



Aine

Tietojenkäsittelytieteen kandiohjelma

**koneoppimisen menetelmät
lääkkeiden/kemiallisessa syntetisoinnin
mallennuksessa**

Heikki Pulli

21.10.2021

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
7.1	3N-MCTS	7
7.2	Expert knowledge aided neural networks	9
8	Tulevaisuuden koneoppimisen mallit ja kehitys	10
	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. [4].

Lääkefirmat ovatkin alkaneet selvittää, kuinka eri koneoppimisen malleja voidaan hyödyntää lääketutkimuksessa nopeuttamaan suurimpia pullonkauloja. [4]. 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. [15]

Ongelman kuvaaminen koneoppimisongelmana [5, 6]

3 Kehitettyjä koneoppimismalleja

- Prototype based drug design [5]
- Deep generative autoencoder [6]

4 Lääkkeiden syntetisointi ja retrosyntetisointi

Mitä tarkoittaa lääkkeen syntetisointi? [1]

Yhdisteen syntetisoinnin suunnittelulla tarkoitetaan prosessia, jossa määritellään, kuinka haluttu yhdiste voidaan tuottaa synteettisesti saatavilla olevista lähtöaineista. [3] Retrosynteesi analyysillä tarkoitetaan puolestaan menetelmää, jonka avulla löydetään halutun yhdisteen tuottamiseen tarvittavat lähtöaineet. Retrosynteesi toimii siis toiseen suuntaan kuin syntetisointi. Retrosynteesissä yhdiste pilkotaan rekursiivisesti pienempiin lähtöaineisiin kunnes jäljellä on vain saatavilla olevia lähtöaineita.

Tavallisesti yhdisteen retrosyntetisointi on vaatinut suorittavalta kemistiltä usean vuoden kokemusta ja tietoa saatavilla olevista lähtöaineista ja eri reaktioista. Tätä on pyritty automatisoimaan eri CASP -menetelmien avulla (Computer-Aided Synthesis Planning). Ensimmäiset CASP -menetelmät perustuivat heuristisiin algoritmeihin, joissa kemistit käsin koodasivat, miten eri lähtöaineet reagoivat keskenään ja mikä on reaktion lopputuote. Tämä on kuitenkin osoittautunut toivottomaksi yritykseksi massiivisen datan määrän takia.

5 Lääkkeen retrosyntetisoinnin ongelma

Miksi lääkkeiden retrosyntetisointi on hankalaa? [2, 1]

6 Koneoppimisen käytön hyödyt

Miten koneoppiminen voi auttaa uusien lääkkeiden retrosyntetisoinnissa? [10]

7 Kehitettyjä apuvälineitä

7.1 3N-MCTS

- Reaxys kanta, kenen ylläpitämä

3N-MCTS on kehitetty koneoppimismalli, joka etsii retrosynteesi polkuja yksinkertaisempiin ja saatavilla oleviin lähtöaineisiin [7]. 3N-MCTS:än kehitti Marwin Seglerin, Mike Preussin ja Mark Wallerin tutkijaryhmä. Kun retrosynteesi polku on varmennettu ja todettu toimivaksi, niin syötteenä annettu yhdiste on mahdollista syntetisoida laboratorioissa. 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 omistaa Elsevier kustantamo. Reaxys -tietokannan sisältämä data koostuu säännöistä, jotka kertovat, mitkä lähtöaineet reagoivat keskenään, mikä reaktio on kysessä ja mikä on reaktion tuote. Näitä sääntöjä käytetään mallien kouluttamiseen. Reaxys sisältää yli 12.4 miljoonaa sääntöä. Mallien kouluttamiseen käytetyt säännöt sisältävät vain yksivaiheisia kemiallisia reaktioita ja reaktiossa on mukana vain yhdestä kolmeen lähtötuotetta. 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. EPN:än datasta suodatettiin pois sellaiset reaktiot, jotka ilmenivät datassa alle kolme kertaa ennen vuotta 2015. Lopulliset reaktio määrät, joilla RPN ja EPN koulutettiin, olivat 17134 ja 301671. Näillä säännöillä EPN ja RPN koulutetaan toimimaan hakualgoritmia ohjaavina neuroverkkoina.

EPN on toteutettu Highway -neuroverkkona (Highway network, HN). HN on hyvin syvä neuroverkko tyyppi, joka saattaa jopa sisältää yli sata kerrosta [9].

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



lähtöaineet A ja B muodostavat reaktiossa 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 toimimaan yhdessä. Tutkittaessa puun tilaa 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 algoritmista iteroidaan neljää vaihetta, jotka muodostavat lopullisen puun.

(1) Ensimmäisessä vaiheessa algoritmi valitsee seuraavan lupaavimman tilan puusta kunnes puun lehti on saavutettu. Jos lehdessä käydään ensimmäisen kerran valinta vaiheen aikana, niin lehti arvostellaan simuloimalla hakualgoritmia d askelta eteenpäin samalla muodostaen synteesi polkua (rollout). Jos lehdessä käydään useamman kuin yhden kerran valinta vaiheen aikana, niin mahdolliset reaktiot, jotka muodostavat lehden, tutkitaan ja lisätään lehden lapsiksi (expansion)

(2) Toisessa vaiheessa lupaavien tilojen lapset tutkitaan. Tällöin etsitään lupaavimmat reaktiot, jotka muodostavat kyseisessä tilassa olevan yhdisteen.

(3) Kolmannessa vaiheessa tarkistetaan lehden tila. Jos lehti on 'todistettusti toimiva', niin algoritmi palauttaa luvun suuremman kuin yksi, jolloin lehteä suositellaan käytettävän synteesispolussa. Muussa tapauksessa lehdelle suoritetaan rollout, jolloin RPN antaa rekursiivisesti uusia reaktioita niin kauan, kunnes lehti on pilkottu lähtöaineisiin tai kunnes suurin sallittu syvyys d on saavutettu.

(4) Viimeisessä vaiheessa lehtien arvot päivitetään. Jos lähtöaineet löydetään rolloutin

aikana, niin lehti saa palkinnoksi arvon 1. Jos Kaikkia lähtöaineita ei löydetty, niin lehdelle annetaan osittainen palkinto. Jos yhtään lähtöainetta ei löytynyt, niin lehti saa arvon -1. Saatta kuitenkin olla, että synteesi polkua ei voida luoda. Joko synteesin polun tutkimiseen menee liian kauan aikaa tai synteesi polku sisältää liian monta vaihetta yhdisteen syntetisoimiseen.

7.2 Expert knowledge aided neural networks

- expert knowledge aided neural networks [8]

Miten koneoppimista hyödynnetään tällä hetkellä lääkkeiden syntetisoinnissa? [7, 5, 8]

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] C. W. Coley, W. H. Green ja K. F. Jensen. "Machine Learning in Computer-Aided Synthesis Planning". eng. *Accounts of chemical research* 51.5 (2018), s. 1281–1289. ISSN: 0001-4842.
- [4] 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.
- [5] 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>.
- [6] 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 pharmacology* 14.9 (2017), s. 3098–3104. ISSN: 1543-8384.
- [7] 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.
- [8] 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>.

- [9] 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>.
- [10] 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.