

단일세포주입을 위한 shared/traded 제어 기반의 텔레로보틱 시스템 Development of telerobotic system with shared/traded control for single-cell microinjection

*김정식¹, #김정¹

*J. S. Kim¹, #J. Kim(jungkim@kaist.ac.kr)¹

¹ 한국과학기술원 기계공학과

Key words : single cell injection, telerobotics, shared/traded control

1. 서론

단일 세포(Biological single cell)내에 특정물질을 주입하여 세포의 발현과정이나 성장과정을 관찰하는 기술은, 유전자 주입, 인공수정, 질병진단 및 신약개발, 바이오칩 개발 등 세포를 기반으로 연구가 수행되는 의학, 생명과학 분야에서 기초기술법으로써 널리 사용되고 있다.¹ 세포와 같은 미세 대상물은 사람이 직접 마이크로 환경에 접근하기 어렵고, 미세 구조물의 제작/조립 공정(micro assembly)과는 달리 세포는 외부의 기계적인 자극에 대해 매우 연약하며 배양액 속에 놓여 있기 때문에 세포 주변 환경에 대한 더 많은 고려가 필요하다. 현재 수행되고 있는 세포조작 기술은 사용자가 현미경을 통한 2 차원 평면 시각정보에만 의지하여 조작하고 있기 때문에 작업간에 상당한 집중력과 사용자의 숙련된 조작기술을 요구하고 있으며, 숙련된 사용자의 경우에도 반복 정밀도가 낮은 문제점이 있다.

이와 같은 문제점을 해결하고 세포조작의 효율 및 수율을 높이기 위한 로봇시스템이 2000년대 초반부터 많은 연구자들에 의해 연구되고 있으며, 시스템에 대한 사용자의 개입정도에 따라 크게 원격조작 시스템(telemanipulation system^{2,3})과 자동화 시스템(autonomous manipulation system^{4,5})으로 구분지을 수 있다. 전자의 경우, 사용자는 마이크로 매니퓰레이터를 통해 미세도구를 조작하며, 조작간 발생하는 힘 정보를 사용자에게 피드백 시켜주는 기법이 연구되어 왔다. 힘 피드백은 사용자가 충돌정보를 획득하고 세포에 가하는 힘의 적절한 제어가 가능하게하여 정밀한 조작을 용이하게 한다. 그러나 이와 동시에, 안정성(stability)과 투명성(transparency)과 관련된 제어 문제를 야기하며, 대부분 낮은 자유도의 힘 피드백을 제공한다. 자동화 시스템의 경우, 대부분의 연구가 현미경 영상을 이용한 비주얼 서보잉(visual servoing)기법을 기반으로 시스템을 구현하였으며, 최근에는 마이크로 힘 측정장치를 개발하여 힘 정보를 추가로 이용하는 방법론이 개발되고 있다. 그러나 세포조작 환경은 세포종류 등에 따라 다양하고 복잡하기 때문에 완벽한 자동화 시스템 구현이 어려워 성능목표에 제한이 있거나 잡음/외란 등 외부환경의 변화에 취약한 단점이 있다.

본 연구에서는 자동화 시스템에서 매니퓰레이터의 반복성 및 정밀도와 원격조작 시스템에서 사람의 적응성 및 처리성을 통합하는 shared/traded 제어기반의 단일세포주입을 위한 텔레로보틱 시스템을 제안한다 (Fig 1). 자동화 모듈이 미세바늘(micro needle)을 초기위치로부터 주입평면(injection plane) 위에 위치시키면 shared 모드가 스위칭 되고, 사용자가 미세바늘을 목표위치까지 가이드하는 동안 영상공간(image space)에서 컴퓨터 비전(computer vision)에 의해 정의된 목표궤적위로 사용자의 움직임을 제한한다. 따라서 세포조작 수행시 사용자가 인지하기 어려운 평면영상에 대한 깊이 방향보정이 가능하며, 외란 및 잡음에도 빠르게 반응할 수 있어 사용자는 주입기술의 목적인 목표위치에 도구를 주입하는 작업에 집중할 수 있다.

2. 텔레로보틱 시스템

개발된 마이크로 텔레로보틱 시스템(Fig. 2)은 마스터 시스템

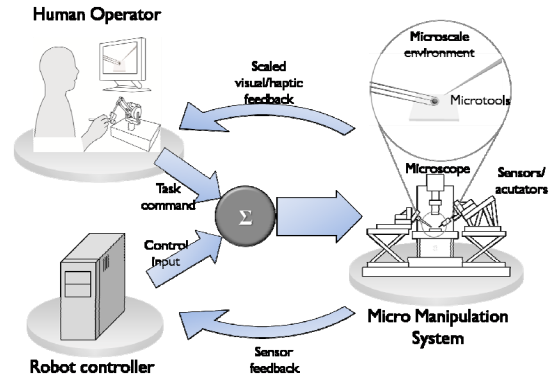


Fig. 1 Telerobotic shared/traded control system for single cell injection

템, 슬레이브 시스템, 비전 시스템으로 구성되며, 각 시스템의 좌표계는 $\{M:(x,y,z)\} \in \mathbb{R}^3$, $\{S:(X,Y,Z)\} \in \mathbb{R}^3$, $\{I:(u,v)\} \in \mathbb{R}^2$ 로 각각 정의된다. 마스터 시스템으로서 상용 햅틱장치가 사용되었으며(SensAble, PHANTOM), 슬레이브 시스템은 힘센서(FemtoTools, FT-S270)에 부착된 미세바늘을 제어하는 마이크로 매니퓰레이터(PI, F-131)와 홀딩 파이펫을 제어하는 매니퓰레이터(Sutter, MP225)로 구성된다. 비전 시스템은 CCD 카메라(SVS-Vistek, SVS340MUCP)와 마이크로 렌즈(Moritex, MML2-ST65D)로 구성된다. 조작 대상이 되는 세포는 발생학 및 발생유전학 연구에 많이 사용되는 약 800 ~ 1200 μm 크기의 zebrafish 수정란을 사용했다.

세포주입작업은 세포막을 뚫고 목표위치까지 미세바늘을 위치시키는 것이며 절차는 1) 미리정의된 깊이좌표계에 의해 미세바늘을 초점평면(focal plane)에 위치시키고, 2) 주입평면을 따라 세포막 근처 주입 시작위치점(p_s)으로 바늘을 이동시키고, 3) 목표위치(p_t)까지 가이드하는 단계로 구성된다. 본 연구에서 세포내 최종 목표위치는 호프변환⁶에 의해 검출된 세포질을 감싸는 원의 중점으로 정의하며 주입 시작위치점은 목표위치와 같은 v 좌표를 가지는 세포막 근처의 점으로 정의한다.

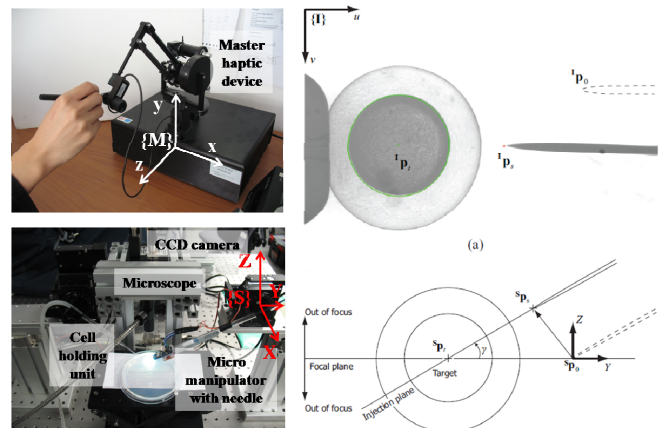


Fig. 2 Experimental system setup for zebrafish embryo manipulation and coordinate frames for master space $\{M\}$, slave space $\{S\}$, and image space $\{I\}$.

Orthographic camera projection 모델에 대해 슬레이브 공간에서의 바늘팁의 위치 ${}^S\mathbf{p} = (X, Y, Z)^T$ 는 영상공간(image space)에서의 팁 위치값 ${}^I\mathbf{p}$ 와 ${}^I\mathbf{p} = (u, v)^T = (Y/S_u + u_0, X/S_v + v_0)^T$ 의 관계를 가진다. 여기서 S_u, S_v 는 픽셀치원값($\mu\text{m}/\text{px}$)이고, 최초 팁 위치 ${}^I\mathbf{p}_0 = (u_0, v_0)^T$ 는 초점평면에서 템플릿 매칭방법에 의해 얻어진다.² 메니플레이터는 영상평면에서의 움직임과 평면에 수직인 깊이방향 움직임으로 분할되어 제어되며 위치제어 입력값은 다음과 같다.

$${}^S\mathbf{p}(k+1) = {}^S\mathbf{p}(k) + \mathbf{K}_p \cdot \xi({}^I\mathbf{e}(k)) - \mathbf{K}_v \cdot {}^S\dot{\mathbf{p}}(k) \quad (1)$$

여기서 $\mathbf{K}_p, \mathbf{K}_v$ 는 제어게인 대각행렬이고, ξ 는 에러벡터로서 위치 추종값과 현재 위치와의 차이값인 ${}^I\mathbf{e}$ 의 함수이며, 최초 팁이 초기위치로부터 주입 시작위치점까지 제어될 때 다음과 같이 정의된다.

$$\xi = \begin{cases} \sigma({}^I\mathbf{e}_p, 1)^T, & \text{for } \|Z_S - Z\| \leq \varepsilon \\ \begin{pmatrix} (v_S - v)S_v \\ (u_S - u)S_u \\ (u_S - u)S_u \tan \gamma - Z \end{pmatrix}, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

여기서 σ 는 $[0, S_v, S_u, 0, S_u \tan \gamma, 0]$ 로서 정의된다.

비주얼 서보잉에 의해 팁이 주입 시작위치점에 위치하면 shared 제어모드로 전환된다(traded 제어). $\mathbf{d} = \sigma[{}^I\mathbf{p}_r - {}^I\mathbf{p}_s]$ 로 정의되는 방향벡터에 대해 프로젝션 오퍼레이터(projection operator)는 $\mathbf{W}_d = \mathbf{d}[\mathbf{d}^T \mathbf{d}]^{-1} \mathbf{d}^T$ 와 같이 정의되고, 사용자가 팁을 목표위치로 가이드하는 동안 사용자의 위치입력은 방향벡터 \mathbf{d} 에 대한 방향과 이에 수직인 방향 성분으로 분해된다.

$${}^S\mathbf{p} = \alpha_p [\mathbf{W}_d {}^S\mathbf{R} \mathbf{u} + \mu(\mathbf{I} - \mathbf{W}_d) {}^S\mathbf{R} \mathbf{u}] + {}^S\mathbf{p}_s \quad (3)$$

여기서 \mathbf{R} 은 회전행렬, $\mathbf{u} = {}^M\mathbf{p} - {}^M\mathbf{p}_0$, $\alpha_p (\mu\text{m}/\text{mm})$ 는 스케일링 상수이며, μ 는 무차원 상수이다($0 \leq \mu \leq 1$). $\mu=1$ 인 경우 shared 제어모드가 아닌 일반적인 수동조작모드와 같게 되며, $\mu=0$ 인 경우에는 사용자의 위치입력이 강하게 제한되어 팁은 목표궤적 위에만 놓이게 되나, 외란이나 추적오차발생시 사용자에게 의한 보상입력을 반영할 수 없다. 본 연구에서 μ 는 사용자에게 의해 적응적(adaptive)으로 설정된다.

3. 실험결과

실험은 수동조작모드와 제안된 shared/traded 제어모드에 대해 수행되었으며, 사용자가 팁이 목표위치에 위치해 있다고 판단할 때까지 데이터를 수집했다. Fig. 3 는 슬레이브 공간 YZ 평면에서의 팁의 궤적을 나타내며 제안된 방법이 위치정확성에 대해 더 우수한 결과를 보인다. 목표위치와 최종위치와의 평균오차는 제안된 방법과 수동조작모드에 대해 각각 $13.94 \mu\text{m}$, $90.33 \mu\text{m}$ 이다. 또한 팁이 세포막에 접촉한 순간부터 계산된 평균 인터랙션 시간은 제안한 방법은 2.87 초, 수동조작모드는 4.63 초로서, 제안된 방법을 통해 짧은 시간안에 높은 정확성으로 작업을 수행한 것을 확인할 수 있다.

4. 결론

본 연구에서는 단일세포주입을 위한 shared/traded 제어 기반의 텔레로보틱 시스템을 제안했다. 자동화 모듈이 목표궤적에 팁을 위치시키는 동안 사용자는 주입기술에 쉽게 집중이 가능하며 조작시 발생하는 외란이나 잡음에 대해서

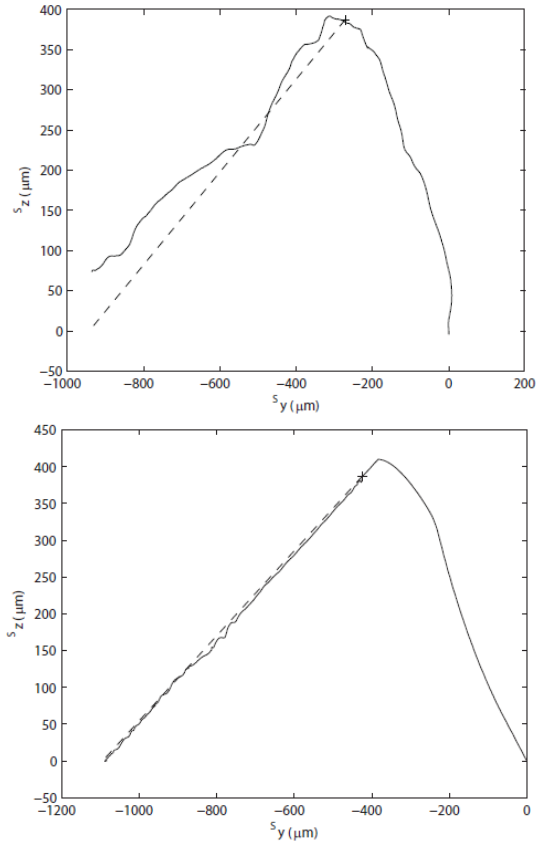


Fig. 3 Trajectory of the slave tip in slave space for the manual mode (top) and the shared/traded mode (bottom). A cross represents the starting position \mathbf{p}_s , the dotted line is the desired path.

도 보상이 가능하고, 높은 정확성으로 빠른 작업수행이 가능함을 보였다.

후기

본 연구는 문화체육관광부 및 한국문화콘텐츠진흥원의 2010 년도 문화콘텐츠산업기술지원사업의 연구결과로 수행되었음.

참고문헌

- Zhang, Y. and Yu, L.C., "Microinjection as a tool of mechanical delivery," *Current Opinion in Biotech.*, **19**, 506-510, 2008.
- Kim, J., Janabi-Sharifi, F., and Kim, J., "A Haptic Interaction Method Using Visual Information and Physically Based Modeling," *IEEE/ASME Trans. Mechatronics*, 2010 (in press).
- Pillarisetti, A., Pekarev, M., Brooks, A. D., and Desai, J. P., "Evaluating the Effect of Force Feedback in Cell Injection," *IEEE Trans. Autom. Sci. Eng.*, **4**, 322-331, 2007.
- Sun, Y. and Nelson, B. J., "Biological Cell Injection Using an Autonomous MicroRobotic System," *Int. J. Robotics Research*, **21**, 861-868, 2002.
- Huang, H., Sun, D., Mills, J. K., and Cheng, S. K., "Robotic Cell Injection System With Position and Force Control: Toward Automatic Batch Biomanipulation," *IEEE Trans. Robot.*, **25**, 727-737, 2009.
- Yuen, H. K., Princen, J., Illingworth, J., and Kittler, J., "Comparative study of Hough Transform methods for circle finding," *Image and Vision Computing*, **8**, 71-77, 1990.