

최근의 연구 동향을 이해할 수 있도록 몇 편의 논문을 요약하여 하나의 주제로 소개합니다.

심근비대에서 심부전으로 진행될 동안의 횡문세관 리모델링

T-tubule remodeling during transition from hypertrophy to heart failure. Wei et al., Circulation Research 2010, 107:520-531.

횡문세관(Transverse tubule, t-tubule)은 심근 및 골격근에서 관찰되는 세포막의 함몰 구조이다. 포유류 심장의 심실 근세포에서는 세포의 세로축을 따라 횡문세관이 규칙적인 간격(2 μm)으로 Z-선(Z-line)이 있는 곳에 발달되어 있다. 심실 근세포 전면에 매우 규칙적으로 발달된 이 횡문세관 시스템은 빠르고 일률적인 전기적 흥분 및 근소포체(sarcoplasmic reticulum) Ca²⁺ 유리(release)를 유도하기 위해서는 필수적이다. 이 횡문세관이 있기 때문에 세포질 전면에 분포된 수축 섬유들이 일률적으로 함께 수축할 수 있게 된다. 따라서 이 횡문세관은 심근세포 기능을 결정짓는다고 해도 과언이 아니다.

심부전(Heart Failure, HF) 시에 심실 근세포의 수축과 Ca²⁺ 유리 기능은 현저히 저하된다. 이러한 Ca²⁺ 조절 기능의 결함은 근소포체 Ca²⁺ 저장량의 감소, 라이아노딘 수용체(ryanodine receptor)의 과인산화(hyperphosphorylation), 활동전위 모양의 변화로 인해 발생한다고 알려져 있다. 최근 심부전에서 관찰되는 이러한 Ca²⁺ 유리 과정의 결함이 횡문세관 구조의 리모델링과 직접적으로 관련이 있다고 증명되었으며, 이에 대하여는 별다른 논란이 없는 상태이다. 그러나 이러한 횡문세관의 변화가 심부전 진행 전에 나타나는지,

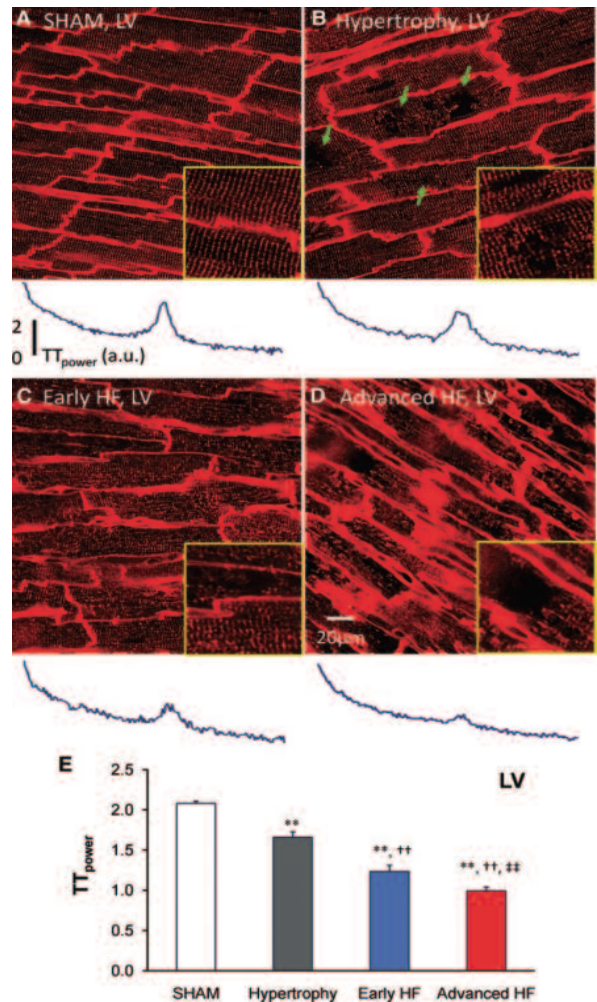


그림 1. 흉부 대동맥 협착술에 의해 유도된 심근비대(hypertrophy) 및 심부전(HF) 동물 모델의 심장에서 측정된 횡문세관(TT; 붉은색 형광)의 분포. 심근의 비대가 발생할 때부터 횡문세관(붉은색 형광)의 소실이 좌심실(LV) 국부 지역에서 관찰된다.

심부전이 진행된 후에 나타나는지는 불분명하였다.

Wei와 그 연구진들이 2010년도에 Circulation Research

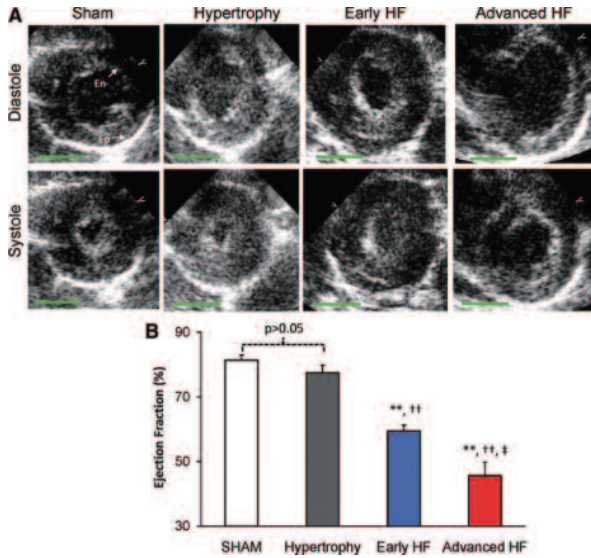


그림 2. 심근비대 및 심부전 시 심장 초음파를 이용한 수축기능의 비교 고찰. A, 대조군(SHAM), 심근비대(Hypertrophy), 심부전 초기(Early HF), 심부전 후기(Advanced HF) 심장에서 이완 말기 및 수축 말기에 측정된 초음파 영상. B, 위 네 그룹에서 심박출 효율의 비교. 심근비대 시에는 수축 기능이 정상임.

에 발표한 논문에서는 보다 개선된 공초점 현미경 기술을 이용하여 심근 세포막 횡문세관 구조를 관류 심장에서 관찰함으로써, 심실 수축기능의 저하가 일어나기 전부터 횡문세관이 좌심실의 국부 지역에서 사라진다는 사실을 증명해 보였다(그림 1, 그림 2). 심부전 진행 전에 일어나는 이러한 횡문세관의 소실은 심부전이 진행되며 좌심실에서 우심실로 퍼져 가고, 그 소실 정도도 커졌다. 이러한 연구 성과는 심근의 비대에서 심부전으로 진행될지를 결정하는 중요한 인자가 무엇인지에 대한 실마리를 제공해 줄 수 있을 것이고, 이에 대한 연구가 중요함을 보여준다.

이 논문의 저자들은 흉부-대동맥 협착기술을 흰쥐에 적용하여 실험적 심근비대 모델 및 심부전 모델을 제작하였고, 이 동물 모델에서 분리한 심장의 대동맥을 그대로 랑겐도르프 장치에 매달아 관류를 하며(그림 3A, inset) 동시에 FM4-64 세포막 지시약으로 세포막을 염색한 후 공초점 현미경으로 횡문세관을 영상화하였다(그림 3A). 이 방법을 사용하여 심장외막(epicardium)으로부터 약 70 μm 깊이까지

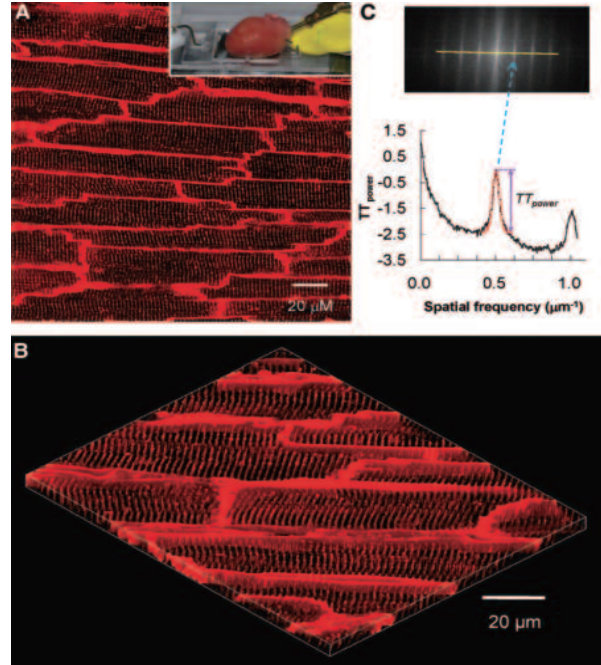


그림 3. 분리한 심장에서 공초점현미경을 이용한 횡문세관(TT)의 영상화. A, 랑겐도르프 장치로 관류한 심장(inset)의 외막에서 측정된 횡문세관 FM4-64 영상. B, z 축 공초점영상들로 재구성된 횡문세관의 3차원 영상. C, 공초점 횡문세관 형광영상을 2D Fourier transformation으로 전환하여 그 간격을 계산하였고, peak에서 Gaussian fitting으로 횡문세관 절대 형광수치를 구하였다.

영상화하였으며, 각 영상에서 약 10-20 개의 근세포를 보여 주었다. 0.2 μm 간격으로 z 축 영상을 25 장 찍어 3차원으로 재구성하는 방법도 동시에 사용하였다(그림 3B). 이전 연구자들은 효소를 이용하여 단일 심실근세포를 분리한 후 공초점 현미경으로 횡문 세관을 관찰하였는데, 세포 분리 후 발생하는 세포막의 손상이나 특정 심장 부위의 세포 손실이 결과의 해석을 모호하게 하였고, 이로 인해 서로 다른 결과들을 보여주곤 하였다. 더욱 초기에는 횡문세관을 전자 현미경을 이용하여 관찰하였었는데, 이 방법 또한 세포 전면의 분포를 동시에 관찰할 수 없다는 문제점이 있었다. 이 논문에서는 결국 이러한 방법상의 문제점들을 해결하여, 보다 명확한 결론을 낼 수 있었다.

▶우선희/충남대학교 약학대학