



## 3차원 동적 다중물리 모델 기반 암세포 증식과정 예측기술 개발

송지환<sup>1</sup>, Zhang Linan,<sup>2</sup> 김동철<sup>\*3</sup>

## A STUDY ON CANCER CELL INVASION WITH A THREE-DIMENSIONAL DYNAMIC MULTI-PHYSICS MODEL

J. Song,<sup>1</sup> L. Zhang<sup>2</sup> and D. Kim<sup>\*3</sup>

*This paper proposes a three-dimensional haptotaxis model to simulate the migration of the population of cancer cells. The invasion of the cancer cells relates with the haptotaxis and the effect of the energy between cells and (ECM). The diffuse interface model is employed, which incorporates haptotaxis mechanism and interface energies. The semi-implicit Fourier spectral scheme is adopted for efficient complications. The simulation results reveal rich dynamics of cancer cells migration.*

**Key Words :** 축각주성(Haptotaxis), 암세포(Cancer Cells), 세포이동(Cell Migration), 경계에너지(Interface Energy), 확산계면모델(Diffuse Interface Model)

## 1. 서 론

현재까지 의학 또는 자연과학에서 집중적으로 행해져왔던 세포에 대한 연구는 최근 공학적 지식을 바탕으로 한 접근을 통해 그 메커니즘 규명이 급격히 활발해 지고 있다. 학제적 융합의 대표적인 긍정적 효과와 같이 공학적 접근은 의학과 자연과학 분야에서 보지 못했던 새로운 관점의 아이디어 제시로 연구의 양적, 질적 향상을 가져온다. 세포에 대한 연구 중 특히 인간의 수명연장 및 질병치료와 직접적인 관련이 있어 그 중요성이 크게 부각되고 있는 암세포에 대한 연구는 국내외에서 활발히 진행 중이며 암세포 정복의 목표를 이루기 위해 다양한 관련 연구가 시도되고 있다. 암세포의 성장 및 증식 과정은 다양한 생체효소에 의한 endothelial cell의 이동과 암세포의 성장에 의해 이루어지며 이 과정에서 주화성(chemotaxis)과 축각주성(haptotaxis)가 복합적으로 작용한다. 최근 공학적으로 이러한 증식과정의 메커니즘을 규명하기 위한 노력이 많이 시도되고 있으며 특히 세포의 여러 주성(taxis)에

관련한 연구가 활발히 진행 중이다. 암세포 증식의 중요한 메커니즘 중의 하나인 주화성(chemotaxis)과 축각주성(haptotaxis)은 약 40여 년 전부터 외부자극의 농도구배가 존재하는 환경에 세포를 위치시켜 세포의 움직임을 관찰함으로써 그 특성을 연구하였다.[1-3] 최근 연구에서는 미세하게 농도 구배를 조절할 수 있는 기술이 개발되어 일정한 구배를 구성하는 것이 가능해 졌다. 더불어 고해상도의 현미경과 같이 매우 미세하게 세포의 움직임을 관찰할 수 있는 기술이 발달하면서 주화성(chemotaxis)에 대한 다양한 실험들이 이루어 졌다.[1,3-6] 또한 다양한 챔버 내에서의 움직임을 관찰함으로써 세포의 확산성(diffusivity)이나 외부자극에 대한 민감성(sensitivity)과 같은 계수들을 정량화하는 연구들이 수행되었다.[1,4,7] 이러한 연구는 대부분 세포 집단을 대상으로 진행이 되어왔으며 최근에 단일세포의 움직임을 관찰하는 몇몇 방법들이 소개되기 시작하였다. 이는 세포의 동적특성을 보다 정확하게 연구할 수 있는 큰 계기가 된다. 위와 같이 실험적 연구의 발전에도 불구하고 세포에 대한 연구는 그 대상에 대한 제한이 여타 다른 무기재료의 실험보다 매우 심하므로 정량적인 데이터베이스 구축이 상당히 어렵다 할 수 있다. 이러한 점을 극복하기 위해 반드시 제한된 실험 결과를 이해하고 더 나아가 체계적인 메커니즘을 확립할 수 있는 이론적 모델 연구가 병행되어야한다. 현재까지 Keller와 Segel의 세포의 확산성을 기

1 정회원, 서강대학교 대학원 기계공학과

2 정회원, 서강대학교 대학원 기계공학과

3 정회원, 서강대학교 기계공학과

\* Corresponding author, E-mail: dckim@sogang.ac.kr

반으로 한 세포집단에 대한 수학적 모델을 시초로 몇몇 이론적인 모델 구축이 시도되었으나 그 연구들이 대부분 주성(taxis)중에서도 주화성에 국한되어왔다. 게다가 대부분 1차원 또는 2차원에 한정된 정보를 제공하여 구체적인 정보 활용에 제한이 있었다.

현재 세포관련 연구들은 세포의 주화성(chemotaxis)와 같은 주성(taxis)에 관련된 실험적 연구에 편중되어 있는 상황이다. 이러한 주성(taxis) 관련 연구 또한 직접적으로 암세포 증식 연구로 발전되어져 암세포 증식 과정에 대한 구체적인 결과를 얻어내지 못하고 기초 연구 수준에 머물고 있다. 따라서 최근 들어 암세포 증식 과정의 메커니즘 중 중요한 메커니즘인 주성(taxis) 외에도 암세포간의 상호작용 및 암세포와 주변 기질세포와의 상호작용 등 다른 중요 메커니즘에 대한 복합적 연구의 필요성이 제기되고 있다. 특히 이러한 복잡한 메커니즘을 실험만을 통해 체계화하기에는 비현실적인 비용과 시간을 요구하기 때문에 해외 연구의 경우 세포의 주성연구를 바탕으로 한 암세포 증식 과정에 대한 이론적 연구가 최근에 진행되었다. 한 예로 혈관내피세포인 endothelial cell의 chemotaxis와 haptotaxis의 영향을 파악하기 위한 이론적 접근이 시도되었다.[8] 또한 암세포와 생체세포인 ECM(extracellular matrix)을 고려한 1차원의 촉각주성 모델을 개발한 사례가 있으며 이를 기반으로 촉각주성 모델 연구가 진행되어 이를 발전시킨 형태의 모델들이 제안되기도 하였다.[9-11] 그러나 이러한 연구는 암세포 자체의 증식양상을 보여주지 못하고 있어 한계점을 드러내고 있다. 국내 연구의 경우는 마찬가지로 주성(taxis) 관련 실험 연구는 종종 시도되었지만, 암세포 증식 과정의 메커니즘을 규명하고 이를 이론적으로 모델링하는 연구뿐만 아니라 이론적 주성(taxis)관련 연구의 시도 또한 매우 미흡하다. 암세포 치료에 관한 연구 역시 이론적 모델의 정립이 미비한 상태이다. 암세포의 치료를 위하여 투여되는 chemotherapeutic drug의 효과를 알아보기 위한 임상 실험은 비용이나 시간적으로 많은 한계를 갖고 있어 암세포 치료를 위한 이론적 모델 정립의 필요성이 증대되고 있다. 또한 기존 모델은 1차원 혹은 2차원의 모델로서 실제로는 3차원의 움직임을 보이는 세포 이동 모사에 있어 제한적일 수밖에 없으며 세포의 중요한 특성 중 하나인 자극의 변화에 따른 즉각적인 방향전환이나 이동에 따른 높낮이 변화와 같은 형태적 변화 양상을 살피는 것이 불가능하기 때문에 3차원의 움직임을 보이는 암세포의 전이 및 이동 양상을 입체적으로 표현할 수 있는 3차원 모델의 개발이 요구되고 있다. 이러한 암세포의 치료과정을 모사할 수 있는 모델의 구축은 다양한 chemotherapeutic drug에 대하여 각각의 환자와 조건에 대한 효과를 예측하는 것을 가능하게 한다. 이론적 모델의 부재는 암세포 증식 과정과 치료 과정의 특성을 다양한 조건에 따라

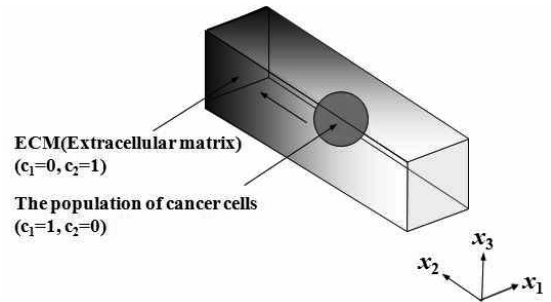


Fig. 1 A schematic drawing represents haptotaxis in the ecm . The darker region corresponds to the higher density of haptotactic

정량화하여 체계화하는 과정에 있어 큰 장애가 된다. 이는 체계적인 암세포 증식특성 파악을 바탕으로 진행될 수 있는 효과적인 암치료 기술 개발을 늦추는 결과를 초래한다.

## 2. 암세포 증식 모델

### 2.1 확산계면모델(Diffuse Interface Model)을 이용한 암세포의 3차원 촉각주성(Haptotaxis) 모델

본 연구에서는 암세포를 고려하였으며, 암세포는 화학적 유도물질로 인한 농도 구배에 반응하여 농도가 높은 방향으로 움직인다. 그림 1에서 볼 수 있듯이, 화학적 유도물질에 의한 암세포의 움직임은 3차원으로 모사하였다. 화학유도물질의 구배는  $x_2$ 의 방향을 따라서 구성하였으며  $x_1 - x_3$ 의 면에 대해 화학유도물질이 균일하게 분포 되었다고 가정하였다. 세포 이동에 대한 주위경계(surrounding boundary)의 영향을 무시하기 위해  $x_1$ 과  $x_3$ 에 주기적 경계조건(periodic boundary condition)을 적용하였다.

본 연구에서 제안하는 3차원 동적 모델은 세포의 표면 에너지, 확산, 그리고 촉각주성을 모두 고려하여 개발 되었다. 또한 세포의 다양한 동적변화로 야기되는 수치적 어려움을 해결하기 위해 확산계면법(diffuse interface method)을 적용하였다. 이 방법은 본 연구자를 통해 나노나 마이크로와 같은 미소구조의 형태변화에 대해 이미 다양하게 사용되었으며 이러한 선행 연구를 통해 그 효과와 신뢰성이 증명되었다.[12-19] 이 방법은 경계요소법 (boundary elements method)과 같은 경계면 추적방법(interface tracking method)과는 달리 주어진 농도영역을 통해 세포의 표면을 내재적(implicitly)으로 모델링 하며 좁은 연속전이 영역으로 표현한다. 따라서 시스템의 경계면이 복잡하게 변화하더라도 추가적인 계산의 어려움을 유발하지 않는다. 본 연구에서 암세포의 농도  $c_1$ 과 암세



포를 둘러싸고 있는 세포외기질  $c_2$ 는 암세포와 세포외기질의 부피율(volume fraction)에 의해 각각 정의된다.  $c_1 = 1$  일 때는 순수하게 암세포들로 이루어진 영역으로 최대 농도를 나타내며,  $c_1 = 0$  일 때는 암세포가 전혀 존재하지 않는 영역을 나타낸다. 또한  $c_2 = 1$  일 때 세포외기질의 내부를  $c_2 = 0$  일 때는 세포외기질의 외부를 나타낸다. 암세포와 세포외기질의 농도는 시간과 공간에 연속적인 함수,  $c_1(x_1, x_2, x_3, t)$ ,로 정의되며  $c_2(x_1, x_2, x_3, t)$ 는 시간에 따라 일정한 값을 가진다.

기존의 주성 모델 중 가장 널리 사용되는 모델은 Keller와 Segel의 모델이며, 이는 주성에 의한 세포 flux를  $J_c = \chi c \nabla \phi$ 로 표현함으로써 세포의 움직임을 정의하였다.[20] 여기서  $\chi$ 는 주성 민감도,  $c(x)$ 는 세포의 밀도 그리고  $\phi$ 는 화학유도물질의 농도이다. 세포의 밀도  $c(x)$ 는 위치의 함수이고 이는 암세포의 범위를 규정해주는 역할을 한다. 따라서  $J_c$ 는 암세포의 밀도  $c(x)$ 를 통해 화학적 유인물질 구배에 반응하여 나타나는 암세포의 위치변화를 표현한다. 본 연구에서, 촉각 주성을 표현하기 위해 확산계면모델을 사용하였다. 확산을 고려하기 위해 운동성  $M$ 을 사용하며  $M_1(c) = M_0 \left\{ \int c_1^2 (1-c_1)^2 dc_1 / \int_0^1 c_1^2 (1-c_1)^2 dc_1 \right\}$ 로 정의하였다.[21]  $M_0$ 는 재료상수를 나타내며  $M(c_1)$ 는 경계층 영역 밖에서 사라진다. 본 연구에서 제안하는 모델은 운동성  $M(c_1)$ 가 위치의 함수  $c_1(x)$ 를 포함하고 있으므로 추가적으로 암세포의 영역을 정의하는 항을 필요로 하지 않는다. 또한 암세포의 운동성은 주성 민감도에 비례하기 때문에,[22] 촉각 주성에 의한 세포 flux를  $J_c = M_1 \beta \nabla \phi$ 로 표현할 수 있다. 여기서  $\beta$ 는 민감도 상수를 나타내며  $M_0 \beta$ 는 주성 민감도  $\chi$ 와 같다.

확산 추진력(diffusion driving force)  $F_d$ 는 화학적 전위(chemical potential)  $\mu_0$ 와  $F_d = -\nabla \mu_0$ 의 관계이므로 확산에 의한 세포와 세포외기질의 flux는  $J_{d1} = -M_1 \nabla \mu_1^0$ ,  $J_{d2} = -M_2 \nabla \mu_2^0$ 로 표현할 수 있다. 따라서 암세포와 세포외기질의 전체 flux는 아래 식과 같이 표현할 수 있다.

$$J_1 = -M_1 \nabla \mu_1^0 + M_1 \beta \nabla \phi \quad (1)$$

$$J_2 = -M_2 \nabla \mu_2^0 \quad (2)$$

자유에너지(free energy)에 의한 화학적 전위는  $\mu = \delta G / \delta c$ 와 같은 관계를 갖는다. Cahn-Hilliard 모델과 유사하게 본 시

스템의 자유에너지는 다음과 같이 정의 된다. [23]

$$G = \int_V (f(c_1, c_2) + h_{11} (\nabla c_1)^2) dV + \int_V (h_{22} (\nabla c_2)^2 + h_{12} (\nabla c_1 \nabla c_2)) dV \quad (3)$$

$f(c_1, c_2)$  항은 화학적 에너지로 표현되며 나머지 항은 세포와 바닥면간의 계면 에너지를 나타낸다. 여기서  $h_{11}$ ,  $h_{22}$ , 그리고  $h_{12}$ 는 재료상수이다. 이 항들은 Cahn-Hilliard 모델에서 일반적으로 사용된다.[23] 위의 식들을 질량보존관계식  $\partial c / \partial t + \nabla \cdot \mathbf{J}$ 과 결합하여 암세포와 세포외기질에 대해 다음과 같은 비선형 확산 방정식을 얻을 수 있다.

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = -\nabla \cdot (-M_1 \nabla \mu_1^0 + M_1 \beta \nabla \phi) \quad (4)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = -\nabla \cdot (-M_2 \nabla \mu_2^0) \quad (5)$$

본 연구에서는 특성 길이(characteristic length)  $L_c$ 와 특성 시간(characteristic time)  $t_c = L_c^2 / M_0 f_0$ 을 사용하여 지배 방정식을 정규화(normalization)하였다. 여기서  $f_0$ 는 특성 화학적 에너지(characteristic chemical energy)이다. 특성치(characteristic quantities)에 대한 크기는 물리적 특성과 계산의 용이함을 고려하여 결정하였다. 이를 이용하여 암세포와 세포외기질에 대한 무차원화 된 방정식을 얻을 수 있다.

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu_1) \quad (6)$$

$$\mu_1 = (2c_1 + c_2 - 1)(2c_1^2 - 2c_1 + 2c_1 c_2 - c_2 + 2c_2^2) - Ch_{11}^2 \nabla^2 c_1 - \frac{1}{2} Ch_{12}^2 \nabla^2 c_2 - \alpha \phi \quad (7)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu_2) \quad (8)$$

$$\mu_2 = (c_1 + 2c_2 - 1)(2c_1^2 - c_1 + 2c_1 c_2 - 2c_2 + 2c_2^2) - Ch_{22}^2 \nabla^2 c_2 - \frac{1}{2} Ch_{12}^2 \nabla^2 c_1 \quad (9)$$

이 식에서  $\alpha$ 는  $\beta \phi_0 / f_0$ 로 표현할 수 있다. 운동성  $M$ 과

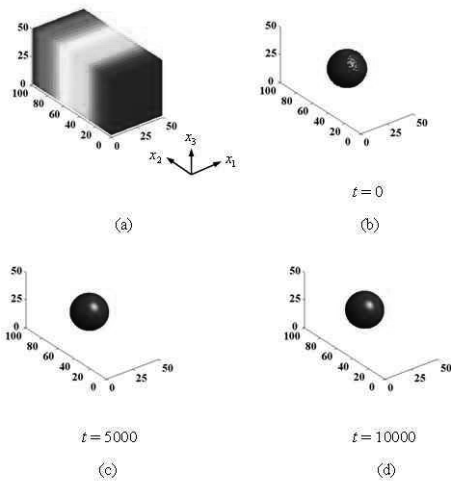


Fig. 2 The evolutions sequence of in the haptotactic condition is presented. The cancer cells migrate to the region with the higher hapto attractant density during the simulation

초기 화학유도물질의 농도  $\phi$ 는 세포의  $M_0$ 와  $\phi_0$ 에 의해 정규화된 무차원수이다. 세포의 표면에너지는 Cahn number,  $Ch_{11} = \sqrt{h/f_0}/L_c$ 에 의해 설명 된다. 본 연구에서는 식 (7)에서 영향 인자  $\alpha$ 를 제안한다.  $\alpha$ 는 특성화된 화학유도물질 농도(characteristic chemoattractant concentration)  $\phi_0$ 와 상수  $f_0$  그리고 민감성의 강도  $\beta$ 로 구성되어 있다.  $f_0$ 는 고정 상수이므로 세포의 움직임은  $\phi_0$ 와  $\beta$ 의 값에 따라 달라진다. 따라서 매개변수  $\alpha$ 를 사용하여 다양한 조건하에서의 세포의 주화성을 해석하는 것이 가능하다. 수치적 효율과 안정성을 높이기 위해 SBDF(semi backward difference formula)방법과 Fourier transform을 적용하며 식 (6)~(9)을 계산하였다.

### 3. 결과 및 토의

#### 3.1 암세포의 촉각주성(Haptotaxis)에 의한 이동 속도 및 형태 변화 연구

본 연구에서 수행된 해석들로부터 암세포의 촉각주성 특성을 정량화 하였다. 다음 해석 결과들은 다음과 같은 재료 상수를 사용하였다. 특성 길이(characteristic length)  $L_c$ 와 Cahn number는 각각  $2\mu\text{m}$ 와  $Ch_{11} = 1.0$ ,  $Ch_{12} = 1.0$ 이며 특성 시간(characteristic time)은  $t_c = L_c^2/(M_0 f_0) \sim 10^{-4}$ 로 정의하였다. 해석 결과는 3차원 surface plot을 사용하여 표현하였으며 암세포의 농도변화는 청색 ( $c_1 = 0$ )으로부터 적색( $c_1 = 1$ )으

로 표현하였다. 도메인의 크기는  $50 \times 100 \times 50$ 이다. 이 때 암세포 집단의 반지름은 약 15이며 암세포 집단의 초기 모양은 구형태로 가정하고 초기의 중심부 위치는 (25, 50, 25)이다. 이는 특성길이가  $2\mu\text{m}$ 이므로 반지름이 약  $30\mu\text{m}$ 인 암세포 집단을 고려한 것과 같다.

그림 2는 암세포 집단의 이동 양상 및 이동 속도를 보여주기 위하여 암세포 집단 전체를 고려하여 위치를 추적 하였으며 화학유도물질의 구배하에서 암세포의 시간에 따른 이동 양상을 보여준다. 화학유도물질의 농도분포는 그래프로 가시화하였다. 붉은색 부분은 높은 농도를 나타내며 푸른색 부분은 낮은 농도를 나타낸다. 본 연구에서는 도메인의 왼쪽 부분에 화학유도물질을 공급하였다. 따라서 그림 2(a)와 같이 도메인은 왼쪽 부분부터 오른쪽 부분까지 화학유도물질의 구배를 가진다. 이 때  $\alpha$ 는  $\beta\phi/f_0 \sim 2.0$ 이다. 그림 2(b)부터 (d)는 각각 시간  $t=0$ 부터  $t=10000$ 에서의 암세포의 이동을 보여준다. 이전의 실험연구에서 확인할 수 있듯이 화학유도물질의 구배하에 있을 경우 세포는 농도 구배를 감지하여 화학유도물질이 있는 방향으로 이동을 한다.[24-27] 이전의 모델링 연구는 암세포의 세부적인 이동 양상을 보여주지 못했으며 특히 본 연구에서 수행한 결과와 같은 3차원의 입체적인 이동 양상을 확인할 수 없었다. 그림 2에서의 변위를 추적하여 선형의 화학유도물질 구배 영역에 암세포가 위치할 경우의 세포 속도를 얻을 수 있었으며 이 때 암세포의 속도는 약  $19.84\mu\text{m/s}$ 로 계산되었다. 이는 실험을 통해 관찰된 암세포의 이동속도인 약  $20\mu\text{m/s}$ 의 속도와 유사한 결과를 보인다.[28] 따라서 위의 해석결과는 본 연구에서 개발한 모델의 신뢰성을 입증한다. 또한 본 연구에서는 암세포 집단의 시간에 따른 이동 과정을 모사하고 이를 정확히 측정 하는 것이 가능하기 때문에 암세포의 이동 특성을 정량화 하고 정확한 속도를 계산하는 것이 가능하다.

### 4. 결론

본 연구에서 촉각주성에 의한 암세포의 이동양상을 예측할 수 있는 3차원 모델을 개발하였다. 이 모델은 시간에 따른 암세포의 이동과정을 명확하게 모사할 수 있어 세포의 이동거리 및 속도를 정확하게 계산하는 것이 가능하다. 또한 3차원 영역을 고려하고 있어 기존의 모델에 비하여 동적인 이동과정을 구체적으로 모사할 수 있다. 본 연구에서 제안한 모델은 확산계면모델(Diffuse Interface Model)을 사용하였으며 확산(Diffusion)과 촉각주성(Haptotaxis) 그리고 세포의 표면에너지 메커니즘을 모두 고려하였다. 이 모델은 수치적으로 semi-implicit Fourier spectral 방법과 preconditioned



biconjugate-gradient 방법에 의해 계산되었다. 개발한 모델을 통해 암세포가 화학유도물질의 구배를 감지하여 세포외기질의 농도가 높은 쪽으로 이동하는 동적 모사가 제시되었다. 이러한 연구를 통하여 개발된 모델의 신뢰성을 확인하였으며 암세포 증식에 관한 후속연구에 있어 타당한 연구체계를 제시하였다.

## 후 기

이 논문은 2010년도 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받은 ‘다중현상 CFD연구센터(ERC)’의 과제로 수행된 연구임(No.2010-0001913).

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2010-0000431).

## 참고문헌

- [1] 1973, Adler, J., "A Method for Measuring Chemotaxis and Use of the Method to Determine Optimum Conditions for Chemotaxis by Escherichia coli," *J. Gen. Microbiol.*, Vol.74, pp.77-91.
- [2] 1975, Robert, D. et al., "Chemotaxis under Agarose: A New and Simple Method for Measuring Chemotaxis and Spontaneous Migration of Human Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes," *J. Immun.*, Vol.115, pp.1650-1656.
- [3] 1977, Zigmond, S.H., "Ability of Polymorphonuclear Leukocytes to Orient in Gradients of Chemotactic Factors," *J. Cell Biol.*, Vol.75, pp.606-616.
- [4] 1991, Ford, R.M. et al., "Measurement of Bacterial Random Motility and Chemotaxis Coefficients .1. Stopped-Flow Diffusion Chamber Assay," *Biotech. Bioeng.*, Vol.37, pp.647-660.
- [5] 2002, Jeon, N.L. et al., "Neutrophil Chemotaxis in Linear and Complex Gradients of Interleukin-8 Formed in a Microfabricated Device," *Nature Biotech.*, Vol.20, pp.826-830.
- [6] 2001, Lewus, P. and Ford, R.M., "Quantification of Random Motility and Chemotaxis Bacterial Transport Coefficients Using Individual-Cell and Population-Scale Assays," *Biotech. Bioeng.*, Vol.75, pp.292-304.
- [7] 1991, Zicha, D. et al., "A New Direct-Viewing Chemotaxis Chamber," *J. Cell Sci.*, Vol.99, pp.769-775.
- [8] 1998, Anderson, R.A.R. and Chaplain, M.A.J., "A Mathematical Model for Capillary Network Formation in the Absence of Endothelial Cell Proliferation," *Appl. Math. Lett.*, Vol.11, pp.109-114.
- [9] 1989, Maini, P.K., "Spatial and Spatio-Temporal Patterns in a Cell-Haptotaxis Model," *J. Math. Biol.*, Vol.27, pp.507-522.
- [10] 1993, Murray, D.J., *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, New York,
- [11] 1995, Tracqui, P., "From Passive Diffusion to Active Cellular Migration in Mathematical Models of Tumour Invasion," *Acta Biotheor.*, Vol.43, pp.443-464.
- [12] 2004, Kim, D. and Lu, W., "Self-Organized Nanostructures in Multi-Phase Epilayers," *Nanotech.*, Vol.15, pp.667-674.
- [13] 2006, Kim, D. and Lu, W., "Creep Flow, Diffusion, and Electromigration in Small Scale Interconnects," *J. Mech. Phys. Sol.*, Vol.54, pp.2554-2568.
- [14] 2006, Kim, D. and Lu, W., "Three-Dimensional Model of Electrostatically Induced Pattern Formation in Thin Polymer Films," *Phys. Rev. B*, Vol.73, P.035206.
- [15] 2006, Lu, W. and Kim, D., "Engineering Nanophase Self-Assembly with Elastic Field," *Acta Mater.*, Vol.53, pp.3689-3694.
- [16] 2004, Lu, W. and Kim, D., "Patterning Nanoscale Structures by Surface Chemistry," *Nano Lett.*, Vol.4, pp.313-316.
- [17] 2006, Lu, W. and Kim, D., "Thin-Film Structures Induced by Electrostatic Field and Substrate Kinetic Constraint," *Appl. Phys. Lett.*, Vol.88, p.153116.
- [18] 2009, Kim, D., "Computational Analysis of the Interfacial Effect on Electromigration in Flip Chip Solder Joints," *Microelectron. Eng.*, Vol.88, pp.2132-2137.
- [19] 2009, Song, J.H. and Kim, D., "Three-Dimensional Chemotaxis Model for a Single Bacterium," *J. Comput. Theor. Nanosci.*, Vol.6, pp.1687-1693.
- [20] 1971, Keller, E.F., "Model for Chemotaxis," *J. Theor. Biol.*, Vol.30, pp.225-234.
- [21] 1998, Karma, A. and Rappel, W.J., "Quantitative Phase-Field Modeling of Dendritic Growth in Two and Three Dimensions," *Phys. Rev. E*, Vol.57, pp.4323-4349.
- [22] 2006, Alber, M. et al., "Multiscale Dynamics of Biological Cells with Chemotactic Interactions: From a Discrete Stochastic Model to a Continuous Description," *Phys. Rev. E*, Vol.73, p.051901.
- [23] 1958, Cahn, J.W., "Free Energy of a Nonuniform System.1. Interfacial Free Energy," *J. Chem. Phys.*, Vol.28,



- pp.258-267.
- [24] 1993, Rot, A., "Neutrophil Attractant Activation Protein-1 (Interleukin-8) Induces Invitro Neutrophil Migration by Haptotactic Mechanism," *Eur. J. Immunol.*, Vol.23, pp.303-306.
- [25] 1993, Webb, R.M.C. et al., "Binding to Heparan-Sulfate or Heparin Enhances Neutrophil Responses to Interleukin-8," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.90, pp.7158-7162.
- [26] 1980, Webster, R.O. et al., "Neutrophil Chemotaxis in Response to Surface-Bound C5A," *Exp. Cell Res.*, Vol.129, pp.55-62.
- [27] 1978, Wilkinson, P.C. and Allan, R.B. "Chemotaxis of Leucocytes Towards Substratum-Bound Protein Attractants," *Exp. Cell Res.*, Vol.117, pp.403-412.
- [28] 2006, Yamauchi, K. et al., "Development of Real-Time Subcellular Dynamic Multicolor Imaging of Cancer-Cell Trafficking in Live Mice with a Variable-Magnification Whole-Mouse Imaging System," *Cancer Res.*, Vol.66, p.4208-4214.