〈학술논문〉 DOI:10.3795/KSME-A.2009.33.1.56

3 차원 모델을 통한 단일 박테리아의 주화성 연구

송 지 환* · 김 동 철†

(2008 년 8 월 5 일 접수, 2008 년 10 월 14 일 수정, 2008 년 11 월 21 일 심사완료)

Development of a Three-Dimensional Chemotaxis Model for a Single Bacterium

Ji Hwan Song and Dongchoul Kim

Key Words : Chemotaxis(주화성), Bacterium(단일 박테리아), Diffuse Interface Model(확산계면모델)

Abstract

Cell migration is one of the essential mechanisms responsible for complex biological processes. Intensive researches have begun to elucidate the mechanisms and search intriguing conditions for efficient control of cell migration. One general mechanism that is widely applicable for cells including Escherichia coli, amoebae and endothelial cell is chemotaxis. The single cell study for bacterial chemotaxis has an advantage over studies with the population of cells in providing a clearer observation of cell migration, which leads to more accurate assessments of chemotaxis. In this paper, we propose a three-dimensional model considering a single bacterium to study its chemotaxis. The semi-implicit Fourier spectral method is applied for high efficiency and numerical stability. The simulation results reveal rich dynamics of cell migration and provide quantitative assessments of bacterial chemotaxis with various chemoattractant gradient fields.

1. 서 론

세포이동은 상처치료, 개체수정(embryogenesis), 신생혈관형성(angiogenesis), 면역반응과 같은 생물학적으로 복잡한 과정의 원인이 될 수 있는 중요한 과정중의 하나이다. 이러한 세포의 이동을 효과적으로 제어할 수 있는 방법들을 찾기 위한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 그 중 *Escherichia coli*(*E. coli*), amoebae, endothelial cell 과 같은 세포에서 관찰되는 주화성(chemotaxis)에 관한 연구는 다양한 분야의 응용가능성으로 인해 큰 관심을 끌고 있다.[1,2] 주화성(chemotaxis)은 세포가 위에 주어진 화학유도물질의 구배(gradient)에 반응하여 방향성을 갖게 되는 움직임을 의미한다. 화학 유도물질이 존재하지 않는 경우 세포는 직선유영(swimming)과 회전유영(tumbling)을 무작위적으로 선택하여 움직이지만 세포주위에 화학유도물질의 구배가 있는 경우는 이에 반응하여 방향성이 있는 직선유영을 하게 된다.

약 40 여 년 전부터 이루어진 초기 실험연구에서는 화학유도물질의 농도구배가 존재하는 환경에 세포를 위치시켜 세포의 움직임을 관찰함으로써 세포의 주화성을 관찰하였다.[3~5] 그러나 당시의 실험에서는 화학유도물질의 구배를 시간과 공간에 따라 일정하게 만들지 못했기 때문에 세포의 움직임을 명확히 관찰하는 것이 불가능 하였다. 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 주화성에 대한 다양한 실험들이 이루어 졌다.[3,5~8] 또한 모세관(capillary chamber)이나 SFDC(stopped-flow diffusion chamber)에서의 움직임을 관찰함으로써

† 책임저자, 회원, 서강대학교 기계공학과
E-mail : dckim@sogang.ac.kr
TEL : (02)705-8643 FAX : (02)712-0799
* 서강대학교 기계공학과

세포의 확산성(diffusivity)이나 화학유도물질에 대한 민감성(chemotaxis sensitivity) 과 같은 계수들을 정량화하는 연구들이 수행 되었다.[3,6,8] SFDC 에서는 유동이 존재하지 않기 때문에 화학유도 물질이 시간에 대해 일정한 농도 구배를 만들 수 있다는 장점을 가지고 있다. 이러한 세포집단에 대한 연구와 함께 단일세포의 움직임에 관한 연구 역시 이루어 졌다.[1,2,9] 이를 통해 세포들의 움직임과 특성을 보다 정확하게 관찰하는 것이 가능해 졌으며 박테리아의 경우 약 20~60 μm/s 의 속도를 갖는 다는 것이 확인되었다.[2,10,11] 이러한 단일세포에 관한 연구를 통해 세포의 이동특성을 구체적으로 파악할 수 있게 되었다.

위와 같은 실험 연구를 이해하고 세포 이동에 관한 체계적인 메커니즘의 확립을 위해서 이론 연구의 필요성이 증가되고 있다. Keller 와 Segel은 세포의 확산성을 이용하여 세포집단의 움직임을 수식적으로 표현하였다.[12] 이 모델을 기초로 하여 많은 이론적 연구가 진행되었다. 예를 들어 다양한 농도구배를 적용하고 그에 따른 세포 집단의 밀도 변화를 수치적으로 연구하였으며,[13] 또한 세포간의 상호작용을 고려한 발전된 형태의 새로운 모델이 제안되었다.[14~16] 그러나 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 있다. 한편 이러한 한계를 극복할 수 있는 단일 세포를 고려한 모델이 제안되기도 하였으나 2차원의 이산화된 random walk 모델을 기반으로 하여 세포의 움직임이 매우 복잡하게 묘사되었고 이 때문에 세포의 이동거리나 속도를 정량화 시키지 못하였다.[17,18] 앞서 언급했듯이 단일세포를 고려한 연구는 세포의 움직임을 선명하게 관찰할 수 있어 세포의 이동거리 및 속도를 정확하게 계산할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 그러나 이러한 단일세포를 고려한 연구는 실험적으로나 수학적으로 미진한 상태이다.

본 연구에서는 주화성의 메커니즘을 구체적으로 이해하기 위해 3 차원 역학 모델을 제안한다. 이를 통해 시간에 따른 세포의 이동과정을 효과적으로 모사하는 것이 가능하고 세포집단을 고려한 모델보다 세포의 이동거리나 속도 등을 더욱 명확하게 해석 할 수 있다. 또한 선형적인 화학유도물질의 구배를 갖는 경우와 비선형적인 화학유도물질의 구배를 갖는 경우 같이 다양한 농도 구배에 대한 세포의 거동을 해석 할 수 있다. 기존의 1 차원 혹은 2 차원 모델과 달리 본 연구에서 개발한 3 차원 모델은 주어진 다양한 외부 자극에 대한 세포의 정확한 이동양상을 모사하여 주화성에 대한 체계적인 연구를 가능하게 한다.

2. 단일 박테리아 주화성 모델

2.1 단일박테리아의 3 차원 주화성 모델

본 연구에서는 유영종(swimming-mutant)인 *E. coli* NR50을 고려하였으며, 이 박테리아는 SFDC에서 화학적 유도물질로 인한 농도구배에 반응하여 농도가 높은 방향으로 움직인다. Fig. 1에서 볼 수 있듯이, SFDC에서의 *E.coli*의 직선유영을 3차원으로 모사 하였다. 화학유도물질의 구배는 x_2 의 방향을 따라서 구성하였으며 $x_1 - x_3$ 의 면에 대해 화학 유도물질이 균일하게 분포 되었다고 가정하였다. 세포이동에 대한 주위경계(surrounding boundary)의 영향을 무시하기 위해 x_1 과 x_3 에 주기적 경계조건(periodic boundary condition)을 적용하였다. 이를 통해 *E. coli*의 거동을 Brownian 운동을 무시한 x_2 방향으로의 직선유영으로 가정할 수 있다. 또한 *E. coli*를 구 모양의 형태로 단순화 하였다.[19] 화학유도물질은 aspartate의 상사기질이 세포에 의해 물질변화 되지 않는(nonmetabolizable) a-methyl-aspartate로 고려하였다.[8] 따라서 세포에 의한 이차적인 화학유도물질 농도 구배의 변화는 무시할 수 있다.

본 연구에서 제안하는 3차원 동적 모델은 세포의 표면 에너지, 확산, 그리고 주화성을 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

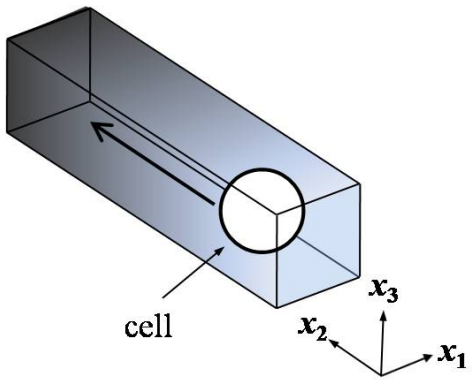

Fig. 1 A schematic drawing of chemotaxis of *E. coli*. The darker region corresponds to the higher concentration of chemoattractant

그 효과와 신뢰성이 증명되었다.[20~24] 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. 농도 $c(x)$ 는 세포의 부피율(volume fraction)에 의해 정의되며 $c=0$ 일 때는 세포의 외부를 $c=1$ 일 때는 세포의 내부를 나타낸다. 농도는 시간과 공간에 연속적인 함수, $c(x_1, x_2, x_3, t)$ 로 정의된다.

기존의 주화성 모델 중 가장 널리 사용되는 모델은 Keller 와 Segel의 모델이며, 이는 주화성에 의한 세포 flux를 $J_c = \chi c \nabla \phi$ 로 표현함으로써 세포의 움직임을 정의하였다.[12] 여기서 χ 는 주화성 민감도, $c(x)$ 는 세포의 밀도 그리고 ϕ 는 화학유도물질의 농도이다. 세포의 밀도 $c(x)$ 는 위치의 함수이고 세포의 범위를 규정해주는 역할을 한다. 따라서 J_c 는 세포의 밀도 $c(x)$ 를 통해 화학적 유인물질 구배에 반응하여 나타나는 세포의 위치변화를 표현한다. 본 논문에서, 주화성을 표현하기 위해 확산계면모델을 사용하였다. 확산을 고려하기 위해 운동성 M 을 사용하며 $M(c) = M_0 \left\{ \int c^2(1-c)^2 dc / \int_0^1 c^2(1-c)^2 dc \right\}$ 로 정의하였다.[25] M_0 는 재료상수를 나타내며 $M(c)$ 는 경계층 영역 밖에서 사라진다. 본 연구에서 제안하는 모델은 운동성 $M(c)$ 가 위치의 함수 $c(x)$ 를 포함하고 있으므로 추가적으로 세포의 영역을 정의하는 항을 필요로 하지 않는다. 또한 세포의 운동성은 주화성 민감도에 비례하기 때문에,[26] 주화성에 의한 세포 flux를 $\mathbf{J}_c = M\beta\nabla\phi$ 로 표현할 수 있다. 여기서 β 는 민감도 상수를 나타내며 $M_0\beta$ 는 Keller와 Segel 모델에서의 주화성 민감도 χ 와 같다.

확산 추진력(diffusion driving force) $\mathbf{F}_d$ 는 화학적 전위(chemical potential) μ_0 와 $\mathbf{F}_d = -\nabla\mu_0$ 의 관계이므로 확산에 의한 세포의 flux는 $\mathbf{J}_d = -M\nabla\mu_0$ 로 표현할 수 있다. 따라서 세포의 전체 flux는 아래 식과 같이 표현할 수 있다.

$$\mathbf{J} = -M\nabla\mu_0 + M\beta\nabla\phi \tag{1}$$

자유에너지(free energy)에 의한 화학적 전위는 $\mu_0 = \delta G / \delta c$ 와 같은 관계를 갖는다. Cahn-Hilliard 모델과 유사하게 본 시스템의 자유에너지는 다음과 같이 정의 된다.[27]

$$G = \int_V \left(f(c) + \frac{1}{2} h |\nabla c|^2 \right) dV \tag{2}$$

$f(c)$ 항은 화학적 에너지로 표현되며 $f(c) = f_0 c^2 (1-c)^2$ 형태의 double-well 함수를 사용하였다. 여기서 f_0 는 양의 상수이다. 이 함수는 세포의 내부와 외부에 각각에 상응하는 최소값을 갖는다. 두 번째 항은 세포의 표면에너지를 고려한 것이며 h 는 재료상수이다. 이 두 항은 Cahn-Hilliard 모델에서 일반적으로 사용된다.[27]

위의 식들을 질량보존관계식 $\partial c / \partial t + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0$ 과 결합하여 다음과 같은 비선형 확산 방정식을 얻을 수 있다.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot (-M\nabla\mu_0 + M\beta\nabla\phi) \tag{3}$$

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. 특성치(characteristic quantities)에 대한 크기는 물리적 특성과 계산의 용이함을 고려하여 결정하였다. 이를 이용하여 무차원화 된 방정식은 다음과 같다.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (M\nabla\mu) \tag{4}$$

$$\mu = 4c^3 - 6c^2 + 2c - C_h{}^2 \nabla^2 c - \alpha\phi \tag{5}$$

이 식에서 α 는 $\beta\phi_0 / f_0$ 로 표현할 수 있다. 운동성 M 과 초기 화학유도물질의 농도 ϕ 는 세포의 M_0 와 ϕ_0 에 의해 정규화 된 무차원수이다. 세포의 표면에너지는 Cahn number, $C_h = \sqrt{h / f_0} / L_c$,에 의해 설명 된다. 본 연구에서는 식 (5)에서 영향 인자 α 를 제안한다. α 는 특성화된 화학유도물질 농도(characteristic chemoattractant concentration) ϕ_0 와 상수 f_0 그리고 민감성의 강도 β 로 구성되어 있다. f_0 는 고정 상수이므로 세포의 움직임은 ϕ_0 와 β 의 값에 따라 달라진다. 따라서 매개변수 α 를 사용하여 다양한 조건하에서의 세포의 주화성을

해석하는 것이 가능하다.

2.2 수치적 방법

확산방정식 (4)와 (5)의 고차도함수(high-order derivatives)와, 경계지역(interface region)에서의 큰 구배를 해결하기 위해 높은 공간 분해능과 시간적분에 대한 높은 효율성을 갖는 수치적 접근이 필요하다. 본 연구에서는 이를 위해 semi-implicit Fourier spectral 방법을 제안한다. Semi-implicit 방법은 수치적 안정성의 손실 없이 큰 time-step을 사용하기 위해 선형 항은 음함수법(implicit method)을 비선형 항은 양함수법(explicit method)을 사용하여 처리한다. 다양한 운동성 M 을 고려하기 위해, 식(4)를 아래와 같이 표현한다.

$$\nabla(M\nabla\mu) = A\nabla^2\mu_{lr} + s_\mu \tag{6}$$

A 는 상수이며 μ_{lr} 는 μ 의 선형성분이고 s_μ 는 $s_\mu = \nabla(M\nabla\mu) - A\nabla^2\mu_{lr}$ 로 정의한다. 그리고 선형항 $A\nabla^2\mu_{lr}$ 을 음함수법으로 다루고 s_μ 항은 양함수법으로 다룬다. Semi-implicit 방법은 time-step 의 제한을 상당히 경감시켜 준다. μ_{lr} 에 대해서는 다양한 선택이 있으며 본 연구에서는 $\mu_{lr} = c - C_h^2\nabla^2$ 와 $A = 1$ 을 사용함으로써 수치적 안정성을 얻는다.[28~30] 시간적분에 대한 안정성을 높이기 위해 SBDF(semi backward difference formula)방법을 적용하며 이 방법을 식 (4)에 적용하면 다음과 같다.

$$\frac{3}{2}c^{n+1} - 2c^n + \frac{1}{2}c^{n-1} = A\Delta t\left(\nabla^2 c^{n+1} - C_h{}^2\nabla^4 c^{n+1}\right) + 2Q^n - Q^{n-1} \tag{7}$$

$$Q^n = \Delta t\left\{\nabla\cdot\left(M\nabla\mu^n\right)\right\} + \Delta t\left\{-A\nabla^2 c^n + AC_h{}^2\nabla^4 c^n\right\} \tag{8}$$

위의 식은 Fourier space 에서 효과적으로 계산되며 Fourier transform 을 사용하면 식 (7)과 (8)은 다음과 같이 표현된다.

$$\hat{c}^{n+1} = \frac{4\hat{c}^n - \hat{c}^{n-1} + 4\hat{Q}^n - 2\hat{Q}^{n-1}}{\left[3 + 2A\Delta t\left(k^2 + C_h{}^2k^4\right)\right]} \tag{9}$$

$$\hat{Q}^n = \Delta t\left\{i\mathbf{k}\cdot\left[M(i\mathbf{k}\hat{\mu}^n)_{\mathbf{r}}\right]_{\mathbf{k}}\right\} + \Delta t\left\{Ak^2\hat{c}^n + Ak^4C_h{}^2\hat{c}^n\right\} \tag{10}$$

여기서 ^와 아래첨자 $\mathbf{k}$ 는 Fourier transform 을 의미한다. $\mathbf{k}$ 는 Fourier space 에서 wave vector 를 의미하며 $k^2 = k_1^2 + k_2^2 + k_3^2$ 이다. 그리고 아래첨자 r 은 inverse Fourier transform 을 의미한다.

$\hat{c}^n$ 로부터 $\hat{c}^{n+1}$ 을 계산하기 위한 절차는 다음과 같다. 농도 분포 c^n 에 상응하는 화학전위를 구하고 $\hat{c}^{n+1}$ 를 얻기 위해 식 (9)와 (10)을 계산한다. 새로운 농도 c^{n+1} 는 $\hat{c}^{n+1}$ 의 inverse Fourier transform 을 통해 얻어진다. 이 과정은 정해진 시간까지 반복된다.

3. 결과 및 토의

3.1 주화성에 의한 세포의 이동 속도 분석

본 연구에서 수행된 해석들로부터 박테리아 주화성의 특성을 정량화 하였다. 다음 해석 결과들은 다음과 같은 재료 상수를 사용하였다. 특성 길이(characteristic length) L_c 와 Cahn number 는 각각 0.05 μm 와 $C_h = \sqrt{h/f_0}/L_c = 1$ 이며 특성 시간(characteristic time)은 $t_c = L_c^2/(M_0 f_0) \sim 10^{-5}$ 로 정의하였다. 상수 β/f_0 는 $\beta/f_0 \sim 216$ 이기 때문에 α 는 $\beta\phi_0/f_0 \sim 2.16$ 이며 이는 실험값 0.01 mM 과 상응한다. 해석 결과는 3 차원 surface plot 을 사용하여 표현하였으며 세포는 농도가 0.5 인 표면으로 나타내었다.

Fig. 2 는 화학유도물질의 구배하에서 세포의 시간에 따른 이동양상을 보여준다. 도메인의 크기는 $60\times240\times60$ 이다. 세포의 직경은 40 이며 초기위치는 (30, 25, 30)이다. 이는 특성길이가 0.05 μm 이므로 직경 2 μm 의 세포를 고려한 것과 같다. 화학유도물질의 농도분포는 grayscale 그래프로 가시화하였다. 어두운 부분은 높은 농도를 나타내며 밝은 부분은 낮은 농도를 나타낸다. 본 연구에서는 도메인의 왼쪽 부분에 화학유도물질을 공급하였다. 따라서 도메인은 왼쪽 부분부터 오른쪽 부분까지 화학유도물질의 구배를 가진다. 이 때 α =2.16 mM 이며 이 값은 실험에서 초기 화학유도 물질의 농도가 0.01 mM 인 경우와 같다. Fig. 2(b)부터 (d)는 시간 $t = 0$ 부터 $t = 10000$ 까지의 세포의 이동을 보여준다. 화학유도물질의 농도가 0.01 mM 일 때 세포의 속도는 약 40.1 μm/s 로 계산되었으며 이는 실험을 통해 관찰된 박테리아의 이동속도인 약 20~60 μm/s 와 유사하다.[2,10,11] 따라서 위의 해석 결과는 본 연구에서 개발한 모델

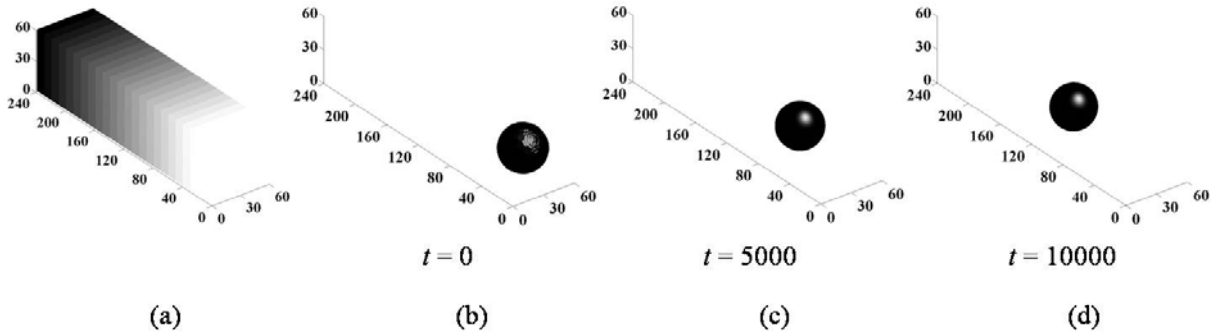

Fig. 2 The evolution sequence of a cell with the diameter of 40. (a) The cell is subjected to the linear chemical gradient field where α is 2.16 mM. The cell migrates to the higher chemical concentration region during the simulation

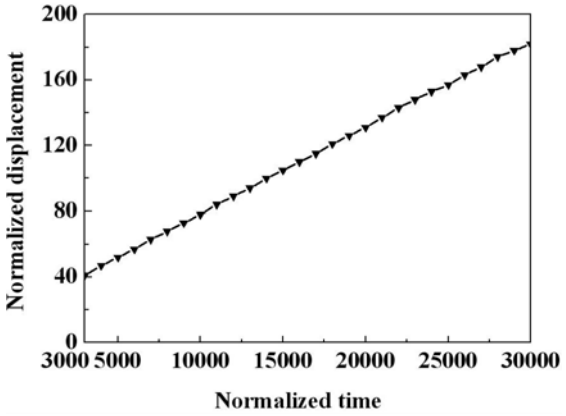

Fig. 3 A graph of the displacement and velocity of the cell in the linear chemical gradient field where α =1.45mM

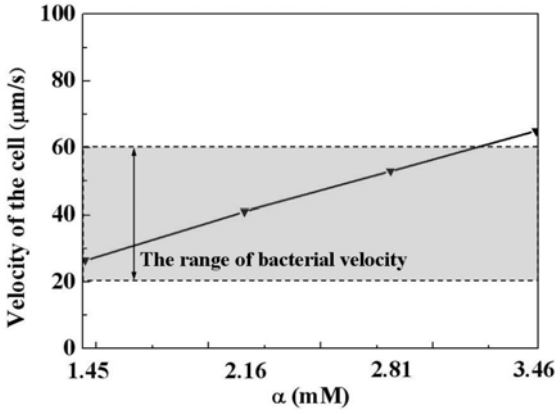

Fig. 4 A graph of the velocity of the cell in the linear chemical gradient field. The velocity of the cell increases as the initial chemoattractant concentration increases. The gray region is the range of bacterial velocity measured by experiments

의 신뢰성을 입증한다. 현재까지 진행되어온 세포집단을 고려한 주화성 연구들은 특정 세포의 주화성에 의한 이동변위와 속도를 정량화하는 것이 불가능하였다. 반면 본 연구에서는 단일 세포의 시간에 따른 이동 과정을 모사하기 때문에 정확한 변위를 계산할 수 있다. Fig. 3 은 선형의 화학유도물질 구배 영역에서 세포의 변위를 보여준다. 이 때 α =1.45 mM 이며 이 결과를 토대로 계산한 세포의 속도는 26.17 μm/s 로 거의 일정하다. 이는 선형의 구배영역에서 농도는 x_2 방향으로 증가하지만 구배는 일정하기 때문에 주화성에 의한 flux 는 일정하게 유지된다. 따라서 선형의 화학유도물질 구배 영역에서 세포는 일정한 속도를 갖는다는 것을 알 수 있다.

3.2 화학유도물질 구배 변화에 따른 세포의 속도 분석

본 연구에서는 화학유도물질 구배의 크기에 따른 세포의 주화성에 대한 영향을 분석하였다. Fig. 4 는 다양한 구배 크기에 대한 세포의 속도를 분석한 결과이다. *E. coli* 나 *Salmonella typhimurium* 같은 박테리아의 경우 화학유도물질의 구배가 존재하는 경우 Fig. 4 에 표시된 바와 같이 약 20~60 μm/s 의 유영속도를 보인다고 보고되고 있으며 해석 결과 역시 이와 유사한 범위의 속도를 보여주고 있다.[2,10,11] 이를 통해 본 연구에서 개발한 모델의 유효성 검증하였다. 세포의 속도는 α 의 증가에 따라 거의 선형적 형태로 증가하였다. α 는 세포의 주화성 민감도와 화학유도물질 구배의 크기로 구성되어 있다. Fig. 4 에서 고려된 세포는 *E. coli* NR50 이며 주화성 민감도는 일정하다. 따라서 α 의 변화는 화학유도물질 구배 크기의 변화를 의미하게 된다. 그러므로 화학유도물질 구배의 크기가 증가할 때 세포의 속도가 선형적으로 증가한다는 것을 알 수 있으며 이는 실험을 통해 알려진 결과와 동일한 양상을 나타낸다.[31] 한편, 화학

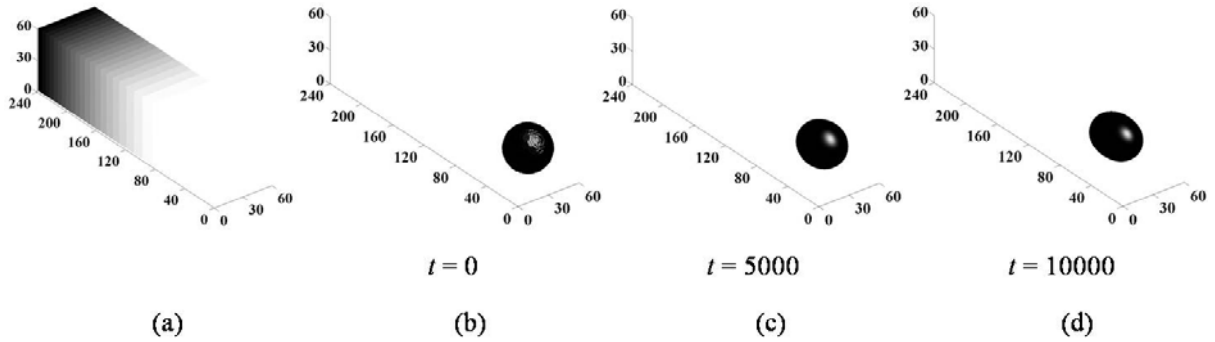

Fig. 5 An evolution sequence of a cell with the diameter of 40 in the non-linear chemical gradient field. (a) The cell is subjected to the linear chemical gradient field where α =2.16mM. The cell migrates to the higher chemical concentration region in non-linear chemical gradient condition

유도물질의 구배의 크기뿐만 아니라 구배 양상에 따른 세포의 주화성에 대한 영향을 분석하였다. Fig. 5(a)의 구배 크기는 240 일 때 Fig. 2(a)와 같이 2.61 mM 이고 구배의 형태는 2 차 다항식의 형태이다. Fig. 5(b)부터 (d)는 이러한 구배조건에서 시간 $t=0$ 부터 $t=10000$ 까지의 세포의 이동을 보여준다. 이 경우에 세포의 속도는 시간에 따라 변하며 $t=10000$ 일 때 약 11 μm/s 로 계산되었다. 이는 선형 구배 영역에서의 속도보다 작은 값이다. 비선형의 화학유도물질 구배 영역에서는 화학유도물질의 농도가 지수적으로 증가하기 때문에 도메인의 오른쪽 부분에서는 농도의 구배의 크기가 매우 작다. 따라서 $t=10000$ 일 때 까지도 세포는 구배의 크기가 작은 영역에 머물렀고 그 결과 선형 구배 영역에서보다 작은 속도를 갖게 되었다. 또한 Fig. 5(d)를 통하여 비선형의 화학유도물질 구배를 적용한 경우 세포의 모양이 구배가 증가하는 방향으로 변화하고 있음을 확인 할 수 있다. 이 경우 세포 내부에서 조차도 화학유도물질의 구배가 균일하게 증가하지 않기 때문에 세포의 각 부분간의 속도차이가 생기게 되고 이로 인해 세포의 형태가 변하게 된다. 화학유도물질을 감지하는 세포의 화학수용체(chemoreceptor)가 세포 표면 전체에 분포하고 있어 이러한 부분적 반응을 보인다고 할 수 있다.

Fig. 6 은 선형과 비선형의 화학유도물질 구배에 대한 세포의 속도를 비교한 결과이다. 구배의 크기는 240 일 때 1.45 mM 이고 이러한 구배조건에서 시간 0 부터 30000 까지의 세포의 이동을 고려한 결과이다. 이를 통하여 선형의 화학유도물질 구배 조건에서 세포는 비교적 균일한 속도를 보여주는 반면 비선형의 화학유도물질 구배 영역에서는 세포의 속도가 점점 더 증가하는 것을 확인할 수 있다. 이는 비선형의

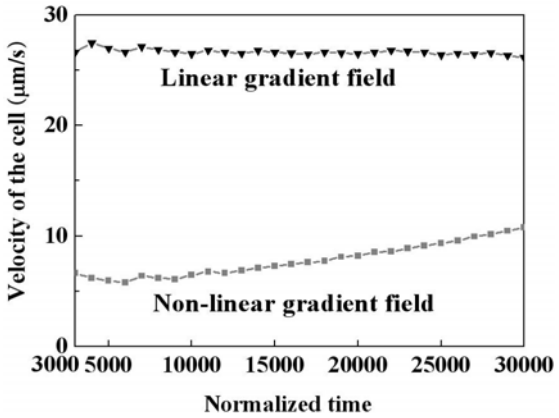

Fig. 6 A comparison of velocities in the linear chemical gradient field and the non-linear chemical gradient field

화학유도물질 구배의 경우 구배가 도메인의 왼쪽 부분으로 갈수록 급격하게 증가하기 때문이다. 결과적으로 비선형 구배 조건이라도 화학유도물질의 구배가 큰 영역으로 세포가 이동할 수 있는 충분한 시간이 주어진다면 세포의 속도는 이동하는 동안 증가하여 선형의 화학유도물질 구배를 적용한 경우보다 큰 속도를 가질 수 있다는 것을 알 수 있다.

4. 결 론

본 연구에서는 단일 박테리아의 주화성 연구를 위한 3 차원 모델을 개발 하였다. 이 모델은 시간에 따른 세포의 이동과정을 명확하게 모사할 수 있어 세포의 이동거리 및 속도를 정확하게 계산하는 것이 가능하다. 또한 3 차원 영역을 고려하고 있어 기존의 1, 2 차원 모델에 비해 세포의 동적인 이동과정을 구체적으로 모사할 수 있다. 본 연구에서는 제안한 모델은 확산계면모델(diffuse interface model)을 사용하였으며 확산(diffusion)과

주화성(chemotaxis) 그리고 세포의 표면에너지 메커니즘을 모두 고려하였다. 이 모델은 수치적으로 semi-implicit Fourier spectral 방법과 preconditioned biconjugate-gradient 방법에 의해 계산되었다. 개발한 모델을 통해 세포가 화학유도물질의 구배를 감지하여 이동하는 동적 모사가 제시되었다. 선형의 화학유도물질 구배를 갖는 경우 초기 화학유도물질의 농도가 0.01 mM 일 때 실험에서 얻어진 박테리아의 속도와 유사한 40.1 μm/s 의 속도를 얻었다. 또한 개발한 모델을 이용하여 선형과 비선형의 화학유도물질 구배를 적용한 경우에 대해 해석해봄으로써 세포의 속도와 형태가 화학유도물질 구배의 크기 변화뿐만 아니라 구배의 형태 변화에 따라 다양하게 변하는 것을 확인하였다.

후 기

이 논문은 2008 년도 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었습니다(KRF-2008-331-D00009).

참고문헌

(1) Adler, J., 1969, "Chemoreceptors in Bacteria," *Science*, Vol. 166, pp. 1588~1597.
(2) Berg, H. C. and Brown D.A., 1972, "Chemotaxis in Escherichia Coli Analysed by Three-Dimensional Tracking," *Nature*, Vol. 239, pp. 500~504.
(3) Adler, J., 1973, "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.
(4) Robert, D., Nelson, P. G. Q. and Richard, L. S., 1975, "Chemotaxis Under Agarose: A New and Simple Method for Measuring Chemotaxis and Spontaneous Migration of Human Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes," *The Journal of Immunology*, Vol. 115, pp. 1650~1656.
(5) Zigmond, S. H., 1977, "Ability of Polymorphonuclear Leukocytes to Orient in Gradients of Chemotactic Factors," *The Journal of Cell Biology*, Vol. 75, pp. 606~616.
(6) Ford, R. M., Phillips, B. R., Quinn, J. A. and Lauffenburger, D. A., 1991, "Measurement of Bacterial Random Motility and Chemotaxis Coefficients .1. Stopped-Flow Diffusion Chamber Assay," *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 37, pp. 647~660.
(7) Jeon, N. L., Baskaran, H., Dertinger, S. K. W., Whitesides, G. M., Van de Water, L. and Toner M., 2002, "Neutrophil Chemotaxis in Linear and Complex Gradients of Interleukin-8 Formed in a Microfabricated Device," *Nature Biotechnology*, Vol. 20, pp. 826~830.
(8) Lewus, P. and Ford, R. M., 2001, "Quantification of random motility and chemotaxis bacterial transport coefficients using individual-cell and population-scale assays," Biotechnology and Bioengineering, Vol. 75, pp. 292~304.
(9) Berg, H., 1971, "How to Track Bacteria," Review of Scientific Instruments, Vol. 42, p.868.
(10) Ford, R. M. and Lauffenburger, D. A., 1991, "Measurement of Bacterial Random Motility and Chemotaxis Coefficients .2. Application of Single-Cell-Based Mathematical-Model," *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 37, pp. 661~672.
(11) Macnab, R. M. and Aizawa, S.I., 1984 "Bacterial Motility and the Bacterial Flagellar Motor " *Annual Review of Biophysics and Bioengineering*, Vol. 13, pp. 51~83.
(12) Keller, E. F., 1971, "Model for Chemotaxis," *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 30, pp. 225~234.
(13) Ford, R. M. and Lauffenburger, D. A., 1991, "Analysis of Chemotactic Bacterial Distributions in Population Migration Assays Using a Mathematical-Model Applicable to Steep or Shallow Attractant Gradients," *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 53, pp. 721~749.
(14) Lapidus, I. R. and Schiller, R., 1976, "Model for the Chemotactic Response of a Bacterial Population," *Biophysical Journal*, Vol. 16, pp. 779~789.
(15) Painter, K. J. and Sherratt, J. A., 2003, "Modelling the Movement of Interacting Cell Populations," *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 225, pp. 327~339.
(16) Rivero, M. A., 1989, "Transport Models for Chemotatic Cell-Populations Based on Individual Cell Behavior," *Chemical Engineering Science*, Vol. 44, pp. 2881~2897.
(17) Jabbarzadeh, E. and Abrams, C. F., 2005, "Chemotaxis and Random Motility in Unsteady Chemoattractant Fields: A Computational Study," *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 235, pp. 221~232.
(18) Stokes, C. L., Lauffenburger, D. A. and Williams, S. K., 1991, "Migration of Individual Microvessel Endothelial-Cells - Stochastic-Model and Parameter Measurement," *Journal of Cell Science*, Vol. 99, pp. 419~430.
(19) Lauga, E., DiLuzio, W. R., Whitesides, G. M. and Stone, H. A., 2006, "Swimming in Circles: Motion of Bacteria Near Solid Boundaries," *Biophysical Journal*, Vol. 90, pp. 400~412.
(20) Kim, D. and Lu, W., 2004, "Self-Organized Nanostructures in Multi-Phase Epilayers," *Nanotechnology*, Vol. 15, pp. 667~674.
(21) Kim, D. and Lu, W., 2006, "Creep Flow, Diffusion, and Electromigration in Small Scale Interconnects," *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Vol. 54, pp. 2554~2568.
(22) Kim, D. and Lu, W., 2006, "Three-Dimensional Model of Electrostatically Induced Pattern Formation

in Thin Polymer Films," *Physical Review B*, Vol. 73, pp. -.
(23) Lu, W. and Kim, D., 2005, "Engineering Nanophase Self-Assembly with Elastic Field," *Acta Materialia*, Vol. 53, pp. 3689~3694.
(24) Lu, W. and Kim, D., 2004, "Patterning Nanoscale Structures By Surface Chemistry," *Nano Letters*, Vol. 4, pp. 313~316.
(25) Karma, A. and Rappel, W. J., 1998, "Quantitative Phase-Field Modeling of Dendritic Growth in Two and Three Dimensions," *Physical Review E*, Vol. 57, pp. 4323~4349.
(26) Alber, M., Chen, N., Glimm, T. and Lushnikov, P. M., 2006, "Multiscale Dynamics of Biological Cells with Chemotactic Interactions: from a Discrete Stochastic Model to a Continuous Description," *Physical Review E*, Vol. 73, pp. -.
(27) Cahn, J. W., 1958, "Free Energy of a Nonuniform System .1. Interfacial Free Energy," *The Journal of Chemical Physics*, Vol. 28, pp. 258~267.
(28) Ascher, U. M., Ruuth, S. J. and Wetton, B. T. R., 1995, "Implicit Explicit Methods for Time-Dependent Partial-Differential Equations," *Siam Journal on Numerical Analysis*, Vol. 32, pp. 797~823.
(29) Douglas, J.J. and Dupont, T., 1971, "Numerical Solution of Partial Differential Equation." Academic Press, New York.
(30) Zhu, J. Z., Chen, L. Q., Shen, J. and Tikare, V., 1999, "Coarsening Kinetics from a Variable-Mobility Cahn-Hilliard Equation: Application of a Semi-Implicit Fourier Spectral Method," *Physical Review E*, Vol. 60, pp. 3564~3572.
(31) Diao, J. P., 2006, "A Three-Channel Microfluidic Device for Generating Static Linear Gradients and Its Application to the Quantitative Analysis of Bacterial Chemotaxis," *Lab on a Chip*, Vol. 6, pp. 381~388.