

# 심근세포의 동기리듬에 관한 공학적 연구

박 민 용

=Abstract=

## A Study of the Factors of Synchronization Model on Myocardial Cell Rhythms

Mignon Park

Biological rhythms are very important phenomena to generate, grow a living thing. However, the origin of rhythms are not disclosed completely until now. Each myocardial cell has a natural rhythm of itself, and synchronization is happened when two cells are come in contact with each other.

In this research, a simple synchronization model has been proposed and studied, refering to the physiological model. The changes of the synchronization rhythms in experimental results are compared with that of the model.

### 1. 서 론

생체내 리듬현상은 그 생명을 발생, 성장내지는 유지시키는 데에 중요한 역할을 하고있다. 그중에서도 심장의 주기적인 리듬은 체내에 혈액을 순환시키고 있으나, 이러한 리듬의 발생요인에 대해서는 아직도 해결되지 않은 점이 많이 있다.

심근세포는 하나하나가 고유한 리듬을 가지고 있으며 이들이 결합이 되면 동기된 리듬을 가지게 된다. 이에 대한 심근세포 하나의 리듬의 생리학적 모델은 이미 알려져 있으나 동기리듬에 대해 연구된 결과는 별로 없다.

본 연구에서는 지난번에 연구된 생리학적 모델의 동기현상을 토대로하여, 이를 보다 간단히 해석 하기 위하여 공학적 모델을 제시하였다. 생리학적으로 측정된 동기 리듬의 변화는 제시된 모델을 통한 동기리듬의 변화와 정성적으로 비교 검토되었다<sup>10)</sup>.

### 2. 공학적 동기 모델

Noble은 Hodgkin-Huxley의 신경모델을 이용하여 심

근세포의 리듬모델을 정량적으로 구상하였다. 이는 심근세포의 특수성(K<sup>+</sup>이온의 순시적 변화성, 막의 대용량성등)을 고려한 모델로, 최근에는 McAllister등에 의해 더욱 정량적인 값을 얻는 수정 모델이 제시되었다<sup>11)</sup>.

그들은 6종류의 이온 전류와 9개의 활성화, 불활성게이트 변수로 이루어지는 관계식들을 생각해 냈다.

이와 같은 단일 심근 세포의 리듬현상에 대한 생리학적 모델은 실제적인 실험치와 매우 잘 일치하고 있다.

한편 단일 심근 세포들간의 동기현상에 관한 연구도 이러한 생리학적 모델의 결합을 이용하여 최근에 진행되었다. 이제 이러한 생리학적 모델의 관계식에서 다음사항들을 조사해 보자.

각 이온 전류는 각 게이트 변수들과 그 때 작용하는 막전위의 함수로 되어있다. 여기서 전류의 시간적 변화를 구하기 위해 생리학적 모델의 관계식을 정리하여 보면 다음과 같이 됨을 알수있다.

$$\frac{d\sum I_i}{dt} = f(V_m, x_1 \dots x_9) C_m \frac{dV_m}{dt} + C_m g \quad (1)$$

$(V_m, x_1 \dots x_9)$

여기서 일반적으로  $f, g$ 는 게이트 변수들의 변화보다도, 막 전위  $V_m$ 에 의해 주로 변하는 것이 알려져 있으므로, 윗식은 다음과 같이 쓸 수 있다.

<1984. 6. 1 접수>

연세대학교 공과대학 전자공학과

Dept. of Electronic Eng., Yonsei University

$$\frac{dI_i}{dt} = f(V_m)C_m \frac{dV_m}{dt} + C_m g(V_m) \quad (2)$$

그런데  $f, g$  함수를 구해 보면 이는  $f \propto (1 + a'V_m - b'V_m^2)$ ,  $g \propto V_m$ 의 형태를 가진다고 볼 수 있으므로 위식은

$$\frac{d \sum I_i}{dt} = \sigma(1 + a'V_m - b'V_m^2)C_m \frac{dV_m}{dt} + C_m \omega V_m \quad (3)$$

이 된다. 한편 막 내부의 전위 변화를 알아보기 위하여 막 전류가 흐르지 않을 경우를 고려하면 다음식이 얻어진다.

$$\frac{d^2 V_m}{dt^2} - \sigma(1 + a'V_m - b'V_m^2) \frac{dV_m}{dt} + \omega V_m = 0 \quad (4)$$

이는 비선형 발진을 나타내는 van der Pol의 방정식이므로, 심근세포의 박동리듬은 비선형적이면서 van der Pol 방정식을 만족함을 알 수 있다.

그러므로 한 심근 세포의 생리학적 모델은 van der Pol의 방정식으로 해석될 수 있으며, 두 세포는 많은 경우 낮은 저항만으로 결합되었다고 볼 수 있다. 그러므로 두 심근 세포의 결합 모델은 그림 1과 같이 두개의 van der Pol 발진체가 결합된 상태로 해석될 수 있어서, 이러한 공학적인 동기 모델로부터, 생리학적 모델에서와 마찬가지로, 그 동기리듬의 변화를 얻어 낼 수 있다.

한편 앞에서의 결과식을 이용하여 낮은 저항으로 결합된 동기 모델을 정리하면 다음식과 같이 간단히 나타낼 수 있다.

$$\frac{d^2 V_{m1}}{dt^2} - E_1(1 - aV_{m1} - bV_{m1}^2) \frac{dV_{m1}}{dt} + \omega_1 V_{m1} - \frac{1}{Rc} \frac{dV_{m2}}{dt} \quad (5)$$

$$\frac{d^2 V_{m2}}{dt^2} - E_2(1 - cV_{m2} - dV_{m2}^2) \frac{dV_{m2}}{dt} + \omega_2 V_{m2} - \frac{1}{Rc} \frac{dV_{m1}}{dt} \quad (6)$$

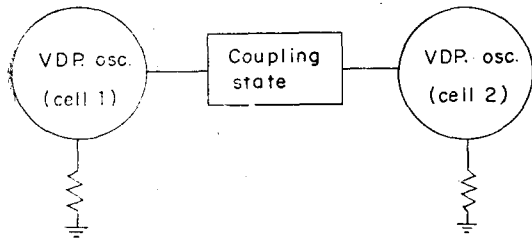


그림 1. 공학적 동기 모델  
Fig. 1. Synchronization model

여기서  $E_i$ 는 주로 주기의 변화를 나타내며  $\omega$ 는  $E_i$ 가 작을 때의 주기에 관계되며,  $a, c$ 는 주로 진폭의 변화에 관여한다.

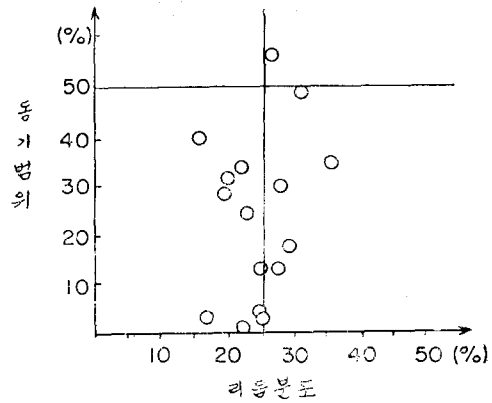


그림 2. 리듬분도와 동기범위의 관계(측정치)  
Fig. 2. Synchronization propagation (experimental results)

표 1. 동기리듬 측정 결과  
Table 1. Synchronized rhythms (experimental results)

No.	빠른 리듬	느린 리듬	동기 리듬	리듬분포 (%)	동기리듬 (%)
1	77	240	143	32	40
2	68	194	65	35	-2.3
3	80	188	118	43	35
4	47	77	62	61	49
5	77	200	111	38	28
6	55	94	60	58	14
7	59	111	90	53	59
8	38	100	57	38	31
9	81	167	86	49	5
10	45	74	50	60	18
11	71	136	80	52	14
12	42	68	49	61	28
13	70	200	71	35	1
14	33	73	43	46	25
15	61	85	69	72	33
16	38	75	38	50	3
17	30	67	30	44	0

주기의 단위 : 10m sec

### 3. 실험 및 시뮬레이션

생리학적인 실험은 쥐의 배아를 이용하여 행하였다. 배양관에 얻어진 심근 세포를 약 24시간 배양시킨 다음, 광학 현미경하에 이들의 리듬을 측정하였다. 활동전위를 직접 측정하기 위해서는 세포에 미세 전극을 넣어야 되는 어려운 일과 세포에의 손상을 고려하여 그 박동리듬만을 측정하였다.

이와 같이 측정된 단일심근 세포간의 동기리듬에 관한 결과는 표 1과 같다.

여기서 이러한 리듬의 주기관계를 정량적으로 비교하기 위하여 리듬 분포 및 동기범위를 다음과 같이 정의하였다.

$$\text{리듬 분포(\%)} = 100 \times \frac{\text{빠른리듬의 주기}}{\text{느린리듬의 주기}}$$

$$\text{동기 범위(\%)} = 100 \times \frac{\text{동기주기} - \text{빠른리듬 주기}}{\text{두 리듬 주기의 차이}}$$

그 결과, 세포 리듬의 분포와 동기 범위와의 관계를 구해보면 그림 2와 같다. 그림에서 알 수 있는 바와같이, 많은 경우 동기 범위는 50%이하로 되어 있어 동기 리듬은 빠른 리듬에 가까운 쪽에서 일어남을 알 수 있다.

동기 모델에 관한 시뮬레이션을 행하기 위하여, 비교적 수렴속도가 빠른 Runge Kutta Gill의 방법을 이용하였다.

두 발진체를 낮은 저항으로 결합한 공학적 동기 모델의 시뮬레이션결과는 직접식 (5), (6)을 이용하므로써, 생리학적 동기 모델의 그 결과 보다도 매우 쉽게 얻을 수가 있다. 여기서는 동기 리듬이 일어나는 것만을 중심으로 생각하기 위하여,  $a=c=2$ ,  $b=d=1$ ,  $\omega_1=\omega_2=1$ 로 놓고,  $E_i$  및 두 시스템의 결합계수  $R_1(=\frac{1}{Rc})$ 의 변화에 따른 동기주기의 변화를 조사하였다.

표 2는 공학적 동기 모델의 주기 변화를 알아보기 위해  $E_1$ 을 3으로 놓고 결합상태인  $R_1$  및  $E_2$ 를 변화시켜 얻은 주기 값들이다. 이는 연산시스템을 0.04로 하고, 3,000번 이상 반복연산을 하여 얻은 값들이다.

$R_1=0$ 일때에 대한 첫번째 결과들은 두 진동 시스템이 서로 무관하게 움직이고 있음을 나타내고 있으며, 이는  $E_2$ 의 변화에 따른 고유한 리듬의 주기를 보여주고 있다. 두번째 결과들 이후는  $R_1$ 이 0.2인 미소한 결합부터 0.1씩 결합이 강해질때,  $E_2$ 의 변화에 따른 동기 리듬 발생의 일부를 나타내고 있다. 표에서 알 수 있듯이 결합 계수  $R_1$ 이 0.2일때 까지  $E_1=3$ 인 시스템과 동기가 된 시스템은 눈에 띄지 않았으나,  $R_1$ 이 0.4일때  $E_1=3$ 인 시스템은  $E_2=2$ ,  $E_2=4$ 인 시스템과 동기되었음을 알 수 있다.

그런데 그 동기되는 리듬들은 결합의 정도에 따라 큰 소한 차이를 보이고 있으므로, 이를 일반적인 한 결합 상태 하에서 그 동기가 주어짐을 보기위해 비교적 많

표 2. 결합상태( $R_1$ )에 따른 동기리듬( $E_1=3$ 일때)  
Table 2. Synchronized rhythms with coupling states

$E_2$		$R_1=0$	$R_1=0.2$	$R_1=0.3$	$R_1=0.4$				
1	X(1) T	402	403	376	398	434	436	435	0
	X(2) T	228	227	221	248	341	199	194	242
2	X(1) T	402	403	415	398	347	350	341	340
	X(2) T	311	312	297	300	336	338	341	340
3	X(1) T	402	403	377	363	411	412	415	415
	X(2) T	403	402	421	415	412	411	415	415
4	X(1) T	402	403	389	416	428	430	431	430
	X(2) T	497	496	472	467	445	453	430	431
5	X(1) T	402	403	404	416	374	419	366	437
	X(2) T	593	593	596	566	597	631	593	589
6	X(1) T	402	403	400	434	423	368	374	398
	X(2) T	691	690	675	688	748	0	0	0
7	X(1) T	402	403	400	381	370	419	355	425
	X(2) T	789	789	812	808	0	0	0	0
8	X(1) T	402	403	401	374	406	428	406	435
	X(2) T	889	888	878	853	0	0	0	0

표 3. 공학적 모델에 의한 동기리듬(계산치)

Table 3. Synchronized rhythms(simulated results)

빠른 리듬	느린 리듬	동기 리듬	리듬분포(%)	동기범위(%)	E1, E2
311	497	370	62.6	31.7	2, 4
228	402	286	56.7	31.5	3, 1
312	402	360	77.6	53.3	3, 2
402	497	450	80.8	50.5	3, 4
402	593	460	67.8	30.4	3, 5
497	593	544	83.7	49.0	4, 5
497	691	553	71.9	28.9	4, 6
593	691	640	85.8	48.0	5, 6
593	789	648	75.2	28.1	5, 7
691	789	736	87.6	45.9	6, 7
691	888	744	77.8	45.9	6, 8
798	888	834	89.9	40.0	7, 8
268	356	315	75.3	53.4	1.5, 2.5
268	479	327	59.7	32.6	1.5, 3.5
356	449	404	72.7	51.6	2.5, 3.5
356	545	415	65.3	31.2	2.5, 4.5
449	545	497	82.4	50.0	3.5, 4.5
449	642	507	70.0	30.1	4.5, 5.5
545	642	591	84.9	47.4	4.5, 6.5
545	740	600	73.6	28.2	4.5, 6.5
642	740	688	86.8	46.9	5.5, 7.5
740	840	785	88.1	45.0	6.5, 7.5
740	939	793	78.8	26.6	6.5, 8.5
840	939	883	89.5	43.4	7.5, 8.5

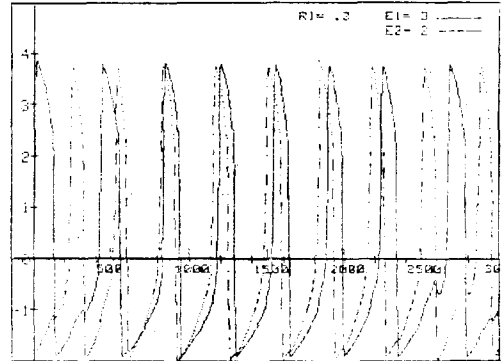
은 동기를 보이고 있는  $R1=0.8$ 인때, 각 E값에 따른 동기의 변화를 구하였다.

이러한 공학적 동기 모델의 변화를 실제의 측정값들과 비교하기 위하여 표 2의 결과등을 이용하여 정리하면 표 3과 같은 동기리듬 관계를 얻게된다.

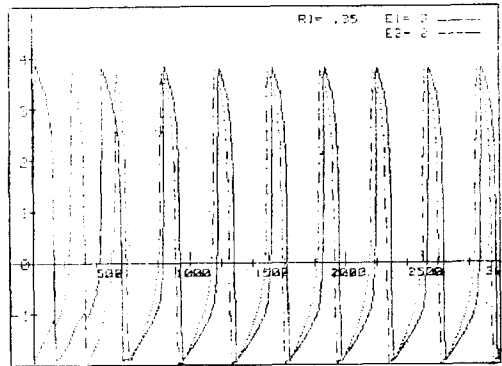
이와 같은 공학적 모델의 동기리듬화 현상을 plot하여 보면 예를들어 그림 3,4와 같다. 그림 3은 E가 2,3인 두 진동 시스템(진동주기가 각각 311, 402)이 결합계수  $R1$ 의 변화에 따라 동기 상태로 옮겨가는 것을 나타내고 있다.

그림 3(a)는  $R1$ 이 0.3인 경우로 처음에는 동기된 것 같이 보이지만 진동을 거듭할수록 더욱 진동차별되고 있다.

여기서는 E1이 2,500번 시행시 주기(442)외에는 365



(a)  $R1=0.3$



(b)  $R2=0.35$

그림 3. 모델의 시뮬레이션 결과(1)

( $E1=3, E2=2$ 인때)

Fig. 3. Simulation result (1)

±15정도로 원주기(402)보다는 매우 작아졌음을 알 수 있고 E2는 340전후로서 원주기(311)보다 커졌음을 알 수 있다.

그림 3(b)와 같이  $R1$ 인 0.33이상이 되면 두 진동시스템은 거의 동시에 움직이고 있으며  $R1$ 이 커질수록 그 동기 주기가 미소한량만큼 커짐을 알 수 있다.  $R1$ 이 0.4때일 그 동기주기는 341이 됐다.

그림 4는 E가 2,4(진동주기 311, 497)인 시스템의  $R1$ 결합에 따른 변화이다.  $R1=0.2$ 인 경우는 일견 독립적으로 두 시스템이 움직이고 있는 것 같이 보이나 E1시스템은 주기가 10%이상 줄어있다. (a)  $R1=0.4$ 인 경우 초기현상이후(750-)에는 E1시스템이 한번 진동할때마다 E2시스템은 두번 진동을 하는 2:1동기 리듬 현상을 보이고 있다. 이와 같은 현상은 비선형 리듬들만이 가질수 있는 특이한 현상으로 심근세포의 박동 리듬의 동기시에도 드물게지만 일어나고 있다(그림 5

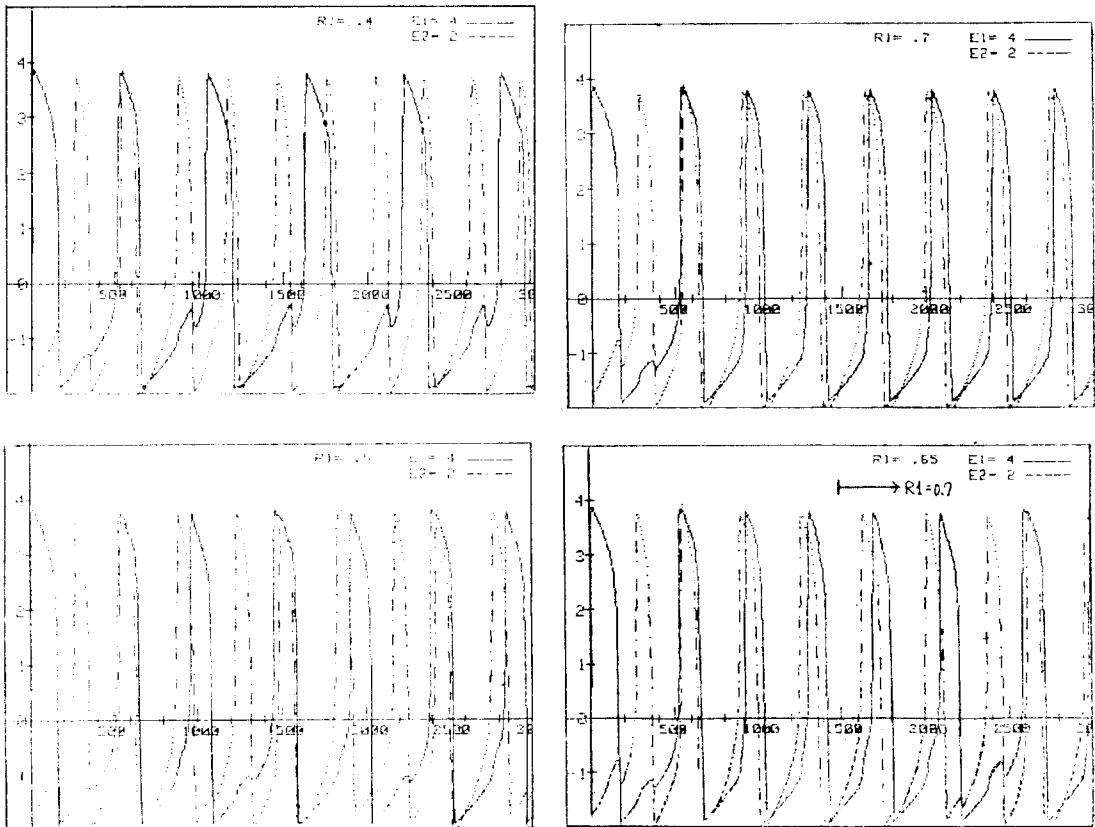


그림 4. 모델의 시뮬레이션결과(2) ( $E_1=4$ ,  $E_2=2$ 인퍼)  
 Fig. 4. Simulation result(2)

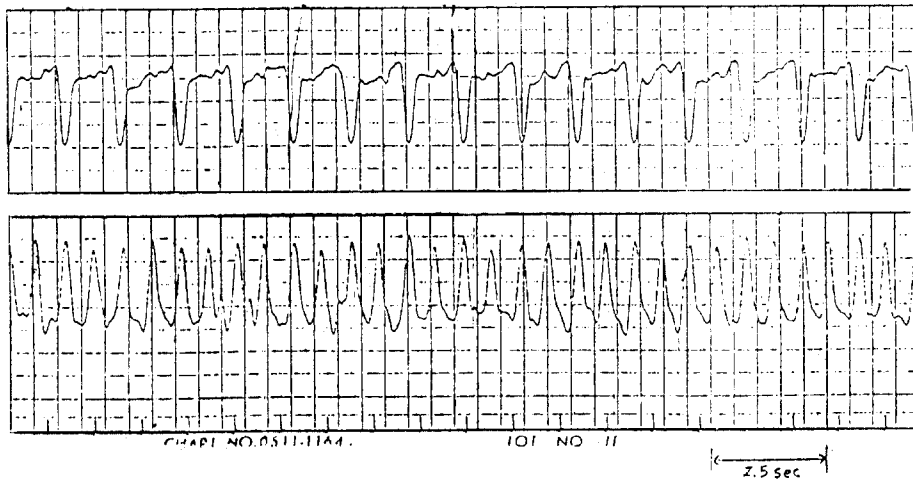


그림 5. 2:1 동기리듬 현상(측정치)  
 Fig. 5. 2:1 Synchronized rhythms (experimental results)

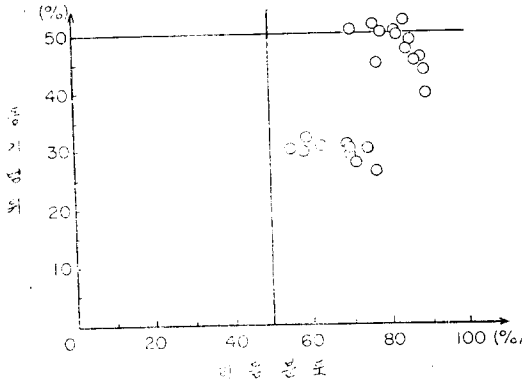


그림 6. 리듬분포와 동기 범위관계(계산치)  
Fig. 6. Synchronization propagation(simulated results)

참조). (b)  $R1=0.5$ 인 경우 두 시스템은 2:3 동기현상을 보이고 있는 비선형 리듬의 특성을 보이고 있으나, 실제 계측 시에는 찾기가 어려웠다. (c)  $R1=0.7$ 인 경우 두 리듬은 370주기로 동기된다. (d)는 1,500 시행시  $R1$ 은 0.65에서 0.7로 바꾼것으로, 벌어지기 시작한 진동차를 점점 크게 하면서 2,500번 이후에야 동기 리듬으로 들어감을 보이고 있다.

표 2.에서 얻은 동기리듬의 주기 관계를 알아보기 위하여 생리실험때와 마찬가지로 세포 리듬의 분포와 동기 범위와의 관계를 구해보면 그림 6과 같다. 실험시 얻은 결과에서는 빠른 리듬에 매우 근접한 곳에서 동기를 일으키는 경우도 있었지만 모델의 결과에서는 동기 범위가 대체로 20~55%내에 있어서, 대부분의 동기리듬은 빠른 리듬에 가까운 곳에서 일어남을 알 수 있다. 또한 두 리듬이 서로 가까운 주기를 가질수록 그 동기 범위는 중간값에 가까워 짐을 알 수 있다.

#### 4. 결 론

심근세포의 리듬에 관한 생리학적 모델을 기본으로

하여 간단한 공학적 모델을 제시하였고, 그 동기리듬의 변화에 관하여 실험 결과와 함께 조사하였다.

심근 세포의 생리학적인 특성에서와 같이 두 세포간에는 매우 낮은 저항성이 존재하므로 한 세포에서의 활동전위가 다른 세포로 곧 이동될수 있음을 알았다.

또한 이들은 결합정도가 어느 한계를 넘어서면 곧 동기되어 버림을 알수 있었다. 또한 동기로 들어가기 전에는 1:2로 동기되어 있는 경우도 있음을 알았다.

생체리듬의 연구는 여러 각도에서 행해질수 있다. 그러나 대부분의 리듬이 비선형이며, 자발적인 경우가 많고, 서로 관련되어 있으므로, 그 메카니즘을 조사하는 것은 쉽지만은 않다.

본 연구에서와 같은 심근세포의 동기박동 리듬은 비교적 주기적이면서 안정되어 있으므로 금후에도 여러 가지 생체리듬을 연구하는 데에 중요한 역할을 하리라고 생각한다.

〈이 연구는 한국과학재단 연구조성비로 이루어진 것임〉

#### 참 고 문 헌

- 1) McAllister et al.: *J. Physiol.* 251 : 1(1975).
- 2) Goshima, K.: *Exp Cell Res.* 80 : 432(1973).
- 3) DeHaan, R.L. et al.: *Exp Cell Res.* 70 : 214(1972).
- 4) Noble, D.: *J. Physiol.* 160 : 317(1962).
- 5) Yamaguchi Y. J. *Theor. Biol.* 82 : 231(1980).
- 6) Torre, V.: *J. Theor. Biol.* 61 : 55(1976).
- 7) Linkens D.: *Bull. Math. Biol.* 39 : 359(1977).
- 8) Park, M. et al.: *V th Int. Conf. on Electrical Bio. impedance*(1981, 8)
- 9) Park, M.: *Doctorate Thesis, Univ. of Tokyo*(1982).
- 10) 박민용 외 : 의공학회지 Vol. 3~2 : 101(1982)