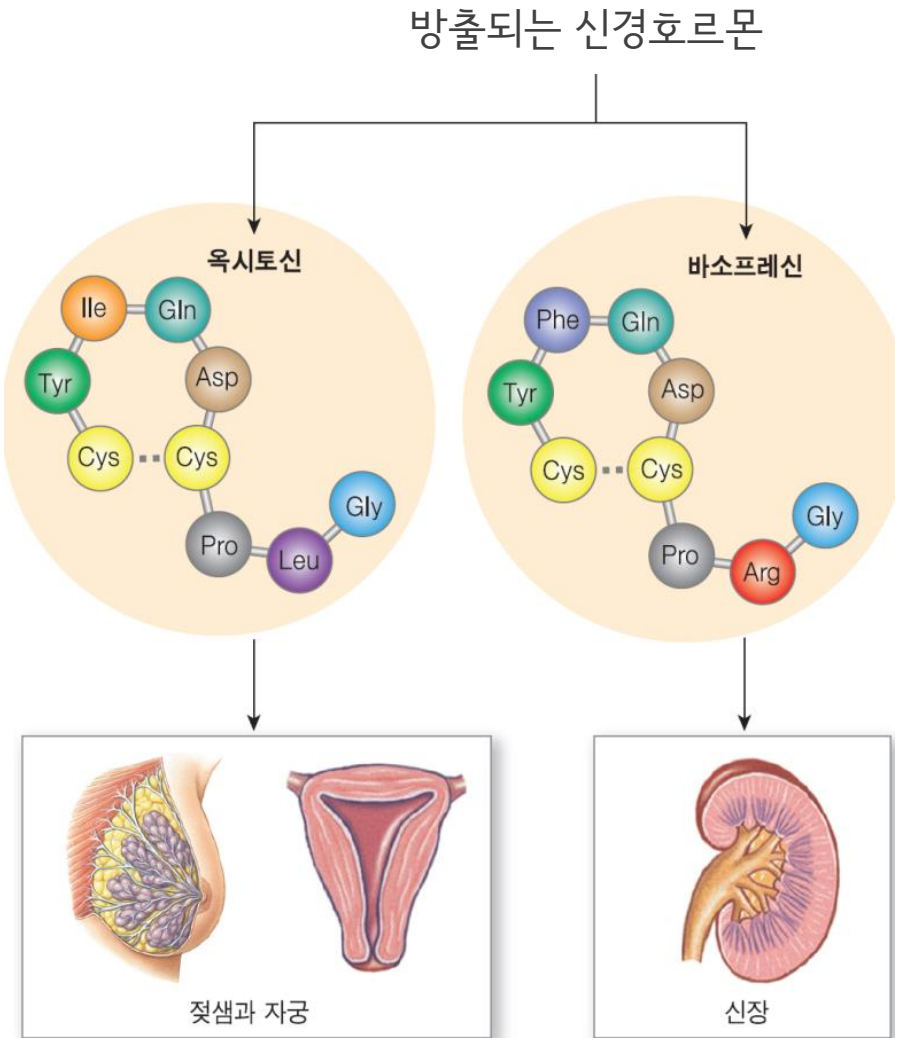
(a) 뇌하수체는 가느다란 버팀대에 의해 뇌와 연결된, 보호망 형태의 뼈 안에 있다.



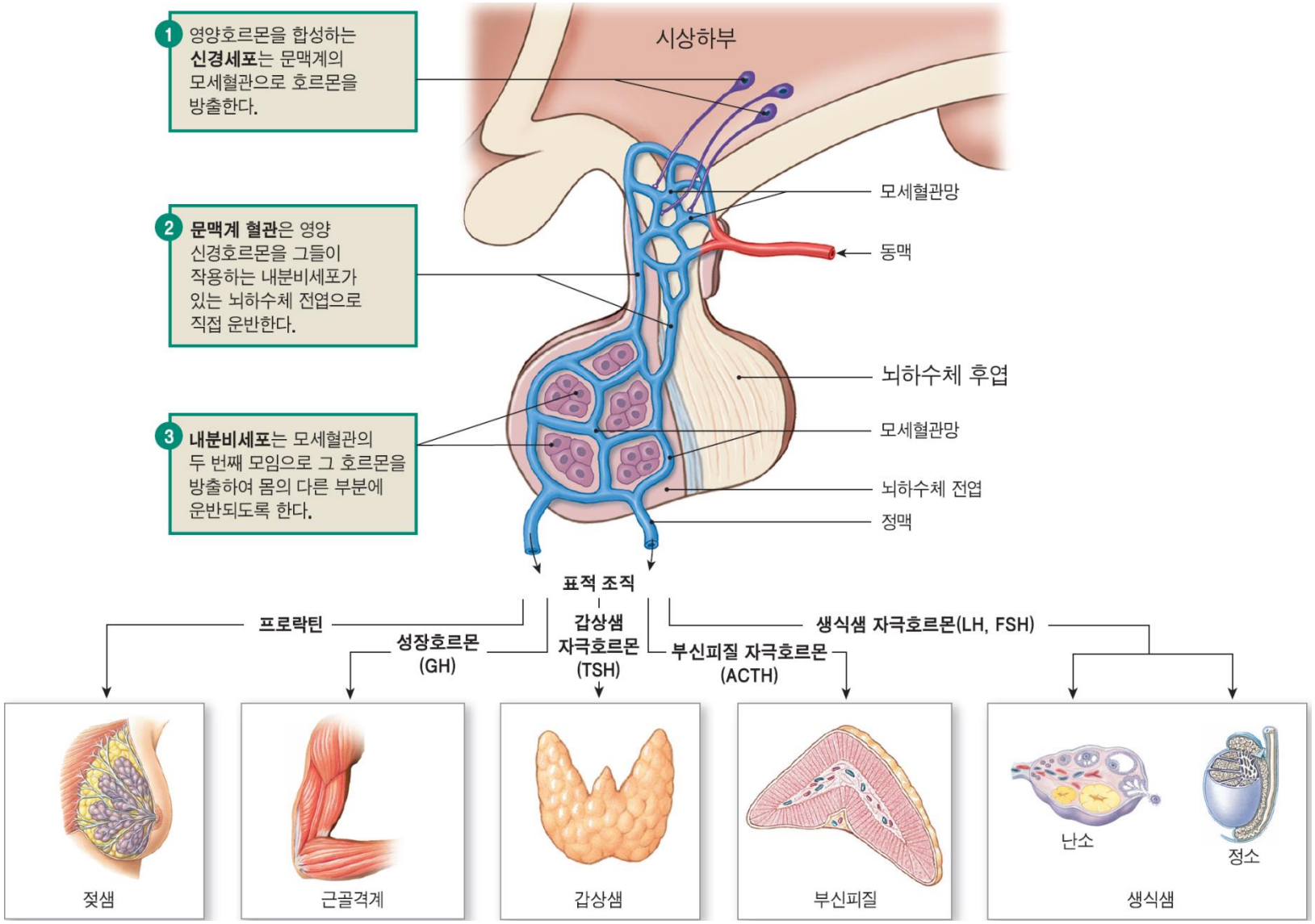


뇌하수체 후엽은 두 종류의 신경호르몬을 저장하고 방출한다





뇌하수체 전엽은 여섯 종의 호르몬을 분비한다



뇌하수체 전엽은 여섯 종의 호르몬을 분비한다

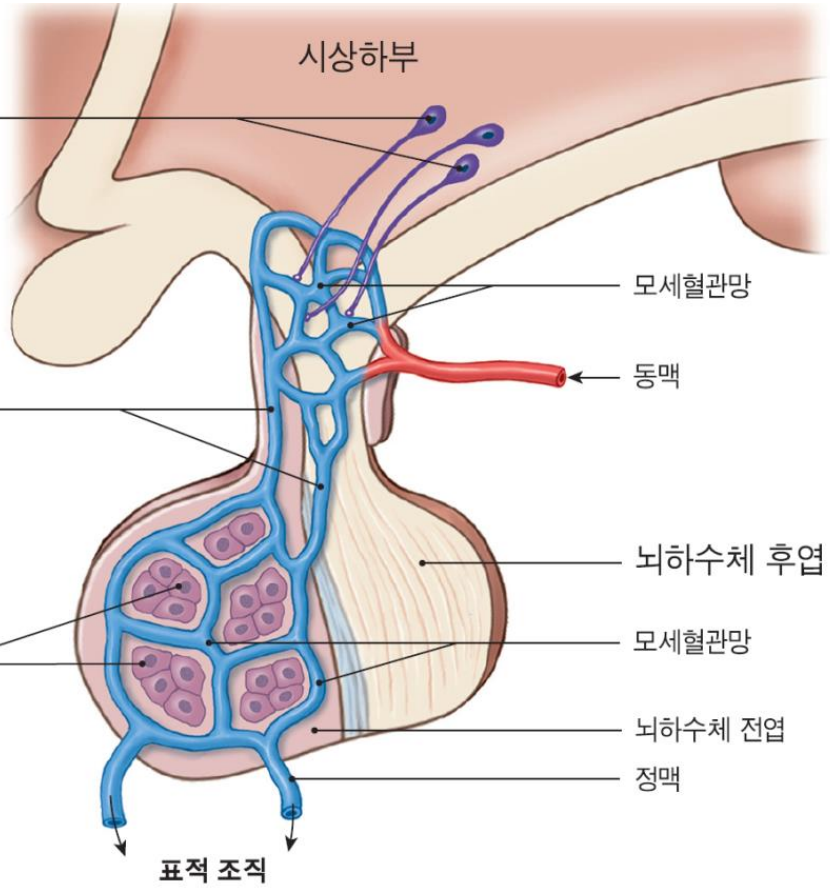
뇌하수체 전엽호르몬	시상하부 방출호르몬	시상하부 억제호르몬
프로락틴(PRL)		도파민(PIH)
타이로트로핀, 갑상샘 자극호르몬(TSH)	갑상샘 자극호르몬 방출호르몬(TRH)	
아드레노코르티코트로핀, 부신피질 자극호르몬(ACTH)	코르티코트로핀 방출호르몬(CRH)	
성장호르몬(GH), 소마토트로핀	생식샘 자극호르몬(GHRH, 지배적임)	소마토스타틴(SS), 성장호르몬 억제호르몬(GHIH)
생식샘 자극호르몬: 여포 자극호르몬(FSH) 황체 형성호르몬(LH)	생식샘 자극호르몬 방출호르몬(GnRH)	

문맥계는 시상하부로부터 뇌하수체 전엽까지 호르몬을 운반한다

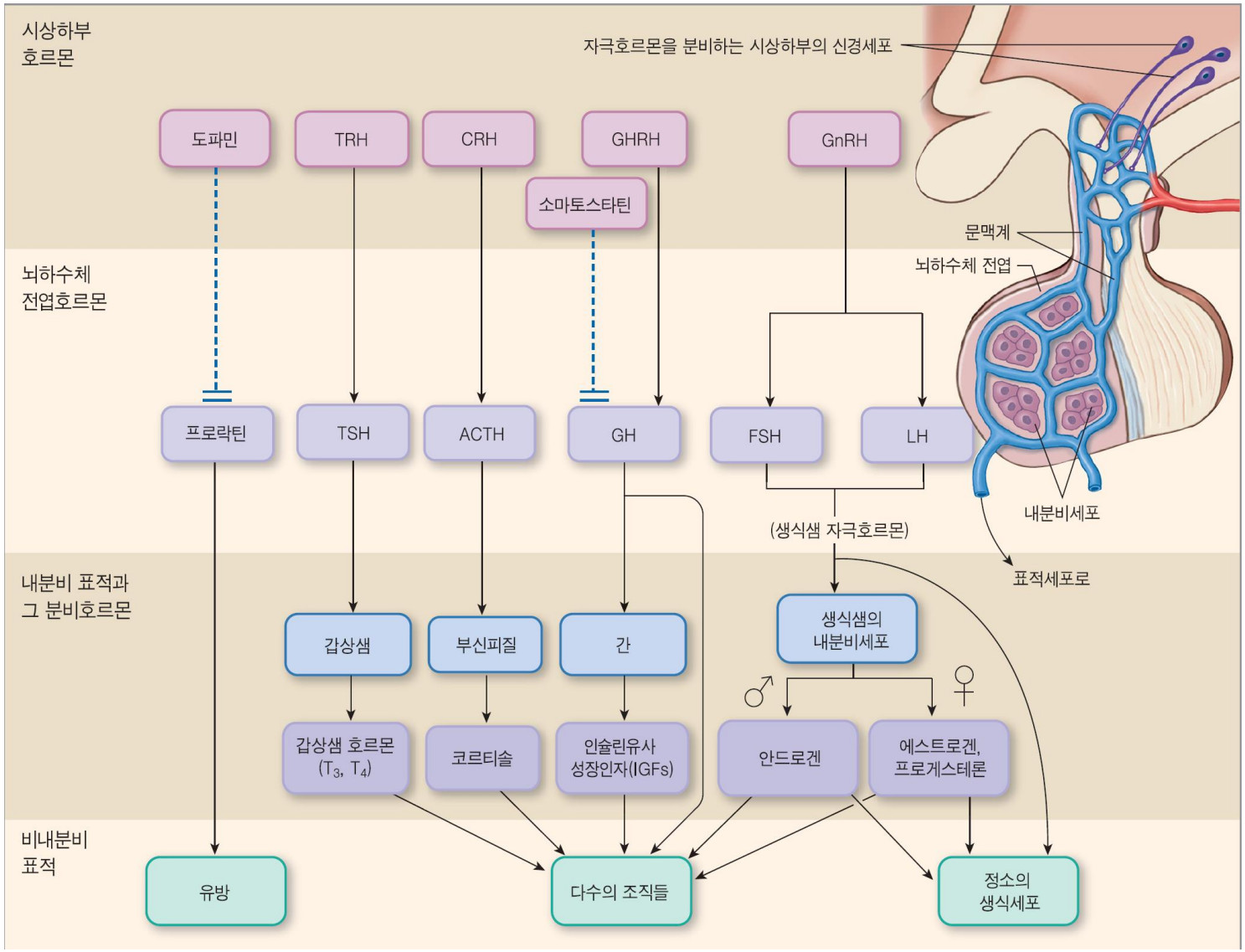
1 영양호르몬을 합성하는 **신경세포**는 문맥계의 모세혈관으로 호르몬을 방출한다.

2 **문맥계 혈관**은 영양 신경호르몬을 그들이 작용하는 내분비세포가 있는 뇌하수체 전엽으로 직접 운반한다.

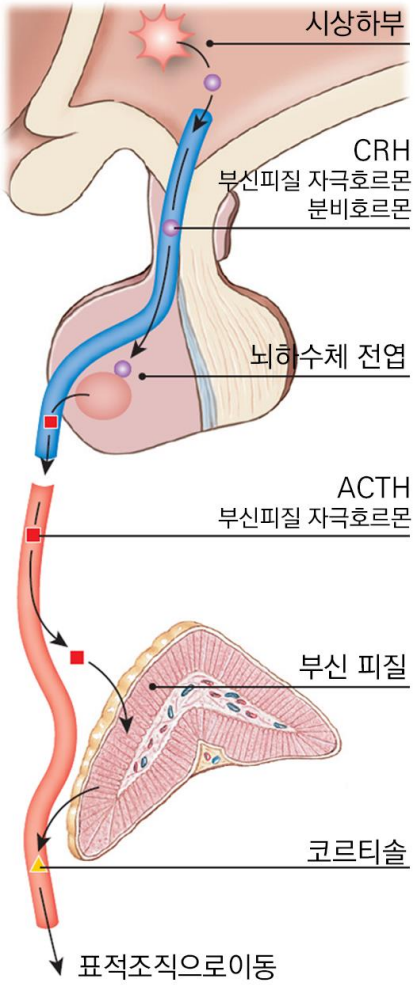
3 **내분비세포**는 모세혈관의 두 번째 모임으로 그 호르몬을 방출하여 몸의 다른 부분에 운반되도록 한다.

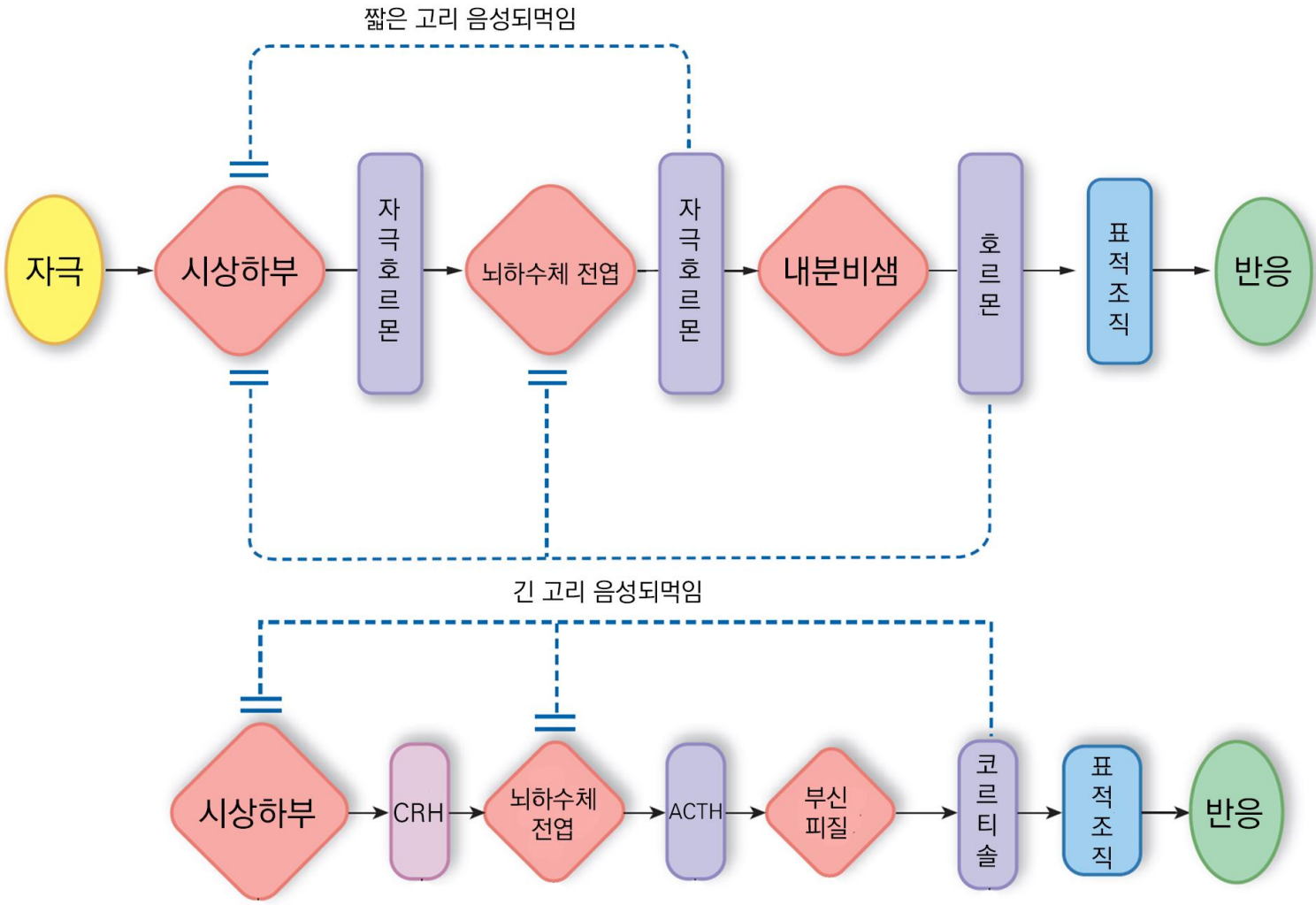


뇌하수체 전엽호르몬은 성장, 대사, 생식을 조절한다

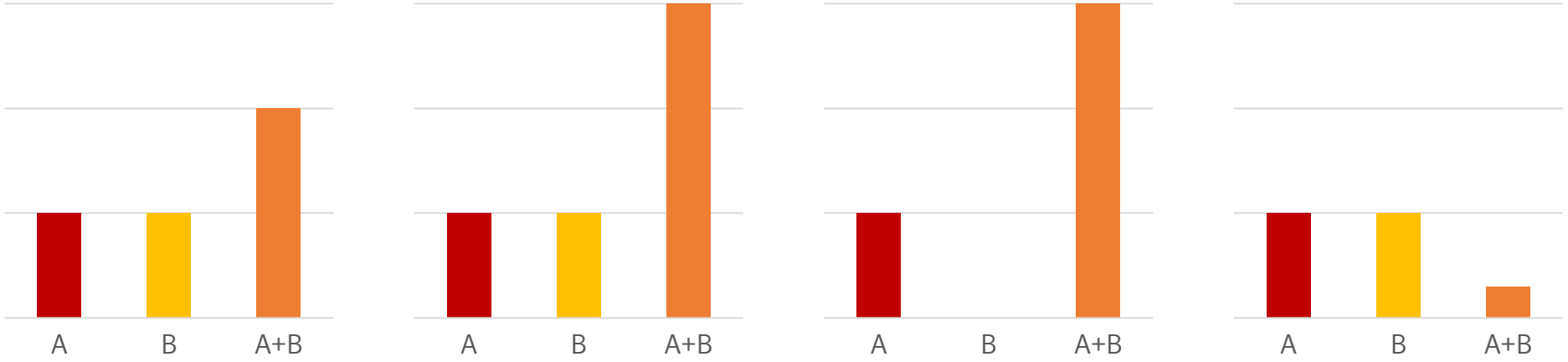


되먹임고리들은 시상하부-뇌하수체 회로에서 다르게 나타난다





호르몬의 상호작용

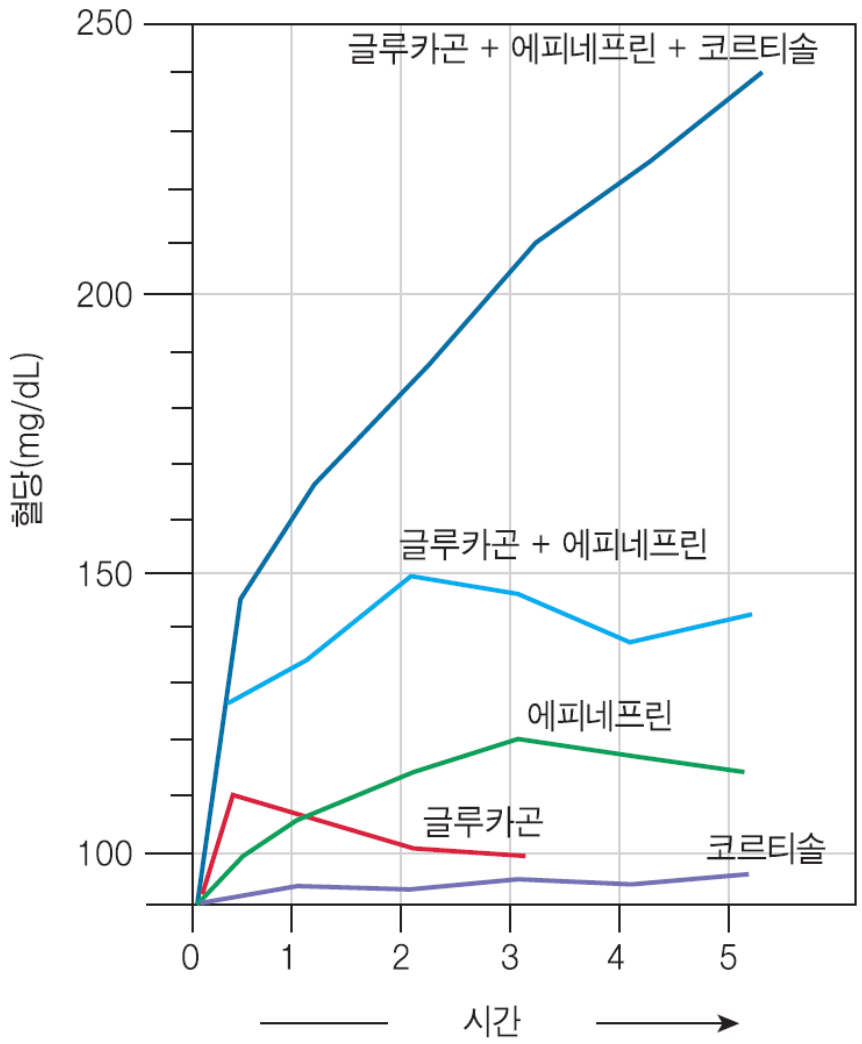


- 상가작용(additive interaction): 1+1=2
- 협동작용(synergetic interaction): 1+1>2
- 허용작용(permissive interaction): 2+0>2
- 길항작용(antagonistic interaction): 1+1<2

협동작용으로 상호작용하는 호르몬의 효과는 두 호르몬의 합보다 크다

협동작용: 같은 표적에 작용하는 두 물질의 결과가 산술적인 더하기 보다 더 큰 반응

예) 에피네프린 + 글루카곤



허용 효과가 있는 호르몬은 다른 호르몬이 최대로 작용할 수 있도록 한다

허용작용: 한 물질이 효과를 완전히 발휘하기 위해서, (단독으로는 반응이 없는) 다른 물질이 필요한 반응

예) 생식 호르몬 단독 = 생식계 발달 지연

갑상샘 호르몬 단독 = 생식계 발달 X

생식 호르몬 + 갑상샘 호르몬 = 정상적인 발달

길항적 호르몬은 반대 효과를 보인다

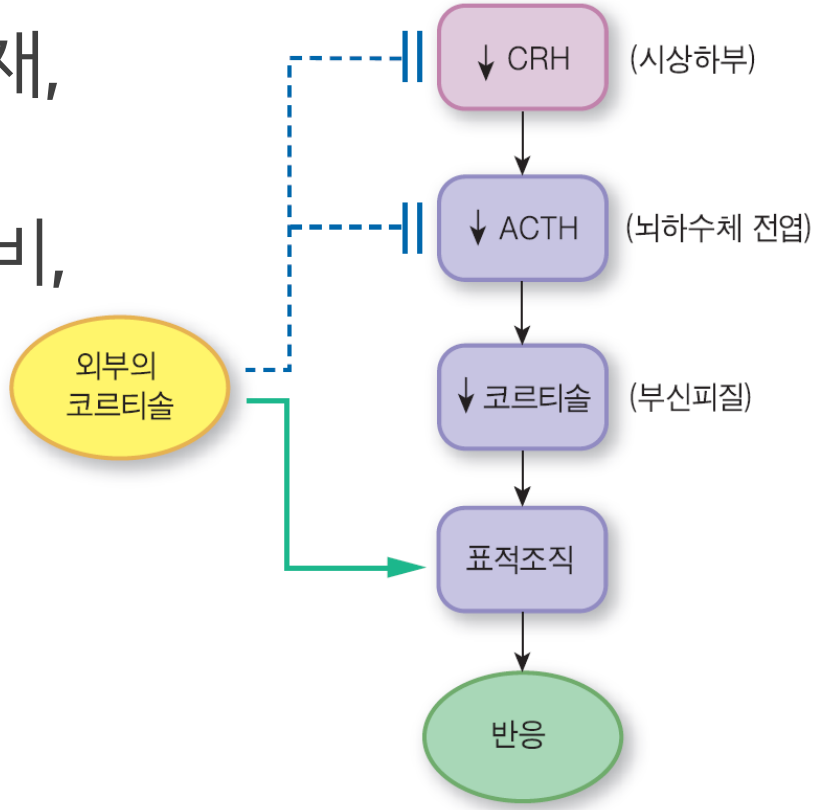
길항작용: 다른 두개의 물질이 서로에 대해 반대로 작용하여 하나가 다른 하나의 효과를 감소하는 반응

예) 혈당: 인슐린 - 글루카곤

내분비 병리학

호르몬의 불균형은 질병을 초래함

- 과다분비: 호르몬이 과다하게 존재, 악성종양과 양성종양
- 분비저하: 호르몬이 너무 적게 분비, 내분비샘의 위축



수용체나 2차 전령의 문제는 조직의 이상반응을 초래한다

표적조직이 비정상적인 경우에도 질병 발생

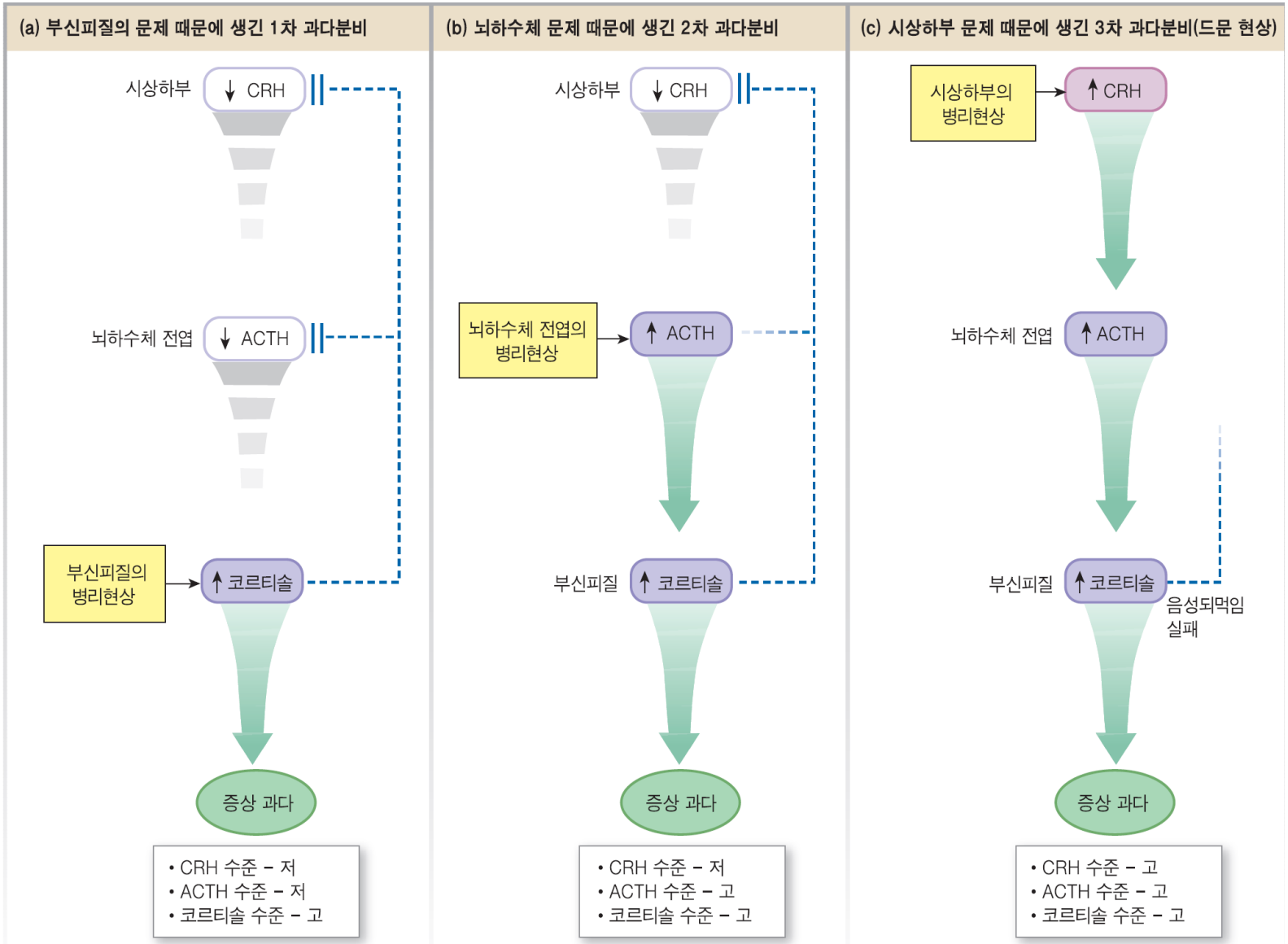
- 하향조절: 호르몬 분비가 비정상적으로 높을 때 표적세포가 수용체를 감소하여 조절

  예) 고인슐린혈증: 인슐린 수용체가 제거됨

- 수용체와 신호전달의 비정상: 수용체 단백질에 결함이 발생

  예) 안드로겐 수용체 돌연변이: 고환 여성화 증후군

내분비 질병 진단은 반사반응의 복잡성에 의존한다



내분비 질병 진단은 반사반응의 복잡성에 의존한다

