

DNA 커널이 양한정 조건을 만족시키기 위한 온도 조절 디자인

노영균⁰ 김청택¹ 장병탁²

¹서울대학교 인지과학 협동과정 ²심리학과 ³컴퓨터공학과
{yknoh⁰,btzhang²}@bi.snu.ac.kr, ctkim²@snu.ac.kr

Design of Temperature Regulation for DNA Kernel to Satisfy Positive Definiteness

Yung-Kyun Noh⁰ Cheongtak Kim¹ Byoung-Tak Zhang²

⁰Interdisciplinary Program in Cognitive Science, ¹Department of Psychology,
²School of Computer Science and Engineering, Seoul National University

요 약

기존의 연구는 DNA 커널을 통한 기계 학습이 DNA 분자들을 통한 *in vitro* 실험을 통해 가능함을 보였다. 이 때, DNA 커널을 통한 분류 분제는 온도 조절을 통해 양한정(positive definite) 조건을 만족시킬 때 분류 문제를 잘 풀며, 양한정 조건을 만족시키기 위한 조건으로 높은 온도에서 시작하여 온도를 내리며 hybridization시키는 방법을 제안하였다. 이 논문에서는 보다 정량적인 분석을 통해서 이 hybridization 방법이 양한정 조건을 만족시키기에 적합한 방법임을 보이고, 간단한 hybridization 모델을 통해 양한정 조건을 만족시킬 수 있는 hybridization 온도 계획의 충분 조건을 유도한다. 또한 시작 온도와 끝 온도의 경계 조건으로 제시되는 이 충분 조건을 통해 현실적인 온도 조절 계획을 위한 시퀀스의 코딩 방법을 알게 된다.

1. 서 론

커널을 이용한 기계 학습 기술은 Large Margin Classifier와 Principal Component Analysis와 같은 선형적 분석 방법을 고차원의 특성 공간(feature space)에서 행하게끔 하는 방법을 제공한다. 커널을 이용한 데이터의 처리의 장점은 데이터의 관계로만 정의된 커널 행렬만 정의가 되면, 원래 주어진 데이터는 더 이상 고려할 필요가 없다는 것이다. 데이터의 종류에 관계없이 데이터의 관계에 의해서 정의된 함수가 특성 공간에서의 내적값을 나타내는 곱선형 함수(bilinear function)로 간주되는 것이다.

이러한 의미에서 양한정(positive definite) 행렬을 만족시키는 모든 선형, 비선형의 이변량(bivariate) 함수는 모두 커널이 될 수 있다. DNA 커널은 *in vitro* 상황에서 얻을 수 있는 DNA 두 분자의 관계를 표현함으로써 정의하게 된다. 이 방법의 이점은 바이오 문제를 해결할 경우 바이오 물질의 직접적인 사용을 통한 코딩의 편리성을 취할 수 있고, 다량의 분자를 이용한 병렬 작용(parallel processing)을 이용할 수 있다는 데 있다. 기존의 연구는 이러한 병렬 작용의 장점을 버리지 않은 채 DNA 커널을 이용한 분류기를 만드는 방법을 제안해 내었다.[1-3]

기존 연구는 DNA 커널의 값을 정의하고, 이렇게 얻은 값들로 생성한 커널 행렬이 양한정 조건을 만족시키게 되는 온도 조절 방법을 제안한다. 이 연구는

이렇게 제안된 온도 조절 방법을 지지하기 위한 두 가지 정량적 커널 생성 모델에 의한 계산 결과를 보여준다. 또한 이러한 계산 결과로부터 온도 조절 외에 양한정 조건을 만족시킬 수 있는 온도 조절 조건을 완화시킬 수 있는 시퀀스 코딩의 팁을 제공한다.

본 연구의 구성은 다음과 같다. 2절에서는 기존 연구가 소개하는 DNA 커널의 정의와 이러한 커널을 이용한 *in vitro* 분류 문제의 응용에 대한 간단한 리뷰가 이루어지고, 3절에서는 hybridization모델링을 위한 기본 열역학적 가정을, 4절에서는 다차원 미분방정식에 의한 커널 생성 hybridization모델의 생성과 이에 대한 수치적 해결(numerical solution)의 결과를 보여준다. 5절에서는 이를 단순화시킨 커널 생성 모델과 이를 통해 얻은 양한정 조건을 만족시키는 충분 조건을 해석적으로 유도해 낸다. 마지막으로 6절은 이를 정리하며 마무리한다.

2. DNA 커널

커널 K 의 i, j 원소 K_{ij} 는 i 번째와 j 번째 데이터의 관계를 표현한다. DNA 커널 행렬의 요소는 i 번째 시퀀스와 j 번째 시퀀스의 상보 시퀀스가 결합한 double stranded DNA의 양으로 표현되어, 다음과 같이 나타내어 진다.[2]

$$K_{ij} = \left| \begin{array}{l} \{(dsDNA) | dsDNA_1 = ssDNA(i), \\ dsDNA_2 = cssDNA(j)\} \end{array} \right|$$

여기서 i 와 j 는 1부터 데이터 개수 n 까지 변할 수 있는 인덱스이며, $ssDNA(i)$ 는 i 번째 single stranded DNA를, $dsDNA$ double stranded DNA를 가리키며, $cssDNA(i)$ 는 i 번째 single stranded DNA의 상보(complementary) 시퀀스를 가리킨다. 이 때, $dsDNA_k$, $k=1,2$ 는 $dsDNA$ 를 이루는 두 $ssDNA$ 시퀀스 중 첫번째, 혹은 두번째를 가리키기 위해 사용된다. $cssDNA(i)$ 의 방향은 $ssDNA(i)$ 와 완전 결합을 이룰 수 있는 방향으로 코딩한다.

기존의 연구는 이렇게 형성되는 double stranded DNA들 중에서, 라벨이 다른 클래스의 single stranded DNA들이 붙은 double stranded DNA만을 골라 새로 hybridization과 denature를 하는 일련의 과정을 반복하면서 데이터의 라벨을 학습할 수 있는 방법을 제시하였다.[1] 이렇게 라벨이 다른 DNA분자를 모아 denature와 hybridization을 하는 r 번째 iteration은 다음의 식을 행하는 것으로 간주된다.

$$K_{ij}^r = p_i^r p_j^r K_{ij}^1, \quad K_{ij}^1 = K_{ij}$$

$$p_i^r = p_i^{r-1} \left(\sum_{y_k \neq y_i} K_{ik}^{r-1} / \sum_m K_{im}^{r-1} \right), \quad p_i^1 = 1$$

충분한 iteration 후에 새로운 시퀀스를 넣어 어느 라벨이 붙은 시퀀스들과 더 잘 붙는가로 새로운 시퀀스의 라벨을 판단하게 되며, 이것이 SVM과 거의 비슷한 성능을 내는 것을 볼 수 있었다.

3. 모델의 열역학적 가정

각 뉴클레오타이드(nucleotide) 쌍(pair)별로 hybridization과 denature 때 발생하는 에너지 변화와 엔탈피 변화가 다음과 같이 구해질 수 있다.[4]

표 1 뉴클레오타이드 쌍별 hybridization 에너지, 엔탈피 변화

BINDING	ENERGY (KCAL/MBP)	Enthalpy (KCAL/MBP)
A-A*(=T), T-T*(=A)	-7.2	0.023
G-G*(=C), C-C*(=G)	-9.0	
Others	-5.3	

전체 시퀀스의 에너지와 엔탈피 변화는 각 쌍의 에너지 변화와 엔탈피 변화를 합해서 구한다. 예를 들어 5'ATCC3'과 5'CGTT3' 시퀀스는 결합 에너지 변화가 $(-7.2)+(-5.3)+(-9.0)+(-5.3) = -26.8$ (kcal/M)이고, 엔탈피 변화가 $0.023 \times 4 = 0.092$ (kcal/M)로 계산되어진다.

이렇게 구해진 에너지 변화와 엔탈피 변화를 가지고 전이 확률을 다음과 같이 구할 수 있다. k 가 볼츠만 상수, T 가 절대 온도일 때, hybridization과 denature의 전이 확률(transition probability)은 다음과 같이 나타내어진다.

$$P(\text{hybridization}) = \min[1, \exp(-(\Delta E + T\Delta S) / kT)]$$

$$P(\text{denature}) = \min[1, \exp((\Delta E + T\Delta S) / kT)]$$

이에 의해 실제로 double stranded로부터 single stranded로, 그리고 single stranded로부터 double stranded로 상태를 바꾸는 분자의 개수를 구할 수 있다.

$$\text{Amount of hybridization} = P(\text{hybridization}) \times (\# \text{ of single strands } 1) \times (\# \text{ of single strands } 2) \quad (1)$$

$$\text{Amount of denature} = P(\text{denature}) \times (\# \text{ of double strands})^2 \quad (2)$$

4. 열역학적 가정에 의한 수치적 풀이

각 종류의 single stranded DNA와 double stranded DNA의 개수의 변화를 식 (1)과 (2)로부터 얻을 수 있다. 먼저, 모든 종류의 single stranded DNA와 double stranded DNA의 개수를 표현하는 벡터 x 를 가정했을 때, x 는 데이터의 개수가 n 개일 때, 총 $n(n+3)/2$ 개의 원소를 가지는 벡터가 된다. 이 중 single stranded DNA의 개수를 가지는 원소는 n 개이고, 같은 데이터를 표현하는 상보적인 single stranded DNA들이 붙은 homogeneous double stranded DNA의 종류도 역시 n 개이고, 다른 데이터를 표현하는 DNA끼리 붙은 heterogeneous double stranded DNA의 종류는 $n(n-1)/2$ 개이다. 여기에서는 i 번째 DNA와 j 번째 DNA의 상보열이 붙은 개수와 j 번째와 i 번째 DNA의 상보열이 붙은 개수가 같다는 대칭성(symmetry)을 가정한다.

이를 바탕으로 double stranded DNA들의 개수를 나타내는 변수들에 인덱스를 붙이면 그림 1과 같다.

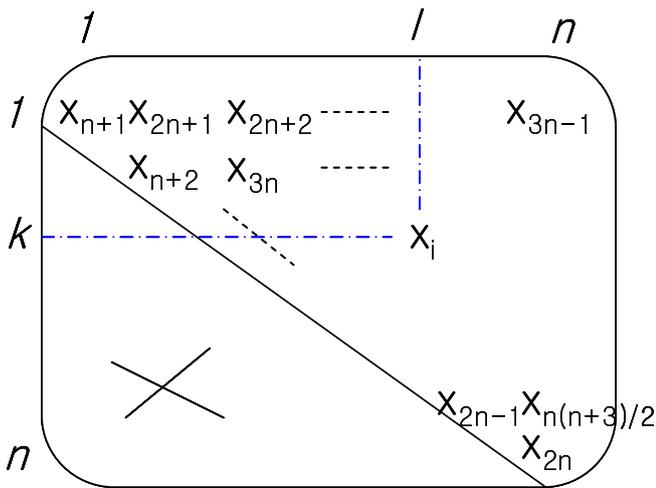


그림 1 커널 행렬의 double stranded DNA에 붙인 인덱스.

그림 1에서 homogeneous한 대각원소의 double strand들의 개수가 (n+1)부터 2n까지의 인덱스를 차지하고, heterogeneous의 비대각원소의 double strand들의 개수가 2n+1부터 n(n+3)/2까지의 인덱스를 차지한다. 인덱스 1부터 n까지의 인덱스는 single strand의 개수가 차지한다.

또한, i 번째 인덱스의 double strand를 만들기 위한 hybridization 확률을 p_{i1} 으로, i 번째 인덱스의 double strand가 denature되는 확률을 p_{i2} 로 정한다. 이 때, 인덱스 i 는 double strand의 인덱스를 가리키므로 n+1부터 n(n+3)/2까지 값을 가진다.

Single stranded DNA, homogeneous double stranded DNA, 그리고 heterogeneous double stranded DNA의 세가지 종류의 DNA들이 각기 다른 종류의 1차 미분 방정식으로 표현된다. 먼저, 인덱스가 1부터 n까지를 가지는 n가지 종류의 single stranded DNA의 경우 다음의 식으로 표현된다.

$$\begin{aligned}
 i &= 1, \dots, n, \\
 \dot{x}_i &= p_{i+n,2}x_{i+n} - p_{i+1,1}x_i^2 \\
 &+ \sum_{\substack{k=i \\ (i \neq k)}}^{j=(k-1)(2n-2-k)/2+l-1+2n} (p_{j,2}x_j - p_{j,1}x_k x_l) \\
 &+ \sum_{\substack{l=i \\ (k \neq l)}}^{j=(k-1)(2n-2-k)/2+l-1+2n} (p_{j,2}x_j - p_{j,1}x_k x_l)
 \end{aligned}$$

다음으로, 인덱스를 n+1부터 2n까지를 가지는 커널의 대각 원소를 이루는 n가지 homogeneous double stranded DNA의 개수의 변화는 다음의 미분방정식으로 표현된다.

$$i = n + 1, \dots, 2n,$$

$$\dot{x}_i = p_{i,1}x_{i-n}^2 - p_{i,2}x_i$$

마지막으로 인덱스를 2n+1부터 n(n+3)/2까지를 가지는 커널의 비대각 원소를 이루는 n(n-1)/2가지 heterogeneous double stranded DNA의 개수의 변화는 다음의 미분방정식으로 표현된다.

$$i = 2n + 1, \dots, \frac{n(n+3)}{2},$$

$$\dot{x}_i = p_{i,1}x_k x_l - p_{i,2}x_i$$

$$\text{where } \left(\begin{array}{l} k = \left\lfloor \frac{(2n-1) - \sqrt{(2n-1)^2 - 8(i-2n)}}{2} \right\rfloor \\ l = (i-2n) - \frac{(k-1)(2n-2-k)}{2} + 1 \end{array} \right)$$

이들 미분방정식을 온도를 낮추면서 각기 종류의 변수를 수치적으로 구해 보면, 일반적으로 그림 2와 같이 어느 시점 이후에 더 이상 개수가 변하지 않는 평형 상태에 도달하게 된다.

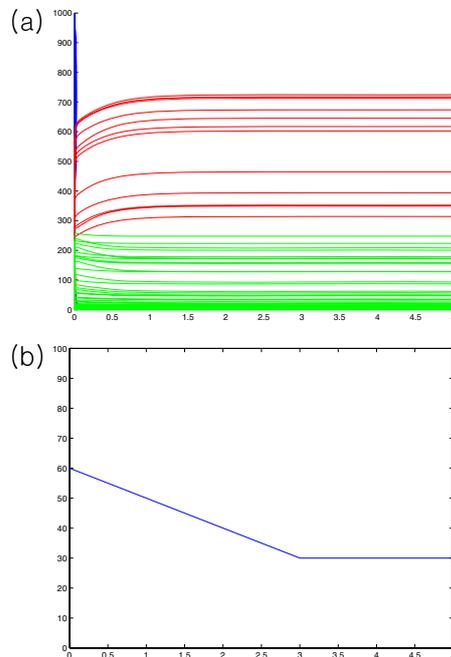


그림 2 (a) 붉은색은 homogeneous double strand의 개수, 녹색은 heterogeneous double strand의 개수, 파란색은 single strand의 개수이다. Single strand들은 매우 빠른 시간 안에 모두 소비되어 없어짐을 알 수 있다. (b) 해당 시간의 온도 변화이다.

이를 이용하여 다양한 온도 조절 방법에 대하여

커널이 어떻게 생성되는지를 관찰할 수 있다. Large margin classifier를 돌려 본 결과는 그림 3과 같다.

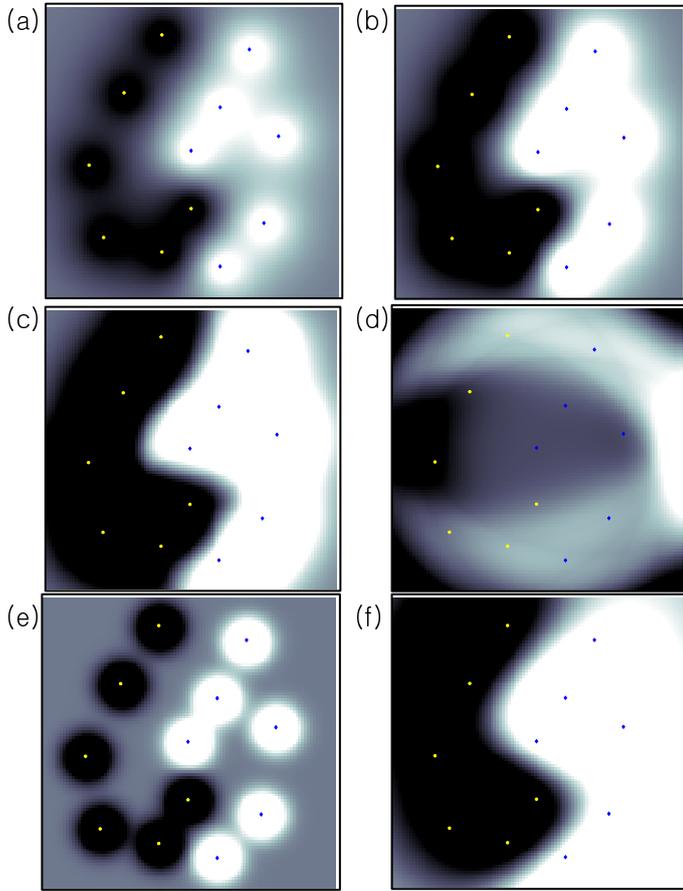


그림 3 (a)-(d)까지 DNA 커널에 의한 large margin classifier. 그림의 수치 범위는 가로, 세로 $[0,1] \times [0,1]$ 이며, binding energy를 (Euclidean distance - 6.3) $\times 10$ (kcal/mol)로 했으며, 가정한 DNA길이는 8mer이다. 온도 조절은 각각 (a) 95°C로 유지, (b) 80°C에서 30°C로 냉각, (c) 60°C에서 30°C로 냉각, 그리고, (d) 30°C로 유지했다. (e)와 (f)는 파라미터를 달리 한 Gaussian 커널을 이용한 large margin classifier이다. 낮은 온도에서 같은 온도를 유지하면서 만든 커널은 분류기로서 역할을 하지 못하며, 온도의 적절한 조절이 커널 파라미터의 역할을 함을 Gaussian 커널의 분류 결과와 비교해서 알 수 있다.

그림 3에서 보는 바와 같이 기존의 연구에서 지적한 바와 같이 높은 온도로부터 온도를 내리는 것은 일반적으로 양한정 조건을 만족시키는 커널을 만족시키고, 분류 문제에서도 맞는 결과를 내는 것을 알 수 있다. 낮은 온도에서 형성시킨 (d)의 경우 양한정 조건을 만족시키는 커널을 생성하지 못했으며, 분류 문제에서도 옳지 않은 결과를 낼 수 있다. Gaussian 커널의 경우 파라미터를 조절함에 따라 대각원소가 지배적인(diagonal dominant) (e)와 같은 경우부터 (f)까지의 결과를 얻을 수 있듯이 온도를

어떻게 조절해 주느냐에 따라 (a)부터 (c)까지의 결과를 얻을 수 있다. 이는 커널을 만들 때 파라미터를 조절하는 역할을 온도를 조절함으로 행하고, 적절한 온도 조절을 통해 데이터에 맞는 적절한 커널을 생성해 낼 수 있다는 것을 뜻한다.

5. 단순화된 모델을 통한 해석적 풀이

Hybridization이 일어나기 시작하는 각기 종류의 double strand마다 다른 threshold 온도 T_T 를 가정하고, 그림 4와 같이 hybridization 속도가 T_T 아래에서는 일정한 값 c 를 가지고, T_T 보다 높은 온도에서는 전혀 불지 않는 모델을 생각해 볼 수 있다.

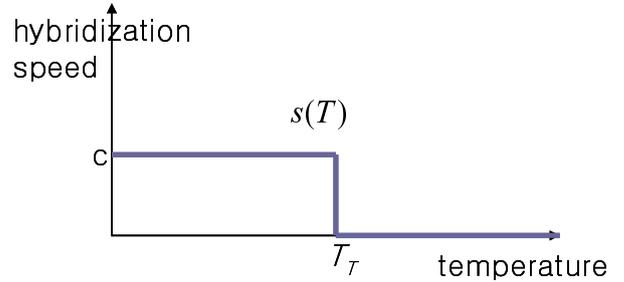


그림 4 온도에 따른 hybridization 속도 가정. 이 그래프를 온도 T 에 대한 함수 $s(T)$ 로 놓는다.

Threshold 온도 T_T 는 다음과 같이 결정이 된다.

$$T_T = -\frac{\Delta E_{ij}}{\Delta S_i} \cdot n$$

- T_T : threshold temperature
- ΔE_{ij} : energy change of double strand (i, j)
- ΔS_i : entropy change per one site
- n : number of binding sites

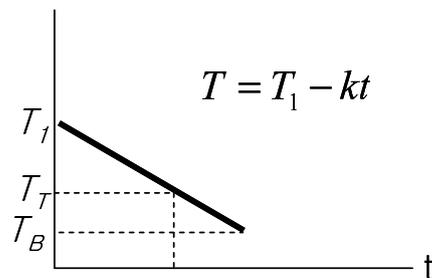


그림 5 온도 조절 그래프. 온도를 T_1 에서부터 T_B 까지 일정한 속도로 내린다.

이때, 몇 가지 온도 조절 함수에 따라 에너지에 따라

생성되는 double strand의 양을 계산할 수 있는데, 여기서는 온도 T_1 에서 T_B 까지 일정한 속도로 온도를 내리는 경우를 가정한다(그림 5).

i 번째 시퀀스의 strand와 j 번째 시퀀스의 상보 시퀀스의 strand가 붙은 double stranded DNA의 개수는 온도가 T_B 까지 내려간 후에 다음의 양이 생성된다.

$$\begin{aligned} \# ds(i, j) &= s(T(t)) \cdot \Delta t = s(T_1 - kt) \cdot \Delta t \\ &= \int_0^{T_1 - T_B} \frac{1}{k} s(T_1 - kt) dt \\ &= \int_{T_1}^{T_B} s(T) dT / (-k) = \int_{T_1}^{T_B} c dT / (-k) \\ &\begin{cases} = \frac{c}{k} (T_1 - T_B) = \frac{c}{k} \left(\frac{\Delta E_{ij} / n}{\Delta S_1} - T_B \right) & (\text{when } T_1 > T_B) \\ = 0 & (\text{otherwise}) \end{cases} \end{aligned}$$

이로부터 커널 행렬의 i, j 원소를 다음의 식으로 얻을 수 있다.

$$\begin{aligned} K_{ij} &= \int_0^{s(t)} \frac{1}{k} dt \\ &= \frac{c}{k} \left(-\frac{\langle \Delta E_{ij} \rangle_l}{\Delta S_1} - T_B \right)_+ - \frac{c}{k} \left(-\frac{\langle \Delta E_{ij} \rangle_l}{\Delta S_1} - T_1 \right)_+ \\ &= \frac{c}{kl} \left[\left\{ \sum_{k=1}^l (-\Delta E_{ij}^k - T_B \Delta S_1) \right\}_+ \right. \\ &\quad \left. - \left\{ \sum_{k=1}^l (-\Delta E_{ij}^k - T_1 \Delta S_1) \right\}_+ \right] \end{aligned} \quad (3)$$

여기서, $\langle \Delta E_{ij} \rangle_l$ 은 길이 l 인 시퀀스의 결합 에너지 평균이고, $(A)_+$ 는 A 가 양수일때만 해당 값을 취하며,

ΔS_1 은 하나의 사이트가 붙을 때, 엔탈피의 변화다.

위의 커널 원소를 나타내는데 사용되는 두 개의 항 중 두번째 항이 항상 0보다 작고, 첫째항으로 이루어진 행렬이 양한정 조건을 만족하면 커널 행렬이 양한정 조건을 만족하게 된다.

이 때, 첫째항으로 이루어진 행렬을 표현하기 위해 다음과 같은 표현을 정의한다. 먼저, 길이 l 의 4가지 종류의 문자를 가지는 4-ary 원소들로 구성된 컬럼 벡터를 정의한다.

$$\mathbf{x} \in \mathbf{A}^l, \quad \mathbf{A} = \{A, T, G, C\}$$

그리고, 이들 벡터의 내적값으로 결합 에너지(binding energy)를 정의한다.

$$\mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j = \sum_k x_{ik} x_{jk}^*$$

xy^* : binding energy between nucleotide x and complementary nucleotide of y .

예를 들어, $\mathbf{x}_i = 'TACC'$, $\mathbf{x}_j = 'TTCG'$ 로 놓았을 때, 두 벡터의 내적은 i 번째 시퀀스와 j 번째 시퀀스의 상보 시퀀스가 붙는 에너지 값으로 다음과 같이 구해진다.

$$\begin{aligned} \Delta E_{ij} &= \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j \\ &= (T : A(= T^*)) + (A : A(= T^*)) + \\ &\quad (C : G(= C^*)) + (C : C(= G^*)) \\ &= -7.2 + -5.3 + -9.0 + -5.3 = -26.8 \end{aligned}$$

이 때, 시퀀스의 모음인 $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1 \mathbf{x}_2 \cdots \mathbf{x}_n) \in \mathbf{R}^{l \times n}$ 를 통해서 커널 행렬을 다음과 같이 기술할 수 있다.

$$\begin{aligned} K &= \left(\mathbf{x}^T \mathbf{x} / l - (\Delta S_1 T_B) \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) \frac{c}{k} \\ &= \left(\left(\mathbf{x}^T \mathbf{x} / l - (5.3) \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) + (5.3 - \Delta S_1 T_B) \mathbf{1} \mathbf{1}^T \right) \frac{c}{k} \end{aligned}$$

여기서, 첫번째 항은 언제나 양한정성을 만족시키므로, 두번째 항의 상수만 양한정성을 만족시키면, 커널 행렬은 언제나 양한정성을 만족시키게 된다. 여기서 직접 한계(bound)를 정하기 전에, 모든 시퀀스에 길이 m 인 공통시퀀스를 넣는걸 가정하고, 공통 시퀀스와 공통 시퀀스의 상보시퀀스의 평균 결합 에너지를 b 라고 했을 때, $(-7.2 \leq b \leq -9.0)$ 새로워진(augmented)

커널 요소 K_{ij}^{aug} 는 다음과 같아지고,

$$\begin{aligned} K_{ij}^{aug} &= \frac{c}{k} \left(\left(\mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j - (5.3l) \right) \frac{1}{(l+m)} + \right. \\ &\quad \left. \{ (5.3l + (-b)m) \frac{1}{(l+m)} - \Delta S_1 T_B \} \right) \end{aligned}$$

이를 통해 다음의 T_B 의 한계(bound)를 얻을 수 있다.

$$(5.3l + (-b)m) \frac{1}{(l+m)} - \Delta S_1 T_B \geq 0$$

식 (3)의 두번째 항을 통해 같은 방법으로 T_1 의 한계를 얻을 수 있다.

$$(9.0l + (-b)m) \frac{1}{(l+m)} - \Delta S_1 T_1 \leq 0$$

이를 통해 b값이 한계값인 -9.0일 때와 -7.2일 때의 냉각 시작 온도 T_1 의 최소값과 T_B 의 최대값을 공통 시퀀스의 길이 m값에 따른 온도의 변화를 살펴보면 그림 6과 같다.

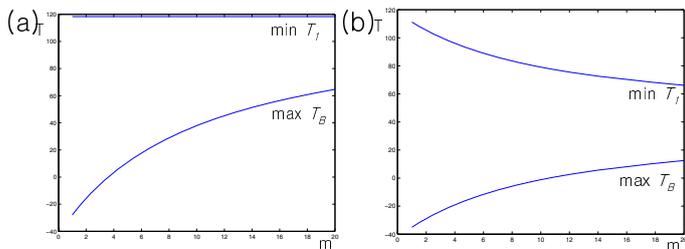


그림 6 (a)b=-9.0 (b)b=-7.2, T_1 의 minimum보다 위의 온도에서 시작해서 T_B 의 maximum보다 아래 온도까지 냉각시키면 모델에서 양한정성이 보장된다.

그림 7은 공통 시퀀스의 평균 결합 에너지가 적절한 값을 가졌을 때, 공통 시퀀스의 길이에 따른 냉각 시작 온도의 최소값과 냉각 마침 온도의 최대값을 보여준다. 이 조건은 충분조건으로, 이 조건을 만족시켜 주었을 때, 모델은 양한정성을 만족시키는 것을 보장한다.

6. 논의

이 연구에서는 열역학적 모델을 사용하여 DNA 커널을 커널 분류기로 사용하기 위한 조건인 양한정성을 만족시는 온도 조절 방법을 얻기 위한 모델을 제안하였다. 양한정성을 만드는 방법인 높은 온도에서 시작해서 온도를 내리면서 hybridization을 시키는 방법이 다음의 두 가지 모델에 의해서 지지를 받음을 보았다. 하나는 hybridization의 열역학적 가정을 도입한 미분방정식으로 만든 모델의 수치적 풀이에 의한 지지이고, 다른 하나는 hybridization 속도를 상수로 놓은 가정 하에서 만든 모델을 해석적으로 풀어낸 풀이에 의한 지지이다.

특히, 해석적으로 풀어낸 지지의 경우는 양한정성을 만족시키기 위한 충분조건을 정량적으로 제시했을 뿐만 아니라 시퀀스의 코딩 방법으로 양한정성을 만족시키는 온도 조절 조건을 완화시킬 수 있음을 보여주었다. 이는 실제 *in vitro* 문제에서 열역학적, 통계적으로 일어나는 hybridization 모델에 기초해 얻어낸 결과로 DNA 커널을 이용한 *in vitro* 실험에서 양한정 조건을 만족시키는 커널을 만들 수 있는 방법으로 사용될 수 있다.

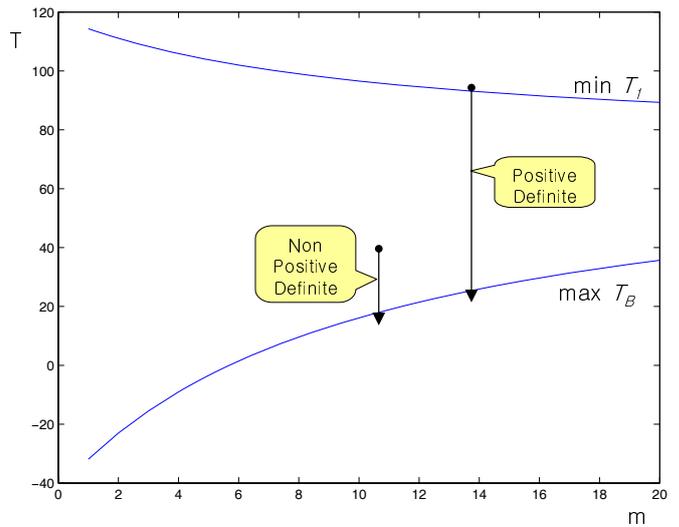


그림 7 b=-8.0일 때 T_1 의 minimum 온도와 T_B 의 maximum 온도. m값이 올라가면, 냉각 시작 온도는 100°C보다 떨어지고, 냉각 끝 온도는 0°C보다 높아져도 양한정성이 보장된다.

참고 문헌

- [1] 노영균, 김청택, 장병탁. (2006) 단순한 커널 갱신을 통한 분류기의 설계, *한국컴퓨터종합학술대회 2006*.
- [2] 노영균, 김성규, 김청택, 장병탁, (2005) DNA 커널을 이용한 MicroRNA 목표 유전자 예측, *한국정보 과학회 추계학술대회 2005*.
- [3] 노영균, 김청택, 장병탁. (2005) 개념학습을 위한 DNA컴퓨팅 기반 커널의 설계, *한국인지과학회 춘계학술대회, 2005*.
- [4] 김준식, 김종찬, 노영균, 이동윤, 장병탁. (2005) DNA 컴퓨팅연산 과정의 통계 물리적 예측, *한국컴퓨터종합학술대회 2005*.
- [5] Schoelkopf, B., & Smola, A. (2001) *Learning with Kernels*, MIT Press.
- [6] John S. & Nello C. (2004) *Kernel Methods for Pattern Analysis*, Cambridge University Press.
- [7] Schoelkopf, B. et al. (2002) A Kernel Approach for Learning From Almost Orthogonal Patterns, *Proceedings of the 13th European Conference on Machine Learning*.