

내분비계

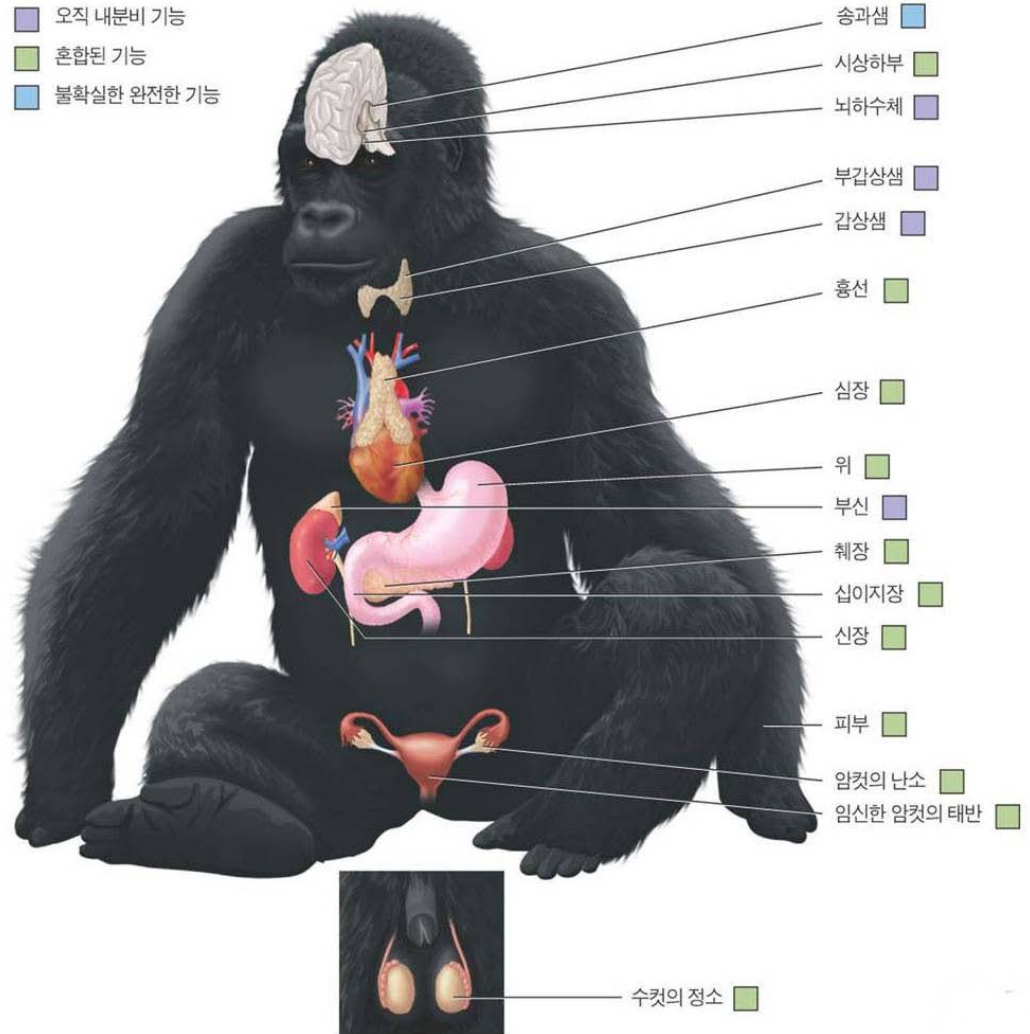
√ 내분비계 : **관이 없는** 내분비샘들로 구성됨

√ 내분비샘은 몸 전체에 퍼져 있음

√ 샘(선, gland)은 호르몬을 분비하여 **원거리 기관을 조절**하며 2차 메커니즘을 제공

√ 신경계에 비해 **속도가 느리고 광범위**하게 작용하고 반응 후 수용체가 호르몬과 결합되지 않은 상태에서는 기능이 일정기간 지속

√ 작용은 표적세포에서 **크게 증폭**됨



포유류의 내분비계

□ 호르몬은 온몸을 통하여 다양한 조절효과

- √ 신경계 세포와 유사한 조절 방식으로 **감각세포**(수용체 단백질을 갖고 있음), **통합세포**(신경세포와 분비샘 모두가 될 수 있음), **효과기관**(효과기)이 있음
- √ 자극호르몬 : 다른 분비샘에서 호르몬의 분비를 조절하는 기능. 표적인 **내분비 조직**을 자극하고 유지하도록 함
- √ 내분비 기능의 복잡성
 1. 한 개의 내분비샘에서 **여러 개의 호르몬을 생성**할 수 있음
 2. 한 종류의 호르몬이 **1개 이상 내분비샘에서 분비**될 수 있음
 3. 단일 호르몬이 **한 종류 이상의 표적세포**를 갖고 있어 한 종류 이상의 효과를 유도 할 수 있음
 4. 몇몇 호르몬들의 분비율이 매우 다양하게 **주기적인 형태**로 나타남
 5. 하나의 표적세포는 **하나 이상의 호르몬에 의해 영향을 받을 수** 있음
 6. 동일한 화학전령물질이 분비된 조직과 표적세포로 전달된 양식에 **따라서 호르몬 또는 신경전달물질로 작용**
 7. 어떤 기관은 주 기능이 **내분비**(뇌하수체 전엽, 갑상샘)이며 내분비계의 다른 기관들은 호르몬을 **분비하는 것과 비내분비 기능을 수행**(정소는 정자 생성과 testosterone 분비)

□ 화학적으로 호르몬은 3종류로 분류

√ **peptide hormone**과 **protein hormone** : 특정한 아미노산들이 다양한 길이로 배열. 짧은 사슬의 것은 peptide 이고 긴 사슬의 것은 단백질. 동물의 주요 호르몬이 여기에 속함. 분비되기 전까지 막에 싸여 세포 단백질과 격리됨

- (1) 큰 전구단백질 또는 전전구호르몬은 조면소포체상의 리보솜에서 합성된 후 활면소포체에서 막으로 싸이며 소낭으로 떨어져 나와 골지체로 이동
- (2) 소포체와 골지체를 통과하는 동안 전구호르몬과 활성호르몬으로 분화함
- (3) 골지체에서는 완성된 호르몬을 농축하고 분비 신호가 올 때까지 세포 안에서 소낭으로 포장 되어 저장
- (4) 자극에 반응하여 분비 소낭은 원형질막과 융합하고 세포외배출을 통하여 세포 외부로 내용물을 분비

√ 아민 계통

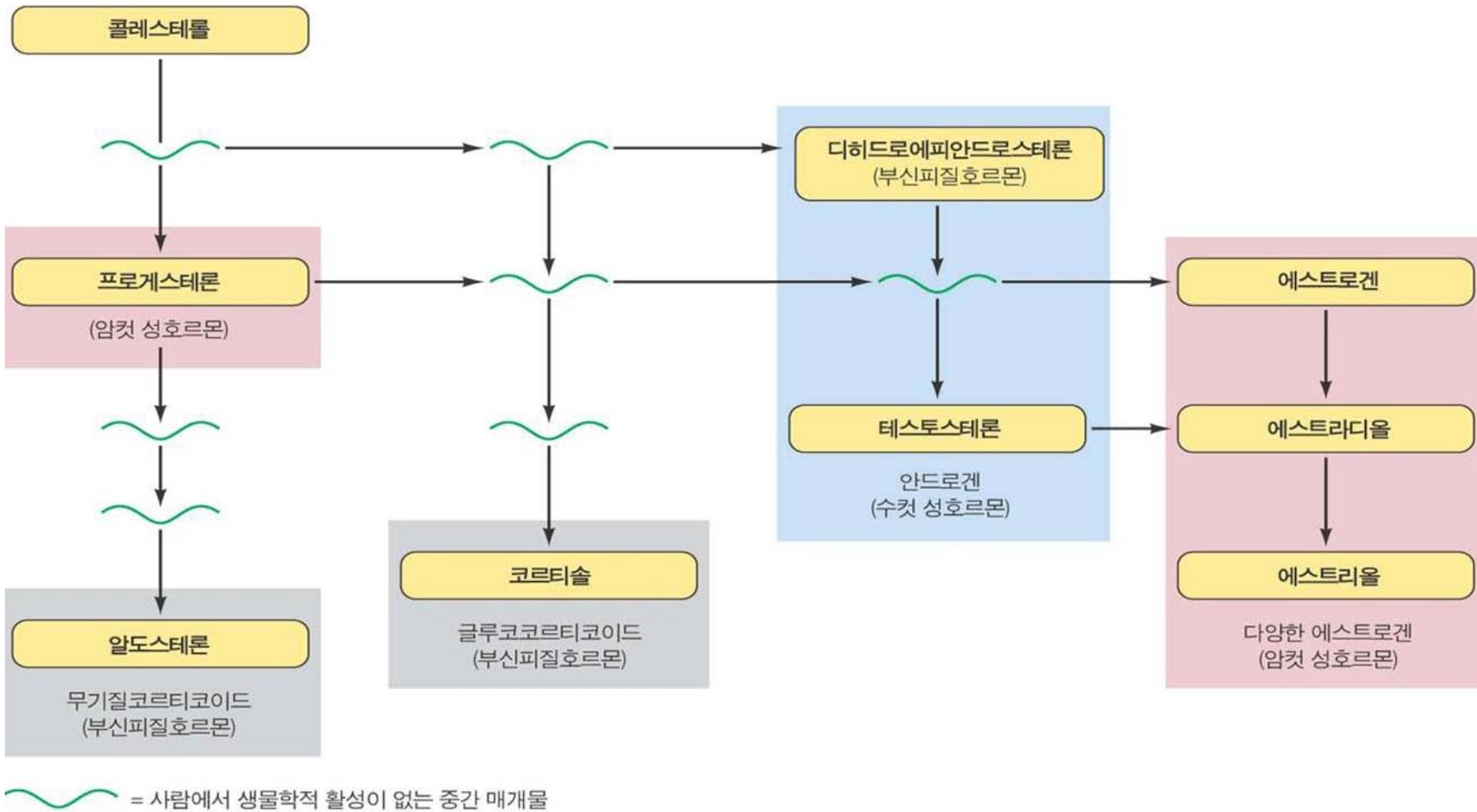
tyrosine 아미노산에서 유도된 것으로 척추동물의 갑상샘과 부신수질에 분비되는 것을 포함. 부신수질 호르몬은 카테콜아민(catecholamine)

- (1) 자연계에 존재하는 tyrosine(Tyr)에서 유래
- (2) 합성과 직접적으로 관련된 효소는 분비세포의 소기관에 위치해 있지 않음
- (3) 분비될 때까지 세포 내에 저장

√ steroid 계통

절지동물의 탈피샘에서 분비되는 호르몬, 척추동물의 부신수질과 생식소에서 분비된 호르몬, 포유류의 태반에서 분비되는 호르몬 등. cholesterol에서 유도(표 7-1)

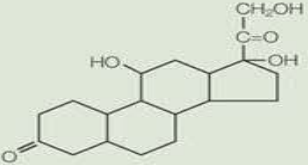
- (1) Cholesterol은 모든 steroid 호르몬의 공통적인 전구체
- (2) Cholesterol로부터 다양한 steroid 호르몬을 합성하기 위해서 초기 Cholesterol 분자를 변형시킴
- (3) 변환 후(호르몬이 완성된 후) 세포 내에 저장되지 않음
- (4) 순환계로 분비된 이후 혈액 또는 다른 기관에서 상호변환이 진행되어 강력한 또는 다른 호르몬으로 전환



주요 steroid 호르몬 합성 관련 steroid 합성 경로

√ **내분비교란물질**(endocrine disrupting chemicals, EDCs) : 자연산출물이 아니고 **유기 화학제품 공정에서 유래한 산물**. 동물의 **호르몬 효과를 흉내 내어** 신경과 행동 성숙에 대한 내분비 조절 작용을 방해. 동물체 내에 **축적되어 잔류 기간 길음**.
 예; dioxin, PCBs(poly chlorinated biphenyl), 페놀계열(phenolic), 프탈레이트(phthalate)

표 7-1 척추동물 호르몬의 화학적 분류

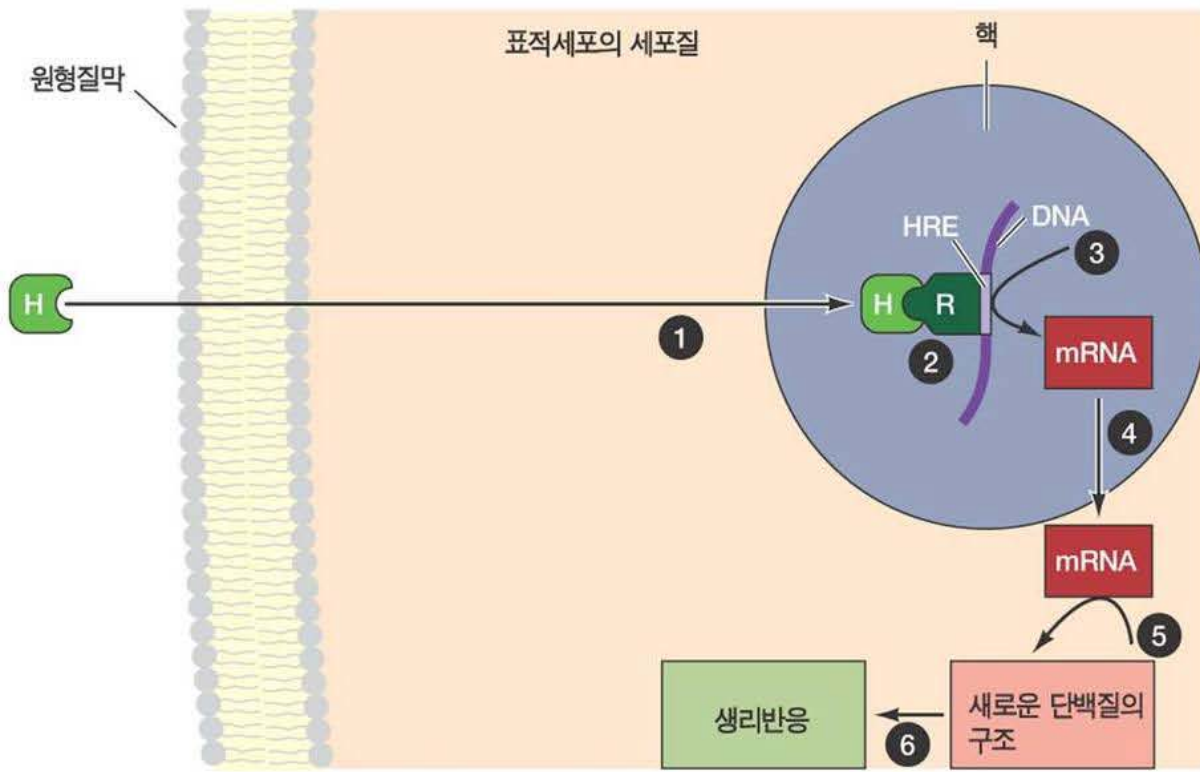
특성	펩티드	카테콜아민	아민 갑상샘호르몬	스테로이드
구조	특정 아미노산 사슬 예: $\begin{array}{ccccccc} \text{Cys}^1 & -s- & s- & \text{Cys}^6 & -\text{Pro}^7 & -\text{Arg}^8 & -\text{Gly}^9\text{NH}_2 \\ & & & & & & \\ \text{Tyr}^2 & & & \text{Asn}^5 & & & \\ & & & & & & \\ \text{Phe}^3 & & & \text{Gln}^4 & & & \\ & & & \text{(바소프레신)} & & & \end{array}$	티로신 유도물 예: $\begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \\ \text{HO} \end{array} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{CH}_3$ (에피네프린)	요오드화된 티로신 예: $\begin{array}{c} \text{I} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \begin{array}{c} \text{I} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \\ \text{I} \end{array} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$ (티로신, T ₄)	콜레스테롤 유도물 예:  (코르티솔)
용해도	친수성(소지질성)	친수성(소지질성)	친지질성(소수성)	친지질성(소수성)
합성	조면소포체 내에서; 골지체에서 포장됨	세포질 내에서	세포 외부지역 내 교질에서	세포내 다양한 구조물에서 콜레스테롤 분자의 단계적 변형
저장	분비 과립 내에 과량으로	크롬친화 과립 내에	교질 내에	저장되지 않음; 콜레스테롤 전구체는 지질 방울에 저장되어 있음
분비	과립의 세포의 방출	과립의 세포의 방출	교질의 세포내 섭취	단순 확산
혈중 수송	자유 호르몬으로	반은 혈장 단백질에 결합	대부분이 혈장 단백질에 결합	대부분이 혈장 단백질에 결합
세포에서 수용체 존재부위	표적세포의 표면	표적세포의 표면	표적세포의 내부	표적세포의 내부
작용 메커니즘	효능을 낚는 기존의 단백질 활성을 변형시키기 위한 채널 변형 또는 2차 신호전달계의 활성화	효능을 낚는 기존의 단백질 활성을 변형시키기 위한 2차 신호전달계의 활성화	효능을 낚는 새로운 단백질을 합성하는 특정 유전자의 활성화	효능을 낚는 새로운 단백질을 합성하는 특정 유전자의 활성화
이런 종류의 호르몬	시상하부, 뇌하수체 전엽, 뇌하수체 후엽, 송과샘, 췌장, 부갑상샘, 위장관, 신장, 간, 갑상샘 C 세포, 심장에서 분비되는 모든 호르몬	오직 부신피질 호르몬	오직 갑상샘 여포 세포에서 분비되는 호르몬	부신피질과 생식샘호르몬을 포함한 대부분의 태반호르몬 (비타민 D는 스테로이드 유사물)

□ 수용성 호르몬들은 혈장에 용해된 상태로 수송되나 지용성 호르몬들은 거의 모든 경우 혈장 단백질에 결합되어 수송

1. 친수성 peptide 호르몬은 대부분 혈장에 녹은 상태로 수용되나 경우에 따라 특정 수송 단백질에 결합되어 수송됨
2. 친지질성 스테로이드와 척추동물의 갑상샘호르몬은 대부분 물에 녹지 않으며 혈장 단백질과 결합한 상태로 표적 세포를 순환함
3. 척추동물에서 친수성 catecholamine은 약 50%이 유리 상태로, 다른 50%은 혈장 단백질인 알부민에 약하게 결합하여 순환함

□ 호르몬은 이온유량, 2차 전달자, 전사인자를 통한 세포 내 단백질의 변화에 의해 효과

1. 막수용체 : 지질에 거의 용해되지 않는 친수성 peptide 와 catecholamine은 표적세포의 **지질이중막장벽을 통과할 수 없음**. 표적세포의 원형질막에 위치한 특수 수용체에 결합하고 이로 인해 이웃한 이온 **통로구조 또는 표적 세포 내 2차 전달자** 체계를 활성화 시킴. 2차 전달자는 세포 내 효소를 변화 시킴. **친수성 호르몬은 Ca^{2+} 채널을 열거나 2차 전달자로 cAMP를 사용**
2. 세포 내 수용체 : **친지질성 호르몬과 갑상샘호르몬** 은 표적세포의 지질이중막을 쉽게 통과하고 **세포 내에 존재하는 수용체와 결합**. 세포 내 수용체는 새로운 세포 내 단백질을 합성하는 특정 유전자의 발현을 조절하는 **전사 조절 인자로 작용**. 몇몇 친지질성 호르몬은 표적세포의 원형질막과 세포질에 특이 수용체를 가짐. 친지질성 호르몬은 친수성 호르몬에 비해 분비된 후 불활성화되기 까지 오랜 시간이 걸림
 - (1) 친지질성 호르몬이 세포 내 확산 후 핵 내에 위치한 **수용체와 결합**
 - (2) 각 수용체는 호르몬과 결합하는 **특정 부위와 DNA에 결합하는 부위**를 가짐
 - (3) 호르몬 수용체 복합체는 호르몬 효소반응으로 **DNA의 특정 결합부위에 결합**
 - (4) 호르몬 수용체 복합체의 DNA 결합은 표적세포 내 특정한 유전자를 발현하여 **단백질 생성**
 - (5) 합성된 단백질은 표적세포에서 **생리적 반응을 함**(그림 7-4)



- 1 친지질성 호르몬은 확산을 통하여 표적세포의 원형질막과 핵막을 통과한 후 특이 핵수용체와 결합한다.
- 2 호르몬-수용체 복합체는 호르몬-수용체 복합체 특이적인 DNA 단편인 호르몬 반응요소와 결합할 수 있게 된다.
- 3 DNA와의 결합은 완전한 전령 RNA를 생산하는 특이 유전자를 활성화한다.
- 4 전령 RNA가 핵을 떠난다.
- 5 세포질에서, 전령 RNA는 새로운 단백질의 합성을 지시한다.
- 6 이들 새로운 단백질은 구조적으로 또는 구조적으로 호르몬에 대한 표적세포의 궁극적 생리반응을 완성한다.

H = 자유 친지질성 호르몬
 R = 친지질성 호르몬 수용체

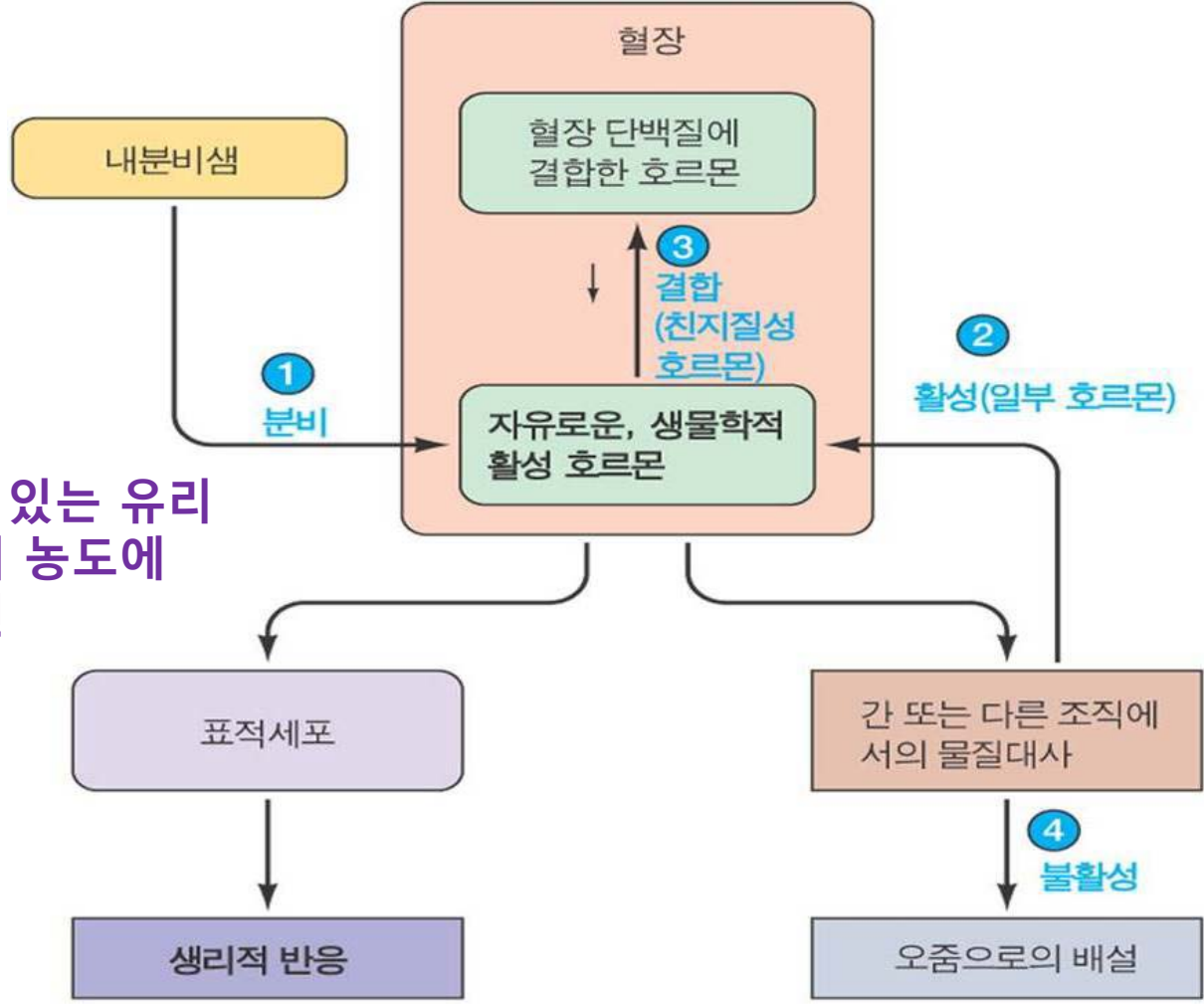
HRE = 호르몬 반응요소
 mRNA = 전령 RNA

친지질성 호르몬의 작용 mechanism

□ 호르몬의 혈장 유효 농도는 보통 분비 속도의 변화를 통하여 조절

호르몬의 혈장 농도와 호르몬 수용체에 결합할 수 있는 호르몬의 이용성

- (1) 내분비샘에서 혈액으로 분비되는 호르몬의 양
- (2) 몇몇 호르몬의 경우 물질대사의 활성화 속도
- (3) 친지질성호르몬의 경우 혈장 단백질의 결합정도
- (4) 물질대사 과정을 거쳐 불활성화되어 순환계로부터 오줌으로 배출되는 제거율(그림 7-5)



생물학적 활성이 있는 유리 호르몬의 혈장 내 농도에 영향을 주는 요인

7.3 척추동물의 내분비학

1. 척추동물의 중추적 내분비샘은 시상하부, 뇌하수체, 송과샘(biological rhythm) 형성에 중요한 호르몬을 부분비하는 뇌의 한 부분, melatonin은 밤/낮의 일주기와 동조) 등
2. 대뇌의 일부인 시상하부와 뇌하수체 후엽 일부는 수분균형 유지, 출산, 수유 (모유 생성) 등에 필요한 호르몬 분비
3. 시상하부는 뇌하수체 전엽(anterior pituitary, 여러 말초 내분비샘의 호르몬 생성을 조절하는 6가지 호르몬 분비) 호르몬 생성을 조절

7.5 척추동물의 시상하부와 뇌하수체

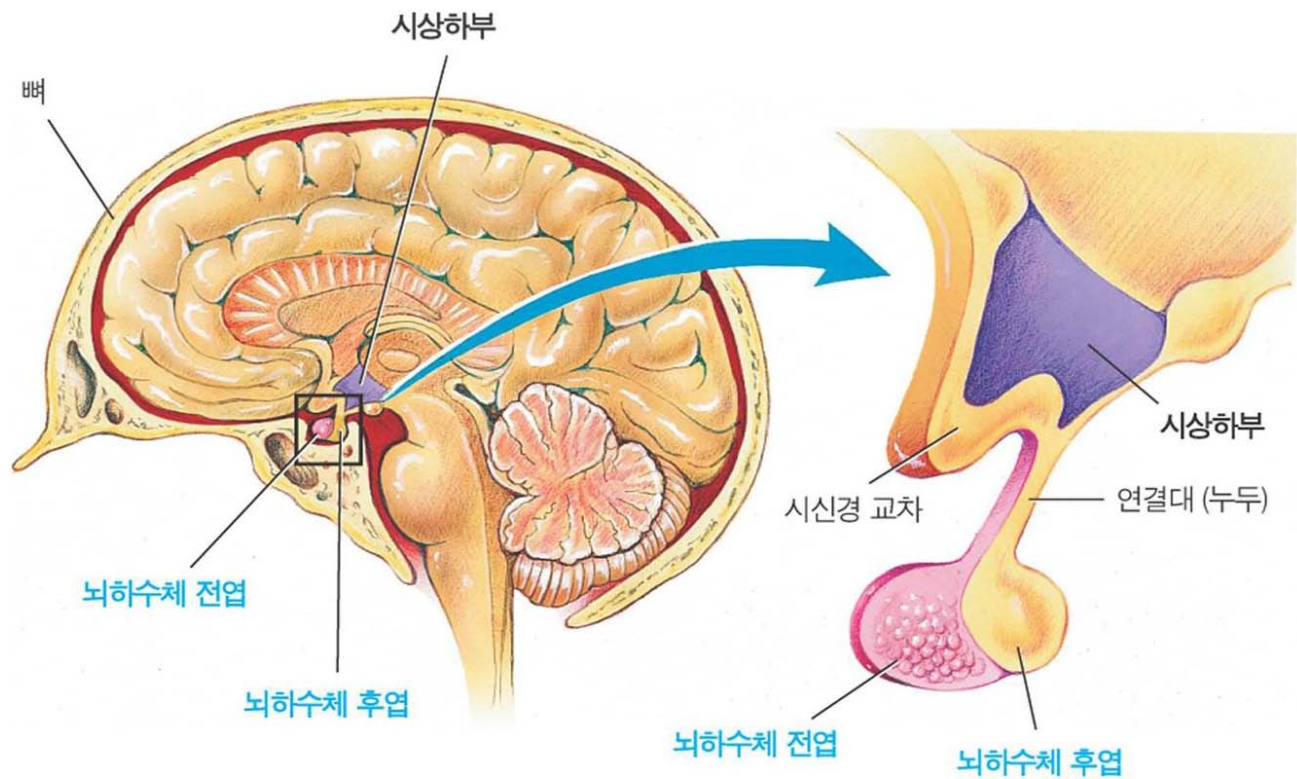
□ 뇌하수체는 전엽과 후엽으로 구성

√ 뇌하수체 후엽(anterior pituitary)

- 1. 뇌의 부산물에서 유래하였고 **신경조직으로** 구성되어 있어 신경뇌하수체라고도 함
- 2. **시상하부와 신경경로로 연결**되어 있음

√ 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)

- 1. 입 천정으로부터 떨어져 나온 외배엽이 외부로 자란 낭에서 유래한 **선상피조직으로** 구성되어 있어 선하수체라고도 함
- 2. 관 연결로 **시상하부와 연결**(그림 7-9)



뇌하수체 해부학

(a)

(b)

중엽과 멜라닌세포자극호르몬

1. 무악어류, 양서류, 파충류, 대부분의 포유류에서는 뇌하수체 전엽과 구별되는 중엽을 가짐
2. 조류와 고래목에서는 중엽이 없으며 사람은 태아 시기에 있으나 태어난 후에는 흔적만 남음
3. 중엽은 샘이 거의 발달되어 있지 않음
4. 중엽은 몇몇 멜라닌세포자극호르몬(MSH)을 분비
5. 표피 내 멜라닌세포는 전구체 아미노산인 tyrosine을 사용하여 색을 띤 멜라닌을 합성. 유멜라닌류(eumelanin)는 갈색 또는 검정색을 나타내고 갈색멜라닌류(phaeomelanins)는 붉거나 밝은 색을 나타냄
6. 멜라닌세포자극호르몬과 스테로이드호르몬은 포유류와 조류의 머리털과 깃털에 멜라닌의 분포를 다르게 조절할 수 있음
7. 사람은 뇌하수체 전엽이 적은 양의 멜라닌세포자극호르몬(MSH)을 분비

□ 시상하부와 뇌하수체 후엽은 vasopressin 과 oxytocin 을 분비하는 신경분계를 구성

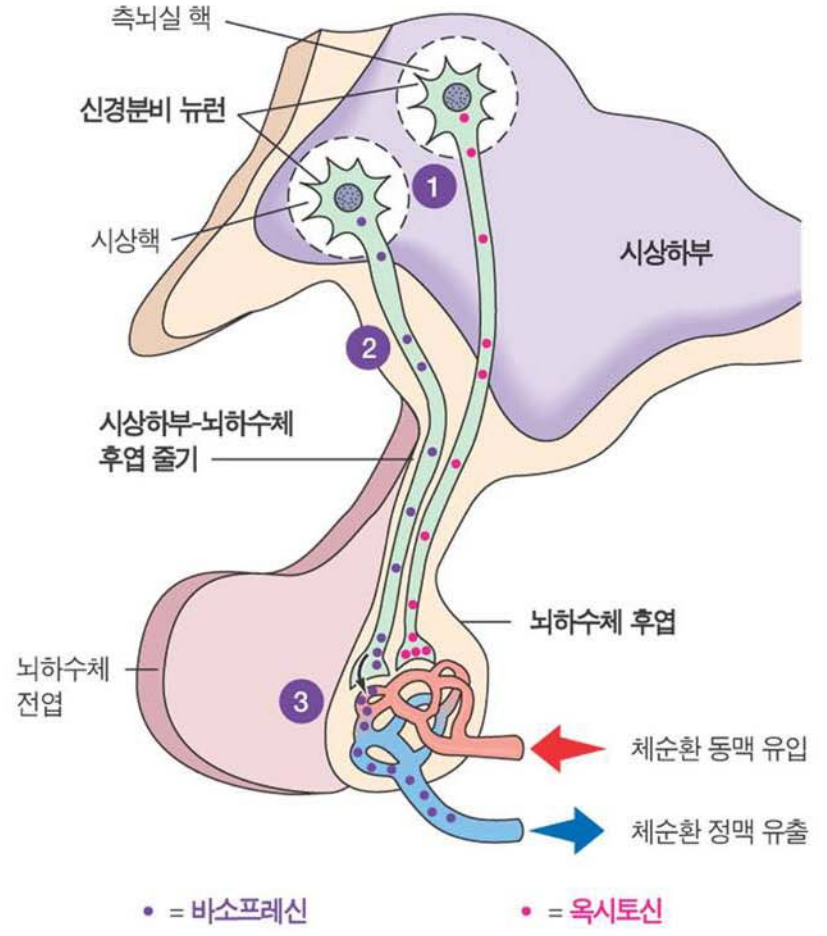
1. 시상하부와 뇌하수체 후엽은 신경내분비계를 형성(그림 7-9). 시상상핵(supraoptic nuclei) 과 실방핵(paraventricular nuclei)을 두고 뇌하수체 후엽에서 후엽 뇌 모세혈관에서 끝나는 신경분비 뉴런의 집단을 구성

2. 뇌하수체 후엽은 신경말단과 신경아교세포에 속하는 지지세포인 뇌하수체신경세포(pituicyte)로 구성

3. 뇌하수체 후엽은 단순히 시상하부가 신장한 것

4. 뇌하수체 후엽은 호르몬을 생성하지 않으며 저장하고 적당한 자극에 반응하여 시상하부의 신경세포체에서 합성된 신경호르몬인 vasopressin과 oxytocin을 혈액으로 분비

5. vasopressin과 oxytocin 이들 중 한 가지만 신경세포 말단에 저장되며 이들 호르몬은 필요에 따라 독립적으로 분비됨



1. 측뇌실과 시상핵 모두는 바소프레신과 옥시토신을 분비하는 신경세포를 갖고 있다. 시상하부 내 신경세포체 내에서 바소프레신 또는 옥시토신이 신경에 따라 합성된다.
2. 호르몬은 축삭을 따라 이동하여 뇌하수체 후엽에 위치한 신경말단에 축적된다.
3. 신경 흥분에 의해, 저장된 호르몬이 이들 말단에서 체순환 혈관으로 분비되어 온몸을 통해 분산된다.

시상하부와 뇌하수체 후엽의 상호관계

√ vasopressin(항이뇨호르몬, antidiuretic hormone, ADH)

1. 신장에서 물의 재흡수 촉진(항이뇨 효과) : 수분 손실 조절로 물의 균형 유지
2. 소동맥 평활근 수축 유도(혈관 압축 효과) : 혈압 조절
3. 무악류를 포함한 복잡성이 적은 척추동물에서는 아르기닌바소토신(arginine vasotocin, AVT, 혈압 수축을 유발하여 변온동물에서 혈압 상승 유도)라 함. 넙치류(flounder)는 담수에서 해수로 적응하는 초기 단계 동안 혈장 내 AVT 증가에 의해 혈장 삼투농도 증가. 올챙이가 개구리로 변태되는 동안 AVT 증가는 ACTH(부신피질 자극H)에 의해 신장 내 스테로이드 합성 증가를 자극하고 코르티코스테론(corticosterone)의 농도 증가. 조류에서는 산란 조절. AVT는 태생, 뱀류에서 출산과 관련된 자궁 수축의 원인이 됨

√ oxytocin

1. 포유류에서 출산 동안 아기가 자궁 밖으로 나오는 것을 돕는 자궁의 평활근 수축 자극
2. 젖샘에서 모유의 분출을 촉진

□ 뇌하수체 전엽은 6가지 호르몬을 분비하며 대부분이 자극호르몬

뇌하수체 전엽은 서로 다른 6개의 peptide 호르몬을 자신이 합성하고 혈액으로 방출함 (그림 7-10). 전엽 호르몬 중 유일하게 **프로락틴은 다른 호르몬의 분비를 자극 하지 않음**

√ **생장호르몬(growth hormone, GH; somatotropin과 somatotrophin으로 불림)**

신체 **성장을 종합적으로 조절**하는 역할. 1차적 호르몬으로 중간물질대사에 중요

√ **갑상샘자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH; thyrotropin)**

갑상샘 호르몬 **분비 자극**. 갑상샘의 **성장 촉진**

√ **부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH)**

부신피질에 의한 피질호르몬 **분비 자극**. 부신피질의 **성장 촉진**

√ **여포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)**

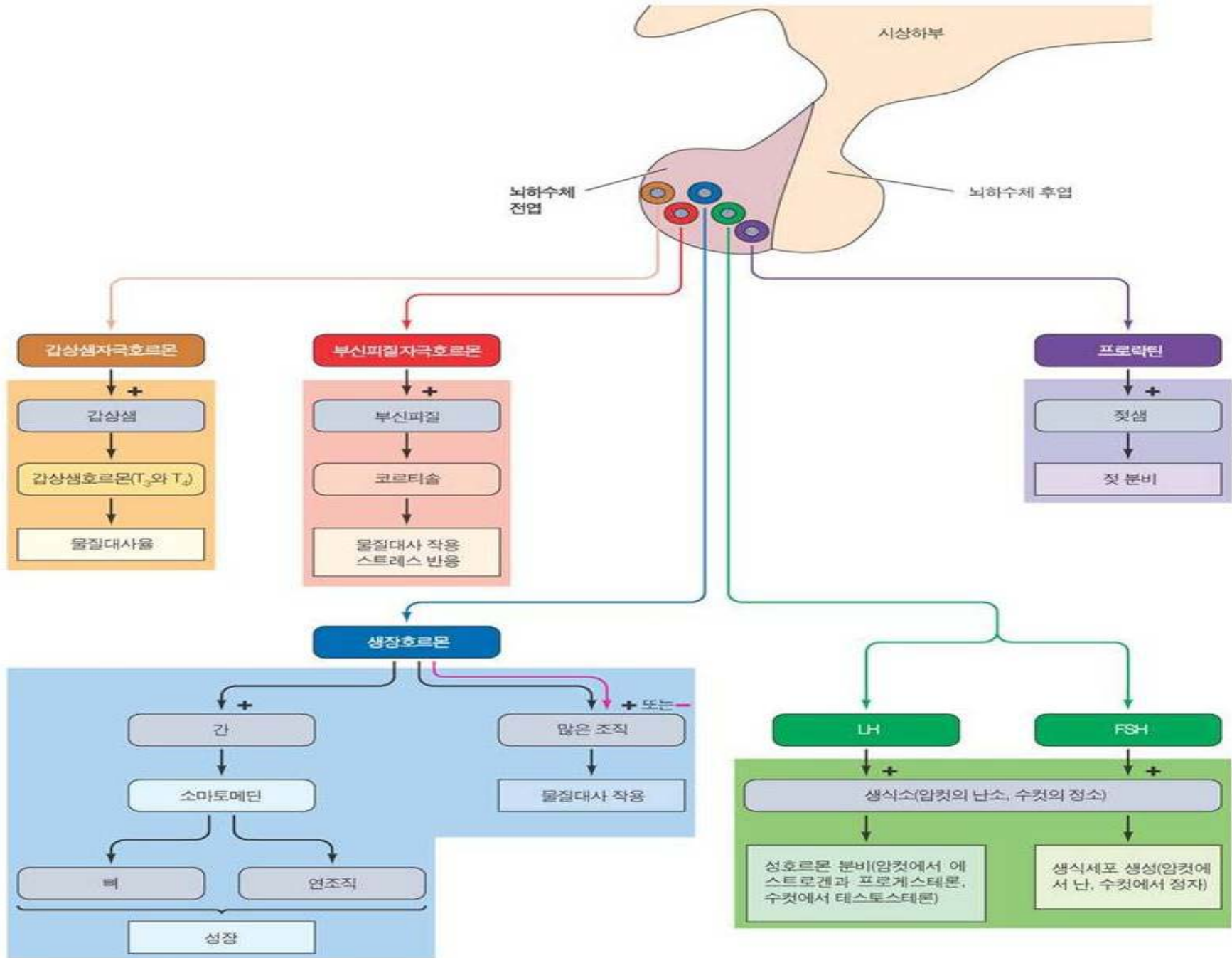
암컷에서는 난소의 여포 **성장과 발달**. 여포 **내 난자 발달 자극**. 난소에서 **estrogen 분비 촉진**. 수컷에서 **정자 생성에 필요**

√ **황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)**

암컷에서는 배란, 황체 형성을 통제, **estrogen과 Progesterone의 분비 조절**. 수컷에서는 정소 내 **간질세포(leydig cell)에서 testosterone 분비를 자극**하여 간질세포자극호르몬 (interstitial cell-stimulating hormone)으로 불리기도 함

√ **프로락틴호르몬(prolactin hormone, PRL)**

생장호르몬과 구조적으로 유사하여 **중복된 기능이 있음**. 포유류 암컷에서 **모유 생산 자극**. 수컷에서는 **정소에서 LH 수용체 생산 유도**. 면역계 증진과 조직에서 **신생혈관 발달 보좌**



뇌하수체 전엽 호르몬의 기능

□ 시상하부 방출호르몬과 억제호르몬은 뇌하수체 전엽호르몬 분비를 조절하기 위해 시상하부-뇌하수체 문맥계에 의해 뇌하수체로 전달

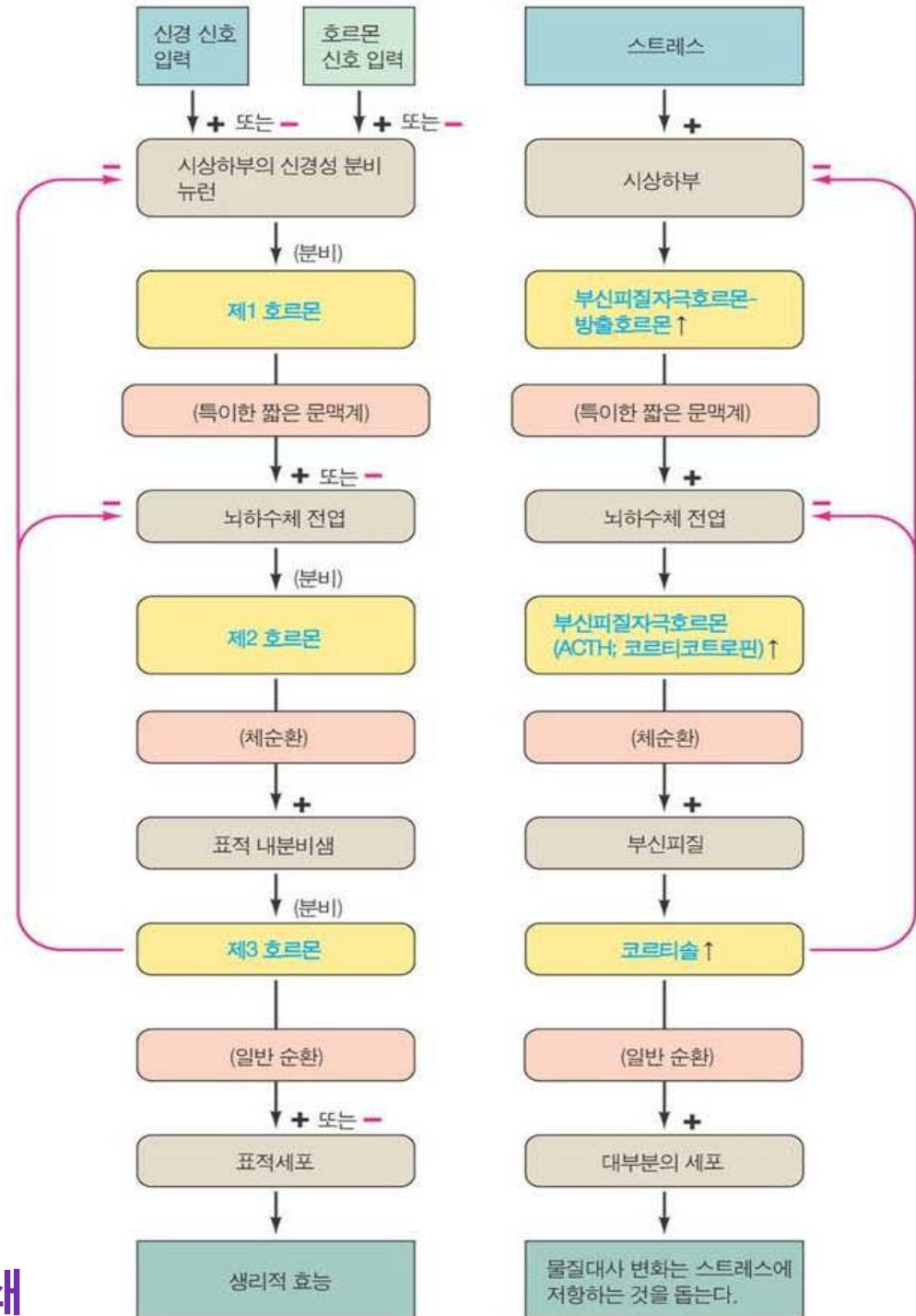
√ 뇌하수체 전엽호르몬의 분비 조절은 시상하부 호르몬과 표적 샘 호르몬의 의한 되먹임으로 이루어짐

√ 시상하부 방출호르몬과 억제 호르몬

1. 뇌하수체 전엽 호르몬의 분비는 시상하부의 뇌하수체자극호르몬에 의해 촉진되거나 억제됨 (표 7-2)

표 7-2 주된 뇌하수체자극호르몬	
호르몬	뇌하수체 전엽에서의 효능
갑상샘자극-방출호르몬(TRH)	갑상샘분비자극호르몬(TSH)과 프로락틴 방출 자극
부신피질자극호르몬-방출호르몬(CRH)	ACTH 방출(코르티코트로핀)
생식샘자극호르몬-방출호르몬(GnRH)	FSH와 LH의 분비 자극(생식호르몬)
생장호르몬방출호르몬(GHRH)	생장호르몬 방출 자극
생장호르몬억제호르몬(GHIF)	생장호르몬과 TSH의 방출 억제
프로락틴-방출호르몬(PRH)	프로락틴의 방출 자극
프로락틴-억제호르몬(PIH)	프로락틴의 방출 억제

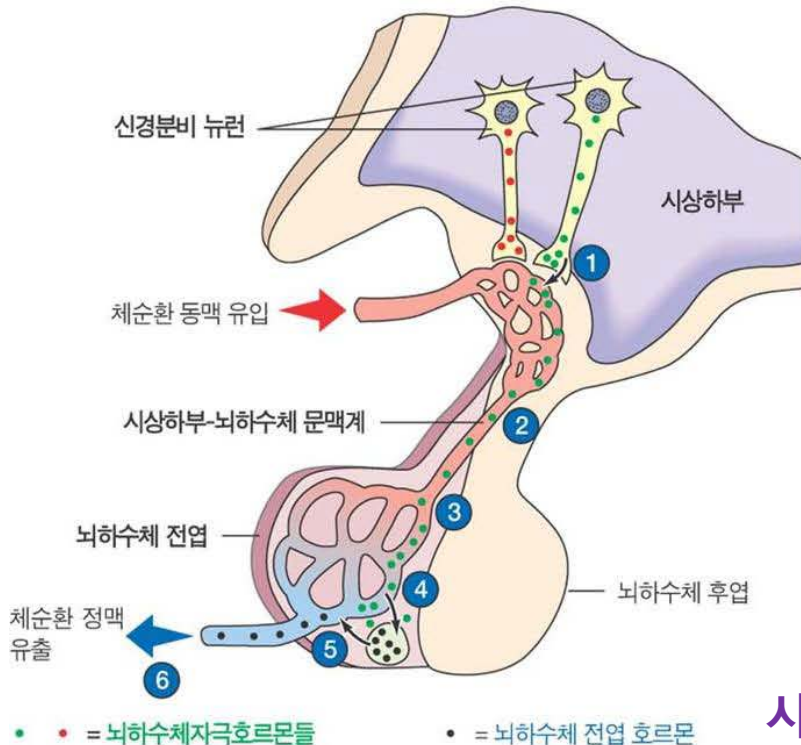
2. 시상하부 뇌하수체자극호르몬 (제1호르몬)이 뇌하수체 전엽 분비 자극호르몬(제2호르몬)의 생성을 조절하고 이들 호르몬이 최종 생리적 효과를 나타내는 표적 내분비샘의 호르몬(제3호르몬) 분비를 조절(그림 7-11)



내분비 조절에서 명령의 계층적 연쇄

√ 시상하부-뇌하수체 문맥계 역할

1. 시상하부와 뇌하수체 전엽 사이의 연결은 시상하부-뇌하수체 문맥계(hypothalamic-hypophyseal system)로 연결. 문맥계란 정맥혈이 통상적인 경로를 거치지 않고 하나의 모세혈관계에서 다른 모세혈관계로 **연결관을 통하여 직접 흘러가는 관상배열**
2. 시상하부-뇌하수체 문맥계는 작은 문맥혈관으로 재결합하는 모세혈관군이 분포한 **시상하부 기저부에서 시작하여 뇌하수체 전엽으로 내려감**(그림 7-12)
3. 시상하부-뇌하수체 문맥계는 방출 또는 억제호르몬이 **시상하부에서 수집되고 뇌하수체 전엽으로 이동될 수 있는 길**을 제공하며 일반적인 순환을 우회함
4. 시상하부의 조절 호르몬을 생성하는 신경분비 뉴런은 **축삭은 문맥계 시작 부위의 모세혈관이 닿아 있음**
5. 뇌하수체자극호르몬은 문맥의 **혈관으로 분비**되어 뇌하수체 전엽에 전달되고 뇌하수체 전엽 호르몬이 일반 순환계로 방출되어 조절. 뇌하수체 후엽에 저장되어 있는 **시상하부 호르몬은 자체가 일반 순환계로 방출됨**



- 1 뇌하수체자극호르몬(방출호르몬과 억제호르몬)은 시상하부 내 신경세포에서 합성된 후 시상하부 모세혈관으로 들어간다.
- 2 이들 시상하부 모세혈관은 시상하부-뇌하수체 문맥계를 형성하기 위해 다시 재접합한다.
- 3 이곳에서 뇌하수체 전엽 모세혈관으로 가지를 친다.
- 4 뇌하수체자극호르몬은 뇌하수체 전엽의 모세혈관을 떠나 뇌하수체 전엽 호르몬의 방출을 조절한다.
- 5 적합한 시상하부 방출 호르몬에 의한 반응이 주어진 뇌하수체 전엽 호르몬인 이들 모세관으로 방출되게 한다.
- 6 뇌하수체 전엽 모세혈관은 재결합하여 동맥을 형성하고, 이를 통하여 뇌하수체 전엽 호르몬은 이후 체순환을 통하여 몸 전체에 퍼지게 된다.

시상하부와 뇌하수체 전엽 사이의 혈관 연결

□ 표적 샘 호르몬은 음성되먹임을 통하여 시상하부와 뇌하수체 전엽의 호르몬 분비를 억제

1. 뇌하수체자극호르몬의 연쇄 반응 촉진

- (1) 뇌하수체자극호르몬 촉진
- (2) 뇌하수체전엽분비자극호르몬 촉진
- (3) 말초의 표적분비샘 호르몬 촉진(그림 7-11)

2. 표적 샘 호르몬은 분비자극 호르몬을 분비하는 기관에서 억제하는 작용도 함

3. 시상하부의 부신피질자극호르몬방출호르몬(CRH)은 뇌하수체 전엽이

부신피질자극호르몬(ACTH, corticotropin)의 분비를 자극 이로 인해 부신피질을 자극하여 cortisol을 분비하도록 함. cortisol은 시상하부를 억제하여 CRH 분비를 감소하게 하고 뇌하수체 전엽에 직접 작용하여 ACTH 분비세포의 CRH에 대한 민감성을 감소시킴

4. 혈장 내 농도가 희망 설정점 보다 낮아지면 시상하부와 뇌하수체에 있던 cortisol의 억제 활동이 감소하고 cortisol의 분비를 촉진하게 하는 CRH-ACTH를 증가 시킴-음성되먹임 고리

7.6 척추동물 성장의 내분비적 조절

□ 성장은 성장호르몬에 의존하지만 다른 요인들의 영향도 받음

√ 성장호르몬(growth hormone, GH)은 성장에 필수적이며 다른 요인도 성장에 영향

1. 동물의 최대 성장 가능성의 **유전적 결정**
2. 성장에 필요한 총 단백질과 필수아미노산을 포함한 충분한 **먹이 섭취**.
사람의 **대뇌 전체 성장의 약 70%**는 생의 **1~2년** 사이에 진행됨
3. 만성병과 긴장이 높은 환경 조건으로부터 해방. 생육 환경이 악화로 긴장이 증가되면 **부신피질에서 glucocorticoid가 다량 생성**되며 이로 인해 **단백질 파괴 촉진, 육상척추동물의 장골성장 억제, 성장호르몬 분비 억제** 등이 발생
4. 성장에 영향을 미치는 호르몬의 정상 농도. 2차적으로 성장을 촉진하는 역할은 **갑상샘호르몬(thyroid hormone), insulin, 성호르몬** 등

□ 생장호르몬은 성장에 필수적이거나 성장과 무관하게 물질대사효과

√ GH는 중요한 물질대사의 효과를 가지고 있으며 면역계를 강화

1. 성장과 관련 없는 물질대사 작용

(1) 지방 조직에 저장된 **triglyceride 지방의 분해를 촉진**하여 혈중 지방산 농도를 증가시킴

(2) 근육에서 포도당 흡수를 억제하여 **혈중 포도당 농도를 증가**시킴

(3) 대뇌와 같은 포도당-의존적 조직이 포도당을 소모하는 동안 **저장된 지방을 사용하게 함**

2. 연조직에서의 성장 촉진 작용

(1) GH는 연조직과 뼈의 성장을 자극으로 **세포 수 증가**(증식, 세포분열 자극과 자살세포 억제)와 세포 크기의 증가(과비대, 단백질 합성을 원활하게 함)가 발생하고 연조직 성장이 촉진

(2) 거의 모든 **단백질 합성의 합성을 자극**하나 **단백질 분해는 억제**함

(3) 세포가 아미노산의 흡수를 촉진하게하며 **혈중 아미노산 농도는 감소**

(4) 세포의 유전암호에 따라 **단백질을 합성하는 데 관여하는 세포 내 기구를 자극**

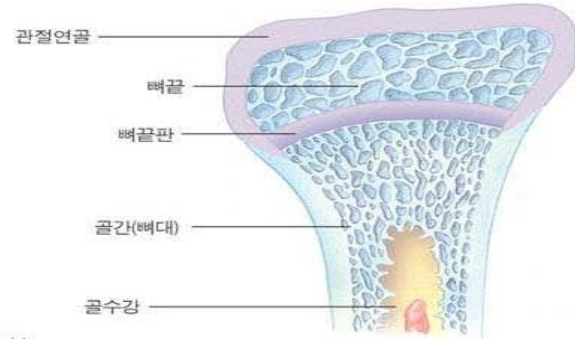
3. 뼈에서 성장촉진 작용

(1) 장골의 성장으로 **키를 크게 함**

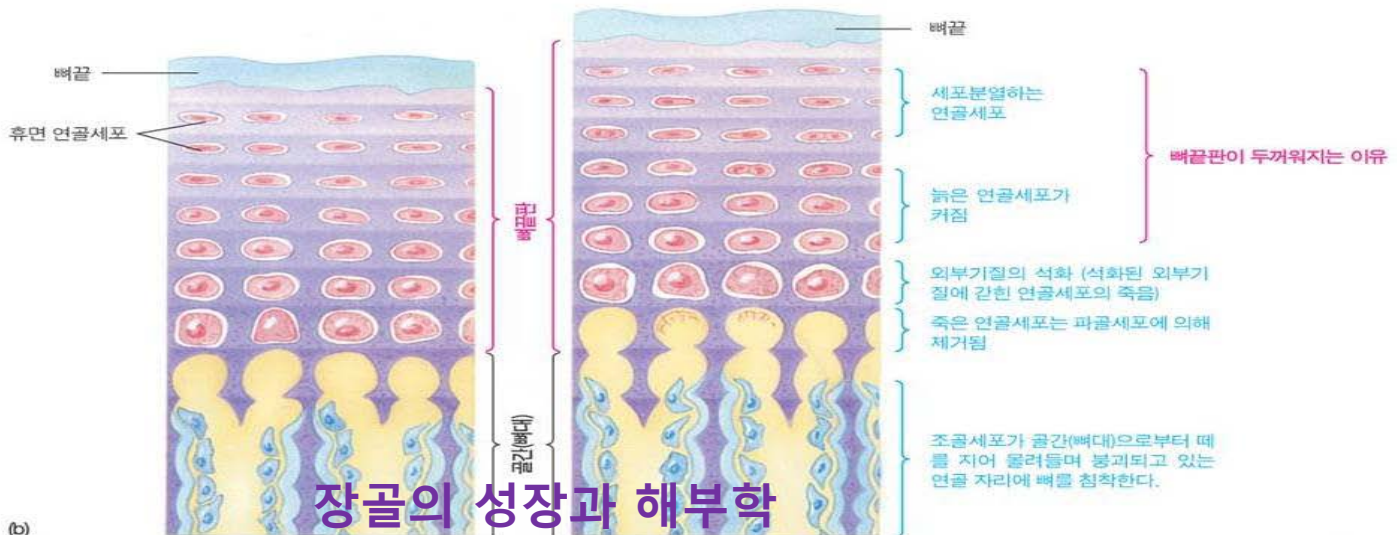
(2) 뼈는 점액성 다당류가 풍부한 반고체성 gel에 collagen 섬유로 구성된 유기기질을 생성하는 **뼈세포는 조골세포(osteoblast)에서 생성**

(2) 뼈는 주로 **인산칼슘($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)염의 침전과 수산화인회석 결정 (hydroxyapatite crystal)이 채워지면 딱딱해 짐**

(3) 장골은 **뼈끝(epiphysis), 골간(diaphysis), 뼈끝판(epiphyseal plate, 한 층의 연골로 형성), 중앙강은 골수 등으로 구성(그림 7-13a)**



(a)



(b)

4. 뼈의 성장

- (1) 뼈의 두께 성장은 **뼈막**(골막, periosteum) 내 **골세포 활성화**로 형성
- (2) 뼈의 내부는 **파골세포**(osteoblast) 작용으로 골수강에 인접한 골 조직을 용해하여 **골간의 영역을 확대함**
- (3) 장골의 길이 성장은 **뼈끝판 내 연골세포(chondrocyte) 증식으로 형성**. 뼈 끝에 이웃한 뼈끝판 바깥쪽 테두리에서 세포분열이 발생하여 새로운 연골세포가 발생하면 골간쪽에 위치한 오래된 연골세포가 성장함. 이로 인해 연골판이 일시적으로 넓어지고 두꺼워진 연골판(cartilaginous plate)은 골간으로부터 뼈끝은 더 멀어지게 함. 골간과 인접한 오래된 연골세포는 영양공급이 없어 죽게 되고 파골세포가 죽은 연골세포를 감싸고 있던 석화된 기질을 제거하면 골간(뼈대)가 형성되고 혈관이 공급되어 골화(ossification)가 진행되어 골간 쪽의 뼈는 길이가 길어지고 뼈끝판은 원래의 두께로 돌아감(그림 7-13b)
- (4) GH는 뼈의 **길기와 두께 성장을 촉진함**
- (5) 사춘기가 끝날 때 **성호르몬**의 영향으로 **뼈끝판은 완전히 골화되거나 닫히게되어** GH가 있어도 길이가 더 이상 자라지 않음

□ 성장호르몬은 성장촉진제를 자극함으로써 간접적으로 성장촉진 효과

GH는 표적세포가 성장하도록 간접적으로 작용하며 **성장촉진제를 매개**로 촉진함. 성장촉진제는 인슐린유사성장인자(insulin-like- growth factor, IGF) 임. IGF에는 **IGF- I** 과 **IGF-II**가 있음

√ IGF- I

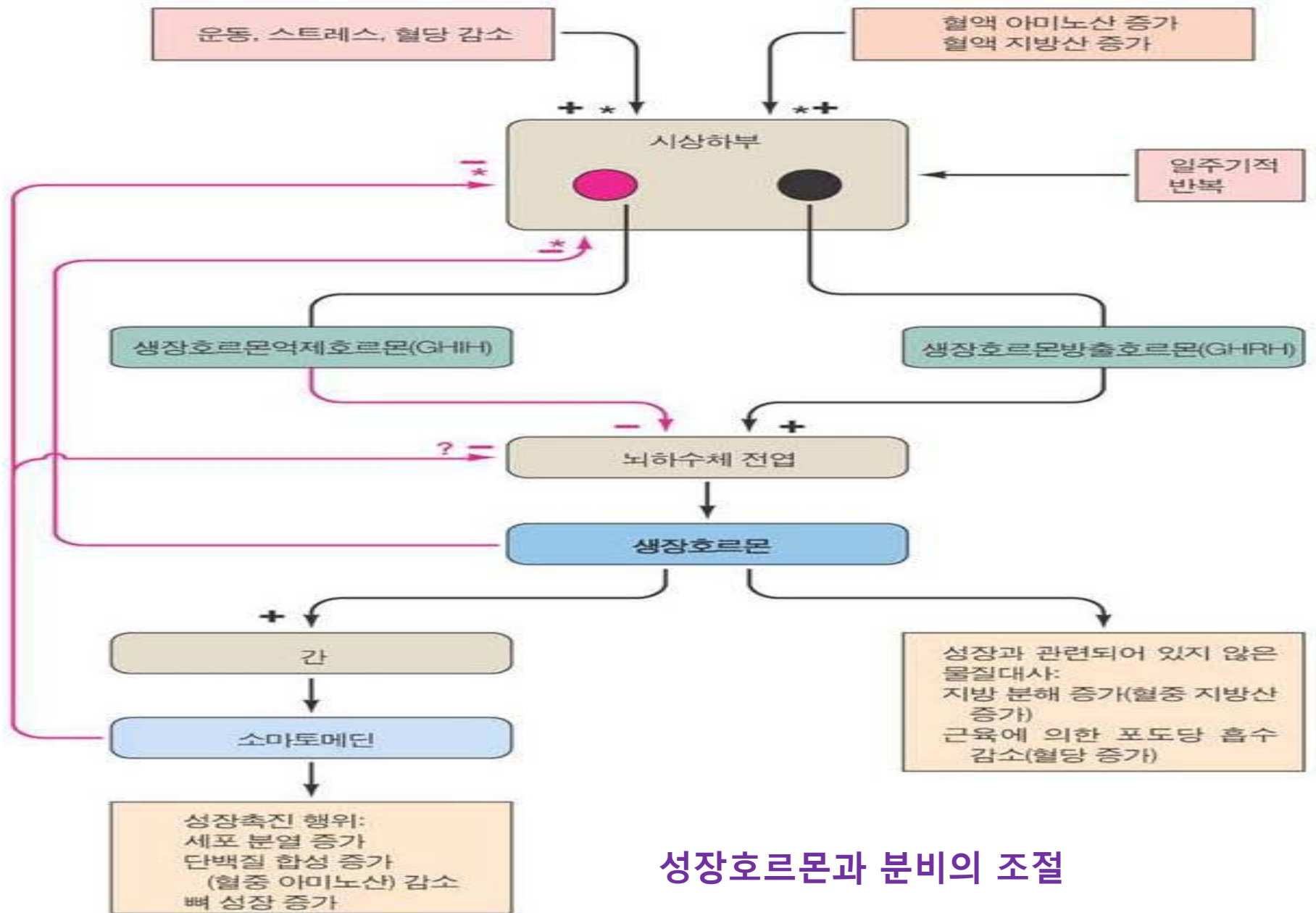
1. IGF- I의 합성은 포유동물에서 **GH에 의해 촉진**되며 **간에서 혈액을 통해 방출**. 간 이외의 조직에서 생성된 것은 혈액을 통해 방출되지 않음
2. IGF- I 생성은 사람에게 있어 GH 영향 이외에 **영양상태, 나이, 여러 조직특이 요인** (생식샘자극 호르몬은 생식기관 내 IGF- I 생산을 증가)에 의해 조절

√ IGF-II

1. IGF-II의 생산은 **GH에 의존하지 않음**
2. IGF-II는 **태아의 발생에 중요**
3. IGF-II는 성인의 경우 **근육 성장에 관여**

√ 빠른 성장기

1. 조류와 포유류는 **최대 크기에 도달한 이후 성장을 멈추**나 양식되는 어류는 식량이 계속적으로 이루어지면 계속 성장함
2. 최대 성장 속도를 얻기 위해서는 **조류와 포유류는 식사에서 15~25% 단백질, 육식어류는 단백질이 40~50%가 필요**
3. **어류 성장의 계절적 변화는 14일로 먹이 소비 리듬과 관련**되어 있으며 **느린 성장 속도는 보름달 또는 초승달과 관련**되어 있으며 먹이 요구가 감소됨
4. **포유류는 생후 1년 내 출생 후 급격성장**과 **사춘기 급격성장** 있고 이 시기에 골격근이 가장 큰 변화를 보임. IGF- I 발현을 촉진함
5. **사춘기에 극단적으로 증가하는 androgen은 단백질 합성과 뼈 성장**을 촉진함



성장호르몬과 분비의 조절

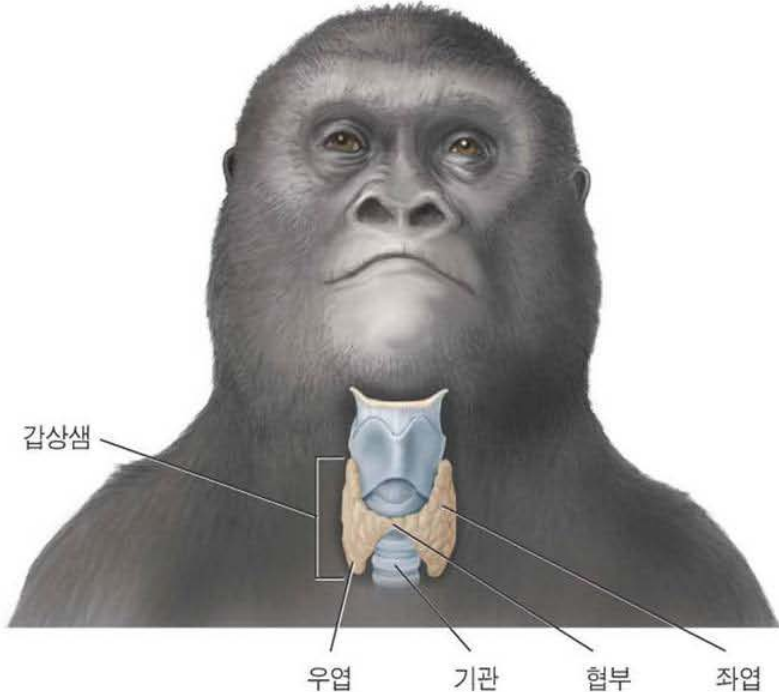
* 모든 이들 요인들은 성장호르몬 분비를 증가시키나, GHRH 자극 또는 GHIIH 억제 또는 둘 다에 의한 것인지는 확실하지 않다.

* 이들 요인들은 음성피드백 양상으로 성장호르몬 분비를 억제하나, GHIIH 자극 또는 GHRH 억제 또는 뇌하수체 전엽 자체의 억제에 의한 것인지는 확실하지 않다.

7.7 척추동물의 갑상샘

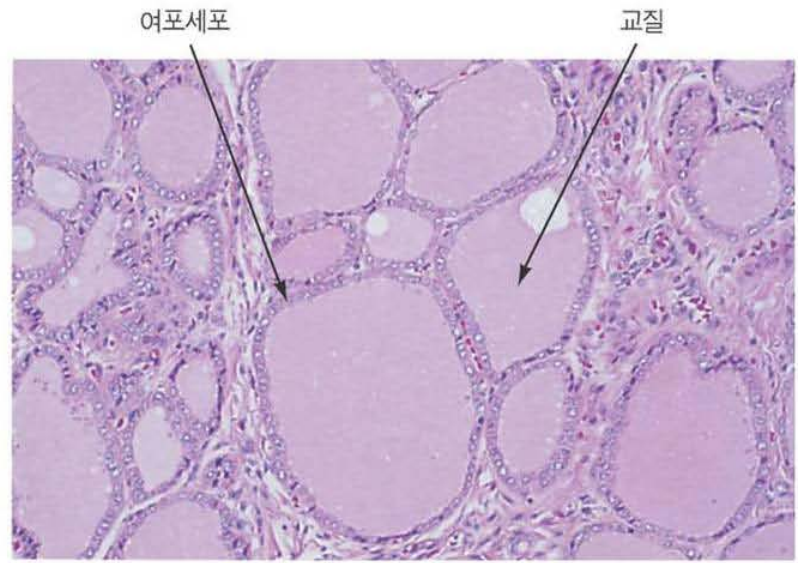
□ 주요 갑상샘호르몬(thyroid hormone) 분비세포의 교질로 차 있는 공간으로 조직

1. 갑상샘은 물질대사와 발생 과정에 있어 주 조절자. 2개 엽으로 구성된 나비넥타이 모양
2. 갑상샘호르몬 분비세포는 속이 비어 있는 구형이며 기능단위인 여포(follicle, 갑상샘 호르몬의 세포외 축적 장소로 교질로 구성)로 구성
3. 교질의 주 구성분은 티로글로불린(thyroglobulin, T_g) 임
4. 척추동물의 여포세포는 아미노산인 tyrosine(Tyr)에서 유도된 요오드를 함유한 호르몬으로 테트라요오드티로닌(tetra-iodothyronine, T_4 , thyroxine)과 3요오드티로닌(tri-iodothyronine, T_3)을 생산. 이 두 호르몬을 갑상선 호르몬이라 함
5. 발생조절과 기초대사율을 조절하는 데 중요함
6. 포유류에서는 여포와 여포 사이에 분비세포인 C세포(C cell)가 분포하며 여기에서 peptide 호르몬인 calcitonin을 분비하여 C 세포로 불리움



(a)

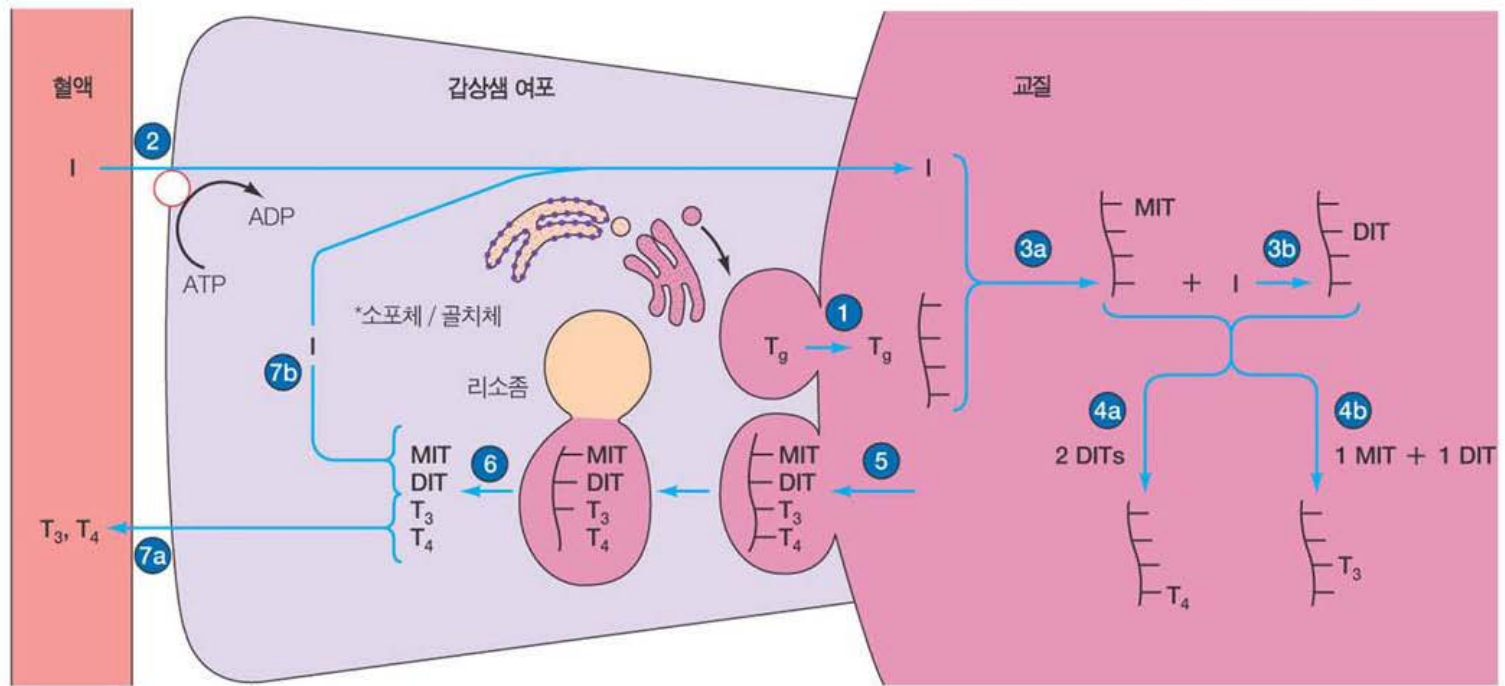
갑상샘의 해부학



(b)

□ 갑상샘호르몬 합성과 저장은 thyroglobulin(티로글로불린) 분자에서 일어남

1. 갑상샘 호르몬이 기초재료는 tyrosine과 요오드이며 여포세포는 혈액으로부터 이를 공급 받아야 함
2. 갑상샘호르몬 합성의 모든 단계는 교질 내 thyroglobulin(갑상샘 여포세포의 소포체와 골지체에서 생성) 분자에서 진행. thyroglobulin 은 여포에서 세포외배출을 통해 교질로 배출(그림 7-16①)
3. 갑상샘은 혈액에서 요오드를 흡수하여 교질로 수송. 여포세포막에 위치한 수송단백질인 요오드잡이매가니즘(iodine-trapping mechanism, 요오드펌프)을 매개로 진행(그림 7-16②)
4. 막과 교질 경계면에서 요오드는 과산화효소(peroxidase) 활성화로 thyroglobulin 분자 내 tyrosine에 결합. 1요오드티로신(mono-iodotyrosine, MIT) 생성(그림 7-16③a). tyrosine에 2개의 요오드가 결합하면 2요오드티로신(di-iodotyrosine, DIT) 생성(그림 7-16③b)
5. 요오드화된 tyrosine 분자가 갑상샘 호르몬 형태로 전환되는 과정에서 쌍을 이룸. 2개의 DIT가 테트라요오드 티로닌(tetraiodothyronine, T_4 , 또는 thyroxine)을 생성(그림 7-16④a). 1개의 MIT가 1개의 DIT와 결합하면 3요오드티로닌(tri-iodothyronine)을 생성(그림 7-16④b). 2개의 MIT 분자는 짝을 이루지 않음



T_g = 티로글로불린
 I = 요오드
 MIT = 1요오드티로신

DIT = 2요오드티로신
 T₃ = 3요오드티로닌
 T₄ = 4요오드티로닌 (티록신)

* 세포소기관은 실제 크기에 따라 그려져 있지 않음: 소포체/골지체가 상대적으로 너무 작기 때문이다.

- 1 갑상샘 여포세포 내에서 생산된 티로신-함유 T_g(thyroglobulin, 티로글로불린)이 세포외배출로 교질로 수송된다.
- 2 요오드가 여포세포에 의해 혈액으로부터 교질 내로 능동수송된다.
- 3a 1개의 요오드가 T_g 내 티로신에 결합하여 MIT를 생산한다.
- 3b 2개의 요오드가 티로신에 붙어 DIT를 생산한다.
- 4a 2개의 DIT가 짝을 이뤄 T₄를 생산한다.
- 4b 1개의 MIT와 1개의 DIT가 짝을 이뤄 T₃를 생산한다.
- 5 적당한 자극에 반응하여, 갑상샘 여포세포는 식세포작용을 통하여 T_g를 함유하고 있는 교질의 일부를 세포 내로 삼킨다.
- 6 리소좀이 삼킨 낭을 공격하여 T_g로부터 요오드화된 산물을 쪼갬다.
- 7a T₃와 T₄가 혈액으로 확산된다.
- 7b MIT와 DIT가 탈요오드화 되고, 자유 요오드는 더 많은 호르몬을 합성하기 위해 재사용된다.

갑상샘호르몬의 합성과 저장 분비

□ 갑상샘호르몬을 분비하기 위하여 여포세포는 thyroglobulin 함유 교질을 식세포작용

1. 갑상샘 호르몬은 T_4 , T_3 가 thyroglobulin 분자에 결합되어 여포강에 저장 되어 있으며 갑상샘호르몬 분비 자극에 의해 여포세포는 식세포 작용으로 thyroglobulin 호르몬 복합체 교질을 세포 내로 가져옴(그림 7-16⑤)
2. 세포 내에서 막으로 싸인 교질이 lysosome과 융합하고 lysosome에 의해 갑상샘 호르몬인 T_4 , T_3 와 비활성 요오드티로신인 MIT와 DIT를 분리해 냄(그림 7-16⑥)
3. 친지질성이 강한 갑상샘호르몬은 여포의 외막을 통과하여 혈액으로 확산 분비 (그림 7-16⑦a)
4. 여포세포는 MIT와 DIT로부터 요오드를 신속하게 제거하는 효소 작용으로 요오드가 재활용됨(그림 7-16⑦b)

□ 거의 모든 T_4 와 T_3 는 특정 혈장 단백질에 결합되어 수송

혈액으로 분비된 갑상샘호르몬은 신속히 혈장 단백질에 결합하고 T_3 는 1%, T_4 는 0.1% 미만이 유리 형태로 남음. 전체 갑상샘호르몬 중 유리상태로 남아 있는 것만 표적 세포의 수용체에 결합할 수 있음

□ 분비된 대부분의 T₄는 갑상샘 밖에서 T₃로 전환

1. 일반적으로 척추동물의 갑상샘에 존재하는 T₄와 T₃의 비율은 다양하며 조류의 thyroglobulin에는 T₃가 검출되지 않음
2. 포유류 갑상선 분비물에는 약 90%는 T₄ 형태이고 T₃가 T₄에 비해 생물학적 활성이 4배 이상 높음
3. 분비된 T₄의 대부분은 주로 간과 신장과 같은 갑상샘 밖에서 1개의 요오드가 제거되면서 T₃로 전환되고 활성화됨. T₃의 80%가 분비된 T₄에서 요오드가 제거되면서 유도됨

□ 갑상샘호르몬은 전체 대사율의 주된 결정인자이며 다른 효과

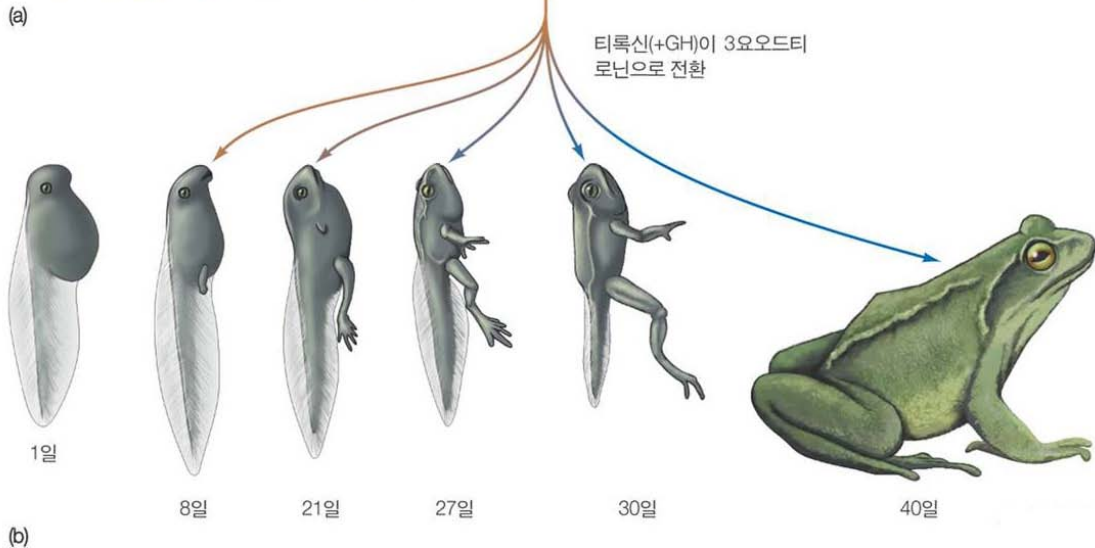
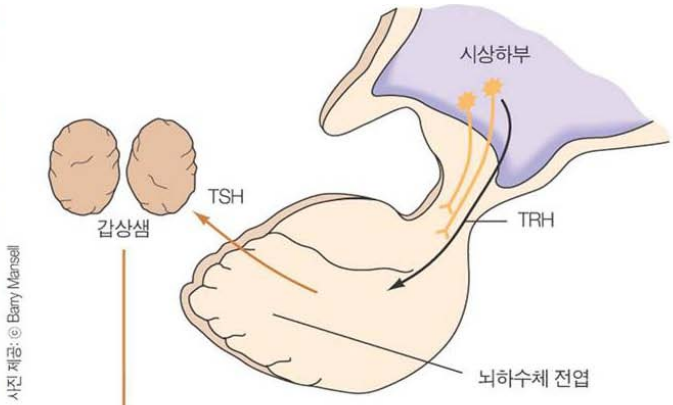
1. 대사율과 열 생산에 미치는 영향 : 물질대사율 증가는 Na⁺-K⁺ ATPase 펌프의 수를 조절하며 Na⁺ 수송이 증대되면 부산물로 열이 발생. 세포에 공급되는 에너지 중 20~40%가 Na⁺-K⁺ ATPase 펌프 활성화에 사용됨. 갑상샘호르몬은 산소 소모율 조절과 휴식 조건하에서 열 효용에서 가장 중요한 조절자임
2. 중간대사에 미치는 영향 : 갑상샘호르몬은 연료 대사와 관련된 많은 특이 반응률을 조절. 탄수화물, 지방, 단백질의 합성과 분해 등에 효능이 보임. 적당한 양의 갑상샘호르몬은 정상적인 신체 성장에 필요한 단백질을 합성하나 비정상적으로 높은 혈중 갑상선호르몬 농도는 간에서 글리코겐 저장물의 고갈, 지방 저장물이 고갈, 단백질 분해에 의한 근육소모증 등으로 연료를 소모함
3. 교감신경 효능 : 갑상샘호르몬은 표적세포가 교감신경계에서 사용되는 화학적 전달물질인 catecholamine 물질(epinephrine 과 norephrine)에 대한 민감도를 증가시킴

- 4. 심혈관계에 미치는 영향 : 심장 박동수와 수축력을 증가 시키며 말초 혈관 확장(peripheral vasodilation)이 진행됨
- 5. 성장과 신경계에 미치는 영향 : 갑상샘호르몬은 성장을 촉진하는 다른 호르몬에 간접적으로 작용. 포유동물에서 GH 분비에 필요하며 GH의 새로운 구조 단백질을 합성하고 골격 성장을 촉진하는 세포를 활성화함. 과도한 갑상샘호르몬은 과도한 성장을 유도 하지는 않음. 중추신경계의 정상 발생과 성장한 동물의 정상적인 중추신경 활동에 필요함. 말초신경의 전도 속도에 변화에 관여. 적절한 농도는 생식계와 생식기능 발달에 중요. 갑상샘호르몬 증가는 포유동물과 조류의 털갈이, 털 또는 깃털의 성장, 새로운 깃털 형성 등에 관여

6. 갑상샘호르몬의 발생학적 효과 : 양서류에 있어 변태를 조절 (그림 7-17).

hyaluronic acid 농도 감소와 T₃ 생성이 증가하면 올챙이가 성체로 분화.

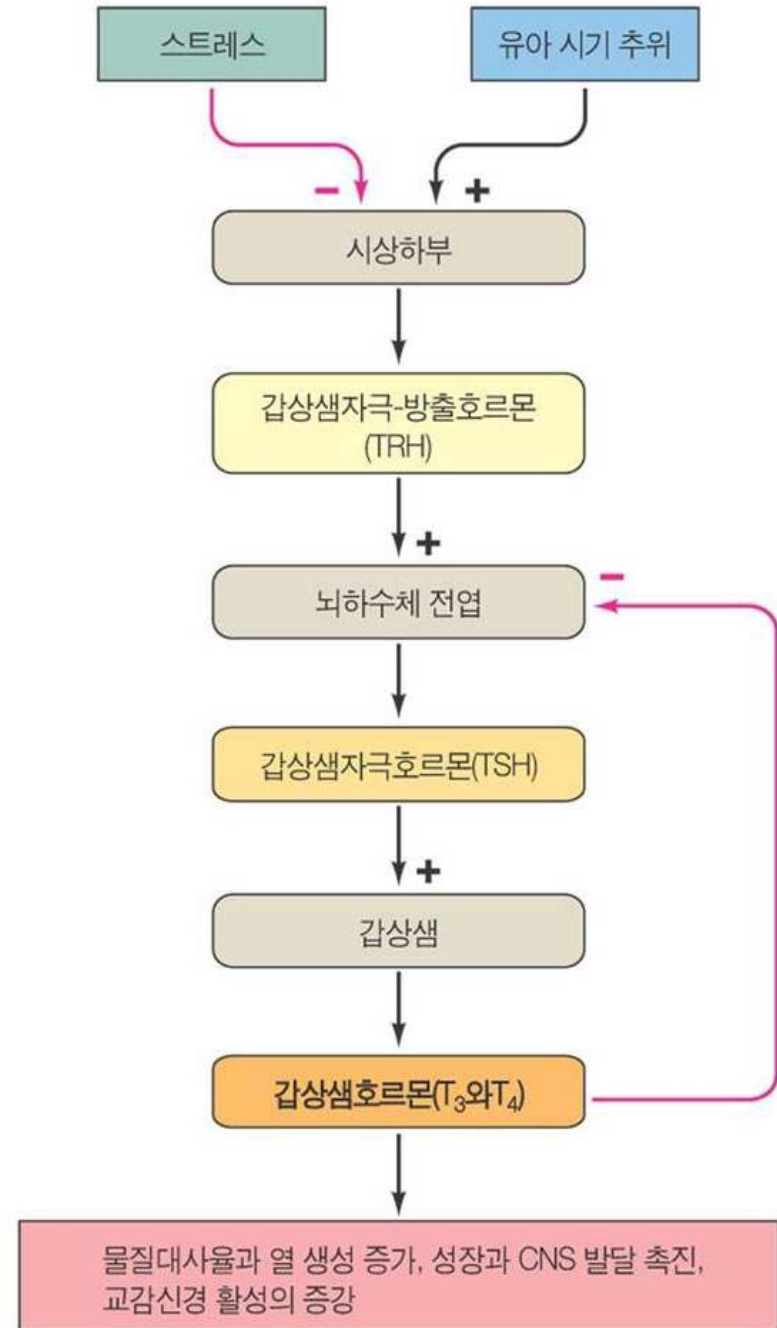
넙치에서는 머리의 한쪽에서 다른 쪽으로 눈 이동이 갑상샘호르몬 분비 증가에 의해 촉진



갑상샘호르몬과 양서류 변태

□ 갑상샘호르몬은 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축을 따라 조절

1. 뇌하수체 전엽에서 생성되는 **갑상샘자극호르몬 (TSH)**은 **갑상샘호르몬 분비 촉진** 함(그림 7-18). 과도한 TSH 분비는 갑상샘 비대로 갑상샘증으로 발전
2. 시상하부의 **갑상샘자극호르몬-방출호르몬(TRH)**은 뇌하수체 전엽의 **TSH 분비를 시작**하며 갑상샘호르몬은 음성피드백으로 TSH 분비를 억제
3. 시상하부-뇌하수체-갑상샘 축에서 **억제는 뇌하수체 전엽에서 1차적으로 진행됨**
4. 포유류에서 **TRH는 추위에 노출될 때 TSH와 갑상샘호르몬이 함께 분비(출산시 태아)**
5. **긴장(스트레스)**은 시상하부의 신경영역을 통하여 **TSH와 갑상샘호르몬의 분비를 억제**



갑상샘호르몬 분비 조절

□ 갑상샘 기능의 이상에는 갑상샘기능 저하증과 갑상샘기능 항진증 모두가 해당

√ 갑상샘기능 저하증(hypothyroidism)

1. 발생 원인은 갑상샘 자체의 기능 부진, TRH, TSH 의 결핍, 요오드 공급의 부족 등
2. 물질대사 활성의 감소로 포유류에서 기초대사율 감소, 추위에 대한 내성 감소, 쉽게 피로해 지며, 쉽게 과체중이되고, 낮은 심장 출력, 각성 감퇴와 낮은 기억력, 느린 반응과 느린 지적 활동, 모피와 깃털의 질을 감소

√ 갑상샘기능 항진증

1. 높은 기초대사율, 열생산 증가로 과도한 발한과 혈떡거림 발생, 열에 대한 내성 약화
2. 음식 섭취와 식욕 증가에도 몸무게가 감소
3. 신체 내부에 저장된 탄수화물, 지방, 단백질 등의 분해가 진행, 골격근 감소
4. 다양한 심혈관 기능의 기형, 심장 박동수와 수축력이 위험 수준으로 증가
5. 신경계와 관련되어 민감해지고 긴장되며 과도한 정신적 각성이 발생