

템플릿 정합법을 이용한 온-오프 형태 DNA 칩의 탐색자 구분

유 문 호[†]

요 약

본 연구는 카운팅 정합도라 불리는, 비선형 정합도를 척도로 하는 템플릿 정합법을 이용하여 온-오프 형태 DNA 칩의 탐색자를 구분하는 방법을 제안한다. 또한, 스팟 템플릿의 다양한 위치나 크기에 따른 응답의 최대값을 찾는 최대 응답 탐색법을 제안한다. 각 스팟의 교잡반응 여부만을 분류하는 온-오프 형태의 DNA 칩의 탐색자를 구분하는 용도에 제안된 방법을 적용하였다. 2390명의 환자에 대한 인유두종 바이러스 DNA 칩 검사에 적용하여, 카운팅 정합도를 기존의 정규상관도나 메디안과 비교하였다. 카운팅 정합도가 최대 응답 탐색법에 관계없이 최고의 성능을 보였다. 실험결과 위치탐색을 결합한 카운팅 정합도가 가장 적절하였다.

키워드 : 인유두종바이러스, DNA 칩, 대량검사, 템플릿 정합법, 비선형 정합도, 탐색자 구분

Probe Classification of an On-Off Type DNA Chip Using Template Matching Method

Munho Ryu[†]

ABSTRACT

This paper proposes a nonlinear template matching measure, called counting measure, as a signal detection measure that is defined as the number of on pixels in the spot area. It is applied to classify probes for an on-off type DNA chip, where each probe spot is classified as hybridized or not. The counting measure also incorporates the maximum response search method, where the expected signal is obtained by taking the maximum among the measured responses of the various positions and sizes of the spot template. The counting measure was compared to existing signal detection measures such as the normalized correlation and the median for 2390 patient samples tested on the human papillomavirus (HPV) DNA chip. The counting measure performed the best regardless of whether or not the maximum response search method was used. The experimental results showed that the counting measure combined with the positional search was the most preferable.

Key Words : HPV, DNA Chip, High Throughput, Template Matching, Nonlinear Matching Measure, Probe Classification

1. 서 론

자동분석은 DNA 칩 기술의 중요한 주제 중의 하나이다 [1-10]. 분석은 일반적으로 두 단계로 구성된다. 먼저, 스팟 (spot) 집합의 기준 위치를 설정하고, 다음에 각 스팟의 신호 강도를 측정한다. 신호 강도를 효과적으로 측정하기 위해서 다양한 방법들이 사용되어왔다. 하지만, 이들 연구는 주로 측정된 연속 신호가 유전 발현 형상 (gene expression profile)에 해당하는 비율 영상 (ratio image)에 치중되었다.

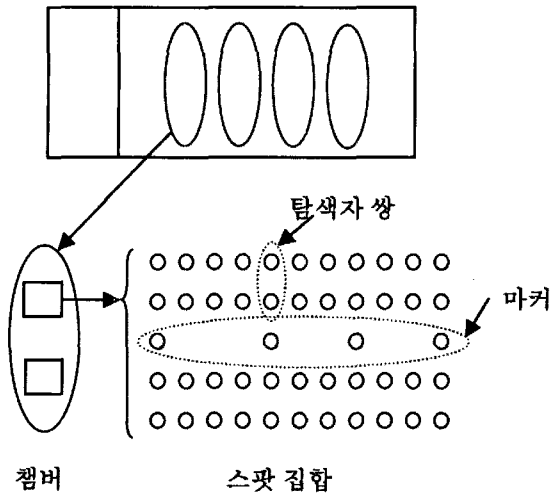
반면, HPV DNA 칩 ((주)바이오메드랩)과 같은 온-오프 형태 (on-off type)의 DNA 칩에서는 신호가 온-오프 상태로 해석되어 표적 DNA 서열 (target DNA sequence)의 존재 여부를 판단하는데 사용된다. 이 경우, 검출된 밝기 크기의 절대값에 유의할 필요가 있다.

HPV DNA 칩은 자궁암 (cervical cancer)의 주요 원인 중의 하나인 인유두종 바이러스 (human papillomavirus, HPV) 감염을 진단하기 위해 설계되었으며 [11-17], 그 구성은 (그림 1)과 같다. 한 장의 슬라이드에 4개의 챔버가 있고, 하나의 챔버는 한 명의 환자 샘플을 검사한다. 각 챔버에는 동일한 스팟 집합이 2개씩 있어 진단 신뢰도를 높인다. 스팟 집합에는 4개의 양성 기준 마커 (positive control marker)와 22쌍의 HPV 유형 특이적인 (type-specific) 올리고뉴클레오티드 (oligonucleotide) 탐색자 (probe)가 있다. 4개의 양성

※ 본 논문은 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (전북대학교 헬스케어기술개발사업단).

† 정 회 원 : 전북대학교 공과대학 생체정보공학부 전임강사, 전북대학교 실비공학연구소 연구소장

논문접수 : 2006년 6월 29일, 심사완료 : 2006년 10월 26일

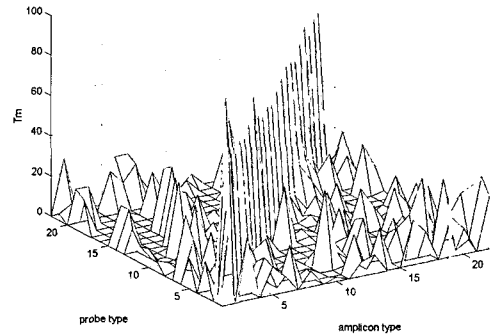


(그림 1) HPV DNA chip 칩의 구조

기준 마커는 인간의 베타 글로빈(β -globin)에 해당하며, 스팟 집합의 기준을 설정하고 교잡반응(hybridization)을 확인하는데 사용된다. 표적 DNA는 임상 샘플에서 추출된 후 PCR(polymerase chain reaction) 증폭되어 칩에 교잡반응된다. PCR 증폭과정에서 Cy5 형광물질이 불규칙하게 붙어, 스캐닝 후에 교잡반응의 위치를 시각화한다. 마커 위치가 설정된 다음, 각 스팟은 존재 유무로 판독되어 해당 HPV 유형의 존재가 판독된다.

칩을 온-오프 형태로 만들기 위하여, 30bp 길이의 올리고 뉴클레오티드 탐색자와 표적 DNA 서열 사이의 열역학적 안정성을 고려하여, 모든 탐색자는 해당 HPV 유형에 고유하도록 설계된다[18-21]. (그림 2)는 공개 소프트웨어인 HYTHER™[19]를 사용하여 열역학적 결합력을 계산한 예이다. 가로, 세로, 수직은 각각 표적 DNA 종류, 탐색자 종류, 용융온도(melting temperature)를 나타낸다. 용융온도는 두 가닥의 염기들이 절반은 결합되고 절반은 풀어지는 온도로서, 이 온도가 높을수록 결합력이 강한 것이다. 동일한 종류의 표적 DNA와 탐색자에 대해서 일정하게 높은 결합력을 보이는 반면, 상이한 종류에 대해서 낮은 결합력을 보이는 것으로부터 온-오프 특성을 예측할 수 있다.

한편, 템플릿 정합법(template matching method)[22-35]은 저자들의 이전 연구에서 온-오프 형태 DNA 칩의 마커를 찾는데 우수한 성능을 보였다[15-17]. 특히, 사전정보와 정규상관도(normalized covariance)를 사용하는 템플릿 정합법의 융합은 마커를 찾는데 도움이 되었다[15]. 그리고, 템플릿 영역을 이진 문턱값(binary threshold)으로 양극화하여 스팟 영역 내의 밝은 화소의 개수를 취하는 것으로 정의되는 비선형 정합도를 제안하여 마커위치 찾기에 적용하여 정규상관도와 비교하여 우수함을 보였다[16,17]. 이는 스팟 영역이 상대적으로 밝은 화소로 어느 정도 채워지면 교잡반응된 것으로 판단하는 전문가의 행동을 모방(simulate)하는 것이다. 특히, 이 정합도는 DNA 칩 영상에서 일반적인, 잡음과 스팟 신호의 강도 변동에 대해서 강인한 것으로 검증되었다.



(그림 2) 표적 DNA와 탐색자 사이의 열역학적 결합력.
 가로 (amplicon): 표적 DNA의 종류.
 세로 (probe type): 탐색자 종류.
 세로 (Tm): 용융온도 (단위: °C)

상기의 비선형 정합도는 잡음에 강인하도록 유도되었고 스팟 신호의 강도 변동에 대해서도 안정된 응답을 보일 수 있도록 고려되었다. 먼저 잡음을 고려하여 정합도를 유도해보면 다음과 같다. 본 연구에서와 같이 이진 템플릿을 사용하고 전경과 배경의 값을 각각 1과 -1로 사용하는 경우, 정규상관도는 전경과 배경에 대한 평균값의 차이에 해당한다. 이는 전경과 배경 영역을 각각 영상 강도의 평균값으로 대표하도록 하고 그 차이를 정합도로 사용하는 것이다. 잡음에 의해 영상 강도에 대한 거리 척도(distance metric)가 보장되지 않는다면 영상의 순서값(order statistics)이 보장되고 가정할 수 있다. 잡음이 더욱 심해져 순서값마저도 보장되지 않는다면 극단적으로 영상의 이진값만이 보장된다고 가정할 수 있다. 이 경우 이진화를 위한 문턱값은 템플릿 영역 내의 화소를 밝은 화소와 어두운 화소로 동일한 개수로 나누게 되는 값을 사용했다. 이 문턱값은 각 화소 위치에서 템플릿 정합도가 계산될 때마다 자동으로 변화한다. 이와 같이 본 정합도는 잡음에 강인하도록 유도되었다.

다음으로 스팟 신호의 강도 변동에 대한 본 정합도의 안정성을 고려해보면 다음과 같다. DNA 칩 분석 전문가들은 교잡반응에 따른 스팟의 존재 유무를 각 화소의 절대 강도보다는 밝은 화소의 분포로 구분하는 경향이 있다. 즉, 스팟 영역이 배경보다 밝은 화소로 채워져 있으면 이 스팟이 존재하는 것으로 판단한다. 본 정합도는 이러한 메커니즘을 모방하는 것이고, 따라서 스팟 신호의 강도 변동에 강인한 특성을 보이게 된다.

본 연구는 카운팅 정합도(counting measure)라 불리는, 이 비선형 정합도를 척도로 하는 템플릿 정합법을 이용하여 온-오프 형태 DNA 칩의 탐색자를 구분하는 방법을 제안한다. 또한, 스팟 템플릿의 다양한 위치나 크기에 따른 응답의 최대값을 찾는 최대 응답 탐색법을 제안한다. 탐색자를 온-오프 상태로 분류하는 구분 능력의 관점에서 2390명의 환자 샘플에 시험하여, 최대 응답 탐색법의 효과를 보이고, 카운팅 정합도가 정규상관도와 메디안(median)과 같은 기존의 척도보다 스팟 신호의 강도 변동과 잡음에 대해 우수함을 보인다.

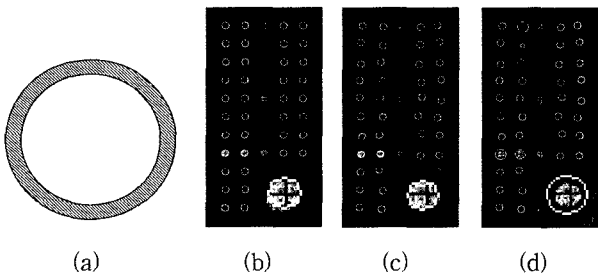
2. 템플릿 정합법에 의한 탐색자 구분

단일 이진 원형 템플릿을 사용하여 스팟 형상을 모방하였다[22-25]. 템플릿은 스팟 영역과 배경 영역으로 구성하였다. 스팟과 배경은 같은 면적을 갖고, 편이를 없애기 위해서 각각 1과 -1을 갖는다. (그림 3)(a)에서 가운데 원과 벗어난 부분은 각각 스팟과 배경을 나타낸다. 비록, 스팟 크기가 도터(dotter) 형상으로 정해지고, 스팟 집합의 기준 위치를 정하는 마커 위치 찾기를 통해서 탐색자 위치가 적절한 범위에서 정해지기는 하지만[17], (그림 3)과 같이 각 탐색자 스팟의 위치와 크기를 미세탐색하여 더욱 분별력있는 결과를 얻는 것이 유리하기 때문에[1-7], 3가지 미세탐색(fine tuning) 방법을 적용하였다. 첫째, 위치와 크기를 찾지 않고 기본 값을 사용한다. 이 경우 DNA 칩 제작에 사용된 도터의 기계적 정확성을 기본으로 양성 기준 마커에 대해 각 탐색자 스팟이 정해진 곳에 위치한다고 가정하여 기본 위치로 사용하였고, 실험적으로 측정하여 결정된 스팟 크기의 대표 값을 기본 크기로 사용하였다. (그림 3)(b)의 예에서 기본 크기에 해당하는 백색 원이 기본 위치에 해당하는 십자 중심에 위치한다. 둘째, 최대 응답을 내는 스팟 위치를 찾는다. 이 경우, 기본 위치에서 템플릿의 위치를 변화시키면서 최대 응답이 나오는 위치를 찾는다. (그림 3)(c)의 예에서 기본 위치 해당하는 십자와 다른 곳에 백색 원의 중심이 위치한다. 셋째, 기본 위치를 중심으로 일정 영역을 움직임과 동시에 템플릿의 크기를 변화시키면서 최대 응답이 나오는 위치와 크기 모두를 찾는다. (그림 3)(d)의 예에서 기본 위치 해당하는 십자와 다른 곳에 백색 원의 중심이 위치하고 최대 최대 응답이 나오는 백색 원의 크기가 기본 크기 보다 증가했다.

템플릿 정합도로 각각 식 (1)-(3)으로 표현되는 정규상관도(NC), 메디안(Median), 카운팅(Counting) 정합도를 비교하였다.

$$NC(i, j) = \frac{\sum_{k,l \in \text{Template}} T(k, l)I(i+k, j+l)}{\sigma_T \sigma_I(i, j)} \quad (1)$$

$$Med(i, j) = \text{median}_{k,l \in \text{Template}} (I(i+k, j+l)) \quad (2)$$



(그림 3) 템플릿 형상과 탐색자 구분을 위한 미세탐색. (a) Template shape. (b) No search. (c) Position search. (d) Position and size search.

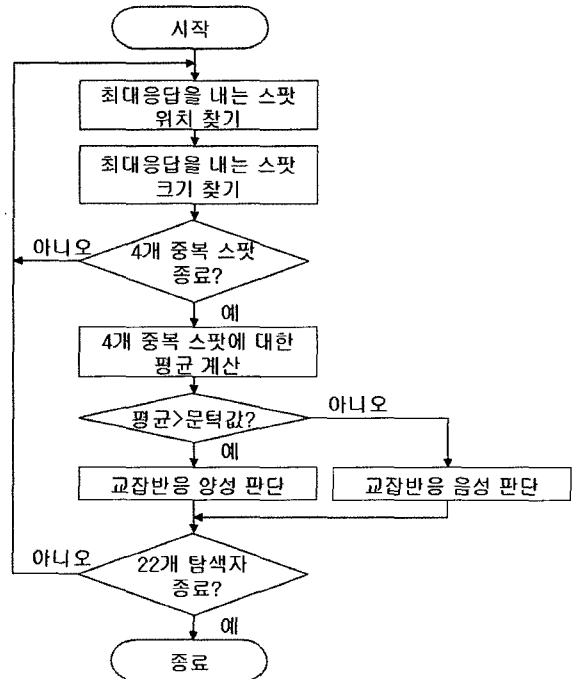
$$\begin{aligned} \text{Counting}(i, j) = & \#_{k,l \in \text{Template}} \{ (k, l) \mid I(i+k, j+l) > Th, (k, l) \in O \} \\ & - \# \{ (k, l) \mid I(i \mid k, j+l) > Th, (k, l) \in B \} \end{aligned} \quad (3)$$

여기서, $T(i, j)$ 와 $I(i, j)$ 는 화소 위치 (i, j) 에서의 템플릿과 영상의 강도이다. σ_T 와 σ_I 는 템플릿 함수값과 템플릿에 해당하는 영상의 강도 표준편차이다. $\#(\cdot)$, median , Template , O , B , Th 는 집합 원소 개수, 메디안 연산자, 템플릿 영역, 스팟 영역, 배경, 문턱값이다.

템플릿의 초기 위치와 크기를 정하기 위해 다음과 같은 사전정보를 사용한다. 첫째, 탐색자 위치가 마커 위치에 대해서 고정되어 있다. 둘째, 탐색자 스팟의 모양은 원형이고 크기는 도터 크기 근처의 적절한 범위에서 변한다. 한가지 유형의 탐색자는 4개의 중복된 스팟을 갖기 때문에, 탐색자 구분 절차는 (그림 4)와 같이 구성된다.

(그림 4)의 절차에서, 각 탐색자는 실측된 응답을 내고 주어진 문턱값과 비교되어 교잡반응 여부가 판단된다. 따라서, 각 탐색자의 교잡반응 여부에 해당하는 정확한 클래스를 안다면, 적절히 정의된 패턴 분류 방법을 사용하여 효과적인 신호 감지 척도를 선택할 수 있다.

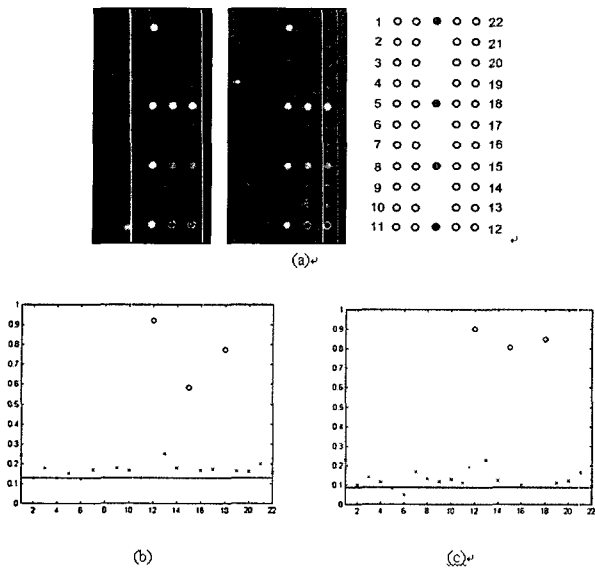
식 (3)의 카운팅 정합도와 식 (1), (2)의 기존 척도를 세 가지 미세탐색 방법(no search, position search, position and size search)와 조합하여 9개의 척도를 구성하였다. 이들 9개 척도를 구분능력 측면에서 전문가의 구분과 비교한다.



(그림 4) 스팟에 대한 사전 정보를 이용한 탐색자 구분 절차

3. 실험 결과

2390명의 환자 샘플을 사용하여 3가지 척도와 3가지 미세

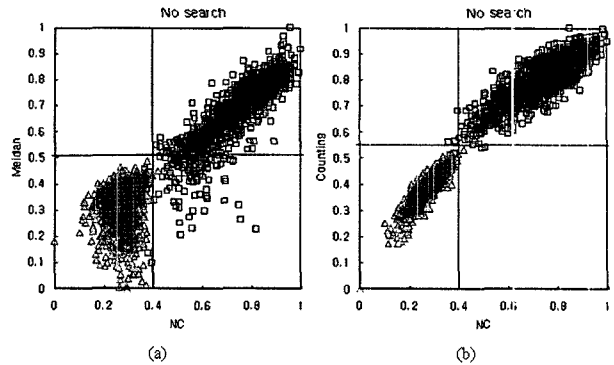


(그림 5) 다른 강도를 갖는 스팟들. (a) 칩 영상. (b) 각 탐색자 종류에 대한 정규상관도 응답. (c) 각 탐색자 종류에 대한 카운팅 정확도 응답

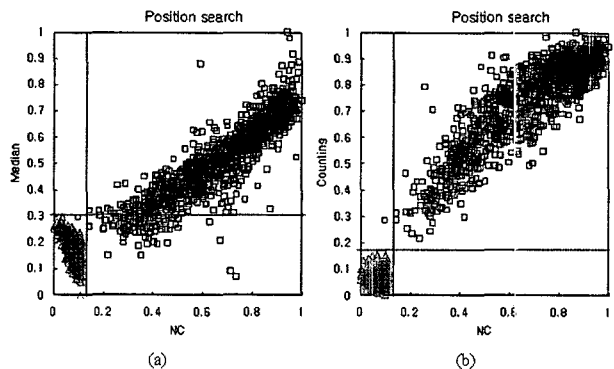
탐색 방법을 평가하였다. 이 중에서 768 (32.1%)명의 샘플은 HPV 양성이었다. 전문가의 육안으로 모든 샘플을 조사하여 각 스팟의 존재 여부를 판단하였다. 전문가의 구분이 참이라고 가정하였다. 데이터 처리의 편리를 위해, 감소된 데이터 집합을 사용하였다. 하나의 샘플에는 22개의 탐색자가 있기 때문에 전체 스팟은 52590개가 된다. 이 중에서, 1115개의 교잡반응된 스팟 모두를 선택하였고, 교잡반응되지 않은 스팟 중에서 2000개를 임의로 선택하였다. 정성적 비교를 위해 (그림 6, 7, 8)과 같은 척도의 산포도를 조사하였고, 정량적 비교를 위해 (그림 9)와 같은 클래스간 거리(inter-class distance)를 비교하였다.

(그림 5)에서 보이듯이 다양한 신호 강도에 대해서 카운팅 정확도가 정규상관도보다 안정된 응답을 보였다. 3개의 교잡반응된 4중 스팟이 있고, (a)에 보이듯이 각 4중 스팟은 다른 강도를 낸다. (b)에서처럼 정규상관도는 스팟 강도에 따라서 응답이 변하는 반면, (b)에서처럼 카운팅 정확도는 스팟 강도에 무관하게 더욱 안정적인 응답을 보였다. 가로축은 탐색자 번호를, 세로축은 정규화된 응답을 나타낸다. 기호 'o'는 교잡반응된 스팟, 기호 'x'는 교잡반응되지 않은 스팟을 나타낸다. 기호 'x' 바로 아래의 수평선은 모든 샘플에 대한 응답의 전체 평균을 나타낸다.

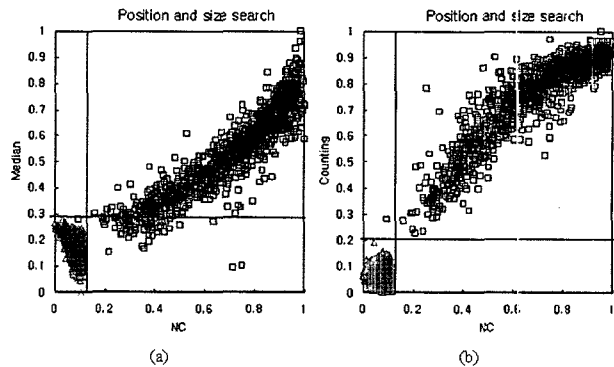
정규상관도와 카운팅 정확도는 매우 높은 상관 관계를 보였고, 미세탐색은 구분성능을 향상시켰다. 각 미세탐색 방법에 대해, 정규상관도, 메디안, 카운팅 정확도를 (그림 6, 7, 8)에 비교하였다. 정규상관도와 카운팅 정확도는 유사한 적절한 성능을 보였지만 메디안은 열악한 성능을 보였다. 정규상관도 경계에 수직선을, 카운팅 정확도와 메디안 경계에 수평선을 그려보면 쉽게 알 수 있다. 예를 들어, (그림 6)(a)에서 NC=0.43에 해당하는 수직선을 넘는 데이터, 즉 좌측에 있는 사각 스팟이 별로 없는 반면(9개), median=0.51에 해당



(그림 6) 'no search'에 해당하는 산포도. (a) 정규상관도(NC) 대 메디안. (b) 정규상관도(NC) 대 카운팅 정확도



(그림 7) 'position search'에 해당하는 산포도. (a) 정규상관도(NC) 대 메디안. (b) 정규상관도(NC) 대 카운팅 정확도



(그림 8) 'position and size search'에 해당하는 산포도. (a) 정규상관도(NC) 대 메디안. (b) 정규상관도(NC) 대 카운팅 정확도.

하는 수평선을 넘는 스팟은 매우 많다(146개). 이는 메디안이 정규상관도보다 구분능력이 열악함을 보여준다.

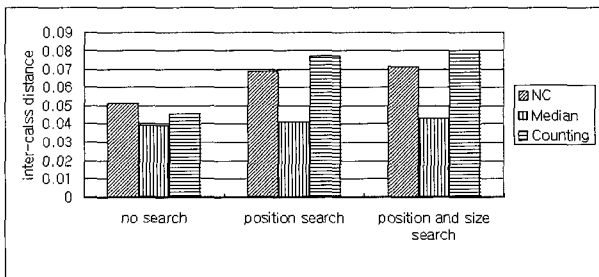
(그림 6)(b)와 7(b)를 비교해서 알 수 있듯이, 'position search'는 상당한 진보를 보였다. 하지만, (그림 7)(b)와 (그림 8)(b)를 비교해서 알 수 있듯이, 'position and size search'는 그다지 큰 차이가 나지 않았다. (그림 6, 7, 8)에서 사각형과 삼각형 기호는 각각 교잡반응된 것과 교잡반응되지 않은 스팟을 나타내고, 각 척도는 정규화되었다. 'no search'에 해당하는 (그림 6)(b)에서 위음성 스팟이 NC=0.43,

median=0.51, counting=0.55의 경우 각각 9, 146, 6개였지만, 'position search'에 해당하는 (그림 7)(b)에서는 NC=0.13, median=0.31, counting=0.17의 경우 각각 1, 90, 0개였다. 그리고, 'position and size search'에 해당하는 (그림 8)(b)에는 위음성 스팟은 NC=0.13, median=0.29, counting=0.21의 경우 각각 0, 63, 0개였다.

특징 선택 기준을 (그림 9)에 비교하였다. 9가지 척도의 응답을 특징 집합으로 하여 특징 선택 기준에 적용하였다. 교잡반응된 스팟과 반응되지 않은 스팟을 다른 클래스로 하여, 식 (4)로 표현되는 클래스간 거리를 계산하였다. 이는 서로 다른 클래스 내의 샘플들의 평균 유클리디안(Euclidian) 거리이다. 계산된 거리의 비교를 통해 앞선 산포도의 결과를 정량적으로 확인할 수 있었다. 구분 능력은 미세탐색을 적용하여 향상되었고, 메디안은 가장 열악한 성능을 보였다. 'position and size search' 방법을 사용한 카운팅 정합도가 가장 우수한 성능을 보였고, 'position search' 방법을 사용한 카운팅 정합도가 두 번째로 우수한 성능을 보였다.

$$\text{inter-class distance}(i, j) = \frac{\sum_{k \in i} \sum_{l \in j} d(k, l)}{k \cdot l} \quad (4)$$

여기서 i 와 j 는 다른 클래스이다. k 와 l 은 각각 클래스 i 와 j 에 있는 샘플이다. $d(k, l)$ 은 샘플 k 와 l 사이의 유클리디안 거리이다.



(그림 9) 클래스간 거리 비교

4. 결론 및 토의

본 연구는 카운팅 정합도라 불리는 비선형 템플릿 정합도를 제안하여 온-오프 형태의 DNA 칩의 탐색자 구분에 적용하였다. 이러한 종류의 DNA 칩은 교잡반응 신호의 존재 여부를 감지하도록 설계되기 때문에 척도 선택에 대한 고려가 중요하다. 본 연구에서 제안하는 척도는 스팟 영역에 채워진 밝은 화소의 양을 추정하는 전문가 행동을 모방하는 것이다.

2390명의 환자 샘플에 탐색자 구분을 적용하여 카운팅 정합도를 정규상관도와 메디안과 비교하였다. 이들 3가지 척도를 최대 응답을 내는 스팟 위치와 크기를 찾는 미세탐색 방법과 조합하였다. 3가지 척도와 3가지 미세탐색 방법을 조합한 9가지 척도를 주관적/정량적으로 비교하였다. 주관적

인 비교로서 산포도를 사용하였고, 정량적인 방법으로 클래스간 거리를 사용하였다. 스팟 위치와 크기 모두를 찾는 카운팅 정합도가 가장 우수한 성능을 보이지만, 위치만 찾는 것이 바람직하다. 왜냐하면, 추가적인 크기를 찾는 방법에 따른 성능 향상이 계산 비용의 증가와 비교하여 무시할 만하기 때문이다. 위치 찾기는 단일 고정 크기로 계산된 템플릿 정합도 응답 내에서 수행되지만, 크기 찾기는 각 크기에 대해서 별도의 측정 응답을 필요로 한다.

본 연구에서 제안한 탐색자 구분 방법과 저자들의 이전 연구에서 제안한 템플릿 정합법을 사용한 마크위치 찾기를 융합하면 온-오프 형태의 DNA 칩 영상의 자동판독에 대한 완전한 해법이 될 수 있다. 이러한 HPV DNA 칩의 자동분석은 자궁경부암 검사를 위한 대량검사를 가속화시킬 것이다. 또한, 본 연구에서 제안한 방법은 다른 온-오프 형태의 DNA 칩 영상에 적용될 수 있다.

참고 문헌

- [1] N. Brandle, H. Bischof, and H. Lapp, "A generic and robust approach for the analysis of spot array images," Proc. SPIE, Vol.4266, pp.1-12, 2001.
- [2] W. Liu, R. Mei, D. Bartell, X. Di, T. Webster, and T. Ryder, "Rank-based algorithms for analysis of microarrays," Proc. SPIE, Vol. 20-26, pp.4266-4268, 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," Proc. SPIE, Vol.4266, pp.13-23, 2001.
- [4] R. S. H. Istepanian, "Microarray image processing: current status and future directions," IEEE Trans. on Nanobiosci. Vol. 2, No.4, pp.173-175, 2003.
- [5] M. Katzer, F. Kummert, and G. Sagerer, "Methods for automatic microarray image segmentation," IEEE Trans. on Nanobiosci. Vol. 2, No.4, pp.202-214, 2003.
- [6] Y. F. Leung and D. Cavalieri, "Fundamentals of cDNA microarray data analysis," TRENDS in Genetic. Vol. 19, No.11, pp.649-659, 2003.
- [7] J. Angulo and J. Serra, "Automatic analysis of DNA microarray images using mathematical morphology," Bioinformatics, Vol.19, No.5, pp.553-562, 2003.
- [8] J. Wang, V. Nygaard, B. Smith-Sorensen, E. Hovig, and O. Myklebost, "MArrary: analyzing single, replicated or reversed microarray experiments," Bioinformatics, Vol.18, No.8, pp.1139-1140, 2002.
- [9] X. H. Wang, R. S. H. Istepanian, and Y. H. Song, "Microarray image enhancement by denoising using stationary wavelet transform," IEEE Trans. on Nanobiosci. Vol. 2, No.4, pp.184-189, 2003.
- [10] L. E. Dodd, E. L. Korn, L. M. McShane, G. V. R. Chandramouli, and E. Y. Chuang, "Correcting log ratios for signal saturation in cDNA microarrays," Bioinformatics,

- Vol.20, No.16, pp.2685-2693, 2004.
- [11] C. J. Kim, J. K. Jeong, M. Park, T. S. Park, T. C. Park, S. E. Namkoong, and J. S. Park, "HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions," *Gynecol. Oncol.* Vol. 89, pp.210-217, 2003.
- [12] N. H. Cho, H. J. An, J. K. Jeong, S. Kang, J. W. Kim, Y. T. Kim, and T. K. Park, "Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women with cytologic diagnosis," *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 188, pp.56-62, 2003.
- [13] H. J. An, N. H. Cho, S. Y. Lee, I. H. Kim, C. Lee, S. J. Kim, M. S. Mun, S. H. Kim, and J. K. Jeong, "Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method," *Cancer*, Vol.97, pp.1672-1680, 2003.
- [14] B. S. Choi, O. Kim, M. S. Park, K. S. Kim, J. K. Jeong, and J. S. Lee, "Genital Human Papillomavirus Genotyping by HPV Oligonucleotide Microarray in Korea Commercial Sex Workers," *J. Med. Virology*, Vol.71, pp.440-445, 2003.
- [15] J. D. Kim, S. K. Kim, J. S. Cho, and J. Kim, "Knowledge-based image processing for on-off type DNA microarray," *Proc. SPIE*, Vol.4623, pp.38-46, 2002.
- [16] M. Ryu, J. D. Kim, and B. G. Min, "Robust template-matching measurements for variations of signal amplitude," *Opt. Eng.* Vol. 43, No.2, pp.482-488, 2004.
- [17] M. Ryu, J. D. Kim, B. G. Min, M. G. Pang, and J. Kim, "Nonlinear matching measure for the analysis of on-off type DNA microarray images," *J. Biomed. Opt.* Vol. 9, No.3, pp.482-488, 2004.
- [18] J. SantaLucia, Jr., "A Unified View of Polymer, Dumbbell, and Oligonucleotide DNA Nearest-Neighbor Thermodynamics," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.95, pp.1460-1465, 1998.
- [19] HYTHER™ version 1.0, N. Peyret and J. SantaLucia, Jr., Wayne State University.
- [20] F. Li and G. D. Stormo, "Selection of optimal DNA oligos for gene expression arrays," *Bioinformatics*, Vol.19, No.5, pp.553-562, 2003.
- [21] O. V. Matveeva, S. A. Shabalina, V. A. Nemtsov, A. D. Tsodikov, R. F. Gesteland, and J. F. Atkins, "Thermodynamic calculations and statistical correlations for oligo-probes design," *Nucleic Acid Research*, Vol.31, No.14, pp.4211-4217, 2003.
- [22] D. W. Paglieroni, G. E. Ford, and E. M. Tsujimoto, "The position-orientation masking approach to parametric search for template matching," *IEEE Trans. on Patt. Anal. Mach. Intell.* Vol. 16, No.7, pp.740 - 747, 1994.
- [23] W. K. Pratt, 'Image Processing Handbook', CRC Press, Boca Raton, FL, 1999.
- [24] H. Sako, M. Fujio, and N. Furukawa, "The constellation matching and its application," *Intl. Conf. Image Process.* Vol. 1, pp.790 - 793, 2001.
- [25] M. A. Greenspan, "Geometric probing of dense range data," *IEEE Trans. on Pattern Anal. Mach. Intell.* Vol. 24, No.4, pp.495 - 508, 2002.
- [26] P. Rossler, S. A. Stoeter, P. E. Rybski, M. Gini, and N. Papailikolopoulos, "Visual serving of a miniature robot toward a marked target," *14th Intl. Conf. Digital Sig. Process.* Vol. 2, pp.1015 - 1018, 2002.
- [27] J. C. Russ, 'Digital Image Processing', John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991.
- [28] K. Bhalla, N. G. Durdle, A. E. Peterson, J. Raso, D. Hill, and X. Li, "Automatic feature detection and correspondence in a stereo-vision application," *IEEE Trans. on Conf. Man Cybern.* Vol. 4, pp.3537 - 3542, 1995.
- [29] D. Young, C. A. Glasbey, A. J. Gray, and N.J. Martin, "Identification and sizing of cells in microscope images by template matching and edge detection," *Intl. Conf. Image Process. Appl.*, pp.266 - 270, 1995.
- [30] M. Khosravi and R. W. Schafer, "Template matching based on a grayscale hit-or-miss transform," *IEEE Trans. on Image Process.* Vol. 5, No.6, pp.1060-1066, 1996.
- [31] J. Edwards and H. Murase, "Appearance matching of occluded objects using coarse-to-fine adaptive masks," *IEEE Conf. Computer Vis. Patt. Recog.*, pp.533 - 539, 1997.
- [32] I. Pitas, 'Digital image processing algorithms and application', John Wiley & Sons Inc., 2000.
- [33] D. Schonfeld, "On the relation of order-statistics filters and template matching: optimal morphological pattern recognition," *IEEE Trans. on Image Process.* Vol. 9, pp.945-949, 2000.
- [34] M. S. Sussman and G. A. Wright, "Factors affecting the correlation coefficient template matching algorithm with application to real-time 2-D coronary artery MR imaging," *IEEE Trans. on Med. Imaging*, Vol.22, No.2, pp.206 - 216, 2003.
- [35] J. H. Chen, C. S. Chen, and Y. S. Chen, "Fast algorithm for robust template matching with m-estimators," *IEEE Trans. on Signal Process.* Vol. 51, No.1, pp 230-243, 2003.

유 문 호



e-mail : mhryu@chonbuk.ac.kr

1990년 서울대학교 제어계측공학과 졸업(학사)

2004년 서울대학교 공과대학 협동과정 의용생체공학전공(박사)

1990년~2000년 대우중공업㈜

2000년~2005년 (주)바이오메드랩

2005년~현재 전북대학교 공과대학 생체정보공학부 전임강사

관심분야: 생체영상처리, 원격재활, DNA 칩, 인공심장 등