

심근세포 모델을 이용한 심장근육의 역학적 분석

심은보* (강원대 기계공학과), 김현영 (강원대 기계공학과), 임채현 (울산의대 생리학교실)

Mechanical Analysis of heart muscle using a computational model of cardiac myocyte

E. B. Shim (Mecha. Eng. Dept. KNU), H. Y. Kim (Mecha. Eng. Dept., KNU), C. H. Leem (Physiology Dept., Ulsan Univeristy Medical School)

ABSTRACT

A new cell-cross bridge mechanics model is proposed to analyze the mechanics of heart muscle. Electrophysiology of a cardiac cell is numerically approximated using the previous model of human ventricular myocyte. Ion transports across cell membrane initiated by action potential induce excitation-contraction mechanism in the cell via cross bridge dynamics. Negroni and Lascano model (NL model) is employed to compute the tension of cross bridge closely related to ion dynamics in cytoplasm.

Key Words : Mechanics of cardiac muscle (심근의 역학), Electrophysiological model of cardiac myocyte (심근세포의 전기생리학 모델), Cross bridge dynamics model (cross bridge 동역학 모델)

1. 서론

심혈관계 질환은 인간의 사망원인 중 수위를 점하고 있으며, 이의 기전 및 치료법 개발을 위한 많은 실험적 연구들이 진행되어 왔다. 특히 심혈관계의 중심을 이루는 심장에 대한 연구는 주로 미시적 관점에서 세포 전기생리학, 세포시그널 경로, 세포대사 등에 이르기까지 다양하게 연구되어 왔다. 그러나 최근 들어 시스템 생물학의 발전에 따라 이러한 미시적 관점의 세포모델을 장기수준의 거시적 모델과 결부하고자 하는 종합적 연구들이 시도된 바 있으며, 이는 흔히 심장피지움 (Cardiome)으로 불리고 있다. 특히 Hunter 등은 조직-전기전도-역학을 결부한 3차원 모델을 이용하여 심장의 총체적 역학현상을 분석한 바 있다[1]. 그러나 아직까지도 세포수준의 생화학적 현상과 역학적 힘을 연결하는 기전에 대한 연구는 다소 부족한 실정이다.

심근세포의 기본적 기능은 세포내의 ATP라는 생화학적 에너지를 cross-bridge에 의해 유발되는 수축현상을 통하여 물리적 힘으로 바꾸는 것이다. 따라서 이를 수치적으로 분석하기 위해서는 이 과정에서 결부되는 생화학적/세포생리학적 변화에 관한 모델 및 이를 역학적으로 변환시켜 주는 cross-bridge dynamics에 대한 수학적 해석과정이 요구된다. 따라서 본 연구에서는 심근

세포의 전기 생리학모델을 cross-bridge dynamics 모델과 결부한 종합적 해석방법을 개발하였다.

본 연구에서 고려된 심근세포 생리학을 해석하기 위하여 Ten Tusscher 등에 의하여 제시된 바 있는 인체 심근세포 모델(TN 모델)을 사용하였다[2]. 여기에는 활동전위의 형성기전, 이온통로, transporter, 이온펌프 등과 같은 세포막 이온전달현상 및 세포내 칼슘의 시간적 변화에 대한 모델들이 포함되어 있다. 이와 같이 형성된 심근세포 내 활동전위 및 칼슘농도의 변화에 의해서 수축이 발생된다는 cross-bridge dynamics를 근사하기 위하여, Negroni & Lascano에 의해 제시된 모델(NL 모델)을 이용하였다[3]. 이 모델에서는 cross bridge에 대해서는 자세한 이론들이 전개되었으나, 세포내 칼슘농도는 전기생리학 모델 대신, 매우 간단한 근사식이 사용되었다. 따라서 본 연구에서는 인체심근세포의 전기생리학 모델을 NL모델의 cross bridge dynamics와 결부한 새로운 심장역학 분석모델을 개발하였다. 아울러 심근세포 단위에서의 심근의 역학적 특성에 대한 계산결과를 제시하여 심장근육의 역학적 특성을 분석하였다.

2. 수치해석 모델

2.1 심근세포 모델

심장은 인체에서 기계시스템의 펌프와 같은 역할을 하는데, 이를 통하여 혈액이 인체 곳곳에 도달할 수 있도록 한다. 이때 심장이 혈액을 가압하는 기본적 원동력은 심근(Cardiac muscle)의 수축(contraction)작용이며, 이것은 심근세포의 흥분(excitation)에 의해 유발된다. 심근세포의 수축은 동방결절(SA node)에서 발생한 활동전압에 의해 유발되며 틈새이음(gap junction)을 통하여 타세포로 전이된다. 수축력발생과 관련된 세포생리학적 메커니즘이 Fig. 1에 개략적으로 도시되어 있다.

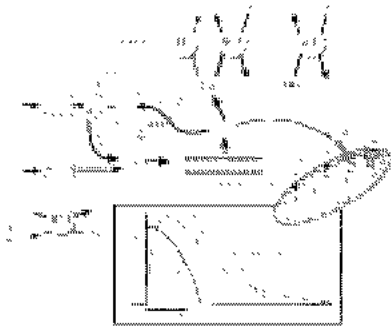


Fig. 1. Mechanism of excitation-contraction coupling of a myocyte

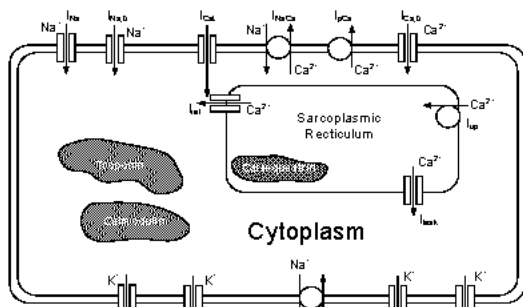


Fig.2 Schematic of the model of cardiac myocyte

이 그림에서 보는 바와 같이 심근세포의 수축력발생은 주로 활동전위(AP: action potential)의 세포질내 칼슘농도와 밀접히 연관되어 있다. 즉 활동전위의 작용으로 인한 세포막 전위의 탈분극 현상이 생기며 이로 인하여 T-tubule(심근세포 내 소기관외 하나)에서의 칼슘이온채널이 열리게 된다. 이를 통해 미소량의 칼슘이온이 세포질내로 유입되면 이것은 세포내 칼슘의 저장고인 근장그물(Sarcoplasmic reticulum, SR)에서 실제수축에 필요한 정도의 많은 칼슘을 방출하도록 유도한다(CICR, calcium induce calcium release). 세포내 칼슘농도가 증가하면 칼슘이 troponin C에 결합하여 myosin(thick filament)의 cross-bridge가 actin(thin filament)에 부착될 수 있도록 한다. 이후 ATP(adenosine triphosphate) 존재 하에서 cross-bridge의 수축이 이루어 지는데, 이것이 바로 힘 발생의 원동력이 된다. 활동전

위가 종결되면 세포내 칼슘은 주로 SR의 칼슘펌프에 의해 SR 내부로 되돌아오며, 일부는 세포막의 Na/Ca 교환기전에 의해 세포외부로 방출된다. Fig. 2는 본 연구에서 Ten Tusscher의 방법을 사용하여 구현된 심근세포 모델의 개략도를 보여주고 있다.

TN model은 주요 이온전류(fast sodium, L-type calcium, transient outward, rapid and slow delayed rectifier ion currents)에 대한 최근의 실험결과에 기초하고 있다. 본 연구에서는 칼슘이온의 세포내 buffering을 제외한 나머지 부분은 모두 원래의 TN모델과 동일하게 구현하였다. 세포막에서의 막전위(membrane potential) V_m 은 다음 식으로 표시된다.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -(I_{ion} + I_{stim}) \quad (1)$$

여기에서 t 는 시간, C_m 은 단위표면적 당 cell capacitance, I_{ion} 과 I_{stim} 은 막을 통한 총이온전류 및 외부 교란전류를 각각 의미한다. 이때 총이온전류는 다음과 같다.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (2)$$

여기에서 I_{Na} 는 fast Na^+ current, I_{CaL} 은 L-type Ca^+ current이며 I_{to} 는 transient outward current, I_{Kr} 은 rapid delayed rectifier current, I_{Ks} 는 slow delayed rectifier current이다. 그리고 I_{K1} 는 inward rectifier K^+ current이며, I_{NaCa} 는 Na^+/Ca^{2+} exchange current, I_{NaK} 는 Na^+/K^+ pump current, I_{pCa} 와 I_{pK} 는 plateau Ca^{2+} 와 K^+ currents를 의미한다. 역시 I_{bCa} 와 I_{bK} 는 각각 background Ca^{2+} 와 K^+ currents를 나타내고 있다. 좀 더 자세한 과정은 참고문헌에 잘 나타나 있다 [2].

2.2 Cross bridge dynamics 모델 (NL model)

이 NL model은 cross bridge dynamics와 세포내 칼슘기전을 연관시키기 위한 것이다. 이 모델은 filament를 가진 반근장절(half sarcomere length)과 세포의 탄성요소로 구성된다 (Fig. 3)

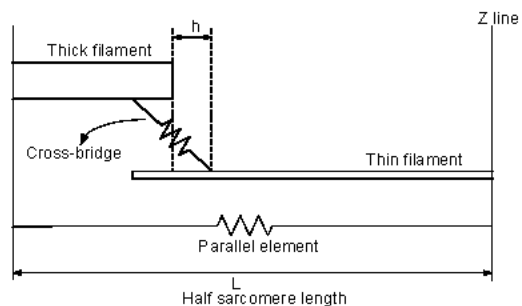


Fig.3 Muscle unit structure used in the NL model

이때 부착된 cross-bridge는 독립된 힘 생성요소로 작용한다. 세포 내 free Ca^{2+} 이 troponin C에 부착되면 cross bridge형성을 방해하던 tropomyosin이 제거된다. 따라서 myosin의 머리가 actin에 부착되어 수축작용을 하게 된다. 이 과정은 Fig. 4와 같은 four-states model로 기술된다.

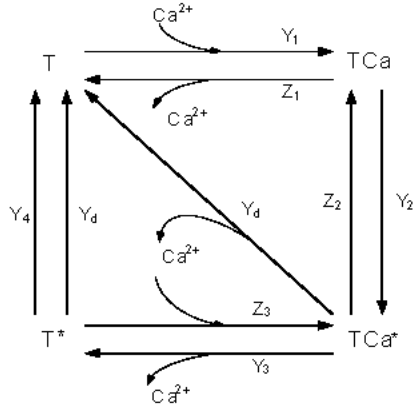


Fig.4 Diagram of calcium and cross-bridge dynamics

Fig. 4에서 T는 free troponin, Ca^{2+} bound troponin은 TCa, Ca^{2+} bound troponin은 TCa, cross bridge가 부착된 Ca^{2+} bound troponin은 TCa*, 그리고 cross bridge가 부착된 troponin은 T*로 표시되어 있다. 이에 관련된 시간적 변화는 다음과 같은 상미분방정식으로 기술된다.

$$\frac{dX}{dt} = B(L - X - h_c) \quad (1)$$

$$\frac{d[TCa]}{dt} = Q_b - Q_a \quad (2)$$

$$\frac{d[TCa^*]}{dt} = Q_a - Q_r - Q_{d2} \quad (3)$$

$$\frac{d[T^*]}{dt} = Q_r - Q_d - Q_{d1} \quad (4)$$

여기에서 L은 half sarcomere length, X는 inextensible length of sarcomere, 그리고 h_c 는 cross-bridge elongation의 정상상태 값을 각각 의미한다. 위의 식에서 표시된 Ion flux는 아래의 식으로 표현된다.

$$Q_b = Y_1 \cdot [Ca^{2+}] \cdot [T] - Z_1 \cdot [TCa] \quad \text{where } [T] = [T_t] - [TCa] - [TCa^*] - [T^*] \quad (5)$$

$$Q_a = Y_2 \cdot [TCa]_{off} - Z_2 \cdot [TCa^*] \quad \text{where } [TCa]_{off} = [TCa] e^{-R(L-L_0)^2} \quad (6)$$

$$Q_r = Y_3 \cdot [TCa^*] - Z_3 [T^*] \cdot [Ca^{2+}] \quad (7)$$

$$Q_{d2} = Y_d \cdot (dX/dt)^2 \cdot [TCa^*] \quad (8)$$

$$Q_d = Y_4 \cdot [T^*] \quad (9)$$

$$Q_{d1} = Y_d \cdot (dX/dt)^2 \cdot [T^*] \quad (10)$$

여기에서 $Y_1, Z_1, Y_2, Z_2, Y_3, Z_3, Y_4$ 와 Y_d 는 상태연관 상수이며, 그 값은 참고문헌[3]에 나타나 있다. $[T]$ 와 L_0 는 전체 troponin의 농도와 unstressed length를 나타내고 있다. 위의 식에서 칼슘농도는 2.1에서 기술되었던 세포모델에서 구해진다. 하나의 근육단위에서의 전체수축력 F는 다음과 같다.

$$F = F_b + F_p \quad (11)$$

여기에서 F_b 는 cross-bridge에 의하여 생성된 힘이고, F_p 는 parallel elastic element의 힘이다. Eq. (11)에 나타난 힘은 다음과 같다.

$$F_p = K \cdot (L - L_0)^5 \quad (12)$$

$$F_b = A \cdot ([TCa^*] + [T^*]) \cdot (L - X) \quad (13)$$

3. 계산결과

먼저 세포모델에서 계산된 활동전위 및 칼슘이온의 시간적 분포에 대한 계산결과가 Fig. 5와 6에 도시되어 있다. 활동전위의 base value는 약 -87mV이며 최대 40mV까지 상승한다. 이때 계산된 APD(action potential duration)은 약 280 msec로서 기존의 실험적 관찰결과와 잘 일치한다. 아울러 활동전위에 따른 칼슘농도의 분포는 탈분극초기에서 가장 크며 약 1 μ M 정도의 농도를 가진다.

Fig. 7은 한심장주기 동안의 심근의 반근장절의 길이변화를 나타내고 있다. 인체 심근의 반근장절 길이수축은 약 15%-20%에 이르는 것으로 보고된 바 있으며[4], 본 연구에서는 약 17%정도 수축된 것으로 관찰된다. Fig. 8은 시간에 따른 각 힘의 분포를 나타낸 것이다. cross bridge에 의해 발생한 힘은 칼슘이온의 농도와 유사한 패턴을 보여주고 있으며, 탄성요소에 의한 힘은 약 200 msec이후에 생기는 것을 알 수 있다.



Fig. 5. Action potential in a cardiac cycle.

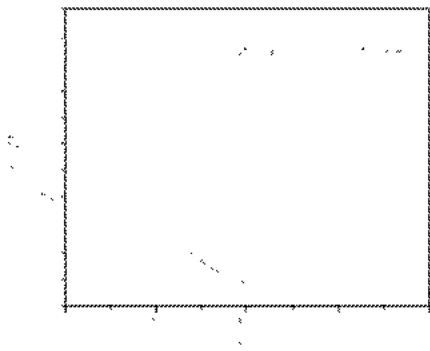


Fig. 6. Variation of free calcium concentration

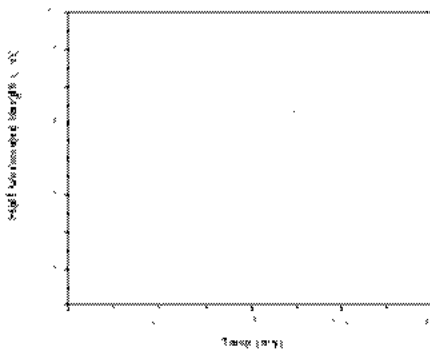


Fig. 7. Variation of half sarcomere length

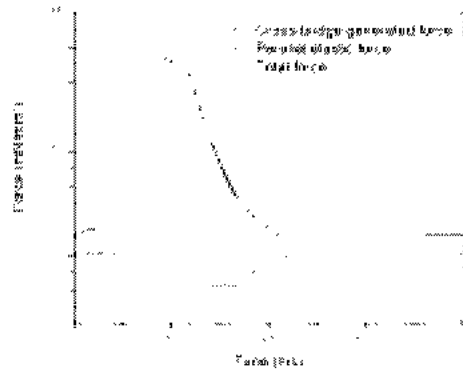


Fig. 8. Force variations according to time

4. 결론

본 연구에서는 심장근육의 역학적 특성 분석을 위하여 심근세포와 cross bridge dynamics가 결합된 종합적 모델을 개발하였다. 이를 이용하여 심장 근육에서의 발생 힘을 계산하였고, 아울러 심장근육의 역학적 특성을 분석하였다. 계산결과에 의하면 교란 전류를 가한 즉시 탈분극에 의한 활동전위가 발생하며, 이로 인하여 칼슘농도의 피크가 형성된다. 이와 같은 칼슘농도의 변화는 cross bridge의 동역학적 변화를 유도하여 수축력을 발생하게 되며 세포자체의 탄성에 의한 변형력과 평형을 이루게 된다.

참고문헌

1. Hunter PJ, Pullan AJ, Smaill BH. Modeling total heart function. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003;5:147-77.
2. Ten Tusscher KH, Noble D, Noble PJ, Panfilov AV. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 286: H1573-H1589, 2004.
3. Negroni JA, Lascano EC. A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol.* 1996 May;28(5):915-29.
4. Priebe L, Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res.* 1998 Jun 15;82(11):1206-23.