



Original Article / 원저

인체심장의 심부전모델에서의 獨蔘湯 투여에 따른
심장막전위 분석에 관한 연구
정대영 · 이부균 · 홍진우* · 안원근**

부산대학교 한의학전문대학원

Study of Membrane Potential Analysis According to Applying
Doksam-tang to a Human Heart Failure Model

Dae-Yeong Jeong · Boo-Kyun Lee · Jin-Woo Hong* · Won-Gun An**

School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Objectives : This study was conducted to investigate the membrane potential to apply Doksam-tang to a human heart failure model.

Methods : The human heart model was built by Luo et al. CellML model, Priebe et al. CellML model, and a human heart mesh file. Doksam-tang gives channel the half maximal inhibitory concentration(IC₅₀), half maximal effective concentration(EC₅₀) values and compounds concentrations. These data load into the laptop with Ubuntu OS, and build the library with the data.

Results : While results of the study with the heart failure model shows abnormal membrane potential from the normal heart model, the study with applying Doksam-tang to heart failure model shows restoring membrane potential that is similar to normal heart model.

Conclusions : These results of the testings suggest that a conception of novel technique to investigate the effects of Korean herbal medicine.

Keyword : heart failure, computer modelling, Doksam-tang, physiome, korean medicine, systems biology.

I. 서 론

생물정보학 분야의 지식이 쌓여가면서 생체에 관한 많은 정보가 데이터베이스화 되었다. 연구자들은 그동안 쌓인 데이터베이스에 알려진 처리방식을 결합해 생체시스템에 대한 라이브러리(Library)¹⁻³⁾를 만들었다. 라이브러리는 데이터의 처리방식과 관련된 파일들의 모임으로 정보에 접근하는 것을 용이하게 해주는데, CellML(Cell XML database)²⁾과 CHASTE(Cancer, Heart And Soft Tissue Environment)³⁾도 그 중 하나이다.

CellML은 270여 가지의 전기생리학적 세포모델을 담고 있고, XML(extensible markup language)을 이용하여 만들어졌다. XML은 HTML을 개선하여 만들어진 프로그램 언어이며 HTML과는 달리 구조화된 데이터베이스를 사용자가 직접 조작할 수 있다. 그러므로 CellML의 데이터베이스는 몇 가지 과정을 거친 후 시스템상의 라이브러리에 적용할 수 있다.

CHASTE는 다양한 형식의 데이터를 변환하여 CHASTE 라이브러리에 통합할 수 있는 기능과 미분방정식을 푸는 기능을 핵심기능(core functionality)으로 갖고 있다. 그 중 세포의 생리학적 기전을 풀 때 사용되는 ODE(Ordinary differential equation, 상미분방정식) solver와 PDE(Partial differential equation, 편미분방정식) solver는, 컴퓨터의 메모리를 직접 조작할 수 있는 C++로 코딩되어 있기 때문에 처리속도가 상용라이브러리보다 빠르다. 또한 공개운영체제인 리눅스에서 개발되어 사용자가 직접 확장기능을 추가할 수 있으며, 사용과 배포에 있어서 상용라이브러리와는 달리 저작권문제에서 자유로울 수 있다.

지금까지 시뮬레이션 도구들은 주로 컴퓨터 공

학자들과 생물학자들이 만들었다. 그렇기 때문에 프로그램 자체의 오류는 없는지⁴⁻⁹⁾와 약리학적으로 알려진 방정식을 정확히 묘사하는지¹⁰⁻¹⁵⁾가 주된 연구내용이었다. 또한 대부분 상용프로그램이었기에 그 적용에 한계가 있었다. 그러나 CHASTE나 CellML 등의 공개된 소스를 이용하면, 생물정보학 분야의 지식을 약물과 인체의 복잡한 상호작용에 관한 이해¹⁶⁾를 심화시키는데 적용할 수 있는 것이다.

본 연구에서는 정상적인 심장세포를 묘사하는 Luo et al. CellML 모델¹⁷⁾과 심부전심장세포를 묘사하는 Priebe et al. CellML 모델¹⁸⁾ 그리고 심장세포의 간소화된 좌표를 담고 있는 파일을 이용하여, 정상심장모델과 심부전심장모델을 만들고 그들 간의 차이를 확인하고자 하였다. 그 후 숨이 차고, 기운이 없고, 맥이 몹시 약한데 처방하는 獨蔘湯¹⁹⁾의 K⁺ 채널, Na⁺ 채널, Ca²⁺ 채널 등의 IC₅₀, EC₅₀ 값을 변수로 설정했을 때 나타나는 심부전과 관련된 심장의 막전위 개선효과를 예측하고자 하였다. 이러한 결과를 통해서 한약의 심장 전기역학적 생리반응성 평가에 새로운 방법론을 제시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 운영체제 및 개발도구

운영체제는 Linux OS Ubuntu 64bit 12.04 LTS와 Linux OS Ubuntu 64bit 14.04 LTS, 컴파일러는 gcc 4.8.1(GNU Compiler Collection), 빌드는 SCons v2.1.0.r5357, 편집기는 vim editor와 그 옵션인 ctags, cscope 등을 사용하였다. SVN 등을

* Co-corresponding author : Jin-Woo Hong, KMD, Professor, School of Korean Medicine, Pusan National University, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 626-870, South Korea.

· Tel : 82-55-360-5962, Fax : 82-55-360-5962

· E-mail : jwhong@pusan.ac.kr

** Corresponding author : Won-Gun An, PhD. Professor, School of Korean Medicine, Pusan National University, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 626-870, South Korea.

· Tel : 82-51-510-8455, Fax : 82-51-510-8437

· E-mail : wgan@pusan.ac.kr

• Received : May 27, 2015 / Revised : June 08, 2015 / Accepted : June 19, 2015

이용한 프로젝트 버전관리에는 관여하지 않았다.

2) 라이브러리

Oxford Univ.의 Chaste executable 3.2 64bit version, Chaste-source code 3.2 64bit version을 사용하였다. 심장세포는 Luo et al.¹⁷⁾, Priebe et al.¹⁸⁾의 CellML모형을 사용하였고, 심장의 기하학적 정보를 담고 있는 격자(mesh)파일은 인체심장의 좌표³⁾를 가공하여 사용하였다.

3) 시각화

수치해석을 통해 계산된 값들은 모든 세포의 위치에서 저장되는데, 시각화도구를 사용하면 전문적인 지식이 없이도 생리적인 결과를 쉽게 이해할 수 있도록 Gnuplot 4.4 version²⁰⁾, Paraview 3.14.1 version²¹⁾, meshlyzer³⁾를 사용하였다.

2. 방법

1) 빌드방식

빌드는 프로그램 소스를 사용할 수 있도록 개인의 컴퓨터 환경에 맞게 적절히 적용하는 작업이다. 본 연구에는 작성된 프로그래밍 코드로 Chaste Heart Executable을 빌드하고, 빌드된 Executable 파일로 시뮬레이션을 진행하였다.

2) 수치해석(Numerical analysis)

ode, pde, printing을 각각 0.005 ms, 0.01 ms, 0.1 ms로 하였다. 계산방식은 bi-domain 방식으로 하였다. bi-domain은 전류가 한 면으로 흐른다고 가정하는 mono-domain과는 달리, 전류가 설정한 격자의 안쪽과 바깥쪽 면을 따라 흐른다고 가정한다. 전기역학법칙에 따르면 bi-domain 방식이 mono-domain 방식보다 실제상황을 더 잘 설명하며, 설정은 소스 내에서 사용자가 직접 해주어야 한다²²⁾.

3) 세포 간 연결 방식(Bi-domain)

Mono-domain을 푸는 방정식은 수식 (A)와 (B)로 이루어져 있다²²⁾.

$$(A) \chi(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(\vec{u}, V)) - \vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{\nabla} V) + I^{(vol)} = 0$$

$$(B) \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} = f(\vec{u}, V)$$

(A)에서 χ 는 표면적과 체적의 비율인데 공통적으로 1400(1/cm)이라 설정되어 있다. I_{ion} 은 단위면적당 이온의 흐름을 나타내고 그 값은 특정한 벡터 \vec{u} 와 전위 V 에 대한 함수이다. $I^{(vol)}$ 은 단위부피당 stimulus current를 나타낸다. 효과전도도 σ 값은, 특성상수 λ 가 있을 때, $\frac{1}{1+\lambda}\sigma_i$ 이다.

$$(C) \chi(C \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(\vec{u}, V)) - \vec{\nabla} \cdot (\sigma_i \vec{\nabla} V) = -I_i^{(vol)}$$

$$(D) \vec{\nabla} \cdot (\sigma_i \vec{\nabla} V + (\sigma_i + \sigma_e) \vec{\nabla} \phi_e) = I_{total}^{(vol)}$$

$$(E) \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} = f(\vec{u}, V)$$

mono-domain의 (A), (B)에 (D)가 추가된 (C), (D), (E)가 bi-domain을 푸는 수식이다. 경계조건은 (F), (G), (H)로 주어진다²²⁾.

$$(F) I_{total}^{(vol)} = I_i^{(vol)} + I_e^{(vol)}$$

$$(G) \vec{n} \cdot (\sigma_i \vec{\nabla} (V + \phi_e)) = I_i^{(surf)}$$

$$(H) \vec{n} \cdot (\sigma_e \vec{\nabla} \phi_e) = I_e^{(surf)}$$

(F)는 (D)와 의미가 같다. (G)와 (H)는 안쪽 표면과 바깥쪽 표면을 흐르는 전류를 계산하는 수식이다. mono-domain과 bi-domain의 차이는 $I_{diff} = I_{total}^{(vol)} - I_{effective}$ 가 된다.

심장의 세포는 종류에 따라 이온채널에 관한 많은 수식을 갖고 있고, bi-domain 수식을 통하여 세포끼리 상호 연결된다. 계산은 모든 세포에서 동시에 진행되는데, 만일 세포 중에 하나라도 정상적인 심장의 막전위를 벗어나는 값이 계산되거나, 이온채널의 정상적인 작동범위를 벗어나는 값이 계산되면 라이브러리 및 시스템에서 오류가 보고된다.

4) 기본 설정

심장의 막전위는 ECG를 이해하는데 기본적인 요소가 되므로¹⁵⁾ 본 연구에서는 심장의 막전위(mV)를 관찰하였다. 심장의 세포 내, 외의 전기전도도는 모델마다 세포의 상호작용을 보기 위해 2.5(mS/cm)를 넘지 않는 값으로 설정하였다. <SimulationDuration> 500 (ms), <Stimulus strength> -80000.0 (uA/cm³), <Surface area to volume ratio> 1400 (1/cm), <Capacitance> 1.0 (uF/cm²)을 상수로 하였고, DrugAction은 Ca²⁺ 채널들, Na⁺ 채널들, K⁺ 채널들에 IC₅₀ 값을 변수로 설정한 후 결과를 관찰하였다.

5) 정상심장 설정

LuoRudy et al. CellML모델과 사람의 심장격자 파일을 사용하였는데, 심장의 기하학적 크기는 약 2 cm이며 심장의 Apex가 원점이다^{3,21)}. 전기 자극은 동방결절에서 시작되는데, 본 논문에선 심장세포들의 기하학적 좌표를 고려하여 심장의 Apex(Apex의 위치는 {(x, y, z) (cm) | (x, y)=(0, 0), z=0.04248})까지 도달한 이후의 전위를 관찰하였다. 세포 내와 세포 외의 longi, trans, normal 방향의 전기전도도 모두 0.2 mS/cm로 설정하였다. stimulus는 심장의 Apex 위치에서 2 ms간 -50000.0 (uA/cm³)으로 발생시켰고, 세 위치(#1, #2, #3)에서 측정된 막전위를 대표로 도시하였다(Fig. 1).

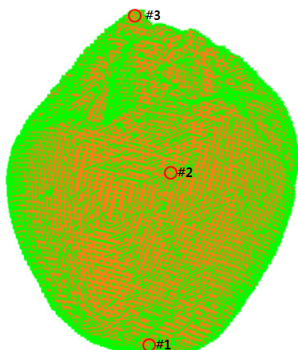


Fig. 1. The mesh of human heart used in this study. (It is same as abnormal heart's mesh) The green triangles show Luo et al. cell positions. The points of #1, #2, #3 are the positions on the heart where the membrane voltages were plotted.

6) 비정상심장 설정

Priebe et al. CellML 모델은 심부전심장의 세포모델인데, 정상심장 설정의 좌심실을 지나서 부위에 본 모델을 배치시켰다. 세 위치에서 측정된 막전위를(#1, #2, #3)대표로 도시하였고 정상심장 설정의 모델과 stimulus는 동일하게 적용했다.(Fig. 2.) {(x, y, z) (cm) | 1.2 < x < 1.4, -100 < y < 100, -100 < z < 100}이 Priebe et al. CellML이 배치된 곳인데, 이 중 원래 심장의 좌표를 벗어나서 설정되는 범위는 프로그램 내에서 자동으로 무시된다(직육면체로 배열된 Priebe et al. 세포 중 심장의 좌표에 들어가는 것만 시뮬레이션 시 적용된다).

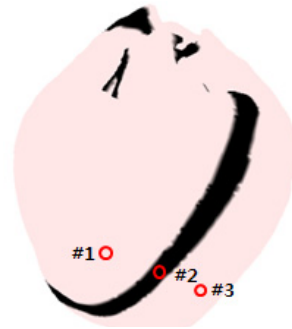


Fig. 2. The mesh of human abnormal heart used in this study. The range with black color shows Priebe et al. cell position and representative abnormal cells. The points of #1, #2, #3 are the positions on the heart where the membrane voltages were plotted.

7) 비정상 심장의 약물반응 설정

Na⁺ 채널, Ca²⁺ 채널, K⁺ 채널에 人蔘의 성분이 복합적으로 작용하므로, 각 채널의 IC₅₀ 값을 Cisapride와 獨蔘湯의 약물농도를 참조해 설정하였다.

8) Cisapride 설정

Na⁺, Ca⁺, K⁺의 IC₅₀ 값은 각각 0, 0, 0.0445 μM로 하였다. 약물농도는 5 mM로 하였다²³⁾.

9) 獨蔘湯 설정¹⁹⁾

獨蔘湯은 人蔘을 40~80 g으로 달이며 위급한 상황에서 투여하는 처방이다. 한 첩은 150 ml로 설정했다. 獨蔘湯의 투여는 1)추출, 2)장내 성분별 흡수 및 대사, 3)장기 내 성분별 농도, 4)성분별

작용의 순서로 고찰하였다. Ginsenoside를 비롯한 다양한 물질이 함유되어 있는 人蔘 각 성분의 심장이온채널에 대한 IC₅₀, EC₅₀ 값과 농도를 최종적인 변수로 사용하였다.

(1) 추출²⁴⁻²⁶⁾

人蔘은 추출용매, 온도, 시간에 따라 추출물의 함량이 달라지나, 100 °C의 물에서 1시간 동안 달일 경우 22.86%의 엑기스가 추출되고 그 중 5.22%는 ginsenoside이다. 따라서 인삼 80 g으로 끓는 물에서 달이는 獨蔘湯의 경우, 22.86%는 엑기스로 추출되는데 그 용량은 18.3 g이다. 그 중 5.22%에 해당하는 0.96 g이 獨蔘湯 안에 들어있는 ginsenoside 용량이다.

(2) 장내 성분별 흡수 및 대사²⁷⁾

전신순환에 도달하는 투여약물의 분획인 생체이용률을 구하였다.

사람에게 ginsenoside를 경구투여 할 때, 위와 장에서 흡수 및 대사가 이루어진다. 이는 위(Stomach)에서만 흡수 및 대사가 이루어지는 경우, 장에서만 흡수 및 대사가 이루어지는 경우, 위에서 대사된 것이 장에서 다시 대사를 거치고 흡수되는 경우, 장에서 대사된 것이 장에서 한 번의 대사를 더 거치고 흡수되는 경우의 총 4가지 경로로 나뉜다. 각 경로마다 성분의 흡수시간이 상이하다. 그 중 0~3 시간 내에 흡수가 이루어졌다고 추정할 수 있는 물질로는 Rh₁, Rg₁, Rd, Re, Rb₂, Rc

등이 있는데, PPT(protopanaxatriol)는 최대 1.2%, PPD(protopanaxadiol)은 최대 0.2%가 urine 내에서 검출된다.

(3) 장기 내 성분별 농도

ginsenoside의 경우 일반적으로 urine을 통해 얻은 데이터와 plasma를 통해 얻은 데이터는 일치한다²⁷⁾. Urine 내의 검출량을 plasma 내 잔존량이라 할 때 심장에 작용하는 약물의 농도는 다음과 같이 구하였다(Table 1).

Table 1. The Ginseng extract compounds variables used in this study (100°C, water, 1 hour).

Extract compounds (100 °C, water, 1 hour)	
Extracts	22.86%
Ginsenoside	1.19%
Drug Concentration used in Heart Cell	0.0810 mM(PPT, Re) 0.0163 mM(PPT, Rg ₃) 0.0115 mM(PPD, Rb ₁)

(4) 성분별 작용

엑기스의 여러 성분이 다양한 작용을 일으키는 데²⁸⁾, 각 추출방법에 따른 人蔘 추출물의 성분 값들은 알려져 있다^{24,26,28)}. Ginsenoside는 38가지 이상인데^{27,29,30)}, 심장의 이온채널에 작용하는 ginsenoside의 성분에 따른 IC₅₀ 값들은 서로 상이하다^{23,31-38)}. 그러므로 심장의 이온채널에서 ginsenoside의 각 성분에 대한 IC₅₀, EC₅₀ 값을 장기 내 성분별 농도에 가중치를 주어 평균을 계산한 후 최종채널에 적용되는 값을 정하였다(Table 2).

Table 2. The Ion channel IC₅₀, EC₅₀ variables used in this study.

Variations of Doksam-tang			
	ion channel	IC ₅₀ , EC ₅₀ (ginsenoside)(μM)	Final IC ₅₀ /EC ₅₀ (μM)
Na ⁺	The Na-K pump current(I _{NaK})	IC ₅₀ 6.3 (Rg ₃) ³⁶⁾	IC ₅₀ 28.2 μM
	Nav1.2	IC ₅₀ 32.0 (Rg ₃) ³³⁾	
	Nav1.4	IC ₅₀ 58.5 (Rg ₃) ³³⁾	
	Nav1.5	IC ₅₀ 16.1 (Rg ₃) ³³⁾	
	The L-type Ca ²⁺ current	IC ₅₀ 39.9 (Rg ₃ , Rb ₁) ³³⁾	
Ca ²⁺	The N-type Ca ²⁺ current	IC ₅₀ 64.4 (Rg ₃) ³³⁾	IC ₅₀ 57.7 μM
	The P/Q-type Ca ²⁺ current	IC ₅₀ 29.6 (Rg ₃) ³³⁾	
	The R-type Ca ²⁺ current	IC ₅₀ 57.5 (Rg ₃) ³³⁾	
	The T-type Ca ²⁺ current	IC ₅₀ 97.3 (Rg ₃) ³³⁾	
K ⁺	The slow component of the delayed rectifier K ⁺ current (I _{ks})	EC ₅₀ 15.2 (Rg ₃) ³³⁾	IC ₅₀ 32.6 μM EC ₅₀ 10.3 μM
	The rapid component of the delayed rectifier K ⁺ current (I _{kr})	EC ₅₀ 0.41 (Rg ₃ , Re) ^{23,33)}	
	Kv1.4	IC ₅₀ 32.6 (Rg ₃) ³³⁾	
	BK _{ca}	EC ₅₀ 15.3 (Rg ₃) ³³⁾	

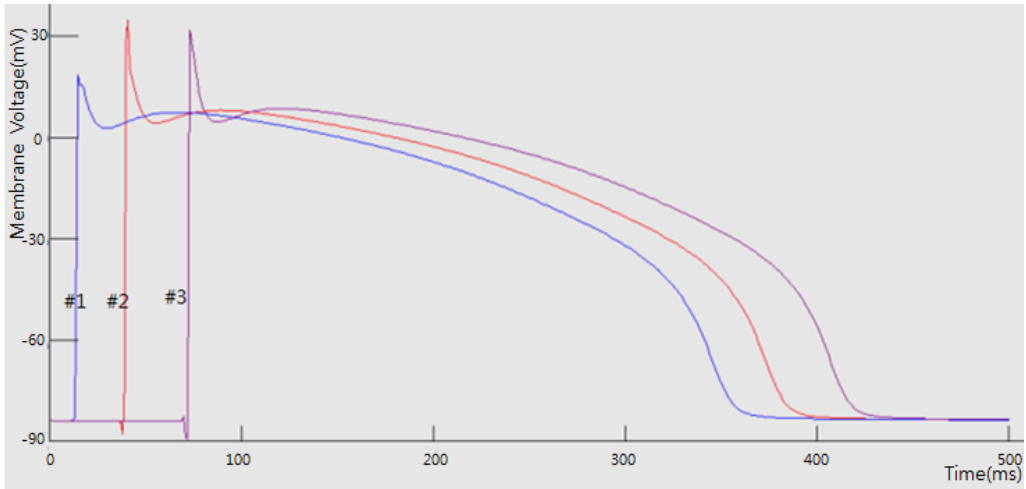


Fig. 3. The changes of a normal heart's membrane voltage in 500 ms. Values are expressed at the positions of #1, #2, #3 as the membrane voltage.

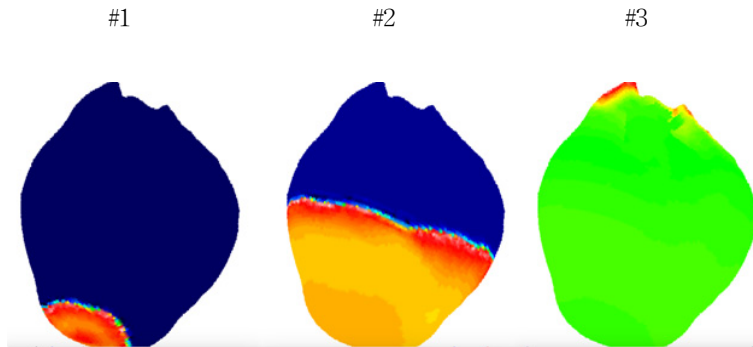


Fig. 4. Normal heart's membrane voltage states of 10 ms, 45 ms, 80 ms in a 3-dimension.

III. 결 과

1. 정상심장

#1, #2, #3 세 위치(Fig. 1.)에서의 정상심장에 관한 모델은 정상적인 심실세포의 전위와 같은 모습을 보여주었다(Fig. 3., Fig 4.).

2. 비정상심장

#1, #2, #3 세 위치(Fig. 2.)에서의 비정상심장에 관한 모델은 정상적인 심실세포의 전위와는 다른 양상을 보여주었다(Fig. 5.).

3. 비정상심장의 약물반응모델

Priebe et al. CellML 모델을 사용한 비정상 심장은 약물검사를 위해 Cisapride의 변수를 설정했을 때 심장의 막전위 수치는 비정상적인 변화를 보여주었다(Fig. 6., Fig. 7.).

4. 獨蓼湯을 투여한 비정상심장의 약물반응모델

비정상심장의 약물반응모델에 獨蓼湯에 해당하는 약물변수를 넣으면(#2) 정상적인 심실의 전위패턴(Fig. 3.)을 회복하는 변화를 보여주었다(Fig. 8.).

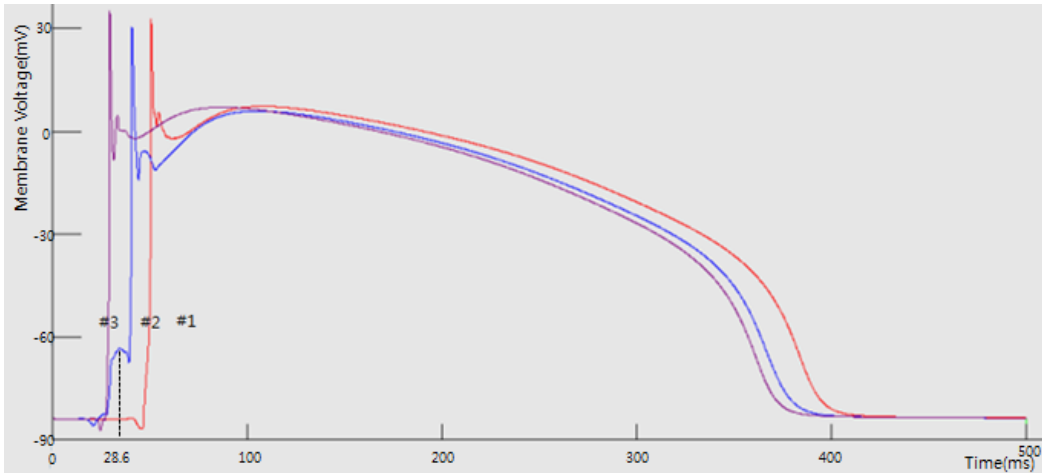


Fig. 5. The changes of an abnormal heart's membrane voltage in 500 ms. Values are expressed at the positions of #1, #2, #3 as the membrane voltage. This data shows pre-AP uprising about #2, and initial unstability(28.6 ms).

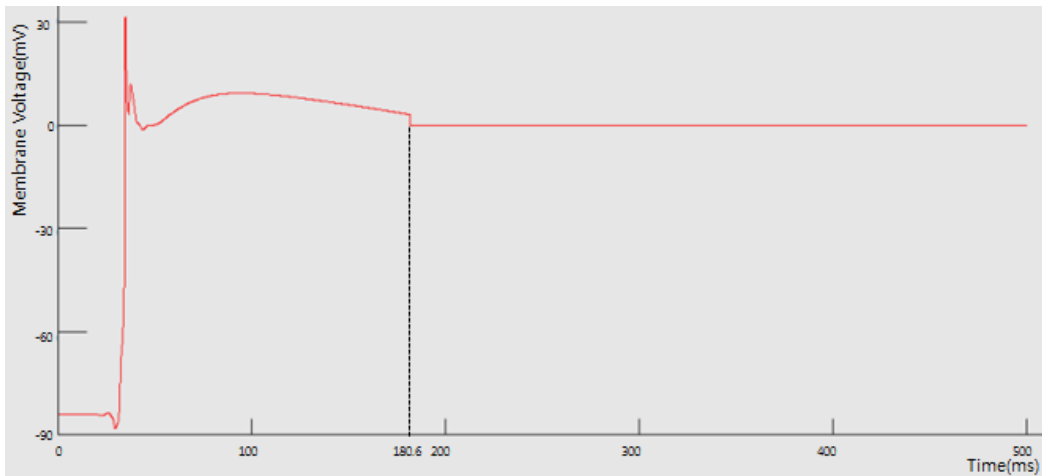


Fig. 6. The changes of an abnormal heart's membrane voltage in 500 ms with applying Cisapride. Values are expressed at the positions of #1 as the membrane voltage. It shows catastrophe about $t=180$ ms because of divergent channel voltage.

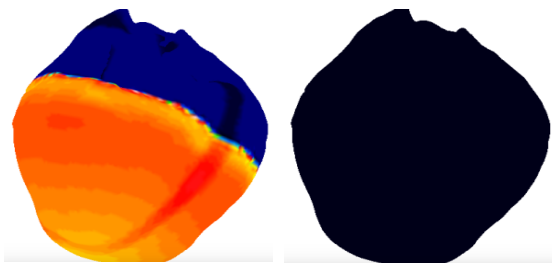


Fig. 7. Normal heart's membrane voltage states about 180 ms in a 3-dimension. The Right panel is black color because of its voltage divergent.

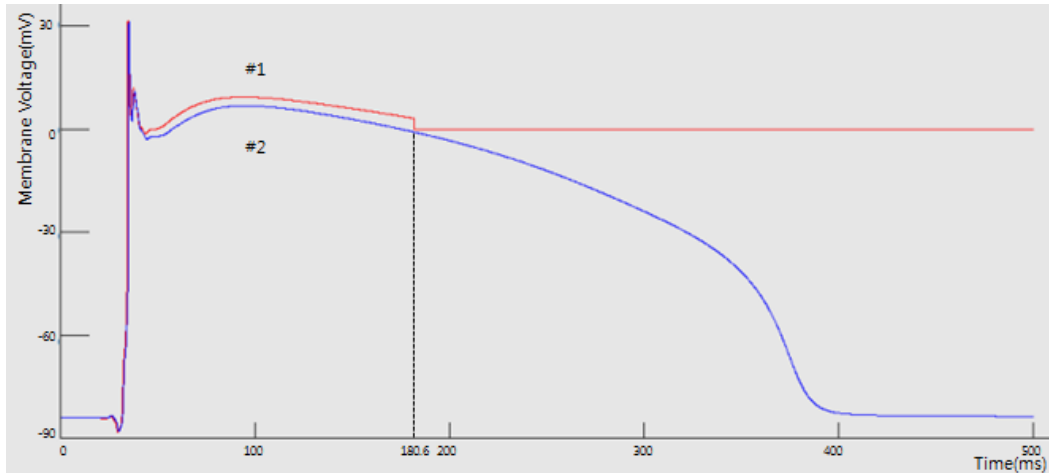


Fig. 8. The changes of an abnormal heart's membrane voltage in 500 ms with applying Doksam-tang. It shows restoring membrane potential that is similar to normal heart model as shown in Fig. 3.

IV. 고 찰

獨蓼湯은 人蔘 한 가지만을 고농도로 달여 먹는 처방으로 氣脫, 氣虛血脫 등에 쓰인다¹⁹⁾. 人蔘은 여러 가지 성분과 효능이 보고된 약물이거나, 다양한 성분이 동시에 작용할 때 심장의 전위에 어떤 효과가 발생하는지에 대해서는 아직도 미지수이다. 따라서 본 논문에서는 심근세포에 다양한 채널에 작용하는 ginsenoside를 복합적으로 적용시켜서 심부전을 일으킬 수 있는 심장의 막전위가 어떻게 변화하는지 시뮬레이션을 통해 확인하였다. 변수화한 獨蓼湯에 관한 심장의 반응을 시뮬레이션을 통해 살펴 본 결과, 비정상적인 패턴을 보이던 심실의 전위가 정상적인 패턴으로 돌아오는 것을 확인하였다.

본 연구는 이미 알려져 있는 표준화된 세포의 모델을 통해 진행하므로 다중회기분석 등의 통계적인 방법을 사용할 필요가 없다. 또한 실험 세포 등의 조건은 이미 CellML에서 연구된 자료를 기초로 하므로, 다양한 변이가 있는 생명체에 실험을 진행하는 것과는 달리 실험대상의 조건은 충분히 서술되어 있다(그러나 표준화된 모델이 확실적인 모델을 뜻하는 것은 아니다. 알려진 자료로 조합하여 만들 수 있는 생체모델의 경우의

수는 무한히 많다.)

본 논문에서는 랩탑 계산능력의 한계로 인해 다소 단순한 실험을 진행 하였지만, 클러스팅 컴퓨터로 진행되는 연구는 인체 내 조직을 실제와 유사하게 설정하여 어떠한 변화가 나타나는지를 정밀하게 다룰 수 있다. 그러면 채널에 적용할 수 있는 모든 요소를 고려하면서 더 다양한 세포들의 군집을 실제 심장모델에 적용할 수 있으므로, 정확한 시뮬레이션이 될 수 있다. 다만 본 논문에서는 대사정보가 충분한 인삼을 대상으로 시뮬레이션을 진행하였는데, 대사정보가 충분하지 않은 다른 약물의 경우 본 연구기법을 바로 적용하기에는 무리가 따른다. 그러므로 앞으로는 효능 및 약물 대사정보에 대한 연구가 이루어져야한다. 이를 토대로 한약에 관한 구체적인 정보를 얻을 수 있을 것이고, 이 정보와 함께 생체 시뮬레이션 정보를 조합해서 새로운 양생방법과 치료방법을 얻을 수 있을 것이다.

본 연구는 소스코드를 직접 이용하는 방식을 택했고, SVN 등을 이용한 프로젝트의 버전관리에는 관여하지 않았다. 앞으로의 연구는 프로젝트의 버전관리에 참여하면서 클러스팅 컴퓨터를 이용해 보다 많은 변수를 관찰하는 실험이 수행되어, 시뮬레이션 상의 생체와 약물이 복합적으로



작용하였을 때 어떤 반응이 일어나는지 살펴보아야 할 것이다.

V. 결 론

정상심장과 비정상심장의 막전위는 서로 상이했다. 비정상심장의 막전위는 정상적으로 동작하지 않았는데, 정상세포에서 측정된 막전위까지 변화를 보였다. Drug-Action을 적용하기 위해 비정상심장모델의 특정한 채널을 변화시켰을 때 심부전이 일어나는 것을 관찰할 수 있었는데, 獨蔘湯의 알려진 성분(Na^+ , Ca^{2+} , K^+ IC₅₀ 값)들을 모델에 투여했을 때 비정상심장의 막전위는 정상적인 심장의 막전위 패턴을 보여주었다.

이러한 연구는 특정질환의 모델과 그 모델에 유효하며 안전할 것으로 예측되는 약물을 시물레이션을 통해 사전에 찾아낼 수 있는 유익한 방법이 될 것이다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Pitt-Francis J, Pathmanathan P, Bernabeu MO, Bordas R, Cooper J, Fletcher AG, et al. Chaste: A test-driven approach to software development for biological modelling. *Computer Physics Communications*. 2009; 180(12):2452-2471.
2. CellML Model Repository - Physiome Model Repository, Available from: URL: <http://models.cellml.org>
3. Chaste - Department of Computer Science -

University of Oxford, Available from: URL: <http://www.cs.ox.ac.uk/chaste/>

4. Pathmanathan P, Bernabeu MO, Bordas R, Cooper J, Garmy A, Pitt-Francis JM, Whiteley JP, Gavaghan DJ. A numerical guide to the solution of the bidomain equations of cardiac electrophysiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2010; 102(2):136-155.
5. Pathmanathan P, Cooper J, Mirams AG, Murray P, Osborne J, Pitt-Francis J, et al. A computational study of discrete mechanical tissue models. *Physical biology*. 2009; 6(3).
6. Bernabeu MO, Bordas R, Pathmanathan P, Pitt-Francis Joe, Cooper J, Garmy A, et al. Chaste: incorporating a novel multi-scale spatial and temporal algorithm into a large-scale open source library. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2009; 367(1895): 1907-1930.
7. Pathmanathan P, Whiteley JP. A Numerical Method for Cardiac Mechanoelectric Simulations. *Annals of biomedical engineering*. 2009; 37(5): 860-873.
8. Pathmanathan P, Bernabeu MO, Niederer SA, Gavaghan DJ, Kay D. Computational modelling of cardiac electrophysiology: explanation of the variability of results from different numerical solvers. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. 2012; 28(8): 890-903.
9. Niederer SA, Kerfoot E, Benson AP, Bernabeu MO, Bernus O, Bradley C, et al. Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an N-version benchmark. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2011; 369(1954):4331-4351.
10. Dutta S, Bishop MJ, Pathmanathan P, Lee P, Kohl P, Quinn TA, et al. Interpreting



- Optical Mapping Recordings in the Ischemic Heart: A Combined Experimental and Computational Investigation. Springer Berlin Heidelberg LNCS. 2011; 6666:20-27.
11. Zenzemi N, Bernabeu MO, Saiz J, Rodriguez B. Simulating Drug-Induced Effects on the Heart: From Ion Channel to Body Surface Electrocardiogram. Springer Berlin Heidelberg LNCS. 2011; 6666:259-266.
 12. Wallman M, Smith NP, Rodriguez B. A Comparative Study of Graph-Based, Eikonal, and Monodomain Simulations for the Estimation of Cardiac Activation Times. IEEE Transactions. 2012; 59(6):1739-1748.
 13. Bernabeu MO, Corrias A, Pitt-Francis J, Rodriguez B, Bethwaite B, Enticott C, et al. Grid Computing Simulations of Ion Channel Block Effects on the ECG Using 3D Anatomically-Based Models. Computers in Cardiology. 2009; 36:213-216.
 14. Corrias A, Jie X, Romero L, Bishop MJ, Bernabeu M, Pueyo E, et al. Arrhythmic risk biomarkers for the assessment of drug cardiotoxicity: from experiments to computer simulations. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2010; 368(1921):3001-3025.
 15. Zenzemi N, Bernabeu MO, Saiz J, Cooper J, Pathmanathan P, Mirams, GR, et al. British Journal of Pharmacology, Computational assessment of drug-induced effects on the electrocardiogram: from ion channel to body surface potentials. British journal of pharmacology. 2012; 168(3):718-733.
 16. Luo G. Systems biology for traditional Chinese medicine. 1st ed. John Wiley & Sons. 2012: 131-146.
 17. Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes, Circulation research. 1994; 74(6):1071-1096.
 18. Priebe L, Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. Circulation research. 1998; 82(11):1206-1223.
 19. Lee, SH, Lee JS, Bibliographical study on flaccid type of apoplexy, Daejeon University, Institute of Korean medicine, 2007; 1:175-187.
 20. gnuplot homepage, Available from: URL: <http://www.gnuplot.info>
 21. ParaView, Available from: URL: <http://www.paraview.org>
 22. Finite element implementation, Available from: URL: https://chaste.cs.ox.ac.uk/chaste/tutorials/release_3.2/ChasteGuides/FiniteElementImplementations/fem_implementation.pdf
 23. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovascular research. 2004; 62(1):9-33.
 24. Wu JY, Lin L, Chau F. Ultrasound-assisted extraction of ginseng saponins from ginseng roots and cultured ginseng cells. Ultrasonics sonochemistry. 2001; 8(4):347-352.
 25. Joo HK, Cho KS. Studies on the Extracting Methods of Ginseng Extract and Saponins in Panax Ginseng. Journal of Ginseng Research. 1979; 3(1):40-53.
 26. Sohn HJ, Jang JG, Lee KS, Kim JG, Lee YW. The study on extraction methods of saponin in ginseng products. Journal of Ginseng Research. 1984; 8(1):32-37.
 27. Tawab MA, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavec M Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug metabolism and Disposition. 2003; 31(8):1065-1071.
 28. Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochemical pharmacology. 1999; 58(11): 1685-1693.



29. Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng CA Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008; 29(9):1109-1113.
30. Nah SY, Kim DH, Rhim H. Ginsenosides: are any of them candidates for drugs acting on the central nervous system?. *CNS drug reviews*. 2007; 13(4):381-404.
31. Mahajan A, Shiferaw Y, Sato D, Baher A, Olcese R, Xie LH, et al. A Rabbit Ventricular Action Potential Model Replicating Cardiac Dynamics at Rapid Heart Rates. *Biophysical journal*. 2008; 94(2):392-410.
32. Baia CX, Sunamia A, Namikib T, Sawanoboria T, Furukawa T. Electrophysiological effects of ginseng and ginsenoside Re in guinea pig ventricular myocytes. *European journal of pharmacology*. 2003; 476(1):35-44.
33. Im DS, Nah SY. Yin and Yang of ginseng pharmacology: ginsenosides vs gintonin. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34(11):1367-1373.
34. Lee CH, Kim JH. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. *J Ginseng Res*. 2014; 38:161-166.
35. Wang YG, Zima AV, Ji X, Pabbidi R, Blatter LA, Lipsius SL. Ginsenoside Re suppresses electromechanical alternans in cat and human cardiomyocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008; 295(2):851-859.
36. Choi S, Jung SY, Kim CH, Kim HS, Rhim H, Kim SC, et al. Effect of ginsenosides on voltage-dependent Ca²⁺ channel subtypes in bovine chromaffin cells. *Journal of ethnopharmacology*. 2001; 74(1):75-81.
37. Lü JM, Yao Q, Chen C. Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications. *Current vascular pharmacology*. 2009; 7(3):293-302.
38. Lee JH, Jeong SM, Kim JH, Lee BH, Yoon IS, Lee JH, et al. Characteristics of Ginsenoside Rg3-Mediated Brain Na⁺ Current Inhibition. *Molecular pharmacology*. 2005; 68(4):1114-1126.