DOI: 10.3745/KIPSTB.2010.17B.1.79

토폴로지를 반영한 단백질 반점 자동 정합

Ankhbayar Yukhuu[†] · 이 정 배[††] · 황 영 섭[†††]

요 약

두 개의 이차원 단백질 전기영동 영상에서 한쪽 영상의 각 반점이 다른 영상의 어느 반점과 일치하는 지 알아내는 일은 단백질의 생성과 소멸, 변이 등을 알 수 있게 하는 중요한 일이다. 단백질 반점은 주로 2차원 전기영동에 의해 분리된다. 이 과정은 조직의 상태, 실험 조건 등에 따라 같은 단백질이라도 그 위치가 조금씩 다르게 된다. 각 반점을 정합하여 보면 균일하지 않은 비선형 변환 관계를 이룬다. 그러나 국지적으로 보면 반점 사이의 토폴로지가 유지되는 것을 볼 수 있다. 본 연구는 이러한 토폴로지의 유지에 착안하여 반점끼리 정합하는 방법을 제안한다. 토폴로지의 유사성을 비교하기 위하여 이웃한 반점과의 거리와 각도를 비교하였다. 실험을 통하여 제안한 방법이 우수함을 보였다.

키워드 : 반점 정합, 단백질, 토폴로지, 전기영동

Automatic Matching of Protein Spots by Reflecting Their Topology

Ankhbayar Yukhuu[†] · Jeong-Bae Lee[††] · Young-Sup Hwang[†††]

ABSTRACT

Matching spots between two sets of 2-dimensional electrophoresis can make it possible to find out the generation, extinction and change of proteins. Generally protein spots are separated by 2-dimensional electrophoresis. This process makes the position of the same protein spot a little different according to the status of the tissue or the experimental environment. Matching the spots shows that the relation of spots is non-uniform and non-linear transformation. However we can also find that the local relation preserves the topology. This study proposes a matching method motivated by the preservation of the topology. To compare the similarity of the topology, we compared the distance and the angle between neighbour spots. Experimental result shows that the proposed method is effective.

Keywords : Spot Matching, Protein, Topology, Electrophoresis

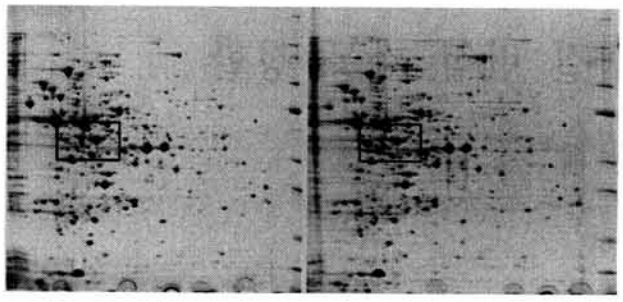
1. 서 론

단백질 연구의 첫 단계는 단백질을 분리하는 것이다. 그 후에 분리한 단백질이 무엇인지를 밝히고, 이어서 그 효과를 결정한다. 세포나 조직에서 단백질을 분리하는 방법으로 2차원 젤 전기영동을 이용한다[1, 2, 25]. 이 방법은 단백질의 두 가지 독립적인 특성인 질량과 전하량을 이용한다[3]. 즉, 질량을 이용하여 수직방향으로 분리하고, 전하량을 이용하여 수평방향으로 단백질을 분리한다. 이 방법을 이용하여 한 번의 분석으로 약 수 백에서 수 천 개의 서로 다른 단백질을 분리할 수 있다. 분리된 단백질은 염료나 은 화합물 등으로 착색시켜서 눈으로 구별할 수 있게 한다[4, 5].

단백질 연구의 중요 문제 중 하나는 전체 분석과정의 자동화가 덜 되었다는 점이다. 예를 들어 두 2차원 젤 영상을 비교 분석하는 과정의 자동화가 부족하다. 젤 영상을 비교하면 연구 중인 조직에 어떤 단백질의 유무의 효과에 대한 중요한 정보를 얻을 수 있다. 예를 들어, 건강한 사람과 환자의 차이를 조사하기 위하여 두 그룹에서 추출한 샘플을 비교하면 그 질병과 관련된 단백질을 알아낼 가능성이 있다. 건강한 사람과 환자의 조직을 단백질차원에서 비교하면 진단 표지로 사용할 수 있는 단백질을 찾을 수도 있고, 약의 질병에 대한 약효나 독성을 평가할 수도 있고, 질병 치료를 위하여 적절한 약을 설계할 수도 있게 된다[6, 7].

이차원 젤 영상의 분석을 위하여 많은 소프트웨어 패키지가 있지만 대부분 사용자가 직접 조작해야 하는 부분이 아직 남아 있다[8]. 이는 전체 분석과정의 주요한 병목지점이 된다. 소프트웨어가 자동으로 젤 영상을 분석하면 사용자가 잘못된 부분을 수동으로 교정하고 다시 소프트웨어를 실행

※ 이 논문은 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2006-311-D00833).
† 준 회 원 : 선문대학교 컴퓨터공학과 박사과정
†† 종신회원 : 선문대학교 컴퓨터공학과 교수
††† 종신회원 : 선문대학교 컴퓨터공학과 부교수
논문접수 : 2009년 3월 5일
수 정 일 : 1차 2009년 8월 6일, 2차 2009년 10월 12일
심사완료 : 2009년 10월 19일



(그림 1) 같은 조직에서 추출한 두 젤 영상

하는 과정을 반복한다. 이러한 사람의 개입은 영상 분석이 일정하지 않게 하고 한쪽으로 치우치게 하는 결과를 낳는다. 한편 완전 자동화된 분석은 반점 탐지, 정합과 분리에서 오류가 발생하는 경향이 있다[9].

비교 연구를 하려면 두 젤 영상에 있는 반점의 정합이 필요하며, 반점 정합은 젤 영상분석의 중심 문제이다[10, 22-24]. 반점 정합을 통하여 단백질 발현 단계의 차이점을 알아낼 수 있다. 즉, 한 영상에서만 발견되는 새로운 단백질을 발견할 수 있다. 반점 정합은 표준 젤 영상에 있는 알고 있는 반점과 새로 입력한 젤 영상의 반점과의 일치를 결정하는 것이다. 반점 정합을 위하여 반점 대신 대부분 반점의 중심점을 이용하여 정합을 한다. 결국 두 점 집합의 정합으로 문제를 해결한다. 두 젤 영상을 비교하여 보면 여러 차이점을 발견할 수 있다. 그 원인은 샘플의 준비과정, 실험조건, 실험하는 동안의 물리적 또는 화학적 진행과정의 차이에서 발생할 수 있다. 그 결과 반점의 위치가 변화되고, 밝기도 변하며, 다른 반점과 겹쳐지기도 하며, 아예 없어지는 경우도 있다. 젤 영상의 배경의 밝기도 일정하지 않고, 노이즈도 많이 발생하여 반점 정합을 어렵게 한다. (그림 1)에 두 젤 영상을 보였다. 사각형 부분을 잘 살펴보면 서로 다른 차이점을 발견할 수 있다.

반점 정합에 관한 기존 연구는 사용자가 직접 몇 개의 정합 쌍을 지정하거나[11-13], 일정한 크기의 비선형 변환이 되었다고 가정하였다[14]. 제안하는 방법은 사용자의 개입이 필요 없으며, 실제 젤 영상에서 발생하는 다양한 변환을 잘 처리할 수 있다. 기본 아이디어는 정합될 반점이 정합하는 반점의 주변에 있으며, 주변 반점과의 토폴로지가 크게 변하지 않는다는 점에서 나왔다. 이를 반영하는 유사도를 정하여 정합한 결과 기존 방법보다 나은 결과를 얻었다.

2. 관련연구

초창기 반점 정합 방법은 처음에 여러 개의 반점 쌍을 사용자가 지정하도록 하였다[11]. 지정된 반점 쌍을 기준으로 나머지 반점을 정합해 나가는 방식이다. 사용자의 과도한 작업이 필요하여 쉽게 피로하게 되는 단점이 있었다. 사용자의 기준점(landmark points)을 이용한 구분 양선형 사상(piecewise bilinear mapping)은 가장 널리 사용하는 변형기법이다[12, 13]. Garrels는 사용자가 지정한 기준 반점을 이용하는 알고리즘을 개발하였다[15]. 지정된 반점이 초기 정합으로 사용되고, 다음 정합은 가장 좋은 정합을 보인 이웃 반점으로 정하였다. 새로 찾은 반점을 기준점으로 다시 정하고, 처음처럼 다시 반복하여 정합을 해 나간다. CAROL 시스템은 시스템의 정합 결과를 사용자가 검사하고 수정할 수 있게 하였다[14, 16]. 수정된 정합을 기준점으로 삼아 정합을 다시 수행해 나간다. 사용자가 지정한 기준점을 이용하여 두 영상의 변화된 정도를 계산하여 영상을 변형하고 두 영상을 겹쳐 본 후, 가장 가까운 반점으로 정합하는 방식도 제안되었다[17]. 기준점을 중심으로 상대적인 이웃인가를 비교하여 정합하는 방법도 제시되었다[18].

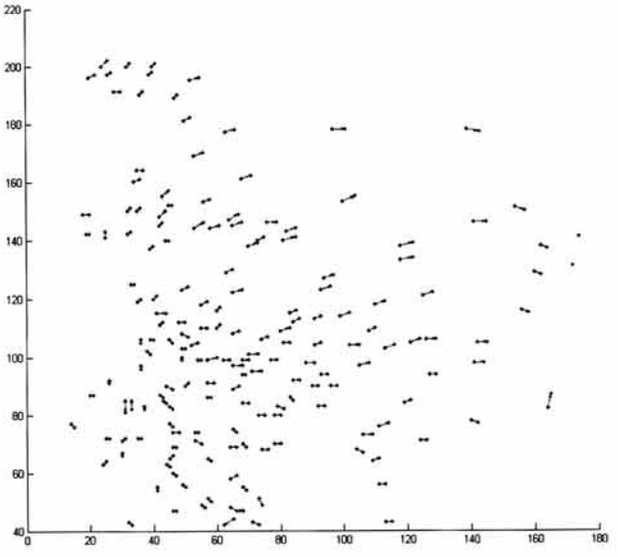
지금까지 설명한 대부분의 알고리즘이 사용자가 지정하는 기준 반점이 필요하다. 이런 방식은 젤 영상 분석을 위한 상용 소프트웨어에도 사용되었다. 그런데 사람이 수동으로 기준점을 정하는 일은 많은 시간이 걸리고, 사람을 피곤하게 하며, 오류의 가능성도 있어서 전체 분석과정의 병목점이 된다. 이를 해결하기 위하여 기준 반점을 자동으로 추출하는 방법에 대한 연구도 진행되었다[19]. 추출한 기준점을 상용 소프트웨어의 기준점으로 입력하여 정합을 한다.

우리는 사용자가 기준 반점을 지정할 필요도 없고, 상용 소프트웨어가 필요 없으며 상용 소프트웨어처럼 여러 단계의 정합과정을 거치지 않는 자동 정합 방법을 연구하였다. 정합을 하기 위한 대상인 반점을 추출하는 과정은 또 하나의 연구과제이며 상용 소프트웨어나 공개 소프트웨어로 어느 정도 정확히 추출할 수 있다. 이 연구는 반점이 추출된 상태에서 두 젤 영상을 어떻게 정합하는 가에 대한 연구이다.

두 젤 영상의 동일한 단백질은 전하량과 질량이 같으므로 같은 위치에 있어야 한다. 그러나 현실의 실험 결과는 이론적인 위치와 다른 위치에 나타나게 된다. 또한 같은 조직이더라도 정상인과 환자의 단백질은 다를 수 있다. 같은 조직에서 만든 두 젤 영상을 (그림 1)에 보였다. 사각형으로 표시한 부분을 비교하여 보면 다른 점을 발견할 수 있다. (그림 1)에서 추출한 반점의 중심점을 한 평면에 표시하면 (그림 2)와 같다. (그림 2)를 보면 서로 정합되는 반점이 균일한 변환이 아님을 알 수 있다.

이러한 비선형 변환된 반점을 정합하기 위하여 각 점의 스케일 변화와 회전을 계산하는 방법이 제안되었다[14]. 이 방법은 모든 점이 균일하게 비선형 변환되었다고 가정하였다. 지문인식의 특징점처럼 균일한 비선형 변환에 효과적이지만 젤 영상처럼 균일하지 않은 비선형 변환은 처리하기 어렵다. Tatsuya Akutsu는 균일하지 않은 비선형 변환된 점집합의 정합이 NP-hard임을 보이고 정합을 위한 휴리스틱 알고리즘을 제안하였다[17]. 제안한 방법은 거리만을 활용하였으나 본 연구는 거리와 각도를 동시에 고려하여 토폴로지의 유지에 따른 정합을 시도한 점이 다르다.

토폴로지를 고려하는 한 방법으로 Delaunay 삼각화를 이용한 방법이 제시되었다[20]. Delaunay 삼각형이 점집합의 토폴로지를 잘 표현하지만 각 정점을 정합하기 위하여 연결점 사이의 에너지를 정의한 후, 에너지의 최소점을 구하는



(그림 2) 두 반점 집합의 정합

과정에 시간이 많이 걸리는 단점이 있다. 본 연구는 토폴로지의 유사성을 비교하기 위하여 이웃한 반점까지의 거리와 각도를 계산하여 정합하는 방법을 제안한다.

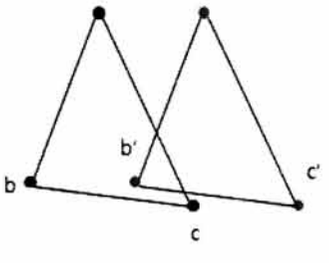
3. 단백질 반점 정합

3.1 점 집합 정합

이차원 전기영동 영상의 각 단백질 반점은 젤 영상 좌표의 중심점이 가장 중요한 특징이다. 이차원 젤 영상에서 단백질 반점을 정합하는 일은 반점의 중심점을 정합하는 일로 볼 수 있다[19]. 물론 반점의 직경이나 밝기, 형태 등을 정합하는 과정에서 활용할 수 있다. 우리는 반점 정합 실험을 위하여 젤 영상에서 반점을 추출하고, 추출한 반점의 중심점의 좌표를 이용하여 반점을 정합하고자 한다.

두 젤 영상에서 추출한 반점의 집합을 각각 P, Q라 하자. P에 있는 원소를 Q에 있는 원소와 정합한다. 이 때 1:1 사상이 아닐 수 있다. 즉, P에 있는 원소 중 일부는 Q에 있는 원소와 정합되지 않을 수 있다.

(그림 2)를 자세히 살펴보면 대부분 가장 가까운 거리에 있는 반점이 서로 일치함을 알 수 있다. 그러나 사각형으로 표시한 부분의 가운데 점은 가장 가까운 점을 정합하면 안 되고 이웃 반점과의 토폴로지를 고려해야 올바른 정합을 할 수 있음을 알 수 있다. 즉, (그림 3)에서 단순한 거리로 정합하면 점 c와 정합되는 점이 b'이지만, 토폴로지를 고려하면 c'이 되어야 한다.



(그림 3) 토폴로지를 고려한 정합

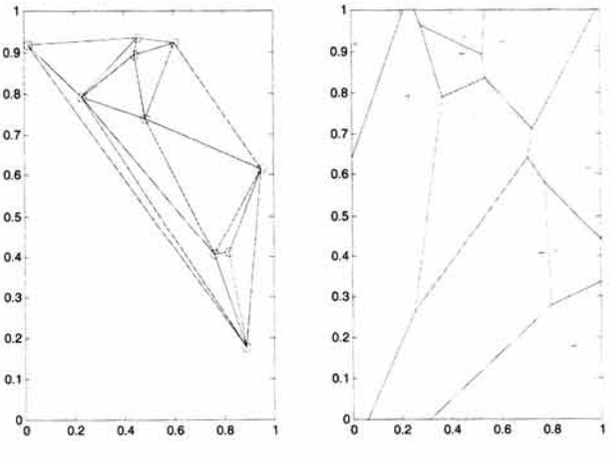
3.2 반점 정합

두 젤 영상에서 추출한 반점의 집합을 각각 $P = \{p_1, \cdots, p_m\}$, $Q = \{q_1, \cdots, q_n\}$이라 하자. 반점을 정합하는 것은 정합쌍의 집합 $M = \{(p_{i1}, q_{j1}), \cdots, (p_{il}, q_{jl})\}$을 찾는 것이다. ($m \neq n$, $l \leq m$ 또는 $l \leq n$)

3.3 반점의 이웃

토폴로지를 고려한 이웃을 찾으려면 Delaunay 삼각형을 찾는 것이 효과적이다[2, 20]. Delaunay 삼각화는 Voronoi 도형이라 불리는 특정 다각형으로 평면을 분할하는 방법이다. Voronoi 도형은 내부에 점 하나만을 가지며 겹치지 않게 평면을 다각형으로 분할한다. Voronoi 도형에 있는 다각형 내부의 각 점은 다른 어떤 점보다 다각형이 포함하는 점과 가깝다. Delaunay 삼각형은 Voronoi 도형의 planar표현이다. (그림 4)에 주어진 점에 대한 Delaunay 삼각형과 Voronoi 도형으로 보였다. 점 a와 b가 연결되려면 a와 b를 지나는 원이 다른 점을 지나지 않으며 원 안에 다른 점이 포함되지 않아야 한다. 이런 방식으로 구성된 삼각형의 각 모서리는 자연스런 이웃끼리 연결되게 된다. 그 결과 Delaunay 삼각화는 주어진 점집합에 대한 순서 정보를 생성하게 된다.

반점을 정합할 때, 서로 유사한 모양 즉 토폴로지가 같은 이웃한 반점과의 관계를 고려해야 하므로 우리는 반점의 이웃을 Delaunay 삼각화를 통하여 구한 순서대로 정하여 비교한다.



(그림 4) Delaunay 삼각형과 Voronoi 도형

3.4 정합 후보

점 p_i의 이웃 $Nh_p(p_i) = \{p_k | \overline{p_i p_k} < \theta\}$, $i \neq k$이다. 마찬가지로 점 q_j의 이웃은 $Nh_q(q_j) = \{q_k | \overline{q_j q_k} < \theta\}$이다. 여기서 θ는 이웃과의 거리에 대한 제한값이며 Delaunay 삼각화를 통하여 구한 순서로 원소를 나열한다. 우리는 점 p_i에 정합되는 반점이 $Nh_q(p_i) = \{q_k | \overline{p_i q_k} < \theta\}$에 있다고 가정한다. θ를 조

절하면 모든 경우를 만족시킬 수 있으나 전체적으로 정합되는 반점의 수가 줄어들 수 있고, 계산 시간도 많이 걸리게 된다. $Nh_q(p_i)$는 서로 다른 집합에 대하여 조사하는 것이므로 단순히 점 p_i와의 거리만 고려하여 후보를 정한다.

3.5 반점 사이 거리의 비율과 각도의 차이

토폴로지를 고려하여 정합하려면 이웃한 반점과의 거리와 각도가 비슷해야 한다. 점 p_i의 정합후보인 $Nh_q(p_i)$에 있는 모든 점 q_j에 대하여 길이 유사도 S_d를 다음과 같이 정의한다.

$$S_d(p_i,q_j)=\frac{1}{N_j}\sum_{k=1}^{N_j}d_k$$

$$d_k=\begin{cases}1-\dfrac{\overline{q_jq_{q_k}}}{\overline{p_ip_{p_k}}}, & \overline{p_ip_{p_k}}>\overline{q_jq_{q_k}}\\ 1-\dfrac{\overline{p_ip_{p_k}}}{\overline{q_jq_{q_k}}}, & \overline{p_ip_{p_k}}<\overline{q_jq_{q_k}}\end{cases}$$

$$N_j=|Nh_q(p_i)|$$

$$p_{p_k}\in Nh_p(p_i),\ q_{q_k}\in Nh_q(q_j)$$

$0\le d_k\le 1$이고, 두 벡터의 길이가 같을 때 최소가 되므로 S_d가 최소가 되는 점이 유력한 정합 후보가 된다.

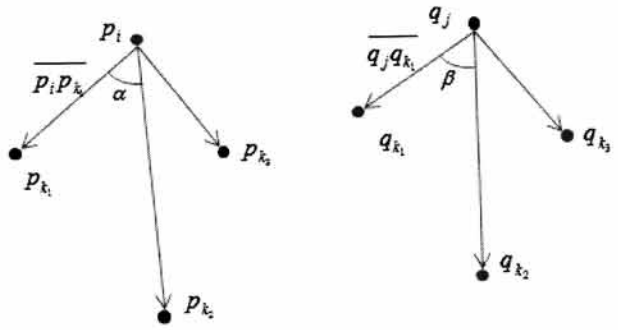
점 p_i의 정합후보인 $Nh_q(p_i)$에 있는 모든 점 q_j에 대하여 각도 유사도 S_a를 다음과 같이 정의한다.

$$S_a(p_i,q_j)=\frac{1}{N_j-1}\sum_{k=1}^{N_j-1}\frac{1}{\pi}\left|\cos^{-1}\frac{\overrightarrow{p_ip_{p_k}}\bullet\overrightarrow{p_ip_{p_{k+1}}}}{\|\overrightarrow{p_ip_{p_k}}\|\,\|\overrightarrow{p_ip_{p_{k+1}}}\|}-\cos^{-1}\frac{\overrightarrow{q_jq_{q_k}}\bullet\overrightarrow{q_jq_{q_{k+1}}}}{\|\overrightarrow{q_jq_{q_k}}\|\,\|\overrightarrow{q_jq_{q_{k+1}}}\|}\right|$$

$$N_j=|Nh_q(p_i)|$$

$$p_{p_k}\in Nh_p(p_i),\ q_{q_k}\in Nh_q(q_j)$$

S_a 값이 작을수록 토폴로지가 유사하다고 할 수 있다.



(그림 5) 반점 사이의 거리와 각도

3.6 정합 알고리즘

주어진 반점 집합에 대하여 토폴로지를 고려하여 정합하는 알고리즘은 다음과 같다.

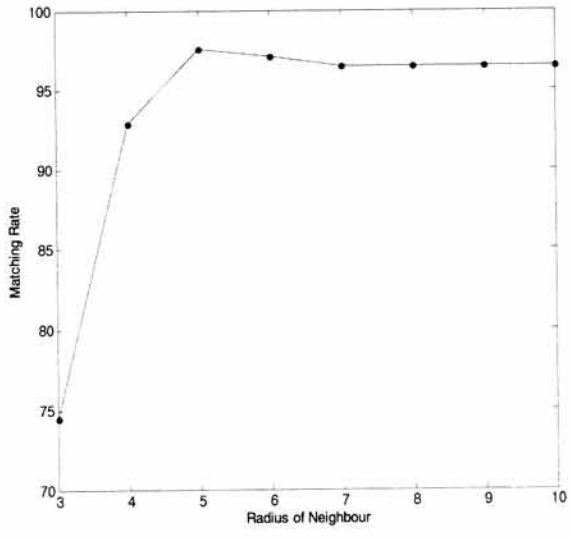
입력: (x, y) 좌표로 주어지는 두 점 집합 P, Q
출력: 정합된 반점 쌍 (p_i, q_i), $p_i\in P$, $q_i\in Q$의 집합 M
변수: 거리 제한 값 θ, S_d와 S_a에 대한 가중치 a

1. 집합 P, Q 각각에 대하여 Delaunay 삼각형을 구한다.
2. 집합 P, Q의 각 점에 대하여 Delaunay 삼각형의 순서를 유지한 이웃 $Nh_p(p_i)=\{p_k|\overline{p_ip_k}<\theta\}$, $Nh_q(q_j)=\{q_k|\overline{q_jq_k}<\theta\}$을 구한다.
3. 집합 P의 각 점에 대하여 정합 후보 $Nh_q(p_i)=\{q_k|\overline{p_iq_k}<\theta\}$를 구한다.
4. 집합 P의 각 점 p_i에 대하여
   4.1 정합 후보 $Nh_q(p_i)$의 각 점 $q_k(i)$에 대하여
      4.1.1 S_d, S_a를 계산한다.
      4.1.2 S_d, S_a가 최소인 점 d, a를 각각 찾는다.
      4.1.3 $d = a$이면 정합결과를 d로 한다.
      4.1.4 $d \neq a$이면 $S_d* < aS_a*$이면 d를,
         반대의 경우 a를 정합결과로 한다.
         S_d*, S_a*는 각각 최소값을 표시한다.

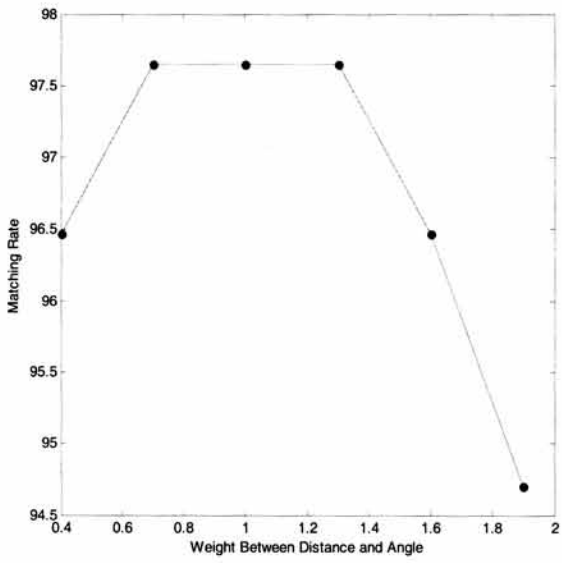
4. 실 험

(그림 1)에서 추출한 반점 집합에 대하여 제안한 알고리즘으로 실험하였다. (그림 1)의 단백질 반점 영상은 연세대학교 프로테옴 연구센터(YPRC)에서 입수하였다. 추출한 반점의 수는 170개이며, 실제 서로 정합되는 결과는 (그림 2)에 있다. 거리와 각도에 대한 가중치를 1.0으로 하였을 때, 이웃과의 거리에 대한 제한값 즉 이웃 반경에 대한 정합률의 변화를 (그림 6)에 나타내었다.

반경이 너무 작으면 고려해야 할 이웃의 수가 적어져 정합률이 떨어지고, 크면 일정한 값에 수렴하였다. 정합률이 가장 큰 5.0에 고정하고, 거리의 비율과 각도의 차이에 대한 가중치를 변화시킨 결과를 (그림 7)에 보였다. 거리의 비율과 각도의 비율을 0과 1사이의 값으로 만들었으므로 1.0 부근에서 가장 좋은 정합률을 보였다.



(그림 6) 이웃 반경의 변화에 따른 정합률의 변화



(그림 7) 가중치 변화에 따른 정합률의 변화

제안한 알고리즘의 성능을 알아보기 위하여 단순한 최소 거리로 정합하는 방법과 제안한 방법과의 비교 실험을 수행하였다. 최소 거리 정합 방법은 주어진 반점과 가장 가까운 거리에 있는 다른 영상의 반점을 정합 결과로 하는 방법이다. 실험 결과 최소 거리 정합은 89.4%의 성공률을 보였고, 제안한 방법은 97.6%의 우수한 성능을 보였다.

상용 소프트웨어인 DECODON사의 Delta2D 평가판을 이용하여 제안한 방법과의 비교 실험을 하였다[21]. Delta2D는 2차원 젤 영상을 화면에 보여주고, 반점을 추출하여 정합하고 주석을 달 수 있게 해 준다. Delta2D는 젤 영상들을 그룹화 하여 프로젝트를 만들고, 영상의 변형을 계산하여 변환한다. 영상 정합과정을 통해 발현 프로파일을 만든다. 발현 프로파일을 통계적으로 분석하고, 보고서를 만드는 등 다양한 작업을 할 수 있다. 우리는 Delta2D의 자동 정합기능을 이용하여 정합하도록 하였다. Delta2D는 주어진 영상에 대해 602개의 반점을 추출하여 그 중에서 99개를 자동 정합하였다. 602개 반점 중에 제안한 방법의 실험에 사용한 반점은 113개이다. Delta2D는 자동뿐만 아니라 수동으로 반점을 지정하거나 삭제할 수 있는 기능을 가지고 있다. 수동으로 실험에 사용한 170개의 반점을 지정하면 100%정합을 수행하나, 자동으로 수행하면 170개 중에 113개를 추출하여 그 중 99개만 정합하였다. 여기서 총 602개의 반점 중에서 정합한 99개는 실험에 사용한 170개에 모두 포함된다. Delta2D의 자동 정합률은 약 88%(99/113) 정도 이다. 추출한 602개 반점이 모두 쓸모 있는 것이 아니므로 정합률이 낮게 나오는데 역할을 하였을 것이다.

〈표 1〉 최소 거리 정합법과 제안한 방법과의 비교

방법	반점 수	올바른 정합 수	틀린 정합 수	정합률
최소 거리 정합	170	152	18	89.4
제안한 방법	170	166	4	97.6

5. 결 론

이차원 전기영동 영상에 있는 단백질 반점 집합이 두 개 주어졌을 때, 각 반점이 어느 반점과 일치하는 지는 프로테오믹스에서 매우 중요한 역할을 한다. 그런데 각 단백질 반점이 이차원 전기영동 과정에서 똑 같은 위치로 가지 못하므로 영상에 있는 반점이 어느 반점과 일치하는 지 알아내기가 어렵다. 각 반점의 위치는 이웃한 반점과의 형태를 유지하면서 위치가 달라지는 비선형 변환이다. 이 문제를 풀기 위하여 토폴로지를 유지하면서 비선형 변환이 일어난 점집합 사이의 정합을 위한 알고리즘을 제시하였다. 토폴로지가 유지된다면 정합되는 길이의 비율이 비슷하고, 각도의 차이가 작다는 점에 착안하여 이를 계산하여 정합하도록 하였다. 실험결과 170개의 반점에 대해 97.6%의 정합률을 보여 제안한 방법의 우수함을 알 수 있었다.

제안한 알고리즘은 이웃 반경과 가중치를 결정해야 한다. 이웃 반경은 주변 반점의 형태를 고려하기 위하여 반경 내의 반점에 대해서 고려하도록 결정하는 값이다. 이웃 반경은 영상의 크기와 해상도, 반점의 밀도에 따라 달라져야 한다. 영상의 해상도를 일정하게 하고, 반점 사이의 평균 거리를 계산하여 정하는 방법도 있겠으나 시간이 걸리고, 단순한 평균 거리가 최적이 아닐 수 있으므로 이에 대한 가중치를 다시 계산하는 불편함이 있다. 가중치는 이웃 반점에 대한 거리 비율과 각도의 차이에 대한 가중치이다. 거리가 일정한 영상은 거리의 비율에 가중치를 더 크게 하고, 각도의 비율이 일정한 영상은 각도의 차에 대한 가중치를 더 크게 하면 더 높은 정합률을 얻을 수 있다. 따라서 이웃 반경과 가중치는 주어진 영상에 따라 변하게 마련이다. 어떤 영상 집합이 주어졌을 때 적절한 이웃 반경과 가중치를 구하는 방법을 연구하면 제안한 방법이 더 쉽게 적용할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

[1] P.H.O'Farell, "High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins," *Biological Chemestry,* Vol.250, pp.4007-4021, 1975.

[2] 김영호, 원용관, "2차원 젤 전기영동 디지털 영상의 단백질 반점 분리 및 포인트 매칭 기술의 고찰", 전자통신기술연구소논문지, 제27권 1호, pp.86-93, 2004. 12.

[3] R.Westermeier. *Electrophoresis in Practice: A guide to theory and practice.* 1993.

[4] J.E. Celis, P.Gromov, "Two dimensional protein electrophoresis: can it be perfected?" *Biotechnology* Vol.10, pp.16-21. 1999.

[5] J.L Harry, M.R Wilkins, B.R Herbert, "Proteomics: capacity versus utility," *Electrophoresis* Vol.21, pp.1071-1081, 2000.

[6] D.S Young, R.P Tracy, "Clinical applications of two-dimensional electrophoresis," *Chromatography* Vol.698, pp.163-179, 1995.

[7] L.R Bandara, S. Kennedy. "Toxicoproteomics- a new preclinical tool," *Drug Discovery Today*, Vol.7, pp.411-418, 2002.

[8] P. F. Lemkin and L. E. Lipkin, "GELLAB: A Computer System for 2D Gel Electrophoresis Analysis II. Pairing

Spots," *Computers and Biomedical Research*, Vol.14, pp.355-380, 1981.
[9] Brittan N. Clark, Howard B. Gutstein, "The myth of automated, high-throughput two-dimensional gel analysis," *Proteomics*, Vol.8 pp.1-7, 2008.
[10] Z. Smilansky, "Automatic registration for images of two dimensional protein gels," *Electrophoresis*, Vol.22, pp.1616-1626, 2001.
[11] S. Veeser, M. J. Dunn, G. Yang, "Multiresolution image registration for two-dimensional gel electrophoresis," *Proteomics*, Vol.1, pp.856-870, 2001.
[12] J. Salmi, T. Aittokallio, J. Westerholm, M. Griese, A. Rosengren, T. A. Nyman, R. Lahesmaa, and O. Nevalainen, "Hierarchical grid transformation for image warping in the analysis of two dimensional electrophoresis gels," *Proteomics*, Vol.2, pp.1504-1515, 2002.
[13] Garrels, J., "The QUEST system for quantitative analysis of two-dimensional gels," *J. Biol. Chem.*, Vol.264, No.9, pp.5269-5282, 1989.
[14] Shih-Hsu Chang, Fang-Hsuan Cheng, Wen-Hsing Hsu, and Guo-Zua Wu, "Fast Algorithm for Point Pattern Matching: Invariant to Translations, Rotations and Scale Change," *Pattern Recognition*, Vol.30, No.2, pp.311-320, 1997.
[15] K. Pleiβner, F. Hoffmann, K. Kriegel, C. Wenk, S.Wegner, A. Sahlstr'om, H. Oswald, H. Alt, and E. Fleck, "An alternative approach to deal with geometric uncertainties in computer analysis of two-dimensional electrophoresis gels," *Electrophoresis*, Vol.21, pp.2637-2640, 1999.
[16] Thitiwan Srinark and Chandra Kambhamettu, "An image analysis suite for spot detection and spot matching in two-dimensional electrophoresis gels," *Electrophoresis*, Vol.29, pp.706-715, 2008.
[17] Tatsuya Akutsu, Kyotetsu Kanaya and Akira Ohyama, "Point matching under non-uniform distortions," *Discrete Applied Mathematics*, Vol.127, pp.5-21, 2003.
[18] J. Panek and J. Vohradsky, "Point pattern matching in the analysis of two-dimensional gel matching in the analysis of two-dimensional gel electropherograms," *electrophoresis*, Vol.20, pp.3483-3401, 1999.
[19] Jung Eun Shim and Won Suk Lee, "A landmark extraction method for protein 2DE gel images based on multi-dimensional clustering," *Artificial Intelligence in Medicine*, Vol.35, pp.157-170, 2005.
[20] H. Ogawa, "labeled Point Pattern Matching by Delaunay Triangulation and Maximal Cliques," *Pattern Recognition*, 1986.
[21] http://www.decodon.com/Solutions/Delta2D.html
[22] 유호 아호바야, 황석형, 황영섭, "홉필드 신경망을 이용한 젤 영상 정합", 한국정보처리학회논문지B, Vol.13B, No.3, pp.323-328, 2006.
[23] 심정은, 김연화, 이원석, "단백질 2-DE 젤 이미지에서 자동 기준점 추출을 통한 스팟 매칭 정확도 향상기법", 한국정보처리학회 제29회 춘계학술발표대회논문집, pp.455-458, 2008.
[24] 최관덕, 윤영우, "2차원 전기영동 영상의 단백질 반점 정합을 위한 비대칭 확산 모형", 한국정보처리학회논문지B, Vol.15B, pp.561-574, 2008.
[25] 김영호, 김정자, 김대현, 원용관, "Watersheds 기반 계층적 이진화를 이용한 단백질 반점 분할 알고리즘", 한국정보처리학회 논문지B, Vol.12B, No.3, pp.239-246, 2005.

Ankhbayar Yukhuu

e-mail : ankhbayaryu@gmail.com
1997년~2002년 Bachelor degree of Electronic engineer, Department of Information Technology, National University of Mongolia
2004년~2006년 Master degree of Computer Science, Department of Computer Science and Engineering, Sun Moon University, South Korea
2006년~현 재 Phd student of Department of Computer Science and Engineering, Sun Moon University, South Korea
관심분야 : Pattern recognition, image and signal processing, coding and information theory

이 정 배

e-mail : jblee@sunmoon.ac.kr
1981년 경북대학교 전자공학과 전산전공(공학사)
1983년 경북대학교 전자공학과 전자계산전공(공학석사)
1995년 한양대학교 전자공학과 정보통신(공학박사)
1982년~1991년 한국전자통신연구원 선임연구원
1996년~1997년 U.C.Irvine 객원교수
1991년~2002년 부산외국어대학교 컴퓨터·전자공학부 부교수
2002년~2005년 선문대학교 컴퓨터공학부 부교수
2006년~현 재 선문대학교 컴퓨터공학부 교수
관심분야 : 실시간 시스템, 임베디드 시스템, 실시간 통신 프로토콜

황 영 섭

1989년 서울대학교 컴퓨터공학과(학사)
1991년 POSTECH 컴퓨터공학과(석사)
1997년 POSTECH 컴퓨터공학과(박사)
1997년~2002년 한국전자통신연구원 선임연구원
2002년~현 재 선문대학교 컴퓨터공학과 부교수
관심분야 : 바이오인포매틱스, 문서인식, 신경회로망, 패턴인식, 영상처리