심근세포의 생리학적 모델을 결합한 심혈관 시스템 모델의 개발

심은보* · Akinori Noma**

1. 서 론

1990년대 난치병의 치료에 대한 비젼을 갖고 출발한 세계적인 게놈 프로젝트(Genome Project)는 최근 유전자 지도 완성과 함께 생물 과학적인 면에서 새로운 지평을 열고 있다. 그러나 연구결과 대부분의 난치병은 한 개의 유전자에 의한 발현이라기보다는, 여러 유전자의 복합적 작용에 기인하며 또한 기타 환경 요인의 영향을 받는 것으로 나타나, 게놈 프로젝트 결과의 한계성을 보여주고 있다. 이러한 게놈프로젝트의 한계를 극복하고 생명현상에 대한 종합적 분석을 시도하고자 하는 새로운 연구조류가 나타났는데, 그것이 바로 피지옴(Physiome)이다[1]. 피지옴이란 유전자와 단백질이 상호작용하여 어떻게 생명현상을 유지하고 질병을 일으키는지를 세포, 장기, 나아가 인체시스템의 측면에서 종합적으로 연구한다. 현재 심장관련 부분에서의 피지옴연구도 활발히 진행되고 있으며, 오클랜드 대학의 Hunter 교수팀에서는 세포와 근육의 모델을 포함하는 가상심장을 개발하고 있다[2].

그러나 세포-조직-장기-사스템에 이르는 인체의 생명현상 계통은 너무나도 복잡하여 이에 대한 완벽한 모델링은 거의 불가능한 상황이다. 현재 이와 같은 생명현상 체계 중 가장 모델링이 어려우며 복잡한 부분이 바로 조직과 장기 부분이다. 이들에 대한 모델링의 경우, 불가피하게 3차원 편미분 방정식을 도입해야 하며, 이를 풀기위한 유한요소법의 사용이 불가피하다. 그러나 아직도 이를 이용한 실제적 문제를 풀기에는 지나치게 많은 컴퓨팅 리소스가 사용된다는 단점을 지니게 된다.

본 연구에서는 심장의 생체현상에 대한 모델링을 위하여 세포-시스템이 결부된 새로운 접근방법을 제시한다. 여기에서 조직-장기 부분은 매우 단순한 방법으로 근사하였으며, 세포와 시스템은 상대적으로 자세히 모델링하였다.

* 강원대 기계공학과
** 쿄토대학 의대 생리학교실

2. 계산모델 및 수치해석

본 연구에서는 사용된 심혈관 시스템 모델은 Heldt등[3]과 Shim등[4]에 의해 구현된 바 있는 lumped parameter모델을 사용하였는데, 이것은 모두 14개의 compartment로 구성되었다. 그리고 심근 세포 모델의 경우 심근세포의 전기생리학적 이론에 기반을 둔 Kyoto model[5]을 사용하였다.

좌심실과 우심실의 경우는 순수한 시스템 모델에서와 달리 심근세포의 생리학 모델에 근거한 근세포 장력으로부터 라플라스 법칙을 사용하여 그 내압을 계산하였다(Fig. 1). 본 연구에서 사용된 수치방법에 대한 좀 더 자세한 내용은 Fig. 2에서 볼 수 있다. 시스템 모델에서는 좌, 우심실, 뇌순환, 관상순환 등을 포함한 14개의 compartment로 나누었으며, 이때 심실압력은 심근세포에서 계산된 단위세포당 발생장력을 기반으로 계산된다. 즉 심실에 대해 라플라스 법칙을 적용하여 간단한 반구형의 형상이라고 가정하며, 이 경우, 장력으로부터 내압을 계산할 수 있다(Fig. 2). Fig. 3은 본 연구에서 사용된 심근세포의 모델링 개략도를 보여 주고 있으며 이에 대한 자세한 내용은 참고문헌에서 찾을 수 있다[5].

여기에서 사용된 심혈관 시스템 모델 및 세포 모델은 모두 시간에 관한 상미분 방정식으로 표현되며 이를 Runger-Kutta방법으로 풀어 해를 구하게 된다.

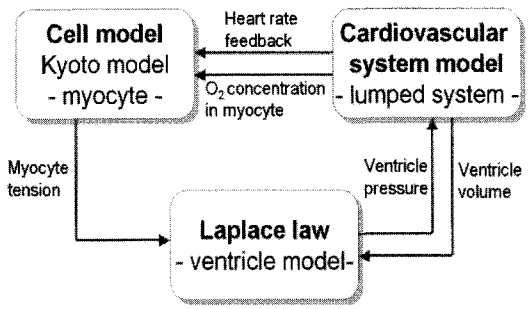

Fig. 1 Explanation of the present coupled method

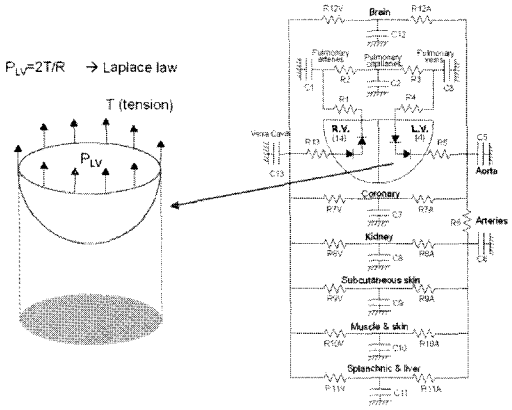

Fig. 2 Cardiovascular system model coupled with Laplace law for ventricle.

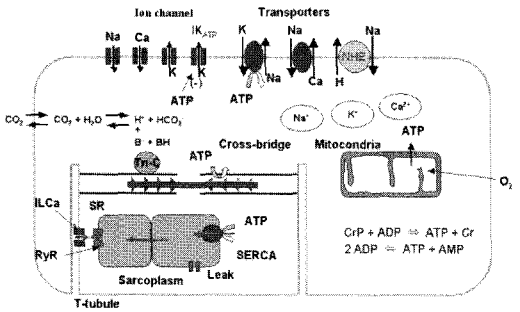

Fig. 3 Schematic of Kyoto model for myocyte

3. 계산결과 및 검토

본 연구에서 제시된 시스템 모델에 의해 계산된 시간에 따른 좌심실, 대동맥, 폐정맥에서의 압력이 Fig. 4에 나타나 있으며, 그 패턴은 기존의 연구결과와 잘 일치하고 있다.

Fig. 5는 압력-체적의 그래프로서, 심실역학에 따른 압력 및 체적의 시간적 변화 특성을 잘 보여주고 있다.

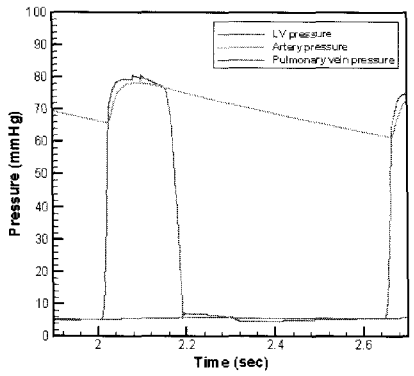

Fig. 4 Pressure variations according to time

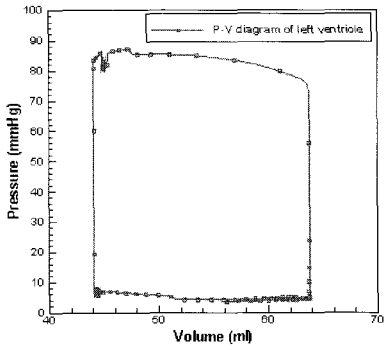

Fig. 5 Pressure-volume diagram for a cardiac cycle

4. 결 론

본 연구에서는 심근세포의 생리학적 모델을 결부시킨 심혈관 시스템모델을 개발하였다. 심혈관 시스템을 모사하기 14개의 compartment로 구성되는 lumped parameter 모델을 사용하였으며, 심근세포에 대해서는 세포 전기생리학에 기반을 둔 Kyoto model을 사용하였다. 이때 두 모델을 연결시키는 조직 및 장기의 모델로는 매우 단순한 라플라스 법칙을 사용하였다. 이와 같이 구성된 복합모델은 기존의 심혈관 시스템 특성을 잘 재현하고 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

(1) Bassingthwaighte, J. B.,Toward modeling the human physionome In: Molecular and Subcellular Cardiology: Effects on Structure and Function, edited by S.Sideman and R. Beyar, New York: Plenum, pp. 331-339, 1995.

(2) Smith, N. P., Pullan, A. J., Hunter, P.J., "An Anatomically Based Model of TransientCoronary Blood Flow in the Heart", SIAM J. Appl. MATH. Vol. 62, No. 3, pp. 990-1018, 2002.

(3) Heldt, T, Shim, EB, Kamm, RD, Mark, RG, "Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress", J Appl Phyiol, 92(3),: 1239-1254, 2002..

(4) Shim, EB, Youn, CH, Heldt, T, Kamm, RD, Mark, RG "Computational Modeling of the Cardiovascular System After Fontan Procedure", Lecture Notes in Computer Science, 2526: 105~114, 2002.

(5) Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S, Ono K, Noma A., Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study, Jpn J Physiol.;53(2):105-23, 2003.