



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0097292
(43) 공개일자 2012년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G06F 19/00 (2011.01)

(21) 출원번호 10-2011-0016793

(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

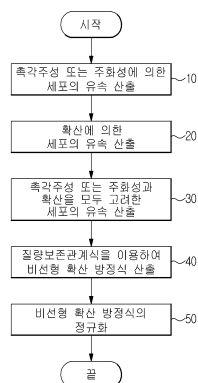
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **흡착세포의 거동 모델링 방법 및 장치**

(57) 요약

본 발명에 따른 흡착세포의 거동 모델링 방법은 주화성 또는 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고 확산에 의한 유속을 산출하고, 상기 주화성 또는 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속과 상기 확산에 의한 유속을 합산하여 흡착세포의 전체 유속을 산출하고, 상기 흡착세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산방정식을 생성하고, 특성치들을 이용하여 상기 흡착세포의 전체유속을 비정규화하는 과정을 포함한다. 또한 상기 모델링 방법에 의해 모델링된 수식을 이용하여 흡착세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있고, 단일 세포의 거동을 분석할 수 있으며, 세포의 형태 변화도 분석할 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

흡착세포의 거동을 모델링하는 방법에 있어서,

주화성(chemotaxis) 또는 촉각주성(haptotaxis)에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고;

확산에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고;

상기 주화성 또는 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속과 상기 확산에 의한 흡착세포의 유속을 합산하여 흡착세포의 전체 유속을 산출하는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 주화성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 것은 흡착세포의 운동성에 주화성에 대한 민감도 상수를 곱하고 위치에 따른 화학유도물질의 농도구배를 곱하는 것이고,

상기 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 것은 흡착세포의 운동성에 촉각주성에 대한 민감도 상수를 곱하고 위치에 따른 화학유도물질의 농도구배를 곱하는 것인 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 확산에 의한 흡착세포의 유속은 흡착세포의 운동성과 흡착세포의 화학적 전위구배에 의해 산출되는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고,

상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 지점에 세포의 내부가 위치하는지 또는 세포의 외부에 위치하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고,

상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 지점에 세포의 내부가 위치하는지 또는 세포의 외부에 위치하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 흡착세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 생성하는 과정을 더 포함하는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

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

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정은 소정의 변수의 변화율과 세포의 운동성에 의해 결정되고,

상기 소정의 변수는 위치에 따른 흡착세포의 농도, 바닥면의 존부를 나타내는 변수, 흡착세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 소정의 영향 인자는 주화성 또는 촉각주성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것인 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 바닥면의 존부를 나타내는 변수는 해당 시간, 해당 위치에서 바닥면이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 지점에 세포의 내부가 위치하는지 또는 세포의 외부가 위치하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 흡착세포 거동 모델링 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항의 흡착세포 거동 모델링 방법을 이용하여,

흡착세포의 거동을 수식으로 모델링하고,

상기 모델링된 수식에 분석하고자 하는 환경을 나타내는 파라미터를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 거동을 3차원적으로 분석하는 흡착세포 거동 분석방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 3차원적으로 분석된 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 거동을 이용하여 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 형태 변화를 3차원적으로 분석하는 흡착세포 거동 분석방법.

청구항 14

주화성(chemotaxis) 또는 촉각주성(haptotaxis)에 의한 흡착세포의 유속을 산출하기 위한 제 1 유속 산출부;

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

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

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 제 1 유속 산출부는,

흡착세포의 운동성과 주화성에 대한 민감도 상수 및 화학유도물질의 농도구배를 곱함으로써 주화성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고, 흡착세포의 운동성과 촉각주성에 대한 민감도 상수 및 화학유도물질의 농도구배를 곱함으로써 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

상기 제 2 유속 산출부는,

흡착세포의 운동성과 흡착세포의 화학적 전위구배에 의해 확산에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 17

제 15 항에 있어서,

상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되는 것인 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 18

제 16 항에 있어서,

상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되는 것인 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 19

제 17 항에 있어서,

상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 흡착세포의 내부가 존재하는지, 흡착세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 흡착세포의 내부가 존재하는지, 흡착세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 하는 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 21

제 14 항에 있어서,

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

청구항 22

제 21 항에 있어서,

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

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 정규화부는 소정의 변수의 변화율과 흡착세포의 운동성을 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하

는 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 소정의 변수는 위치에 따른 흡착세포의 농도, 바닥면의 존부를 나타내는 변수, 세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 것인 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 칸 수는 재료상수와 특성 길이에 의해 결정되고, 상기 소정의 영향 인자는 주화성 또는 촉각주성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것인 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 26

제 24 항에 있어서,

상기 바닥면의 존부를 나타내는 변수는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간 및 해당 위치에서 바닥면이 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 정의되고,

상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간 및 해당 위치에서 흡착세포가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 정의되는 흡착세포 거동 모델링 장치.

청구항 27

제 14 항 내지 제 26 항의 흡착세포 거동 모델링 장치를 이용하여,

흡착세포의 거동을 수식으로 모델링하고,

상기 모델링된 수식에 분석하고자 하는 환경을 나타내는 파라미터를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 거동을 3차원적으로 분석하는 흡착세포 거동 분석방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

상기 3차원적으로 분석된 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 거동을 이용하여 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 형태변화를 3차원적으로 분석하는 흡착세포 거동 분석방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 바닥에 기어가는 세포인 흡착세포의 거동을 분석하기 위하여, 세포의 움직임을 3차원으로 모델링하고 이를 이용하여 단일 흡착세포의 거동, 흡착세포 형태의 변화를 분석하는 방법 및 장치를 제공한다.

배경기술

[0002] 세포이동은 상처치료, 개체수정, 신생혈관형성, 면역반응과 같은 생물학적으로 복잡한 과정의 원인이 될 수 있는 중요한 현상 중의 하나이다. 따라서 이러한 세포의 이동을 효과적으로 제어할 수 있는 방법들을 찾기 위한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 특히 백혈구와 같은 흡착세포는 바닥면에 흡착되어 이동하기 때문에 주화성(Chemotaxis)과 접촉주성(haptotaxis)에 모두 영향을 받는데, 이 두가지 성질을 모두 고려하여야 세포의 거동을 정확히 파악할 수 있게 된다. 세포의 이동에 영향을 주는 성질 중 주화성(Chemotaxis)과 접촉주성(Haptotaxis)은 다양한 분야에서 응용될 수 있는 중요한 성질이다. 주화성은 세포가 화학유도물질의 구배(gradient)에 반응하여 방향성을 갖게 되는 현상을 의미하고 접촉주성은 세포 표면의 기울기에 의해 접촉 유인물질의 농도가 높은 쪽으로 이동하는 현상을 의미한다. 이러한 주성(taxis)을 이용하면 박테리아 세포를 제어하여 환경오염 물질을 제거하는데 활용 할 수 있으며 암이나 인체 내의 상처 치료, 불임 치료 등에도 사용

될 수 있다. 약 40여년 전부터 이러한 주화성 또는 접촉주성에 따른 세포의 거동을 연구하기 위한 실험이 행하여졌는데 당시의 실험에서는 화학유도물질의 구배를 시간과 공간에 따라 일정하게 만들지 못했기 때문에 세포의 움직임을 명확히 관찰하는 것이 불가능하였고 외부자극의 적용에 많은 제약이 따르며 세포의 크기가 작아 단일 세포의 관찰이 어려운 문제점이 있었다. 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. 하지만 직접적인 실험을 통한 분석은 환경제어 측면에서 많은 제약이 따르기 때문에 이론적으로 세포의 거동을 파악할 수 있는 방법이 필요하다. 이론적인 분석은 실험적인 분석에 비하여 외부자극의 변화가 자유로우며 연구에 투입되는 비용이나 시간이 상당히 절약될 수 있다. 또한 이론적 모델을 이용하면 실험에서는 할 수 없는 매우 작은 단위의 세포의 움직임, 단일 세포의 움직임까지 분석할 수 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 있었다. 또한 단일세포가 아닌 세포집단을 고려하였기 때문에 이동거리나 속도와 같은 세포의 특성을 정량화 하는데 어려움이 있었다. 최근, 단일 세포를 고려한 모델이 제안되었으나 2차원의 이산화된 random walk 모델을 기반으로 하여 세포의 움직임이 매우 복잡하게 묘사되었고 이 때문에 세포의 이동거리나 속도를 정량화 시키지 못하였다. 또한 기존의 모델링 방법들은 흡착형 세포의 이동에 있어 중요한 역할을 하는 바닥면과의 흡착에 따른 영향을 고려하지 않아 실제 흡착형 세포의 동적 특성을 분석하는데 있어 정확성이 떨어진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0003] 상기와 같은 문제점을 해결하고자 본 발명은 흡착 세포의 거동을 모델링하는 방법을 제공함에 있어, 화학유도물질의 농도 구배에 의한 주화성(Chemotaxis), 외부의 접촉자극에 반응하는 접촉주성(Haptotaxis), 바닥면과의 흡착에 따른 영향을 모두 반영하고 세포 집단이 아닌 단일 세포의 거동 분석이 가능하며 세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있는 모델링하는 방법을 제공하도록 한다.

과제의 해결 수단

- [0004] 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포의 거동을 모델링하는 방법은 주화성(chemotaxis) 또는 촉각주성(haptotaxis)에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고, 확산에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고, 상기 주화성 또는 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속과 상기 확산에 의한 흡착세포의 유속을 합산하여 흡착세포의 전체 유속을 산출하는 과정을 포함한다.
- [0005] 상기 주화성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 것은 흡착세포의 운동성에 주화성에 대한 민감도 상수를 곱하고 위치에 따른 화학유도물질의 농도변화율을 곱하는 것이고, 상기 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 것은 흡착세포의 운동성에 촉각주성에 대한 민감도 상수를 곱하고 위치에 따른 화학유도물질의 농도변화율을 곱하는 것이다.
- [0006] 상기 확산에 의한 흡착세포의 유속을 산출하는 것은 흡착세포의 운동성에 화학적 전위 변화량을 곱하고 음의 부호를 부여하는 것이다.
- [0007] 상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 지점에 세포의 내부가 위치하는지 또는 세포의 외부에 위치하는지 여부를 나타내는 것이다.
- [0008] 상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되고, 상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 지점에 세포의 내부가 위치하는지 또는 세포의 외부에 위치하는지 여부를 나타내는 것으로 한다.
- [0009] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 모델링 방법은 상기 흡착세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 생성하는 과정을 더 포함한다.
- [0010] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 모델링 방법은 특성 길이와 특성 시간을 사용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정을 더 포함한다.
- [0011] 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 과정은 소정의 변수의 변화량에 세포의 운동성을 곱하고 이에 대해 다

이버전스(divergence)를 취하는 것이다.

- [0012] 상기 소정의 변수는 위치에 따른 흡착세포의 농도, 바닥면의 존부를 나타내는 변수, 흡착세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 것이다.
- [0013] 상기 바닥면의 존부를 나타내는 변수는 해당 시간, 해당 위치에서 바닥면이 존재하면 1의 값을 갖고 바닥면이 존재하지 않으면 0의 값을 갖는 것으로 정의된다.
- [0014] 상기 소정의 영향 인자는 주화성 또는 측각주성에 대한 민감도 상수와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것이다.
- [0015] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 분석방법은 상기 흡착세포 거동 모델링 방법을 이용하여 흡착세포의 거동을 모델링하고 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 거동을 분석한다.
- [0016] 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포 거동 분석방법은 상기 흡착세포 거동 모델링 방법을 이용하여 흡착세포의 거동을 모델링하고 흡착세포의 형태 변화를 분석한다.
- [0017] 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포 거동 분석방법은 상기 흡착세포 거동 모델링 방법을 이용하여 흡착세포의 거동을 모델링하고 흡착세포의 거동을 3차원적으로 분석한다.
- [0018] 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포 거동 모델링 방법은 주화성(chemotaxis) 또는 측각주성(haptotaxis)에 의한 흡착세포의 유속을 산출하기 위한 제 1 유속 산출부, 확산에 의한 흡착세포의 유속을 산출하기 위한 제 2 유속 산출부 및 상기 제 1 유속 산출부에서 산출한 흡착세포의 유속과 상기 제 2 유속 산출부에서 산출한 흡착세포의 유속을 합산하는 합산부를 포함한다.
- [0019] 상기 제 1 유속 산출부는 흡착세포의 운동성과 주화성에 대한 민감도 상수 및 화학유도물질의 농도 변화량을 곱함으로써 주화성에 의한 흡착세포의 유속을 산출하고, 흡착세포의 운동성과 측각주성에 대한 민감도 상수 및 화학유도물질의 농도 변화량을 곱함으로써 측각주성에 의한 흡착세포의 유속을 산출한다.
- [0020] 상기 제 2 유속 산출부는 흡착세포의 운동성과 화학적 전위 변화량을 곱하고 음의 부호를 부여함으로써 확산에 의한 흡착세포의 유속을 산출한다.
- [0021] 상기 흡착세포의 운동성은 위치에 따른 흡착세포의 농도와 재료상수에 의해 결정되는 것이다.
- [0022] 상기 위치에 따른 흡착세포의 농도는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간에서 해당 위치에 흡착세포의 내부가 존재하는지, 흡착세포의 외부가 존재하는지 여부를 나타내는 것으로 한다.
- [0023] 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포 거동 모델링 장치는 상기 합산부에서 산출한 흡착세포의 전체 유속과 질량보존관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 구하는 방정식 생성부를 더 포함한다.
- [0024] 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포 거동 모델링 장치는 특성 길이와 특성 시간을 이용하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화하는 정규화부를 더 포함한다.
- [0025] 상기 정규화부는 소정의 변수의 변화량에 흡착세포의 운동성을 곱하고 이에 대해 다이버전스(divergence)를 취하여 상기 비선형 확산 방정식을 정규화한다.
- [0026] 상기 소정의 변수는 위치에 따른 흡착세포의 농도, 바닥면의 존부를 나타내는 변수, 세포의 표면에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number), 소정의 영향 인자 및 초기 화학유도물질의 농도에 의하여 결정되는 것이다.
- [0027] 상기 칸 수는 재료상수와 특성 길이에 의해 결정되고, 상기 소정의 영향 인자는 주화성 또는 측각주성에 대한 민감도 강도와 특성화된 화학유도물질 농도에 의해 결정되는 것이다.
- [0028] 상기 바닥면의 존부를 나타내는 변수는 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수로 정의되며 해당 시간 및 해당 위치에서 바닥면이 존재하면 1의 값을 갖고 바닥면이 존재하지 않으면 0의 값을 갖는 것으로 정의된다.
- [0029] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 분석방법은 상기 흡착세포 거동 모델링 장치를 이용하여 흡착세포의 거동을 모델링하고 흡착세포 집단 또는 단일 흡착세포의 거동을 분석한다.
- [0030] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 분석방법은 상기 흡착세포 거동 모델링 장치를 이용하여 흡착세포의 거동을 모델링하고 단일 흡착세포의 형태 변화를 분석한다.
- [0031] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 분석방법은 상기 흡착세포 거동 모델링 장치를 이용하여 흡착세포의 거동을 모델링하고 3차원적으로 분석한다.

[0032]

발명의 효과

[0033]

이론적 모델을 통한 흡착 세포의 3차원 거동 분석은 세포의 거동 특성을 더욱 명확하게 보여줄 수 있으며 외부 자극에 의한 세포의 거동 변화를 효과적으로 예측할 수 있다. 또한 본 발명에 의해 흡착세포의 거동을 모델링하고 분석할 경우 실험에 의한 경우보다 시간적, 비용적인 측면에서 더욱 효과적으로 분석할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0034]

도 1은 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포의 거동 모델링 과정에 대한 순서도이다.

도 2는 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 모델링 장치에 대한 제어블록도이다.

도 3은 도메인 내에서의 흡착세포의 이동을 3차원적으로 도식화하여 나타낸 것이다.

도 4는 화학유도물질의 농도구배하에서 시간에 따른 세포의 거동양상을 3차원 surface plot으로 나타낸 것이다.

도 5에는 영향 인자 α 의 변화에 따른 세포의 속도가 그래프로 표현되어 있다.

도 6에는 화학유도물질의 농도구배에 의한 세포의 형태변화가 도시되어 있다.

도 7에는 화학유도물질의 농도 구배가 비선형적인 경우의 세포의 이동 양상이 도시되어 있다.

도 8에는 화학유도물질의 비선형 농도구배 조건에서 시간 $t=30000$ 일 때의 neutrophil의 형태변화를 나타낸 그래프가 도시되어 있다.

도 9에는 화학유도물질의 농도구배하에서 시간변화에 따른 세포의 이동양상이 도시되어 있다.

도 10에는 화학유도물질의 농도의 크기를 선형적으로 변화시켜 이에 대한 세포의 거동변화를 분석한 결과가 도시되어 있다.

도 11에는 선형의 농도구배 영역에서 화학유도물질의 농도 증가에 따른 세포의 속도를 나타낸 그래프가 도시되어 있다.

도 12에는 선형 농도구배 영역에서의 세포의 이동거리와 비선형 농도구배 영역에서의 세포의 이동거리를 비교한 그래프가 도시되어 있다.

도 13에는 세포와 바닥면간의 경계에너지 변화에 따른 세포의 흡착면적 변화가 그래프로 도시되어 있다.

도 14에는 경계에너지 변화와 내피세포의 이동속도의 관계를 나타낸 그래프가 도시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035]

본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포의 거동 모델링 방법은 주화성 또는 촉각주성에 의한 세포의 유속과 확산에 의한 세포의 유속을 합산하여 상기 합산한 세포의 전체 유속을 특성치들을 이용해 정규화하는 과정으로 이루어진다.

[0036]

흡착세포는 이동경로의 바닥면을 기어가는 세포이기 때문에 그 거동이 바닥면의 특성에 따른 영향, 바닥에 뿌려진 화학유도물질에 의한 영향 및 공간에 뿌려진 화학유도물질에 의한 영향을 모두 받게 되는 바, 본 발명은 상기와 같은 영향들을 모두 고려한 거동 특성 모델링 방법이다.

[0037]

본 발명에 따른 흡착세포의 거동 모델링 및 분석방법은 수식을 이용하여 세포의 거동을 3차원적으로 모델링하고, 분석하고자 하는 환경에 해당하는 파라미터들을 상기 수식에 대입하여 소정의 프로그램을 수행시킴으로써 단일세포의 속도로 표현되는 세포의 거동을 파악할 수 있도록 한다. 특히, 해당 파라미터는 스칼라나 벡터가 아닌 텐서(tensor)의 형식으로 표현하여 세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있도록 한다. 이로써 직접 실험을 하지 않고도 소정의 환경에서의 세포의 거동 특성을 파악할 수 있게 된다.

[0038]

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

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

[0040] 도 1에 나타난 바와 같이, 먼저 축각주성 또는 주화성에 의한 흡착세포의 유속과 확산에 의한 흡착세포의 유속을 식으로 표현한다(10). 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 표면의 외부자극과 세포에서의 확산을 모두 고려하는 것이 가능해지며 세포집단의 이동 양상을 고려하는 것이 아니라 단일 세포의 이동양상을 고려하는 것이 가능해진다. 또한 세포와 바닥면에 각기 다른 시스템을 적용하여 이 둘 간의 영향을 살펴볼 수 있는 다중요소(multi-component)해석이 가능해진다. 주화성 또는 축각주성에 의한 확산을 고려하기 위해 운동성 M 을 사용하며, M 은 아래와 같이 정의된다.

$$M(c) = M_0 \left\{ \int c_1^2 (1-c_1)^2 dc_1 / \int_0^1 c_1^2 (1-c_1)^2 dc_1 \right\}$$

[0041]

[0042] M_0 는 재료상수를 나타내며 c_1 은 흡착세포의 농도로서 시간과 3차원 공간에 연속적인 함수 $c_1(x_1, x_2, x_3, t)$ 으로 정의되는데 $c_1=0$ 일 때는 세포의 외부, $c_1=1$ 일 때는 세포의 내부를 나타내는 것으로 한다. 본 발명에 의해 모델링된 흡착세포의 거동 모델은 세포의 운동성 $M(c_1)$ 이 세포의 위치함수를 포함하고 있으므로 추가적으로 세포의 영역을 정의할 필요가 없게 된다. 또한 상기 흡착세포의 농도가 일정부피를 갖는 단일 흡착세포를 고려한 것이므로 본 발명에 따른 모델링 식은 단일 흡착세포의 거동을 표현할 수 있게 된다.

[0043] 세포의 운동성은 주화성 또는 축각주성에 대한 민감도에 비례하므로, 주화성 또는 축각주성에 의한 세포 유속은 $\mathbf{J}_c = M \beta \nabla \phi$ 로 표현할 수 있다. 상기 식에서의 β 는 주화성 또는 축각주성에 대한 민감도 상수를 나타내고 ϕ 는 화학유도물질의 농도를 나타내므로 상기 식으로 표현된 주화성 또는 축각주성에 의한 세포 유속은 3차원 공간에서의 세포의 위치, 화학유도물질에 대한 민감도 및 화학유도물질의 농도 구배가 모두 고려된 세포의 유속을 나타낸다. 주화성에 의한 흡착세포의 거동을 모델링 하려면 β 에 주화성에 대한 민감도 상수를 대입하고, 축각주성에 의한 흡착세포의 거동을 모델링 하려면 β 에 축각주성에 대한 민감도 상수를 대입하면 된다.

[0044] 확산에 의한 세포의 유속은 세포 자체의 확산을 반영한 것으로서, $\mathbf{J}_d = -M \nabla \mu_0$ 으로 표현할 수 있다.

M 은 세포의 운동성을 나타내고 위에서 살펴본 식과 같다. μ_0 는 화학적 전위를 나타내고 자유에너지에 의한 화학적 전위는 $\mu_0 = \delta G / \delta c$ 로 나타낼 수 있으며, 상기 식에서의 G 는 자유에너지를 나타낸다. 본 발명에 따른 모델링 방법에서의 자유에너지는 아래의 식으로 정의된다.

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

[0045]

[0046] 상기 자유에너지 식에서의 c_1 은 위치에 따른 세포의 농도를 나타내는 함수이고 c_2 는 바닥면을 나타내는 함수이다. c_1 과 c_2 는 세포와 바닥면의 부피율에 의해 정의되며, $c_2=1$ 은 바닥면을 나타내는 것으로 정의하고 c_2 는 시간에 따라 일정한 값을 갖는 것으로 한다. $f(c_1, c_2)$ 항은 화학적 에너지를 표현하며 나머지 항들은 세포와 바닥면간의 계면 에너지를 표현하는바, h_{11} , h_{12} , h_{22} 는 재료상수를 나타낸다.

[0047] 따라서 확산과 주화성 또는 축각주성을 모두 고려한 단일 세포의 전체 유속은 상기 주화성 또는 축각주성에 의한 세포의 유속과 확산에 의한 세포의 유속을 합산하여 산출되며(20) 다음과 같이 표현할 수 있다.

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

[0048]

[0049]

주화성에 의한 흡착세포의 유속인 경우에는, 운동성 M 은 공간에 뿌려진 화학유도물질에 의한 흡착세포의 운동을 나타내고 민감도 상수 β 는 주화성에 대한 민감도를 나타낸다. 촉각주성에 의한 흡착세포의 유속인 경우에는, 운동성 M 은 바닥면에 뿌려진 화학유도물질에 의한 흡착세포의 운동을 나타내고 민감도 상수 β 는 촉각주성에 대한 민감도를 나타낸다. 또한 촉각주성에 의한 세포의 거동은 흡착세포가 바닥면에 존재하는 화학유도물질에 반응하는 것이므로 3차원적인 형태변화를 결정하는 역할을 하는 세포의 핵을 운동성 $M(c_1)$ 을 이용하여 정의한다. 따라서 핵은 세포의 시간적, 공간적 움직임의 변화를 반영하여 3차원의 움직임을 보이면서 세포내에 존재하게 되는데 핵의 내부에서 $M(c_1)=0$ 인것으로 정의하여 바닥면에 존재하는 유도물질에 대하여 세포 전체가 바닥면에 흡착되는 것과 같은 비정상적인 형태변화를 방지하고 적절한 높낮이를 유지할 수 있도록 하였다.

[0050]

다음으로, 위의 식들을 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.

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

[0051]

[0052]

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.

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_1}{\partial t} &= \nabla \cdot (M\nabla\mu) \\ \mu &= (2c_1 + c_2 - 1)(2c_1^2 - 2c_1 + 2c_1c_2 - c_2 + 2c_2^2) \\ &\quad - Ch_{11}^2 \nabla^2 c_1 - \frac{1}{2} Ch_{12}^2 \nabla^2 c_2 - \alpha \phi \end{aligned}$$

[0053]

[0054]

상기 식에서 영향 인자 α 는 $\beta \phi_0 / f_0$ 로 표현할 수 있으며, β 는 주화성또는 촉각주성에 대한 민감도 상수, ϕ_0 는 특성화된 화학유도물질 농도, f_0 는 고정된 상수를 나타낸다. f_0 가 고정된 상수이므로 β 와 ϕ_0 값을 조절하여 원하는 환경에서의 세포의 거동을 모델링 할 수 있다.

[0055]

상기 식에서 Ch 는 세포의 표면 에너지를 나타내는 칸 수(Cahn number)에 해당하는 인자로서, $C_h = \sqrt{h/f_0} / L_c$ 로 표현된다. h 는 재료상수이고 L_c 는 특성길이이다.

[0056]

본 발명에 따른 흡착세포의 거동 분석방법의 일 실시예로서, 상기 모델링 방법에 의해 유도된 식에 분석하고자 하는 환경에 해당하는 파라미터들을 텐서(tensor)의 형태로 대입하고 C 언어와 같은 소정의 프로그램을 수행시키면 흡착세포의 속도를 구할 수 있고, 흡착세포의 각 표면별 속도차이에 따른 세포의 형태변화도 관찰할 수 있다.

[0057]

전술한 바와 같이 본 발명은 파라미터의 형식을 스칼라나 벡터가 아닌 텐서(tensor)의 형태로 함으로서, 흡착세포의 거동을 3차원적으로 분석할 수 있도록 한다.

[0058]

이하에서는 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포 거동 모델링 장치에 대해 설명한다.

[0059]

도 2에는 상기 흡착세포 거동 모델링 장치의 구성을 나타내는 제어 블록도가 표현되어 있다. 유속 산출부

(100)에서는 세포의 유속을 산출하는데 필요한 파라미터들인 재료 상수(M_0), 주화성 또는 촉각주성에 대한 민감도 상수(β), 화학유도물질의 농도(c_1) 및 화학적 전위(μ)를 이용하여 제 1 유속 산출부(110)에서는 주화성 또는 촉각주성에 의한 세포의 유속을, 제 2 유속 산출부(120)에서는 확산에 의한 세포의 유속을 산출한다. 합산부(200)에서는 제 1 유속 산출부에서 산출한 세포의 유속과 제 2 유속 산출부에서 산출한 세포의 유속을 합산하여 세포의 전체 유속을 산출한다. 방정식 생성부(300)에서는 상기 합산된 세포의 전체 유속과 질량보존 관계식을 결합하여 비선형 확산 방정식을 생성하고 상기 비선형 확산 방정식은 정규화부(400)에서 특성 길이(characteristic length), 특성 시간(characteristic time), 영향 인자(α) 및 칸 수(Cahn number)에 의해 정규화되어 무차원 방정식이 된다. 상세한 모델링 과정은 상술한 모델링 방법에서와 동일하다.

[0060] 본 발명의 일 측면에 의한 흡착세포의 거동 분석방법은 상기 모델링 장치를 이용하여 흡착세포의 거동을 3차원적으로 모델링하고 상기 모델링된 수식에 분석하고자 하는 환경에 해당하는 파라미터를 텐서(tensor)의 형태로 대입하여, 흡착세포 집단이 아닌 단일 흡착세포의 거동을 분석하고 흡착세포의 거동을 3차원적으로 분석한다. 또한 본 발명에 의한 분석방법은 흡착세포를 점이 아닌 3차원 형태로 표현하므로 화학유도물질의 농도 구배에 의한 세포의 형태변화도 분석할 수 있다.

[0061] 이하에서는, 본 발명에 따른 세포의 거동 분석방법을 이용하여 주화성에 의한 흡착세포의 거동을 분석한 결과와 실험에 의해 흡착세포의 거동을 분석한 결과를 비교하여 본 발명의 타당성을 입증한다.

[0062] 흡착형 세포의 주화성에 의한 거동 분석에서는 흡착형 세포에 속하는 neutrophil(호중성 백혈구)을 사용하였으며, 앞서 설명한 바와 같이 주화성이란 세포가 화학유도물질의 농도 구배에 반응하여 방향성을 갖게 되는 움직임을 의미하는바 상기 neutrophil은 SFDC(Stopped-Flow diffusion Chamber)에서 화학유도물질의 농도가 높은 방향으로 움직인다. 도 3에는 SFDC에서의 상기 neutrophil의 움직임을 3차원으로 묘사하였다. 화학유도물질의 구배는 x_2 의 방향을 따라서 구성되고 x_1 - x_3 의 면에 대해 화학유도물질이 균일하게 분포되었다고 가정한다. 또한 세포이동에 대한 주위경계의 영향을 무시하기 위하여 x_1 과 x_3 에 주기적 경계조건을 적용하여 상기 neutrophil의 거동을 브라운(Brownian)운동을 무시한 x_2 방향으로의 직선거동으로 가정한다. 바닥면(60)에서 $c_1=0$ 이고 $c_2=1$ 이며, 세포(70)에서는 $c_1=1$ 이고 $c_2=0$ 이다.

[0063] 당해 분석에서는 특성 길이 $L_c=0.5 \mu m$, 칸 수(Cahn number) $Ch_{11}=1.0$, $Ch_{12}=1.0$ 을 사용하였으며, 특성 시간은 $t_c=5 \times 10^{-3}s$ 로 정의하였다. 영향인자 α 는 약 3.5의 값을 가지며 이는 실험에 의해 얻어진 값 $\phi \sim 12ng/ml$, $\beta/\phi \sim 0.29$ 와 상응한다. 본 발명에 따른 분석결과는 3차원 surface plot을 사용하여 표현하였으며 세포는 농도가 0.5인 표면으로 나타내었다.

[0064] 도 4는 화학유도물질의 농도구배하에서 시간에 따른 세포의 거동양상을 3차원 surface plot으로 나타낸 것으로서 도메인의 크기는 $60 \times 240 \times 40$ 으로 하였으며, 세포의 직경은 20 으로 하였는바 특성 길이가 $0.05 \mu m$ 이므로 직경 $10 \mu m$ 의 세포를 고려한 것과 같다. 세포의 초기위치는 (30,35,5)으로 하였다.

[0065] 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.

[0066] 도 4(b)는 시간 $t=0$ 에서의 neutrophil의 위치, 도 4(c)는 시간 $t=5000$ 에서의 neutrophil의 위치, 도 4(d)는 시간 $t=10000$ 에서의 neutrophil의 위치, 도 4(e)는 시간 $t=20000$ 에서의 neutrophil의 위치, 도 4(f)는 시간 $t=30000$ 에서의 neutrophil의 위치를 나타낸다. 앞서 언급한 바와 같이 시간이 흐름에 따라 neutrophil은 화학유도물질의 농도가 높은 쪽으로 이동하는 것을 알 수 있다.

[0067] 도 5에는 정규화된 시간변화에 따른 neutrophil의 이동을 나타낸 그래프가 도시되어 있다. x축은 $t=3000$ 에서부터 $t=30000$ 까지의 시간을, y축은 화학유도물질의 농도 0에서부터 $12ng/ml$ 에 해당하는 챔버내의 위치를 나타낸다.

[0068] 도 5를 참조하면 화학유도물질의 선형적 농도구배하에서($0 \sim 12ng/ml$) neutrophil은 $8.31 \mu m$ 의 일정한 속도를 갖는 것을 알 수 있다. 이는 실험에 의해 얻어진 값 $5 \sim 20 \mu m$ 와 상응하는 값이다.

[0069] 선형의 농도 구배 영역에서 화학유도물질의 농도는 x_2 방향으로 증가하지만 구배는 일정하기 때문에 주화성에 의한 유속은 일정하게 유지된다. 따라서 본 발명에 따른 분석방법에 의하면 화학유도물질의 농도구배가 선형

일 경우 세포는 일정한 속도를 갖고 이동한다는 것을 알 수 있으며 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.

[0070] 본 발명에 따른 분석방법에 의하면 화학유도물질 농도구배의 크기에 따라 달라지는 세포의 속도를 분석할 수 있다.

[0071] 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 세포의 주화성 민감도와 화학유도물질의 농도 구배의 크기로 구성되어 있고 당해 분석에서 사용된 neutrophil의 주화성 민감도는 일정하므로 α 의 변화는 화학유도물질의 농도 구배 크기의 변화를 의미하며 도 5의 그래프로부터 화학유도물질의 농도 구배의 크기가 증가하면 세포의 속도가 선형적으로 증가한다는 것을 알 수 있다. 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.

[0072] 본 발명의 일 측면에 따른 분석방법에 의하면 화학유도물질의 농도 구배 양상에 따른 세포의 형태변화를 분석할 수 있다. 세포의 형태 변화는 화학반응을 통한 세포의 특정부위의 돌출과 재조합에 의해 발생되고 이는 외부의 주화성 자극제에 의해 내적으로 일어나는바, 이러한 과정을 actin-polymerization 이라고 한다. 흡착세포인 neutrophil(호중성백혈구)은 액틴 필라멘트(actin filaments)의 핵형성과 중합을 증가시킴으로써 화학유도물질에 반응한다. Actin-polymerization은 세포의 끝부분에서 일어나며 세포 표면이 돌출되면서 세포 형태에 변화가 일어나게 된다.

[0073] 도 7에 위에서 설명한 neutrophil의 형태 변화가 도시되어 있다. 도 7(a)와 도 7(c)는 형태변화가 일어나기 전의 초기 형태가 도시되어 있고 도 7(b)와 도 7(d)에 변화된 세포의 형태가 도시되어 있다. 도 7(a)와 도 7(b)는 위에서 내려다 본 neutrophil의 형태이고 도 7(c)와 도 7(d)는 측면에서 바라본 neutrophil의 형태이다. 도 7(c)와 도 7(d)를 참조하면 neutrophil은 화학유도물질에 반응하여 그 leading edge가 돌출되는 것을 알 수 있다. 이는 neutrophil이 시스템의 안정화를 위해 자유에너지를 최소화시키는 방향으로 변형된다는 이론 및 실험 결과와 상응한다.

[0074] 도 8에는 본 발명에 따른 분석방법에 의한 화학유도물질의 농도 구배가 비선형적인 경우의 세포의 이동 양상이 표현되어 있다. 당해 분석에서는 화학유도물질의 농도 구배를 2차 다항식의 형태로 하였고 영향 인자 α 는 0에서 3.5의 값을 갖는 것으로 하였다. 도 8(a)의 화학유도물질 농도 구배가 도시되어 있다. 앞서 행한 분석과 마찬가지로 도메인의 왼쪽에서 화학유도물질을 주입한 것으로 한다. 도 8(b) 내지 도 8(d)는 이러한 구배 조건에서 시간 $t=0$ 부터 $t=30000$ 까지의 세포의 이동을 나타낸다. 도 8을 참조하면 초반에는 비선형 농도구배 조건에서의 neutrophil의 속도가 선형 농도구배 조건에서보다 작지만 일정 시간이 지난 이후에는 선형 농도구배 조건에서보다 크다는 것을 알 수 있다. 화학유도물질이 비선형의 농도구배를 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. 그러나 일정 시간이 지난 이후에는 비선형 농도구배 조건에서의 농도구배가 선형 농도구배 조건에서의 농도구배보다 커지기 때문에 neutrophil의 속도 역시 더 커지게 된다. 따라서 당해 분석에 의한 결과는 이론적 결과 및 실험을 통해 얻은 결과가 상응한다.

[0075] 도 9에는 본 발명에 따른 분석방법에 의한 화학유도물질의 비선형 농도구배 조건에서 시간 $t=30000$ 일 때의 neutrophil의 형태변화를 나타낸 그래프가 도시되어 있다. 도 9(a)는 선형 농도구배 조건에서의 형태 변화를 위에서 내려다 본 그래프이고, 도 9(c)는 선형 농도구배 조건에서의 형태 변화를 측면에서 바라본 그래프이다. 도 9(b)는 비선형 농도구배 조건에서의 형태 변화를 위에서 내려다 본 그래프이고, 도 9(d)는 비선형 농도구배 조건에서의 형태 변화를 측면에서 바라본 그래프이다. 비선형 농도구배 조건에서는 세포 표면에 존재하는 화학수용체와 반응하는 화학유도물질의 농도가 각 수용체마다 다르게 되어 선형의 농도구배 조건에서보다 형태변화가 더 심하게 일어나게 된다. 따라서 당해 분석에 의한 결과는 이론적 결과 및 실험을 통해 얻은 결과와 일치한다.

[0076] 이하에서는 본 발명의 일 측면에 따른 흡착세포의 거동 분석 방법을 이용하여 촉각주성에 의한 흡착세포의 거동을 분석한 결과와 실험에 의한 결과를 비교하여 본 발명의 타당성을 입증하도록 한다.

- [0077] 본 발명에 의한 분석에서는 흡착형 세포인 내피세포(endothelial cell)을 고려하였으며, 내피세포는 화학유도물질의 농도구배가 높은 쪽으로 이동한다. 당해 분석에서는 촉각주성에 의한 흡착세포의 거동을 분석하였으므로 공간이 아닌 바닥면에 뿌려진 화학유도물질을 고려한다. 당해 분석에서는 특성길이 $L_c=1\mu m$, 칸 수(Cahn number) $Ch11=0.6$, $Ch12=0.5$ 인 것으로 하고 특성 시간은 $t_c \sim 10-1s$ 인 것으로 한다. 해석 결과는 주화성 분석에서와 같이 3차원 surface plot을 사용하여 표현하고 세포는 농도가 0.5인 표면으로 나타낸다. 도메인의 크기는 $60 \times 100 \times 40$ 이다. 세포는 바닥면과 원형의 형태로 접하며 세포의 반지름은 약 12.5 인 것으로 하는바, 특성길이가 $1\mu m$ 이므로 반지름이 약 $12.5\mu m$ 인 세포를 고려하는 것과 같다. 영향인자 $\alpha (= \beta \phi_o / f_o)$ 는 약 0.5의 값을 갖는 것으로 하는데 이는 초기 화학유도물질의 농도(ϕ_o)가 $0.34ng/mm^3$ 인 경우와 상응한다. 세포의 초기 위치는 (30, 38, 9)인 것으로 한다.
- [0078] 도 10에는 본 발명에 따른 분석방법에 의해 화학유도물질의 농도구배하에서 시간변화에 따른 세포의 이동양상을 분석한 결과를 나타낸 그래프가 도시되어 있다. 당해 분석에서는 도메인의 왼쪽부분에 화학유도물질을 공급하여 오른쪽으로 갈수록 화학유도물질의 농도가 감소하는 것으로 하였으며 그래프의 짙은 부분이 높은 농도, 옅은 부분이 낮은 농도를 나타낸다. 도 10를 참조하면 세포는 시간이 흐를수록 화학유도물질의 농도가 높은 방향으로 이동하는 것을 알 수 있다. 도 10에서 변위를 추적하여 화학유도물질의 선형 농도구배 영역에서의 세포의 속도를 얻을 수 있으며 화학유도물질의 농도가 $0.34ng/mm^3$ 인 경우에 내피세포의 속도는 약 $4.66\mu m/hr$ 로 계산되며 이는 실험을 통해 얻어진 속도인 $1 \sim 15\mu m/hr$ 와 상응하는 결과이다.
- [0079] 도 11에는 본 발명에 따른 분석방법에 의해 화학유도물질의 농도의 크기를 선형적으로 변화시켜 이에 대한 내피세포의 속도변화를 분석한 결과가 도시되어 있다. 영향인자 α 는 촉각주성에 대한 민감도 상수와 화학유도물질의 농도의 크기로 구성되어 있으며 내피세포의 촉각주성 민감도 상수는 일정하므로 영향인자의 변화는 화학유도물질의 농도 크기 변화를 의미한다. 앞서 언급한 바와 같이 촉각주성은 바닥면에 뿌려진 화학유도물질을 고려한 것이므로 높은 농도의 화학유도물질은 세포와 바닥면간의 흡착면적 증가를 야기한다. 따라서 영향인자 α 의 증가는 화학유도물질의 농도 증가와 그에 따른 세포의 흡착면적 증가를 복합적으로 야기하고 그 결과 α 의 증가와 함께 내피세포 속도의 증가폭도 커진다. 도 11에 표현된 당해 분석의 결과가 이에 상응하며 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.
- [0080] 도 12에는 본 발명에 따른 분석방법에 의한 화학유도물질의 농도 구배가 선형적으로 변하는 경우와 비선형적으로 변하는 경우의 내피세포의 이동양상이 비교된 그래프가 도시되어 있다. 비선형적 농도구배의 경우 구배 형태는 2차 다항식의 형태인 것으로 한다. 화학유도물질의 농도구배가 비선형인 경우에 시간 $t=50000$ 일 때 내피세포의 속도가 약 $1.85\mu m/hr$ 인 것으로 계산되었는바 이는 실험에 의해 얻어진 결과와 일치한다. 상기 속도는 선형의 구배 영역에서의 속도보다 작은 값인데 이는 화학유도물질의 농도구배가 비선형인 경우 화학유도물질의 농도가 지수적으로 증가하고 따라서 도메인의 오른쪽 부분에서는 농도구배의 크기가 매우 작기 때문이다.
- [0081] 도 12에는 본 발명에 따른 분석방법에 의한 시간 $t=0$ 에서부터 $t=60000$ 까지의 내피세포의 이동거리가 도시되어 있는데 앞서 상술한 바와 같이 비선형 농도구배의 경우 도메인의 오른쪽 부분은 선형의 농도구배의 경우보다 작은 화학유도물질의 농도구배를 갖게 되고 화학유도물질의 농도 역시 선형 농도구배의 경우보다 작은 값을 갖게 된다. 따라서 세포와 바닥면간의 흡착면적 역시 작은 값을 갖게 되고 선형 농도구배의 경우보다 내피세포의 이동거리가 짧아지게 되는 것이며 이는 실험을 통해 얻어진 결과와 일치한다.
- [0082] 도 13에는 본 발명에 따른 분석방법에 의한 세포와 바닥면간의 경계에너지 변화에 따른 세포의 흡착면적 변화가 그래프로 도시되어 있다. 바닥면을 기어가는 흡착세포는 바닥면과 접촉하는 면적이 세포의 거동에 있어 중요한 역할을 하게 되는데, 실험을 통해 알려진 바와 같이 흡착세포는 바닥면의 물질이 변화함에 따라 흡착면적이 변하게 된다. 본 발명에 따른 분석에서는 바닥면 물질의 변화를 경계에너지 변화로 간주하여 칸 수(Cahn number)인 $Ch12$ 를 변화시키고 그에 따른 세포와 바닥면간의 흡착면적 변화를 분석하였다. $Ch11$ 은 0.6의 일정한 값을 갖는 것으로 하며 $Ch12$ 를 0.4에서 0.6까지 변화시켰을때 세포와 바닥면간의 흡착면적의 변화를 그래프로 도시하였다. 도 13을 참조하면 $Ch12$ 의 증가, 즉 경계에너지가 증가함에 따라 세포와 바닥면 간의 흡착면적도 증가함을 알 수 있으며 이는 실험을 통해 얻어진 결과 및 이론적인 결과와 일치한다.
- [0083] 도 14에는 본 발명의 분석방법에 의한 경계에너지 변화와 내피세포의 이동속도의 관계를 나타낸 그래프가 도시되어 있다. 경계에너지의 증가는 세포와 바닥면간의 흡착면적을 증가시키고 이는 바닥면에 뿌려진 화학유도물질과 내피세포의 접촉을 증가시키는데 그 결과 세포의 이동속도가 증가하게 된다. 도 14 역시 이와 같은 결과를 보이며, 본 발명에 따른 분석결과는 실험적 결과 및 이론적 결과와 일치한다.

[0084]

[0085]

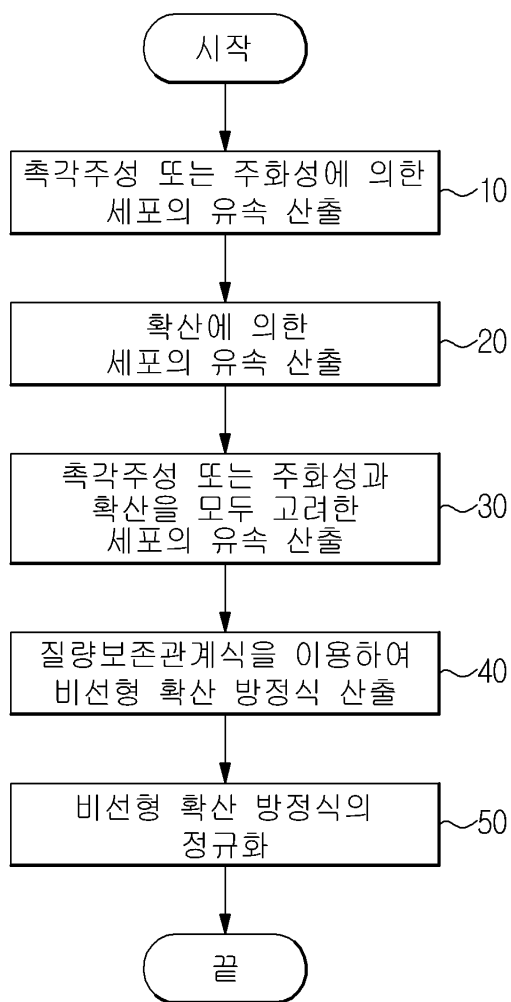
부호의 설명

[0086]

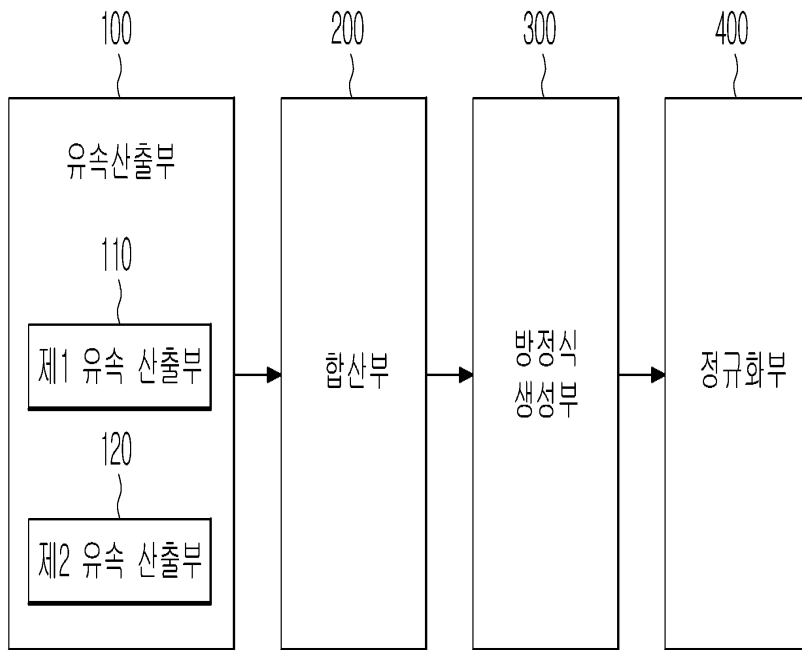
100 : 유속 산출부	110 : 제 1 유속 산출부
120 : 제 2 유속 산출부	200 : 합산부
300 : 방정식 생성부	400 : 정규화부

도면

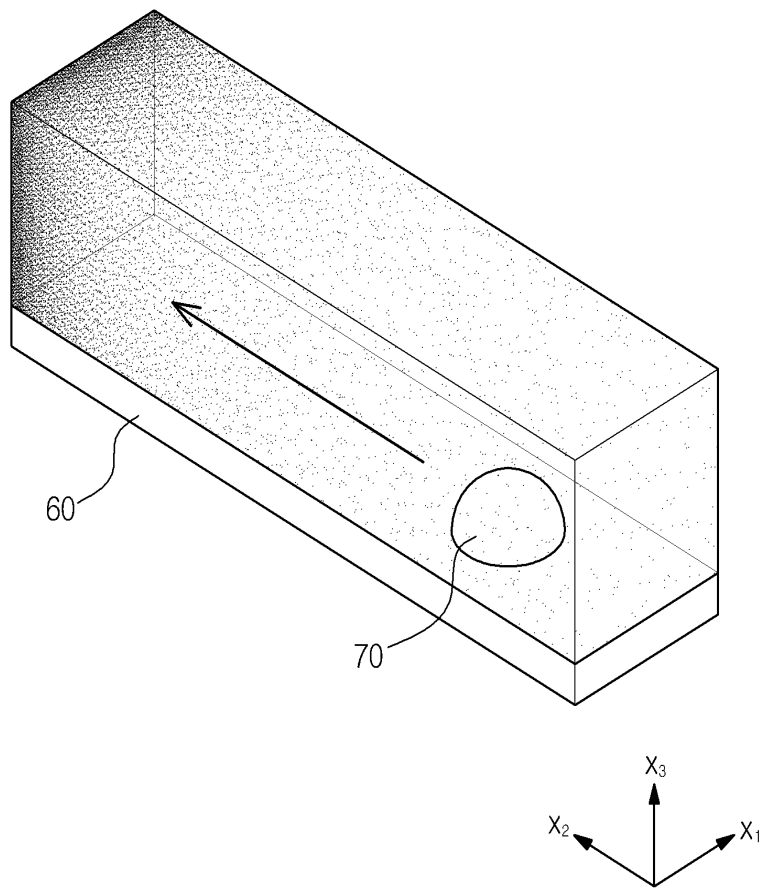
도면1



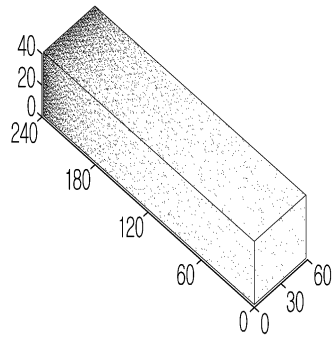
도면2



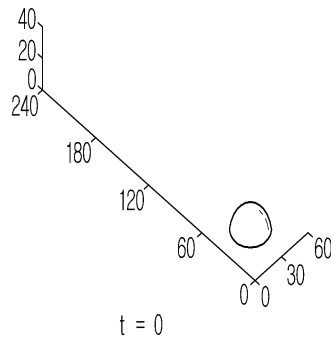
도면3



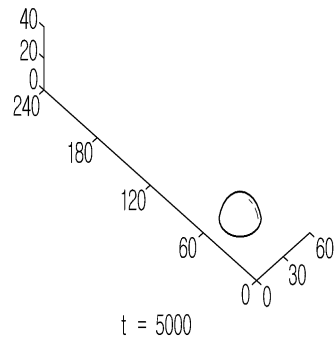
도면4



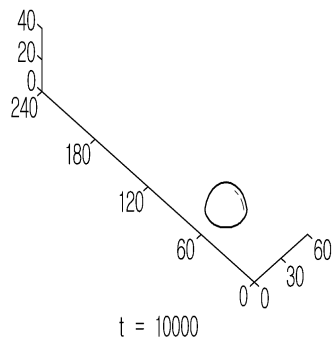
(a)



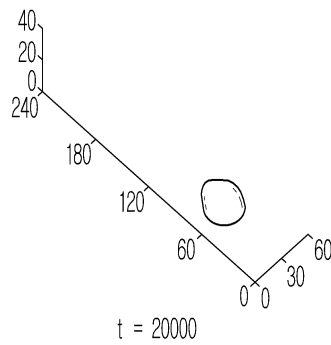
(b)



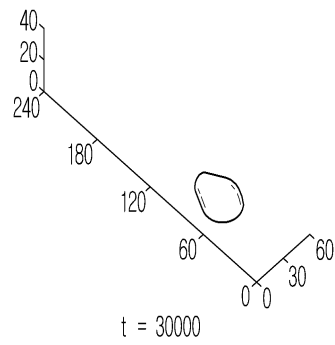
(c)



(d)

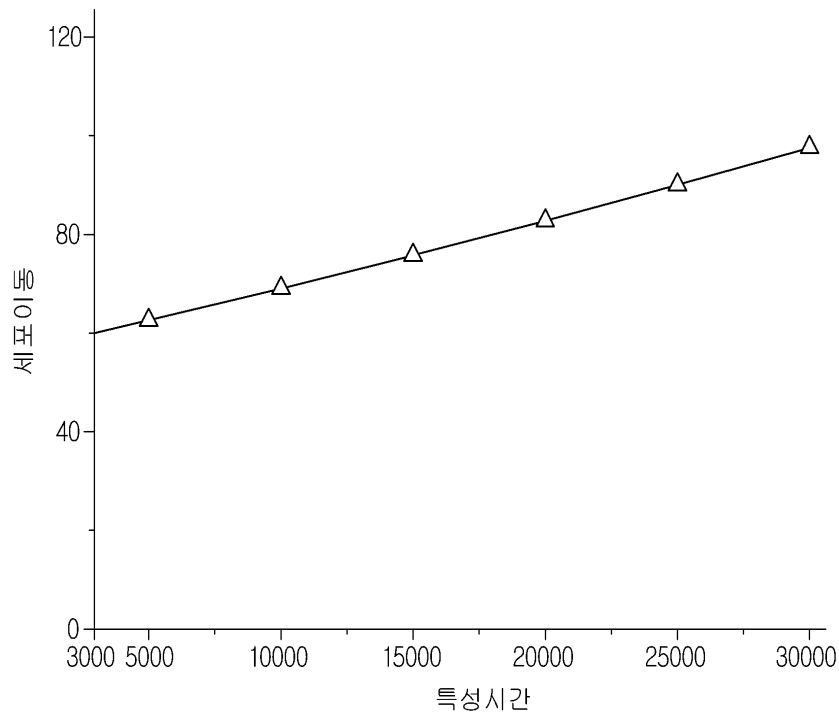


(e)

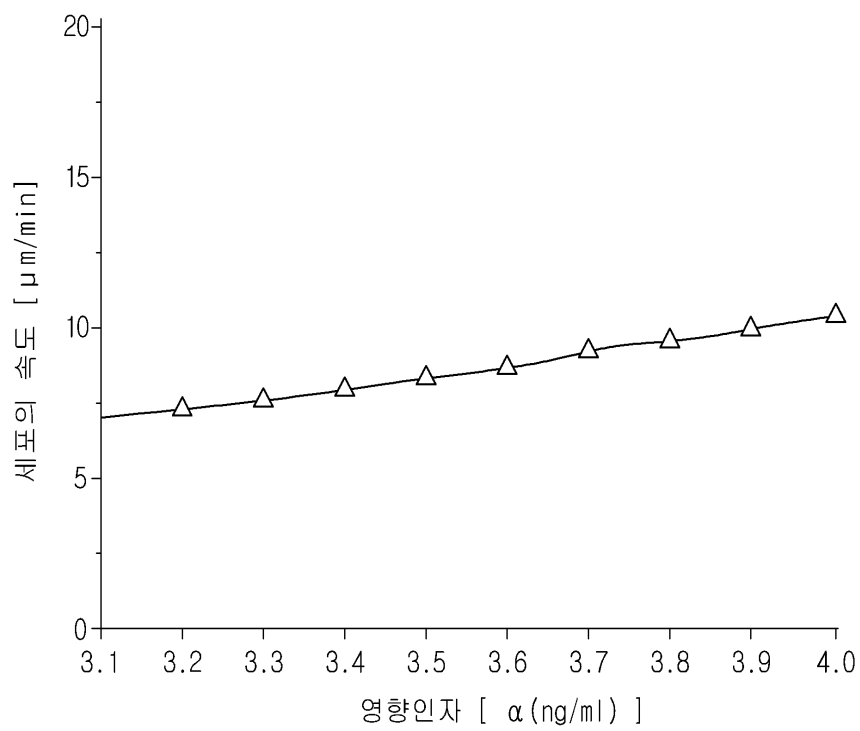


(f)

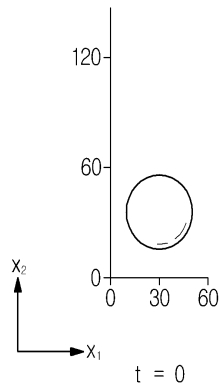
도면5



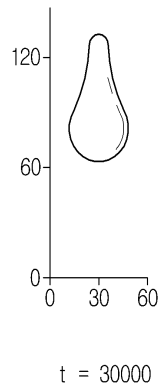
도면6



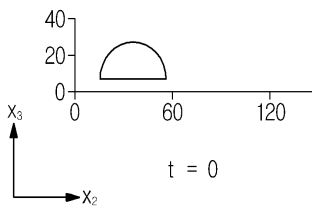
도면7



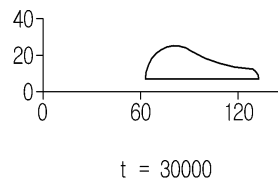
(a)



(b)

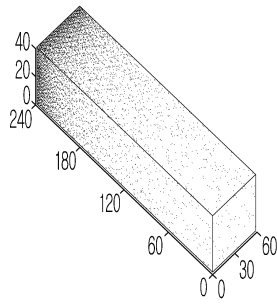


(c)

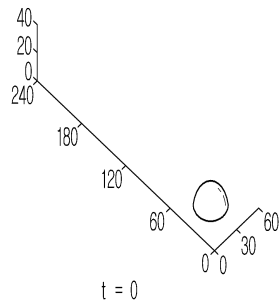


(d)

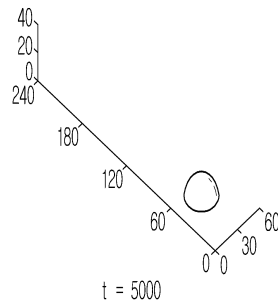
도면8



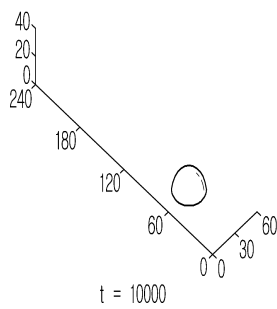
(a)



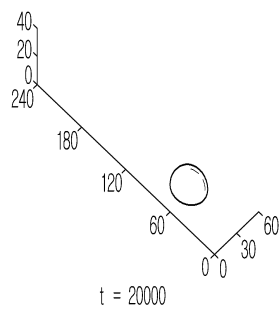
(b)



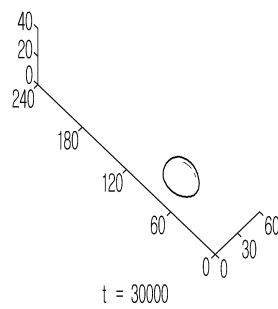
(c)



(d)

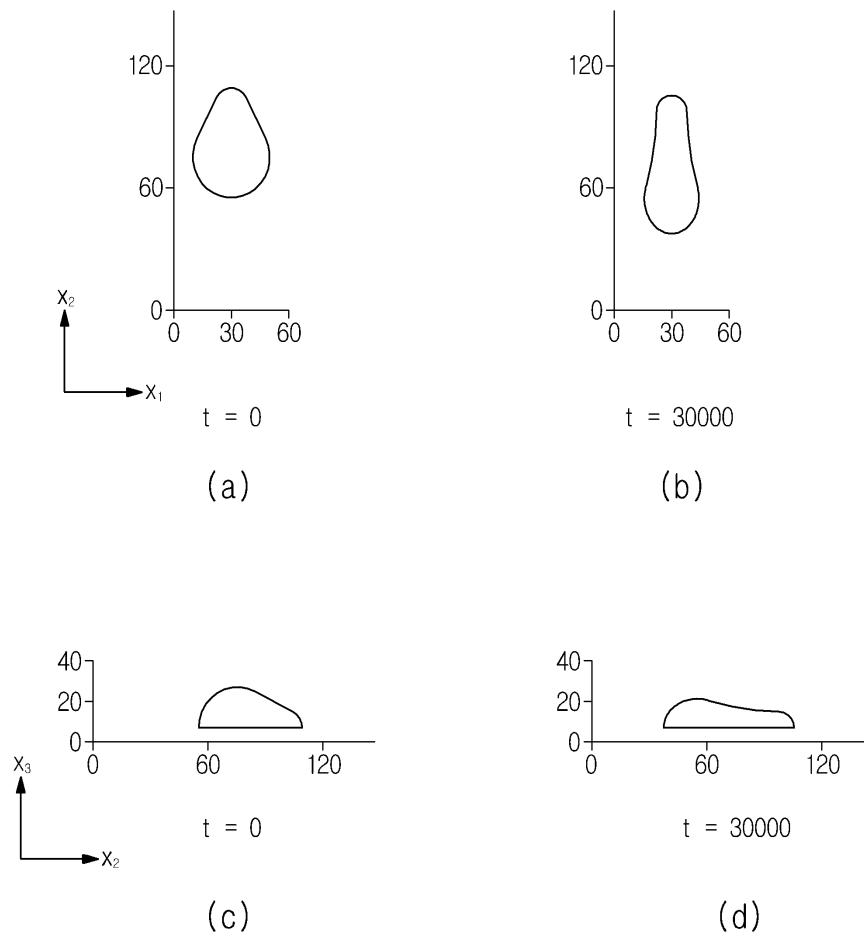


(e)

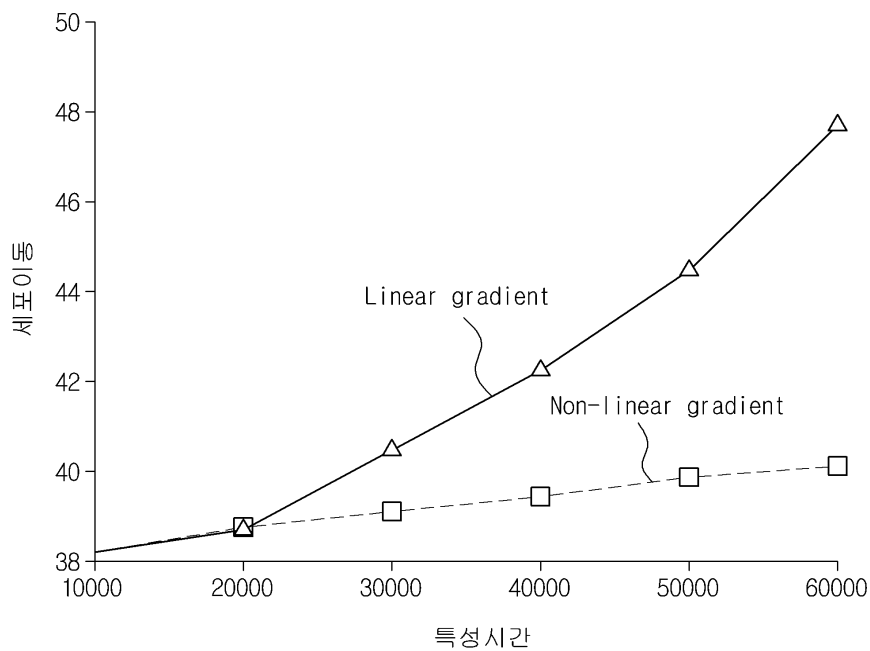


(f)

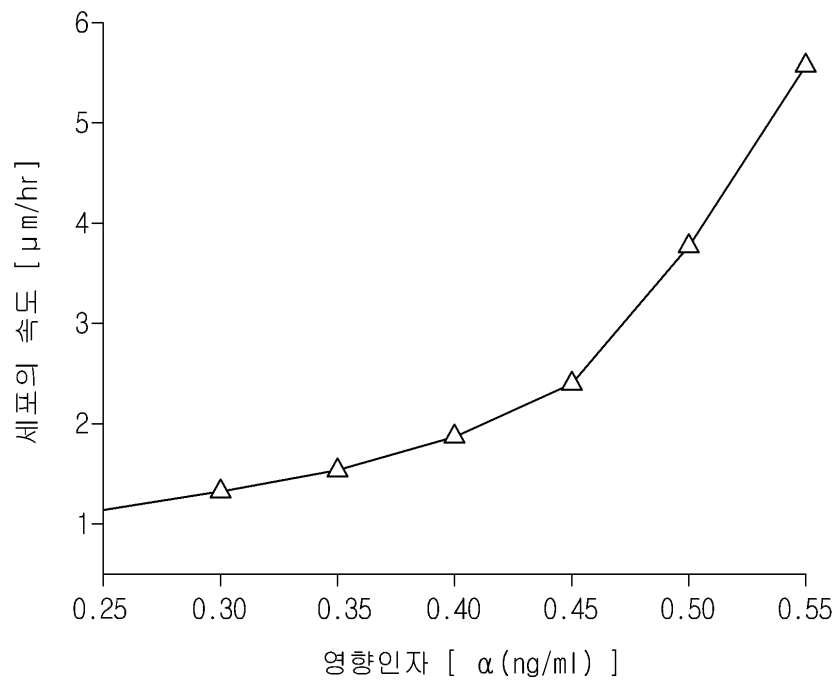
도면9



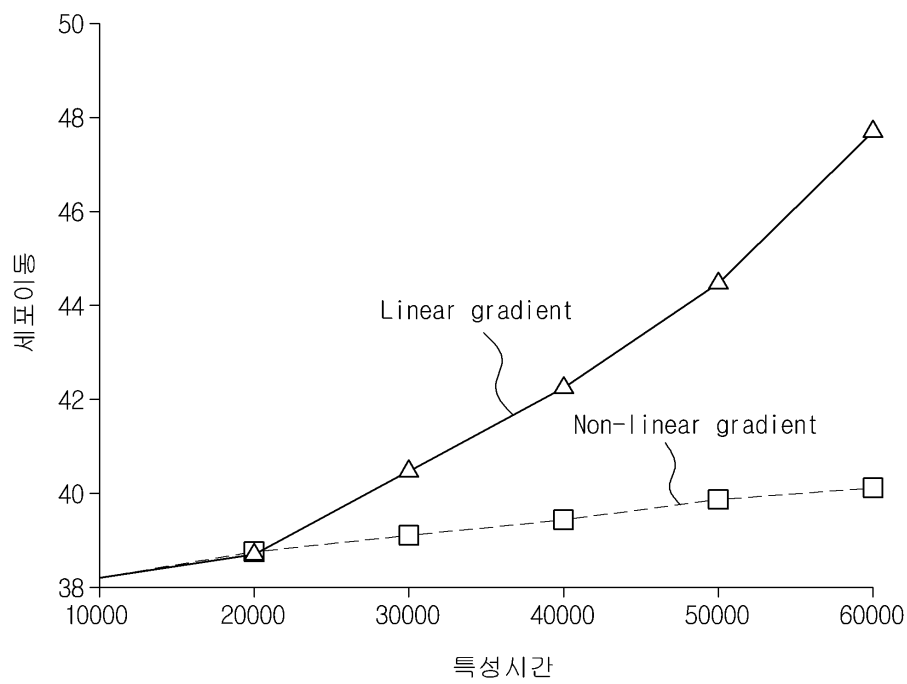
도면10



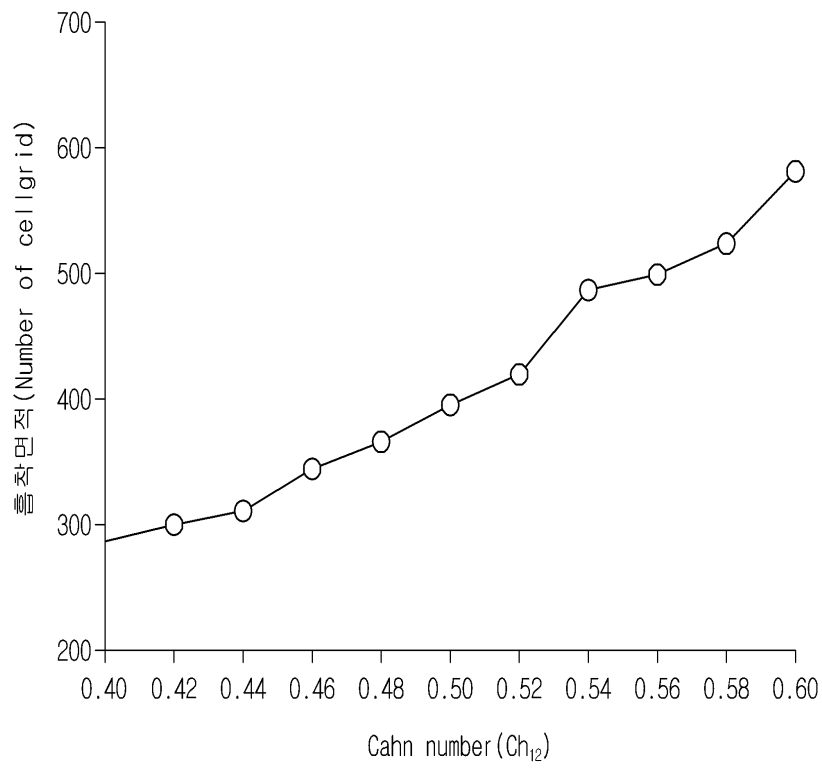
도면11



도면12



도면13



도면14

