



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0025697
(43) 공개일자 2024년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16B 15/30 (2019.01) C07K 16/00 (2006.01)
G16B 40/30 (2019.01)
(52) CPC특허분류
G16B 15/30 (2019.02)
C07K 16/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7004782
(22) 출원일자(국제) 2022년07월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/036517
(87) 국제공개번호 WO 2023/009293
국제공개일자 2023년02월02일
(30) 우선권주장
63/219,578 2021년07월08일 미국(US)

(71) 출원인
앱셀레라 바이올로지스 인크.
캐나다 브이5와이 0에이1 비씨 밴쿠버 유콘 스트리트 2215
(72) 발명자
휴즈 크리스토퍼 타데우스
캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 콜롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 앱셀레라 바이올로지스 인크. 내
버트랜드 데 휘라이몬드 발렌타인 줄리 라일라
캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 콜롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 앱셀레라 바이올로지스 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

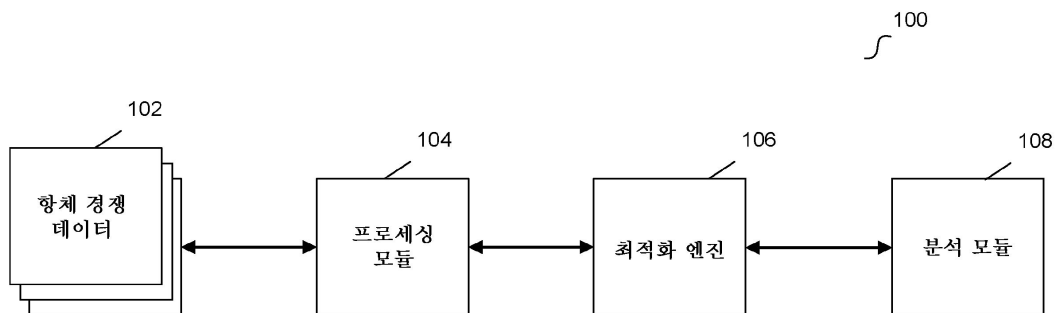
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 숨은 변수 친화도를 사용하는 항체 경쟁 모델

(57) 요약

실시양태는 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출한다. 예를 들어, 복수의 항체 및 항원에 대한 항체 경쟁 데이터를 수신할 수 있으며, 여기서 항체 경쟁 데이터는 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 포함한다. 훈련 데이터를 생성하기 위해 항체 경쟁 데이터를 프로세싱할 수 있다. 훈련 데이터 및 최적화 엔진을 사용하여, 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출할 수 있으며, 여기서 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 각 항체에 대해 도출되고, 숨은 변수는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원에 대한 경쟁 인자를 나타낸다.

대표도



(52) CPC특허분류

G16B 40/30 (2019.02)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

도킹 토마스 로더릭

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

크래프트 루카스

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

하니 스테판 에드워드

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

젱슨 케빈 리차드

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

고고르자 토마스

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

얍 조단 존

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

포드 알렉산더 수엘

캐나다 브이5와이 0에이1 브리티시 컬롬비아 밴쿠버 유콘 스트리트 2215 애플레라 바이올로지스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하는 방법:

복수의 항체 및 항원에 대한 항체 경쟁 데이터를 수신하는 단계이며, 항체 경쟁 데이터는 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 포함하는 것인 단계;

훈련 데이터를 생성하기 위해 항체 경쟁 데이터를 프로세싱하는 단계; 및

훈련 데이터 및 최적화 엔진을 사용하여 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출하는 단계이며, 여기서 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 각 항체에 대해 도출되고, 숨은 변수는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원에 대한 경쟁 인자를 나타내는 것인 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 숨은 변수가 항원에 대한 제1 경쟁 인자를 나타내고, 주어진 항체와 연관된 제1 숨은 변수에 대해 도출된 친화도 스코어가 제1 경쟁 인자에 대한 주어진 항체의 경쟁 정도를 나타내는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 제1 경쟁 인자가 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원의 에피토프에 상응하는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 수신된 항체 경쟁 데이터가 다중 실험 실행으로부터의 데이터를 포함하고, 각 실험 실행이 항체 세트 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 생성하고, 다중 실험 실행이 상이한 항체 세트에 대한 항체 경쟁 데이터를 생성하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 항체 경쟁 데이터를 프로세싱하는 것이 다중 실험 실행으로부터의 항체 경쟁 데이터를 조합하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출하는 것이 상이한 항체 세트로부터 항체에 대한 친화도 스코어를 도출하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 숨은 변수가 훈련 데이터로부터의 쌍별 경쟁 데이터 값을 사용하여 항체에 대한 숨은 로짓 값을 최적화함으로써 도출되고, 숨은 로짓 값이 숨은 변수에 대한 항체의 친화도 스코어를 나타내는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 항체의 숨은 로짓 값이 손실 함수, 훈련 데이터로부터의 쌍별 경쟁 데이터 값, 및 손실 함수를 최적화하기 위해 숨은 로짓 값을 조정하는 경사 기술을 사용하여 최적화되는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어가 하기에 의해 도출되는 것인 방법:

제1 숨은 변수에 대한 항체의 숨은 로짓 값을 초기에 최적화하는 단계; 및

제1 숨은 변수의 초기 최적화 이후 추가 숨은 변수를 순차적으로 추가하고 제1 숨은 변수에 대한 항체의 숨은 로짓 값 및 각각의 순차적으로 추가된 추가 숨은 변수를 공동으로 최적화하는 단계.

청구항 10

제7항에 있어서, 2개의 항체에 대해 최적화된 숨은 로짓 값을 사용하여 2개의 항체에 대한 쌍별 경쟁 스코어 예측을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 수신된 항체 경쟁 데이터가 2개의 항체에 대한 쌍별 경쟁 데이터를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 12

하기를 포함하는, 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하기 위한 시스템: 프로세서; 및

프로세서에 의한 실행을 위한 명령어를 저장하는 메모리이며, 여기서 명령어는 프로세서가 하기를 실행하도록 구성하는 것인 메모리;

복수의 항체 및 항원에 대한 항체 경쟁 데이터를 수신함, 여기서 항체 경쟁 데이터는 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 포함함;

훈련 데이터를 생성하기 위해 항체 경쟁 데이터를 프로세싱함; 및

훈련 데이터 및 최적화 엔진을 사용하여 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출함, 여기서 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 각 항체에 대해 도출되고, 숨은 변수는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원에 대한 경쟁 인자를 나타냄.

청구항 13

제12항에 있어서, 제1 숨은 변수가 항원에 대한 제1 경쟁 인자를 나타내고, 주어진 항체와 연관된 제1 숨은 변수에 대해 도출된 친화도 스코어가 제1 경쟁 인자에 대한 주어진 항체의 경쟁 정도를 나타내는 것인 시스템.

청구항 14

제13항에 있어서, 제1 경쟁 인자가 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원의 에피토프에 상응하는 것인 시스템.

청구항 15

프로세서에 의해 실행될 때 프로세서가 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하도록 야기하는 저장된 명령어를 갖는 비일시적 컴퓨터 판독가능 매체이며, 여기서 실행될 때 명령어는 프로세서가 하기를 실행하도록 야기하는 것인 비일시적 컴퓨터 판독가능 매체:

복수의 항체 및 항원에 대한 항체 경쟁 데이터를 수신함, 여기서 항체 경쟁 데이터는 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 포함함;

훈련 데이터를 생성하기 위해 항체 경쟁 데이터를 프로세싱함; 및

훈련 데이터 및 최적화 엔진을 사용하여 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출함, 여기서 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 각 항체에 대해 도출되고, 숨은 변수는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원에 대한 경쟁 인자를 나타냄.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 연방정부가 후원하는 연구 또는 개발에 관한 진술

[0002] 본 발명은 국방고등연구계획국(Defense Advanced Research Projects Agency)에 의해 수여된 D18AC00002 하의 미국 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

[0003]

분야

[0004]

본 개시내용의 실시양태는 일반적으로 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

모노클로날 항체 ("mAB") 발견은 복잡하고 시간 소모적이며 자원 집약적인 기술적 과제이다. mAB 발견의 한 가지 구성성분은 항원에 결합할 때 항체가 어떻게 경쟁하는지 이해하는 것을 포함한다. 에피토프 비닝은 이러한 이해를 더욱 발전시킬 수 있는 유익한 기술이다. 그러나, 통상적인 접근법은 이들 항체가 어떻게 경쟁하는지에 대한 제한된 관점으로만 모델을 달성한다.

발명의 내용

[0006]

요약

[0007]

본 개시내용의 실시양태는 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다. 복수의 항체 및 항원에 대한 항체 경쟁 데이터를 수신할 수 있으며, 여기서 항체 경쟁 데이터는 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 포함한다. 훈련 데이터를 생성하기 위해 항체 경쟁 데이터를 프로세싱할 수 있다. 훈련 데이터 및 최적화 엔진을 사용하여, 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출할 수 있으며, 여기서 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 각 항체에 대해 도출되고, 숨은 변수는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원에 대한 경쟁 인자를 나타낸다.

[0008]

실시양태의 특색 및 장점은 다음의 설명에 기재되어 있거나, 설명으로부터 명백해지거나, 본 개시내용의 실시예 의해 학습될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0009]

추가 실시양태, 세부사항, 장점 및 변형은 첨부 도면과 함께 고려되는 바람직한 실시양태에 대한 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도 1은 예시적인 실시양태에 따라 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하기 위한 시스템을 예시한다.

도 2는 예시적인 실시양태에 따른 컴퓨팅 시스템의 다이어그램을 예시한다.

도 3은 모노클로날 항체에 대한 경쟁 데이터를 나타내는 통상적인 히트맵을 예시한다.

도 4는 경쟁 데이터에 기초하여 모노클로날 항체를 비닝하기 위한 이전 네트워크 접근법을 예시한다.

도 5는 모노클로날 항체에 대한 경쟁 역학을 예시한다.

도 6은 예시적인 실시양태에 따라 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하기 위한 흐름도를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

상세한 설명

[0011]

실시양태는 쌍별 항체 경쟁 데이터에 기초하여 모노클로날 항체 간의 경쟁 패턴을 나타내는 숨은 변수 정보를 도출한다. 예를 들어, 항체-항원 결합의 예측 수학적 모델은 최적화 엔진에 의해 발견될 수 있다. 일부 실시양태에서, 최적화 엔진은 한 쌍의 항체가 서로 경쟁할 것인지에 대한 예측을 생성하기 위한 기초를 형성하는 숨은 변수 세트를 도출할 수 있다. 이들 숨은 변수는 결합 시 항체가 사용하는 에피토프 결합 자원 또는 "항원 부동산"으로 느슨하게 생각될 수 있다.

[0012]

일부 실시양태에서, 모델은 이들 자원이 실제로 항원 표면에 존재하는 위치에 대해 불가지문적이기 때문에 변수는 "숨은" 상태로 있다. 예를 들어, 각 숨은 변수는 항체가 결합하는데 사용하는 항원 상의 일부 에피토프 자원에 대한 플레이스 홀더일 수 있다. 일부 구현에서, 일부 숨은 변수는 또한 일부 다른 경쟁 인자 (예를 들어, 에피토프/위치 경쟁 이외)를 나타낼 수 있다.

[0013]

일부 실시양태에서, 최적화 엔진은 숨은 변수 로짓 값을 생성하고 이들 로짓 값을 항체에 대한 훈련 데이터에

존재하는 관찰된 경쟁 데이터 값 (예를 들어, 쌍별 항체 경쟁)과 비교할 수 있다. 일부 실시양태에서, 손실 함수는 손실 함수가 최소화되고/거나 메트릭이 달성될 때까지 (예를 들어, 수렴이 달성될 때까지) 항체의 숨은 변수 로짓 값을 조정하는 경사를 구현함으로써 최적화될 수 있다. 예를 들어, 항체에 대한 숨은 변수 로짓 값의 최적화는 숨은 변수로 표시되는 경쟁 인자 (예를 들어, 숨은 변수로 표시되는 항원 상의 에피토프에 대한)에 대한 항체의 경쟁 수준을 표시/예측하는 숨은 변수 친화도 스코어를 달성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 간의 쌍별 경쟁 예측 스코어는 항체에 대한 로짓 값을 사용하여 생성될 수 있다.

[0014] 실시양태는 또한 상이한 항체 경쟁 데이터에 대해 훈련된 다중 숨은 변수 모델로부터의 예측 (예를 들어, 경쟁 스코어)을 조합함으로써 양상을 학습 기술을 구현할 수 있다. 예를 들어, 각 숨은 변수 모델은 상이한 항체 세트에 대한 경쟁 데이터를 사용하여 훈련될 수 있다. 2개의 항체가 경쟁할지 여부에 대한 예측은 여러 훈련된 숨은 변수 모델로부터의 경쟁 스코어를 조합함으로써 생성될 수 있다.

[0015] 일부 실시양태에서, 랜드마크 항체 상관관계 모델은 측정되지 않은 항체 간의 쌍별 경쟁 (예를 들어, 특정 항원에 대한)을 예측하기 위해 미리 결정된 랜드마크 항체 세트에 대한 경쟁 측정을 사용할 수 있다. 예를 들어, 경쟁 예측이 필요한 한 쌍의 항체가 있는 경우, 랜드마크 항체와 각 항체의 경쟁 측정 사이의 상관관계를 계산할 수 있다. 상관관계 값에 기초하여, 경쟁 우도를 예측할 수 있다.

[0016] 통상적인 에피토프 비닝은 동일한 결합 영역 (예를 들어, 에피토프)에 대해 경쟁하는 항체가 빈으로 함께 그룹화되도록 분석되는 경쟁 데이터를 도출하기 위한 조합적 방식 (예를 들어, 쌍별)으로 항체를 테스트 (예를 들어, "실험 실행"을 수행하는 장치의 사용)하는 것을 포함한다. 에피토프 비닝 실험은 많은 양의 데이터를 생성한다. 예를 들어, 일부 비닝 실험에서, 각 실험 실행에 대해 모든 참여 항체 쌍에 대해 데이터 포인트 (예를 들어, 숫자 값)가 생성된다. 일부 실험은 실험당 최대 384개의 항체를 포함할 수 있으며, 이는 상이한 항체 간의 쌍별 경쟁에 대해 최대 $384 \times 384 = 147,456$ 개의 관찰이 있음을 의미한다. 더욱이, 때로는 단일 실험 실행에서 현재 장치가 지원하는 것보다 훨씬 더 큰 항체 그룹에 걸쳐 에피토프 비닝을 수행하는 것이 유리하거나, 이들 항체의 모든 쌍에 대해 경쟁 실험을 실행하지 않고 새로 발견된 항체를 사용하여 이전 에피토프 비닝 실험을 연장하는 것이 유리할 것이다.

[0017] 실시양태는 단일 또는 다중 에피토프 비닝 실험의 결과를 분석하고 이해하기 위한 개선된 모델(들)을 달성한다. 또한, 개선된 모델(들)은 실험 결과를 개별 항체의 특성에 귀속시킬 수 있으므로 각 항체를 단일 빈에 할당하는 것보다 더 유익한 방식으로 함께 그룹화될 수 있다. 실시양태는 현재 장치 제한으로 인해 한 번에 384개 항체로 제한되는 다중 에피토프 비닝 실험으로부터의 결과를 조합하는 기술을 지원한다. 실시양태는 또한 전체 실험을 반복하지 않고도 새로운 항체를 사용하여 기존 에피토프 비닝 실험을 연장할 수 있다. 또한, 상이한 에피토프 비닝 실험에 참여한 항체의 경우 (예를 들어, 경쟁 여부에 대한 직접적인 실험 정보가 없음) 모델(들)의 실시양태는 이들 항체가 경쟁할지 여부에 대한 예측을 지원한다.

[0018] 실시양태는 실제로 측정하기 위한 실험 실행을 수행하기 전 (또는 수행하지 않고) 쌍별 항체 경쟁 측정을 예측할 수 있는 모델(들)을 사용하여 특정 항원에 대한 쌍별 항체 경쟁 측정을 수집하고 조직화하는 기술을 최적화한다. 따라서, 실시양태는 통상적인 에피토프 비닝 접근법과 비교할 때 원하는 항체 경쟁 데이터를 생성하는데 필요한 실험 실행 횟수를 유의하게 감소시킬 수 있다 (그리고 자원 효율을 유의하게 개선할 수 있다).

[0019] 이제 본 개시내용의 실시양태를 상세히 참조할 것이며, 그 예는 첨부 도면에 예시되어 있다. 다음의 상세한 설명에서, 본 개시내용의 완전한 이해를 제공하기 위해 수많은 특정 세부사항이 설명된다. 그러나, 본 개시내용이 이들 특정 세부사항 없이 실시될 수 있다는 것은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 다른 예에서, 널리 공지된 방법, 절차, 구성성분 및 회로는 실시양태의 측면을 불필요하게 모호하게 하지 않기 위해 자세히 설명되지 않았다. 가능하다면, 유사한 요소에는 유사한 참조 번호가 사용될 것이다.

[0020] 도 1은 예시적인 실시양태에 따라 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하기 위한 시스템을 예시한다. 시스템 (100)은 항체 경쟁 데이터 (102), 프로세싱 모듈 (104), 최적화 엔진 (106) 및 분석 모듈 (108)을 포함한다. 예를 들어, 항체 경쟁 데이터 (102)는 항체 및 항원과의 상호작용 (예를 들어, 쌍별 경쟁)을 특징화하는 수치 결과를 생성하는 표면 플라스몬 공명 ("SPR") 실험 기술로부터 생성된 데이터를 포함할 수 있다. 일부 구현에서, 항체 경쟁 데이터는 카테라(Carterra)® LSA™ 기구를 사용하여 생성된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 항체 경쟁 데이터 (102)는 여러 실험 실행으로부터의 데이터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 실험 실행은 주어진 항원에 대한 2개의 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 수치 값을 생성할 수 있으며, 전

체 항체 경쟁 데이터 (102)에는 여러 (예를 들어, 수십, 수백 또는 수천)개의 항체 사이의 상호작용에 대한 데이터가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 경쟁 데이터 (102)는 2개의 항체가 이진 값 (예를 들어, 1 또는 0, 참 또는 거짓 등)을 사용하여 경쟁하는지 여부를 나타내는 이진 쌍별 경쟁 데이터를 포함한다.

[0022] 프로세싱 모듈 (104)은 훈련 데이터가 최적화 엔진 (106)에 대해 생성되도록 항체 경쟁 데이터 (102)를 프로세싱할 수 있다. 예를 들어, 항체 경쟁 데이터 (102)는 다중 실험 실행으로부터의 데이터를 포함할 수 있고, 프로세싱 모듈 (104)은 이 데이터를 최적화 엔진 (106)에 의한 프로세싱에 적합한 방식으로 조합할 수 있다. 프로세싱 모듈 (104)의 실시양태는 또한 함수 (예를 들어, 이진 값을 할당하는 함수)를 사용하여 경쟁 데이터 (102)로부터 수치 값을 변환하거나 다른 적합한 데이터 변환을 수행할 수 있다.

[0023] 최적화 엔진 (106)은 프로세싱 모듈 (104)에 의해 생성된 훈련 데이터에 기초하여 참여 항체에 대한 숨은 변수 및 숨은 변수 친화도 스코어를 도출할 수 있다. 예를 들어, 최적화 엔진 (106)은 숨은 변수 로짓 값 (예를 들어, 항체의 숨은 변수 친화도 스코어를 나타내는 로짓 값)을 생성하고 이들 로짓 값을 항체에 대한 훈련 데이터에 존재하는 관찰된 경쟁 데이터 값 (예를 들어, 쌍별 항체 경쟁)과 비교할 수 있다. 일부 실시양태에서, 손실 함수는 손실 함수가 최적화되고/거나 메트릭이 달성될 때까지 (예를 들어, 수렴이 달성될 때까지) 항체의 숨은 변수 로짓 값을 조정하는 경사를 구현함으로써 최적화될 수 있다.

[0024] 예를 들어, 항체에 대한 숨은 변수 로짓 값의 최적화는 숨은 변수로 표시되는 경쟁 인자 (예를 들어, 숨은 변수로 표시되는 항원 상의 에피토프에 대한)에 대한 항체의 경쟁 수준을 표시/예측하는 숨은 변수 친화도 스코어를 달성할 수 있다. 일부 구현에서, 숨은 변수는 에피토프 위치를 넘어서는 항원 결합에 대한 경쟁 인자 (예를 들어, 동일한 결합 위치에 대해 경쟁하는 것 이상의 간섭/경쟁 인자)와 상관관계가 있을 수 있다.

[0025] 분석 모듈 (108)은 최적화 엔진 (106)으로부터의 출력에 기초하여 항체에 대한 경쟁 정보를 생성할 수 있다. 예를 들어, 최적화 엔진 (106)은 복수의 항체 간의 경쟁을 예측/발견하기 위한 모델을 출력할 수 있다. 특히, 최적화 엔진 (106)에 의해 생성된 모델은 상이한 경쟁 인자 (예를 들어, 상이한 에피토프 또는 다른 경쟁 인자)에 대해 경쟁하는 항체를 발견할 수 있다. 따라서, 분석 모듈 (108)은 상이한 숨은 변수 친화도 값을 갖는 항체 패널 (예를 들어, 상이한 방식으로 항원에 대해 경쟁하는 항체)을 생성하는데 사용될 수 있다. 이러한 패널은 긍정적인 치료 결과에 대한 다양한 경로를 제공할 수 있으므로 긍정적인 건강 결과를 전달하는 모노클로날 항체의 제조/발견에 대한 개선을 나타낸다.

[0026] 도 2는 실시양태에 따른 컴퓨팅 시스템 (200)의 다이어그램이다. 도 2에 나타난 바와 같이, 시스템 (200)은 프로세서 (212), 데이터 (214), 메모리 (216) 및/또는 시스템 (200)의 다른 구성성분 사이에서 정보를 통신하도록 구성된 다른 요소 뿐만 아니라 버스 (210)를 포함할 수 있다. 프로세서 (212)는 명령을 실행하고/거나 컴퓨팅을 수행하고/거나 시스템 (210)의 기능을 제어하도록 구성된 하나 이상의 범용 또는 특정 목적 프로세서를 포함할 수 있다. 프로세서 (212)는 단일 집적 회로, 예컨대 마이크로-프로세싱 장치를 포함할 수 있거나, 다중 집적 회로 장치 및/또는 조합하여 작동하는 회로 기판을 포함할 수 있다. 프로세서 (212)는 소프트웨어, 예컨대 운영 시스템 (218), 최적화 엔진 (220), 및/또는 메모리 (216)에 저장된 다른 애플리케이션을 실행할 수 있다.

[0027] 통신 구성성분 (222)은 예컨대 시스템 (200)의 하나 이상의 구성성분으로부터 네트워크 (표시되지 않음)를 통해 또 다른 장치로 전송될 데이터를 프로세싱 (예를 들어, 인코딩)하고 시스템 (200)의 하나 이상의 구성성분에 대해 네트워크를 통해 또 다른 시스템으로부터 수신된 데이터를 프로세싱 (예를 들어, 디코딩)함으로써 시스템 (200)의 구성성분과 다른 장치 간의 연결을 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 통신 구성성분 (222)은 무선 네트워크 통신을 제공하도록 구성된 네트워크 인터페이스 카드를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 무선 통신 프로토콜 또는 기술은 통신 구성성분 (222), 예컨대 와이파이, 블루투스®, 지그비, 라디오, 적외선 및/또는 셀룰러 통신 기술 및 프로토콜에 의해 구현될 수 있다. 일부 실시양태에서, 통신 구성성분 (222)은 유선 네트워크 연결, 기술 및 프로토콜, 예컨대 이더넷을 제공할 수 있다.

[0028] 시스템 (200)은 프로세서 (212)에 대한 정보 및 명령어를 저장할 수 있는 메모리 (216)를 포함한다. 메모리 (216)의 실시양태는 데이터를 검색하고 읽고 쓰고 변형하고 저장하기 위한 구성성분을 함유한다. 메모리 (216)는 프로세서 (212)에 의해 실행될 때 기능을 수행하는 소프트웨어를 저장할 수 있다. 예를 들어, 운영 시스템 (218) (및 프로세서 (212))은 시스템 (200)에 운영 시스템 기능성을 제공할 수 있다. 최적화 엔진 (220) (및 프로세서 (212))은 실시양태에 따라 항체 경쟁을 예측/발견하기 위한 모델을 생성할 수 있다. 최적화 엔진 (220)의 실시양태는 인메모리 구성으로서 구현될 수 있다. 메모리 (216)의 소프트웨어 모듈은 운영 시스템 (218), 최적화 엔진 (220), 뿐만 아니라 다른 애플리케이션 모듈 (도시되지 않음)을 포함할 수 있다.

- [0029] 메모리 (216)는 시스템 (200)의 구성성분에 의해 액세스가능한 비일시적 컴퓨터-판독가능 매체를 포함한다. 예를 들어, 메모리 (216)는 랜덤 액세스 메모리 ("RAM"), 동적 RAM ("DRAM"), 정적 RAM ("SRAM"), 읽기 전용 메모리 ("ROM"), 플래시 메모리, 캐시 메모리, 및/또는 임의의 다른 유형의 비일시적 컴퓨터-판독가능 매체의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 데이터베이스 (214)는 시스템 (200)의 구성성분에 대한 저장소를 제공하기 위해 시스템 (200)의 다른 구성성분 (예컨대 버스 (210)를 통해)에 통신적으로 연결된다. 데이터베이스 (214)의 실시양태는 논리적으로-관련된 레코드 또는 파일의 통합 컬렉션에 데이터를 저장할 수 있다.
- [0030] 데이터베이스 (214)는 데이터 웨어하우스, 분포된 데이터베이스, 클라우드 데이터베이스, 보안 데이터베이스, 분석 데이터베이스, 프로덕션 데이터베이스, 비프로덕션 데이터베이스, 최종-사용자 데이터베이스, 원격 데이터베이스, 인메모리 데이터베이스, 실시간 데이터베이스, 관계형 데이터베이스, 객체-지향 데이터베이스, 계층적 데이터베이스, 다차원 데이터베이스, 하둡 분포된 파일 시스템 ("HDFS"), NoSQL 데이터베이스, 또는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 다른 데이터베이스일 수 있다. 시스템 (200)의 구성성분은 프로세서 (212)가 사용자에게 정보, 데이터 및 임의의 다른 적합한 디스플레이를 표시할 수 있도록 디스플레이 (224), I/O 장치 (226), 예컨대 키보드, 및 I/O 장치 (228), 예컨대 컴퓨터 마우스 또는 임의의 다른 적합한 I/O 장치에 추가로 커플링된다 (예를 들어, 버스 (210)를 통해).
- [0031] 일부 실시양태에서, 시스템 (200)은 시스템 아키텍처, 분포된 시스템 또는 다른 적합한 시스템의 요소일 수 있다. 예를 들어, 시스템 (200)은 카테라® LSA™ 기구의 다양한 모듈, 항체 경쟁 데이터를 생성하기 위한 임의의 다른 적합한 장치, 또는 임의의 다른 적합한 모듈을 포함할 수 있는 하나 이상의 추가 기능 모듈을 포함할 수 있다.
- [0032] 시스템 (200)의 실시양태는 별도의 장치에 대한 관련 기능성을 원격으로 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (200)의 하나 이상의 구성성분은 구현되지 않을 수 있다. 예를 들어, 시스템 (200)은 디스플레이, 하나 이상의 프로세서 및 메모리를 포함하지만 도 2에 표시된 시스템 (200)의 하나 이상의 다른 구성성분을 포함하지 않는 태블릿, 스마트폰 또는 다른 무선 장치일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (200)의 구현은 도 2에 표시되지 않은 추가 구성성분을 포함할 수 있다. 도 2는 시스템 (200)을 단일 시스템으로서 도시하지만, 시스템 (200)의 기능성은 클라우드 인프라스트럭처 내에 분포된 시스템으로서 상이한 위치에 또는 임의의 다른 적합한 방식으로 구현될 수 있다. 일부 실시양태에서, 메모리 (216), 프로세서 (212) 및/또는 데이터베이스 (214)는 (시스템 (200)을 나타내는 다중 장치 또는 컴퓨터에 걸쳐) 분포된다. 한 실시양태에서, 시스템 (200)은 컴퓨팅 장치 (예를 들어, 스마트폰, 태블릿, 컴퓨터 등)의 일부일 수 있다.
- [0033] 모노클로날 항체 ("mAB") 발견은 복잡하고 시간 소모적이며 자원 집약적인 기술적 과제이다. mAB 발견의 한 가지 구성성분은 항원에 결합할 때 항체가 어떻게 경쟁하는지 이해하는 것을 포함한다. 에피토프 비닝은 이러한 이해를 더욱 발전시키는 유익한 접근법이다. 특히, 통상적인 에피토프 비닝은 동일한 결합 영역 (예를 들어, 에피토프)에 대해 경쟁하는 항체가 빈으로 함께 그룹화되도록 분석되는 경쟁 데이터를 도출하기 위한 조합적 방식 (예를 들어, 쌍별)으로 항체를 테스트 (예를 들어, "실험 실행"을 수행하는 장치의 사용)하는 것을 포함한다. 실험 실행에 의해 생성된 예시적인 경쟁 데이터는 도 3의 히트맵 (300)에 도시되어 있다. 히트맵 (300)은 행 및 열에 걸쳐 상이한 항체를 포함하며, 여기서 2개의 항체의 교차점에 있는 숫자 값은 그들 사이의 쌍별 경쟁을 나타낸다.
- [0034] 에피토프 비닝에 대한 일부 이전 접근법은 그래프 클러스터링 알고리즘에 기초한다. 이들 접근법에서, 항체는 경쟁 그래프 내의 연결 가장자리의 근접성 또는 수에 기초하여 단일 클러스터에 할당된다. 도 4는 경쟁 데이터에 기초하여 모노클로날 항체를 비닝하기 위한 통상적인 네트워크 접근법을 예시한다. 네트워크 그래프 (400)는 이전 그래프 클러스터링 접근법을 사용하는 빈 (402)을 포함한다. 도 4에 도시된 바와 같이, 각 항체에는 항체의 경쟁 프로파일에 기초하여 단일 빈 (402) 또는 클러스터가 할당된다.
- [0035] 항체에 단일 빈을 할당하는 대신, 실시양태는 숨은 변수 세트에 기초하여 각 항체의 수치적 친화도 스코어를 할당한다. 예를 들어, 이들 숨은 변수는 관찰되지 않은 항체 쌍 간의 경쟁을 예측하는데 사용될 수 있으며 또한 항체가 항원에 부착하기 위해 사용하는 결합 패턴을 이해하는데 본질적으로 유용하다.
- [0036] 실시양태에 의해 구현된 숨은 변수 접근법에 의해 여러 이점이 달성된다. 예를 들어, 실시양태는 각 항체를 단일 클러스터에 할당하는 클러스터-기반 모델보다 더 높은 충실도로 관찰된 실험 데이터를 모델링할 수 있다. 구체적으로, 실험 데이터가 항체 경쟁의 비선형적 패턴을 보여준다면, 항체를 단일 클러스터에 할당하는 모델을 사용해서는 이를 잘 표현할 수 없다. 도 5는 이전 접근법의 이러한 결함을 예시하는 모노클로날 항체에 대한

경쟁 역학을 예시한다. 구체적으로, 다이어그램 (500)은 하기를 도시한다:

- [0037] 그룹 A는 그룹 B와 상당량 경쟁한다
- [0038] 그룹 B는 그룹 C와 상당량 경쟁한다
- [0039] 그룹 A는 그룹 C와 상당량 경쟁하지 않는다
- [0040] 클러스터-기반 모델은 이들 그룹이 할당되어야 하는 단일 클러스터를 결정할 수 없다. 그러나, "숨은 변수" 모델은 각 그룹의 항체를 2개의 상이한 숨은 변수에 상이한 친화도를 할당함으로써 이러한 경쟁 패턴을 설명할 수 있다:
- [0041] 숨은 변수 0 숨은 변수 1
- [0042] 그룹 A 높은 친화도 낮은 친화도
- [0043] 그룹 B 높은 친화도 높은 친화도
- [0044] 그룹 C 낮은 친화도 높은 친화도
- [0045] 따라서, 이전 접근법은 제한된 통찰력을 갖고 있었지만, 숨은 변수 접근법의 실시양태를 사용하여 더 높은 충실도 분석이 도출될 수 있다. 단일 항체가 한 번에 하나 초과 클러스터에 속할 수 있도록 하고 특정 그룹에 대한 멤버십에 대한 이전 판단보다는 수치적 친화도를 사용하여 숨은 변수를 고려하는 것이 유용할 수 있다. 종합하여, 이들 특성은 모델(들)이 항체 경쟁에 대해 예측하는 것을 가능하게 한다.
- [0046] 클러스터-기반 접근법의 또 다른 한계는 얻어진 모델이 예컨대 경쟁 데이터를 조합하여 실험 장비의 상이한 실행에 걸쳐 더 큰 경쟁 매트릭스를 생성함으로써 항체가 경쟁하는지 여부에 대해 강력한 예측을 할 수 없다는 것이다. 실시양태는 단지 각 항체를 단일 클러스터에 할당하는 것보다는 각 항체에 대한 수치적 친화도를 상이한 숨은 변수에 할당하는 모델(들)을 생성한다. 이러한 접근법은 상이한 에피토프 비닝 실행으로부터의 항체가 서로 경쟁할지 여부에 대한 수치적 예측을 지원한다.
- [0047] 다중 에피토프 비닝 실행으로부터의 데이터를 함께 연결하는 장점은 일반적으로 공지된 매트릭스 완성 문제에 대한 신규 접근법으로서 생각될 수 있다. 예를 들어, 다중 에피토프 비닝 실행이 완전히 교차하지 않는 경우가 많으므로 모든 항체 경쟁 쌍을 설명하는 매트릭스는 불완전하다 (예를 들어, 다중 실행에 걸쳐 있는 항체가 표형식의 행 및 열에 나열되어 있는 경우, 일부 교차점에 대한 데이터는 결측될 것임). 매트릭스가 쌍별 항체 경쟁을 나타내는 경우, 실시양태에 의해 취해진 숨은 변수 친화도 접근법은 이용가능한 경쟁 데이터에 기초한 최적화를 통해 불완전 매트릭스를 "완성"할 수 있다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 모델(들)로부터 나오는 수치적 예측은 신뢰 스코어로서 해석될 수 있으며, 이는 모델(들)이 시끄러운 및/또는 상충되는 실험적 증거를 혼입하며 그러므로 더 높거나 더 낮은 신뢰를 사용하여 예측을 하도록 허용한다 (예를 들어, 증거의 강도에 따라). 숨은 변수 친화도 스코어의 추가 이점은 모델(들)이 차원 감소 기술, 예컨대 t-분포된 확률적 이웃 임베딩 ("t-SNE") 또는 균일 매니폴드 근사 및 투영 ("UMAP")을 지원하므로 다중 에피토프 비닝 실행에 걸쳐 항체 그룹 간의 관계를 보여주는 2차원 클러스터링 플롯을 생성할 수 있다는 점이다. 예를 들어, 쌍별 거리 매트릭스는 임의의 적합한 거리 메트릭, 예컨대 유클리드, 맨해튼 등을 사용하여 각 항체에 대한 숨은 변수 친화도 사이에서 컴퓨팅될 수 있으며, 거리 매트릭스는 차원 감소 시스템, 예컨대 UMAP를 통해 실행될 수 있다. 일부 기술은 또한 에피토프 비닝 실행 세트에 대한 전체 경쟁 매트릭스를 귀속시키고, 열과 행 사이의 거리를 사용하여 항체에 대한 쌍별 거리 매트릭스를 컴퓨팅하고, 차원 감소 시스템을 통해 해당 쌍별 거리 매트릭스를 전송할 수 있다.
- [0049] 실시양태에서 숨은 변수 친화도 스코어는 각 숨은 변수에 대한 각 항체의 친화도를 나타내는 "숨은 로짓"의 표로서 저장될 수 있다. 예를 들어, 숨은 로짓은 임의의 유한 숫자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 양수 값은 더 높은 친화도를 나타내고, 음수 값은 더 낮은 친화도를 나타낸다. 아래는 항체 세트 및 3개의 숨은 변수에 대한 각 항체의 숨은 로짓 값을 보여주는 예시적인 표이다.

	H0 로짓	H1 로짓	H2 로짓
Ab1	2.20	-2.20	-0.85
Ab2	1.39	-2.20	0.00
Ab3	-2.20	2.20	-1.39
Ab4	0.85	1.39	-2.20

[0050]

[0051]

모델에서 숨은 로짓을 사용하기 전에, 일부 실시양태에서 숫자 값이 시그모이드 함수를 통해 전송될 수 있다. 예를 들어, 시그모이드 함수는 이를 (0...1) 범위로 변환할 수 있으며, 여기서 0보다 큰 숨은 로짓 값은 0.5보다 큰 숨은 변수가 된다. 아래는 숨은 로짓의 예이다.

	H0	H1	H2
Ab1	0.9	0.1	0.3
Ab2	0.8	0.1	0.5
Ab3	0.1	0.9	0.2
Ab4	0.7	0.8	0.1

[0052]

[0053]

라벨 "숨은 로짓"은 이들 값이 각 항체와 각 숨은 변수 사이의 정규화된 친화도 스코어를 나타내기 때문에 사용된다. 일부 실시양태에서, 모델 피팅은 숨은 변수 친화도를 가능한 한 0 또는 1에 가깝게 포화시켜 항체가 결합하기 위해 특정 숨은 변수를 요구하는지 여부에 대한 이진 판단으로서 해석될 수 있도록 하기 위해 사용되지만, 이는 상충되는 증거 및 다른 인자로 인해 항상 가능한 것은 아니다.

[0054]

일부 실시양태에서, 2개의 항체가 경쟁할지 여부에 대한 예측은 이들 2개의 항체가 중첩되는 숨은 변수 자원을 얼마나 필요로 하는지에 대한 측정에 기초한다. 이 측정을 성취하는 한 가지 접근법은 문제의 행 내의 상응하는 열의 값을 함께 곱하는 내적 연산이다. 최종적으로, 일부 실시양태에서 예측된 경쟁 스코어가 시그모이드 연산을 통해 전송되므로 그 값은 (0...1) 범위 내에 있게 된다.

[0055]

아래는 일부 실시양태에 따라 2개의 항체가 경쟁하는지 여부를 모델이 어떻게 예측하는지를 나타내는 예시적인 알고리즘이다:

[0056]

$$\text{경쟁}(\text{Ab}_1, \text{Ab}_2) = \text{시그모이드} \left(-\alpha + 2\alpha \sum_{h=0}^{N-1} \text{HV}[\text{Ab}_1, H_h] \text{HV}[\text{Ab}_2, H_h] \right)$$

[0057]

상기 알고리즘에서, HV는 숨은 변수의 표에 대한 색인을 표시한다 (예를 들어, 시그모이드 함수를 사용하여 범위 (0...1)로 변환된 후의 숨은 로짓). 값 α 는 외부 시그모이드에 대한 온도 파라미터를 나타낼 수 있으며, 이는 임의의 적절한 값 (예를 들어, 5 또는 임의의 다른 적절한 값)을 취할 수 있다. 알고리즘의 이 실시양태는 시그모이드 함수의 2개의 애플리케이션을 구현한다는 점에 주목한다: 1) 숨은 변수의 표인 HV를 생성할 때, 및 2) 경쟁 함수를 컴퓨팅할 때 가장 바깥쪽 연산에서.

[0058]

실시양태는 또한 상이한 항체 경쟁 데이터에 대해 훈련된 다중 숨은 변수 모델로부터의 예측 (예를 들어, 경쟁 스코어)을 조합함으로써 양상을 학습 기술을 구현할 수 있다. 예를 들어, 각 숨은 변수 모델은 상이한 항체 세트 (예를 들어, 랜덤화된 훈련 세트)에 대한 경쟁 데이터를 사용하여 훈련될 수 있다. 2개의 항체가 경쟁할지 여부에 대한 예측은 여러 훈련된 숨은 변수 모델로부터의 경쟁 스코어 (예를 들어, 상기 개시된 바와 같이 내적 연산에 의해 계산됨)를 조합함으로써 생성될 수 있다. 조합된 스코어는 평균, 가중된 평균, 또는 임의의 다른 적합한 수학적 연산에 의해 계산된 조합일 수 있다.

[0059]

일부 실시양태에서, 숨은 변수 모델의 다중 버전은 항체 경쟁 훈련 데이터의 상이한 서브세트를 사용하여 훈련된다. 예를 들어, 훈련 데이터의 주어진 서브세트 내에서, 항체 그룹에 대한 쌍별 경쟁 측정의 대부분이 완전히 제거된다. 다시 말해서, 훈련 데이터의 서브세트를 생성하기 위해 단순히 랜덤 쌍별 경쟁 측정을 제거하는 것이 아니라, 실시양태는 항체 그룹에 대한 쌍별 경쟁 데이터의 대부분을 선택적으로 제거한다. 훈련 데이터의

상이한 서브세트 내에서 항체 그룹에 대한 경쟁 데이터의 이러한 선택적 제거는 훈련된 숨은 변수 모델의 비상관화된 버전을 성취한다. 비상관화된 모델은 앙상블 접근법으로 조합될 때 더 나은 결과를 달성한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 항체 그룹에 대한 쌍별 경쟁 데이터의 대부분이 제거되어 훈련 데이터의 서브세트를 생성하는 반면, 이 그룹에 대한 일부 경쟁 데이터는 유지될 수 있다. 예를 들어, 총 훈련 데이터 세트로부터의 미리 결정된 항체 세트는 지속성 항체로 명명될 수 있으며, 이들 지속성 항체에 대한 경쟁 데이터는 훈련 데이터의 서브세트에 걸쳐 유지될 수 있다. 이들 실시양태에서, 항체 그룹에 대한 쌍별 경쟁 데이터가 선택적으로 제거되어 훈련 데이터의 서브세트를 생성하는 경우, 항체 그룹과 지속성 항체 간의 쌍별 경쟁 데이터는 훈련 데이터의 서브세트에서 유지된다. 이들 실시양태는 지속성 항체에 대한 경쟁 데이터에 의해 뒷받침되는 훈련으로부터 각각 이익을 얻는 비상관화된 모델을 훈련할 수 있다.

[0061] 이 앙상블 기술의 한 가지 장점은 앙상블의 개별 모델로부터 예측의 변동 (예를 들어, 계산된 분산 메트릭)이 전체 예측에서 앙상블 모델의 신뢰 또는 확실성의 게이지를 제공한다는 것이다. 또한, 이들 변동은 또한 기본 데이터 분포가 변화될 경우 예측이 얼마나 변화될 수 있는지에 대한 표시를 제공한다. 일부 실시양태에서, 앙상블 기술은 하나 이상의 숨은 변수 모델 및 임의의 다른 적합한 모델(들) (예를 들어, 랜드마크 상관관계 모델)로부터의 쌍별 항체 경쟁 예측을 조합할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태는 예측 스코어를 생성하기 위해 내적 연산을 활용한다. 기계 학습 도메인에서 특정 문제를 구조화하고 최적화하기 위해 일부 간단한 내적 모델이 존재하지만, 최적화 모델의 실시양태와 일부 기존 모델 간에는 차이가 있다:

[0063] ● 특정 자연어 프로세싱 모델, 예컨대 word2vec가 이웃 단어에 대한 확률 분포를 모델링하는 반면, 실시양태는 항체 경쟁을 이진 사건으로서 모델링한다. 예를 들어, 외부 시그모이드 이전의 이동은 이러한 차이로 인해 부분적으로 구현되며, 실시양태는 가능한 경우 외부 시그모이드를 포화시키는 것을 목표로 하지만, word2vec에서는 이것이 덜 바람직하다;

[0064] ● 일부 기존 모델은 큰 단어 임베딩과 같은 실시양태보다 더 많은 숨은 변수를 사용할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에 따른 숨은 변수 모델을 자연어 프로세싱 모델과 비교할 때, 일부 차이는 하기와 같다: 숨은 변수 모델 실시양태의 훈련 데이터가 더 작고; 숨은 변수 모델 실시양태는 숨은 변수를 점검하여 패턴을 발견하는데 사용된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 숨은 변수의 수 및 내적 이후의 이동 정도는 모델(들)의 조정가능한 하이퍼파라미터이다. 예를 들어, 실험적으로 5-10개의 숨은 변수는 일부 데이터 세트에 대한 데이터 내의 많은 경쟁 패턴을 나타내기 충분하지만, 임의의 다른 적합한 수의 숨은 변수를 구현할 수 있다. 해석의 용이함을 위해, 숨은 변수 값은 일부 실시양태에서 (0...1) 범위 내에 있도록 제한된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 모델 훈련은 숨은 변수 값을 계산하는데 사용된다. 예를 들어, 숨은 변수 값은 에피토프 비닝 실행(들)으로부터의 실험 데이터에 기초하여 도출된다. 실행에 의해 생성된 예시적인 실험 데이터는 하기와 같다:

[0067] 분석물 리간드 경쟁

[0068] Ab1 Ab2 예

[0069] Ab1 Ab3 아니오

[0070] Ab1 Ab4 예

[0071] Ab1 Ab5 아니오

[0072] Ab3 Ab4 예

[0073] Ab3 Ab5 예

[0074] Ab, Ab5 예

[0075] 실험 데이터의 표 공식화는 상이한 에피토프 비닝 실행으로부터의 실험 결과의 콘카테네이션(concatenation) 또는 수직 스택킹을 지원한다는 점에 주목한다. 이러한 콘카테네이션은 다중 상이한 에피토프 비닝 실행으로부터의 데이터를 사용하여 숨은 변수 값의 공동 최적화를 달성하기 위해 일부 실시양태에 의해 구현되는 수치적 최적화 절차와 함께 사용된다. 동일한 숨은 변수가 상이한 실행에 존재하는 항체에 대해 동일한 의미를 갖기 위

해서는 두 에피토프 비닝 실행에 참여한 충분한 교차-실행 항체 세트가 유지된다는 점에 주목한다. 교차-실행 항체를 최적으로 선택하기 위해, 하나 이상의 예측 모델은 경쟁 행동에서 서로 최소 상관관계가 있는 제1 실행 으로부터 작은 항체 세트를 식별할 수 있으며, 이는 후속 실행에 사용될 교차 실행 항체로서 선택될 수 있다.

- [0076] 실시양태는 모델 예측이 손실 함수에 따라 실제 실험 데이터에 상응하도록 값을 최적화하기 위해 수치적 최적화 기술, 예컨대 경사 하강 형태를 사용하여 숨은 변수 및 숨은 변수 값 (예를 들어, 숨은 변수 친화도 스코어)을 도출한다. 이 과정을 성취하기 위해 수많은 잠재적 알고리즘 또는 기술을 사용할 수 있다. 아래는 일부 실시 양태에 따른 예시적인 최적화 절차이다.
- [0077] ● 0) 모든 항체에 대해 0.0의 숨은 로짓 값으로 초기화된 단일 숨은 변수 H0로 시작하며, 이는 0.5의 불확실한 숨은 변수 값을 의미한다.
- [0078] ○ 이는 시그모이드 곡선에서 경사가 가장 높은 포인트이며, 즉 시그모이드의 포화도가 가장 낮다는 점에 주목 한다.
- [0079] ● 1) 최적화 절차, 예컨대 Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno 알고리즘 ("BFGS") 또는 L-BFGS를 사용하여 훈 련 세트에 대한 모델의 경쟁 예측의 교차-엔트로피 손실을 최적화한다.
- [0080] ○ 단일 숨은 변수만 있으면, 이 최적화 문제는 블록해질 수 있다.
- [0081] ○ 솔루션은 이 단일 숨은 변수를 사용하여 데이터세트에서 단일 가장 큰 경쟁 그룹을 나타내고 예측하는 경향 이 있다.
- [0082] ○ 임의로, 교차-엔트로피에 작은 L2-기준 항을 추가한다.
- [0083] ● 2) 최적화가 수렴된 후, 각 항체에 대해 새로운 숨은 변수 열을 추가하고, 0.0의 중간 로짓 값으로 다시 초 기화되어 각 항체에 대한 0.5의 숨은 변수 값을 의미한다.
- [0084] ● 3) 단계 1과 동일한 손실 함수 및 최적화 절차를 사용하여 쌍별 경쟁 사건을 예측하기 위해 모든 항체에 대 한 모든 숨은 변수를 공동으로 최적화한다.
- [0085] ○ 이 최적화 문제는 더 이상 블록하지 않지만, 일부 항체의 경우 제1 숨은 변수가 아마도 0.5에서 멀어져 이동 하였기 때문에, 대칭이 파괴되고 최적화기가 진행될 수 있다.
- [0086] ○ 이 포인트에서, 최적화기는 종종 데이터세트에서 두 번째로 널리 퍼진 경쟁 그룹을 선택한다.
- [0087] ● 유지된 검증 세트에 대한 모델의 예측 성능이 수렴될 때까지 새로운 숨은 변수를 점진적으로 추가하기 위해 단계 2 및 3을 반복할 수 있다.
- [0088] ○ 이 최적화 절차는 완전히 결정론적임에 주목한다.
- [0089] 숨은 변수를 점진적으로 추가하는 이 기술은 기계 학습으로부터의 부스팅 아이디어를 연상시키며, 여기서 약한 학습자의 반복적인 연속이 훈련되고, 각각은 이전 반복에서 모델에 의해 발생한 오류를 수정한다. 그러나, 상 기 최적화 접근법은 이전 및 새로운 숨은 변수가 함께 공동으로 최적화되어, 새로운 숨은 변수가 추가되면 이전 반복의 숨은 변수가 정제되도록 허용한다는 점에서 부스팅과 상이하다.
- [0090] 숨은 변수를 점진적으로 추가하는 접근법은 또한 주성분 분석 ("PCA")에서 수행되는 것처럼 더 낮은 순위 근사 를 사용하여 매트릭스를 나타내는 것과 모호하게 유사하다. 그러나, 상기 최적화 절차는 다음과 같은 점에서 PCA와 상이하다: 매트릭스 재구성 함수는 비선형성을 함유하고 표준 말단절단된 특이값 분해의 구조를 따르지 않고; 손실 함수는 결측 값이 있는 불완전 매트릭스의 재구성을 허용하며, 이는 다중 에피토프 비닝 실행을 함 께 연결하는 것을 가능하게 한다.
- [0091] 숨은 변수 모델의 실시양태는 또한 예를 들어 적어도 훈련 차이로 인해 자연어 프로세싱 모델, 예컨대 word2vec 와 상이하다. 일부 추가 차이는 다음과 같다:
- [0092] ● 숨은 변수 모델의 실시양태는 배치가 아닌 전체 훈련 세트를 사용하여 최적화한다. 예를 들어, 실시양태의 훈련 세트는 대부분의 자연어 프로세싱 애플리케이션의 것보다 크기가 더 작다. 따라서, 전체 훈련 세트를 각 경사 컴퓨팅 라운드에 사용할 수 있으며, 수렴 속도를 보조하고 하이퍼파라미터 조정을 회피하기 위해 LBFGS와 같은 2차 최적화 방법을 사용할 수 있다.
- [0093] ● 2차 최적화기는 시그모이드의 2개 층으로 인해 숨은 변수 모델 토폴로지의 실시양태에서 더 나은 성능을 발

휘할 수 있다. 임의의 시그모이드가 포화되면, 이를 통해 들어오는 경사 신호는 매우 약할 수 있으며, 실시양태는 시그모이드를 포화 방향으로 밀어낸다.

- [0094] ● 숨은 변수 모델의 실시양태는 많은 수의 숨은 변수 또는 랜덤 초기화를 필요로 하지 않는다.
- [0095] ● 숨은 변수 모델의 실시양태는 고정된 크기 임베딩으로 시작하는 대신 숨은 변수를 점진적으로 추가할 수 있다.
- [0096] 일부 실시양태에서 다른 최적화 기술이 또한 구현될 수 있다. 예를 들어, 최적화를 위한 또 다른 옵션은 고정된 수의 숨은 변수로 시작하는 것일 수 있다. 이들 실시양태에서, 숨은 변수의 랜덤 초기화는 문제의 대칭을 파괴하고 최적화기가 진행하는 것을 허용하도록 구현될 수 있지만, 이 구현은 숨은 변수를 점진적으로 추가할 필요성을 회피한다. 임의의 다른 적합한 최적화 기술을 구현할 수 있다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 일단 모델이 훈련되면, 숨은 변수 친화도 스코어를 사용하여 항체 간의 경쟁 경향을 이해할 수 있다. 예를 들어, 이전에 구현된 클러스터링 기술과 비교할 때 실시양태의 신규 특색은 실시양태가 항체가 다중 그룹과 연관되도록 허용한다는 것이다. 예를 들어, 이는 숨은 변수에 대한 각 항체의 친화도 스코어를 일부 컷오프 값, 예컨대 0.5으로 임계화함으로써 성취될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 다중 숨은 변수에 대해 0.5보다 큰 친화도를 가질 수 있으며 그러므로 하나 초과 그룹에 속할 수 있다. 이러한 신규 그룹 멤버십은 이들 항체 그룹이 어떻게 교차하는지에 대한 추가 질문을 허용한다.
- [0098] 일부 실시양태는 본원에서 "경쟁 샌드위치"로 지칭되는 경쟁 패턴을 검출하는데 사용될 수 있다. 경쟁 샌드위치는 도 5에 예시된 경쟁 프로파일을 갖는 3개의 항체 그룹을 포함하며, 즉:
 - [0099] 그룹 A는 그룹 B와 상당량 경쟁한다
 - [0100] 그룹 B는 그룹 C와 상당량 경쟁한다
 - [0101] 그룹 A는 그룹 C와 상당량 경쟁하지 않는다
- [0102] 이 경우에, 그룹 A 및 C는 "브레드 슬라이스"이고, 그룹 B는 샌드위치 "필링"이다. 도 5는 경쟁 샌드위치의 그래프-기반 도면을 도시한다.
- [0103] 일부 상황에서, 경쟁 샌드위치는 하나가 다른 둘 사이에 "샌드위치"되어 있는 에피토프의 부분적인 인접성 또는 순서를 나타낼 수 있다. 이 아이디어를 고려하는 일반적인 방법은 전이성이 유지되지 않는 연결성 그래프 내의 그룹을 식별하는 것이다. 이 효과는 많은 맥락에서 흥미로울 수 있다. 비유로, 경쟁 샌드위치가 어떻게 사람들 그룹 간의 연관성을 나타낼 수 있는지 고려한다:
- [0104] ● 그룹 A의 거의 모든 사람이 서로를 알고 있으며 그룹 B의 거의 모든 사람도 알고 있다
- [0105] ● 그룹 B의 거의 모든 사람이 서로를 알고 있으며 그룹 C의 거의 모든 사람을 알고 있다
- [0106] ● 그룹 C의 거의 모든 사람이 서로를 알고 있지만 그룹 A의 누구도 아는 사람이 거의 없다
- [0107] 이는 이들 그룹의 사람들이 서로를 알고 있는 2개의 상이한/뚜렷한 기본 이유가 있음을 나타낼 수 있으며, 일부 사람들 (예를 들어, 그룹 B)의 경우, 두 가지 이유가 모두 적용된다. 유사하게, 경쟁 샌드위치는 일부 상황에서 항체 간에 상이한/뚜렷한 경쟁을 나타낼 수 있다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 도출된 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 경쟁을 관찰하기 위한 명시적인 실험 실행의 필요 없이 항체 간의 경쟁을 예측하는 모델을 나타낼 수 있다. 다시 말해서, 실험적으로 테스트 및 관찰되지 않은 항체 쌍에 대한 경쟁은 도출된 모델을 사용하여 예측될 수 있다. 도출된 모델의 실시양태는 항체 경쟁을 위한 예측 또는 시뮬레이션 도구로 간주될 수 있다. 따라서, 실시양태는 자원 및 시간 효율을 개선함으로써 항체 간의 경쟁 테스트를 개선한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 도출된 모델은 또한 항체 간의 높은-충실도 경쟁 역학을 예측할 수 있다. 예를 들어, 상이한 숨은 변수 친화도 스코어를 갖는 항체는 상이한 결합 메커니즘을 나타낼 수 있는 반면, 유사한 숨은 변수 친화도 스코어를 갖는 항체는 유사한 결합 메커니즘을 나타낼 수 있다. 숨은 변수 친화도 스코어 설명자는 단순히 항체를 개별 빈에 연결하는 이전 접근법과 비교할 때 경쟁 역학에 대한 보다 정제된 관점을 나타낸다. 도출된 모델의 실시양태는 다양한 숨은 변수 친화도를 갖는 항체의 선택이 보다 강력한 모노클로날 항체 발견 및 제조 프로세스를 달성하는 것을 가능하게 한다.
- [0110] 일부 구현에서, 항체 경쟁은 랜드마크 항체 상관관계 모델을 사용하여 예측될 수 있다. 예를 들어, 랜드마크

항체 상관관계 모델은 미리 결정된 랜드마크 항체 세트와의 경쟁 측면에서 각 항체를 특색화할 수 있다. 미리 결정된 랜드마크 항체와의 이들 경쟁 측정을 고려하는 한 가지 방법은 본원에 개시된 숨은 변수 모델의 숨은 변수를 대체하는 것이지만, 미리 결정된 랜드마크 항체와의 경쟁 측정은 숨겨지지 않는다.

[0111] 아래는 랜드마크 항체 경쟁 측정 세트를 참조하여 랜드마크 항체 경쟁 모델을 예시하는 예이다:

랜드마크 항체 경쟁	D	E	F	G
리간드로서 A와 경쟁함	예	아니오	예	아니오
분석물로서 A와 경쟁함	예	아니오	예	아니오
리간드로서 B와 경쟁함	아니오	예	아니오	아니오
분석물로서 B와 경쟁함	아니오	아니오	아니오	아니오
리간드로서 C와 경쟁함	예	아니오	예	아니오
분석물로서 C와 경쟁함	예	아니오	예	아니오

[0112]

[0113] 본 예에서, 항체 A, B 및 C는 랜드마크 항체이고, 다른 4개의 항체, D, E, F 및 G 각각과의 경쟁을 나타내는 측정이 수행되었다. 쌍별 예측이 요구되는 항체 세트의 경우 (예를 들어, 항체 D, E, F 및 G), 랜드마크 항체 상관관계 모델의 실시양태는 동일한 세트의 미리 결정된 랜드마크 항체 (예를 들어, A, B, C)에 대해 이전에 수행된 경쟁 측정을 활용한다. 그러나, 이들 다른 비-랜드마크 항체 간의 쌍별 경쟁 측정은 수행되지 않았으며, 따라서 이들 값은 공지되어 있지 않다 (예를 들어, 항체 D 및 E가 서로 경쟁하는지 여부는 공지되어 있지 않음).

[0114] 항체 D와 E 사이의 경쟁 우도를 예측하기 위해, 2개의 항체의 열 사이의 상관관계를 계산한다. 상기 예에 따르면, 열 D와 열 F 사이의 상관관계는 1.0이므로, 랜드마크 항체에 대해 정확히 동일한 경쟁 프로파일을 갖기 때문에, 항체 D 및 F가 서로 경쟁할 우도가 높다고 예측된다. 다른 한편으로는, 항체 D와 E 사이의 상관관계는 0에 가까우며, 이는 서로 경쟁할 가능성이 적음을 나타낸다. 항체 G와 모든 다른 항체의 상관관계는 해당 열의 표준 편차가 0이고 각 열의 표준 편차가 상관관계 계수의 분모에 나타나기 때문에 정의되지 않는다는 점에 주목한다.

[0115] 도 6은 예시적인 실시양태에 따라 결합 패턴을 발견하기 위해 항체 경쟁 데이터에 기초하여 숨은 변수를 도출하기 위한 흐름도를 예시한다. 한 실시양태에서, 도 6의 기능성은 메모리 또는 다른 컴퓨터-판독가능 또는 유형 매체에 저장된 소프트웨어에 의해 구현되고 프로세서에 의해 실행된다. 다른 실시양태에서, 각 기능성은 하드웨어 (예를 들어, 애플리케이션 특이적 집적 회로 ("ASIC"), 프로그램화가능 게이트 어레이 ("PGA"), 필드 프로그램화가능 게이트 어레이 ("FPGA") 등의 사용을 통해), 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 임의의 조합에 의해 수행될 수 있다.

[0116] (602)에서, 복수의 항체 및 항원에 대한 항체 경쟁 데이터를 수신할 수 있으며, 항체 경쟁 데이터는 항체 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 포함한다. 예를 들어, 실험 실행 (예를 들어, 표면 플라즈몬 공명 ("SPR") 실험 기술로부터 생성된 데이터)은 항체 세트에 대한 조합적 (예를 들어, 쌍별) 경쟁 데이터를 생성할 수 있다.

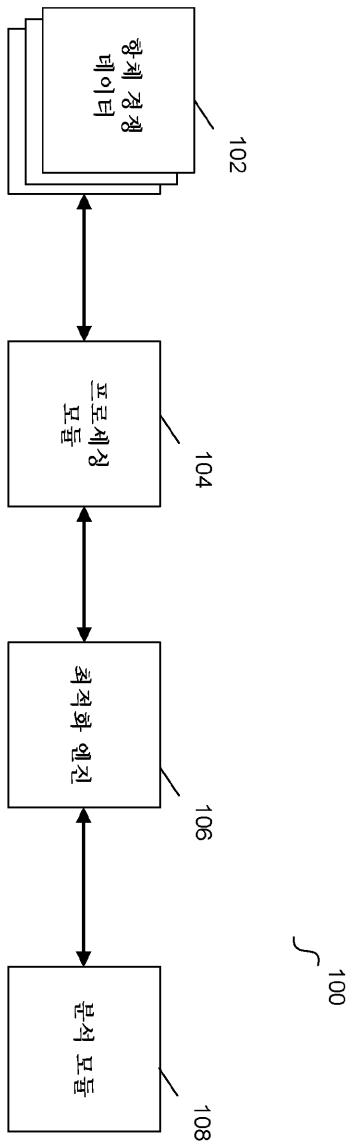
[0117] 일부 실시양태에서, 수신된 항체 경쟁 데이터는 다중 실험 실행으로부터의 데이터를 포함하고, 각 실험 실행은 항체 세트 간의 쌍별 경쟁을 나타내는 데이터 값을 생성하고, 다중 실험 실행은 상이한 항체 세트에 대한 항체 경쟁 데이터를 생성한다.

[0118] (604)에서, 훈련 데이터를 생성하기 위해 항체 경쟁 데이터를 프로세싱할 수 있다. 예를 들어, 경쟁 데이터를 프로세싱하는 것은 경쟁을 위한 이진 표현으로의 수학적 변환과 같은 데이터 변환을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 경쟁 데이터를 프로세싱하는 것은 다중 실험 실행으로부터의 항체 경쟁 데이터를 조합하는 것을 포함한다.

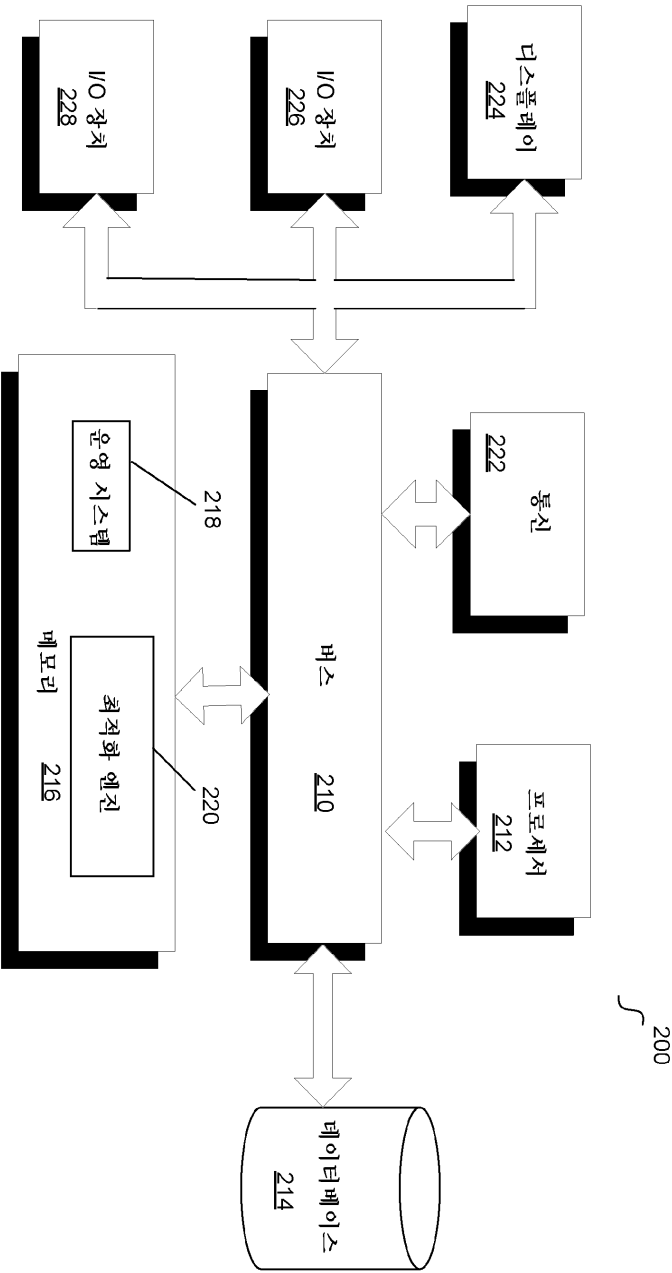
- [0119] (606)에서, 훈련 데이터 및 최적화 엔진을 사용하여 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출할 수 있으며, 여기서 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 각 항체에 대해 도출되고, 숨은 변수는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원에 대한 경쟁 인자를 나타낸다. 예를 들어, 제1 숨은 변수는 항원에 대한 제1 경쟁 인자를 나타낼 수 있고, 주어진 항체와 연관된 제1 숨은 변수에 대해 도출된 친화도 스코어는 제1 경쟁 인자에 대한 주어진 항체의 경쟁 정도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 제1 경쟁 인자는 항체 간의 경쟁을 야기하는 항원의 에피토프에 상응한다. 일부 실시양태에서, 복수의 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어를 도출하는 것은 상이한 항체 세트 (예를 들어, 상이한 실험 실행과 관련된 상이한 항체 세트)로부터 항체에 대한 친화도 스코어를 도출하는 것을 포함한다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 숨은 변수는 훈련 데이터로부터의 쌍별 경쟁 데이터 값을 사용하여 항체에 대한 숨은 로짓 값을 최적화함으로써 도출되고, 숨은 로짓 값은 숨은 변수에 대한 항체의 친화도 스코어를 나타낸다. 예를 들어, 항체의 숨은 로짓 값은 손실 함수, 훈련 데이터로부터의 쌍별 경쟁 데이터 값, 및 손실 함수를 최적화하기 위해 숨은 로짓 값을 조정하는 경사 기술을 사용하여 최적화될 수 있다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 제1 숨은 변수에 대한 항체의 숨은 로짓 값을 초기에 최적화하는 단계, 및 제1 숨은 변수의 초기 최적화 이후 추가 숨은 변수를 순차적으로 추가하고 제1 숨은 변수에 대한 항체의 숨은 로짓 값 및 각각의 순차적으로 추가된 추가 숨은 변수를 공동으로 최적화하는 단계에 의해 도출된다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 2개의 항체에 대해 최적화된 숨은 로짓 값을 사용하여 2개의 항체에 대한 쌍별 경쟁 스코어 예측을 생성할 수 있다. 예를 들어, 수신된 항체 경쟁 데이터 (예를 들어, 훈련을 생성하기 위해 프로세싱됨)는 2개의 항체에 대한 쌍별 경쟁 데이터를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 쌍별 경쟁 스코어 예측은 부분적으로 2개의 항체에 대한 숨은 로짓 값에 대한 내적 연산을 수행함으로써 생성된다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 도출된 숨은 변수 및 숨은 변수에 대한 친화도 스코어는 경쟁을 관찰하기 위한 명시적인 실험 실행에 대한 필요 없이 항체 간의 경쟁을 예측하는 모델을 나타낼 수 있다. 다시 말해서, 실험적으로 테스트 및 관찰되지 않은 항체 쌍에 대한 경쟁은 도출된 모델을 사용하여 예측될 수 있다. 도출된 모델의 실시양태는 항체 경쟁을 위한 예측 또는 시뮬레이션 도구로 간주될 수 있다. 따라서, 실시양태는 자원 및 시간 효율을 개선함으로써 항체 간의 경쟁 테스트를 개선한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 도출된 모델은 또한 항체 간의 높은-충실도 경쟁 역학을 예측할 수 있다. 예를 들어, 상이한 숨은 변수 친화도 스코어를 갖는 항체는 상이한 결합 메커니즘을 나타낼 수 있는 반면, 유사한 숨은 변수 친화도 스코어를 갖는 항체는 유사한 결합 메커니즘을 나타낼 수 있다. 숨은 변수 친화도 스코어 설명자는 단순히 항체를 개별 빈에 연결하는 이전 접근법과 비교할 때 경쟁 역학에 대한 보다 정제된 관점을 나타낸다. 도출된 모델의 실시양태는 다양한 숨은 변수 친화도를 갖는 항체의 선택이 보다 강력한 모노클로날 항체 발견 및 제조 프로세스를 달성하는 것을 가능하게 한다.
- [0125] 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 본 개시내용의 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태", "일부 실시양태", "특정 실시양태", "특정 실시양태들" 또는 다른 유사한 언어의 사용은 실시양태와 관련하여 기재된 특정 특색, 구조 또는 특징이 본 개시내용의 적어도 하나의 실시양태에 포함될 수 있다는 사실을 의미한다. 그러므로, 본 명세서 전반에 걸쳐 문구 "한 실시양태", "일부 실시양태", "특정 실시양태", "특정 실시양태들" 또는 다른 유사한 언어의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태 그룹을 지칭하는 것은 아니며, 기재된 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0126] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 논의된 바와 같은 실시양태가 개시된 것과 상이한 구성의 요소 및/또는 상이한 순서의 단계로 실시될 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 개략적인 실시양태를 고려하지만, 본 개시내용의 사상 및 범위 내에 있으면서 특정 변형, 변동 및 대안적인 구성이 명백할 것이라는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 개시내용의 경계 및 한계를 결정하기 위해, 첨부된 청구범위를 참조해야 한다.

도면

도면1



도면2

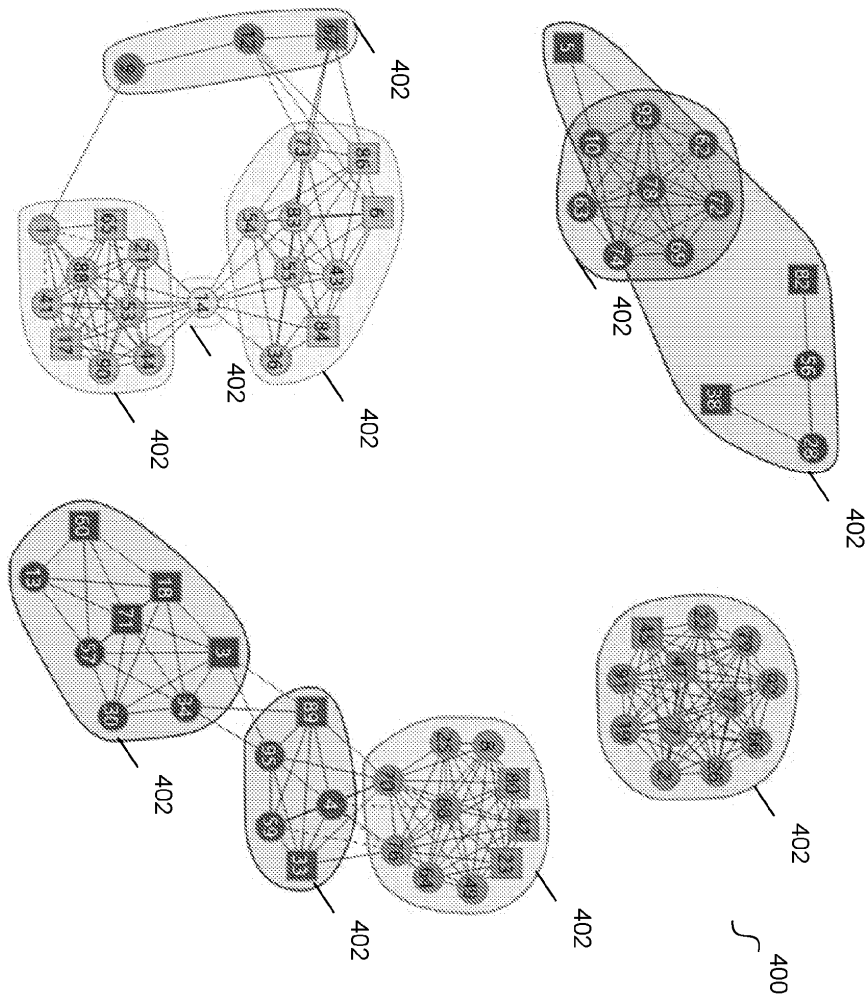


도면3

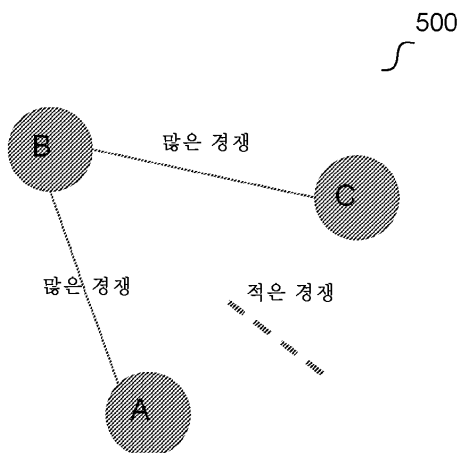
300

				아니오아니오아니오아니오예		예		아니오아니오예		예		예		아니오아니오	
		OEP		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		EN													
				M16	M16	H18	H18	C03	C03	C30	C30	C40	C40	C026	C306
		OEP	EN												
아니오	8		H126		0	-0.02	0.04	-0.04	-0.15	-0.09	-0.08	-0.09	-0.08	-0.07	-0.12
아니오	8		H128		-0.06	-0.03	-0.02	-0.06	-0.02	-0.02	-0.04	-0.04	-0.01	-0.06	-0.01
아니오	8		M14		-0.06	-0.02	-0.01	-0.02	0.9	0.92	0.91	0.83	0.8	0.72	1
아니오	8		M14		-0.05	-0.06	-0.02	-0.04	0.87	0.9	0.89	0.82	0.78	0.72	0.95
아니오	8		M16		-0.05	-0.03	-0.05	-0.06	0.86	0.84	0.83	0.8	0.76	0.72	0.88
아니오	8		M16		-0.05	-0.05	-0.01	-0.03	0.85	0.84	0.82	0.8	0.76	0.72	0.86
아니오	8		H16		-0.02	-0.02	-0.05	-0.06	0.12	0.12	0.12	0.09	0.09	0.07	-0.1
아니오	8		H18		-0.04	-0.04	-0.03	-0.05	-0.01	-0.06	-0.01	-0.03	-0.04	-0.05	-0.02
예	8		C03		-0.04	-0.06	-0.05	-0.04	-0.04	-0.03	-0.03	-0.03	-0.04	-0.02	-0.03
예	8		C03		-0.02	-0.02	-0.04	-0.06	-0.04	-0.04	-0.02	-0.04	-0.03	-0.06	-0.06
아니오	8		C30		-0.02	-0.04	-0.02	-0.06	-0.05	-0.01	-0.04	-0.05	-0.01	-0.02	-0.06
아니오	8		C30		-0.02	-0.03	-0.04	-0.03	-0.05	-0.06	-0.04	-0.05	-0.06	-0.01	-0.05
예	8		C40		-0.04	-0.02	-0.01	-0.06	-0.04	-0.02	-0.06	-0.05	-0.07	-0.06	-0.03
예	8		C40		-0.04	-0.02	-0.01	-0.02	-0.01	-0.04	-0.03	-0.06	-0.07	-0.07	-0.02
예	8		C026		-0.01	-0.06	-0.03	-0.05	-0.02	-0.05	-0.02	-0.03	-0.04	-0.01	-0.03
예	8		C026		-0.02	-0.01	-0.05	-0.06	-0.03	-0.03	-0.01	-0.02	-0.04	-0.01	-0.04
아니오	8		C306		-0.01	-0.06	-0.02	-0.03	-0.06	-0.01	-0.05	-0.05	-0.05	-0.06	-0.05
아니오	8		C306		-0.01	-0.05	-0.05	-0.01	-0.04	-0.06	-0.05	-0.01	-0.03	-0.06	-0.05
아니오	8		C38		-0.02	-0.01	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.04	-0.04	-0.02	-0.04	-0.02
아니오	8		C38		-0.02	-0.02	-0.04	-0.04	-0.05	-0.02	-0.05	-0.02	-0.02	-0.04	-0.05
예	A		HXb		0.84	0.73	0.4	0.45	0.75	0.78	0.7	0.67	0.78	0.7	0.86
예	A		HXb		0.85	0.82	0.41	0.46	0.75	0.8	0.73	0.67	0.81	0.72	0.95
히트맵															

도면4



도면5



도면6

