(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0097286
(43) 공개일자 2012년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G06F 19/00 (2011.01)
(21) 출원번호 10-2011-0016785
(22) 출원일자 2011년02월24일
심사청구일자 2011년02월24일

(71) 출원인
서강대학교산학협력단
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자
김동철
서울특별시 용산구 회나무로32길 45, SOD 빌라 302호 (이태원동)
송지환
경기도 수원시 장안구 화산로 85, 천천푸르지오 아파트 133동 1501호 (천천동)
ZHANGLinan
중국 산동성 위해시 하얼빈공업대학 아파트 4동 513호

(74) 대리인
특허법인세림

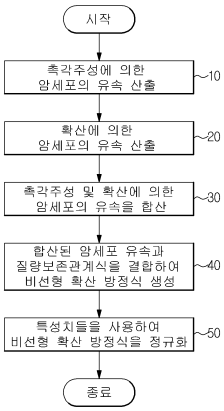
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **암세포 거동 모델링 방법 및 장치**

(57) 요 약

본 발명의 일 측면에 의한 암세포 거동 모델링 방법은 촉각주성에 의한 암세포의 유속을 산출하고, 확산에 의한 암세포의 유속을 산출하고, 상기 촉각주성에 의한 암세포의 유속과 상기 확산에 의한 암세포의 유속을 합산하여 암세포의 전체 유속을 산출하고, 상기 암세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산방정식을 생성하고, 특성치들을 이용하여 상기 비선형 확산방정식을 정규화하는 과정으로 이루어진다. 또한 암세포의 거동은 세포외기질의 영향도 고려되어야 하므로 세포외기질의 거동을 모델링하는 과정도 포함되는데, 세포외기질의 거동을 모델링하는 과정은 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출하고, 상기 확산에 의한 세포외기질의 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산방정식을 생성하고, 특성치들을 이용하여 상기 비선형 확산방정식을 정규화하는 과정으로 이루어진다. 상기 암세포 거동 모델링 방법에 의해 산출된 모델식을 이용하여 암세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있고, 암세포의 형태변화도 분석할 수 있다.

대 표 도 - 도1a



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	200931023
부처명	교육과학기술부
연구사업명	3차원 동적 다중스케일 모델 개발을 통한 암세포 증식 및 치료과정 예측기
연구과제명	3차원 동적 다중스케일 모델 개발을 통한 암세포 증식 및 치료과정 예측기
주관기관	한국과학재단
연구기간	2009.05.01 ~ 2010.02.28이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	200931030
부처명	교육과학기술부
연구사업명	다중물리 융합 해석기술
연구과제명	다중물리 융합 해석기술
주관기관	(재)한국연구재단
연구기간	2009.09.01 ~ 2010.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

암세포의 거동을 모델링하는 방법에 있어서,

촉각주성(haptotaxis)에 의한 암세포의 유속을 산출하고;

확산에 의한 암세포의 유속을 산출하고;

상기 촉각주성에 의한 암세포의 유속과 상기 확산에 의한 암세포의 유속을 합산하여 암세포의 전체 유속을 산출하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 촉각주성에 의한 암세포의 유속은 아래의 [식 1]에 의해 산출되는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 1]

$J_c=M_1 \beta \nabla \phi$

여기서, J_c는 촉각주성에 의한 암세포의 유속, M_1는 암세포의 운동성, β 는 촉각주성에 대한 민감도 상수 및 ϕ는 화학유도물질의 농도이다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 확산에 의한 암세포의 유속은 아래의 [식 2]에 의해 산출되는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 2]

$J_{d1}=-M_1 \nabla \mu_1^0$

여기서, J_{d1} 은 확산에 의한 암세포의 유속, M_1 은 암세포의 운동성 및 μ_1^0 는 암세포에 의한 화학적 전위이다.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 화학적 전위는 암세포의 농도변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되며, 상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질간의 흡착력에 의해 결정되는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 암세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 아래의 [식 3]로 표현되는 비선형 확산 방정식을 생성하는 과정을 더 포함하는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 3]

$\delta c_1 / \delta t = -\nabla ?(-M_1 \nabla \mu_1^0 + M_1 \beta \nabla \phi)$

여기서, c_1는 암세포의 농도, M_1는 암세포의 운동성, μ_1^0는 암세포의 화학적 에너지, β는 촉각주성에 대한 민감도 상수 및 ϕ는 화학유도물질의 농도이다.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

특성 길이(characteristic length)와 특성 시간(cahracteristic time)을 사용하여 상기 비선형 확산 방정식을 무차원으로 정규화하는 과정을 더 포함하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 비선형 확산 방정식을 정규화한 방정식은 아래의 [식 4]으로 표현되는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 4]

$$\delta c_1/\delta t = \nabla?(M_1 \nabla \mu_1)$$

$$\mu_1=(2c_1+c_2-1)(2c_1^2-2c_1+2c_1c_2-c_2+2c_2^2)-Ch_{11}^2\nabla^2 c_1-1/2Ch_{12}^2\nabla^2 c_2-\alpha\phi$$

여기서, M_1는 암세포의 운동성, c_1는 암세포의 농도, c_2는 세포외기질의 농도, Ch_{11}는 암세포의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number) , Ch_{12}는 암세포와 세포외기질의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number), α는 영향인자 및 ϕ는 초기 화학유도물질의 농도이다.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 영향 인자는 암세포의 촉각주성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것인 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 9

제 4 항에 있어서,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며, 해당시간에서 해당위치에 암세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 10

제 5 항에 있어서,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며, 해당시간에서 해당위치에 암세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 11

제 7 항에 있어서,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며, 해당시간에서 해당위치에 암세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 12

암세포 거동 모델링 방법에 있어서,

세포외기질의 확산을 고려하기 위하여 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출하고 이를 질량보존관계식과 결합하여 비선형 확산방정식을 산출하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 확산에 의한 세포외기질의 유속은 아래의 [식 5]에 의해 산출되는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 5]

$$J_2 = -M_2 \nabla \mu_2^0$$

여기서, J_2는 확산에 의한 세포외기질의 유속, M_2는 세포외기질의 운동성 및 μ_2^0는 세포외기질의 화학적 전위이다.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

상기 산출된 비선형 확산방정식은 아래의 [식 6]으로 표현되는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 6]

$$\delta c_2 / \delta t = -\nabla ?(-M_2 \nabla \mu_2^0)$$

여기서, c_2는 세포외기질의 농도, M_2는 세포외기질의 운동성 및 μ_2^0는 세포외기질의 화학적 전위이며,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 한다.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

상기 세포외기질의 화학적 전위는 세포외기질의 농도 변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되고,

상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질 간의 흡착력에 의해 결정되고,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

상기 세포외기질의 화학적 전위는 세포외기질의 농도 변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되고,

상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질 간의 흡착력에 의해 결정되며,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 17

제 12 항에 있어서,

특성시간(characteristic time) 및 특성길이(characteristic length)를 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 무차원으로 정규화하는 과정을 더 포함하는 암세포 거동 모델링 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정은 아래의 [식 7]로 표현되는 암세포 거동 모델링 방법.

[식 7]

$$\delta c_2/\delta t = \nabla ?(M_2 \nabla \mu_2)$$

$$\mu_2=(c_1+2c_2-1)(2c_1^2-c_1+2c_1c_2-2c_2+2c_2^2)-Ch_{22}^2\nabla^2 c_2-1/2Ch_{12}^2\nabla^2 c_1$$

여기서, c_2는 세포외기질의 농도, c_1는 암세포의 농도, M_2는 세포외기질의 운동성, Ch_{22}는 세포외기질의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number), Ch_{12} 는 암세포와 세포외기질의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number)이며,

세포외기질의 농도와 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되고 해당시간에서 해당위치에 세포외기질이 존재하는지 또는 암세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 한다.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항의 암세포 거동 모델링 방법을 이용하여 암세포 거동 모델링 수식을 산출하고,

상기 암세포 거동 모델링 수식에 분석하고자 하는 환경을 나타내는 파라미터를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여 암세포의 거동 또는 암세포의 형태변화를 3차원적으로 분석하는 암세포 거동 분석 방법.

청구항 20

촉각주성(haptotaxis)에 의한 암세포의 유속을 산출하기 위한 제 1 유속 산출부;

확산에 의한 암세포의 유속을 산출하기 위한 제 2 유속 산출부;

상기 제 1 유속 산출부에서 산출한 암세포의 유속과 상기 제 2 유속 산출부에서 산출한 암세포의 유속을 합산하는 합산부;및

세포외기질의 확산에 의한 유속을 산출하는 제 3 유속산출부를 포함하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 제 1 유속 산출부는,

아래의 [식 8]에 의해 촉각주성에 의한 암세포의 유속을 산출하는 암세포 거동 모델링 장치.

[식 8]

$$J_c=M_1\beta\nabla\phi$$

여기서, J_c는 촉각주성에 의한 암세포의 유속, M_1 는 암세포의 운동성, β 는 촉각주성에 대한 민감도 상수 및 ϕ는 화학유도물질의 농도이다.

청구항 22

제 20 항에 있어서,

상기 제 2 유속 산출부는,

아래의 [식 9]에 의해 확산에 의한 암세포의 유속을 산출하는 암세포 거동 모델링 장치.

[식 9]

$$J_{d1}=-M_1\nabla\mu_1^0$$

여기서, J_{d1} 은 확산에 의한 암세포의 유속, M_1 은 암세포의 운동성 및 μ_1^0 는 암세포에 의한 화학적 전위이다.

청구항 23

제 20 항에 있어서,

상기 제 3 유속 산출부는,

아래의 [식 10]에 의해 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출하는 암세포 거동 모델링 장치.

[식 10]

$$J_2 = -M_2 \nabla \mu_2^0$$

여기서, J_2는 확산에 의한 세포외기질의 유속, M_2는 세포외기질의 운동성 및 μ_2^0는 세포외기질의 화학적 전위이다.

청구항 24

제 22 항에 있어서,

상기 암세포의 화학적 전위는 암세포의 농도변화에 따른 자유에너지 변화로 정의되고,

상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질 간의 흡착력에 의해 결정되며,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 암세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 25

제 23 항에 있어서,

상기 세포외기질의 화학적 전위는 세포외기질의 농도변화에 따른 자유에너지 변화로 정의되고,

상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질 간의 흡착력에 의해 결정되며,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 26

제 20 항에 있어서,

상기 합산부에서 산출한 암세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간변화에 따른 암세포의 농도변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 구하는 제 1 방정식 생성부를 더 포함하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 27

제 20 항에 있어서,

상기 제 3 유속 산출부에서 산출한 세포외기질의 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간변화에 따른 세포외기질의 농도변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 구하는 제 2 방정식 생성부를 더 포함하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 28

제 26 항에 있어서,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 암세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당시간에서 해당위치에 세포외기

질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 30

제 26 항에 있어서,

특성 길이(characteristic length)와 특성 시간(characteristic time)을 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 무차원으로 정규화하는 정규화부를 더 포함하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 31

제 27 항에 있어서,

특성 길이(characteristic length)와 특성 시간(characteristic time)을 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 무차원으로 정규화(nomarlization)하는 정규화부를 더 포함하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 32

제 30 항에 있어서,

상기 정규화부는 아래의 [식 11]에 의해 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 암세포 거동 모델링 장치.

[식 11]

$$\delta c_1/\delta t = \nabla?(M_1 \nabla \mu_1)$$

$$\mu_1=(2c_1+c_2-1)(2c_1^2-2c_1+2c_1c_2-c_2+2c_2^2)-Ch_{11}^2\nabla^2c_1-1/2Ch_{12}^2\nabla^2c_2-\alpha\phi$$

여기서, M_1는 암세포의 운동성, c_1는 암세포의 농도, c_2는 세포외기질의 농도, Ch_{11}는 암세포의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number) , Ch_{12} 는 암세포와 세포외기질의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number), α는 영향인자 및 ϕ는 초기 화학유도물질의 농도이다.

청구항 33

제 31 항에 있어서,

상기 정규화부는 아래의 [식 12]에 의해 상기 비선형 확산방정식을 정규화하는 암세포 거동 모델링 장치.

[식 12]

$$\delta c_2/\delta t = \nabla?(M_2 \nabla \mu_2)$$

$$\mu_2=(c_1+2c_2-1)(2c_1^2-c_1+2c_1c_2-2c_2+2c_2^2)-Ch_{22}^2\nabla^2c_2-1/2Ch_{12}^2\nabla^2c_1$$

여기서, c_2는 세포외기질의 농도, c_1는 암세포의 농도, M_2는 세포외기질의 운동성, Ch_{22}는 세포외기질의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number), Ch_{12} 는 암세포와 세포외기질의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number)이다.

청구항 34

제 32 항에 있어서,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 암세포의 내부가 존재하는지, 암세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것이며,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 35

제 33 항에 있어서,

상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 암세포의

내부가 존재하는지, 암세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것이며,

상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 암세포 거동 모델링 장치.

청구항 36

제 20 항 내지 제 35 항의 암세포 거동 모델링 장치를 이용하여 암세포 거동 을 수식으로 모델링하고,

상기 모델링된 수식에 분석하고자 하는 환경에 해당하는 파라미터를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여 암세포의 거동 또는 암세포의 형태변화를 3차원적으로 분석하는 암세포 거동 분석 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 암세포의 거동을 3차원적으로 정확하게 모사할 수 있는 암세포 거동 모델링 방법 및 장치를 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 암으로 인한 사망률이 높아지면서 암치료에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 암을 궁극적으로 치료하기 위해서는 암세포의 증식과정에 대한 분석이 필요하다. 암세포의 증식은 다양한 메커니즘이 결합되어 있으며 이러한 메커니즘의 상호작용에 의해 암세포의 성장 및 증식과정이 일어난다. 암세포의 초기 증식과정은 신생혈관형성(angiogenesis)으로써 암세포의 성장에 필요한 산소와 영양분을 공급하기 위해 주위의 혈관이 암세포를 향해 성장하는 과정을 의미한다. 이러한 혈관생성을 위해 암세포는 Tumor Angiogeneses Factor(TAF)라 알려진 화학적 유도물질을 분비하며 이는 암세포 주위의 기본조직을 분해하고 혈관내피세포(endothelial cell)가 세포외기질(extracellular matrix)을 통과할 수 있도록 한다. 이후 암세포는 본격적으로 조직침습을 통한 성장과정을 시작하는데 이 과정이 암세포 증식과정의 중요한 단계라 할 수 있다. 암세포의 조직침습 과정은 먼저 주변 세포외기질을 분해하는 효소(Matrix-Degrading Enzyme, MDE)를 분비하면서 시작한다. 이 효소는 암세포로부터 분비되어 암세포 주변의 세포외기질을 분해하고 이를 통해 발생하는 세포외기질의 형태구배에 의해 암세포의 haptotatic migration(촉각주성에 의한 이동)이 유도되고 또한 세포외기질이 분해된 곳으로 증식을 하게된다. 따라서 세포외기질 분해효소의 확산 메커니즘과 세포외기질의 분해 메커니즘, 그리고 암세포의 촉각주성에 의한 이동이 중요한 메커니즘이라 할 수 있다.

[0003] 암세포의 증식 메커니즘을 정확하게 분석하고 예측하려면 상기 메커니즘을 모두 고려하고 추가적으로 암세포간의 흡착력과 암세포와 세포외기질간의 흡착력을 고려해야한다. 그러나 기존의 암세포 증식 모델에서는 주성에 의한 이동만을 고려하고 세포외기질 분해효소의 확산, 세포외기질의 분해, 암세포간의 흡착력 및 암세포와 세포외기질간의 흡착력을 고려하지 않아 정확한 분석과 예측이 불가능하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하고자 암세포의 거동을 모델링함에 있어서, 세포외기질 분해효소의 확산, 그에 따른 세포외기질의 분해과정, 암세포간의 흡착력, 암세포와 세포외기질간의 흡착력 및 주성에 의한 암세포의 이동을 고려한다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 일 측면에 의한 암세포의 거동을 모델링하는 방법은 촉각주성(haptotaxis)에 의한 암세포의 유속을 산출하고, 확산에 의한 암세포의 유속을 산출하고, 상기 촉각주성에 의한 암세포의 유속과 상기 확산에 의한 암세포의 유속을 합산하여 암세포의 전체 유속을 산출하는 과정을 포함한다.

[0006] 상기 촉각주성에 의한 암세포의 유속을 산출하는 것은 암세포의 운동성에 촉각주성에 대한 민감도 상수를 곱하고 위치에 따른 화학유도물질의 농도구배를 곱하는 것이다.

[0007] 상기 확산에 의한 암세포의 유속을 산출하는 것은 암세포의 운동성에 화학적 전위 구배를 곱하고 음의 부호를 부여하는 것이다.

[0008] 상기 화학적 전위는 암세포의 농도변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되며, 상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질간의 흡착력에 의해 결정되는 것이다.

[0009] 상기 암세포의 운동성은 위치에 따른 암세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 위치에 따른 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 지점에 세포의 내부가 위치하는지 또는 세포의 외부가 위치하는지 여부를 나타내는 것으로 한다.

[0010] 본 발명의 일 측면에 따른 암세포 거동 모델링 방법은 상기 암세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간 변화에 따른 암세포 농도의 변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 생성하는 과정을 더 포함한다.

[0011] 상기 암세포 거동 모델링 방법은 특성 길이와 특성 시간을 사용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정을 더 포함한다.

[0012] 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정은 소정의 변수의 변화량에 암세포의 운동성을 곱하고 이에 대해 다이버전스(divergence)를 취하는 것이다.

[0013] 상기 소정의 변수는 위치에 따른 암세포의 농도, 세포외기질의 농도, 암세포와 세포외기질간의 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 것이다.

[0014] 상기 소정의 영향 인자는 암세포의 촉각주성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것이다.

[0015] 상기 세포외기질의 유속은 세포외기질의 운동성에 세포외기질의 화학적 전위구배를 곱하고 음의 부호를 부여하여 산출한다.

[0016] 상기 세포외기질의 화학적 전위는 세포외기질의 농도 변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되고, 상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질간의 흡착력에 의해 결정되는 것이다.

[0017] 상기 암세포 거동 모델링 방법은 상기 세포외기질의 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간 변화에 따른 세포외기질의 농도 변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 산출하는 과정을 더 포함한다.

[0018] 상기 암세포 거동 모델링 방법은 특성시간 및 특성길이를 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정을 더 포함한다.

[0019] 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정은 소정의 변수의 변화량에 세포외기질의 운동성을 곱하고 이에 대해 다이버전스(divergence)를 취하는 것이다.

[0020] 상기 소정의 변수는 암세포의 농도, 세포외기질의 농도 및 칸 수(Cahn number)에 의해 결정되는 것이다.

[0021] 본 발명의 일 측면에 따른 암세포 거동 분석 방법은 상기 암세포 거동 모델링 방법을 이용하여 암세포의 거동을 3차원적으로 분석한다.

[0022] 상기 암세포 거동 분석 방법은 상기 암세포 거동 모델링 방법을 이용하여 암세포의 형태변화를 분석한다.

[0023] 본 발명의 일 측면에 따른 암세포 거동 모델링 장치는 촉각주성(haptotaxis)에 의한 암세포의 유속을 산출하기 위한 제 1 유속 산출부, 확산에 의한 암세포의 유속을 산출하기 위한 제 2 유속 산출부, 상기 제 1 유속 산출부에서 산출한 암세포의 유속과 상기 제 2 유속 산출부에서 산출한 암세포의 유속을 합산하는 합산부 및 세포외기질의 확산에 의한 유속을 산출하는 제 3 유속산출부를 포함한다.

[0024] 상기 제 1 유속 산출부는 암세포의 운동성과 촉각주성에 대한 민감도 상수 및 화학유도물질의 농도구배를 곱함으로써 촉각주성에 의한 암세포의 유속을 산출한다.

[0025] 상기 제 2 유속 산출부는 암세포의 운동성과 암세포의 화학적 전위 구배를 곱하고 음의 부호를 부여함으로써 확산에 의한 암세포의 유속을 산출한다.

[0026] 상기 제 3 유속 산출부는 세포외기질의 운동성과 세포외기질의 화학적 전위 구배를 곱하고 음의 부호를 부여함으로써 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출한다.

[0027] 상기 암세포의 화학적 전위 구배는 암세포의 농도변화에 따른 자유에너지 변화로 정의되고 상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질간의 흡착력에 의해

결정되는 것이다.

[0028] 상기 세포외기질의 화학적 전위 구배는 세포외기질의 농도변화에 따른 자유에너지 변화로 정의되고 상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지, 암세포의 흡착력, 세포외기질의 흡착력 및 암세포와 세포외기질간의 흡착력에 의해 결정되는 것이다.

[0029] 상기 암세포의 운동성은 암세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되는 것이다.

[0030] 상기 세포외기질의 운동성은 세포외기질의 농도와 재료상수에 의해 결정되는 것인 암세포 거동 모델링 장치.

[0031] 본 발명의 일 측면에 따른 암세포 거동 모델링 장치는 상기 합산부에서 산출한 암세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간변화에 따른 암세포의 농도변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 구하는 제 1 방정식 생성부를 더 포함한다.

[0032] 상기 암세포 거동 모델링 장치는 제 3 유속 산출부에서 산출한 세포외기질의 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간변화에 따른 세포외기질의 농도변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 구하는 제 2 방정식 생성부를 더 포함한다.

[0033] 상기 암세포 거동 모델링 장치는 특성 길이와 특성 시간을 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 정규화부를 더 포함한다.

[0034] 상기 정규화부는 제 1 변수 또는 제 2 변수의 변화량에 암세포의 운동성 또는 세포외기질의 운동성을 곱하고 이에 대해 다이버전스(divergence)를 취하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화한다.

[0035] 상기 제 1 변수는 암세포의 농도, 세포외기질의 농도, 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number), 영향인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의해 결정되고,

[0036] 상기 제 2 변수는 암세포의 농도, 세포외기질의 농도, 흡착력을 나타내는 칸 수(Cahn number)에 의해 결정된다.

[0037] 상기 암세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 암세포의 내부가 존재하는지, 암세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것이다.

[0038] 상기 세포외기질의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 세포외기질이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 한다.

[0039] 본 발명의 일 측면에 따른 암세포 거동 분석방법은 상기 암세포 거동 모델링 장치를 이용하여 암세포의 거동을 3차원적으로 분석하고 암세포의 형태변화를 분석한다.

발명의 효과

[0040] 본 발명에 의해 모델링된 암세포 증식 모델을 이용하여 암세포의 증식 과정을 모사하고 영향인자들을 통해 각각의 메커니즘들이 증식 과정에 끼치는 영향을 정량적으로 분석할 수 있다. 이러한 정량적 분석을 통해 얻은 암세포의 증식특성에 대한 데이터베이스는 실험을 통해 구현 불가능했던 다양한 조건에서의 암세포 증식과정을 효과적으로 예측할 수 있고 실험을 통한 분석에 비해 시간과 비용을 획기적으로 감소시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 본 발명에 따른 암세포 거동 모델링 방법에 대한 순서도이다.

도 2는 본 발명에 따른 암세포 거동 모델링 장치에 대한 제어 블록도이다.

도 3은 암세포의 이동을 3차원으로 모사한 개략도이다.

도 4는 화학유도물질의 농도구배에 따른 암세포의 이동양상을 나타낸 3차원 surface plot이다.

도 5는 선형의 화학유도물질 농도구배 영역에서 화학유도물질의 농도 증가에 따른 암세포의 속도변화를 나타낸 그래프이다.

도 6은 영향인자의 변화에 따른 암세포 집단의 형태 변화를 도식화한 것이다.

도 7은 암세포 간의 흡착력 변화에 따른 암세포의 속도 변화를 나타낸 그래프이다.

도 8은 암세포 간의 흡착력 변화에 따른 암세포의 형태 변화를 도식화한 것이다.

도 9는 암세포와 세포외기질 사이의 흡착력 변화에 따른 암세포의 속도 변화를 나타낸 그래프이다.

도 10은 암세포와 세포외기질 사이의 흡착력 변화에 따른 암세포의 형태 변화를 도식화한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명의 일 측면에 따른 암세포의 거동 모델링 방법은 촉각주성에 의한 암세포의 유속을 산출하고 확산에 의한 암세포의 유속을 산출하여 이들을 합산하고 상기 합산된 암세포의 전체유속을 질량보존관계식과 결합하여 비선형 확산방정식을 생성하고, 특성치들을 이용하여 상기 비선형 확산방정식을 정규화하는 과정을 포함한다. 또한, 암세포의 거동은 배경기술에서 상술한 바와 같이 세포외기질과 밀접한 관련이 있으므로 세포외기질의 거동에 대해서도 모델링이 필요한바, 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출하고 이를 질량보존관계식과 결합하여 비선형 확산방정식을 생성하고, 특성치들을 이용하여 상기 비선형 확산방정식을 정규화하는 과정을 더 포함한다.

[0043] 암세포는 세포집단이 뭉쳐서 이동하는 형태를 취하고, 바닥면에 뿌려진 화학유도물질에 의한 촉각주성의 영향을 받아 이동한다. 따라서 본 발명에 따른 암세포의 거동 특성 모델링 방법 및 분석 방법에서는 암세포의 촉각주성을 고려하도록 한다.

[0044] 이하에서는 도면을 참조하여 암세포 거동 모델링 방법, 모델링 장치 및 분석방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0045] 도 1에는 본 발명의 일 측면에 따른 암세포 거동 모델링 방법에 대한 순서도가 도시되어 있다. 도 1(a)를 참조하면, 암세포의 거동을 모델링하기 위해서는 우선 촉각주성에 의한 암세포의 유속을 산출한다(10). 촉각주성은 바닥면에 뿌려진 화학유도물질에 세포가 반응하여 화학유도물질의 농도가 높은 방향으로 이동하는 성질을 의미한다. 본 발명의 일 실시예에 따른 흡착세포 거동 모델링 방법은 세포의 다양한 동적변화로 야기되는 수치적 어려움을 해결하기 위하여 확산계면법(Diffuse Interface Method)을 사용한다. 상기 확산계면법은 주어진 농도영역을 통해 세포의 표면을 내재적으로 모델링 하며 좁은 연속전이 영역으로 표현한다. 따라서 시스템의 경계면이 복잡하게 변하더라도 추가적인 계산의 어려움을 유발하지 않는다. 또한 확산계면법을 적용할 경우 다중물리 해석과 다중성분 해석이 용이하여 암세포 및 세포외기질 두가지 구성요소가 상호 유기적으로 작용하는 점을 고려할 수 있게 된다.

[0046] 촉각주성에 의한 확산을 고려하기 위해 운동성 M을 사용하며, M은 아래와 같이 정의된다.

[0047] $$M_1(c_1)=M_0[\{c_1^2(1-c_1)^2 dc_1/\int_0^1 c_1^2(1-c_1)^2 dc_1\}(1-c_1)]$$

[0048] M_0는 재료상수를 나타내며 c_1 은 암세포의 농도로서 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수 $c_1(x_1,x_2,x_3,t)$으로 정의되는바 $c_1=0$ 일 때는 암세포가 전혀 존재하지 않는 영역을, $c_1=1$ 일 때는 순수하게 암세포들로 이루어지는 영역을 정의한다. 본 발명에 의해 모델링된 암세포의 거동 모델은 암세포의 운동성 $M_1(c_1)$이 세포의 위치함수를 포함하고 있으므로 추가적으로 세포의 영역을 정의할 필요가 없게 된다.

[0049] 세포의 운동성은 촉각주성에 대한 민감도에 비례하므로, 촉각주성에 의한 세포 유속은 $J_c=M_1\beta\nabla\phi$ 로 표현할 수 있다. 상기 식에서의 β는 촉각주성에 대한 민감도 상수를 나타내고 ϕ는 화학유도물질의 농도를 나타내므로 상기 식으로 표현된 촉각주성에 의한 세포 유속은 3차원 공간에서의 세포의 위치, 화학유도물질에 대한 민감도 및 화학유도물질의 농도 구배가 모두 고려된 암세포의 유속을 나타낸다.

[0050] 확산에 의한 암세포의 유속은 세포 자체의 농도 구배에 의한 확산을 반영한 것으로서, $J_{d1}=-M_1\nabla\mu_1^0$ 으로 표현할 수 있다(20). M_1은 세포의 운동성을 나타내고 위에서 살펴본 식과 같다. μ_1^0 는 암세포의 화학적 전위를 나타내고 암세포와 관련된 다양한 에너지 구성요소를 나타낸다. 자유에너지에 의한 화학적 전위는 $\mu_1^0=\delta G/\delta c_1$ 로 나타낼 수 있으며, 상기 식에서의 G는 자유에너지를 나타낸다. 본 발명에 따른 모델링 방법에서의 자유에너지는 아래의 식으로 정의된다.

[0051] $$G=\int_V (f(c_1,c_2)+h_{11}(\nabla c_1)^2)dV+\int_V (h_{22}(\nabla c_2)^2+h_{12}(\nabla c_2)^2+h_{12}(\nabla c_1 \nabla c_2))dV$$

[0052] 상기 자유에너지 식에서의 c_1 은 위치에 따른 암세포의 농도를 나타내는 함수이고 c_2 는 세포외기질의 농도를 나타내는 함수이다. c_2=1 일 때에는 세포외기질을, c_2=0 일 때에는 세포외기질의 외부를 나타낸다. c_2 는 시간과 공간에 연속적인 함수, $c_2(x_1,x_2,x_3,t)$로 정의된다. $f(c_1,c_2)$ 항은 화학적 에너지를 표현하며 두번째 항은 암세포의 흡착력, 세번째 항은 세포외기질의 흡착력 그리고 마지막 항은 암세포와 세포외기질간의 흡착력을 나타낸다. h_{11}, h_{12}, h_{22} 는 재료상수를 나타낸다.

[0053] 따라서 확산과 촉각주성을 모두 고려한 암세포 집단의 전체 유속은 상기 촉각주성에 의한 암세포의 유속과 확산에 의한 암세포의 유속을 합산하여 산출되며(30) 다음과 같이 표현할 수 있다.

[0054] $J_1=-M_1\nabla\mu_1^0+M_1\beta\nabla\phi$

[0055] 다음으로, 위의 식을 이용하여 비선형 확산 방정식을 얻는다. 비선형 확산 방정식은 상기 두가지 세포 유속 식과 질량보존관계식, $\partial c/\partial t+\nabla\cdot\mathbf{J}=0$ 을 결합하여 구할 수 있으며(40), 다음과 같이 나타낼 수 있다.

[0056] $\delta c_1/\delta t = -\nabla?(-M_1\nabla\mu_1^0+M_1\beta\nabla\phi)$

[0057] 상기 식을 통해 암세포의 거동을 모델링할 수 있으며 촉각주성에 대한 민감도 상수 β의 변화에 따른 암세포의 이동속도 및 형태변화 등을 정량적으로 분석할 수 있다.

[0058] 다음으로, 특성 길이와 특성 시간을 사용하여 상기 비선형 확산 방정식을 무차원으로 정규화한다(50). 상기 특성치에 대한 크기는 물리적 특성과 계산의 용이함을 고려하여 결정하며, 무차원화된 방정식은 다음과 같다.

[0059] $\delta c_1/\delta t =\nabla?(M_1\nabla\mu_1)$

[0060] $\mu_1=(2c_1+c_2-1)(2c_1^2-2c_1+2c_1c_2-c_2+2c_2^2)-Ch_{11}^2\nabla^2c_1-1/2Ch_{12}^2\nabla^2c_2-\alpha\phi$

[0061] 상기 식에서 영향 인자 α는 $\beta\phi_0/f_0$ 로 표현할 수 있으며, β는 촉각주성에 대한 민감도 상수, ϕ_0는 특성화된 화학유도물질 농도, f_0는 특성화된 화학적 에너지로서, 고정된 상수로 표현된다. f_0가 고정된 상수이므로 β와 ϕ_0 값을 조절하여 원하는 환경에서의 세포의 거동을 모델링 할 수 있다.

[0062] 상기 식에서 C_h는 세포의 표면 에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number)에 해당하는 인자로서, $C_h=\sqrt{h/f_0}/L_c$ 로 표현된다. h는 재료상수이고 Lc는 특성길이다.

[0063] 앞서 언급한 바와 같이, 암세포는 분해효소를 분비하여 암세포 주변의 세포외기질을 분해하며 이를 통해 발생하는 세포외기질의 형태구배에 의해 암세포의 haptotatic migration(촉각주성에 의한 이동)이 유도되고 또한 세포외기질이 분해된 곳으로 증식을 하게된다. 따라서 세포외기질의 거동 역시 암세포의 거동을 모델링함에 있어 중요한 요소이다. 도 1(b)에 확산에 의한 세포외기질의 거동을 모델링하는 과정이 순서도로 표현되어 있다. 먼저, 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출한다(60). 확산에 의한 세포외기질의 유속은 세포외기질의 운동성 M_2, 세포외기질의 화학전위 μ_2^0 에 의해 결정되며 아래의 식으로 표현된다.

[0064] $J_2=-M_2\nabla\mu_2^0$

[0065] 상기 세포외기질의 운동성 M_2 은 암세포의 운동성에서 암세포의 농도가 세포외기질의 농도로 바뀐것으로서, 아래의 식으로 나타낼 수 있다.

[0066] $M_2(c_2)=M_0[\{c_2^2(1-c_2)^2dc_2/\int_0^1 c_2^2(1-c_2)^2dc_2\}(1-c_2)]$

[0067] 세포외기질의 화학전위는 시스템의 자유에너지에 의해 결정되며 $\mu_2^0=\delta G/\delta c_2$ 로 정의된다. 자유에너지 G는

암세포의 유속에서 살펴본 바와 같다.

[0068] 다음으로 상기 확산에 의한 세포외기질의 유속을 질량보존관계식과 결합하여 비선형 확산방정식을 생성한다(70). 상기 비선형 확산방정식은 $\delta c_2/\delta t = -\nabla?(-M_2\nabla \mu_2^0)$ 로 표현된다.

[0069] 암세포의 비선형 확산방정식과 마찬가지로 상기 세포외기질의 비선형 확산방정식도 다양한 종류의 암세포 및 세포외기질 등을 모델의 수정과정 없이 용이하게 연구할 수 있도록 각 파라미터들이 정규화되는 과정이 필요하다. 따라서 물리적 특성과 계산의 용이함을 고려하여 결정된 특성 길이, 특성 시간 등을 이용하여 상기 세포외기질의 비선형 확산방정식을 정규화한다(80). 정규화된 확산방정식은 아래의 식으로 표현된다.

[0070] $\delta c_2/\delta t = \nabla?(M_2\nabla \mu_2)$

[0071] $\mu_2=(c_1+2c_2-1)(2c_1^2-c_1+2c_1c_2-2c_2+2c_2^2)-Ch_{22}^2\nabla^2 c_2-1/2Ch_{12}^2\nabla^2 c_1$

[0072] 본 발명에 따른 암세포의 거동 분석방법의 일 실시예로서, 상기 모델링 방법에 의해 유도된 식에 분석하고자 하는 환경에 해당하는 파라미터들을 대입하고 C 언어와 같은 프로그램을 수행시키면 암세포의 속도를 구할 수 있고, 암세포의 각 표면별 속도차이에 따른 세포의 형태변화도 관찰할 수 있다. 이때에, 상기 파라미터들은 텐서(tensor)의 형태를 취하도록 하여 흡착세포의 거동이 3차원적으로 표현되도록 한다.

[0073] 이하에서는 본 발명의 일 측면에 의한 암세포 거동 모델링 장치에 대해 설명한다.

[0074] 도 2에는 상기 암세포 거동 모델링 장치의 구성을 나타내는 제어 블록도가 표현되어 있다. 유속 산출부(100)에서는 세포의 유속을 산출하는데 필요한 파라미터들인 재료 상수(Mo), 촉각주성에 대한 민감도 상수(β), 화학유도물질의 농도 및 화학적 전위 등을 이용하여 암세포 및 세포외기질의 유속을 산출한다. 제 1 유속 산출부(110)에서는 촉각주성에 의한 암세포의 유속을, 제 2 유속 산출부(120)에서는 확산에 의한 암세포의 유속을 산출한다. 제 3 유속 산출부(130)에서는 확산에 의한 세포외기질의 유속을 산출하며 합산부(200)에서는 제 1 유속 산출부에서 산출한 암세포의 유속과 제 2 유속 산출부에서 산출한 암세포의 유속을 합산하여 암세포의 전체 유속을 산출한다. 방정식 생성부(300)에서는 비선형 확산방정식을 생성하는데, 제 1 방정식 생성부에서는 상기 합산된 암세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 암세포의 비선형 확산방정식을 생성하고 제 2 방정식 생성부에서는 상기 제 3 유속 산출부(130)에서 산출된 세포외기질의 유속과 질량보존관계식을 결합하여 세포외기질의 비선형 확산방정식을 생성한다. 상기 비선형 확산 방정식들은 정규화부(400)에서 특성 길이, 특성 시간, 영향 인자 및 칸 수(Cahn number) 등에 의해 정규화되어 무차원 방정식이 된다. 상세한 모델링 과정은 앞서 상술한 암세포 거동 특성 모델링 방법에서와 동일하다.

[0075] 본 발명의 일 측면에 의한 암세포의 거동 분석방법은 상기 모델링 장치를 이용하여 암세포의 거동을 분석하는 바, 암세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있고 암세포를 점이 아닌 3차원 형태로 표현하므로 화학유도물질의 농도구배에 의한 암세포의 형태변화도 분석할 수 있다..

[0076] 이하에서는, 본 발명에 따른 암세포의 거동 분석방법을 이용하여 암세포의 거동을 분석한 결과와 실험에 의해 암세포의 거동을 분석한 결과를 비교하여 본 발명의 타당성을 입증한다.

[0077] 본 발명의 일 실시예에 의한 암세포의 거동 분석에서는 암세포를 사용하였으며, 수치적 효율과 안정성을 높이기 위해 SBDF(semi Backward Difference Formula) 방법과 푸리에 변환(Fourirer Transform)을 적용하여 수식을 계산하였다. 앞서 언급한 바와 같이 암세포는 화학적 유도물질로 인한 농도구배에 반응하여 농도가 높은 방향으로 움직인다. 따라서 암세포는 SFDC(Stopped-Flow diffusion Chamber)에서 화학유도물질의 농도가 높은 방향으로 움직인다. 도 3에는 SFDC에서의 상기 암세포의 움직임을 3차원으로 모사하였다. 화학유도물질의 구배는 x2의 방향을 따라서 구성되고 x1-x3의 면에 대해 화학유도물질이 균일하게 분포되었다고 가정한다. 또한 세포이동에 대한 주위경계의 영향을 무시하기 위하여 x1과 x3에 주기적 경계조건을 적용하여 세포이동에 대한 주위경계의 영향을 무시하였다. 세포외기질(510)에서 $c_1=0$ 이고 $c_2=1$이며, 암세포(520)에서는 $c_1=1$ 이고 $c_2=0$ 이다.

[0078] 당해 분석에서는 특성 길이 Lc=2㎛, 칸 수(Cahn number) $Ch_{11}=1.0$, $Ch_{12}=1.0$ 을 사용하였으며, 특성 시간은 $t_c= L_c^2/(M_0f_0)\sim10^{-4}$s 로 정의하였다. 암세포 집단의 반지름은 약 15로 하였으며 특성길이가 2㎛이므로 이는 반지름이 약 30㎛ 인 암세포 집단을 고려한 것과 같다. 본 발명에 의한 분석결과는 3차원 surface plot을 사용하여 표현하였다.

[0079] 도 4는 화학유도물질의 농도구배하에서 시간에 따른 세포의 거동양상을 3차원 surface plot으로 나타낸 것으로서 도메인의 크기는 50 X 100 X 50 으로 하였으며, 암세포 집단의 초기 모양은 구형태로 가정하고 초기의 중심부 위치는 (25,50,25) 인 것으로 하였다.

[0080] 당해 분석에서는 도메인의 왼쪽부분에 화학유도물질을 공급하는 것으로 가정하였으므로 도메인의 왼쪽 부분부터 오른쪽 부분까지 화학유도물질의 구배를 가진다. 도 4(a)에서 화학유도물질의 선형적 농도분포를 그레이스케일 그래프로 표현하였는바 어두운 부분은 높은 농도, 밝은 부분은 낮은 농도를 나타낸다. 이 때 영향인자 α 는 $\beta\phi/f_0$ ~1.0 이다. 도 4(b)~도 4(d)는 각각 시간 t=0에서부터 t=10000Rkw1dml 암세포의 이동을 보여준다. 시간이 지날수록 암세포 집단은 화학유도물질의 농도가 높은 방향인 왼쪽으로 이동하였으며 이는 실험에 의한 결과와 일치한다.

[0081] 도 4에서의 변위를 추적하여 선형의 화학유도물질 농도구배 영역에 암세포 집단이 위치할 경우 암세포 집단의 속도를 산출하였는바, 약 17.86μm/s 의 속도를 갖는 것으로 나타났다. 이는 실험을 통해 관찰된 속도인 20μm/s 와 유사한 결과이다.

[0082] 도 5에는 당해 분석에서 화학유도물질의 농도구배를 변화시켰을때 나타나는 암세포 집단의 속도 변화를 나타낸 그래프가 도시되어 있다. 영향인자 α는 촉각주성에 대한 민감도 상수와 화학유도물질 농도구배의 크기로 구성되어 있고, 당해 분석에서 사용된 암세포는 모두 동일한 것으로서 촉각주성에 대한 민감도 상수가 일정하므로 영향인자의 변화는 화학유도물질의 농도구배 크기의 변화를 의미한다. 도 5는 영향인자를 변화시켰을 때 시간 t=10000에서의 암세포 집단의 이동속도를 나타내는바, 도 5를 참조하면 영향인자가 증가하면 암세포의 이동속도도 증가함을 알 수 있고 이는 화학유도물질의 농도구배 크기가 증가하면 암세포의 속도도 증가함을 나타낸다. 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.

[0083] 도 6에는 당해분석에서 영향인자를 변화시켰을 때 나타난 암세포 집단의 형태 변화를 도시하였다. 어두운 부분은 암세포 집단의 밀도가 높은 영역을 의미하며 밝은 부분은 밀도가 낮은 영역을 의미한다. 도 6(a)와 도 6(b)는 같은 시간에서 분석한 결과이며 챔버내의 x_1-x_2 면을 기준으로 암세포의 형태적 변화 양상을 나타낸다. 도 6(a)는 영향인자가 1.0인 경우, 도 6(b)는 영향인자가 3.0인 경우의 형태변화이다. 앞서 설명한 바와 같이 영향인자가 증가하면 화학유도물질의 농도구배도 증가하며 암세포가 세포외기질에 침습하는 정도와 속도가 증가하게 되어 암세포의 이동에 있어 유리하며 이에 따라 암세포는 더욱 빠른 속도로 이동이 가능하게 된다. 따라서 화학유도물질의 농도가 높은 방향으로 늘어나는 암세포 집단의 형태도 더 많이 변하게 되며 영향인자가 큰 경우에 암세포 집단의 형태가 더 많이 늘어나는 양상을 보이게 된다. 당해 분석에 의한 결과를 나타낸 도 6 역시 영향인자가 1.0인 경우보다 3.0인 경우에 세포의 형태가 더 많이 늘어났음을 나타내고 있는바, 이는 실험을 통해 얻은 결과 및 이론적 결과와 일치한다.

[0084] 암세포는 암세포들 간의 흡착을 통해 암세포 집단을 형성하며 이들은 집단의 형태로 이동하고 이 암세포 집단은 다시 세포외기질과 흡착을 형성하므로 암세포의 거동을 분석함에 있어 암세포와 암세포, 암세포와 세포외기질 사이의 흡착정도는 매우 중요한 영향을 미친다.

[0085] 도 7에는 암세포 간의 흡착력 변화에 따른 암세포의 속도변화를 나타낸 그래프가 도시되어 있다. 당해 분석에서는 영향인자를 1.0으로 하였으며 시간 t=10000 에서 칸 수(Cahn number)를 변화시켜가면서 암세포 집단의 속도를 분석하였다. 암세포간의 흡착력을 나타내는 것은 Ch_{11} 이므로 선형의 화학유도물질 농도구배 영역에서 영향인자를 고정시키고 Ch_{11} 를 변화시키면 세포의 이동에 있어 경계에너지의 영향만을 확인하는 것이 가능하다. 암세포간의 흡착정도는 암세포 집단이 세포외기질로의 침습을 진행함에 있어 침습정도에 영향을 미칠 수 있으며 암세포의 흡착정도와 밀집도가 높을수록 세포외기질로의 침습이 빠르게 진행되게 된다. 당해 분석에 따른 결과인 도 7에 나타난 결과는 이와 상응하는 것으로서 Ch_{11}이 증가함에 따라 암세포 집단의 속도도 증가하는 것으로 나타났다.

[0086] 도 8은 암세포간의 흡착력에 따른 세포의 형태변화를 도시한 것이다. 당해 분석에서는 Ch_{11} 가 각각 0.9, 1.5 인 경우에 시간 t=10000에서의 세포의 형태를 분석하였다. Ch_{11} 이 큰 경우 암세포 간의 흡착력이 강화됨으로써 표면에너지를 감소시키며 더 조밀한 형태를 갖게 된다. 도 8에 나타난 당해 분석의 결과도 이와 상응하며, 암세포의 밀도가 높은 부분을 나타내는 어두운 부분이 더욱 조밀하게 나타난다.

[0087] 도 9에는 암세포와 세포외기질 간의 흡착력 변화에 따른 암세포 집단의 속도 변화를 나타낸 그래프가 도시되어 있다. 암세포와 세포외기질 간의 흡착정도는 Ch_{12} 에 의해 조절되는바, 당해 분석에서는 Ch_{11} 는 1.0으로

유지하고 Ch_{12} 를 0.5에서 1.0까지 변화시켰을 때의 암세포 집단의 속도변화를 분석하였다. 암세포 집단과 세포외기질 사이의 흡착력이 커지게 되면 암세포들이 주성에 민감하게 반응할 수 없게 되어 이동속도가 감소한다. 도 9에 나타난 당해 분석의 결과는 이와 상응하는 것으로서, Ch_{12}가 증가할수록 암세포집단의 속도는 감소하는 것으로 나타났다.

[0088] 도 10에는 암세포와 세포외기질 사이의 흡착력 변화에 따른 세포의 형태변화가 도시되어 있다. 암세포와 세포외기질 사이의 흡착력이 암세포 간의 흡착력보다 작은 경우에는 암세포 집단의 밀집도가 커지고 반대인 경우에는 밀집도가 작아진다. 당해 분석에서는 Ch_{11}는 일정한 값으로 고정하고 Ch_{12}를 0.5로 한 경우와 1.0으로 한 경우에 시간 t=10000에서의 세포의 형태를 분석하였다. 도 10(a)에 도시된 Ch_{12}를 0.5로 한 경우가 도 10(b)에 도시된 Ch_{12}를 1.0으로 한 경우에 비해 암세포 집단의 밀집도가 더 높은 것을 알 수 있으며 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.

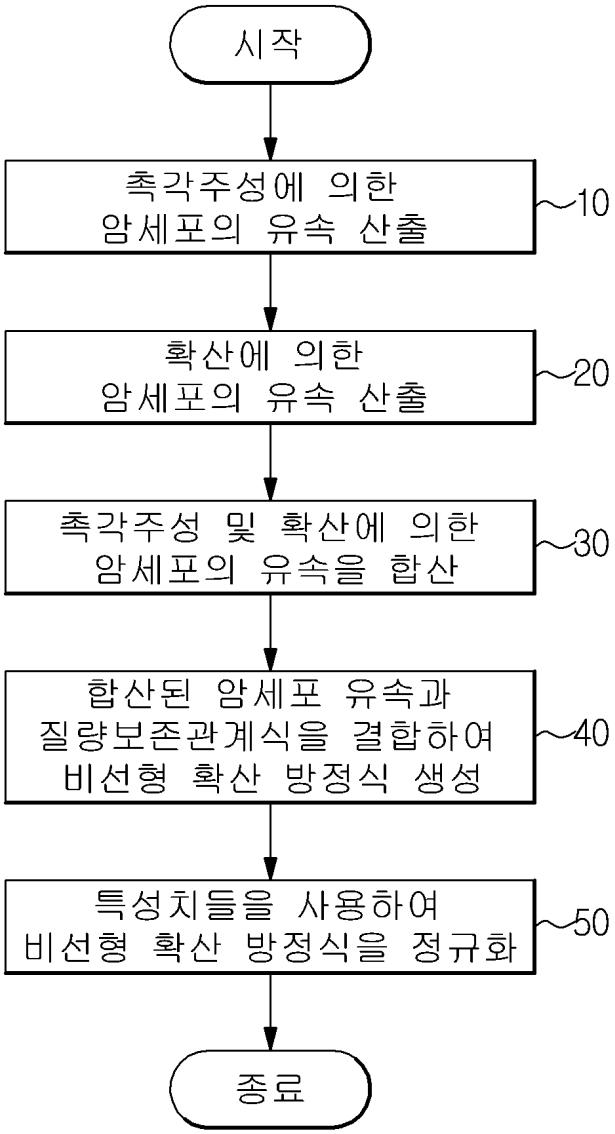
부호의 설명

[0089]

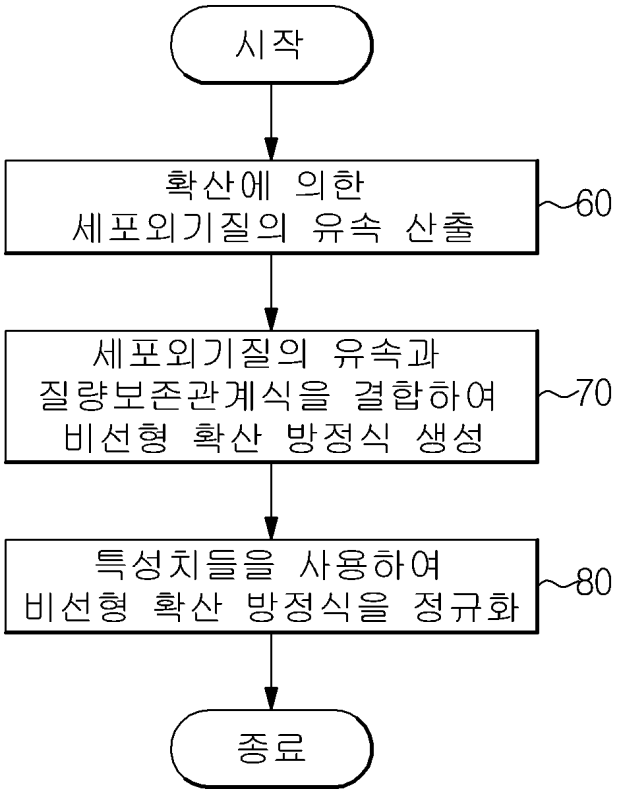
100 : 유속 산출부	300 : 방정식 생성부
200 : 합산부	400 : 정규화부

도면

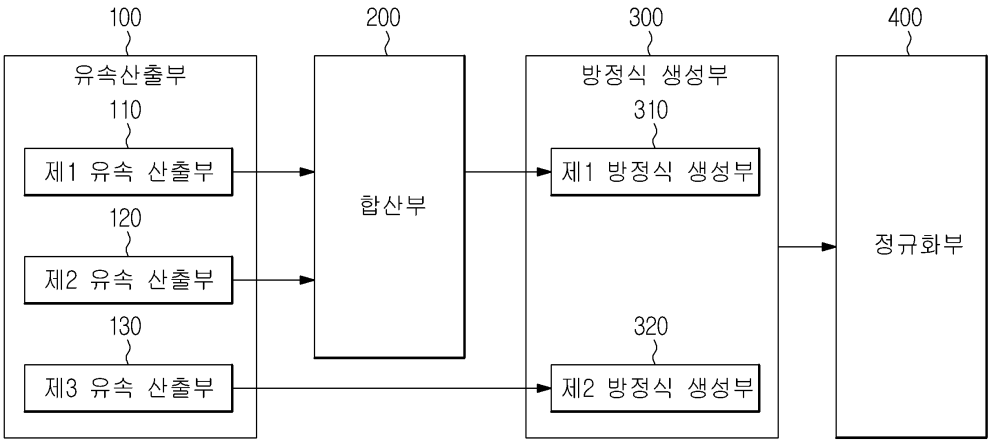
도면1a


시작
촉각주성에 의한
암세포의 유속 산출
10
확산에 의한
암세포의 유속 산출
20
촉각주성 및 확산에 의한
암세포의 유속을 합산
30
합산된 암세포 유속과
질량보존관계식을 결합하여
비선형 확산 방정식 생성
40
특성치들을 사용하여
비선형 확산 방정식을 정규화
50
종료

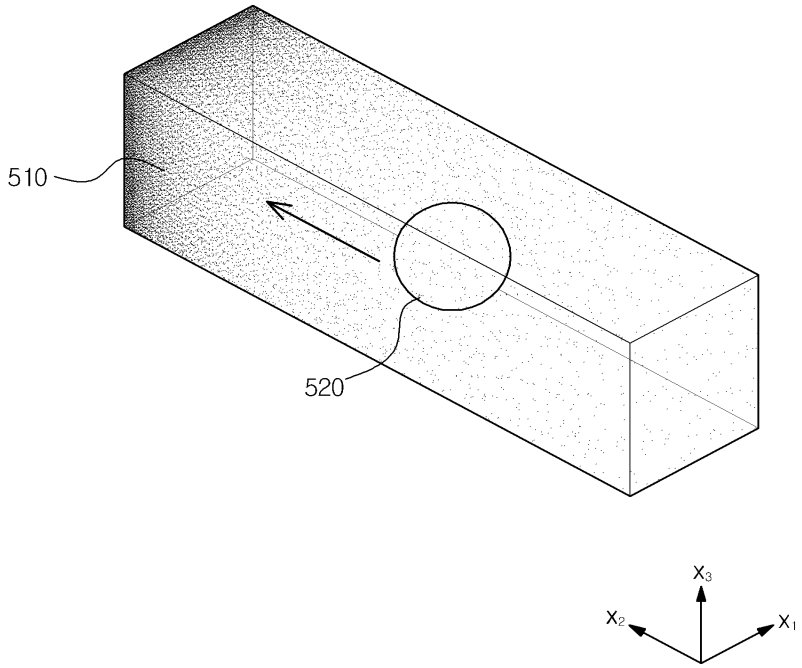
도면1b


시작
확산에 의한
세포외기질의 유속 산출
60
세포외기질의 유속과
질량보존관계식을 결합하여
비선형 확산 방정식 생성
70
특성치들을 사용하여
비선형 확산 방정식을 정규화
80
종료

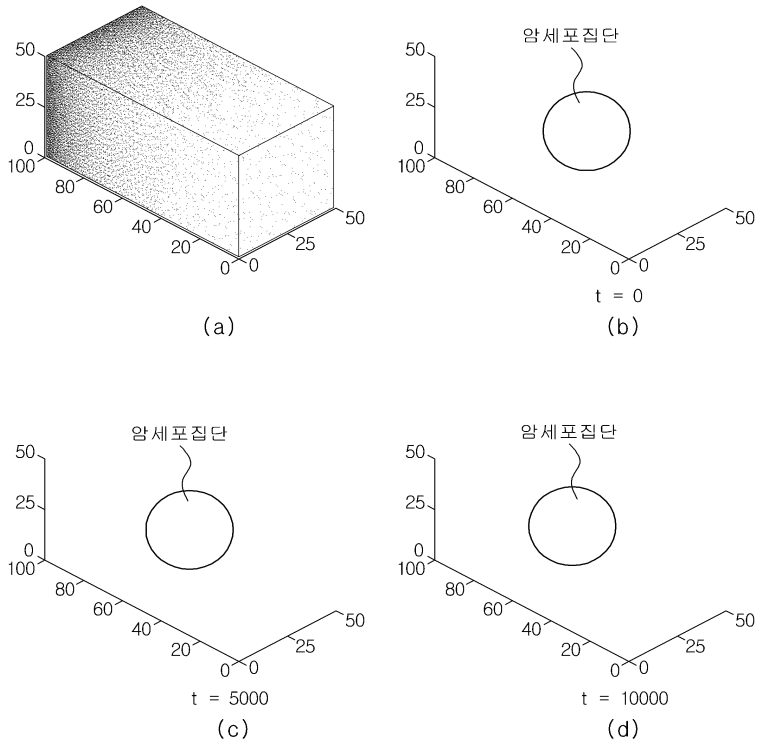
도면2


100
유속산출부
110
제1 유속 산출부
120
제2 유속 산출부
130
제3 유속 산출부
200
합산부
300
방정식 생성부
310
제1 방정식 생성부
320
제2 방정식 생성부
400
정규화부

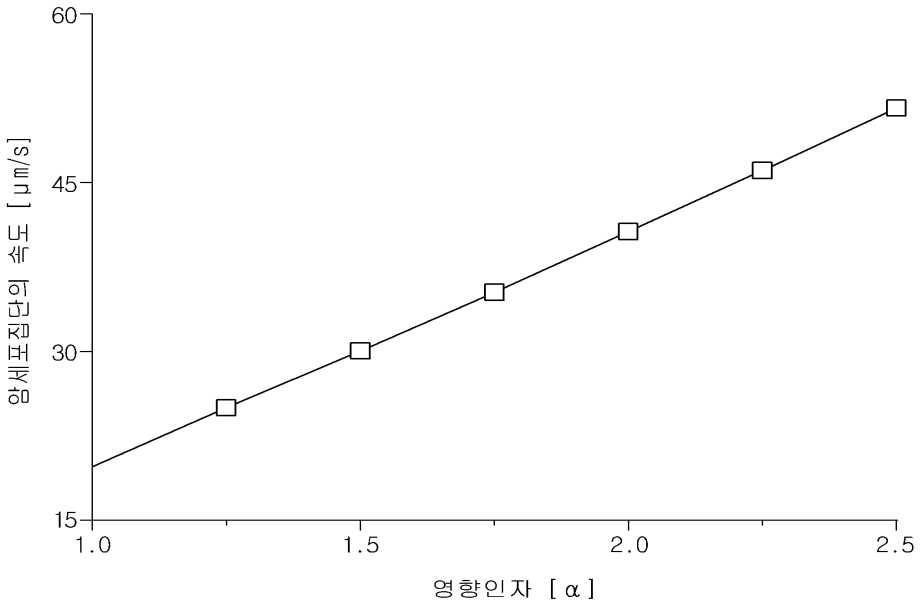
도면3


510
520
X3
X2
X1

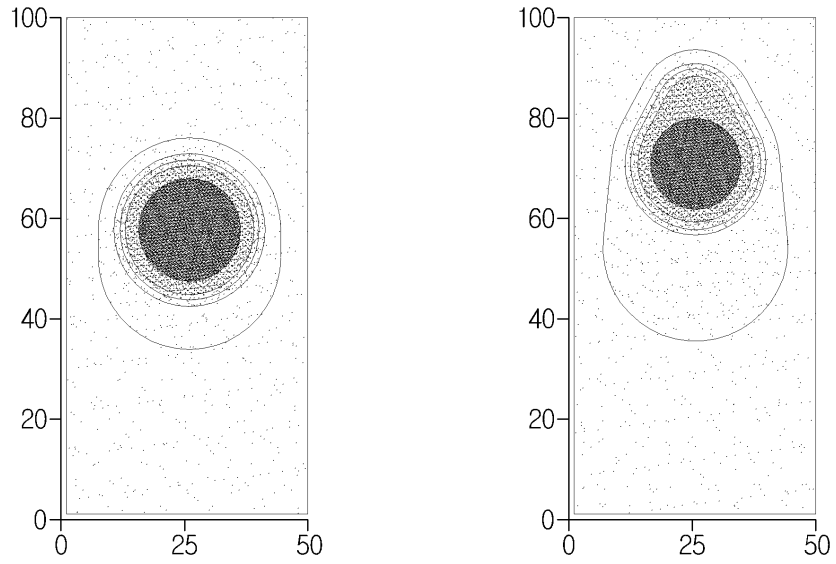
도면4


50
25
0
100
80
60
40
20
0
0
25
50
암세포집단
t = 0
(a)
(b)
t = 5000
t = 10000
(c)
(d)

도면5



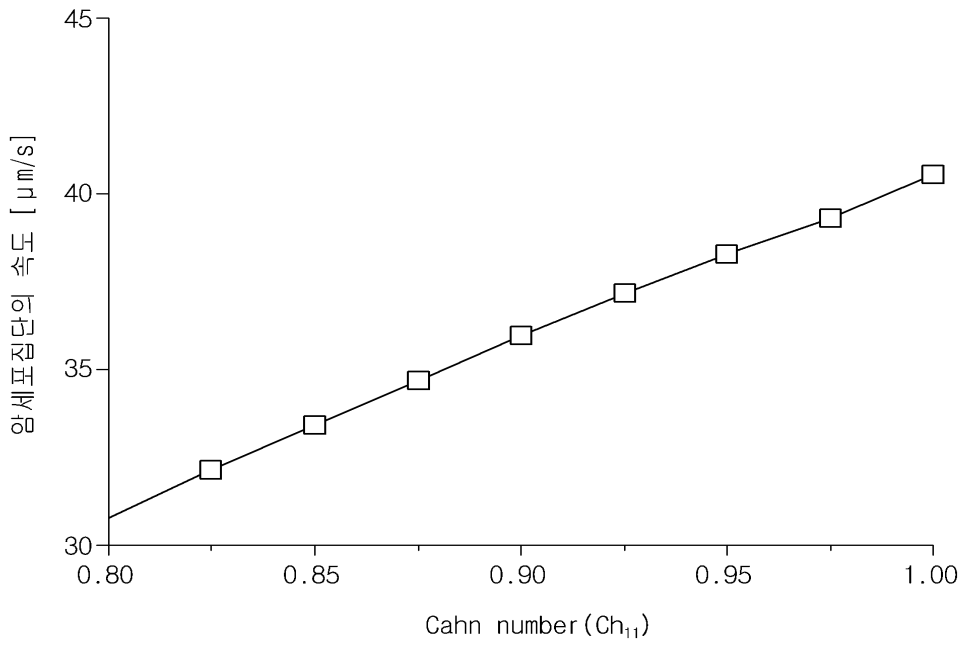
도면6



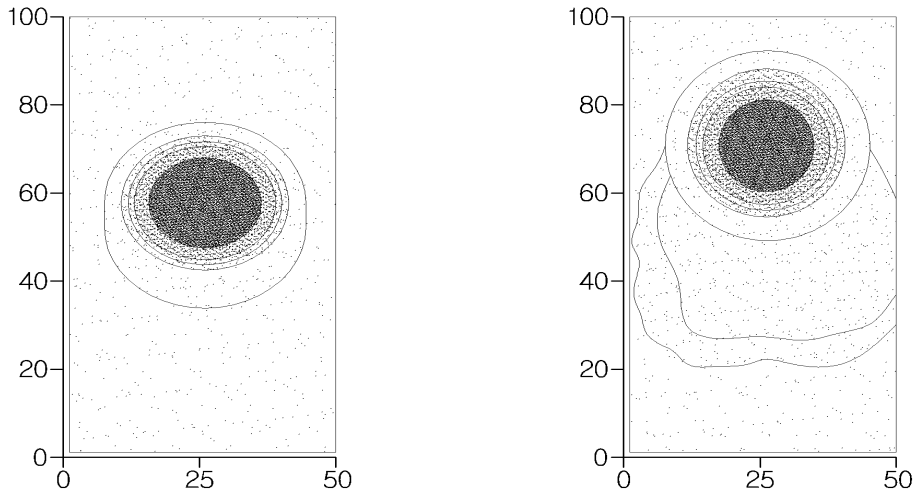
(a) ch_{11} = 1.0

(b) ch_{11} = 3.0

도면7



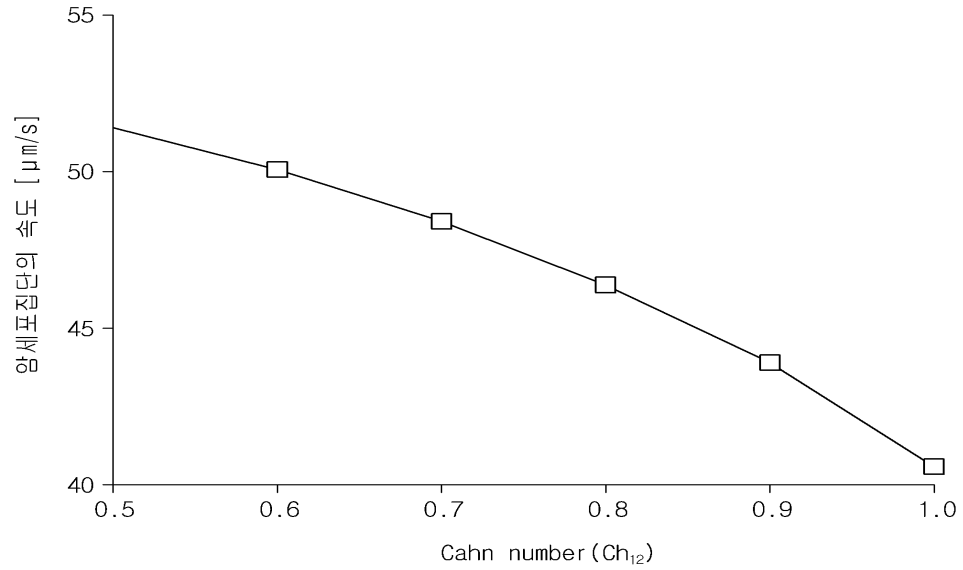
도면8



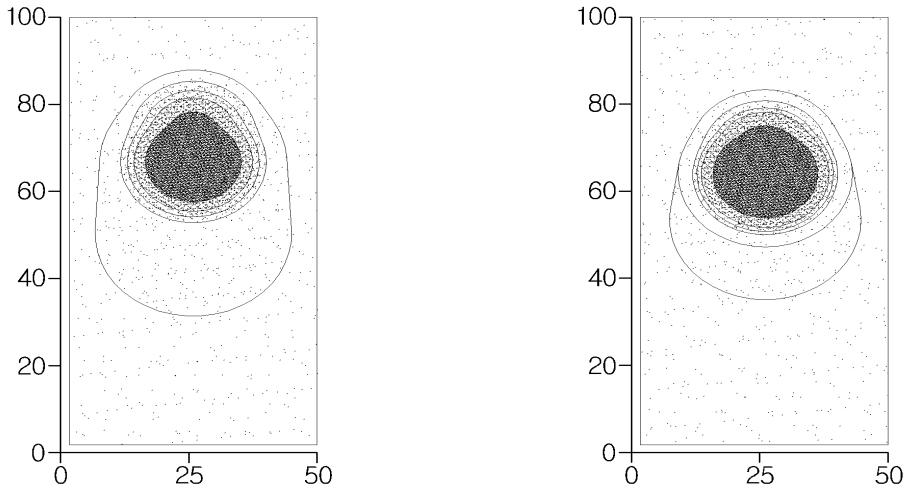
(a) ch_{11} = 0.9

(b) ch_{11} = 1.5

도면9



도면10



(a) ch_{12} = 0.5

(b) ch_{12} = 1.0