

세포와 흡착면간의 영향을 고려한 흡착형 세포의 3 차원 동적 해석 모델 개발[§]

송 지 환* · 김 동 철*†

* 서강대학교 기계공학부

Development of Three-dimensional Chemotaxis Model for a Single Crawling Cell, Considering the Interaction between the Cell and Substrate

Jihwan Song* and Dongchoul Kim*†

* Dept. of Mechanical Engineering, Sogang Univ.

(Received December 13, 2010 ; Revised August 24, 2011 ; Accepted September 30, 2011)

Key Words : Chemotaxis(주화성), Crawling Cell(흡착형세포), Interface Energy(경계에너지), Diffuse Interface Model(확산계면모델)

초록: 흡착형 세포의 이동에 있어 세포와 바닥면간의 상호작용은 매우 중요한 역할을 한다. 본 논문은 주화성에 의한 흡착형 세포의 이동에 있어 세포와 바닥면과의 상호작용에 따른 영향을 보이기 위해 확산계면모델을 바탕으로 한 3 차원의 입체 모델을 제안한다. 세포와 바닥면간의 영향을 표현하기 위해 세포 주위 물질과의 관계를 고려한 경계에너지를 고려하였다. 본 연구에서 적용한 확산계면모델은 경계에너지, 주화성, 확산성을 모두 고려한 다중 메커니즘 모델로서 흡착형 세포이동의 역학적 특성을 정확히 예측하는데 있어 높은 신뢰성을 보일 것이라 기대된다.

Abstract: The interaction between the cell and the substrate is the most prominent feature affecting the migration of a crawling cell. This paper proposes a three-dimensional dynamic model using the diffuse interface description that reveals the effects of the interaction between a single crawling cell and the substrate during chemotactic migration. To illustrate the effects of interaction between the cell and the substrate, we consider the interfacial energy between the coexistent materials. Multiple mechanisms including the interface energy, chemotaxis effect, and diffusion, are addressed by employing a diffuse interface model.

1. 서 론

세포이동은 상처치료, 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*), neutrophil 과 같은 세포에서 관찰되는 주화성(chemotaxis)에 관한 연구는 다양한 분야의 응용가능성으로 인해 큰 관심을 끌고 있다.⁽¹⁾ 주화성(chemotaxis)은 세포가 주어진

화학유도물질의 구배(gradient)에 반응하여 방향성을 갖게 되는 움직임의 의미한다.

약 40 여 년 전부터 이루어진 초기 실험연구에서는 화학유도물질의 농도구배가 존재하는 환경에 세포를 위치시켜 세포의 움직임을 관찰함으로써 세포의 주화성을 관찰하였다.^(2~4) 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.^(5~8) 또한 다양한 챔버내에서의 움직임을 관찰함으로써 세포의 확산성(diffusivity)이나

[§] 이 논문은 대한기계학회 2010년도 추계학술대회(2010. 11. 3.-5., ICC 제주) 발표논문임

† Corresponding Author, dckim@sogang.ac.kr

© 2011 The Korean Society of Mechanical Engineers

화학유도물질에 대한 민감성(chemotaxis sensitivity)과 같은 계수들을 정량화하는 연구들이 수행되었다.⁽⁶⁻⁸⁾ 이러한 세포집단에 대한 연구와 함께 단일세포의 움직임에 관한 연구 역시 이루어졌다.^(1,9,10) 이를 통해 세포들의 움직임과 특성을 보다 정확하게 관찰하는 것이 가능해 졌으며 흡착형 세포인 백혈구(neutrophile)의 경우 5~20 $\mu\text{m}/\text{min}$ 의 속도를 갖는 것으로 확인 되었다.^(5,11,12)

흡착형 세포의 경우 주화성에 의한 이동과정 동안 형태 변화를 겪게 된다. 백혈구 종류 세포의 경우 이동 방향으로 긴 축을 갖는 형태로 세포의 끝단을 돌출시켜 이동하며 이는 세포 끝단에서 발생하는 actin polymerization에 의한 결과로 밝혀졌다.⁽¹³⁾ 또한 표면의 특성 역시 세포의 형태 변화에 영향을 미치는 것으로 나타났다.⁽¹⁴⁾ 한편 이러한 바닥면의 특성 변화는 세포의 이동 특성에도 영향을 미치게 된다. 세포와 바닥면간의 관계를 규명하기 위한 연구는 다양한 의학적, 생물학적 연구와 관련하여 진행되었다. 예를 들어 바닥면의 특성 변화는 세포의 운동성과 형태 변화에 영향을 미친다는 연구 결과가 발표되었다.⁽¹⁴⁾ 또한 바닥면의 구조적인 변화를 통해 세포와 바닥면간의 흡착면적 변화를 살펴보고 흡착면적이 세포의 이동 특성과 밀접한 관련을 맺고 있다는 것이 밝혀졌다.⁽¹⁵⁾ 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. Keller와 Segel은 세포의 확산성을 이용하여 세포집단의 움직임을 수식적으로 표현하였다.⁽¹⁶⁾ 이 모델을 기초로 하여 많은 이론적 연구가 진행되었다. 예를 들어 다양한 농도구배를 적용하고 그에 따른 세포 집단의 밀도 변화를 수치적으로 연구하였으며,⁽¹⁷⁾ 또한 세포간의 상호작용을 고려한 발전된 형태의 새로운 모델이 제안되었다.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ 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.^(21,22)

또한 이전까지 제안된 모델링 연구는 세포와 바닥면간의 경계 에너지를 고려한 연구는 수행되지 않았다. 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 3차원 역학 모델을 제안한다. 이를 통해 흡착형 세포와 바닥면간의 경계 에너지가 세포의 이동 특성에 미치는 영향을 해석하였다. 기존의 1차원 혹은 2차원 모델과 달리 본 연구에서 개발한 3차원 모델은 주어진 다양한 외부 자극에 대한 세포의 정확한 이동양상을 묘사하여 주화성에 대한 체계적인 연구를 가능하게 한다. 또한 본 연구에서 제안하는 모델은 흡착형 세포의 주화성에 의한 이동과정에 있어 경계 에너지를 고려할 수 있어 바닥면 위에서 이동하는 세포의 이동 특성을 분석하는데 있어 중요한 역할을 할 수 있을 것이라 기대된다. 특히 본 연구자가 수행한 이전 주화성 연구와 달리 본 연구에서는 세포의 속도를 보다 정확하게 정의하는 방법을 적용하여 해석 결과의 정확성을 한층 높임으로써 세포 특성 분석의 정밀도를 향상시켰다.⁽²³⁾ 최근 이러한 세포와 바닥면간의 흡착 정도와 관련된 연구는 세포 조직 공학(tissue engineering)이나 질병 치료학(therapeutic)과 연계되어 중요성이 부각되고 있으며 본 연구를 통해 흡착형 세포의 이동에 있어 경계 에너지를 고려하여 바닥면과의 관계를 효과적으로 설명할 수 있다.

2. 단일 흡착형 세포의 주화성 모델

본 연구에서는 흡착형 세포인 백혈구를 고려하였으며, 이 세포는 챔버내의 화학적 유도물질로 인한 농도구배에 반응하여 농도가 높은 방향으로 움직인다. Fig. 1에서 볼 수 있듯이, 챔버 내에서의 백혈구의 움직임을 3차원으로 묘사하였다. 화학유도물질의 구배는 x_2 의 방향을 따라서 구성하였으며 x_1-x_3 의 면에 대해 화학유도물질이 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. 본 연구에서 제안하는 3차

원 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 그 효과와 신뢰성이 증명되었다.⁽²³⁻³¹⁾ 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 세포의 농도 c_1 과 바닥면 c_2 는 세포와 바닥면의 부피율 (volume fraction)에 의해 각각 정의되며 도메인 내의 화학유도물질의 농도는 c_3 로 정의되고 이는 $1-c_1-c_2$ 와 같다. $c_1=0$ 일 때는 세포의 외부를 $c_1=1$ 일 때는 세포의 내부를 나타낸다. 또한 $c_2=1$ 일 때를 바닥면으로 정의한다. 세포의 농도는 시간과 공간에 연속적인 함수, $c_1(x_1, x_2, x_3, t)$, 로 정의되며 $c_2(x_1, x_2, x_3)$ 는 시간에 따라 일정한 값을 가진다.

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.⁽¹⁶⁾ 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.

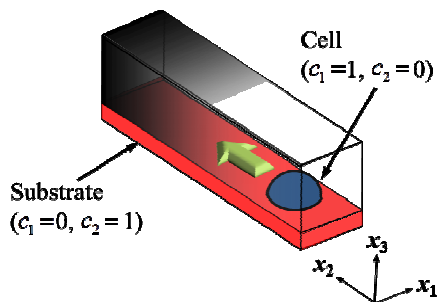


Fig. 1 A schematic drawing of chemotaxis of neutrophil. The darker region corresponds to the higher concentration of chemoattractant

따라서 J_c 는 세포의 밀도 $c(x)$ 를 통해 화학적 유인물질 구배에 반응하여 나타나는 세포의 위치 변화를 표현한다. 본 논문에서, 주화성을 표현하기 위해 확산계면모델(diffuse interface model)을 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. M_0 는 재료상수를 나타내며 $M(c)$ 는 경계층 영역 밖에서 사라진다.⁽³²⁾ 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,⁽³³⁾ 주화성에 의한 세포 flux를 $J_c = M \beta \nabla \phi$ 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) F_d 는 화학적 전위(chemical potential) μ_0 와 $F_d = -\nabla \mu_0$ 의 관계이므로 확산에 의한 세포의 flux는 $J_d = -M \nabla \mu_0$ 로 표현할 수 있다. 따라서 세포의 전체 flux는 아래 식과 같이 표현할 수 있다.

$$\mathbf{J} = -M \nabla \mu_0 + M \beta \nabla \phi \quad (1)$$

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.⁽³⁴⁾

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

$f(c_1, c_2)$ 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.⁽³⁴⁾

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

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = -\nabla \cdot (-M \nabla \mu_0 + M \beta \nabla \phi) \quad (3)$$

바닥면 c_2 에 대해서는 $\partial c_2 / \partial t = 0$ 이므로 본 논문에서는 세포 c_1 에 관해서만 식을 유도하였다. 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.

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu) \quad (4)$$

$$\mu = (2c_1 + c_2 - 1)(2c_1^2 - 2c_1 + 2c_1c_2 - c_2 + 2c_2^2) - Ch_{11}^2 \nabla^2 c_1 - \frac{1}{2} Ch_{12}^2 \nabla^2 c_2 - \alpha \phi \quad (5)$$

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, $Ch = \sqrt{h_{11} / f_0} / L_c$, 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 구성 되어 있다. f_0 는 고정 상수이므로 세포의 움직임은 ϕ_0 와 β 의 값에 따라 달라진다. 따라서 매개 변수 α 를 사용하여 다양한 조건하에서의 세포의 주화성을 해석하는 것이 가능하다. 수치적 효율과 안정성을 높이기 위해 SBDF(semi backward difference formula)방법과 Fourier transform 을 적용하며 식 (24), (25)를 계산하였다.

3. 결과 및 토의 론

본 연구에서는 흡착형 세포인 백혈구를 고려하였으며, 이 세포는 챔버내의 화학적 유도물질로 인한 농도 구배에 반응하여 농도가 높은 방향으로 움직인다. 도메인의 크기는 $60 \times 240 \times 60$ 이며 세포의 직경은 40, 초기위치는 (30, 35, 5) 이다. 이는 특성길이가 $0.5 \mu\text{m}$ 이므로 직경 $20 \mu\text{m}$ 의 세포를 고려한 것과 같다. 본 연구에서는 도메인의 왼쪽 부분에 화학유도물질을 공급하였다. 따라서 도메인은 왼쪽 부분부터 오른쪽 부분까지 화학유도물질

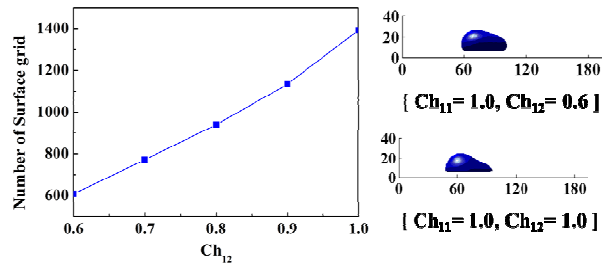


Fig. 2 The simulation results with different combinations of Cahn number

의 구배를 가진다. 이 때 α 는 3.5 이며 이 값은 실험에서 초기 화학유도물질의 농도가 12 ng/ml 인 경우와 같다. 세포의 변위를 추적하여 선형의 화학유도물질 구배 영역에 세포 위치할 경우의 세포 속도를 얻을 수 있었으며 화학유도물질의 농도가 12 ng/ml 일 때 백혈구의 속도는 약 $5.52 \mu\text{m}/\text{min}$ 로 계산되었다. 이는 실험을 통해 관찰된 백혈구의 이동속도와 유사한 결과를 보인다.^(5,11,12) 여기서 세포와 바닥면 그리고 세포와 바닥간의 접촉면에서의 경계 에너지(interface energy)는 모두 같다; $Ch_{11} = 1.0, Ch_{22} = 1.0, Ch_{12} = 1.0$. 만약 흡착형 세포를 고려하지 않을 경우, 세포는 표면 에너지를 최소화 시키기 위해 구형의 형태를 유지하고자 할 것이다. 그러나 흡착형 세포의 경우 바닥면과 접촉하는 면적이 생기고 이는 세포의 이동에 있어 중요한 역할을 하게 된다. 여기서 α 는 모두 3.5 이고 시간 $t = 30000$ 에서의 결과이다. 화학유도물질의 구배는 선형의 구배이다. 실험에서 보여진 바와 같이 세포는 바닥면 물질의 변화에 따라 흡착면적이 달라지게 된다.

본 연구에서 수행한 해석에서는 바닥면 물질의 변화를 그에 따른 경계 에너지의 변화로 간주하여 Ch_{11}, Ch_{12} 를 변화시켜 주었다. Fig. 2 는 Ch_{11} 가 1 일 때의 결과이며 그래프에 Ch_{12} 를 0.6 부터 1.0 까지 변화 시킨 결과를 나타내었다. 그림은 Ch_{12} 가 각각 0.6, 1.0 일 때의 결과이며 이에 따른 흡착면적 변화를 보여준다. 경계 에너지의 변화에 따라 세포와 바닥면의 경계지역에서의 흡착면적이 달라지게 되며 이는 시스템의 자유 에너지를 최소화 시키기 위해 흡착면적을 줄임으로써 표면 에너지를 감소 시키는 것으로 이해할 수 있다. 세포와 바닥면간의 경계 에너지가 작아질 경우 세포는 흡착 면적을 감소 시켜 표면 에너지를 줄이게 되며 이에 따라 세포의 이동 속도는 증가하는 양상을 보이게 된다.

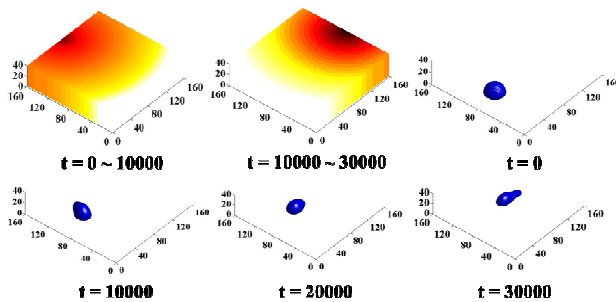


Fig. 3 Quick adaptation of the cell. Results represent a temporally changing gradient field. Cell migration is represented from 0 to 30000

세포의 이동에 있어 가장 중요한 특징은 외부 자극의 변화에 대해 감지를 하고 즉각적으로 운동 양상을 바꾼다는 것이다. 이러한 즉각적인 반응은 세포의 이동이 특정 방향으로 제한되지 않는다는 것을 의미하며 외부 자극에 반응하여 세포의 조직을 변형시킴으로써 이동방향을 수정하게 된다. Fig. 3 은 시간과 공간에 대해 변하는 원형의 화학유도 물질 구배가 주어진 경우의 세포의 움직임을 보여 준다. 해석을 통해 세포는 임의의 방향으로 자유롭게 이동할 수 있으며 시간에 따라 구배의 방향이 바뀔 경우 세포는 이를 인지하여 즉각적으로 반응하여 바뀐 구배 방향으로 이동하였다.

4. 결론

본 연구에서는 흡착형 세포인 백혈구 세포를 대상으로하여 경계 에너지를 고려한 3 차원 모델을 개발하여 세포의 이동성에 있어 경계 에너지의 변화가 미치는 영향을 연구하였다. 본 모델은 3 차원 영역을 고려하고 있어 기존의 1, 2 차원 모델에 비해 세포의 이동과정을 구체적으로 모사할 수 있으며 확산계면모델을 사용하여 확산과 주화성 그리고 세포의 표면에너지 메커니즘을 모두 고려하였다. 이 모델은 수치적으로 semi-implicit Fourier spectral 방법과 preconditioned biconjugate-gradient 방법에 의해 계산되었다. 본 연구를 통해 흡착형 세포를 대상으로 한 연구를 통해 세포의 이동에 있어 경계 에너지의 변화에 따른 세포와 바닥면과의 흡착면적 변화를 살펴보고 세포의 이동 속도와와의 관계를 확인하였으며 이에 따라 세포의 이동성을 향상시킬 수 있는 가능성을 제시하였다.

후 기

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant No. 2010-000431 and

No. 2010-0001913 funded by the Korean government (MEST) through Multi-phenomena CFD Engineering Research Center.

참고문헌

- (1) Berg, H. C. and Brown, D. A., 1972, "Chemotaxis in Escherichia coli Analysed by Three-Dimensional Tracking," *Nature*, Vol. 239, No. 5374, pp. 500~504.
- (2) Nelson, R. D., Quie, P. G. and Simmons, R. L., 1975, "Chemotaxis Under Agarose: A New and Simple Method for Measuring Chemotaxis and Spontaneous Migration of Human Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes," *J. Immunol.*, Vol. 115, pp. 1650~1656.
- (3) Adler, J., 1969, "Chemoreceptors in Bacteria," *Science*, Vol. 166, No. 3913, pp. 1588~1597.
- (4) Zigmond, S. H., 1977, "Ability of Polymorphonuclear Leukocytes to Orient in Gradients of Chemotactic Factors," *J. Cell Biol.*, Vol. 75, No. 2, pp. 606~616.
- (5) Jeon, N. L. et al., 2002, "Neutrophil Chemotaxis in Linear and Complex Gradients of Interleukin-8 Formed in a Microfabricated Device," *Nat. Biotechnol.*, Vol. 20, No. 8, pp. 826~830.
- (6) 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, No. 1, pp. 77~91.
- (7) Ford, R. M. et al., 1991, "Measurement of Bacterial Random Motility and Chemotaxis Coefficients .1. Stopped-Flow Diffusion Chamber Assay," *Biotechnol. Bioeng.*, Vol. 37, No. 7, pp. 647~660.
- (8) Lewus, P. and Ford, R. M., 2001, "Quantification of Random Motility and Chemotaxis Bacterial Transport Coefficients Using Individual-Cell and Population-Scale Assays," *Biotechnol. Bioeng.*, Vol. 75, No. 3, pp. 292~304.
- (9) Berg, H., 1971, "How to Track Bacteria," *Review of Scientific Instruments*, Vol. 42, No. 6, pp. 868.
- (10) 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. Chip*, Vol. 6, No. 3, pp. 381~388.
- (11) Frevert, C. W. et al., 2006, "Measurement of Cell Migration in Response to an Evolving Radial Chemokine Gradient Triggered by a Microvalve," *Lab Chip*, Vol. 6, No. 7, pp. 849~856.
- (12) Tharp, W. G. et al., 2006, "Neutrophil Chemorepulsion in Defined Interleukin-8 Gradients in Vitro and in Vivo," *J. Leukocyte Biol.*, Vol. 79, No. 3, pp. 539~554.
- (13) Weiner, O. D. et al., 1999, "Spatial Control of Actin Polymerization During Neutrophil Chemotaxis," *Nat. Cell Biol.*, Vol. 1, No. 2, pp. 75~81.
- (14) Zhou, Y. et al., 2004, "Biomaterial Surface-Dependent Neutrophil Mobility," *J. Biomed. Mater. Res. A*, Vol. 69A, No. 4, pp. 611~620.
- (15) Balaban, N. Q. et al., 2001, "Force and Focal

- Adhesion Assembly: A Close Relationship Studied Using Elastic Micropatterned Substrates," *Nature Cell Biology*, Vol. 3, No. 5, pp. 466~472.
- (16) Keller, E. F., 1971, "Model for Chemotaxis," *J. Theor. Biol.*, Vol. 30, No. 2, pp. 225~234.
- (17) 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," *B. Math. Biol.*, Vol. 53, No. 5, pp. 721~749.
- (18) Lapidus, R. I. and Schiller, R., 1976, "Model for the Chemotactic Response of a Bacterial Population," *Biophys. J.*, Vol. 16, No. 7, pp. 779~789.
- (19) Painter, K. J. and Sherratt, J. A., 2003, "Modelling the Movement of Interacting Cell Populations," *J. Theor. Biol.*, Vol. 225, No. 3, pp. 327~339.
- (20) Rivero, M. A., 1989, "Transport Models for Chemotactic Cell-Populations Based on Individual Cell Behavior," *Chem. Eng. Sci.*, Vol. 44, No. 12, pp. 2881~2897.
- (21) Jabbarzadeh, E. and Abrams, C. F., 2005, "Chemotaxis and Random Motility in Unsteady Chemoattractant Fields: a Computational Study," *J. Theor. Biol.*, Vol. 235, No. 2, pp. 221~232.
- (22) Stokes, C. L., Lauffenburger, D. A. and Williams, S. K., 1991, "Migration of Individual Microvessel Endothelial-Cells - Stochastic-Model and Parameter Measurement," *J. Cell Sci.*, Vol. 99, pp. 419~430.
- (23) Song, J. and Kim, D., 2010, "Three-Dimensional Chemotaxis Model for a Crawling Neutrophil," *Physical Review E*, Vol. 82, No. 5, pp. 051902.
- (24) Linan, Z., Song, J. and Kim, D., 2010, "A Study on Cancer-Cell Invasion Based on Multi-Physics Analysis Technology," *Biochip Journal*, Vol. 4, No. 2, pp. 161~165.
- (25) Song, J. and Kim, D., 2010, "Development of Three-Dimensional Haptotaxis Model for Single Crawling Cell," *Biochip Journal*, Vol. 4, No. 3, pp. 184~188.
- (26) Song, J. H. and Kim, D., 2009, "Three-Dimensional Chemotaxis Model for a Single Bacterium," *J. Comput. Theor. Nanos.*, Vol. 6, No. 7, pp. 1687~1693.
- (27) Kim, D. and Lu, W., 2004, "Self-Organized Nanostructures in Multi-Phase Epilayers," *Nanotechnology*, Vol. 15, No. 5, pp. 667~674.
- (28) Kim, D. and Lu, W., 2006, "Creep Flow, Diffusion, and Electromigration in Small Scale Interconnects," *J. Mech. Phys. Solids*, Vol. 54, No. 12, pp. 2554~2568.
- (29) Kim, D. and Lu, W., 2006, "Three-Dimensional Model of Electrostatically Induced Pattern Formation in Thin Polymer Films," *Phys. Rev. B*, Vol. 73, No. 3, pp. 035206.
- (30) Lu, W. and Kim, D., 2005, "Engineering Nanophase Self-Assembly with Elastic Field," *Acta Mater.*, Vol. 53, No. 13, pp. 3689~3694.
- (31) Lu, W. and Kim, D., 2004, "Patterning Nanoscale Structures by Surface Chemistry," *Nano Lett.*, Vol. 4, No. 2, pp. 313~316.
- (32) Karma, A. and Rappel, W. J., 1998, "Quantitative Phase-Field Modeling of Dendritic Growth in Two and Three Dimensions," *Phys. Rev. E*, Vol. 57, No. 4, pp. 4323~4349.
- (33) Alber, M. et al., 2006, "Multiscale Dynamics of Biological Cells with Chemotactic Interactions: From a Discrete Stochastic Model to a Continuous Description," *Phys. Rev. E*, Vol. 73, No. 5, pp. 051901.
- (34) Cahn, J. W., 1958, "Free Energy of a Nonuniform System .I. Interfacial Free Energy," *J. Chem. Phys.*, Vol. 28, No. 2, pp. 258~267.