



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0097290
(43) 공개일자 2012년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G06F 19/00 (2011.01)

(21) 출원번호 10-2011-0016791

(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)

(74) 대리인

특허법인세립

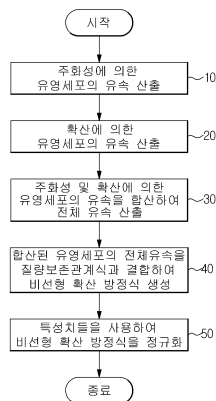
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 유영세포의 거동 모델링 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은 유영세포의 거동을 3차원으로 모델링하는 방법 및 장치를 제공하고 상기 모델링 방법 및 장치에 의해 모델링된 수식을 이용하여 유영세포의 거동을 분석하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 유영세포 거동 모델링 방법은 유영세포의 표면 에너지, 확산 및 주화성을 모두 고려하여 세포의 거동을 모델링하며 위치에 따른 유영세포의 농도를 3차원 공간에서 정의함으로써 세포의 거동을 3차원적으로 모델링할 수 있으며 이를 이용하여 유영세포의 거동을 보다 정확하게 분석하고 예측할 수 있다.

대표도 - 도1



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

유형세포의 거동을 모델링하는 방법에 있어서,

주화성에 의한 유형세포의 유속을 산출하고;

확산에 의한 유형세포의 유속을 산출하고;

상기 확산에 의한 유형세포의 유속과 상기 주화성에 의한 유형세포의 유속을 합산하여 유형세포의 전체 유속을 산출하는 유형세포 거동 모델링 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

주화성에 의한 유형세포의 유속은 아래의 [식 1]에 의해 산출되는 유형세포 거동 모델링 방법.

[식 1]

$$J_c = M\beta \nabla \phi$$

여기서, J_c 는 주화성에 의한 유형세포의 유속, M 은 유형세포의 운동성, β 은 주화성에 대한 민감도 상수 및 ϕ 는 화학유도물질의 농도이다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

확산에 의한 유형세포 유속은 아래의 [식 2]에 의해 산출되는 유형세포 거동 모델링 방법.

[식 2]

$$J_d = -M \nabla \mu_0$$

여기서, J_d 는 확산에 의한 유형세포의 유속, M 은 유형세포의 운동성, μ_0 는 유형세포의 화학적 전위이다.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 화학적 전위는 유형세포의 농도변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되고,

상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지 및 세포의 표면에너지에 의해 결정되며,

상기 유형세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 유형세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 유형세포 거동 모델링 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 유형세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 구하는 과정을 더 포함하는 유형세포 거동 모델링 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

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

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 무차원으로 정규화된 비선형 확산 방정식은 아래의 [식 3]으로 표현되는 유영세포 거동 모델링 방법.

[식 3]

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu)$$

$$\mu = 4c^3 - 6c^2 + 2c - C_h^2 \nabla^2 c - \alpha \phi$$

여기서, c는 유영세포의 농도, M은 유영세포의 운동성, C_h 는 세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), α 는 영향인자 및 ϕ 는 화학유도물질의 초기 농도이다.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 유영세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 유영세포 거동 모델링 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 영향 인자는 주화성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것인 유영세포 거동 모델링 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항의 유영세포 거동 모델링 방법을 이용하여,

유영세포 거동 모델링 수식을 산출하고,

상기 모델링 수식에 분석하고자 하는 환경을 나타내는 파라미터(parameter)를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 거동을 3차원적으로 분석하는 유영세포 거동 분석방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 3차원적으로 분석된 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 거동을 이용하여 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 형태변화를 분석하는 유영세포 거동 분석방법.

청구항 12

주화성에 의한 유영세포의 유속을 산출하기 위한 제 1 유속 산출부;

확산에 의한 유영세포의 유속을 산출하기 위한 제 2 유속 산출부; 및

상기 제 1 유속 산출부에서 산출한 유영세포의 유속과 상기 제 2 유속 산출부에서 산출한 유영세포의 유속을 합산하는 합산부를 포함하는 유영세포 거동 모델링 장치.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 제 1 유속 산출부는,

아래의 [식 4]에 의해 주화성에 의한 유영세포의 유속을 산출하는 유영세포 거동 모델링 장치.

[식 4]

$$J_c = M\beta \nabla \phi$$

여기서, J_c 는 주화성에 의한 유영세포의 유속, M 은 유영세포의 운동성, β 은 주화성에 대한 민감도 상수 및 ϕ 는 화학유도물질의 농도이다.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

상기 제 2 유속 산출부는,

아래의 [식 5]에 의해 확산에 의한 유영세포의 유속을 산출하는 유영세포 거동 모델링 장치.

[식 5]

$$J_d = -M \nabla \mu_0$$

여기서, J_d 는 확산에 의한 유영세포의 유속, M 은 유영세포의 운동성, μ_0 는 유영세포의 화학적 전위이다.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 유영세포의 화학적 전위는 유영세포의 농도변화에 따른 자유에너지의 변화량으로 정의되며,

상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지 및 세포의 표면 에너지에 의해 결정되고,

상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간, 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지를 나타내는 유영세포 거동 모델링 장치.

청구항 16

제 12 항에 있어서,

상기 합산부에서 산출한 유영세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 구하는 방정식 생성부를 더 포함하는 유영세포 거동 모델링 장치.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

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

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 정규화부에서 정규화된 비선형 확산 방정식은 아래의 [식 6]에 의해 표현되는 유영세포 거동 모델링 장치.

[식 6]

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu)$$

$$\mu = 4c^3 - 6c^2 + 2c - C_h^2 \nabla^2 c - \alpha \phi$$

여기서, c 는 유영세포의 농도, M 은 유영세포의 운동성, C_h 는 세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), α 는 영향인자 및 ϕ 는 초기 화학유도물질의 농도이다.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 유영세포가 존재하는지 여부를 나타내는 유영세포 거동 모델링 장치.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 칸 수(Cahn number)는 재료상수와 특성 길이에 의해 결정되고, 상기 소정의 영향 인자는 주화성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것인 유영세포 거동 모델링 장치.

청구항 21

제 12 항 내지 제 20 항의 유영세포 거동 모델링 장치를 이용하여 유영세포 거동 모델링 수식을 산출하고,

상기 모델링 수식에 분석하고자 하는 환경을 나타내는 파라미터(parameter)를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 거동을 3차원적으로 분석하는 유영세포 거동 분석방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 3차원적으로 분석된 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 거동을 이용하여 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 형태변화를 3차원적으로 분석하는 유영세포 거동 분석방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 주화성(Chemotaxis)에 따른 단일 유영세포의 거동을 3차원적으로 모델링하여 분석하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포이동은 상처치료, 개체수정, 신생혈관형성, 면역반응과 같은 생물학적으로 복잡한 과정의 원인이 될 수 있는 중요한 과정 중의 하나이다. 따라서 이러한 세포의 이동을 효과적으로 제어할 수 있는 방법들을 찾기 위한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 세포의 이동에 영향을 주는 성질 중 주화성(Chemotaxis)은 다양한 분야에서 응용될 수 있는 중요한 성질로서 세포가 화학유도물질의 구배(gradient)에 반응하여 방향성을 갖게 되는 움직임을 의미한다. 유영세포는 바닥면을 기어가는 홑착세포와 달리 헤엄치듯이 공간을 이동하는 세포로서 화학유도물질이 존재하지 않는 경우 유영세포는 직선유영과 회전유영을 무작위적으로 선택하여 움직이지만 세포주위에 화학유도물질의 구배가 있는 경우에는 이에 반응하여 방향성이 있는 직선유영을 하게 된다. 약 40여년 전부터 이러한 주화성에 따른 세포의 거동을 연구하기 위한 실험이 행하여졌는데 당시의 실험에서는 화학유도물질의 구배를 시간과 공간에 따라 일정하게 만들지 못했기 때문에 세포의 움직임을 명확히 관찰하는 것이 불가능 하였다. 하지만 최근에는 실험을 통해 세포들의 움직임과 특성을 보다 정확하게 관찰하는 것이 가능해졌으며 세포 집단이 아닌 단일세포에 관한 연구를 통해 세포의 이동특성을 구체적으로 파악할 수 있게 되었다. 이와 같은 실험적 연구를 이해하고 세포 이동에 관한 체계적인 메커니즘의 확립을 위하여 이론적인 연구의 필요성도 증가되고 있다. Keller와 Segel이 세포의 확산성을 이용하여 세포집단의 움직임을 수식적으로 표현한 것을 기초로 하여 많은 이론적 연구가 진행되었으나 이러한 연구들은 1차원 혹은 2차원 모델을 기반으로 하였으며 이로 인해 세포의 움직임을 사실적으로 표현하는데 어려움이 있다. 또한 단일세포가 아닌 세포집단을 고려하였기 때문에 이동거리나 속도와 같은 세포의 특성을 정량화 하는데 어려움이 있다. 최근, 단일 세포를 고려한 모델이 제안되었으나 세포의 움직임이 매우 복잡하게 묘사되었고 이 때문에 세포의 이동거리나 속도를 정량화 시키지 못하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 상기와 같은 문제를 해결하고자 주화성의 메커니즘을 구체적으로 이해할 수 있는 3차원 역학 모델을 이용하여 유영세포의 거동을 분석하는 방법을 제공한다. 또한 세포 집단이 아닌 단일 세포에 관한 모델을

이용하여 세포의 움직임을 명확하게 관찰할 수 있도록 한다.

과제의 해결 수단

- [0004] 본 발명의 일 측면에 따른 유영세포 거동 모델링 방법은 유영세포의 주화성에 의한 유속을 산출하고, 유영세포의 확산에 의한 유속을 산출하고, 상기 확산에 의한 유영세포의 유속과 상기 주화성에 의한 유영세포의 유속을 합산하여 유영세포의 전체 유속을 산출하는 과정을 포함한다.
- [0005] 주화성에 의한 유영세포 유속을 구하는 것은 유영세포의 운동성에 주화성에 대한 민감도 상수를 곱하고, 위치에 따른 화학유도물질의 농도구배를 곱하는 것이다.
- [0006] 확산에 의한 유영세포 유속을 구하는 것은 유영세포의 운동성에 화학적 전위 구배를 곱하고 음의 부호를 부여하는 것이다.
- [0007] 상기 화학적 전위는 유영세포의 농도변화에 대한 자유에너지 변화량으로 정의되고, 상기 자유에너지는 시스템의 화학적 에너지 및 세포의 표면에너지에 의해 결정되는 것이다.
- [0008] 본 발명의 일 측면에 따른 유영세포 거동 모델링 방법은 상기 유영세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간변화에 따른 유영세포 농도변화에 관한 비선형 확산 방정식을 구하는 과정을 더 포함한다.
- [0009] 상기 유영세포 거동 모델링 방법은 특성 길이와 특성 시간을 사용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정을 더 포함한다.
- [0010] 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정은 소정의 변수의 변화량에 유영세포의 운동성을 곱하고 이에 대해 다이버전스(divergence)를 취하는 것이다.
- [0011] 상기 소정의 변수는 유영세포의 농도, 유영세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 것이다.
- [0012] 상기 소정의 영향 인자는 주화성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것이다.
- [0013] 상기 유영세포의 운동성은 유영세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것이다.
- [0014] 상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것이다.
- [0015] 본 발명의 일 측면에 따른 유영세포 거동 분석방법은 상기 유영세포 거동 모델링 방법을 이용하여 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 거동을 분석하는 방법이다.
- [0016] 유영세포 거동 분석방법은 상기 유영세포 거동 모델링 방법을 이용하여 단일 유영세포의 형태 변화를 분석한다.
- [0017] 유영세포 거동 분석방법은 상기 유영세포 거동 모델링 방법을 이용하여 유영세포의 거동을 3차원적으로 분석한다.
- [0018] 본 발명의 일 측면에 의한 유영세포 거동 모델링 장치는 주화성에 의한 유영세포의 유속을 산출하기 위한 제 1 유속 산출부, 확산에 의한 유영세포의 유속을 산출하기 위한 제 2 유속 산출부 및 상기 제 1 유속 산출부에서 산출한 유영세포의 유속과 상기 제 2 유속 산출부에서 산출한 유영세포의 유속을 합산하는 합산부를 포함한다.
- [0019] 상기 제 1 유속 산출부는 유영세포의 운동성과 주화성에 대한 민감도 상수 및 화학유도물질의 농도 구배를 곱함으로써 주화성에 의한 유영세포의 유속을 산출한다.
- [0020] 상기 제 2 유속 산출부는 유영세포의 운동성과 화학적 전위 구배를 곱하고 음의 부호를 부여함으로써 확산에 의한 유영세포의 유속을 산출한다.
- [0021] 상기 유영세포의 운동성은 유영세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간, 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지를 나타내는 것이다.

- [0022] 상기 유영세포의 운동성은 유영세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간, 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지를 나타내는 것이다.
- [0023] 상기 유영세포 거동 모델링 장치는 상기 합산부에서 산출한 유영세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 시간변화에 따른 유영세포의 농도변화량에 관한 비선형 확산 방정식을 구하는 방정식 생성부를 더 포함한다.
- [0024] 상기 유영세포 거동 모델링 장치는 특성 길이와 특성 시간을 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 정규화부를 더 포함한다.
- [0025] 상기 정규화부는 소정의 변수의 변화량에 유영세포의 운동성을 곱하고 이에 대해 다이버전스(divergence)를 취하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화한다.
- [0026] 상기 유영세포의 운동성은 유영세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간, 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지를 나타내는 것이다.
- [0027] 상기 소정의 변수는 유영세포의 농도와 유영세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 것이다.
- [0028] 상기 칸 수는 재료상수와 특성 길이에 의해 결정되고, 상기 소정의 영향 인자는 주화성에 대한 민감성 강도와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것이다.
- [0029] 상기 유영세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간, 해당 위치에 유영세포의 내부가 존재하는지, 유영세포의 외부가 존재하는지를 나타내는 것이다.
- [0030] 본 발명의 일측면에 의한 유영세포 거동 분석방법은 유영세포 거동 모델링 장치를 이용하여 유영세포 집단 또는 단일 유영세포의 거동을 분석한다.
- [0031] 상기 유영세포 거동 분석방법은 유영세포 거동 모델링 장치를 이용하여 유영세포의 형태 변화를 분석한다.
- [0032] 상기 유영세포 거동 분석방법은 유영세포 거동 모델링 장치를 이용하여 유영세포의 거동을 3차원적으로 분석한다.
- [0033]

발명의 효과

- [0034] 본 발명을 이용하여 유영세포의 거동을 분석할 경우, 시간에 따른 세포의 이동과정을 명확하게 모사할 수 있어 세포의 이동거리 및 속도를 정확하게 계산하는 것이 가능하다. 또한 3차원 영역을 고려하고 있어 기존의 1,2차원 모델에 비해 세포의 동적인 이동과정을 구체적으로 모사할 수 있고 세포 집단이 아닌 단일 세포의 거동을 분석할 수 있다. 본 발명에 의해 유영세포의 거동을 분석할 경우, 실험에 의한 분석에 비하여 시간과 비용적인 측면에서 보다 효율적으로 세포의 거동을 분석하고 예측할 수 있게 된다.

도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 유영세포의 거동을 모델링하는 과정에 대한 순서도이다.
- 도 2는 유영세포 거동 모델링 장치에 대한 제어 블록도이다.
- 도 3은 단일 박테리아의 직선유영을 3차원적으로 모사한 것이다.
- 도 4는 화학유도물질의 농도구배하에서 세포의 시간에 따른 거동양상을 3차원 surface plot으로 나타낸 것이다.
- 도 5는 화학유도물질의 농도 구배가 선형적일 경우 본 발명에 의해 분석된 세포의 변위를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 영향 인자 α 의 변화에 따른 세포의 속도가 표현된 그래프이다.
- 도 7은 화학유도물질의 농도 구배가 2차 다항식의 형태인 경우의 유영세포의 이동 양상을 3차원 surface plot

으로 나타낸 것이다.

도 8은 화학유도물질의 농도구배를 선형으로 한 경우와 비선형으로 한 경우의 유영세포의 속도를 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명의 일 측면에 따른 유영세포의 거동 모델링 방법은 주화성에 의한 세포의 유속과 확산에 의한 세포의 유속을 합산하여 상기 합산한 세포의 전체 유속을 특성치들을 이용해 정규화하는 과정으로 이루어진다.

[0037] 본 발명에 따른 세포의 거동 모델링 및 분석방법은 수식을 이용하여 세포의 거동을 3차원적으로 모델링하고, 적용하고자 하는 파라미터들을 텐서(tensor)의 형태로 상기 수식에 대입하여 소정의 프로그램을 수행시킴으로써 단일세포의 속도로 표현되는 세포의 거동을 3차원적으로 파악할 수 있도록 한다. 이로써 직접 실험을 하지 않고도 분석하고자 하는 환경에서의 세포의 거동 특성을 파악할 수 있게 된다.

[0038] 이하에서는, 수식을 이용하여 세포의 거동을 3차원적으로 모델링하는 과정에 대하여 설명한다.

[0039] 도 1에는 수식을 이용하여 세포의 거동을 3차원적으로 모델링하는 과정에 대한 순서도가 제시되어 있다.

[0040] 도 1에 나타난 바와 같이, 먼저 주화성에 의한 유영세포의 유속을 산출하고(10) 확산에 의한 유영세포의 유속을 산출한다(20).

[0041] 이하에서는 상기 유영세포의 유속을 산출하는 과정에 대해 상세히 설명한다. 본 발명의 일 실시예에 따른 유영세포 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. 확산을 고려하기 위해 운동성 M 을 사용하며, M 은 아래와 같이 정의된다.

$$M(c) = M_0 \left\{ \int c^2 (1-c)^2 dc / \int_0^1 c^2 (1-c)^2 dc \right\}$$

[0042]

[0043] M_0 는 재료상수를 나타내며 c 는 유영세포의 농도로써, 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수 $c(x_1, x_2, x_3, t)$ 로 정의되는데 $c=0$ 일 때는 유영세포의 외부, $c=1$ 일 때는 유영세포의 내부를 나타내는 것으로 한다. 상기 유영세포의 농도는 유영세포의 집단이 아닌 일정 부피를 갖는 단일 유영세포를 나타내는 것으로서 이를 통해 본 발명의 모델링 방법을 이용하면 유영세포 집단이 아닌 단일 유영세포의 거동을 분석할 수 있게 된다. 유영세포는 체내의 공간을 헤엄치듯이 이동하는 세포이므로 이동경로의 바닥면의 영향을 받지 않는 바, 운동성을 계산할 때, 바닥면의 농도를 고려하지 않는다.

[0044] 유영세포의 운동성은 주화성에 대한 민감도에 비례하므로, 주화성에 의한 유영세포의 유속은 $J_c = M\beta \nabla \phi$ 로 표현할 수 있다. 상기 식에서의 β 는 주화성에 대한 민감도 상수를 나타내고 ϕ 는 화학유도물질의 농도를 나타내므로 상기 식으로 표현된 주화성에 의한 세포 유속은 3차원 공간에서의 세포의 위치, 화학유도물질에 대한 민감도 및 화학유도물질의 농도 구배가 모두 고려된 세포의 유속을 나타낸다.

[0045] 확산에 의한 세포의 유속은 세포 자체의 농도 구배에 의한 확산을 반영한 것으로서, $J_d = -M\nabla \mu_0$ 으로 표현할 수 있다. M 은 유영세포의 운동성을 나타내고 μ_0 는 화학적 전위를 나타낸다. 자유에너지에 의한 화학적 전위는 $\mu_0 = \delta G / \delta c$ 로 나타낼 수 있으며, 상기 식에서의 G 는 시스템의 자유에너지를 나타낸다.

[0046] 상기 시스템의 자유에너지는 화학적 에너지와 세포의 표면에너지에 의해 결정되며 아래와 같은 식으로 표현할 수 있다.

$$G = \int_V \left(f(c) + \frac{1}{2} h |\nabla c|^2 \right) dV$$

[0047]

[0048] $f(c)$ 화학적 에너지를 나타내며 $f(c) = f_0 C^2 (1-C)^2$ 형태의 double-well 함수를 사용한다. f_0 는 양의 상수이며 이 함수는 세포의 내부와 외부에 각각 상응하는 최소값을 갖는다. 두번째항은 세포의 표면에너지를 나타내는

것이며 h 는 재료상수이다.

[0049] 따라서 확산과 주화성을 모두 고려한 단일 유영세포의 전체 유속은 확산에 의한 유속과 주화성에 의한 유속을 합산하여 얻을 수 있고(30) 다음과 같이 표현할 수 있다.

[0050]
$$\mathbf{J} = -M\nabla\mu_0 + M\beta\nabla\phi$$

[0051] 다음으로, 상기 유영세포의 전체유속을 이용하여 비선형 확산 방정식을 얻는다. 비선형 확산 방정식은 상기 유영세포의 전체유속과 질량보존관계식,
$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0$$
 을 결합하여 구할 수 있으며(40), 다음과 같이 나타낼 수 있다.

[0052]
$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot (-M\nabla\mu_0 + M\beta\nabla\phi)$$

[0053] 다음으로, 특성 길이(characteristic length)와 특성 시간(characteristic time)을 사용하여 상기 비선형 확산 방정식을 무차원으로 정규화한다(50). 상기 특성치에 대한 크기는 물리적 특성과 계산의 용이함을 고려하여 결정하며, 무차원화된 방정식은 다음과 같다.

[0054]
$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (M\nabla\mu)$$

$$\mu = 4c^3 - 6c^2 + 2c - C_h^2 \nabla^2 c - \alpha \phi$$

[0055] 상기 식에서 영향 인자 α 는 $\beta \phi_0 / f_0$ 로 표현할 수 있으며, β 는 주화성에 대한 민감도 상수, ϕ_0 는 특성화된 화학유도물질 농도, f_0 는 양의 값을 갖는 고정된 상수를 나타낸다. 따라서 α 를 조절하여 다양한 조건에서의 유영세포의 거동을 분석하는 것이 가능하다. 상기 식에서 C_h 는 세포의 표면 에너지를 나타내는 칸 수

(Cahn number)에 해당하는 인자로서,
$$C_h = \sqrt{h / f_0} / L_c$$
 로 정의된다. h 는 재료상수이고 L_c 는 특성 길이이다. 상기 무차원화된 방정식을 이용하면 다양한 파라미터들로 인한 계산적 어려움 없이 유영세포의 거동을 모델링 할 수 있다.

[0056] 이하에서는 본 발명의 일 측면에 따른 유영세포 거동 모델링 장치에 대하여 설명한다.

[0057] 도 2에는 상기 유영세포 거동 분석장치의 구성을 나타내는 제어 블록도가 도시되어 있다. 유속 산출부(60)에서는 유영세포의 유속을 산출하는데 필요한 파라미터들인 재료 상수(M_0), 주화성에 대한 민감도 상수(β), 화학유도물질의 농도(ϕ) 및 화학적 전위(μ_0)를 이용하여 제 1 유속 산출부(61)에서는 주화성에 의한 유영세포의 유속을, 제 2 유속 산출부(62)에서는 확산에 의한 유영세포의 유속을 산출한다. 합산부(70)에서는 제 1 유속 산출부에서 산출한 유영세포의 유속과 제 2 유속 산출부에서 산출한 유영세포의 유속을 합산하여 유영세포의 전체 유속을 산출한다. 방정식 생성부(80)에서는 상기 합산된 세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 생성하고 상기 비선형 확산 방정식은 정규화부(90)에서 특성 길이, 특성 시간, 영향 인자 및 칸 수(Cahn number)에 의해 정규화되어 무차원 방정식이 된다. 상기 제 1 유속, 제 2 유속, 전체 유속, 비선형 확산 방정식 및 무차원 방정식을 산출하는 상세한 과정은 앞서 유영세포 거동 분석 방법에서 설명한 바와 같다.

[0058] 상기 유영세포 거동 모델링 방법 및 장치에 의해 모델링된 식들에 분석하고자 하는 환경에 해당하는 파라미터들을 대입하고 C언어와 같은 소정의 프로그램을 수행시키면 해당 환경에서의 유영세포의 거동 특성을 분석할 수 있는바, 상기 파라미터들을 스칼라나 벡터가 아닌 텐서(tensor)의 형태로 함으로써 유영세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있다. 또한, 세포 집단이 아닌 단일 세포의 거동을 분석할 수 있으며 이를 통해 세포의 거동을 더 정확하게 모사하고 예측할 수 있게 된다. 또한 세포의 속도로 표현되는 거동 뿐만 아니라 세포의 형태 변화도 분석할 수 있다. 거동 분석에 대한 자세한 내용은 후술하도록 한다.

- [0059] 이하에서는, 본 발명에 따른 세포의 거동 분석방법을 이용한 결과와 실험에 의해 세포의 거동을 분석한 결과를 비교하여 본 발명의 타당성을 입증한다.
- [0060] 당해 분석에서는 유영중에 속하는 단일 박테리아인 E.coli NR50을 사용하였고 화학유도물질은 상사기질이 세포에 의해 물질변화 되지 않는 메틸 아스파르트산(methylaspartate)을 사용함으로써 세포에 의한 이차적인 화학유도물질 농도 구배의 변화는 무시하였다.
- [0061] 앞서 설명한 바와 같이 주화성이란 세포가 화학유도물질의 농도 구배에 반응하여 방향성을 갖게 되는 움직임 을 의미한다. 상기 단일 박테리아는 SFDC(Stopped-Flow diffusion Chamber)에서 화학유도물질의 농도가 높은 방향으로 움직인다. 도 3에는 SFDC에서의 상기 단일 박테리아의 직선유영을 3차원으로 모사하였다. 화학유도 물질의 농도구배는 x_2 의 방향을 따라서 형성되고 x_1 - x_3 의 면에 대해 화학유도물질이 균일하게 분포되었다고 가정한다. 당해 분석에서는 도메인의 왼쪽부분에 화학유도물질을 공급하는 것으로 가정하였으므로 왼쪽부분부터 오른쪽부분까지 농도구배가 형성되며 진한 부분이 높은 농도 연한 부분이 낮은 농도를 나타낸다. 농도구배가 x_2 의 방향을 따라서 형성되었으므로 유영세포는 x_2 의 방향으로 이동한다. 또한 세포이동에 대한 주위경계의 영향을 무시하기 위하여 x_1 과 x_3 에 주기적 경계조건을 적용하여 상기 단일 박테리아의 거동을 브라운(Brownian) 운동을 무시한 x_2 방향으로의 직선유영으로 가정한다.
- [0062] 당해 분석에서는 특성 길이 $L_c=0.05 \mu m$, 칸 수(Cahn number) $C_h = \sqrt{h/f_0} / L_c = 1$ 를 사용하였으며, 특성 시간은 $t_c=L_c^2/(Mof_0) \sim 10^{-5}$ 로 정의하였다. 단일 박테리아의 주화성에 대한 민감도는 일정하고 f_0 는 고정된 상수이므로 당해 분석에서 β/f_0 는 216 으로 일정한 값을 가지며 영향인자 α 는 $\beta \phi_0/f_0 \sim 2.16$ 이다. 이는 화학유도물질 농도(ϕ_0)의 실험값 $0.01mM$ 과 상응하는 값이다.
- [0063] 도 4은 화학유도물질의 농도구배하에서 세포의 시간에 따른 거동양상을 3차원 surface plot으로 나타낸 것으로서 도메인의 크기는 $60 \times 240 \times 60$ 으로 하였으며, 세포의 직경은 40 으로 하였는바 특성 길이가 $0.05 \mu m$ 이므로 직경 $2 \mu m$ 의 세포를 고려한 것과 같다. 세포의 초기위치는 (30,25,30)으로 하였다. 당해 분석에서는 도메인의 왼쪽부분에 화학유도물질을 공급하는 것으로 가정하였으므로 도메인의 왼쪽 부분부터 오른쪽 부분까지 농도구배가 형성되어 있으며 진한부분이 높은 농도 연한부분이 낮은 농도를 나타낸다.
- [0064] 도 4(a)에서 화학유도물질의 농도분포를 그레이스케일 그래프로 표현하였는바 어두운 부분은 높은 농도, 밝은 부분은 낮은 농도를 나타낸다. 앞서 언급한 바와 같이 영향 인자 α 는 $2.16mM$ 의 값을 가지며 이 값은 실험에서 초기 화학유도물질의 농도가 $0.01mM$ 인 경우와 같다.
- [0065] 도 4(b)는 시간 $t=0$ 에서의 유영세포의 위치, 도 4(c)는 시간 $t=5000$ 에서의 유영세포의 위치, 도 4(d)는 시간 $t=10000$ 에서의 유영세포의 위치를 나타낸다. 본 발명에 따른 분석방법에 의해 계산한 결과 화학유도물질의 농도가 $0.01mM$ 일때 세포의 속도는 약 $40.1 \mu m/s$ 이며 이는 실험을 통해 관찰된 박테리아의 이동속도인 약 $20 \sim 60 \mu m/s$ 와 유사하다.
- [0066] 도 5는 화학유도물질의 농도 구배가 선형적일 경우 본 발명에 의해 분석된 세포의 변위를 나타낸다. 이 때 영향 인자 α 는 $1.45mM$ 로 하였으며 본 발명에 의해 계산한 결과 세포의 위치는 선형적으로 증가하였는바, 이는 세포의 속도가 일정함을 의미하고 계산결과 세포의 속도는 $26.17 \mu m/s$ 로 거의 일정한 값을 갖는다. 선형의 농도 구배 영역에서 화학유도물질의 농도는 x_2 방향으로 증가하지만 구배는 일정하기 때문에 주화성에 의한 유속은 일정하게 유지된다. 본 발명의 분석방법에 의하면 화학유도물질의 농도 구배가 선형일 경우 세포는 일정한 속도를 갖고 이동한다는 것을 알 수 있으며 이는 실험을 통해 얻어진 결과 및 이론적 결과와 일치한다.
- [0067] 본 발명에 따른 분석방법에 의하면 화학유도물질 농도 구배의 크기에 따라 달라지는 세포의 속도를 분석할 수 있다. 도 6에 영향 인자 α 의 변화에 따른 세포의 속도가 그래프로 표현되어 있다. 상기 그래프에 따르면 세포의 속도는 영향 인자 α 의 증가에 따라 거의 선형적 형태로 증가하는 것을 알 수 있다. α 는 유영세포의 주화성 민감도와 특성화된 화학유도물질의 농도로 구성되어 있고 당해 분석에서 사용된 단일 박테리

아의 주화성 민감도는 일정하므로 α 의 변화는 화학유도물질의 농도 크기의 변화를 의미하며 도 6의 그래프로부터 화학유도물질의 농도의 크기가 증가하면 세포의 속도가 선형적으로 증가한다는 것을 알 수 있다. 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.

[0068] 본 발명의 분석방법에 의하면 화학유도물질의 농도 구배의 양상에 따른 세포의 거동을 분석할 수 있다. 도 7에는 화학유도물질의 농도 구배가 2차 다항식의 형태인 경우의 유영세포의 이동 양상이 표현되어 있다. 도 7(a)의 화학유도물질 농도의 크기는 $x_3=240$ 일 때 도 4(a)에서와 같이 $\alpha=2.61\text{mM}$ 이고 구배의 형태는 2차 다항식의 형태이다. 도 7(b) 내지 도 7(d)는 이러한 구배 조건에서 시간 $t=0$ 부터 $t=10000$ 까지의 세포의 이동을 나타낸다. 이 경우 화학유도물질의 농도 구배가 선형인 경우와 달리 세포의 속도는 시간에 따라 변하며 $t=10000$ 일때 속도를 계산한 결과 약 $11\mu\text{m/s}$ 의 값이 산출되었으며 이는 농도 구배가 선형인 경우보다 작은 값이다. 화학유도물질이 비선형의 농도 구배를 갖는 경우 화학유도물질의 농도가 지수적으로 증가하고, 당해 분석에서는 화학유도물질을 도메인의 왼쪽에서 주입하기 때문에 도메인의 오른쪽 부분에서는 농도의 구배의 크기가 매우 작다. 따라서 $t=10000$ 일때에도 세포는 멀리 이동하지 못하고 도메인의 오른쪽 부분에 머무르며 농도 구배가 선형인 경우보다 작은 속도를 갖게 된다. 따라서 당해 분석을 통해 얻어진 결과는 이론적 결과와 상응하며 실험을 통해 얻어진 결과와도 일치한다.

[0069] 도 7(d)에는 세포 모양의 변화도 나타나있다. 화학유도물질을 감지하는 세포의 화학수용체는 세포의 표면 전체에 분포하고 있으므로 화학유도물질의 농도 구배가 비선형인 경우 세포 표면의 각 부분간에 속도의 차이가 생기게 되고 이로 인해 세포의 형태가 변하게 된다. 당해 분석을 통해 이러한 결과를 얻을 수 있으며 이는 이론적 결과 및 실험을 통해 얻은 결과와 일치한다.

[0070] 도 8에는 화학유도물질의 농도구배를 선형으로 한 경우와 비선형으로 한 경우의 유영세포의 속도를 비교한 그래프가 도시되어 있다. 당해 분석에서는 구배의 크기를 $x_3=240$ 일때 $\alpha=1.45\text{mM}$ 으로 하였고 시간 $t=0$ 에서부터 $t=30000$ 까지의 유영세포의 이동을 분석하였다. 도 8에 도시된 바와 같이 선형구배조건(100)에서는 세포의 속도가 거의 일정하고 비선형구배조건(110)에서는 세포의 속도가 점점 증가하는 것을 알 수 있다. 이는 도메인의 왼쪽부분으로 갈 수록 화학유도물질의 농도가 급격히 증가하기 때문에 시간이 지날수록 세포의 속도가 증가한다는 이론적 결과와 상응하며 실험을 통해 얻은 결과와도 일치한다.

[0071]

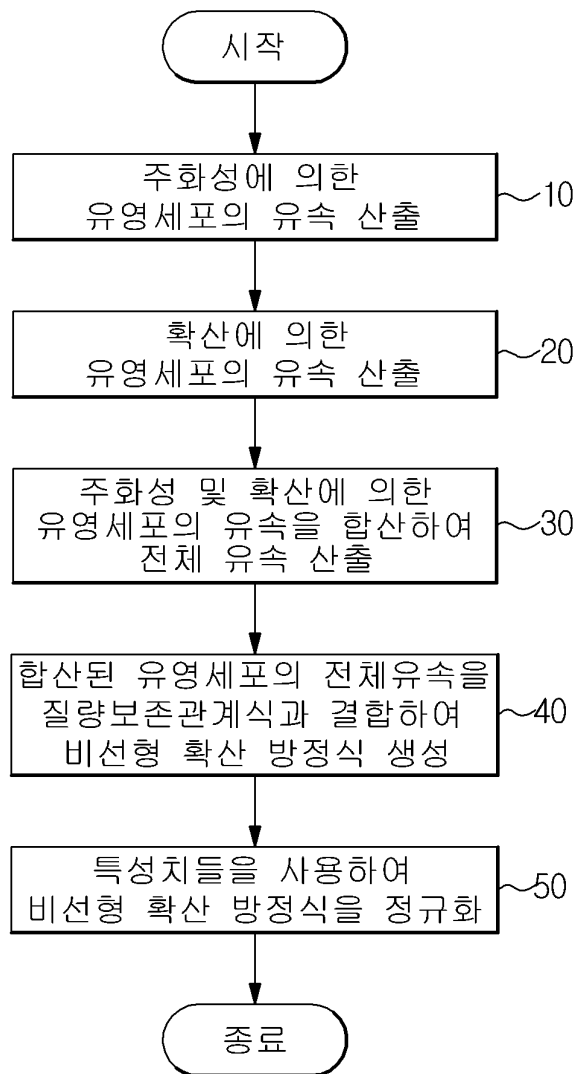
부호의 설명

[0072]

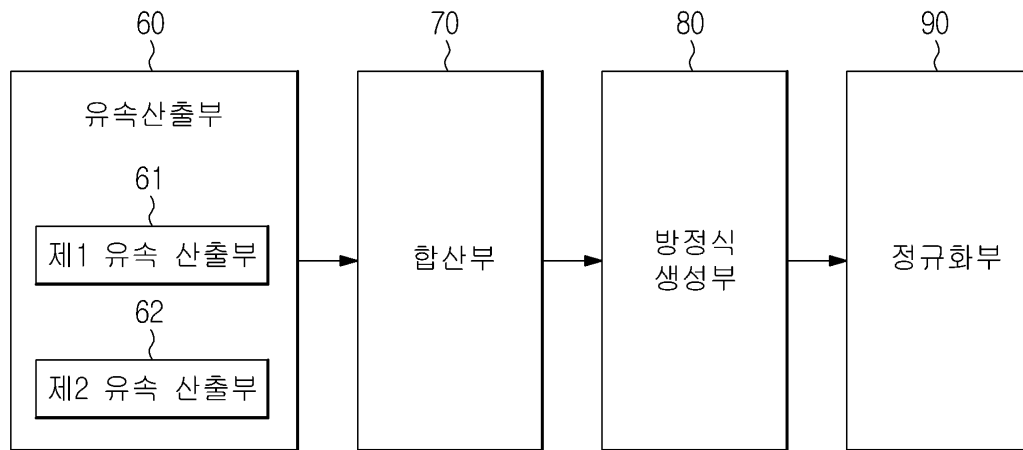
60 : 유속 산출부	61 : 제 1 유속 산출부
62 : 제 2 유속 산출부	70 : 합산부
80 : 방정식 생성부	90 : 정규화부

도면

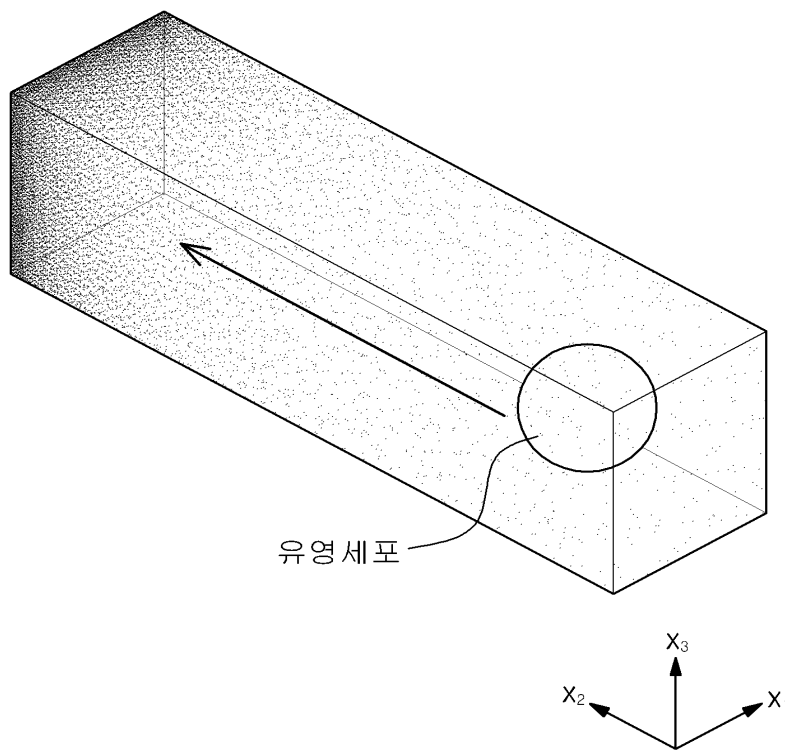
도면1



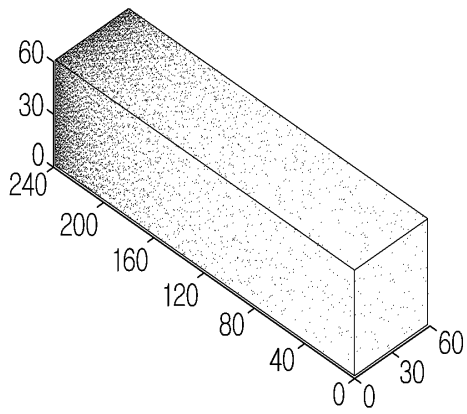
도면2



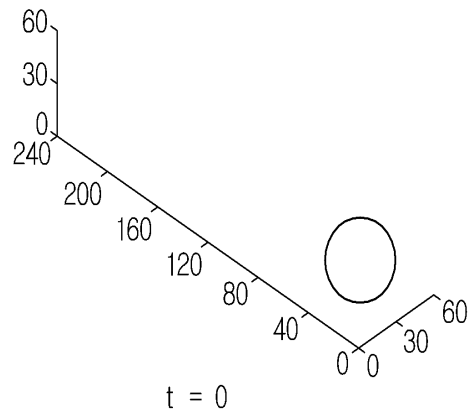
도면3



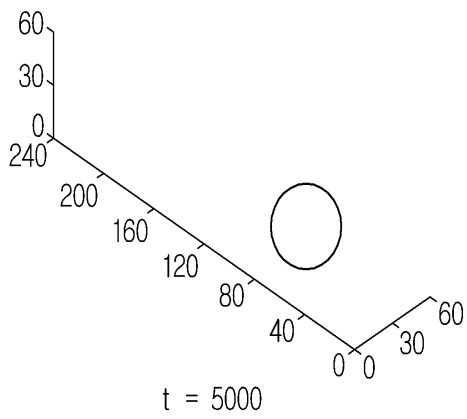
도면4



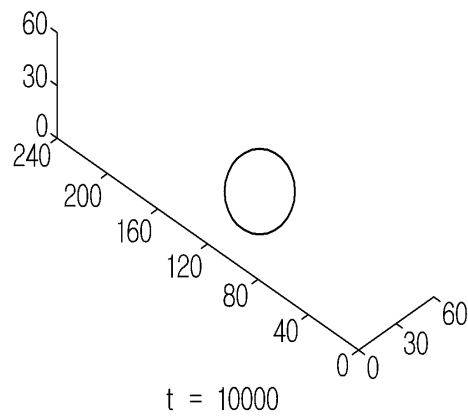
(a)



(b)

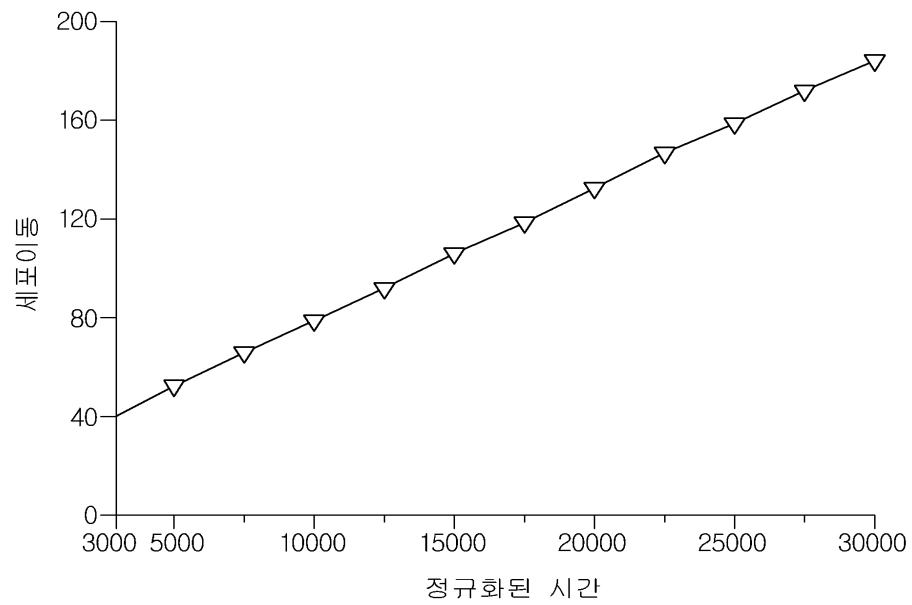


(c)

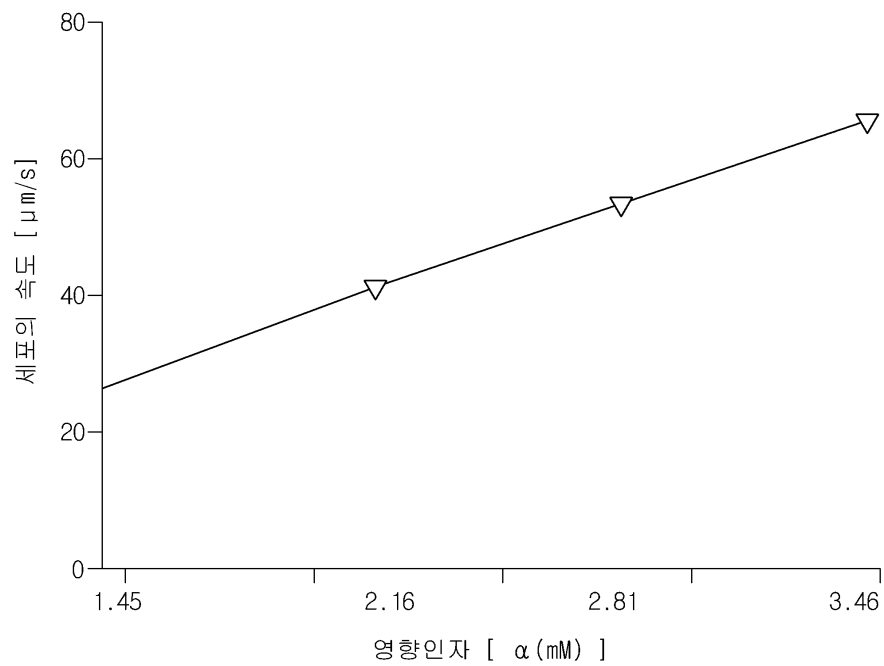


(d)

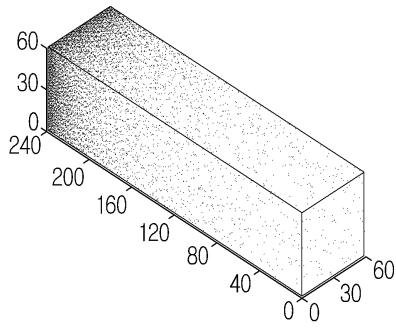
도면5



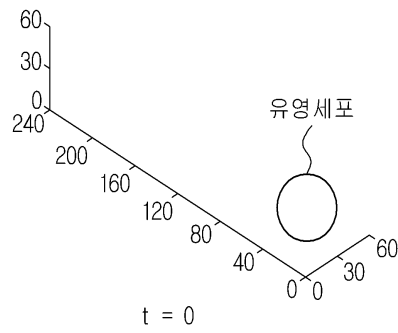
도면6



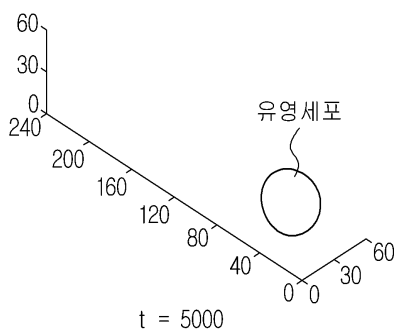
도면7



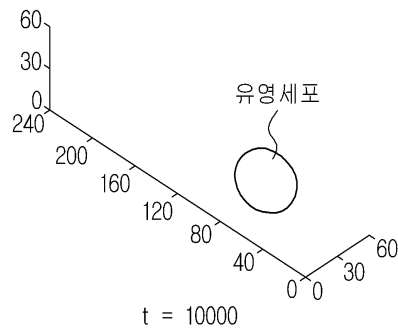
(a)



(b)



(c)



(d)

도면8

