(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0078309
(43) 공개일자 2022년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16B 35/20 (2019.01) *G16B 35/10* (2019.01)
G16B 40/20 (2019.01) *G16B 5/00* (2019.01)
(52) CPC특허분류
G16B 35/20 (2019.02)
G16B 35/10 (2019.02)
(21) 출원번호 10-2020-0167716
(22) 출원일자 2020년12월03일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
강원대학교산학협력단
강원도 춘천시 강원대학길 1 (효자동)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
심은보
경기도 하남시 미사강변대로 270, 706동 402호
박용두
서울특별시 강북구 삼양로19길 113, 115동 804호 (미아동, 삼각산아이원아파트)
(74) 대리인
특허법인다인

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **세포의 이동성 평가를 위한 비선형 유한 요소 분석 방법**

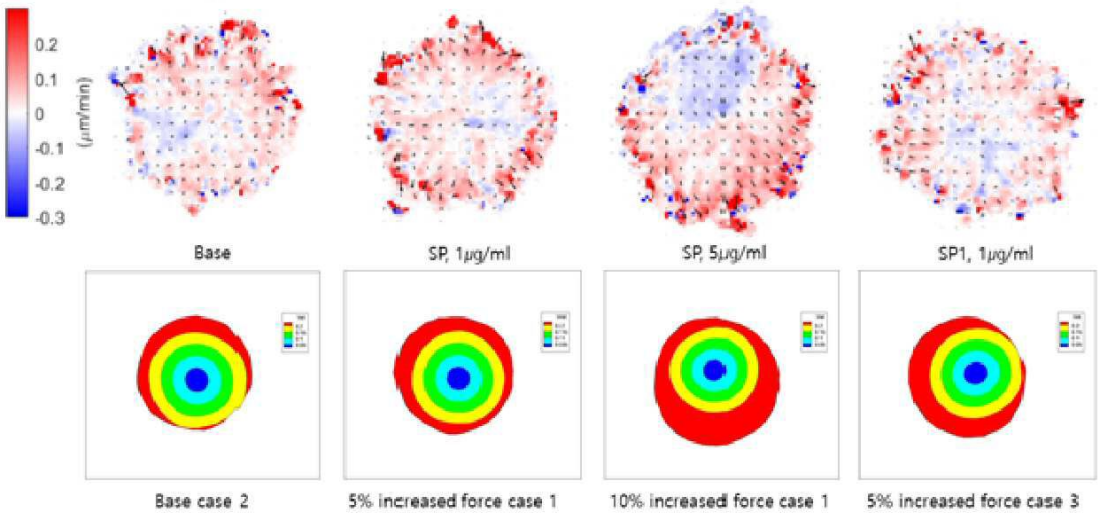
(57) 요 약

본 발명은 세포의 이동성을 분석 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는 펩타이드 주화성에 의한 세포의 이동성을 시뮬레이션 하고 이를 통해 특정 펩타이드가 세포 군집의 이동성에 어떤 영향을 미치는지를 분석하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 세포의 이동성 평가를 위한 비선형 유한요소 분석 방법은 세포 군집의 이동성을 유한요소법의 격자계로 치환하고, 격자점을 단위 세포로 설정하여 세포의 이동성을 시뮬레이션한다.

본 발명에서 제시된 세포이동성 평가를 위한 비선형 유한요소 분석 방법은 치료용 펩타이드의 효과에 대한 스크리닝 목적의 가상 컴퓨터 모의 실험에 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도9



(52) CPC특허분류
G16B 40/20 (2019.02)
G16B 5/00 (2019.02)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711105722
과제번호	2019M3D1A1078940
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	미래소재디스커버리사업
연구과제명	머신러닝 가상실험 기반 청각전구세포 주화성 활성 펩타이드 발굴
기 여 율	2/10
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2019.07.15 ~ 2025.06.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포의 이동성 평가를 위한 비선형 유한요소 분석 방법으로, 세포 군집의 이동성을 유한요소법의 격자계로 치환하고, 격자점을 단위 세포로 설정하여 세포의 이동성을 시뮬레이션에 의하여 평가하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

단위 세포로 설정된 격자점 사이의 상호 작용 힘은 인력과 척력으로 구성되고, 인력은 elastic gel의 탄성 물성에 의해 구해지고, 척력은 외곽 절점들에 주어진 diffusion force로 구해서, 세포의 이동성을 시뮬레이션에 의하여 평가하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 Elastic gel의 탄성 특성은 초탄성 material model을 사용하고,

초탄성 물체에 대한 후크의 법칙을 대변형에 적용할 수 있도록 확장한 Neo-Hookean 모델을 사용하는, 세포의 이동성을 시뮬레이션에 의하여 평가하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 세포의 이동성을 분석 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는 펩타이드 주화성에 의한 세포의 이동성을 시뮬레이션 하고 이를 통해 특정 펩타이드가 세포 군집의 이동성에 어떤 영향을 미치는지를 분석하기 위한 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세포의 이동성을 분석하기 위하여 세포 역학을 사용한다. 본 발명에 있어서 유한 요소법을 이용하여 세포군집의 이동성을 유한요소법의 격자계로 치환하고, 격자점을 단위 세포로 설정하여 세포의 이동성을 시뮬레이션에 의하여 분석한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 펩타이드에 의한 세포의 이동성을 컴퓨터 시뮬레이션 모델로 근사하고, 이를 통해서 특정 펩타이드가 세포의 군집에 얼마나 효율적인지를 분석할 수 있는 방법을 제시하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0004] 유한요소법에 의한 비선형 역학 해석 기법을 사용하여 세포를 표현하고, 여기에 펩타이드의 주화성에 의한 역학적 힘을 가정한다. 그리고 이 역학적 계를 외연적(explicit) 유한요소법으로 풀어서 시간에 따른 세포의 가속도, 속도, 위치 등을 구한다.

발명의 효과

[0005] 본 발명에서 제시된 세포이동성 평가를 위한 비선형 유한요소 분석 방법은 치료용 펩타이드의 효과에 대한 스크리닝 목적의 가상 컴퓨터 모의 실험에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0006] 도 1은 세포 역학 해석을 위한 2차원적인 그물망 격자계

도 2는 직사각형 형태의 공간에서 오른쪽 면에서 펩타이드가 생성되어 나올 때, 왼쪽으로 퍼져나가는 상태를 나타내는 설명도

도 3은 세포 이동성 분석을 위하여 도 3과 같은 원형 세포 집단 모델

도 4는 기본 세포에 대한 시간에 따른 확산 상태를 나타내는 설명도

도 5 및 도 6은 기본 결과에 random seed의 변화를 준 확산 상태를 나타내는 설명도

도 7은 최종 확산 형상에서 velocity에 대한 contour 그래프

도 8은 및 54개 경계 절점들의 속도 그래프

도 9는 기준 실험에 대한 튜닝을 통해 결정된 계수들을 이용해 3 종류의 펩타이드에 의한 실험 결과를 나타내는 설명도

도 10은 도 9에 도시된 해석 결과에서 경계 절점들의 속도 그래프

도 11 및 도 12는 각각의 펩타이이드 case에 상응하는 해석 결과 확산 상태를 시간에 따라 나타내는 설명도

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 펩타이드의 공간적 시간적 분포에 대한 수학적 모델

[0010] 펩타이드의 이동에 대한 물리적 방정식은 아래의 수학식 1로 표현된다. 펩타이드의 전달현상은 확산(diffusion), 청각 세포에 의한 흡입(cell uptake), extracellular space 에서의 화학적 비활성화(chemical inactivation) 등과 밀접히 관련이 있으며, 수학식 1과 같은 편미분 보존 방정식으로 표현된다.

[0012] <수학식 1>

[0013] $$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - k \cdot C$$

[0014] 여기에서 C 는 펩타이드의 농도, D 는 펩타이드의 확산계수, k 는 청각세포에 의한 흡입률 계수를 의미한다. 그리고 t 는 시간, x, y 는 2차원 좌표계를 의미한다.

[0015] 위의 수학식 1은 시간과 공간에 따른 펩타이드 농도를 기술하는 항이 모두 포함되어 있기 때문에 펩타이드 농도가 시간적 공간적으로 변화하는 양상을 예측할 수 있다, 즉 위의 식을 유한요소법((FEM)으로 해석하면 시간 및 공간에 따른 펩타이드의 농도를 구할 수 있다. 이를 위하여 먼저 도 1과 같은 2차원적인 그물망 격자계를 형성하였으며, 여기에 위의 펩타이드의 지배방정식을 적용하였다.

[0016] 도 2는 직사각형 형태의 공간에서 오른쪽 면에서 펩타이드가 생성되어 나올 때, 왼쪽으로 퍼져나가는 상태를 나타내는 설명도이다. upper panel은 초기 시간이며, 아래 panel로 갈수록 시간적으로 진행되는 것을 나태낸다.

[0018] 세포 이동성 분석을 위한 시뮬레이션 방법

[0020] 세포 이동성 분석을 위하여 도 3과 같은 원형 세포 집단 모델을 사용한다. 도 3의 모델은 삼각형 요소로 구성되고, 3차원에서는 프리즘 요소를 사용한다.

[0021] 모델에서 Node가 cell을 대표하는 것으로 가정할 때, cell 사이의 상호작용 힘은 인력과 척력으로 구성된다.

Cell 사이의 인력은 elastic gel의 초탄성 물성에 의해 표현되고, 척력은 외곽 절점들에 주어진 diffusion force로 표현된다.

[0022] 또한, Elastic gel의 탄성 특성은 초탄성 material model을 사용한다. 본 발명에 있어서, 탄성 고체에 대한 후크의 법칙을 대변형에 적용할 수 있도록 확장한 Neo-Hookean 모델을 사용한다. 이 모델에서 변형에너지는 아래의 수학식 2로 표현된다.

[0024] <수학식 2>

[0025] $$W = C_1(I_1 - 3)$$

[0026] 여기에서 C1은 모델 상수이며 I1은 주변형률 불변량(Principal stretch invariant)이다.

[0027] 모델에서 외곽 절점 들에 법선 방향으로 확산하는 힘을 적용한다. 힘의 크기는 농도 구배에 비례한 확산력을 외곽 절점에 인가한다. 또한, 힘의 크기를 비례 상수로 조절하고 그 값은 기본 실험 (control test) 결과와 해석 결과가 일치하도록 반복 해석을 통해 찾아낸다. 각 절점에 가해지는 힘의 크기와 방향은 random 화를 통해 실제 현상과 비슷하도록 조절한다. 예를 들면 힘의 크기는 ±20% 범위로 조절하고, 힘의 방향 ±10° 범위로 조절한다.

[0028] 기타 시간에 따른 힘의 변화는 González-Valverde 등이 crawling force 계산에 사용한 perimeter 길이 변화 효과를 추가하여 경계 세포에 대하여는 아래의 수학식 3을 이용하여 고려한다.

[0030] <수학식 3>

[0031] $$F_{crawl} \propto \frac{l_L + l_R}{P_{all}}$$

[0032] 여기에서, l_L, l_R은 경계 절점 좌, 우의 edge length이며 P_{all}은 cell에 대한 total perimeter length 이다.

[0033] (참고문헌 Mechanical modeling of collective cell migration: An agent-based and continuum material approach, I. González-Valverde, J.M. García-Aznar / Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 337 (2018) 246-262)

[0035] 분석에 있어서, Explicit FEM 코드의 해석 시간 단축을 위해 가속화된 가상 실험을 수행하고, 해석 결과의 진동을 억제하기 위해 damping 특성을 추가할 수 있다. 부분적 물성 변화가 필요한 경우, 변화된 부분에 새로운 material model 적용할 수도 있다.

[0037] 펩타이드의 이동성에 관한 모델 구현

[0039] 도 4는 기본 세포에 대한 시간에 따른 확산 상태를 나타내는 설명도이다. 도 4를 참조하면, 전체 변형을 10 단계로 나누어 표현하고, 기본 결과는 random seed에 변화를 주지 않은 것으로, 변화를 줄 경우 실제 실험의 경우처럼 매번 다른 확산 형상을 얻게 된다.

[0040] 도 5 및 도 6은 기본 결과에 random seed의 변화를 준 확산 상태를 나타내는 설명도이다. 또한, 도 7은 최종 확산 형상에서 velocity에 대한 contour 이고, 도 8은 및 54개 경계 절점들의 속도 그래프이다.

[0042] 펩타이드에 의한 세포 이동성 테스트 검증

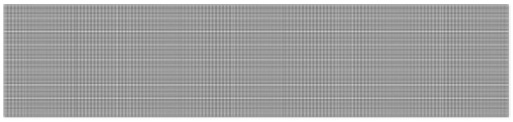
[0044] 도 9에는 기준 실험에 대한 튜닝을 통해 결정된 계수들을 이용해 3 종류의 펩타이드에 의한 실험 결과가 도시되어 있다. 도 9의 상부 그림은 실험 결과이고, 하부 그림은 해석 결과 contour이다. 또한, 도 10은 도 9에 도시된 해석 결과에서 경계 절점들의 속도 그래프이다. 도 9 및 도 10에 도시된 것과 같이, 펩타이드에 의한 실험 결과를 비슷하게 재현되는 것을 알 수 있다.

[0045] 도 11 및 도 12는 각각의 펩타이이드 case에 상응하는 해석 결과 확산 상태를 시간에 따라 나타낸 것이다. 도 11은 5% increased force case 1 - SP, 1㎍/ml인 경우이고, 도 12는 10% increased force case 1 - SP, 5㎍/ml인 경우이다.

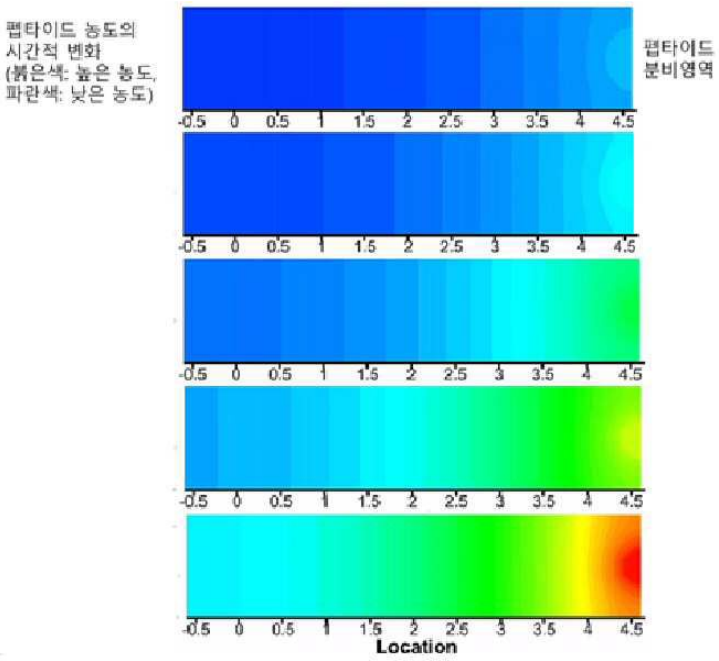
[0046] 본 발명에서 제시된 세포이동성 평가를 위한 비선형 유한요소 분석 방법은 치료용 펩타이드의 효과에 대한 스크리닝 목적의 가상 컴퓨터 모의 실험에 사용될 수 있다.

도면

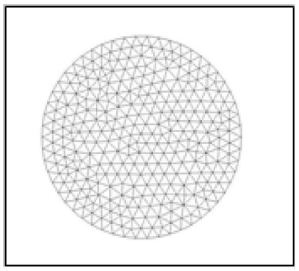
도면1



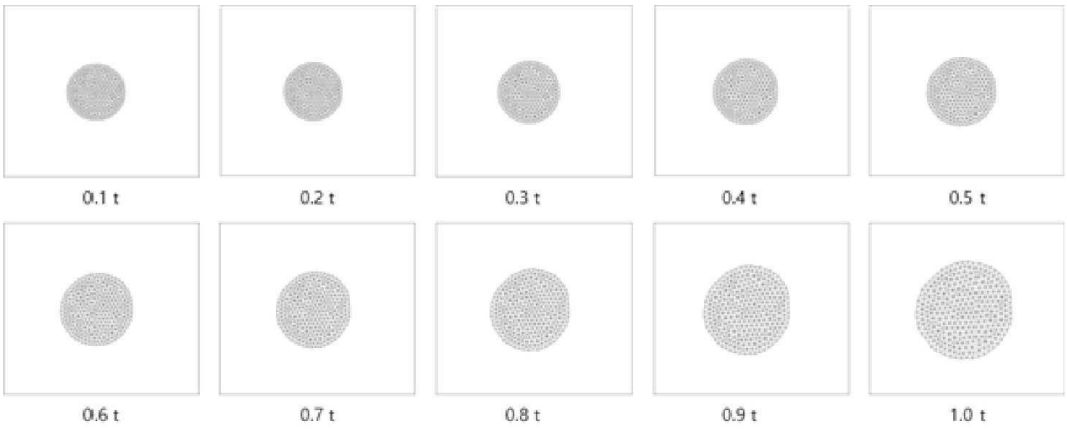
도면2



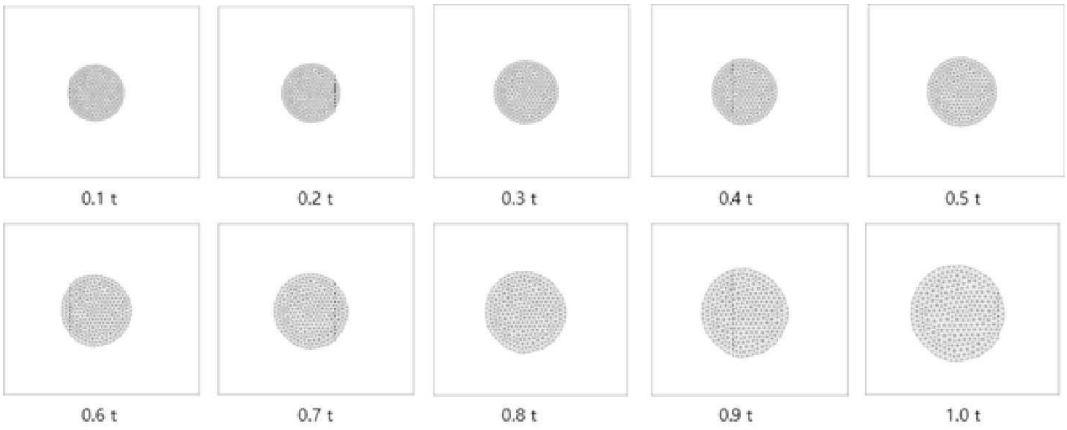
도면3



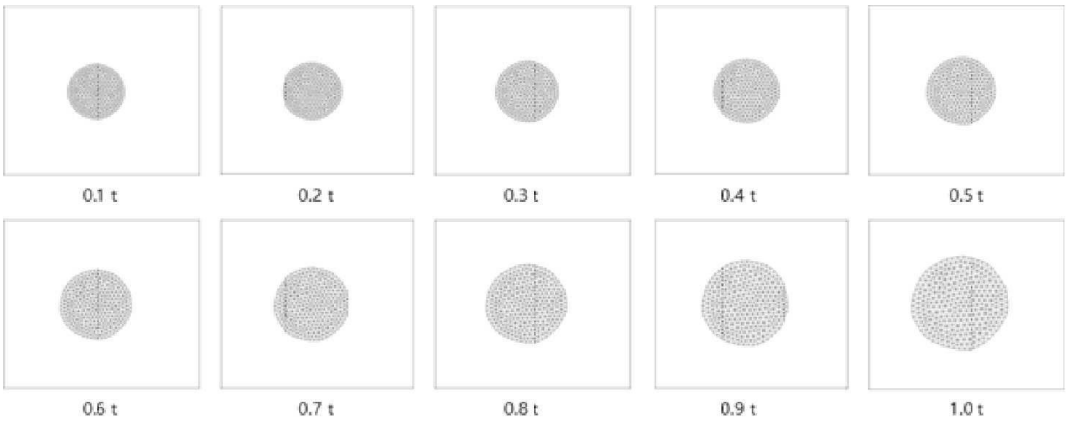
도면4


0.1 t
0.2 t
0.3 t
0.4 t
0.5 t
0.6 t
0.7 t
0.8 t
0.9 t
1.0 t

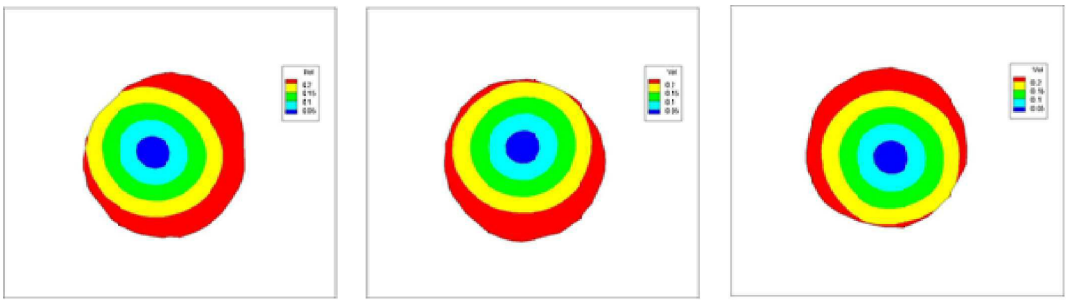
도면5


0.1 t
0.2 t
0.3 t
0.4 t
0.5 t
0.6 t
0.7 t
0.8 t
0.9 t
1.0 t

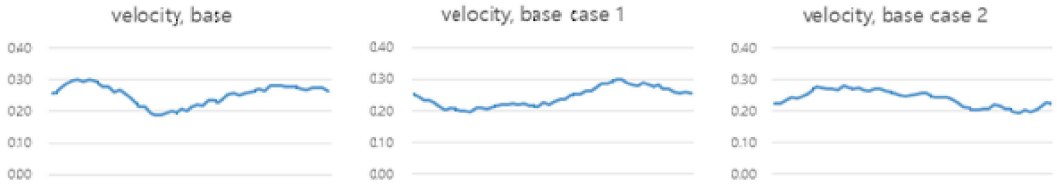
도면6


0.1 t
0.2 t
0.3 t
0.4 t
0.5 t
0.6 t
0.7 t
0.8 t
0.9 t
1.0 t

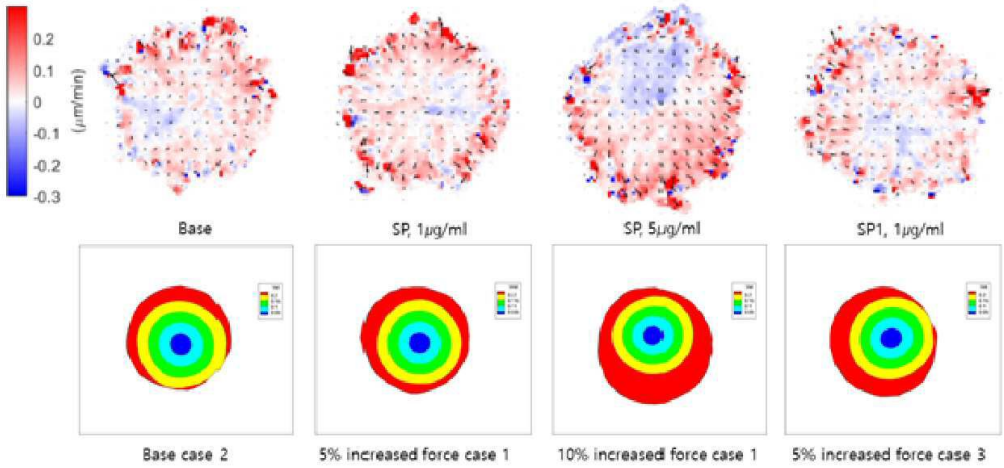
도면7



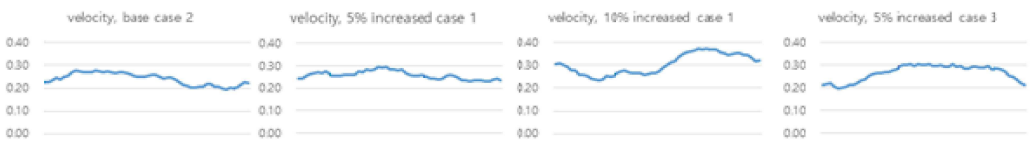
도면8



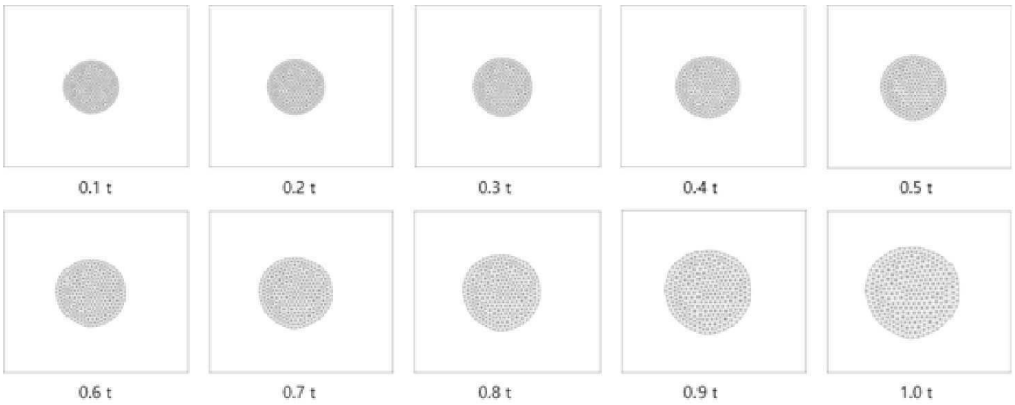
도면9



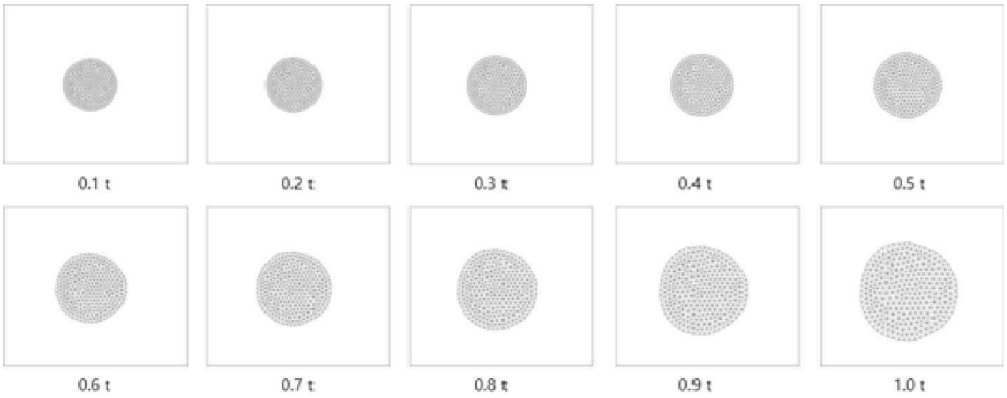
도면10



도면11


0.1 t
0.2 t
0.3 t
0.4 t
0.5 t
0.6 t
0.7 t
0.8 t
0.9 t
1.0 t

도면12


0.1 t
0.2 t
0.3 t
0.4 t
0.5 t
0.6 t
0.7 t
0.8 t
0.9 t
1.0 t