

심근허혈시 세포에서의 활동 전위 모델

송진호, 장성윤, 정만길, 이경중
연세대학교 보건과학대학 의용전자공학과

A Model Study of Action Potential in Acute Myocardial Ischemia

J.H Song, S.Y Jang, M.K Jeong, K.J Lee

Department of Biomedical Engineering, College of Health Science, Yonsei University.

Abstract

In this paper, we designed a myocordial ischemia model based on L-R dynamic model including hyperkalemia and anoxia. Using the model, we simulated the effects of ionic concentration $[K^+]_o$ and intracellular $[ATP]_i$ on action potential in single cardiac cell.

Also we evaluated this model by comparing the simulated results with that of other researches. In futher research, we are going to consider the effect of acidosis quantitatively.

1. 서 론

심근 허혈이란 심혈관 계통의 이상으로 심근에 혈액 공급이 원활하지 못하여 심근의 활동이 저하되는 현상으로서 심근 경색으로 진전될 경우 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

심근 허혈 현상에 대한 수학적 모델은 오징어 신경 세포의 gate 이론에 근거한 Hodgkin-Huxley(H-H)^[1]가 제한한 모델 방정식에 근거를 두고 있다. Beeler-Reuter는 H-H 방정식을 변형시켜 4종류의 이온 방정식을 고려하여 정상 심근세포의 활동 전위 모델을 제시하였는데^[2] 이 모델은 이온 전류 측정의 기술적 한계성을 지니고 있어 완전한 공식으로는 제시하지 못하였고, 세포 외부 이온군에 대한 해석에 한계가 있어 근사화된 활동 전위밖에는 얻을 수 없었다. 이에 Luo-Rudy는 좀 더 발전된 기술인 patch-clamp방식을 사용 B-R 모델보다 많은 이온 전류값들을 얻을 수 있었고, buffer의 기능과 Ca^{++} 전류를 고려하여 L-R dynamic 모델(L-R II 모델)을 개발하였다.^[4] 이들의 초기 모델인 L-R I 모델은 K^+ 이온에 중점을 둔 모델로서 gate에 대한 이온 전류만을 사용하여 활동전위의 dynamic한 변화 과정을 기술하기에는 미흡하였으므로 buffer 기능과 Ca^{++} 이온에 관한 전류를 구체적으로 고려한 L-R II 모델을 제시하게 되었다. 최근에 Thakor는 L-R II 모델에 ATP를 고려한 I_{K-ATP} (anoxia)에 관한 부분을 첨가하여 심근허혈시 활동전위 현상중 하나인 APD 감소를 구현하였다.^[5]

이에 본 연구에서는 심근 허혈 발생 기전에 대한

연구의 일환으로 L-R II 모델을 근거로 심근 허혈에 영향을 주는 anoxia와 hyperkalemia 현상을 삽입시킨 심근 허혈 모델을 만들고 이를 근거로 심근 허혈시 생리적 현상들을 연구하고자 한다.

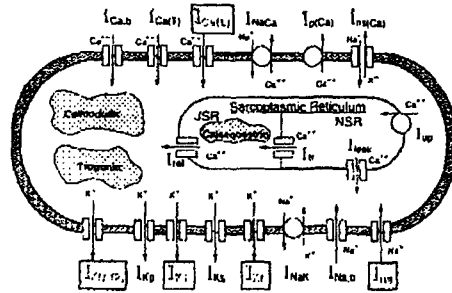


그림 1. 세포막의 채널, 펌프, exchanger

2. 활동 전위 모델

2-1. Hodgkin-Huxley 모델

Squid giant 신경 세포막에 voltage clamp 방식과, gate이론을 적용하여 세포막을 통과하는 이온 전류 (I_{Na} , I_K)를 수식화하였다.

2-2. B-R 모델

포유 동물 심실근 섬유막에서 활동 전위를 수학적 모델로 나타낸 것으로서 voltage-clamp 방법으로 측정 가능한 이온 전류를 기초로 구현하였다.

이 모델에서 사용된 4개의 이온 전류들은 Hodgkin-Huxley 모델 방정식^[1]에 의해 수학적으로 구현하였는데 여기에 사용된 4개의 전류는 다음과 같다.

I_{Na} : inward sodium current

I_s : slow inward current, 주로 calcium ion에 의해 흐름.

I_K : a time-independent outward potassium current

I_x : a voltage- and time-dependent outward current, 주로 potassium ion에 의해 흐른다.

I_{Na} 는 주로 활동 전위의 급속한 상승의 원인이 되며 다른 전류들은 활동 전위의 plateau 부분과 재분극을 결정한다. 특히 I_s 의 불활성과 I_x 의 활성은

plateau 부분에 많은 관여를 한다. 그러나 B-R 모델에서의 이온 전류중 일부분의 전류(I_k , I_x)는 측정이 어렵기 때문에 데이터 값을 이용하여 수식화 시켰다.

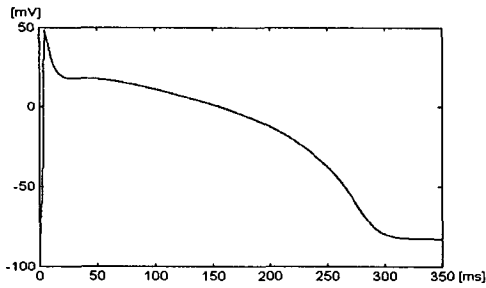


그림 2. B-R 모델에 의해 구현된 활동 전위

2-3. L-R I model

L-R 모델은 patch clamp 방법을 사용 extracellular 부분의 전류를 더욱 구체화시킨 모델이다.

이 모델에서는 활동 전위의 plateau 부분에 작용하는 slow inward current는 그대로 사용하면서 재분극과 탈분극 부분에 초점을 맞추었다. B-R 모델에서는 extracellular 이온군에 대한 해석에 한계가 있었으나 extracellular 에서의 potassium 군이 재분극에 강력한 영향력을 미치므로 이 모델에서는 potassium 이온 전류에 많은 중점을 두었다.

가. L-R I 모델 각이온의 농도값과 $[Ca^{2+}]_i$ 값

$[K]_o=5.4mM$, $[K]_i=145mM$, $[Na]_i=18mM$,
 $[Na]_o=140mM$, $[Ca]_o=1.8mM$

$[Ca]_i$ 값은 활동 전위 동안 변화하나 본 연구에서는 $[Ca]_i = 2 \cdot 10^{-4} mM$ 로 놓았다.

나. L-R I 모델 이온 전류

I_{Na} : fast sodium current
 I_k : time-dependent potassium current
 I_{k1} : time-independent potassium current
 I_{kp} : plateau potassium current
 I_b : time-independent background current
 I_{si} : slow inward current

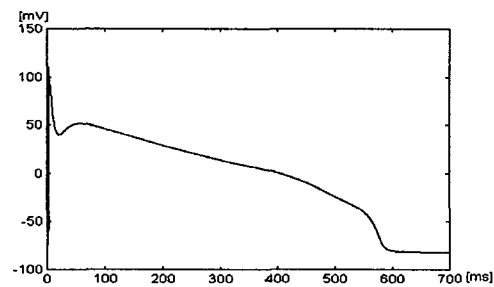


그림 3. L-R I 모델에 의해 구현된 활동 전위

그림3)과 그림2)를 비교해보면 탈분극 동안의 활동 전위 보다 첨예하고 plateau부분의 전위가 보다 실제에 가까운 파형임을 볼 수 있다.

2-4. L-R dynamic 모델 (L-R II 모델)

L-R dynamic model 에서는 B-R model을 발전 시킨 L-R I model 보다도 더욱 세밀한 모델로 L-R I model에서 고려하지 않았던 Ca^{2+} 이온에 관한 부분

(Ca^{2+} 의 CICR과정)을 더욱 연구 구체화하고 아울러 pump와 exchanger를 포함시켜 더욱 실제적인 활동 전위를 모델링 했다.

따라서 이 모델에서 주목할 만한 부분은 활동 전위가 일어나는 동안의 이온 전류들이 dynamic 하게 변화하는 것을 다음과 같이 공식화 하였다.

$$d[B]/dt = -(I_B \cdot A_{cap}) / (V_C \cdot Z_B \cdot F) \quad (1)$$

[B]는 이온B 군이고 I_B 는 이온B 에 관계되는 모든 전류의 값. A_{cap} 은 capacitive membrane area, V_C 는 [B]의 최근 volume 부분, Z_B 는 ion B의 valance, F는 Faraday 상수이다.

L-R II model에서 모든 이온의 세포막 캐패시턴스는 $1\mu F$ 이 사용, 온도는 인체 온도인 $37^\circ C$ 에서 측정된 파라미터 값 들이 사용되었다.

가. L-R II 모델 이온전류

I_{Na} : the fast Na^+ 전류
 I_{cat} : L-type Ca^{2+} 를 통과하는 전류
 $I_{cat} = I_{ca} + I_{ca.k} + I_{ca.Na}$
 I_{ca} 의 불활성화로부터의 회복은 막전위뿐만 아니라 Ca^{2+} 의 농도에도 의존한다. 그리고 T-형태 전류가 있으나 무시하였다.
 I_k : the time-dependent K^+ 전류
 I_{k1} : the time-independent K^+ 전류
 I_{kp} : the plateau K^+ 전류
 $I_{Na.k}$: the Na^+-K^+ pump
 I_{TI} : total $[Ca^{2+}]$ -activated transient inward current. $I_{NaCa} + I_{ns(Ca)}$ 로 정의된다.
 I_{NaCa} : the Na^+-Ca^{2+} exchanger
 $I_{ns(Ca)}$: the nonspecific Ca^{2+} -activated 전류
 $I_{p(Ca)}$: the sarcolemmal Ca^{2+} pump
 $I_{ca.b}$: the Ca^{2+} background 전류

나. Ca^{2+} buffer

L-R II 모델은 myoplasm의 buffer(Calmodulin, Troponin)와 SR안에 Ca^{2+} 의 완충작용을 포함한다. 그러나 myoplasm의 buffer의 영향은 매우 작다. SR (Sarcoplasmic reticulum)에 의한 Ca^{2+} 방출과 유입의 기능적인 면에서 근본적인 기전과 SR사이에서의 Ca^{2+} 의 이동, SR과 myoplasm의 buffering 과정을 설명하기 위해 L-R I 모델에 그 기능을 첨가시켰다.

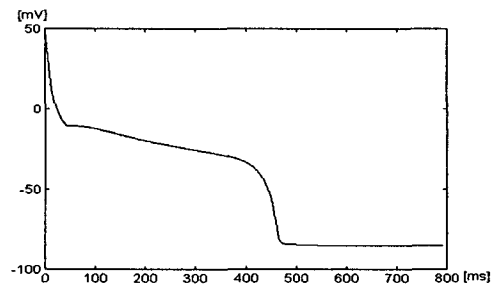


그림 4. L-R II 모델에 의해 구현된 활동전위

2-5. 심근 허혈 모델

심근허혈시 활동전위는 여러 형태로 변화하는데 특히 안정막 전위가 크게 변화하며 ($[K^+]_o$ 의 증가에 의해), 막이 흥분시 upstroke velocity는 감소하고,

APD는 감소한다. 이와 같은 활동 전위의 변화에 영향을 주는 파라미터로는 크게 셋이 있다. 첫째 $[K^+]_o$ 의 농도 증가로 인해 나타나는 hyperkalemia, 둘째 $[ATP]_i$ 의 감소로 인해 발생하는 anoxia, 셋째 pH의 감소에 따른 asidosis이다. 본 연구에서는 hyperkalemia와 anoxia 현상을 L-R II 모델에 접목시켜 심근 허혈 현상을 시뮬레이션 한다.

3. 결과 및 고찰

본 연구에서는 L-R II 모델을 이용하여 먼저 정상 상태의 활동 전위를 구현시키고, 앞에서 언급한 파라미터들을 모델에 삽입하여 심근 허혈 현상을 C 언어로 구현하였다.

3.1 전기생리학적으로 acute ischemia에 영향을 주는 세 가지

가. $[K^+]_o$ 의 증가 (hyperkalemia)

$[K^+]_o$ 의 영향을 시뮬레이션 하기 위해서 $[K^+]_o$ 의 항이 포함된 식(2)를 이용하여 I_{K1} 을 계산한 후 최종적으로 표 2의 데이터값을 적용하여 그림5의 결과를 얻었다.

$$I_{K1} = \overline{G_{K1}} * K1_{\infty} * (V - E_{K1})$$

$$\overline{G_{K1}} = 0.75 * \sqrt{[K]_o / 5.4} \text{ mS/cm}^2$$

$$E_{K1} = (RT/F) * \ln([K]_o / [K]_i) \quad (2)$$

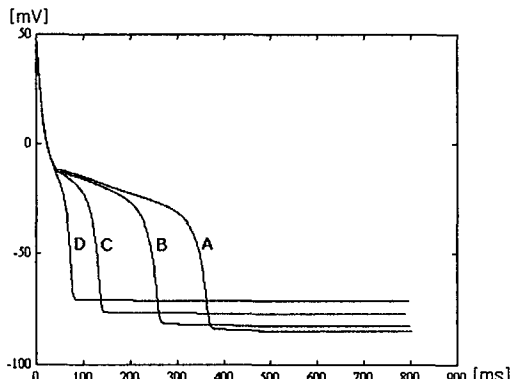


그림 5. $[K^+]_o$ 에 변화에 의한 활동 전위

곡선 A는 정상 활동 전위를 나타내며 곡선 B, C, D와 같이 $[K^+]_o$ 가 증가함에 따라 APD가 감소되며 안정막 전위가 상승됨을 보여준다. 이 결과는 Harris et al.^[8]의 제시된 결과와 유사하다.

표 2. $[K^+]_o$ 에 대한 활동 전위에서의 각 이온 농도값

농도값 (mmol/l)	$[K]_i$	$[K]_o$	$[Ca]_i$	$[Ca]_o$	$[ATP]_i$
A(정상상태)	145	5.4	0.12	1.8	5.5
B	145	6	0.8	3	5.5
C	145	7.5	0.5	1.8	5.5
D	145	9.5	0.5	1.8	5.5

나. anoxia와 metabolic blockade ($[ATP]_i$ 의 감소)

Anoxia란 허혈에 의해 세포 내부의 산소가 부족함에 따라 $[ATP]_i$ 가 감소하는 현상으로서 세포의 기능

저하 현상을 초래한다. 이 현상을 정량적으로 시뮬레이션한 식은 (3), (4)와 같으며 Thakor등에 의해 연구되었다.^[5]

$$I_{K-ATP} = \sigma g_o p_o f_{ATP} (V_m - E_{K-ATP}) \quad (3)$$

σ 는 채널의 밀도이고 g_o 는 unitary conductance이다. f_{ATP} 활성화된 K_{ATP} 채널의 fraction으로 정의된다.

$$P_{Ca(L)} = \frac{1}{1 + \left(\frac{k_{1/2}}{[ATP]_i}\right)^H} \quad (4)$$

I_{K-ATP} 는 ATP작용에 의해 영향받은 K_{ATP} 채널의 전류를 나타내며, $P_{Ca(L)}$ 은 ATP에 의한 Ca^{2+} 채널의 전류에 영향을 주는 인자로서 기존의 $I_{Ca(L)}$ 에 부분적으로 영향을 준다. $I_{Ca(L)}$ 의 감소와 I_{K-ATP} 수식을 L-R II 모델에 접목하여 보다 정확한 활동 전위 감소를 시뮬레이션 하였다.^[5]

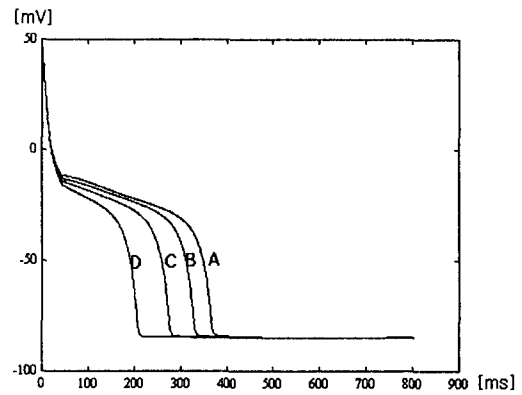


그림 6. $[ATP]_i$ 의 변화에 대한 활동 전위의 변화

표 3은 시뮬레이션시 파라미터 값이며 $[ATP]_i$ 가 감소할수록 anoxia가 심화되어 APD가 짧아짐을 볼 수 있다. 그러나 안정막 전위에는 영향을 주지 않는다.

표 3. $[ATP]_i$ 가 action potential에 미치는 영향으로 인한 이온 농도값

농도값 (mmol/l)	$[K]_i$	$[K]_o$	$[Ca]_i$	$[Ca]_o$	$[ATP]_i$
A(정상상태)	145	5.4	0.12	1.8	5.5
B	145	5.4	0.12	1.8	5
C	145	5.4	0.12	1.8	4.5
D	145	5.4	0.12	1.8	4

특히 식(3)의 f_{ATP} 는 ATP분자가 채널에 연결시에 I_{K-ATP} 에 영향을 주는 정도를 시뮬레이션 하기 위해 사용한 파라미터로서 표준 이온 농도일때, 식 (3)에서 $f_{ATP}=0.6\%$ 정도되면 활동 전위가 50%로 감소하게 된다.^[5]

다. 세포내부와 외부 $[K^+]_o$ 의 acidosis (pH의 감소)

심근 허혈 현상의 하나인 acidosis는 세포내부와 외부의 proton이 축적됨으로 발생한다. 특히 extracellular acidosis는 I_{Na} 의 감소 (양의 방향으로 3.4mV 이동)와 탈분극과 관계되는 $[K^+]_i$ (125mmol/L)을 감소시킨다. 반면 intracellular acidosis는 $I_{Ca(L)}$ 의 감소를

초래한다. 이와같은 acidosis에 의해 pH 6.5에서 I_{Na} , $I_{Ca(L)}$ 모두 25% 정도 inactivation 되는데 이부분은 정확한 생리학적 실험 데이터가 없어서 활동 전위 규명에 있어 앞으로 진행되어야 할 과제이다.

라. Hyperkalemia와 anoxia의 복합 특성 구현

본 연구에서는 심근 허혈에 큰 영향을 주는 hyperkalemia 와 anoxia의 복합 특성을 규명하기 위해 표 4와 같이 두 파라미터를 변화시키면서 활동 전위를 관찰하였다.

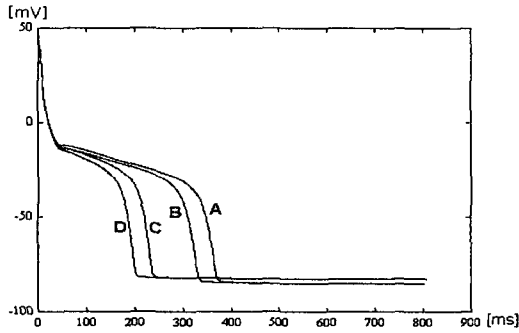


그림 7. Hyperkalemia와 anoxia의 복합적인 영향

A는 정상상태의 활동 전위 이고, B는 anoxia일때의 활동 전위로 안정막 전위는 변화없이 ATP 감소만을 볼 수 있다. C와 D는 hyperkalemia와 anoxia의 복합적인 영향을 구현한 것인데, 두가지 요인으로 인해 ATP 감소가 일어나고 hyperkalemia로 인해 안정막 전위가 상승하는 것을 관찰할 수 있는데 이는 실질적인 심근 허혈 현상과 유사한 결과이다.

표 4. Hyperkalemia와 anoxia의 복합적인 영향을 시뮬레이션하기 위해 사용한 파라미터값

농도값 (mmol/l)	$[K]_i$	$[K]_o$	$[Ca]_i$	$[Ca]_o$	$[ATP]_i$
A(정상상태)	145	5.4	0.12	1.8	5.5
B	145	5.4	0.8	3	5
C	145	6	0.5	1.8	5
D	145	6	0.5	1.8	4.5

시뮬레이션 연구를 통해 활동 전위 동안의 안정막 전압의 전기적 변화는 extracellular에 K^+ 의 축적으로 인해 일어남을 알 수 있었다. K^+ 의 축적은 심근 허혈 동안에 심근세포로부터 K^+ 방출에 의해 형성된다고 알려져 있다. [8] 따라서 활동 전위 감소에 영향을 주는 주된 요인은 time independent potassium current, (I_{K1})의 증가임을 알 수 있다. 그러나 심근 허혈 동안에 활동 전위가 짧아짐은 $[K^+]_o$ 의 증가만으로는 APD 감소를 만족시켜주지 못하므로 K_{ATP} 채널을 통한 I_{K-ATP} 를 첨가하여 보다 더 근접한 심근 허혈 현상을 구현할 수 있었다.

3.2 실제적 심근 허혈 현상 구현을 위한 방향 제시

본 연구에서 고려된 파라미터 이외에도 심근 허혈에 영향을 주는 여러 종류의 파라미터들이 연구되었다. 특히 심근 허혈 동안에 일어나는 세포내 ATP의 감소, free Mg^{++} 의 증가, catecholamine release등이 이온 전류에 미치는 영향[4], ATP와 또다른 이온 전

류간의 관계[5], acidosis(산성증)이 이온 전류에 미치는 영향, inward Ca^{++} channel을 통한 $[Mg^{++}]_i$ 및, $[Ca^{++}]$ 의 영향, Na^+ activated K^+ current와 free fatty acid activated K^+ current의 관계[8]등이 심근 허혈에 영향을 주기 때문에 이들의 영향을 정량적으로 수식화할 실제적인 심근 허혈 현상을 구현할 수 있을 것이다. 더 나아가 심근 경색 및 기타 부정맥에 대한 단일 심근 세포의 활동 전위 구현을 위한 각 이온 전류간의 관계를 규명하면 실질적인 세포의 활동 전위를 구현할 수 있을 것이다.

4. 결 론

본 논문에서는 L-R II 모델을 이용 단일 심근 세포에서의 심근 허혈 현상을 모델링 했다. 심근 허혈 현상의 요인은 세가지(hyperkalemia, acidosis, anoxia)로 분류될 수 있는데 이에대한 활동전위는 크기가 감소, 안정막 전위의 상승, APD의 감소 등으로 나타난다.

$[K^+]_o$ 이 증가하면 APD가 감소하고 안정막전위가 상승한 활동전위가 나타남을 알 수 있었다(hyperkalemia). 또한 L-R II 모델에 I_{K-ATP} 전류 공식을 첨가하여 $[ATP]_i$ 가 감소할수록 APD가 감소하는 현상을 관찰할 수 있다(anoxia). 그러나 심근 허혈 요인중 pH의 영향으로 인한 산성증(acidosis)은 생리학적 데이터의 부족으로 정량화 하지 못하였다. 앞으로 이에 대한 연구가 더욱 진행되어야 실제적인 심근 허혈 모델을 구현할 수 있을 것이다.

5. 참고 문헌

- [1] Robert Plonge and Roger C.Barr, *Bioelectricity (A quantitative approach)*
- [2] Beeler and Reuter, "Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers", *J.Physiol.*, 268, PP.177-210, 1977
- [3] Ching-hsing Luo and Yoram Rudy, "A model of the Ventricular Cardiac Action Potential", *Circ. Res.*, 68, 1501-1526, 1991
- [4] Luo and Rudy, "A dynamic model of the cardiac ventricular action potential", *Circ. Res.*, 74, 1097-1113, 1994
- [5] Thakor et al. "Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes", *Circ. Res.*, 79, 208-221, 1996
- [6] Shaw and Tudy, "Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia", *Circ. Res.*, 80, 124-138, 1997
- [7] Gettes LS, Cascio WE, "Effect of acute ischemia on Cardiac electrophysiology", *The Heart and Cardiovascular System*, 2021-2054, 1992
- [8] Michiel J. Tanse and Andre G. Kleber, "Electrophysiological Changes and Ventricular Arrhythmias in the Early Phase of Regional Myocardial Ischemia", *Circ. Res.*, 49, 1069-1081, 1981