

심근세포에서 전위의존성나트륨이온통로의 전압-전류특성연구

리정심, 김정식

최근 인류의 많은 유전질환들이 각종 이온통로의 기능장애로부터 생기는 질병들이라는 것이 밝혀지고 있으며 모형적연구나 실험적연구에서 이온통로를 연구대상으로 하는 경향이 날로 우세해지고 있다.[1-5] 심근을 비롯하여 세포막에 존재하는 이온통로는 이온의 류입과 류출을 조절하며 이를 통하여 세포활동을 조종하고 시각, 촉각, 미각 그리고 기억의 형성과 같은 모든 기능수행에서 결정적역할을 수행한다.

우리는 심근세포막에 존재하는 나트륨이온통로의 분자적구조와 그 활동전위발생의 구체적인 특성을 보다 정확히 반영할수 있는 한가지 모형을 제기하고 전압-전류특성을 연구하였다.

1. 기초리론 및 문제설정

1950년대 호쥬깰과 학슬리에 의하여 처음으로 신경세포의 동작전위를 모형화한 방정식이 나왔다.[1] 그들은 나트륨이온통로에 3개의 활성화문과 1개의 비활성화문이 있다고 보고 그것이 다 열릴 때에만 나트륨이온이 세포밖에서 세포안으로 들어올수 있으며 동작전위가 형성되기 시작한다고 보았다.

활성화문이 열릴 확률을 m , 비활성화문이 열릴 확률을 h 라고 하면 나트륨전류는 다음 식으로 표시된다.

$$I_{Na} = \bar{g}m^3h(V - E_{Na}) \quad (1)$$

최근에 연구된 LR II (Luo-Rudy II) 모형에서는 식 (1)에 다른 한가지 항이 더 첨부되는데 이 항은 h 문이 일단 불활성화된 후로는 막전위가 $-90mV$ 로 떨어질 때까지 다시 열리지 않는 특성을 반영하고 있다.[1] 나트륨이온통로에 대한 최근의 연구에서 주목되고있는 문제의 하나는 그것의 분자적구조가 밝혀지면서 m 문을 3개로 볼수 없다는 주장이 제기되고있는 것이다.[3, 4] 심근세포의 나트륨이온통로는 1개의 α 아단위와 여러개의 β 아단위로 구성되어 있는데 여기서 전압감수기는 α 아단위에 있다. α 아단위는 4개의 막관통도메인구조를 가지고 있으며 매 도메인은 $S_1 \sim S_6$ 의 6개 막관통단편을 가지고 있다. 매 도메인의 S_5-S_6 사이에 있는 P구역은 서로 모여 통로를 이루고 S_4 부분의 +전하가 전압감수성에서 기본역할을 수행한다. 또한 도메인 III의 S_6 과 도메인 IV의 S_1 사이에 있는 아미노산배열이 h 문으로 되는데 여기서 통로의 문으로 작용하는것은 4개의 아미노산들인 이소로이신, 페닐알라닌, 메티오닌, 트레오닌(IFMT)이다.[1-3]

나트륨이온통로에 대한 연구에서 다음으로 주목되고있는 문제점은 일부 모형들이 그 흥분의 비가역성을 충분히 반영하지 못하고있다는것이다.

안정상태에서 막전도성은 기본적으로 칼륨통로에 의하여 생긴다. 그러나 세포가 -65mV 의 턱값에 거의 이르면 막의 나트륨통로가 순식간에 열린다. 세포밖의 Na^+ 농도($\sim 140\text{mmol/L}$)는 세포안($\sim 10\text{mmol/L}$)보다 훨씬 크며 나트륨전도성이 갑자기 증가할 때 막사이의 큰 Na^+ 농도구배는 세포안으로 이온들을 들여보내어 나트륨전류를 일으킨다.

나트륨이온이 $+$ 를 띠고있으므로 막에서는 탈분극이 일어나며 동작전위의 시작부 즉 0상이 형성된다. 사실 0상에서 세포는 Na^+ 를 투과시키므로 막전위는 일시적으로 $+$ 를 띠면서 나트륨의 네른스트전위(V_{Na})에로 다가간다.($+40\text{mV}$) 그러나 이때 나트륨을 투과시키는 시간은 매우 짧다. 수ms의 시간이 지난 후 나트륨통로는 비전도성상태로 되어 막전위는 나트륨평형전위에 이르지 못하지만 거의 $+20\text{mV}$ 에 이르며 재분극이 시작된다.

탈분극이 시작될 때 나트륨통로의 m 문이 열리며 재분극이 시작될 때에는 h 문이 닫힌다. 또한 다시 막전위가 $-70\sim -80\text{mV}$ 로 낮아지면 m 문은 닫히고 그 다음 h 문이 열린다.

이로부터 우리는 호주진-학슬리모형과 기타 모형들과는 달리 m 문과 h 문이 독립적인 것이 아니라 서로 련관되어 작용한다고 보고 Na통로의 전압-전류특성을 연구하였다.

2. 나트륨통로의 전위의존성모형과 전압-전류특성

먼저 심근세포의 나트륨통로에 대한 분자구조연구에 기초하여 그것이 1개의 활성화문과 1개의 비활성화문을 가지고있으며 이것이 다 열리는 경우에만 전류가 흐른다고 보면 나트륨통로의 상태를 다음과 같이 4가지로 구분할수 있다.(그림 1)

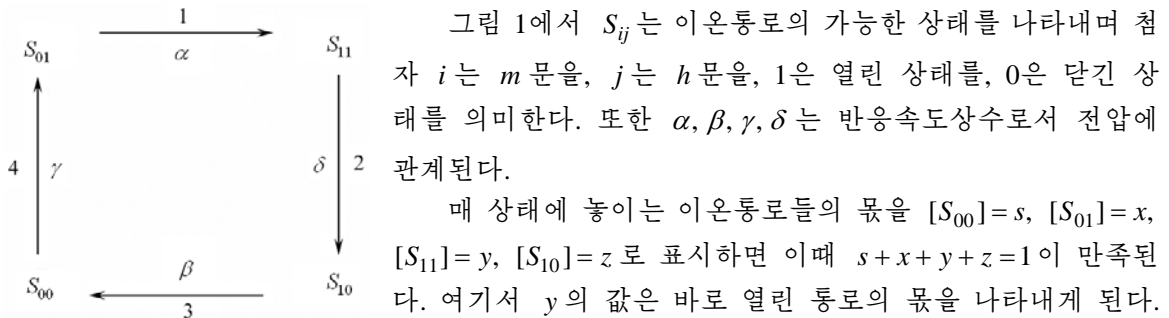


그림 1. 나트륨통로의 상태변화모형

한편 질량작용의 법칙으로부터 다음과 같은 3개의 미분방정식이 얻어진다.

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \gamma s - \alpha x \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha x - \delta y \\ \frac{dz}{dt} &= \delta y - \beta z \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

전위의존성만을 연구하기 위하여 $\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = \frac{dz}{dt} = 0$ 의 정상상태를 가정하면 이때 $\alpha x = \delta y = \beta z = \gamma s$ 가 성립한다.

그러면 열린 통로의 몫은 다음과 같다.

$$y = \frac{1}{\frac{\alpha}{\delta} + \frac{\beta}{\delta} + \frac{\gamma}{\delta} + 1} \quad (3)$$

한편 4가지 상태들의 자유에너지를 차는 다음과 같다.[1]

$$\begin{aligned} \Delta G_1 &= \Delta G_1^0 + RT \ln \frac{y}{x} + a_1 FV \\ \Delta G_2 &= \Delta G_2^0 + RT \ln \frac{z}{y} + a_2 FV \\ \Delta G_3 &= \Delta G_3^0 + RT \ln \frac{s}{z} + a_3 FV \\ \Delta G_4 &= \Delta G_4^0 + RT \ln \frac{x}{s} + a_4 FV \end{aligned} \quad (4)$$

여기서 a_i 는 막우에서 전하의 이동과 관련된 상수, F , V 는 각각 패라데이상수와 막전위이다.

식 (4)로부터 반응속도상수비를 유도하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{\delta} = \frac{y}{x} &= \exp\left(-\frac{\Delta G_1^0 + a_1 FV}{RT}\right) = K_1 \exp(-b_1 V) \\ \frac{\delta}{\beta} = \frac{z}{y} &= \exp\left(-\frac{\Delta G_2^0 + a_2 FV}{RT}\right) = K_2 \exp(-b_2 V) \\ \frac{\beta}{\gamma} = \frac{s}{z} &= \exp\left(-\frac{\Delta G_3^0 + a_3 FV}{RT}\right) = K_3 \exp(-b_3 V) \\ \frac{\gamma}{\alpha} = \frac{x}{s} &= \exp\left(-\frac{\Delta G_4^0 + a_4 FV}{RT}\right) = K_4 \exp(-b_4 V) \end{aligned} \quad (5)$$

여기서 $K_i = \exp\left(-\frac{\Delta G_i^0}{RT}\right)$, $b_i = \frac{a_i F}{RT}$ 이다.

또한 $\Delta G_1^0 + \Delta G_2^0 + \Delta G_3^0 + \Delta G_4^0 = 0$ 이므로 $K_1 K_2 K_3 K_4 = 1$ 이고 $b_1 + b_2 + b_3 + b_4 = 0$ 이다.

식 (5)를 식 (3)에 넣으면 열린 상태에 있는 이온통로의 몫은 다음과 같다.

$$y = \frac{1}{\frac{\alpha}{\delta} + \frac{\beta}{\delta} + \frac{\gamma}{\delta} + 1} = \frac{1}{1 + K_1 \exp(-b_1 V) + \frac{1}{K_2} \exp(b_2 V) + \frac{1}{K_2 K_3} \exp((b_2 + b_3)V)} \quad (6)$$

이 값은 세포에서 나트륨이온의 전체적인 전도성을 결정하는 량으로 된다.

따라서 나트륨전류는 다음과 같이 표시된다.

$$I_{Na} = g_0 y (V - E_{Na}) \quad (7)$$

여기서 E_{Na} 는 나트륨이온의 네른스트전위로서 68mV의 값을 가진다.

우리의 모형에서는 이온통로들의 상태변화에 대응하는 반응의 속도상수비가 막전위에 의존한다고 보았다.

표. 파라미터값	
파라미터	값
K_1	$4.71 \cdot 10^{-3}$
K_2	$5.69 \cdot 10^{-5}$
K_3	9.59
b_1	$2.64 \cdot 10^{-1}/\text{mV}$
b_2	$2.67 \cdot 10^{-1}/\text{mV}$
b_3	$-2.54 \cdot 10^{-1}/\text{mV}$
g_0	$2.32 \cdot 10^{-5}\text{S}$

식 (6)의 파라미터값들이 결정되면 식 (7)로부터 나트륨 이온통로의 전압-전류관계를 연구할수 있다.

MATLAB의 Curve Fitting도구를 리용하여 계산된 파라메터 값들은 표와 같다.

또한 전압-전류특성에 대한 실험측정값과 모형계산값은 그림 3과 같다.

추정된 파라메터값을 리용하면 $K_4 = 3.89 \times 10^5$, $b_4 = -0.277/\text{mV}$ 을 얻을수 있다.

한편 전위의존성나트륨통로의 상태변화는 전압이 높아질 때에는 그림 1의 1, 2과정($b_1, b_2 > 0$)을, 전압이 낮아질 때에는 3, 4과정($b_1, b_2 > 0$)을 따라 진행된다고 결론할수 있다. 다시말하여 전압이 -60mV에서 0mV로 높아질 때에는 m문이 열리고 h문이 닫기는 과정이 진행되며 다시 0mV에서 -60mV로 낮아질 때에는 m문도 닫기고 다음 h문이 열리는 과정이 진행된다.

심근세포에서 전위의존성나트륨이온통로의 전압-전류특성곡선은 그림 2와 같다.

또한 심근세포에서 전위의존성나트륨이온통로의 전압-전류관계는 다음식으로 모형화할수 있다.

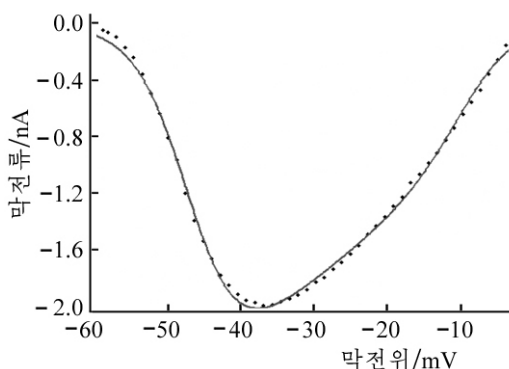


그림 2. 심근세포에서 나트륨이온통로의 전압-전류특성
실선—모형의 계산값, 점선—측정값

$$I = \frac{2.32 \times 10^{-5}(V - 0.068)}{1 + 4.71 \times 10^{-3} \exp(-0.264V) + 1.76 \times 10^4 \exp(0.267V) + 1.83 \times 10^3 \exp(1.33 \times 10^{-2}V)} \quad (8)$$

참 고 문 헌

- [1] F. Yu et al.; Genome Biology, 4, 3, 1, 2003.
- [2] K. Goldin; Current Opinion in Neurobiology, 13, 284, 2003.
- [3] H. Yang et al.; Biophysical Journal, 102, 1815, 2003.
- [4] J. Jalife; Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician, Wiley-Blackwell, 43~71, 2009.
- [5] B. Kogan; Introduction to Computational Cardiology, Springer, 78~95, 2010.

주체103(2014)년 11월 5일 원고접수

Current-Voltage Relationship of Voltage-Dependent Sodium Ion Channel in Cardiac Cells

Ri Jong Sim, Kim Jong Sik

Sodium ion channel in cardiac cells has m and h gate, which initiate the active potential.

We studied the current-voltage relationship of voltage-dependent sodium ion channel in cardiac cells and simulated as follows.

$$I = \frac{2.32 \times 10^{-5} (V - 0.068)}{1 + 4.71 \times 10^{-3} \exp(-0.264V) + 1.76 \times 10^4 \exp(0.267V) + 1.83 \times 10^3 \exp(1.33 \times 10^{-2}V)}$$

Key words: sodium ion channel, cardiac cell