



Aine

Tietojenkäsittelytieteen kandiohjelma

**koneoppimisen menetelmät
lääkkeiden/kemiallisessa syntetisoinnin
mallennuksessa**

Heikki Pulli

19.10.2021

MATEMAATTIS-LUONNONTIETEELLINEN TIEDEKUNTA
HELSINGIN YLIOPISTO

Ohjaaja(t)

Tarkastaja(t)

Yhteystiedot

PL 68 (Pietari Kalmin katu 5)
00014 Helsingin yliopisto

Sähköpostiosoite: info@cs.helsinki.fi

URL: <http://www.cs.helsinki.fi/>

Sisällys

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Johdanto | 1 |
| 2 | Uusien lääkkeiden löytäminen | 2 |
| 3 | Kehitettyjä koneoppimismalleja | 3 |
| 4 | Lääkkeiden syntetisointi ja retrosyntetisointi | 4 |
| 5 | Lääkkeen retrosyntetisoinnin ongelma | 5 |
| 6 | Koneoppimisen käytön hyödyt | 6 |
| 7 | Kehitettyjä apuvälineitä | 7 |
| 8 | Tulevaisuuden koneoppimisen mallit ja kehitys | 9 |
| | Lähteet | 11 |

1 Johdanto

Lyhyt johdanto mitä aineessa käsitellään (de novo lääketutkimus ja retrosynteesi)

2 Uusien lääkkeiden löytäminen

Uusien lääkkeiden tuottaminen on pitkä ja kallis prosessi. Tavallisesti aika, jossa lääke ensin löudetään, testataan ja hyväksytään useiden eri testien läpi, vaihtelee 10-12 vuoden välillä ja hinta on 1-2 miljardin dollarin välillä. [3].

Lääkefirmat ovatkin alkaneet selvittää, kuinka eri koneoppimisen malleja voidaan hyödyntää lääketutkimuksessa nopeuttamaan suurimpia pullonkauloja. [3]. Eri mallit voivat esimerkiksi karsia kaikista harkinnasta olevista lääkkeistä vain lupaavimmat kandidaatit, joilla on mahdollisuus päästä testeistä läpi tuotantoon. Tai koneoppimismalleja voidaan hyödyntää täysin uusien lääkeaineiden etsinnässä, joilla on halutut lääkkeelliset että fysi-kaaliset ominaisuudet. [1, 2]

Ongelman kuvaaminen koneoppimisongelmana [4, 5]

3 Kehitettyjä koneoppimismalleja

- Prototype based drug design [4]
- Deep generative autoencoder [5]

4 Lääkkeiden syntetisointi ja retrosyntetisointi

Mitä tarkoittaa lääkkeen syntetisointi? [1]

5 Lääkkeen retrosyntetisoinnin ongelma

Miksi lääkkeiden retrosyntetisointi on hankalaa? [2, 1]

6 Koneoppimisen käytön hyödyt

Miten koneoppiminen voi auttaa uusien lääkkeiden retrosyntetisoinnissa? [9]

7 Kehitettyjä apuvälineitä

3N-MCTS on kehitetty koneoppimismalli, joka etsii retrosynteesi polkuja yksinkertaisempiin ja saatavilla oleviin lähtöaineisiin [6]. Kun retrosynteesi polku on varmennettu ja todettu toimivaksi, niin syötteenä annettu yhdiste on mahdollista syntetisoida laboratoriossa. 3N-MCTS koostuu kolmesta eri koneoppimismallista ja Monte Carlo -puuhaku algoritmista (**Monte carlo tree search, MCTS**). Neuroverkot on koulutettu avustamaan puuhaku algoritmia etenemään fiksuimpaan suuntaan, kun haku algoritmi etsii syntetisointi polkuja ja tarkistamaan, onko ehdotettu reaktio mahdollinen kyseisellä molekyylille.

Neuroverkot ovat hakupuun laajentumisen suuntaa ohjaava verkko (**Expansion policy network, EPN**), MCTS:än rollout toimintoa tukeva Rollout -verkko (**Rollout policy network, RPN**) ja verkko, joka tarkistaa, onko syntetisointi polku toteutettavissa (**In-scope filter network, IFN**).

Data, jolla neuroverkot koulutetaan, on peräisin Reaxys -tietokannasta. Reaxys -tietokanta sisältää tietoa kemiallisista reaktioista, joita käyettiin mallien kouluttamiseen. Reaxys sisältää tietoa yli 12.4 miljoonasta kemiallisesta reaktioista ja reaktiot on kuvattu yksivaiheisina reaktioina. Eri mallien kouluttamiseen käytettiin eri kriteerein suodatettua dataa tietokannasta.

RPN:än kouluttamiseen valittiin datasta vain reaktiossa muuttuneet atomit ja liitokset (reaktiokeskus) ja lähimmät vierekkäiset atomit. Datasta suodatettiin pois sellaiset reaktiot, jotka ilmaantuivat alle 50 kertaa ennen vuotta 2015. EPN:än kouluttamiseen valittiin datasta vain reaktiokeskus. Datasta suodatettiin pois sellaiset reaktiot, jotka ilmenivät datasta alle kolme kertaa ennen vuotta 2015. Lopulliset reaktio määrät, joilla RPN ja EPN koulutettiin, olivat 17134 ja 301671.

Käytettäviä reaktioita kuvataan sääntöinä. Datasta saadut säännöt liittävät jokaisen reaktion ja tällöin jokaisen reaktion lopputuotteen reaktiosääntöön. Näillä säännöillä EPN ja RPN koulutetaan toimimaan hakua ohjaavina neuroverkkoina.

EPN on toteutettu Highway -neuroverkkona (Highway network, HN). HN on hyvin syvä neuroverkko tyyppi, joka saattaa jopa sisältää yli sata kerrosta [8].

RPN on neuroverkko, jossa on yksi piilotettu taso. RPN koulutettiin samalla tavalla kuin EPN.

IFN on neuroverkko, joka tarkistaa, onko EPN:än ja RPN:än valitsevat reaktio säännöt toteutettavissa. IFN koulutetaan sekä onnistuneiden että epäonnistuneiden reaktioiden avulla. Koska epäonnistuneita reaktioita ei tallenneta tietokantaan, niin kyseinen data generoidaan. Data generoidaan siten, että jos reaktiossa $A + B \rightarrow C$ lähtöaineet A ja B reaktiossa muodostavat lopputuotteen C, niin lopputuotteita D, E, F, jne. ei muodostu (voisi selittää syvemmin). IFN kouluttamista varten luotiin 100 miljoonaa epäonnistunutta reaktiota ja 10 miljoonaa testaamista varten.

3N-MCTS:ässä IFN ja EPN on yhdistetty prosessiksi. Analyysin vaiheessa S_i (selitä Si vaihe) jokainen molekyyli syötetään EPN:älle ja se tulostaa, mitkä reaktiot voivat muodostaa annetun yhdisteen ja näin ollen myös mitkä lähtöaineet voivat muodostaa annetun yhdisteen. Nämä reaktiot syötetään IFN:älle, joka suodattaa valituista reaktioista toteutettavissa olevat. Tämän jälkeen iteroidaan neljää vaihetta, jotka muodostavat lopullisen puun.

- expert knowledge aided neural networks [7]

Miten koneoppimista hyödynnetään tällä hetkellä lääkkeiden syntetisoinnissa? [6, 4, 7]

8 Tulevaisuuden koneoppimisen mallit ja kehitys

Miten lääkkeiden kehitys tulee hyötymään tulevaisuuden koneoppimisesta? [2]

Lähteet

- [1] A. F. de Almeida, R. Moreira ja T. Rodrigues. "Synthetic organic chemistry driven by artificial intelligence". eng. *Nature reviews. Chemistry* 3.10 (2019), s. 589–604. ISSN: 2397-3358.
- [2] K. T. Butler, D. W. Davies, H. Cartwright, O. Isayev ja A. Walsh. "Machine learning for molecular and materials science". eng. *Nature (London)* 559.7715 (2018), s. 547–555. ISSN: 0028-0836.
- [3] S. Ekins, A. C. Puhl, K. M. Zorn, T. R. Lane, D. P. Russo, J. J. Klein, A. J. Hickey ja A. M. Clark. "Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development". eng. *Nature materials* 18.5 (2019), s. 435–441. ISSN: 1476-1122.
- [4] S. Harel ja K. Radinsky. "Accelerating Prototype-Based Drug Discovery Using Conditional Diversity Networks". Teoksessa: *Proceedings of the 24th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. KDD '18. London, United Kingdom: Association for Computing Machinery, 2018, s. 331–339. ISBN: 9781450355520. DOI: 10.1145/3219819.3219882. URL: <https://doi-org.libproxy.helsinki.fi/10.1145/3219819.3219882>.
- [5] A. Kadurin, S. Nikolenko, K. Khrabrov, A. Aliper ja A. Zhavoronkov. "druGAN: An Advanced Generative Adversarial Autoencoder Model for de Novo Generation of New Molecules with Desired Molecular Properties in Silico". eng. *Molecular pharmaceutics* 14.9 (2017), s. 3098–3104. ISSN: 1543-8384.
- [6] M. H. S. Segler, M. Preuss ja M. P. Waller. "Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI". eng. *Nature (London)* 555.7698 (2018), s. 604–610. ISSN: 0028-0836.
- [7] B. Shin, S. Park, J. Bak ja J. C. Ho. "Controlled Molecule Generator for Optimizing Multiple Chemical Properties". Teoksessa: *Proceedings of the Conference on Health, Inference, and Learning*. CHIL '21. Virtual Event, USA: Association for Computing Machinery, 2021, s. 146–153. ISBN: 9781450383592. DOI: 10.1145/3450439.3451879. URL: <https://doi.org/10.1145/3450439.3451879>.

- [8] R. K. Srivastava, K. Greff ja J. Schmidhuber. "Training Very Deep Networks". *CoRR* abs/1507.06228 (2015). arXiv: 1507.06228. URL: <http://arxiv.org/abs/1507.06228>.
- [9] J. Vamathevan, D. Clark, P. Czodrowski, I. Dunham, E. Ferran, G. Lee, B. Li, A. Madabhushi, P. Shah, M. Spitzer ja S. Zhao. "Applications of machine learning in drug discovery and development". eng. *Nature reviews. Drug discovery* 18.6 (2019), s. 463–477. ISSN: 1474-1776.