

심장 근육의 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger



이진옥

- 1965 서울대학교 (이학사, 동물학)
- 1967 서울대학교 (이학석사, 동물학)
- 1972 Indiana Univ. (이학박사, 생리학)
- 1972~1976 Univ. of Chicago, Postdoctoral Fellow
- 1976~1981 Cornell Univ. Med. Coll., Assistant Professor
- 1981~1986 Cornell Univ. Med. Coll., Associate Professor
- 1986~1992 Cornell Univ. Med. Coll., Professor
- 1992~현재 포항공대 교수
- 1993~현재 Cornell Univ. Med. Coll., Adjunct Professor

서론

$\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger는 1968년에 Reuter와 Seitz에 의해 심장 근육에서 처음으로 발견되었다(1). $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger는 세포막을 경계로 Na^+ 이온과 Ca^{2+} 이온을 서로 반대 방향으로 이동시켜서 작용을 나타내고 이는 여러 종류의 세포들의 세포 내 Ca^{2+} 농도를 낮은 상태로 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다(2). 지금까지 포유류에서 세가지 종류의 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger 유전자가 복제되었는데 심장 근육에는 주로 NCX1이 존재하는 것으로 확인되었다.

이 글에서는 지금까지 알려진 심장에서 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger의 역할을 요약해 그 기능의 중요성을 생리학적 측면에서 알아보고 NCX1을 중심으로 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger에 대한 분자생물

학적 연구 결과들을 소개하고자 한다.

안정 Ca^{2+} 농도의 조절에서 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger의 역할 심장 근육은 일생을 통해 계속적인 수축 작용을 하여 혈액을 전신에 공급한다. 이 때 번의 수축이 일어나는 데엔 심근 세포 내 농도의 Ca^{2+} 증가가 필수적이다. 심근 세포 내 Ca^{2+} 농도의 증가는 막전압 의존성 Ca^{2+} 이온 통로를 통한 세포 외부로부터 세포 내부로의 Ca^{2+} 유입과 이 유입된 Ca^{2+} 에 의한 심근 소포체(sarcoplasmic reticulum)이란 세포 내 Ca^{2+} 저장 부위로 부터의 Ca^{2+} 방출에 의해서 이루어진다고 알려졌다(3). 그런데, 다음번의 수축이 일어나려면 이 증가된 Ca^{2+} 농도는 다시 수축 이전의 상태로 감소되어야 한다.

세포 내 Ca^{2+} 농도의 감소는 심근 소포체 내부로의 Ca^{2+} 흡입과 세포 외부로 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger에 의한 Ca^{2+} 방출을 통해 이루어진다. 세포 내부로의 흡입은 심근 소포체 막에 존재하는 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ 가 세포 내 Ca^{2+} 을 심근 소포체 내로 운반함으로써 일어난다. 세포 외부로의 방출은 세포막에 있는 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger와 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ 에 의한 두 가지 기전에 의해 일어난데 이 둘중 심장에서는 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger의 역할이 더 큰 것으로 생각되고 있다(4).

일반적으로 Na^+ 농도는 세포 외부가 세포 내부보다 높아 세포막을 경계로 하여 전기화학적 농도 경사를 이루고 있다. 이 Na^+ 의 전기화학적 농도 경사에 따라 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger를 통해서 Na^+ 이온이 세포 외부로부터 세포 내로 이동하고 이때 세포 내의 Ca^{2+} 이온이 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger에 의해 세포 외부로 방출된다. 이 작용은 3 Na^+ 과 1 Ca^{2+} 의 stoichiometry를 보인다(5). 이런 방식으로 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger는 심근 세포 내 증가된 Ca^{2+} 농도를 줄여 수축 이전의 원 상태로 Ca^{2+} 농도를 안정화 상태로

유지하는데 기여한다.

자극-수축 연결(excitation-contraction coupling)에서 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 역할 심장의 자극-수축 연결에서 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 역할은 크게 두 가지로 생각된다.

첫째, $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger는 앞에서 설명했듯이 세포 내 안정 Ca^{2+} 농도를 조절하는데, 이 안정 Ca^{2+} 농도의 정도에 의해 심근 소포체 내의 Ca^{2+} 양이 조절된다. 심근 소포체 내의 Ca^{2+} 의 양은 한편으로는 심근 소포체가 세포 내로 방출하는 Ca^{2+} 의 양에 영향을 미치고 다른 한편으로는 심근 소포체의 Ca^{2+} 방출 과정에서 외부 유도 Ca^{2+} 에 대한 민감도에 작용한다고 생각되고 있다(6, 7).

둘째, 활동 전압의 plateau 단계 동안 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger는 직접 심근 세포 내로 들어오는 Ca^{2+} 에 기여한다. $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger는 Na^+ 과 Ca^{2+} 의 농도 경사 뿐만 아니라 전압에도 의존적인데, 활동 전압의 특정 시기에서 탈분극 시 세포 내로 유입된 Na^+ 에 의해 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger가 활성화 되어 세포 외부의 Ca^{2+} 을 세포 내로 이동시키고 이 작용은 심근 소포체로부터의 Ca^{2+} 방출에 부분적으로 기여할 것으로 고려되고 있다(8, 9). 이런 방식으로 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger는 심장이 자극을 받아 수축을 하게 되는 과정에서도 중요하게 작용한다.

$\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger에 대한 분자 생물학적 연구 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 유전자 복제는 1990년에 개의 심장으로부터 이루어졌다(10). 그 후 여러 종과 조직으로부터 유전자 복제가 계속되었고 지금까지 포유류에서 3가지 subtype의 유전자가 복제되었다. 심장에서 주로 발현되는 NCX1과 NCX1을 이용한 homologous screening에 의해 발견된 뇌와 골격근에 주로 발현되는 NCX2와 NCX3가 그것들이다(11, 12). 이 외에 초파리 등에서도 1가지 subtype의 유전자가 발견되었다(13).

이들 염기 서열 분석에 의한 예상되는 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 구조는 N-terminal에 잘려지는 signal peptide와 11개의 세포막 통과 부위 그리고 큰 세포 내 고리 부위를 갖는 막단백질이다.

NCX1의 경우에는 유전자의 염기 서열이 종간에 있어 매우 높은 유사성을 보여 준다. 이것의 발현은 심장에서 가장 높고 그 외에 신장과 뇌 등에서도 나타난다. 이들 다른 조직들간의 발현에서 주목할 것은 NCX1의 경우 큰 세포 내 고리 부위에서 조직 특이적인 alternative splicing이 일어난다는 것이다(14). 심장에서 NCX1의 발현은 발생 과정에서 조절을 받는데, 그 정도는 출생 전후에 가장 높고 성장을 하면서 점점 줄어든다. 이는 심장에서 세포 내 Ca^{2+} 농도를 줄이는 기전이 배아 시기에는 주로 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger에 의해 일어나는데 성장을 하면서 심근 소포체의 발달과 함께 점차 심근 소포체로의 흡수가 주기전으로 작용하는 것과 관련이 있을 것으로 생각된다(15).

유전자의 인위적인 조작과 이의 발현에 의한 기능 연구 결과 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 몇 가지 조절 부위들에 대한 정보들이 밝혀졌다. 큰 세포 내 고리 부위 없이 세포막 통과 부위 만으로도 이온의 운반이 일어난다(16). 큰 세포 내 고리 부위에는 XIP(eXchanger Inhibitory Peptide)라는 exchanger의 기능을 억제하는 부위가 존재하고 있고 두개의 Ca^{2+} 부착 부위가 있어 exchanger의 기능을 조절하는 것으로 알려졌다(17). 이 외에 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger에 protein kinase C에 의한 인산화가 일어나고(18) ankyrin이란 cytoskeleton 단백질과의 상호 작용도 밝혀져 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 세포 내에서의 기능 조절의 방법들도 밝혀지고 있다(19).

결 론

지금까지 생리학적 측면과 분자생물학적 측면에서 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger의 기능과 관련된 연구에 대해 간략하게 알아보았다. $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger는 심장에서 중요한 Ca^{2+} 방출 기전의 하나로 작용하여 심근 세포의 낮고 안정된 Ca^{2+} 농도 유지를 담당하고, 심근 소포체 내의 Ca^{2+} 양의 조절과 심근 소포체로부터의 Ca^{2+} 방출을 유도하여 심장의 자극-수축 연결에서도 중요한 역할을 하고 있다. 또, 유전자의 복제 이후 발현과 기능에 대해 분자생물학적인 수준에

서도 연구가 진행되어 발생 과정과 조직 특이적인 조절과 인산화 등 세포 내 기능 조절의 방법에 대해서도 연구가 진행되었다.

앞으로 이들 연구들을 토대로 Na^+ - Ca^{2+} exchanger과 관련된 형질 전환 동물이 개발되어 Na^+ - Ca^{2+} exchanger의 기능에 대한 연구가 보다 심화되고 새로운 심혈관계 질환의 동물 모델로도 이용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Reuter, H. and Seitz, N., 1968. *J. Physiol.* 195:451-470.
2. Lee, C.O., Uhm, D.Y. and Dresdner, K., 1980. *Science* 209:699-701.
3. Fabiato, A. and Fabiato, F., 1977. *Circ. Res.* 40:119-129.
4. Bers, D.M., Bridge, J.H.B. and Spitzer, K.W., 1989. *J. Physiol.* 417:537-553.
5. Reeves, J.P. and Hale, C.C., 1984. *J. Biol. Chem.* 259:7733-7739.
6. O'Neill, S.C., Mill, J.G. and Eisner, D.A., 1990. *Am. J. Physiol.* 258:C1165-C1168.
7. Cannel, M.B., Berlin, J.R. and Lederer, W.J., 1989. *Science* 246:1640.
8. Leblanc, N. and Hume, J.R., 1990. *Science* 248:372-376.
9. Niggli, E. and Lederer, W.J., 1990. *Science* 250:565-568.
10. Nicoll, D.A., Longoni, S. and Philipson, K.D., 1990. *Science* 250:562-565.
11. Li, Z., Matsuoka, S., Hryshko, L.V., Nicoll, D.A., Bersohn, M.M., Burke, E.P., Lifton, R.P. and Philipson, K.D., 1994. *J. Biol. Chem.* 269:17434-17439.
12. Nicoll, D.A., Quednau, B.D., Qui, Z., Xia, Y.R., Lusis A.J. and Philipson, K.D., 1996. *J. Biol. Chem.* 271:24914-24921.
13. Hryshko, L.V., Matsuoka, S., Nicoll, D.A., Weiss, J.N., Schwarz, E.M., Benzer, S. and Philipson, K.D., 1996. *J. Gen. Physiol.* 108:67-74.
14. Kofuji, P., Lederer, W.J. and Schulze, D.H., 1994. *J. Biol. Chem.* 269:5145-5149.
15. Boerth, S., Zimmer, D.B. and Artman, M., 1994. *Circ. Res.* 74:354-359.
16. Matsuoka, S., Nicoll, D.A., Reilly, R.F., Hilgemann, D.W. and Philipson, K.D., 1993. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:3870-3874.
17. Levitsky, D.O., Nicoll, D.A. and Philipson, K.D., 1994. *J. Biol. Chem.* 269:22847-22852.
18. Iwamoto, T., Pan, Y., Wakabayashi, S., Imagawa, T., Yamanaka, H.I. and Shigikawa, M., 1996. *J. Biol. Chem.* 271:13609-13615.
19. Kordeli, E., Lambert, S. and Bennett, V., 1995. *J. Biol. Chem.* 270:2352-2359.