



THEME 02

유체의 유동조건하에서의 세포의 반응

이 남 우 | 포스텍 기계공학과, 박사과정 | e-mail : nw1004@postech.ac.kr

박 재 성 | 포스텍 기계공학과 · 시스템생명공학부, 조교수 | e-mail : jpark@postech.ac.kr

이 글에서는 유체의 유동에 기인한 전단응력이 세포에 가해질 때 그 전단응력의 크기 및 세포의 종류에 따른 세포의 상태 변화를 관찰하는 연구 동향에 대하여 소개하고자 한다.

우리 몸은 다양한 기능 수행을 위하여 다양한 시스템을 가지고 있는데, 이 중 영양분과 산소를 공급하고 이산화탄소와 노폐물을 회수하는 순환계 시스템은 가장 필수적인 시스템이다. 이 시스템은 체내의 다른 시스템들과는 달리 정적으로 그 기능을 수행하는 것이 아니라 매분 약 5L 정도에 달하는 혈액이라는 매개물을 몸 전체로 돌리며 기능을 수행하고 있다. 즉, 혈액이라는 유체의 유동이 존재하는 상태에서 여러 물질의 전달이 이루어지고 있는 것이다. 순환계 시스템의 그 기능 자체의 중요성은 물론 최근 사망원인의 상위권을 차지하는 질병들의 대다수가 순환계 시스템의 고장으로 발생하고 있어, 유체의 유동 하에서 세포의 상태 변화나 물질 전달 정도를 연구하는 일은 순환계 시스템의 이해를 도모하는 것은 물론 최근 많은 사망을 유발하고 있는 순환계 시스템 관련 질병 치료에 대한 전략을 수립하는 데 있어 매우 중요하다.

우리 몸 안에서 이러한 순환계 시스템에 속해 혈액이라는 유체의 유동과 직접 맞닿아 있는 세포는 혈관 내피세포(Endothelial cell)가 유일하다. 혈관내피세포의 경우 혈액 유동에 직접 노출되어 있기 때문에 유체의 유동으로 인해 발생하는 전단응력(shear stress)을 체내에서 유일하게 받는 세포이기도 하다. 반면 일반적인 세포들은 혈관내피세포로 인하여 체내에서 유체의 유동에 직접 노출되는 경우는 없기 때문에 일반 세

포와 유체의 유동 간의 관계는 그간 연구 대상이 아니었다. 하지만 내분비계 질환의 치료 방법의 하나로 바이오 리액터(bio-reactor)라는 개념이 제시되면서, 리액터 내에서 내분비계열의 세포가 직접 혈액의 유동에 노출이 될 수 있기 때문에 이와 관련하여 유체 유동으로 인한 일반 세포의 상태 변화에 대한 연구 또한 이루어지고 있다. 최근에는 줄기세포에 대한 관심이 증대되면서, 유체 유동이 줄기세포의 분화에 어떠한 영향을 끼치는지에 대한 연구들도 이루어지고 있다.

유체의 유동이 있어야 정상적인 혈관내피세포

앞서 말했듯이 혈관내피세포는 우리 몸 안에서 유일하게 유체의 유동에 노출되어 있는 세포이지만 몸 안에 존재하는 혈관내피세포가 모두 다 똑같지는 않다. 우리 몸 안 순환계 시스템 내 혈관은 크게 동맥-모세혈관-정맥으로 나눌 수 있는데, 각 혈관은 그 구조와 기능에 따라 직경과 구조, 혈압, 혈류 속도가 다르며 이로 인해 발생하는 전단응력 또한 다르다(그림 1). 즉 어느 혈관에 위치한 혈관내피세포이냐에 따라 세포가 느끼는 유체의 압력과 유동 속도, 그로 인한 전단 응력에는 차이가 있으며 이로 인해 세포의 성질과 기능이 달라지게 된다.

체내 순환계 시스템의 혈관내피세포에 가해지는 전

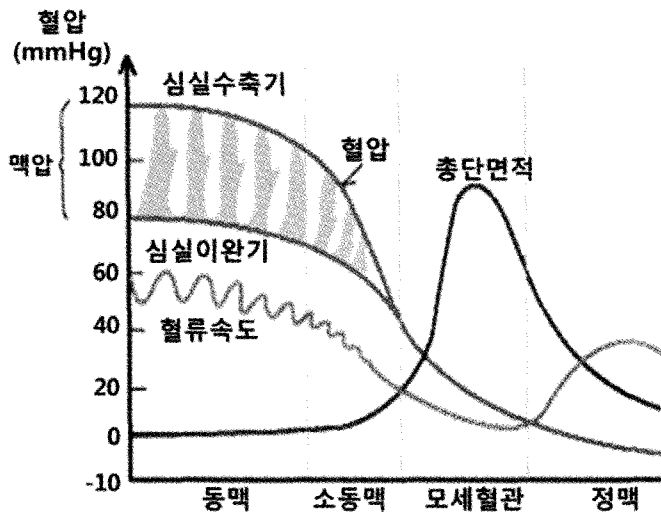


그림 1 혈관 부위별 혈압 및 혈류 속도, 총 단면적, 혈관 직경

표 1 혈관에 따른 혈류 속도 및 혈관 직경

혈관	혈류속도	혈관직경
동맥	평균 약 50cm/sec	평균 약 4~11mm
모세혈관	평균 약 0.5mm/sec	평균 약 8~20 μ m
정맥	평균 약 25cm/sec	평균 약 1.6~2.5mm

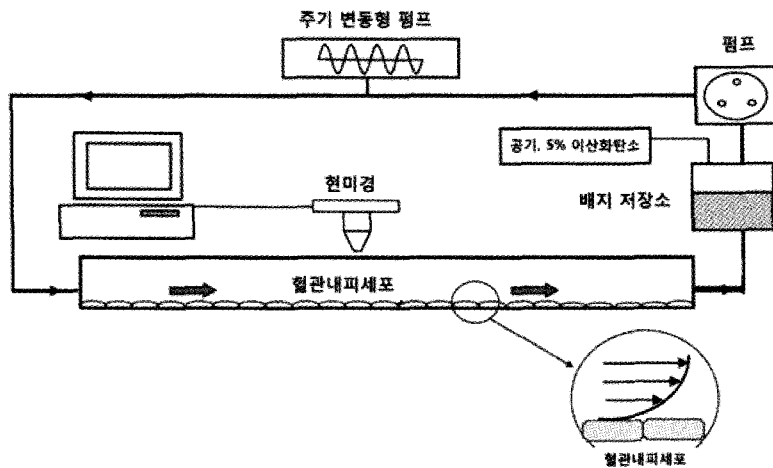


그림 2 유동에 기인한 전단응력에 대한 세포의 반응을 살펴볼 수 있는 실험장치

단 응력은 작게는 0.2dyne/cm²에서 크게는 40~50dyne/cm²에 이르며, 부분적으로는 100dyne/cm²

에 달하기도 한다. 이러한 전단응력은 혈관내피세포를 자극하여 mechanotransduction 효과를 유발, 세포마다 가해진 전단응력에 따라 그 기능이나 모습, 성질이 달라지게 만든다. 기본적으로 전단응력이 없는 경우에는 세포가 일정한 방향이 없이 자라지만 유동을 통해 2dyne/cm² 정도의 전단응력을 2~3시간 정도 가해 주면 α -actinin, myosin, actin과 같은 stress fiber들이 세포 중앙으로 정렬을 하게 되면서 세포의 형태도 유동 방향으로 길게 정렬된 형태를 띄게 된다. 하지만 모든 혈관내피세포가 정렬된 형태를 띄거나 stress fiber를 가지고 있는 것이 아니라 이 또한 그 종류와 위치에 따라 조금씩 다르게 나타난다. 예를 들면 정맥의 혈관내피세포의 경우에는 actin stress fiber는 가지고 있지 않지만 정렬된 형태를 띄고 있는 반면, 동맥 중 심방 근처에 전단응력이 적은 지역에 존재하는 혈관내피세포의 경우에는 actin fiber가 없는 것은 같지만 그 형태가 정렬된 형태가 아닌 원형을 띄고 있다.

전단응력은 혈관내피세포의 형태뿐만 아니라 그 기능수행에도 막대한 영향을 끼치는데 이를 검증하고자 그림 2와 같이 체외에서 유체의 유동을 통해 혈관내피세포에 전단응력을 가해줄 수 있는 실험장치가 개발되었으며, 이를 바탕으로 혈관내피세포에

작용하는 전단응력은 혈관내피세포 자체의 물질 투과율과 음세포작용 (pinocytosis), 세포이물흡수

표 2 전단응력 변화에 따른 혈관내피세포에서 생성되는 단백질 변화

단응력	증가	감소
혈관수축/이완	Endothelin-1, Nitric oxide, Prostacyclin, Histamine, Renin	Endothelin-1
분비 단백질(cytokine)	Transforming growth factor- β 1, Platelet derived growth factor	Erythropoietin

표 3 전단응력에 따른 혈관내피세포의 기능 변화

기능	현상
투과율	전단응력이 클수록 증대(알부민의 경우 1dyne/cm ² 에서 4배, 10dyne/cm ² 에서 10배 증가)
음세포작용 (Pinocytosis)	전단응력이 클수록 증대/주기적인 전단응력의 변화(15분 간격)에서도 증대 → 운동과 같은 급격한 환경변화에서 혈관내피세포의 항상성 유지에 기여
세포이물흡수 (endocytosis)	전단응력이 클수록 증대
동맥경화증	ex) 동맥경화의 원인 물질인 Low density lipoprotein(LDL)을 높은 전단응력(30dyne/cm ²)에서 LDL의 혈관부착 정도 증대 지속적인 전단응력은 기계적으로 깎인 혈관을 복구 중인 혈관내피세포의 DNA 생성을 향상시키며, 좀 더 높은 전단응력은 smooth muscle cell의 분화를 막음. → 이를 통해 동맥 경화의 시작 지점의 발생 가능성 줄어듦.
혈관벽 복구	낮은 전단응력상태에서는 피브린(fibrin)이 많은 혈전을 형성시키며, 30dyne/cm ² 이상의 높은 전단 응력에서는 피브린에 의한 혈전 형성을 떨어뜨림.
세포 부착	높은 전단응력에서는 CD11, CD18와 같은 부착 당단백질(adherence glycoprotein)에 의해 부착되는 백혈구 같은 경우에는 그 부착빈도가 줄어들지만, 암세포의 경우에는 그 반대로 증가함.

(endocytosis)에 영향을 끼치는 것뿐만이 아니라 백혈구(leukocyte)와 같은 혈액 내 세포의 혈관벽 부착 정도와 죽상동맥경화증(atherosclerosis)과 같은 혈관성 질병, 세포벽에 상처가 발생하였을 때의 혈전(thrombus) 형성, 혈관 수축과 이완 등과 같은 전반적인 순환계 시스템의 기능 수행에도 큰 영향을 주고 있다는 사실들이 밝혀졌다.(표 2, 3 참조)

최근에는 미세유체장치 시스템을 이용하여 체내의 순환계시스템을 좀 더 모사할 수 있게 되면서, 기존과 같이 단순히 혈관내피세포에 가해지는 전단응력의 변화에 대한 변화만을 살펴보는 것이 아니라 실제 생체 내부에서의 혈액과 유사한 유속을 구현하였을 때의 세포의 상태, 기능 변화를 볼 수 있게 되었다. 또한 유체 내에 존재하는 물질의 농도에 따른 반응이나 혈관내피세포의 종류에 따라 같은 전단응력, 유속 조건 하

에서 반응의 차이 또한 쉽게 볼 수 있게 되었다. 이러한 미세유체장치 시스템과 같이 체내의 순환계 시스템을 모사한 유체의 유동이 존재하는 상태에서의 혈관내피세포 연구는 체내 혈관내피세포의 과학적 이해를 위해서는 물론 동맥 경화증과 같은 순환계 시스템의 질병의 이해 및 치료 연구에도 아주 중요한 연구자료로 활용될 수 있기 때문에 앞으로도 지속적이고 활발한 연구가 이루어질 것으로 예상된다.

유체의 유동에 따른 간세포와 줄기세포의 반응

앞서 언급한 것처럼 혈관내피세포를 제외한 나머지 세포들은 생체 내에서 유체의 유동에 노출되어 있지 않기 때문에, 유체의 유동에 기인한 전단응력이 대부분 부정적인 영향을 끼치게 된다. 물론 전단응력이 줄

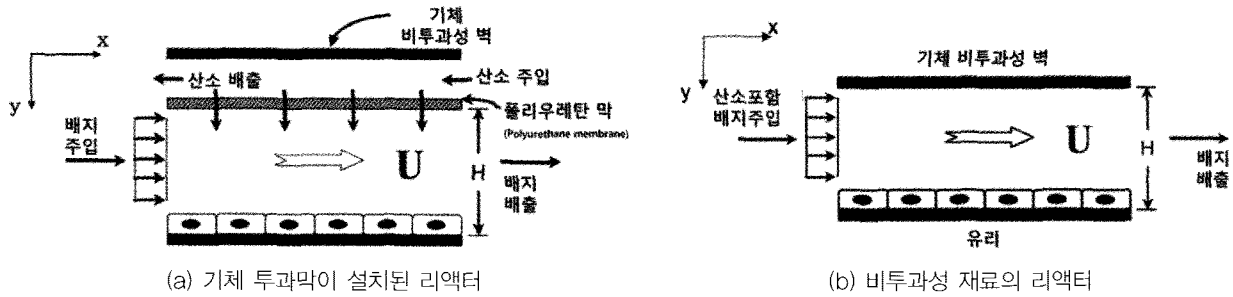


그림 3 유체의 유동에 기인한 전단응력에 따른 간세포의 상태 변화를 보기 위한 리액터 개략도

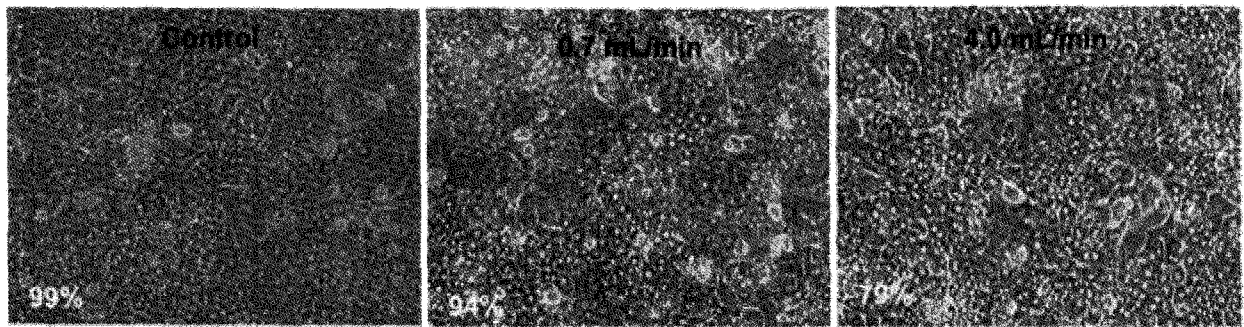


그림 4 유체의 유동 속도에 따른 간세포의 생존율. 유속의 크기에 따라서 전단 응력의 크기가 커지며 큰 유속일수록 생존율이 떨어지는 것을 알 수 있음

기세포의 골 및 근육 등 분화를 촉진시키는 등 주로 중 배엽에서 유래된 세포에 대해서는 전단 응력을 포함한 기계적인 응력이 세포의 분화에 긍정적인 영향을 주는 경우도 존재하지만 기타 대다수의 일반 세포들은 전단응력에 매우 취약한 것으로 알려져 있다.

내배엽 유래의 세포는 단순히 기계적인 지지나 조직을 유지하는 것뿐만 아니라 생화학적 반응을 담당하는 경우가 많기 때문에, 기계적인 응력에 대한 이들의 반응을 관찰하는 것은 보다 복잡하다. 일례로 대표적인 내배엽 유래 세포인 간세포의 경우 기계적인 특성 이외에 산소 및 영양분의 공급이 매우 중요한데, 특히 산소의 농도는 세포의 생사뿐 아니라 기능에도 매우 중요한 영향을 끼치는 요소이다. 따라서 간세포의 경우, 유체의 유동에 기인한 전단응력에 대한 반응을 관찰하기 위해서는 물질 공급의 문제와 전단 응력

에 대한 문제를 분리하여 실험을 수행해야 하며, 이를 위해 그림 3과 같은 리액터가 사용되었다. 그림 3(a)와 (b)에서 채널의 높이는 정해져 있기 때문에 유속에 따라서만 전단응력이 변화하게 되고, 이에 따른 세포의 변화를 관찰 할 수 있다. 그림 3(a)에서는 산소의 공급 및 이산화 탄소의 배출이 유속에 영향을 받지 않게 하기 위하여 리액터 윗면에 기체가 통과 할 수 있는 폴리우레탄 투과막을 설치하였다. 반면에 그림 3(b)는 폴리우레탄 투과막이 없는 이유로 유속을 바꿀 시 전단응력뿐만 아니라 산소 공급 및 이산화탄소 배출이 유동에 따른 대류의 영향을 받게 되어서 전단응력 이외에 산소 공급 및 이산화탄소 배출 정도에 따른 세포의 반응이 합쳐지기 때문에 전단응력에 대한 영향만을 관찰 할 수 없다.

그림 3(a)의 리액터를 이용하여 간세포의 전단응력

에 대한 반응을 관찰한 경우, 그림 4와 같이 유속이 증가함에 따라서 간세포의 생존율이 감소함을 알 수 있다. 즉, 내배엽 유래의 간세포의 경우 전단 응력이 세포에 손상을 줄 수 있다는 것을 보여준다. 이 실험을 통해, 간세포가 손상을 입지 않는 유체의 유속에 기인한 최대의 전단응력을 찾을 수 있었는데, 약 0.5 dyne/cm^2 이하의 전단 응력에서는 세포의 괴사가 관찰 되지 않았다. 이를 통하여 간세포를 이용한 바이오 리액터를 설계, 제작할 경우 유체의 유동으로 인해 발생할 수 있는 전단 응력이 0.5 dyne/cm^2 이하로 세포에 가해지게끔 해야 한다는 사실들을 밝혀낼 수 있었다. 또한 이러한 연구는 최근에 많은 연구가 진행된 혈관내피세포의 반응과는 다른 반응으로서 이는 세포의 특성에 따라서 전단응력의 영향이 상반될 수 있다는 사실을 암시한다.

최근에는 줄기세포에 대한 많은 연구에서도 기계적 인 응력으로 인한 세포의 분화 방향 및 정도에 대한 연구가 이루어지고 있는데, 이는 주로 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)에 한하여 연구가 진행되고 있다. 그 이유는 중간엽줄기세포의 경우 그 유래가 중배엽이고, 이것에서 유래된 세포들은 유체의 유동에

의한 전단응력과 같은 기계적 자극에 의한 손상을 입지 않고 오히려 긍정적으로 반응을 할 것으로 기대되기 때문이며, 실제로 많은 실험 결과들이 이를 뒷받침해 주고 있다. 그렇다면 배아줄기 세포는 유체의 유동에 의한 전단응력과 같은 기계적 자극에 어떻게 반응할까? 아마도 필자의 의견으로는 배아줄기 세포가 분화되기 전에 기계적 응력에 의해 먼저 세포가 손상을 먼저 입게 될 것이기 때문에 이를 확인하기가 매우 까다로울 듯이 보인다.

유체의 유동에 기인한 전단응력이 세포에 가해질 경우 이에 따라 생물학적인 반응의 차이가 발생한다는 사실은 매우 흥미로운 일이다. 그리고 세포의 종류에 따라서 그 반응에는 차이가 있고 응력의 크기에 따라서 손상이 있을 수도 있다. 이러한 현상에 대한 이해와 연구는 향후 조직공학, 바이오 리액터 설계, 대사공학, 세포생물학 등 다양한 연구 분야의 새로운 전기를 마련할 수 있을 것이라 생각되며, 이를 위해서는 기계공학 분야의 역할이 크게 중요할 것으로 기대된다.



기계 용어해설

다판 클러치(Multiple Disc Clutch)

석면과 가는 금속선으로 짜서 플라스틱으로 굳힌 마찰판을 여러 장 엇갈리게 겹쳐 판면에 압력을 가할 때에 발생하는 마찰로 토크를 전달하는 클러치.

뉴세라믹(Neutron Ceramics)

불순물을 함유하고 그 함유량도 일정하지 않은 천연광물 원료를 화학적으로 조정해서 제품의 순도를 높이기도 하고 필요한 첨가물을 넣어 희망하는 재료의 특성을 갖추게 한 세라믹.

다중 연료기관(Multi-fuel Engine)

알코올, 경유, 식물유 등 조금 성질이 달라도 연소가 잘 되므로 여러 가지 연료를 써서 운전할 수 있는 기관.

다익 송풍기(Multiblade Blower)

날개차는 앞쪽을 향해 있고, 지름 방향으로 짧고 폭이 넓은 다수의 날개가 있어 환기용으로 적합한 원심송풍기의 일종.