

혈관벽의 협착으로 인한 전단응력과 혈관내피세포 칼슘이온 농도의 변화 예측

강현구*, 장근식*, 심은보**

Prediction of Change of Shear Stress and Endothelial Calcium Ion Concentration due to Vascular Stenosis

Hyun-Goo Kang*, Keun-Shik Chang*, Eun-bo Shim**

1. 서론

혈관내피세포는 혈관의 내벽을 둘러싸고 있는 세포로서 혈액과 혈관벽의 중간에서 다양한 생리학적 현상을 일으키는 중간 전달자이며 혈액이 혈관내피에 직접 닿지 않도록 하는 방어막을 구성하고 있다. 이러한 혈관내피세포의 생리학적 기능 변화에 영향을 미치는 요인은 크게 생화학적 자극, 생체전기적 자극 그리고 혈류역학적 자극의 형태로 나눌 수 있다. 혈류역학적 자극은 혈액의 유동에 의한 전단응력과 압력의 변화라는 두 가지 형태로 내피세포에서 인식하게 된다. 특히 전단응력은 혈관내피세포의 형태적인 변화, cytoskeleton의 재배열, 혈관확장 및 수축 물질의 분비, 세포유입 주기의 변화, 이온채널의 활성화 등 다양한 방식의 변화를 유발하는 것으로 알려져 있다[1]. 내피세포의 생리학적 변화에 있어서, 세포질 내부의 칼슘이온 농도의 변화는 내피세포로부터 유발된 다양한 물질 분비의 2차 전달자로서의 역할을 수행하는 것으로 알려져 있으며[2], EDRF나 Prostacyclin 등 혈관확장물질 분비에 영향을 미친다.

전단응력이 혈관내피세포의 칼슘이온농도변화에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. Ando et al.[3]은 배양된 혈관내피세포가 유동에 노출되면 칼슘이온 농도에 변화가 생기는 것을 관찰하였다. Nollert et al.[4]은 유동에 의한 전단응력이 inositol(1,4,5)-triphosphate(IP_3) 생산을 유발하고, 내피세포 내부의 칼슘이온 저장고로부터 칼슘이온 분비로 이어지는 것을 발견했다. Shen et al.[5]은 배양된 소의 대동맥 내피세포(bovine aortic endothelial cell)를, 평행한

평판 위에 흘린 유동의 층류적 전단응력에 노출시키는 체외실험을 수행하였다. 여기서, 전단응력이 IP_3 경로(IP_3 -pathway)를 통해 혈관내피세포 내의 칼슘이온 반응을 촉발시키는 것을 발견하였다. 내피세포가 전단응력을 인식하는 기전에 대한 연구로 Olesen et al.[6]은 어떤 종류의 mechanoreceptor가 전단응력에 반응하여 세포막을 통과하는 칼슘 이온의 흐름을 줄어든게 함을 보였다. 이러한 연구들을 통하여 혈관내피세포에는 화학작용 물질에 대한 수용체(receptor)만 있는 것이 아니라 전단응력을 인식해 칼슘이온 반응을 유발하는 기계적 자극에 대한 수용체(mechano-receptor)도 존재함이 입증되었다. 이러한 연구들을 기반으로 Wong et al.[7]은 전단응력에 의한 칼슘 역학과 전기적 활동 조절 기전을 설명하는 혈관내피세포의 수학적 모델을 제시하였다. 이 모델을 이용해, 그들은 다양한 수학적 실험을 수행하여, 내피세포의 칼슘역학과 전기적 활동이 다양한 형태의 전단응력에 의해 조절됨을 증명하였다. 특히 단순한 형태의 맥동성 전단응력을 모델에 적용하여 혈관내피세포가 전단응력의 변화율에 민감하게 반응함을 보였다.

본 연구에서는 전산유체역학을 이용하여 얻은 거시적 혈류유동의 정보를, 전단응력을 연결고리로 하여 혈관내피세포의 수학적 세포 생리 모델에 연결함으로써 의학적 측면에서 혈관유동의 주요질병인 동맥경화를 이해하는데 도움이 되고자 시도한다. 즉상동맥경화가 진행되어 좁아진 혈관내부의 맥동성 유동으로 인해 변화된 전단응력의 양상이 혈관내피세포의 칼슘이온 농도변화와 전기적 특성 변화에 미치는 영향을 살펴본다.

* 한국과학기술원 기계공학과 항공우주공학전공

** 강원대학교 기계메카트로닉스 공학부

2. 본론

2.1 전산유체역학적 기법

죽상동맥경화에 의해 협착이 진행된 혈관에서의 맥동성 혈류 유동을 모사하기 위해 비압축성 Navier-Stokes 방정식을 풀었다. 또한 혈관의 형상을 단순화하여 2차원 축대칭으로 해석하였다. 수치적 적분을 위해 Gallerkin type의 유한요소법이 사용되었고, 시간 적분을 위해 PISO(Pressure-Implicit Operator-Splitting) 알고리즘이 사용되었다. PISO 알고리즘은 SIMPLE, SIMPLER 등의 다른 알고리즘에 비해 내부적 반복계산(sub-iteration)을 없앴으로써 계산시간을 줄일 수 있고, 특히 비정상 문제의 해석에 유용하다. 유체해석 코드는 파이프 유동내의 유동과 다른 계산 연구와의 비교를 통해 검증하였다.

2.2 혈관내피세포 모델

본 연구에 사용된 혈관내피세포 모델은 Wong et al.[7]이 제시한 것으로 전단응력이 인간의 동맥혈관내피세포의 세포질내부 칼슘이온 농도와 전기적 특성 변화에 유발하는 영향과 그 기전을 수학적 식으로 묘사한다. Fig.1은 모델을 개략적으로 보여준다. 이 모델은 전단응력이 내피세포 표면의 mechano-receptor에 의해 인식되고 세포막으로부터 IP_3 의 분비가 이루어져서, 세포질내부의 소포체로부터 칼슘이온이 분비되고, 칼슘이온의 증가로 발생한 이온전류가 세포막 전위를 변화시키는 과정을 몇 개의 상미분방정식을 이용해 모델링하고 있다. 이 모델은 Shen et al.[5] 실험결과와 비교하여 검증하였다.

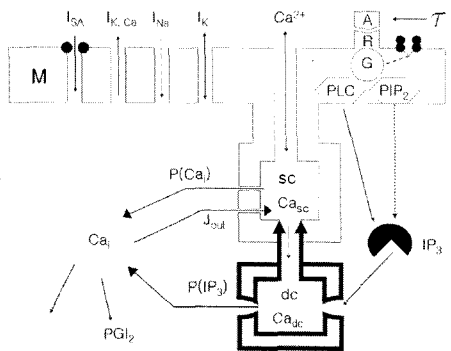


Fig. 1 A two-compartment model for the vascular endothelial cells(from Wong et al.[7])

3. 결과 및 토의

죽상동맥경화에 의해 협착이 진행된 혈관에 대하여 맥동성 유동이 유발하는 시간평균적인 전단응력의 변화를 협착이 없는 혈관의 지속적인 전단응력 분포와 비교하여 보았고, 이러한 전단 응력 변화가

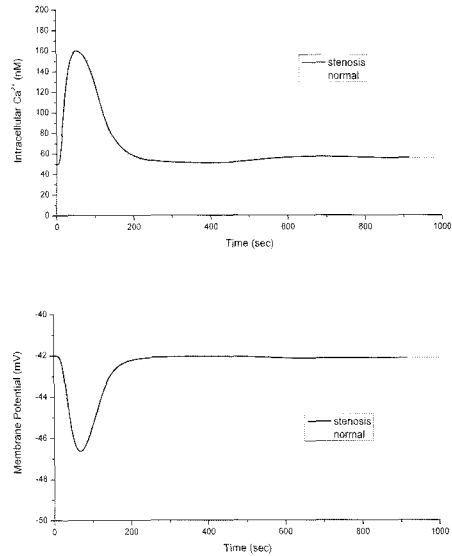


Fig. 2 Shear stress modulation on endothelial cell function in stenosed artery (Top: Intracellular calcium concentration, Bottom: Membrane potential change)

죽상동맥경화에 의해 협착이 진행된 혈관에서의 맥동성 혈류 유동을 모사하기 위해 비압축성 Navier-Stokes 방정식을 풀었다. 또한 혈관의 형상을 단순화하여 2차원 축대칭으로 해석하였다. 수치적 적분을 위해 Gallerkin type의 유한요소법이 사용되었고, 시간 적분을 위해 PISO(Pressure-Implicit Operator-Splitting) 알고리즘이 사용되었다. PISO 알고리즘은 SIMPLE, SIMPLER 등의 다른 알고리즘에 비해 내부적 반복계산(sub-iteration)을 없앴으로써 계산시간을 줄일 수 있고, 특히 비정상 문제의 해석에 유용하다. 유체해석 코드는 파이프 유동내의 유동과 다른 계산 연구와의 비교를 통해 검증하였다.

죽상동맥경화에 의해 협착이 진행된 혈관에 대하여 맥동성 유동이 유발하는 시간평균적인 전단응력의 변화를 협착이 없는 혈관의 지속적인 전단응력 분포와 비교하여 보았고, 이러한 전단 응력 변화가

참고 문헌

- (1) Davies, P. F., News Physiol. Sci. 1989;4:22-25
- (2) Tran QK, Ohashi K, Watanabe H. Cardiovasc. Res. 2000;48:13-22
- (3) Ando J, Ohtsuka A, Kawamura T, Kimiya A, Bio-chem. Biophys. Res. Commun. 1993;190:716-723
- (4) Nollert MV, Eskin SG, McIntire LV, Biochim. Biophys. Res. Commun. 1990;170:281-287
- (5) Shen J, Lusinskas FW, Connolly A, Dewey CF Jr., Gimbrone MA, Am. J. Physiol. 1992;262:C384-C390
- (6) Olesen SP, Clapham DE, Davies PF, Nature 1988;331:168-170
- (7) Wong AYK, Klassen GA, Annals of Biomedical Engineering 1995;23:822-832