

온-오프 형태의 DNA 마이크로어레이 영상 분석을 위한 비선형 정합도

정회원 류 문 호*, 김 종 대**

Nonlinear matching measure for the analysis of on-off type microarray image

Mun ho Ryu*, Jong dae Kim** *Regular Member*

요 약

본 논문에서는 교잡반응된 스팟을 템플릿 정합법으로 감지하는 온-오프 형태의 DNA 마이크로어레이 영상의 자동분석을 위한 새로운 비선형 정합도를 제안한다. HPV DNA 칩의 목표 스팟은 인유두종 바이러스(HPV)의 종을 알아내기 위해서 설계된다. 제안하는 척도는 전체 템플릿 영역을 이진 문턱값으로 양극화하여 스팟 영역 내의 밝은 화소의 개수를 취해서 얻는다. 이 척도를 추정된 마커 위치의 정확도 관점에서 평가하여 정규화된 상관도보다 우수함을 보인다.

Key Words : template matching; nonlinear matching measure; DNA chip; microarray; HPV.

ABSTRACT

In this paper, we propose a new nonlinear matching measure for automatic analysis of the on-off type DNA microarray images in which the hybridized spots are detected by the template matching method. The proposed measure is obtained by binary-thresholding over the whole template region and taking the number of white pixels inside the spotted area. This measure is compared with the normalized covariance in terms of the classification ability of the successfulness of the locating markers. The proposed measure is evaluated for the scanned images of HPV DNA microarrays where the marker locating is a critical issue because of the small number of spots. The targeting spots of HPV DNA chips are designed for genotyping 22 types of the human papilloma virus(HPV). The proposed measure is proven to give more discriminative response reducing the miss cases of the successful marker locating.

I. 서 론

마이크로어레이 영상의 자동분석은 DNA 마이크로어레이를 사용하는 대량 검사에 있어 주요 관심사이다. 분석은 일반적으로 스팟(spot)의 위치를 찾아내는 단계와, 각 스팟의 신호 강도를 측정하는 단계로 구성된다^[1,2]. 스팟의 위치를 찾기 위하여 일반

적으로 마이크로어레이에 관한 사전정보를 이용한 이상적인 템플릿을 활용한다^[1-5]. 교잡반응(hybridized)된 영상 전체에 대해서 미리 정해진 템플릿을 시험하여 스팟 위치들의 상대적 기준을 찾는다. 이 과정은 참고문헌 [6]에서와 같이 비교적 많은 수의 교잡반응된 스팟을 갖는 마이크로어레이의 경우에는 용이하다. 하지만, HPV DNA 칩TM ((주)바이오메드

* (주)바이오메드랩 (mhr@bio.bmelab.co.kr), ** 한림대학교 정보전자공과대학 정보통신공학부 (kimjd@hallim.ac.kr),

*** 서울대학교 의과대학 의공학교실 (bgmin@plaza.snu.ac.kr)

논문번호 : 030346-0807, 접수일자 : 2003년 8월 4일

랩)과 같이 스팟 수가 충분한 응답을 얻기에 너무 적으면 스팟의 위치를 찾아내는 것이 어려울 때가 있다. 이 마이크로어레이에는 기준위치로 사용할 수 있는 마커 스팟이 4개 밖에 없기 때문에 템플릿 정합도를 신중히 선택해야 한다.

HPVDNAChip™은 자궁경부암의 주요 원인 중의 하나인 인유두종 바이러스(HPV) 감염을 진단하기 위해 설계되었다. 여기에는 그림 1에서 보이듯이 한 환자에 해당하는 챔버가 4개 있다. 각 챔버는 동일한 스팟들의 집합을 2개 가지고 있어 진단의 신뢰도를 높인다. 하나의 스팟 집합에는 4개의 마커와 22쌍의 HPV 유형의 올리고 뉴클레오티드 탐색자(probe)가 있다. 한 유형의 HPV 올리고 뉴클레오티드 탐색자는 동일 유형에 대해서 두 번씩 쌍으로 적혀 22개의 다른 HPV 유형의 탐색자 쌍을 구성한다. 각 집합에서 인간의 베타 글로빈(β -glonin)을 감지하는 마커들을 탐색자의 위치식별과 교잡반응의 성공여부를 검증하는데 선택하였다.

샘플의 표적 DNA는 PCR 증폭되어 칩에서 교잡 반응된다. PCR 증폭과정에서 CY5 형광물질이 불규칙하게 붙어 스캐닝 후 칩에 교잡반응된 위치를 시각화한다. 이 DNA 칩의 신호감지 방법은 비올영상 기법⁶⁾으로 분석되는 일반적 발현 DNA 칩과는 상이하다. 단순히 스캐너로 형광 스팟을 찾아서 읽는 온-오프 형태의 DNA 칩이다.

자동분석은 지정된 스팟들을 포함하는 충분한 영역을 스캐닝하는 것으로 시작한다. 도터와 스캐너가 스팟 집합들 사이를 구분할 수 있을 정도의 신뢰성을 제공하기 때문에 각 스팟 집합의 스캐닝 영역은 미리 정할 수 있다. 하지만 그 영역 내의 집합의 위치는 마커를 찾아야 알 수 있다. 일단 마커를 찾으면, 각 탐색자의 상대위치 편차는 매우 작기 때문에 탐색자 스팟의 근사 위치를 미리 정할 수 있다.

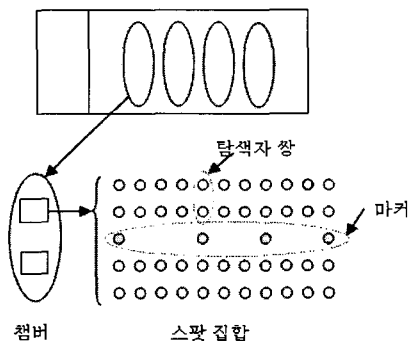


그림 1. HPV DNA 마이크로어레이의 구조

온-오프 형태의 마이크로어레이의 응용에서 템플릿 정합법이 적절한 성능을 내는 것으로 보고되었다⁵⁾. 그러나 영상 밝기의 높은 편차와 클러스터 잡음 등에 의하여 평균이나 중간값을 사용하는 템플릿 정합법의 성능이 저하된다. 한편 마커 스팟들의 상대적 거리에 해당하는 사전정보와 정규상관도를 사용하는 템플릿 정합법을 융합하여, 전역적으로 특징을 찾을 때 템플릿 정합법의 국소성을 보강해 준다⁷⁾. 하지만 본 논문에서 제시하듯이 정규상관도는 마커 위치 찾기의 성공과 실패를 분류하는데 있어 좋지 않은 성능을 보인다. 마커 위치 찾기가 실패할 때도 척도는 상대적으로 큰 응답을 보일 수 있기 때문에, 마커위치 찾기의 성공을 분류하는 성능을 줄이는 대가를 감수해야 한다.

칩 분석 전문가들은 각 화소의 절대 밝기보다는 밝은 화소의 분포로 교잡반응된 스팟을 구분하는 경향이 있다. 스팟 영역이 배경보다 상대적으로 높은 강도의 화소로 채워져 있으면 그 스팟을 교잡반응된 것으로 판단한다. 이러한 관찰로부터, 본 논문에서는 각 화소들의 밝기 변동에 무관한 비선형 정합도를 소개한다. 제안된 척도와 정규상관도의 성능을 비교하기 위하여 참고문헌 [5]에서와 같은 비교 방법을 채택하였다. 각 척도의 성능을 615명의 환자에 해당하는 1,230 개의 스캐닝된 영상에 대해서 평가하고, 마커 위치 찾기의 실패 판단기준에 분석의 초점을 맞춘다. 다음 장에서 제안된 척도, 마커 위치 찾기 방법, 정규상관도에 대해서 자세히 설명한다. III장에서는 각 척도를 비교하고, 마지막 장에서 결론과 토의사항을 논한다.

II. 템플릿 정합법으로 마커 위치 찾기

그림 2는 스캐닝된 챔버 영상과 확대된 스팟 영상을 보여준다. 그림 2(a)는 스팟 집합을 포함하도록 미리 정해진 슬라이드의 한 영역을 스캐닝하여 얻은 영상이다. 진술한 바와 같이 영상좌표 상에서 스팟 위치가 마이크로어레이의 생산공정에 의해 보장되지 않기 때문에 스팟의 위치를 영상 내에서 찾아야 한다. 그림 2(b)와 (c)는 영상 (a)에 있는 스팟을 확대한 것이다. 그림 2(c)에서 보이는 것처럼, 교잡반응된 형상은 도터 핀의 형상과 다를 수 있다. 스팟 영역에서의 밝기의 평균과 분포도 불규칙할 수 있다. 이러한 현상에 대해 많은 원인이 있기는 하지만, 현재 스팟 형상에 대한 적절한 모델이 없기 때문에 그림 2(d)에서 보이는 간단한 템플릿을 사용

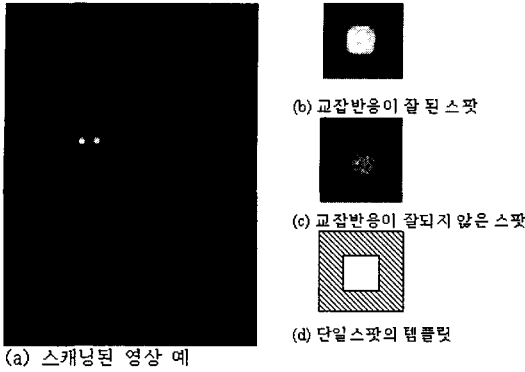


그림 2. 스캐닝된 챔버영상과 가능한 템플릿의 예

하는 것이 적절할 것이다. 템플릿 내의 밝기 함수로는 참고문헌 [1]에서와 같이 전문가가 선택한 스팟 영상 조각들에 대한 평균이나 참고문헌 [2]에서와 같이 미지의 스팟 크기를 수용할 수 있는 가우시안 함수를 사용할 수 있다. 하지만 본 응용에서는 유닛 함수(unit function)가 충분하다고 검증되었다. 따라서 스팟 영역(흰색 상자)에서는 밝기가 1이고 배경 영역(빛금 친 상자)에서는 밝기가 -1인 템플릿 함수를 설정하였다. 배경의 크기는 스팟 영역의 크기와 같도록 하여, 교잡반응된 스팟이 존재하지 않는 곳에서의 정합응답의 편이를 없애도록 하였다.

전 절에서 언급한 스팟의 크기나 모양 외에 두 가지 사전정보를 추가할 수 있다. 하나는 마커들이 수직으로 정렬되어 있다는 것이고, 다른 하나는 마커 사이의 상대적 거리가 알려져 있다는 것이다. 이 사전정보들을 템플릿 자체에 합치는 것보다 응답 영상에 적용하는 것이 우수하다는 것이 검증되었다^[5]. 즉, 그림 3에서 보이는 전역적 배경을 갖는 템플릿을 사용하여 최대 응답위치를 찾는 것보다 다음과 같은 절차가 더욱 우수한 성능을 보인다.



그림 3. 전역적 배경을 갖는 템플릿

마커 위치 찾기 절차:

1. 단일스팟의 템플릿을 사용하여 전체 탐색 영역에 대해서 템플릿 정합 응답 $m(k, j)$ 을 계산한다.

2. 마커의 상대적 위치들의 평균값 $\bar{m}(k, j) = \frac{1}{4} \{m(k, j) + m(k + dx1, j) + m(k + dx2, j) + m(k + dx3, j)\}$ 이 최대가 되는 위치 (k, j) 를 찾는다.

3. 마커 위치 찾기가 성공했는지 판단한다.

이 절차에서 $dx1, dx2, dx3$ 은 각각 상단 마커로부터의 상대적 거리이다.

마커 위치 찾기가 성공했는지 판단하기 위해서, 평균값의 분포를 조사하는 것이 유용할 것이다. 즉, 응답이 최대치에 가까운 위치가 여러 개 존재하면 최대 응답이 있는 위치를 성공적으로 찾은 마커 위치라고 할 수 없다. 템플릿 정합 응답의 위치에 따른 변동을 보상하기 위해서, 다음과 같은 MSR (maximum-to-sigma ratio)을 정의하였다.

$$r_{\bar{m}} = \frac{\bar{m}_{\max}}{\sigma_{\bar{m}}} \tag{1}$$

여기서, \bar{m}_{\max} 와 $\sigma_{\bar{m}}$ 는 응답의 최대값과 표준 편차이다. MSR을 사용하면 ‘마커 위치 찾기 절차’의 세 번째 과정은 다음과 같이 바뀐다.

$$r_{\bar{m}} > T, \text{ success otherwise, fail} \tag{2}$$

가능한 선형 정합도는 다음과 같은 상관도(C)와 그 정규화된 형식 (NC)이다

$$C(i, j) = \frac{\sum_{k, l \in \text{Template}} T(k, l)I(i+k, j+l)}{\sum_{k, l \in \text{Template}} T(k, l)I(i+k, j+l)} \tag{3}$$

$$NC(i, j) = \frac{\sum_{k, l \in \text{Template}} T(k, l)I(i+k, j+l)}{\sigma_T \sigma_I(i, j)}$$

여기서, σ_T 와 $\sigma_I(i, j)$ 는 각각 템플릿 함수값과 템플릿 영역에 있는 영상 밝기의 표준편차이다. $T(k, l)$ 은 마커 영역에서 1, 배경에서 -1을 갖기 때문에, 상관도 C는 스팟 영역 내의 영상 밝기와 배경의 영상 밝기 사이의 평균 차이가 된다. 스팟의 높은 밝기 변동으로 특정 탐색자 스팟이 높은 응답을 낼 수 있기 때문에, 이는 본 응용에서는 적절하지 않다. 특히, 교잡반응된 탐색자들이 많을 경우 탐색자 위치에서 더 높은 정합 응답을 내는 경우가 있다.

정규상관도 또한 스팟 영역과 배경 영역 사이의 평균 밝기 차이라고 할 수 있지만, 전체 템플릿 영역의 신호 파워로 정규화된 것이다. 정규화는 어느 정도 신호 밝기 변동을 감소시키지만, 신호변동에 더욱 무관한 척도를 만들기 위해서, 다음 식과 같이 극단적인 척도를 생각해볼 수 있다.

$$\begin{aligned}
 M'(i, j) &= No(\{p : p \in SpotArea, i(p) > Threshold\}) \\
 &- No(\{p : p \in background, i(p) > Threshold\}) \quad (4) \\
 No(\{p : p \in Template, p > Threshold\}) &= \\
 No(\{p : p \in Template, p < Threshold\}) &
 \end{aligned}$$

여기서, $No(\cdot)$, p , $i(p)$ 는 각각 집합 원소의 개수, 화소, 화소의 강도를 나타낸다. 문턱값의 설정은 이 문턱 값 보다 작은 화소 개수와 큰 화소 개수가 같도록 정한다. 이 척도는 상대적으로 밝은 화소로 채워진 스팟 영역의 양을 나타내어, 전문가들이 교잡반응된 스팟을 조사하는 방식을 모사(simulate)한 것이다. 실제로는, 전체 화소 수가 템플릿 크기로 고정되기 때문에, 다음 식과 같이 스팟 영역 내의 밝은 화소 개수만으로도 이 척도를 위해서 필요 충분한 양이 된다.

$$M(i, j) = No(\{p : p \in SpotArea, i(p) > Threshold\}) \quad (5)$$

다음 절에서 식 (5)의 제안된 척도를 마커 위치 찾기에 적용하여 식 (3)의 정규상관도와 비교하여 평가한다. 각 척도를 비교하기 위해서, 다음의 두 가지 관점을 고려한다. 첫째, 마커 위치 찾기의 실패를 정의해야 한다. 둘째, 실패의 문턱값을 정의해야 한다. 본 논문에서는, 실패를 주관적으로 정하고, 실패의 문턱값은 MSR을 사용하였다. 마커를 성공적으로 찾는다 해도, MSR이 식 (2)의 문턱값보다 작으면 포기해야 한다. 그러므로, 실패 문턱값 아래에 위치하는 성공 경우 수를 작게 하기 위하여, 척도가 마커 위치 찾기의 성공 여부를 좀더 엄격히 분류할 수 있어야 한다.

III. 실험 결과

1,230개의 스캐닝된 영상에 대해 각 척도의 MSR을 그림 4에 산포도로 표시하였다, X축은 정규상관도를 사용한 경우의 비율을, Y축은 제안된 방법을 사용한 경우의 비율을 나타낸다. 이 그림은 두개의 척도가 매우 깊은 상관관계에 있음을 보여준다.

'TRUE'로 붙여진 검은색 원은 두 가지 척도 모두 마커를 성공적으로 찾은 것을 나타낸다. 다른 기호들은 적어도 하나의 척도로는 잘못된 마커 위치를 찾은 것을 나타낸다. 그림 4에서 'X'로 표시된 점들은 그림 5에 표시된 것처럼 마커와 탐색자가 모두 교잡반응되지 않은 경우이다. 16배 증폭과 감마 수정을 통해서도 마커와 탐색자를 찾을 수 없었다.

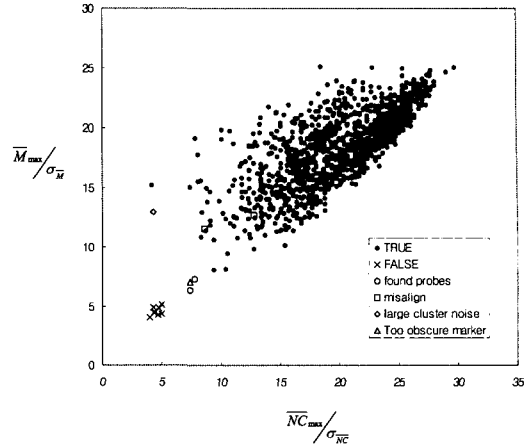


그림 4. 평균 정규상관도와 제안된 척도에 대한 MSR. 각 데이터 점들은 영상에서 얻은 것임. X축과 Y축은 각각 정규상관도와 제안된 방법의 평균값의 MSR을 나타냄.

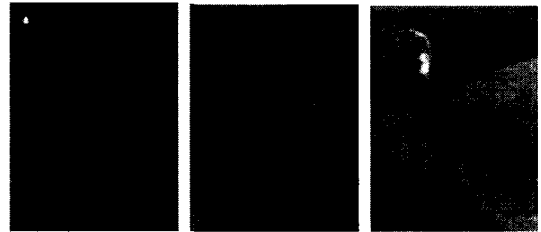


그림 5. 마커와 탐색자가 교잡반응되지 않은 영상 예. 두 가지 척도 모두 마커 위치 찾기를 실패. 모든 영상은 표시를 위해 16배 증폭, 감마 조정되었음.(왼쪽부터 원본 영상, 정규상관도로 찾은 결과, 제안된 척도로 찾은 결과)

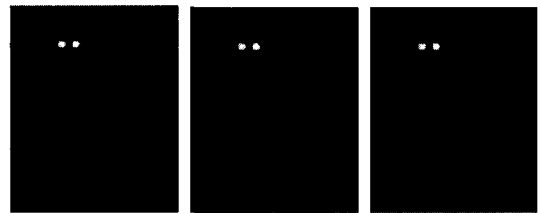


그림 6. 탐색자만 교잡반응된 영상에 대해서 마커 위치를 찾은 결과. 두 가지 척도 모두 마커 바로 좌측에 있는 탐색자를 마커로 잘못 찾았음. 모든영상은 표시를 위해 16배 증폭, 감마 조정되었음.(왼쪽부터 원본 영상, 정규상관도로 찾은 결과, 제안된 척도로 찾은 결과)

그림 6에서와 같이 탐색자만 교잡반응된 경우 그 탐색자를 마커로 오인하여, 각 척도에 대한 MSR이 상대적으로 컸다(그림 4에서 흰색 원).

그림 7에서와 같이 마커가 아주 희미할 경우 MSR은 이전 예와 비슷한 값을 갖는다(그림 4에서 세모). 그림 7의 가운데 그림에서처럼, 정규상관도가 적절한 마커 위치를 찾는 것처럼 보이지만, 그림 6

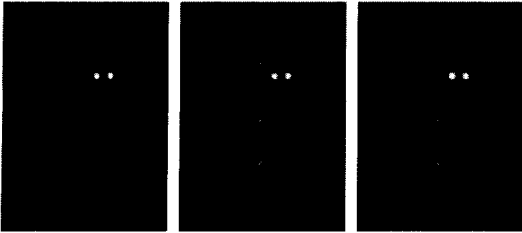


그림 7. 마커가 아주 희미한 영상에 대해서 마커 위치를 찾은 결과. 정규상관도로 마커를 올바르게 찾았음. 모든 영상은 표시를 위해 16배 증폭, 감마 조정되었음.(왼쪽부터 원본 영상, 정규상관도로 찾은 결과, 제안된 척도로 찾은 결과)

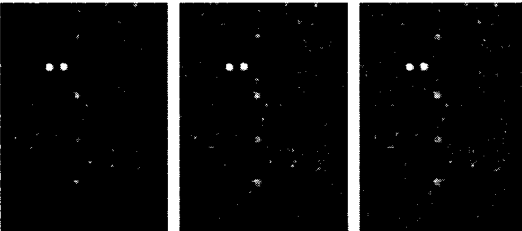


그림 8. 클러스터 잡음이 많은 영상에 대해 마커 위치를 찾은 결과. 제안된 척도로 마커를 올바르게 찾았음. 모든 영상은 표시를 위해 16배 증폭, 감마 조정되었음.(왼쪽부터 원본 영상, 정규상관도로 찾은 결과, 제안된 척도로 찾은 결과)

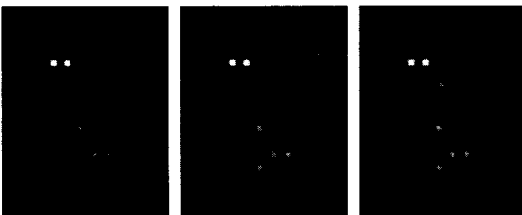


그림 9. 마커가 수직으로 정렬하지 못한 영상에 대해 마커 위치를 찾은 결과. 제안된 척도로 마커를 상당히 근접하게 찾았음. 모든 영상은 표시를 위해 16배 증폭, 감마 조정되었음.(왼쪽부터 원본영상, 정규상관도로 찾은 결과, 제안된 척도로 찾은 결과)

에서처럼 잘못된 위치에서 MSR이 크게 나올 수 있기 때문에 실패로 간주해야 한다.

그림 8에서와 같이 클러스터 잡음이 많은 경우, 제안된 척도를 사용해야 마커를 정확히 찾을 수 있었고 MSR도 상당히 컸지만, 정규상관도를 사용할 경우 마커를 찾는 데도 실패했을 뿐 아니라 응답치도 마커나 탐색자 모두 교잡반응이 일어나지 않은 경우와 같이 매우 작았다(그림 4에서 마름모).

그림 9에서와 같이 도터의 오동작으로 마커가 수직으로 정렬하지 못하는 경우에 대하여는 MSR이 비교적 큰 값을 나타내었다(그림 4에서 두 개의 사각형). 이 경우 도터의 품질관리에 의해 개선될 수 있지만, 성능 비교를 위해서 실패 경우로 판정하였

다. 그러나 이 영상들에 대하여도 정규상관도보다 제안된 척도가 마커의 위치를 상당히 근접하게 찾았다.

제안된 척도를 정규상관도와 비교하기 위해서 세 개의 실패 문턱값을 선택하였다. 첫 번째는 두 가지 척도 모두에 대해 실패한 경우로 그림 4에서 'X' 표시된 경우들의 최대 값이다. 두 번째는 탐색자만 교잡반응된 경우(그림 4에서 흰색 원)와 마커가 불분명한 경우(그림 4에서 삼각형)의 최대를 취하였다. 세 번째는 마커가 정렬되지 않은 경우들의(그림 4에서 사각형) 최대 값으로 정하였다. 표 1은 각 실패 문턱값 아래의 'TRUE' 데이터 점 개수와 이 점들의 MSR이 가우시안 분포를 가진다는 가정 하에서 실패 문턱값 아래인 확률을 나타낸다.

표 1은 본 논문에서 조사한 모든 경우의 실패에 대해서 제안된 척도가 정규상관도보다 엄격히 분류할 수 있다는 것을 나타낸다. 본 논문에서 조사하지 않은 다른 실패 경우를 예측하기 위해서, 첫 번째 문턱값에서 세 번째 문턱값으로 실패 문턱값을 변화시키면서 'TRUE' 데이터 점 개수의 증가 경향을 조사할 가치가 있다. 비율이 첫 번째 실패 문턱값보다 작으면, 마커 위치 찾기가 실패라고 확인할 수

표 1. 그림 4에서 각 문턱값 아래의 'TRUE' 데이터 점 개수 (1,248 'TRUE' 데이터 점)

실패 문턱값	실패 문턱값 아래의 'TRUE' 데이터 점 개수		가우시안 분포 가정하에서 문턱값 아래일 확률 (%)	
	NC	Proposed	NC	Proposed
첫 번째	1	0	0.03	0.00
두 번째	2	0	0.23	0.01
세 번째	64	51	4.59	3.08

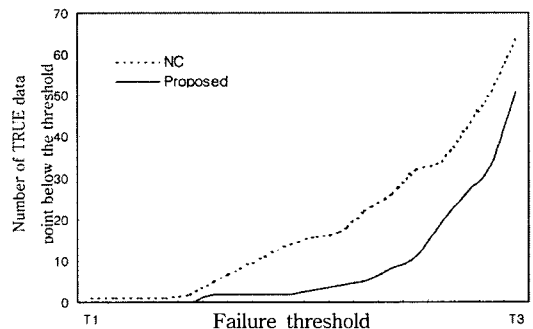


그림 10. 실패의 문턱값이 첫 번째 값 (T1)에서 세 번째 값 (T3)로 변할 때, 그 아래에 위치하는 성공 경우의 개수가 변하는 양상

있다. 그러나 세 번째 문턱값을 성공의 판단 경계로 간주할 수 있을지는 현재로서는 확실치 않다. 마커가 정렬된 정도는 칩 제작 품질의 보증을 어느 선까지 하느냐에 의해서 결정되기 때문이다. 그렇지만 예상되는 모든 실패 경우의 MSR은 첫 번째와 세 번째 문턱값 사이에 있다고 가정할 수 있다. 그림 10은 실패 문턱값의 변화에 따른 문턱값 아래의 'TRUE' 데이터 점의 변동을 나타낸다.

IV. 결론

본 논문은 마커 스팟(marker spot) 영역에 있는 밝은 화소 개수를 측정하여 척도로 사용하는 비선형 정합도를 제안하였다. 제안한 척도를 마커들의 상대 거리의 사전정보를 융합한 템플릿 정합법에 적용하고, 정규상관도를 사용했을 때와 비교 검토하였다.

1,230개의 HPV(인유두종 바이러스) 마이크로어레이에 대해서 마커 위치 찾기 성능을 비교하였다. 또한 실패 경우(failure case)를 분석하여 마커 위치 찾기의 성공을 결정하는 경계인 실패 문턱값을 정의하고, 그 문턱값 아래의 성공 경우 수가 얼마나 작은가 하는 것을 성능의 판단기준으로 채택하였다. 이것은 척도가 성공을 엄격히 분류할수록 그 개수가 줄어든다는 사실로부터 정한 것이다. 모든 경우의 실패에 대해서 제안된 척도는 정규상관도보다 월등한 성능을 보였고, 본 실험에서 발견되지 않은 다른 가능한 경우의 실패에 대해서도 더 우수하게 동작할 것이라는 가능성을 보였다.

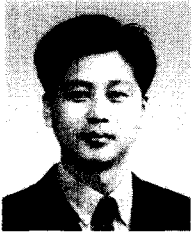
마커가 수직으로 정렬되지 않은 경우, 두 가지 척도 모두 상대적으로 높은 값을 보였다. 이 경우를 실패로 간주하면, 문턱값이 너무 높아져 성공적으로 마커를 찾은 경우를 많이 포기해야 한다(정규상관도의 경우 4.59%, 제안된 척도의 경우 3.08%). 이는 마커 위치 찾기 방법에서, 마커가 수직으로 정렬되어 있다는 가정을 사용하였기 때문이다. 이와 같은 결과는 마이크로어레이 분석에 뿐만 아니라, 칩 제작의 품질을 보증하는데 사용될 수 있다. 또한, 본 논문에서 제시한 근간 작업(frame work)은 이러한 종류의 칩의 다른 설계 문제를 다루는데도 사용될 수 있다.

참고 문헌

- [1] N. Brandle, H. Bischof and H. Lapp, "A generic and robust approach for the analysis of spot array images," *Proceedings of SPIE* vol. 4266, pp. 1-12, 2001.
- [2] L. M. Kegelmeyer, L. Tomsascik-Cheeseman, M. S. Burnett, P. van Hummelen and A. J. Wyrobek, "A ground-truth approach to accurate quantitation of fluorescence microarrays," *Proceedings of SPIE* vol. 4266, pp. 35-45, 2001.
- [3] Z. Z. Zhou, J. A. Stein and Q. Z. Ji, "GLEAMS: A novel approach to high throughput genetic micro-array image capture and analysis," *Proceedings of SPIE* vol. 4266, pp. 13-23, 2001.
- [4] T. Bergermann, F. Quiaoit, J. Delrow and L. P. Zhao, "Statistical issues in signal extraction from microarrays," *Proceedings of SPIE* vol. 4266, pp. 24-33, 2001.
- [5] J. D. Kim, S. K. Kim, J. S. Cho and J. Kim, "Knowledge-based image processing for on-off type DNA microarray," *Proceedings of SPIE* vol. 4623, pp. 38-46, 2002.
- [6] Y. Chen, E. R. Dougherty, and M. L. Bittner, "Ratio-based decisions and the quantitative analysis of cDNA microarray images," *Journal of Biomedical Optics* 2(4), pp. 364-374, Oct. 1997.
- [7] J. C. Russ, *The Image Processing Handbook*, CRC Press, 1999

류 문 호(Mun ho Ryu)

정회원



심장

1990년 2월 서울대학교 제어
계측공학과 학사

2004년 8월 서울대학교 의용
생체공학과 박사

1990년~2000년 대우중공업

2000년~현재 바이오메드랩

<관심분야> 생체영상처리, 인공

김 종 대(Jong dae Kim)

정회원



신공학부 부교수

<관심분야> 영상/비디오 신호처리, 생체영상

1982년 서울대학교 전자공학과
학사

1984년 KAIST 전기전자공학과
석사

1990년 KAIST 전기전자공학과
박사

2000년~현재 한림대학교 정보