심장 피지옴 : 심장의 전기생리 및 역학적 응용

임기무* · 심은보** · 나탈리아 트라야노바**

Cardiac Physiome : Applications to Cardiac Electrophysiology and Electromechanics

Ki Moo Lim*, Eun Bo Shim**, Natalia N. Trayanova***

Abstract : Recent developments in cardiac physiome model begin to provide physiologically and clinically important results. We introduce the structure of cardiac electro-mechanics model and two in-silico applications which have been done by using the model. From cell to organ, cardiac phsiome model was implemented by applying the mathematical formula of cellular membrane kinetics, myofilament dynmaics, electrical conduction, and stress equilibrium in continuum mechanics point of view. First, we investigated the proarrhythmic effect of V241F KCNQ1 mutation in human atrium using the electrophysiological model of human atrium under fibrosis condition. KCNQ1 V241F mutation proceeded atrial fibrillation under more than 10% fibrotic condition. Second, we predicted ventricular assist device did not reduce ventricular load under aortic regurgitation condition, while reduced with 40% of ATP consumption under mitral regurgitation condition. A cardiac physiome model is expected to be used more widely as tool for unveiling mechanism of physiological phenomena and predicting cardiac diseases which is impossible to measure due to the limitation of measuring technology.

1. 서 론

심장은 혈액순환을 통해 생명을 유지시키는 인체에 없어서는 안 될 필수적인 내부 장기이다. 최근 세포생물학 및 분자생물학의 급속한 발전이 미시수준에서의 심장의 구조 및 기능에 대한 우리[9]의 이해도를 현저히 성숙시켰지만, 장기수준에서의 복합된 심장기능에 대한 이해로의 귀납적 예측은 한계가 있었다. 이를 해결하기위해 수치 해석적 계산기술을 이용해 세포 및 분자수준 현상들을 수학적으로 통합함으로써, 장기수준에서의 현상을 더 정확하게 예측하는 심장 피지옴 연구가 탄생하였다[1]. 본 연구에서는 심장 피지옴연구의 일환으로 심장의 전기생리 및 역학적 모델 개발 및 이의 응용사례를 제시하고자 한다.

본 연구의 목적은 첨단 컴퓨팅자원을 이용하여 부정맥 또는 심부전 환자에게서 나타나는 심근조직의 전기-역학적 장애의 근본적인 기전을 밝히고, 이러한 장애의 치료를 위해 더 나은 방법론을 개발하는 것이다. 의학(Medicine)과 생물학 (Biology)적 실험을 통해 밝혀진 정성적인 사실과 원리를 공학(Engineering)적인 방법으로 수학적 공식화하여 실험적 방법으로 예측하기 힘든 정량적 결과들을 첨단 클러스터 컴퓨터를 이용하여 수치적으로 계산하는 융합학문으로써, 대표적인 의공학 (Biomedical Engineering) 의 연구분야라 할 수 있다.

2. 본 론

본 연구를 수행하기 위해 심장의 전기생리학 및 역학적 기전을 공학적인 관점에서 이해를 해야 한다. 알려진 심장의 생리학적 현상과 원리를 전기장(Electric Field)이론과 뉴턴역학(Newtonian Mechanics)적 접근방법에 의한 고체역학 (Solid Mechanics) 및 유체역학 (Fluid Dynamics), 열역학(Thermodynamics)적 이론에 기반하여 수학적 모델을 만든다. 구성된 수학적 모델

* 금오공과대학교 메디컬it융합공학과
** 강원대학교 기계의용공학과
*** 존스홉킨스 대학교 의용생체공학과

은 미분방정식(Differential equations)의 형태로 표현이 되며, 이 미분방정식을 수치해석 적인 기법(Numerical method)을 이용해서 다양한 환경적 조건에 따른 정량적 결과들을 도출한다. 즉, 생체내 (in vivo) 또는 생체외(ex vivo) 실험, 시험관실험 (in vitro) 과 같이 전통적인 생물학적 실험으로는 현실적으로 불가능한 다양한 실험들을 첨단컴퓨터를 통해 (in silico) 가상적으로 실험할수 있는 시스템을 구축하고, 이를 통해 중요한 생물학적/생리학적 문제들을 해결하고자 한다. 모델 개발에 대한 세부적인 절차 및 방법은 본 연구그룹의 선행수행 논문[(2)]에 설명이 되어있다.

3. 결 론

3.1 유전적 요인에 의한 심장 부정맥의 예측

기창석 등의 연구그룹에 의해 임상적으로 관찰된 KCNQ1 V241F 돌연변이와 심장 부정맥의 상관관계의 기전을 밝히기 위해 전기생리학적 In silico 실험이 수행되었다 (Fig. 1). 섬유증이 없는 정상 심장에서 KCNQ1 돌연변이성 심장세동 현상이 관찰이 되지 않았지만, 섬유증이 진행된 심장에서는 돌연변이성 세동 현상이 관찰이 되는 것을 확인하였다 (10% 이상의 섬유증 조직에서 spiral-breakup이 관찰되었음).

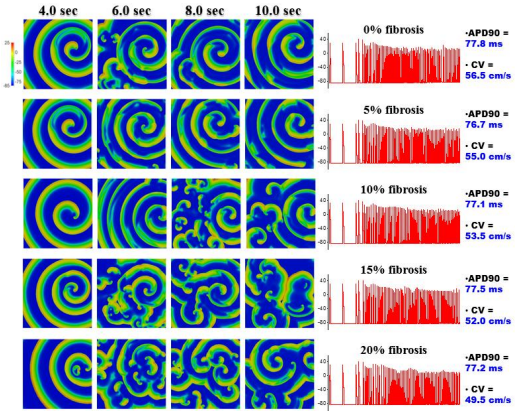

Fig. 1 Transmural distribution of ATP consumption rate (a). Comparison of entire ATP consumption through one pumping cycle between control and LVAD groups under various AR conditions (b) and MR conditions (c).

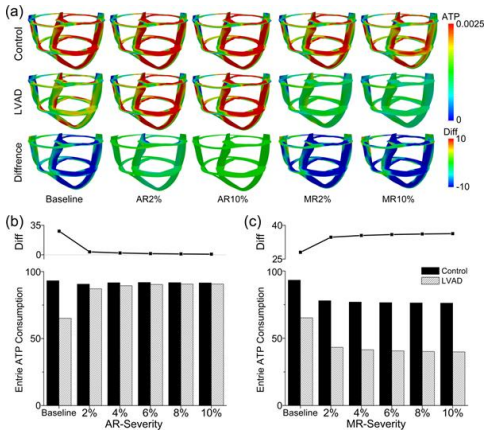

Fig. 2 Transmural distribution of ATP consumption rate (a). Comparison of entire ATP consumption through one pumping cycle between control and LVAD groups under various AR conditions (b) and MR conditions (c). AR, aortic regurgitation; MR, mitral regurgitation

3.2 판막부전이 심실보조장치의 기능에 미치는 영향 예측

심장의 역학적 수축 모델을 통해 다양한 판막부전 중증도 에 따른 수축성 에너지 소모율 (Cross-bridge sliding에서 소모되는 ATP 소모율)을 좌심실보조장치 치료군과 대조군에 대해서 계산하였다 (Fig. 1(a)). 심실 전체에 대해 한주기 동안 에너지 소모율을 더한 결과를 보았을 때, 대동맥 판막부전의 경우에는 좌심실보조장치에 의한 에너지 소모 감소가 거의 관찰되지 않았으며 (Fig 2(b)), 방실판막 부전의 경우에는 좌심실보조장치에 의한 에너지 소모 감소가 현저하게 나타남을 알수 있다 (Fig 3(c)). 10%의 판막부전조건에서 에너시 소모가 60%로 감소하였다. 위의 두 사례와 같이 임상에서 관찰된 생리학적 현상의 기전을 밝히기 위한 도구로써, 또는 in-vivo 나 in-vitro에서 측정하기에 불가능한 실험을 수학적 방법으로 예측하는 도구로써, 심장 피지옴 모델은 심장질환 연구에 많은 활용이 기대된다. 더불어 수학적 모델에 대한 실험적 검증 또한 지속적으로 병행되어야 할 것이다.

후 기

본 연구는 미래창조과학부 정보통신기술진흥센터의 ICT융합 고급인력과정 지원사업(IITP-2015-H8601-15-1011)에 의해 수행되었음.

참고 문헌

(1) Hunter PJ et. al., 2003, “Integration from proteins to organs: the physiome project,” Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4:237~243.
(2) Lim KM et. al. 2012, "Comparison of the effects of continuous and pulsatiole left ventricular assist devices on ventricular unloading using a cardiac electromechanics model," JPS, 62(1):11~9.
(3) Ki et. al. 2014, "A KCNQ1 mutation causes age-dependant bradycardia and persistent atrial fibrillation," EJP, 466(3):529~40.