

Systems biology and engineering (SBE)

임영일

CAPEC, Department of Chemical Engineering,
 Technical University of Denmark, DK-2800 Lyngby, Denmark
 Phone: +45 4525 2804, Fax: +45 4593 2906, Email: lim@kt.dtu.dk

4. 유기체의 조직/기관 모사 (tissue/organ simulation)

The Genome Project 는 인간 유전자의 염기서열을 밝혀내는 쾌거를 이루어내었으며, 이들 유전자로부터 발현되는 단백질들이 어떻게 유기체의 세포, 조직, 기관에서 기능적으로 작용하는지에 대한 연구는 현재 post-genome 시대에 핵심으로 자리잡고 있다.

유전체 (genome) 에서 발현되는 여러 분자들은 어떤 세포, 조직 또는 기관을 형성하기위해 어떤 구조체 (morphome) 를 갖게 되며, 이 구조체에서 특정 기능을 수행한다. 유기체내에서 생체적 기능 수행에 대한 연구 (physiome) 는 따라서 유전자 또는 분자 수준에서부터 조직/기관/유기체로의 체계적으로 이해하는 것이다. 약물의 전달과정과 이들이 신체에 미치는 영향, 외부 환경변화에 따른 신체 특정부위의 대응 그리고 특정 유전자가 특정 조직/기관에 미치는 영향을 예측하기 위한 수학적 모델링에 관하여 본 장에서는 The Physiome Project (<http://www.physiome.org/>) 그리고 The Cardiome Project 를 바탕으로 살펴보고, 심장근육 조직에 대한 모사에 대하여 구체적으로 알아본다.

Keywords: Physiome, Cardiome, Bioenergetic system modeling, Blood-tissue modeling.

4.1 The Physiome Project and The Cardiome Project

1997 년 한 국제학회에서 발기된 국제 공동 과제인 The Physiome Project (<http://www.physiome.org/>) 는 유기체의 기능과 생체학적 동적거동을 정량적으로 설명하기위한 것으로, 생화학적/생물리학적/생체학적 정보와 지식을 수학적 모델로 기술하여, 생체학적 기능을 예측하는 것을 목적으로 한다 (Cabrera et al., 1998). 이 과제는 크게 두가지로 구성되어있다: 1) 생체학적 정보 수집 (databasing), 2) 이들 정보를 바탕으로 체계적이고 정량적인 모델 개발을 통한 특정 조직, 기관 또는 유기체의 단기적/장기적 동적거동의 모사.

와싱턴대 Bassingthwaigte 교수 (Dept. of bioengineering, Univ. of Washington, USA) 는 The Physiome Project 의 한 일환으로 인체 심장에 관한 물리적 현상과 동적 기능에 관한 정량적 모사에 초점을 둔 The Cardiome Project (Bassingthwaigte et al., 1998; <http://physiome.org/files/Petrodvoret.1997/abstracts/hunter.html>) 를 수행 중에 있다.

이 과제는 심장 해부학, 심장 형태학과 세포들의 기능에 대한 정보로부터 심장 기능의 수학적 모델링을 목적으로 한다. 이연구에서는 심장기능에 대한 대사경로 (e.g., fatty acid and glucose metabolisms, adenosine and ATP metabolisms), 세포 신호전달에 관련된 electrophysiology, 혈관내 기질의 전달/확산/침투, 동맥혈관내 혈액흐름의 분포에 관한 hydrodynamics 등에 관한 정성적/정량적 모델링을 통해 심장병, 심장내 약물 전달, 특정 단백질의 작용에 대한 예측을 기대한다. 따라서 환자에 따른 심장기능 모델링에 관한 기초를 다지고, 심장병 예방에 관한 정보를 얻으려 한다. 이 과제는 여러 학문들과의 결합과 여러 연구 기관들의 협력이 요구되며, 물리학자, 컴퓨터공학자, 의학자, 전기생체학자, 생의학자들간의 공동연구를 통하여 모델이 개발되어야 한다.

Bassingthwaigte et al. (1998) 에서는 심장의 대사, 전기적 그리고 기계적 기능을 6 가지 모듈로 나누어 체계적으로 모델링하였다 (see 그림 4-1).

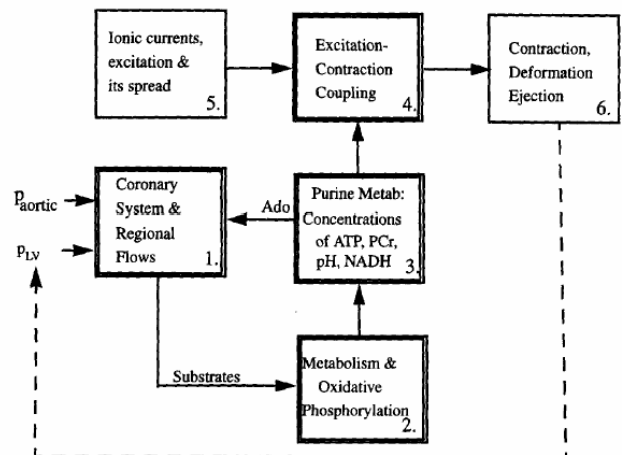


그림 4-1. Overall diagram of the cardiome model component.

- 1) 기질/산소 공급을 담당하는 동맥시스템과 심근내 혈액흐름에 관한 모델 (see 그림 4-2)
- 2) 에너지 생산에 관여하는 기질 (fatty acid and glucose) 의 대사과정과 oxidative phosphorylation 모델 (see 그림 4-3)
- 3) ATP 생산/소비와 아데노신 분해를 관한 조절과정 모델 (see 그림 4-4)
- 4) 심장 박동 (자극과 수축운동) 에 관여하는 여러 메커니즘 모델 (e.g., Ca^{2+} 의 방출과 흡수)
- 5) 전기적 전류신호와 심근으로의 신호 전달 모델
- 6) 심장 수축운동에 관한 3 차원 시각화 (see 그림 4-5)

그림 4-2 는 혈관 (capillary) 내 기질과 산소가 심장 근육 조직 (myocardial tissue) 으로 전달되는 과정의 모형을 보여준다. 그림 4-3 은 심근세포 부피의 30% 를 차지하는 미토콘드리아내에서 기질 (fatty acid and glucose) 로부터 glycolysis, TCA cycle, oxidative phosphorylation 그리고 acetyl CoA metabolism 에 관한 촉매 반응 경로를 보여준다. 이 그림은 심장운동에 필요한 에너지 생산에 관련된 심장의 대사과정에 대한 개요를 제시하고 있다. 이부분에 대한 설명은 좀더 자세하게 section 4-2 에서 이어진다.

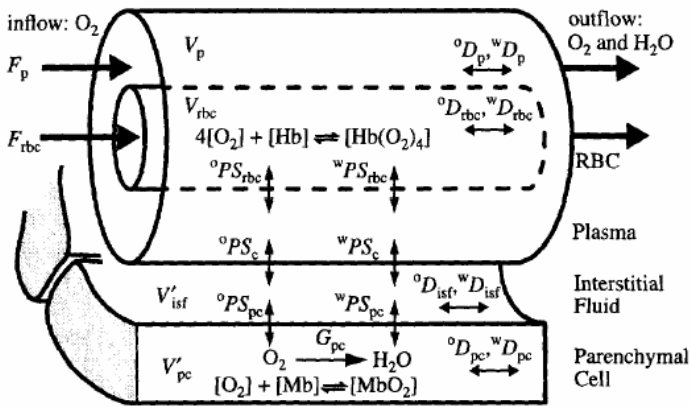


그림 4-2. Dual capillary-tissue model for oxygen transport and metabolism into water.

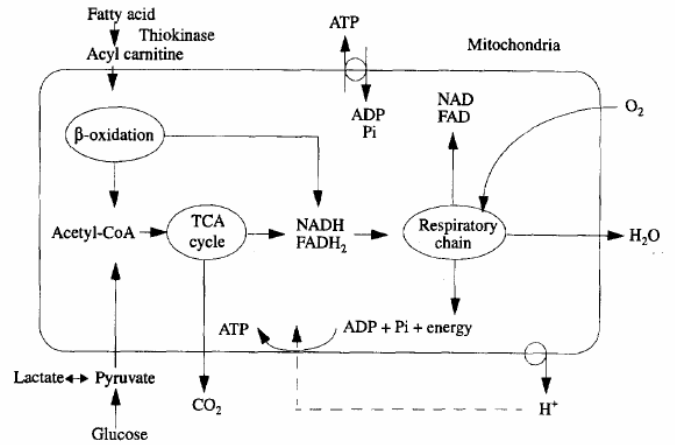


그림 4-3. Summary of oxidative phosphorylation in a myocyte mitochondria.

심근의 기계적 운동에 대한 중요한 생화학적 조절자는 ATP 나 Adenosine 과 같은 purine 계열이다. 그림 4-4 는 심근 조직 세포내 purine metabolism 과 phosphoenergetics 를 간략하게 보여준다. 그림 4-5 는 앞서 설명한 여러 모델을 바탕으로 3 차원적으로 시각화된 심장관 심근의 모형을 보여준다. 더 자세한 정보는 Bassingthwaite et al. (1998), <http://nsr.bioeng.washington.edu>, 또는 <http://www.bioeng.auckland.ac.nz/cmss> 를 참조하기 바란다.

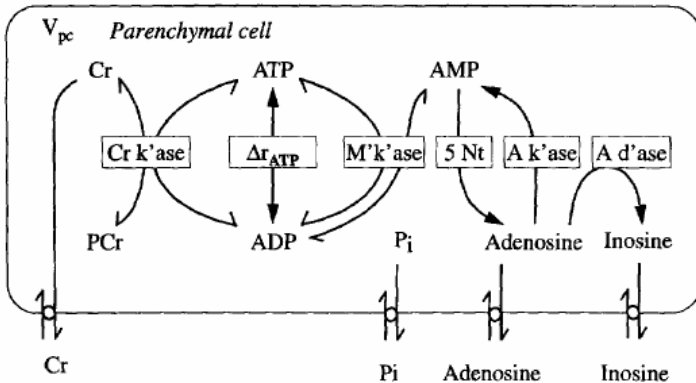


그림 4-4. The kinetic model for purine metabolism and phosphoenergetics in parenchymal cells.

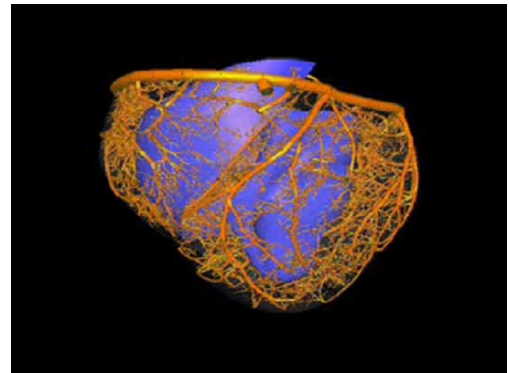


그림 4-5. 심장관 심근의 모형

4.2 Bioenergetic system modeling in tissues of skeletal muscle (근육 조직내 생에너지 시스템 모델링)

대사과정은 세포/조직/기관/유기체내에서 기질을 특정 생성물로 변화시키기 위하여 효소에 의한 일련의 촉매반응들로 구성되며, 기질의 화학적 변환 과정의 집합체이다. 대사조절과정은 촉매작용을 하는 효소 (enzyme) 들의 조절로 이루어지며, 이들 효소는 유전자로부터 발현/조절된다.

유기체내 어떤 조직/기관의 정량적 모델링을 위해서는 분자구조, 효소 반응, 세포내 대사 경로와 대사 조절과정, 조직/기관의 특정 대사활동등에 관한 체계적 접근을 필요로 한다. 신체 또는 유기체의 복잡한 대사시스템에서 에너지 대사 (energy metabolism) 의 대사조절과정은 조직/기관의 생체학적 기능에 매우 중요한 부분을 차지하고 있기 때문에 (Cabrera et al., 1998), 근육의 조직세포내 ATP 합성과 소비 그리고 조절에 관한 생에너지 생산계 (bioenergetic system) 의 모델링에 대하여 소개한다 (그림 4-3 참조).

총 산소소비량의 50% 이상을 차지하는 근육조직내 ATP 합성은 유기체의 에너지원으로 사용되며, 에너지 대사에 관련된 대표적인 대사 물질들은 glycogen, fatty acids, glycerol, glucose, pyruvate, alanine, lactate, CO₂, O₂, phosphocreatine, creatine, NADH, NAD, ATP, ADP 이고, 이들의 대사반응속도식을 포함하는 질량수지 미분방정식으로 생에너지 생산계를 모델링할 수 있다. 어떤 세포 또는 조직 i 에서 기질 j 에 대한 농도 C_{ij} 는 이들의 생산 (P_{ij}), 사용 (U_{ij}), 유입 (I_{ij}) 그리고 유출 (O_{ij}) 속도의 수지식으로 표현된다.

$$V_i \frac{dC_{ij}}{dt} = P_{ij} - U_{ij} + I_{ij} - O_{ij} \tag{4-1}$$

여기에서 V_i 는 조직세포 i 의 부피를 뜻하며, 생산과 사용속도는 대사반응에 의한 기질의 생성과 소비를 의미한다.

$$R_{ij} \equiv P_{ij} - U_{ij} = \sum_{k=1}^n \beta_{ikj} \sum_{p=1}^q \phi_{ikjp} - \sum_{k=1}^m \beta_{ikj} \sum_{p=1}^q \phi_{ikjp} \tag{4-2}$$

여기에서, β_{ikj} 는 조직세포 i 의 k 성분으로부터 j 성분으로의 반응에서 화학양론계수이고, φ_{ikjp} 는 조직세포 i 의 반응 p 에서 k 성분으로부터 j 성분으로의 반응속도를 뜻한다. 생체내 ATP 생산은 매우 정확한 제어시스템으로 유지된다. 따라서 식 (4-2) 에서의 대사반응은 매우 복잡한 기질/효소간 조절반응을 포함한다.

그림 4-2 에서도 보여주듯이 생체 에너지 생산과정의 모사에서, 동맥 혈장 (arterial plasma) 의 산소/이산화탄소와 조직세포간의 교환은 매우 중요한 메커니즘중의 하나이다. 산소/이산화탄소의 심근내 전체적인 질량수지식은 다음과 같이 표현된다.

$$V_t \frac{dC_{t,O_2}}{dt} = \dot{V}_t (C_{l,O_2} - C_{t,O_2}) + Q(C_{v,O_2} - C_{a,O_2}) \tag{4-3}$$

$$V_t \frac{dC_{t,CO_2}}{dt} = -\dot{V}_t C_{t,CO_2} + Q(C_{v,CO_2} - C_{a,CO_2}) \tag{4-4}$$

여기에서, C_{t,O₂} 와 C_{t,CO₂} 는 조직세포내 산소와 이산화탄소의 농도, C_{v,O₂} 와 C_{v,CO₂} 는 정맥내 산소와 이산화탄소의 농도, C_{a,O₂} 와 C_{a,CO₂} 는 동맥내 산소와 이산화탄소의 농도이고, V_t 는 조직세포의 부피, \dot{V}_t 는 조직세포로부터 방출되는 부피 유량, Q 는 심장 혈액 유속이다. \dot{V}_t 와 Q 에 대한 좀더 자세한 표현식은 Cabrera et al. (1998) 을 참조하기 바란다.

그림 4-6 은 앞서 설명한 모델을 바탕으로, 흡입산소의 양이 감소할 때 (또는 저산소혈증에 노출되었을 때), 근육 (muscle) 내 산소의 소비속도 (U_{m,O₂}), 락테이트의 생성속도 (P_{m,LA}), 그리고 근육내 산소농도 (C_{m,O₂}) 의 시간에 따른 변화를 보여준다.

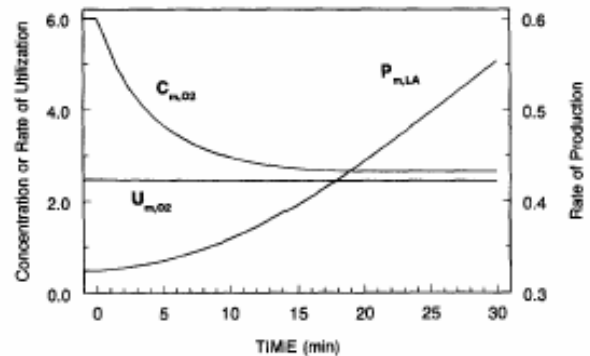


그림 4-6. Dynamic response of U_{m,O₂}, P_{m,LA} and C_{m,O₂} in muscle to respiratory hypoxia induced by decreasing O₂ from 0.21 to 0.11 mM.

4.3 Modeling of a blood-tissue system.

앞서 소개한 모델은 생체 조직에서의 유산소 에너지 생산과 조절과정에 대한 대사과정을 기술한다. 이러한 조직내 대사물질들은 동맥과 정맥의 혈액에 의해 운반되므로, 혈액과 조직간 기질 전달현상을 모델링하여 혈중 약물이나 기질 농도 변화에 따른 동적현상을 예측할 수 있다.

The Center for Modeling Integrated Metabolic Systems (MIMS, <http://www.csuohio.edu/mims/>) 소속의 Cabrera 교수 (Dept. Biomedical engineering, Case Western Reserve Univ., USA) 는 동맥 혈액상의 glucose/산소 등의 농도변화에 따른 조직의 대사반응에 미치는 영향을 모델링하여 정맥의 혈중 glucose/산소 등의 농도를 예측하는 연구를 진행 중에 있다. 이 모델은 혈관내 여러 화학 물질들의 대류, 확산, 반응에 관한 편미방/미방식 등으로 구성되어 있다 (Cabrera, et al., 1998). 이 연구는 약물전달과정이나, 외부환경변화에 따른 인체의 반응을 모사/예측하는 것을 목적으로 하고 있다.

그림 4-7 은 혈액 유속 (Q) 에서, 동맥의 혈중 기질 농도 (C_{aj}) 와, 정맥의 혈중 기질 농도 (C_{vj}) 가 세포내 대사반응이 일어나는 생체조직에서의 소비 또는 방출되는 모형을 보여준다. 여기에서 생체 조직 (tissue) 은 잘 혼합된 반응기 (well-mixed compartment) 로 간주한다.

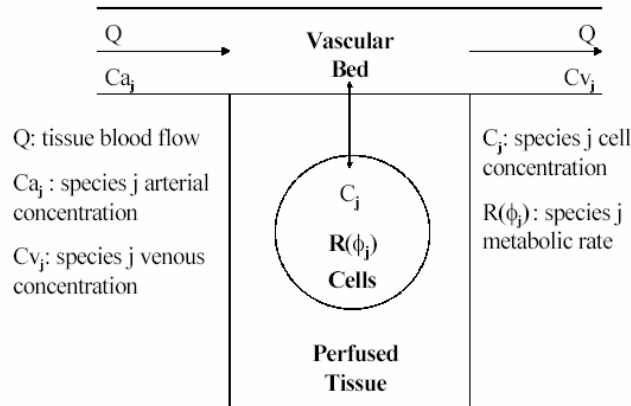


그림 4-7. Key structural component of model for transport and metabolism in a blood-tissue system.

이모형을 바탕으로 1 차원 blood perfusion model 은 기질 (e.g., glucose, fatty acids, pyruvate, ATP, NADH, O_2 , CO_2 etc.) 의 대사반응에 관련된 미분방정식과 기질 전달현상에 대한 편미방으로 표현된다. Blood-tissue 기질 전달에 관한 편미방은 기질농도의 대류항 (convection or perfusion, $\frac{\partial C}{\partial v}$), 확산항 (axial dispersion, $\frac{\partial^2 C}{\partial v^2}$), 혈관과 생체조직사이의 기질 농도차에 의한 흡수항 ($-k\Delta C$) 으로 표현된다.

$$\frac{\partial C_{bj}}{\partial t} + Q \frac{\partial C_{bj}}{\partial v} = A^2 D_j \frac{\partial^2 C_{bj}}{\partial v^2} - \frac{P_j S}{V_b} (C_{bj} - \sigma_j C_{tj}), \quad j = 1 \dots H \quad (4-5)$$

이식은 혈관내 기질들의 농도 (C_{bj}), 혈관의 부피변수 ($0 \leq v \leq V_b$), 혈관의 총부피 (V_b), 혈액의 부피 유속 (Q), 혈관의 단면적 (A), 기질의 축방향 확산계수 (D_j), 기질의 혈관으로부터 조직세포 속으로의 침투계수 (P_j), 혈관의 표면적 (S), 기질농도의 blood-tissue 분할계수 (σ_j), 그리고 조직내 기질 농도 (C_{tj}) 등으로 표현되고, 조직내 기질농도 (C_{tj}) 변화는 혈관을 통하여 흡수되는 기질의 유속과 대사반응에 의한 소멸 및 생성으로 표현된다.

$$V_{tc} \frac{\partial C_{tj}}{\partial t} = \frac{PS}{V_b} \int_0^{V_b} (C_{bj} - \sigma_j C_{tj}) dv + R(\phi_j) \quad (4-6)$$

여기에서, V_{tc} 는 조직세포의 부피 그리고 $R(\phi_j)$ 는 반응유량 (ϕ_j) 에 종속된 대사반응속도를 나타낸다. 기질 j 에 대한 대사반응속도는 생산과 소비속도로 표현된다.

$$R(\phi_j) = \sum_{k=1}^n \beta_{kj} \sum_{p=1}^q \phi_{kjp} - \sum_{k=1}^m \beta_{kj} \sum_{p=1}^q \phi_{kjp} \quad (4-7)$$

여기에서, β_{kj} 는 k 성분으로부터 j 성분으로의 반응에서 화학양론계수이고, ϕ_{kjp} 는 반응 p 에서 k 성분으로부터 j 성분으로의 유량을 뜻한다. 식 (4-7) 은 식 (4-2) 와 동일한 조직세포내 대사반응에 관하여 다룬다.

따라서 1 차원 blood perfusion model 은 기질의 수 ($j=1, \dots, H$) 만큼의 편미방과 미방으로 이루어져있는 비선형 편미방계 (nonlinear PDE system) 라고 볼 수 있다. 이모델은 C_{bj} 와 C_{ij} 에 대한 초기조건과 경계조건이 주어지면 수치적으로 해석할 수 있으며, 경계조건의 변화 (e.g., 유입되는 동맥 혈중 산도농도의 변화, 유입되는 혈중 특정 기질의 농도변화) 에 따른 정맥 혈중 기질의 농도변화를 예측할 수 있다.

4.4 결론

단일세포의 동적모사가 아직 초보적인 단계이고, 다양한 기능을 갖는 수많은 세포들의 상호관계에 대한 모사는 더더욱 복잡하고 어렵다. 즉, 유전자 정보로부터의 세포/조직/기관의 수학적 모델링을 통하여 유기체의 거동을 해석한다는 것은 아직 불가능하다. 하지만, 유기체 특히 인체내의 특정한 역할을 하는 부위 (e.g., 조직, 기관) 의 모사는 부분적으로 이루어지고 있다 (Bassingthwaight, 2002).

이러한 연구는 The Physiome Project 또는 The Cardiome Project 에서 좀더 구체화되어지고 있고, 궁극적으로 인체의 특정부위의 진단, 치료 그리고 의약 설계등에 도움을 줄 것이다. 3 차원의 심장 근육수축운동과 심장기능에 대한 유전자/단백질분자/세포수준으로부터 모사를 한다면, 슈퍼컴퓨터의 병렬 계산과 같은 강력한 계산기가 요구될 것이다.

현재 생물학적 물질들에 대한 고성능 측정장치의 개발로, 유기체의 세포/조직내 대사물질 농도에 대한 측정이 가능하다. 여기에서 얻은 실험결과를 바탕으로 한, 세포/조직내 대사반응 (metabolisms) 과 이들의 조절과정 (regulations) 그리고 각 부위간 상호작용 (interactions) 과 기질전달 (substrate transport) 에 대한 수학적 모델링은 세포/조직/기관/유기체의 기능을 체계적으로 이해하는데 필수적이다.

References

- Bassingthwaight et al. (1998), Blood flows and metabolic components of the cardiome, Prog. Biophy. & Mol. Bio., 69, 445-461.
- Bassingthwaight, J. B. (2002), Proteins, cells, organs: hierarchical structuring in modeling biological systems, Preceding of the 2nd joint EMBS/BMES conferences, p2176-2177, Houston, USA.
- Cabrera, M. E. et al. (1998), Modeling metabolic dynamics from cellular processes to organ and whole body responses, Prog. Biophy. & Mol. Bio., 69, 539-557.
- Cabrera, M. E., G. M. Saidel and S. C. Kalhan (1999), Lactate metabolism during exercise: analysis by an integrative systems model, Amer. J. Physiology, 277, R1522-R1536.