

신약 디자인을 위한 Self-Attention 기반의 SMILES 생성자

PIAO SHENGMIN, 최종환, 김경훈, 박상현[†]
연세대학교 컴퓨터과학과
{sungmin630, mathcombio, kkh115505, sanghyun[†]}@yonsei.ac.kr

Self-Attention-based SMILES Generation for De Novo Drug Design

PIAO SHENGMIN, Jonghwan Choi, Kyeonghun Kim, Sanghyun Park[†]
Dept. of Computer Science, Yonsei University

요 약

약물 디자인이란 단백질과 같은 생물학적 표적에 작용할 수 있는 새로운 약물을 개발하는 과정이다. 전통적인 방법은 탐색과 개발 단계로 구성되어 있으나, 하나의 신약 개발을 위해서는 10 년 이상의 장시간이 요구되기 때문에, 이러한 기간을 단축하기 위한 인공지능 기반의 약물 디자인 방법들이 개발되고 있다. 하지만 많은 심층학습 기반의 약물 디자인 모델들은 RNN 기법을 활용하고 있고, RNN 은 훈련속도가 느리다는 단점이 있기 때문에 개선의 여지가 남아있다. 이런 단점을 극복하기 위해 본 연구는 self-attention 과 variational autoencoder 를 활용한 SMILES 생성 모델을 제안한다. 제안된 모델은 최신 약물 디자인 모델 대비 훈련 시간을 1/36 단축하고, 뿐만 아니라 유효한 SMILES 를 더 많이 생성하는 것을 확인하였다.

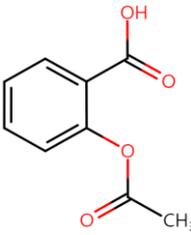
1. 서론

약물 디자인(drug design)이란 단백질과 같은 생물학적 표적(biological target)에 작용할 수 있는 새로운 약물을 개발하는 과정을 가리킨다[1]. 전통적인 약물 디자인 연구는 후보물질 탐색(discovery) 및 약물 개발(development) 단계로 구성되며 하나의 신약을 만들기 위해 10-20 년의 긴 시간을 소요한다[2]. 최근 연구에서는, 장기간의 신약 개발 과정을 단축하기 위해, 심층 학습(deep learning) 기반의 약물 디자인 모델을 제안하고 있으며, 해당 모델을 통해 약물 후보물질 탐색 시간 및 경제적 비용을 크게 감소시켰다[2,3].

약물 후보물질 탐색을 위한 많은 심층학습 모델들은 simplified molecular-input line-entry system (SMILES) 생성 전략을 사용하고 있다. SMILES 는 ASCII 문자열을 사용하여 화합물의 분자식을 나타내는 표기법이다[4]. 예를 들어 아스피린(aspirin) 분자는 “CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O”로 표현된다(그림 1). SMILES 은 여러가지 복잡한 문법을 가지고 있으며, 그 중 대표적인 규칙은 branches 규칙이다. 이 규칙은 분자구조에 존재하는 분기 구조를 표현하기 위한 규칙이다. 예를 들어, 아스피린에서는 하나의 탄소에

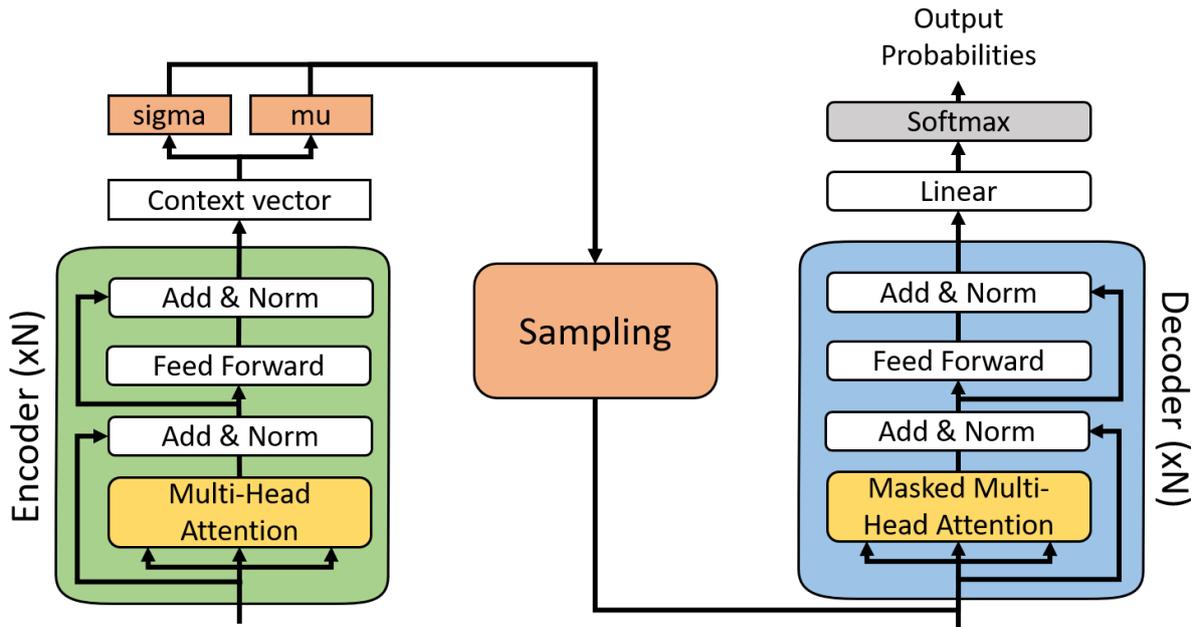
3 가지 원자(탄소, 산소, 산소)가 결합된 분기 구조를 표현하기 위해 “CC(=O)O”를 가지고 있다.

SMILES 생성을 위하여 많은 모델들이 recurrent neural network(RNN)에 기반한 생성 기법들을 제안하였다[2,3]. 대표적인 생성 모델에는 ReLeaSE[3] 모델이 있으며, 해당 모델은 stack-augmented RNN (stackRNN)[5]을 사용하여 괄호 규칙을 준수 및 많은 유효한 SMILES 를 생성하였다. StackRNN 은 괄호 검사에 스택(stack) 자료구조를 사용한 알고리즘에 아이디어를 얻어, RNN 에 스택 역할을 갖는 레이어를 추가한 모델이다. 그러나, ReLeaSE 는 두 가지 한계

Structure	
Molecular formular	C ₉ H ₈ O ₄
SMILES	CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O

(그림 1) 아스피린

[†] 교신저자(corresponding author)



(그림 2) 모델 구조

점을 지니고 있다. 첫번째는 RNN 기반의 모델을 사용하고 있어서 훈련 속도가 몹시 느린 것이다. RNN 구조적 특성으로 인하여 문자열 길이에 비례하는 훈련 시간이 강제되고, 길이 10 이상의 문자열이 많은 SMILES 데이터는 긴 훈련시간을 요구한다. 두번째는 괄호 규칙을 만족하기 위해 사용된 stackRNN 은 괄호 이외의 SMILES 문법(atoms, bonds, rings 규칙 등)에 대해서는 효과적이기 어렵고, 이로 인하여 SMILES 모든 문법을 준수하는 유효한 SMILES 생성 비율이 항상에 한계가 있다.

느린 훈련 속도 및 복잡한 문자열을 다루기 위한 대안으로 self-attention 기법[6]이 활용될 수 있다. Self-attention 기법은 자연어처리 분야에서 기계번역을 해결하기 위한 Transformer 모델에서 처음 제시한 방법이다[6]. Self-attention 은 한 문장에 포함된 단어들 간의 연관성을 계산하고, 계산된 결과를 바탕으로 단어별 특징을 추출하는 기법이다. SMILES 에 대한 self-attention 응용은 SMILES 에 포함된 괄호 여단힘, 벤젠과 같은 ring 구조 학습에 효과적일 수 있다. 이러한 self-attention 계산은, 순차적인 계산이 강제되는 RNN 과 달리, 행렬 연산을 통해 병렬적인 처리를 가능케 하고, 훈련 속도를 크게 향상시킬 수 있다.

Self-attention 활용하여 다양한 SMILES 를 생성하기 위해 variational autoencoder(VAE)[7] 생성 모델을 활용할 수 있다. VAE 은 심층 생성 모델(deep generative model)의 일종으로 확률적 방식을 사용하여 입력 데이터에 대한 잠재공간(latent space)을 학습

할 수 있다. VAE 에서 잠재공간은 정규 분포로 표현되며, 정규 분포 상에서의 임의 추출을 통해 새로운 데이터를 생성할 수 있다. VAE 의 구조는 encoder 와 decoder 로 구성되며, encoder 에 입력한 데이터를 decoder 로 동일하게 생성하는 것을 목표로 훈련된다.

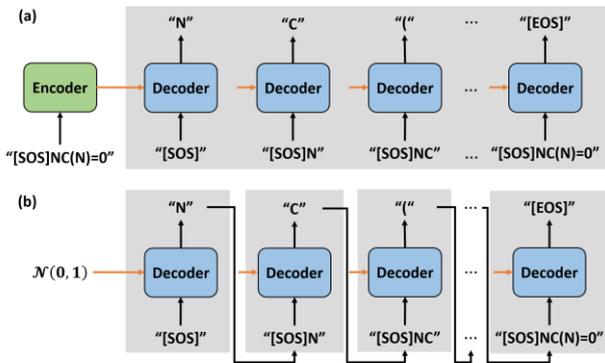
본 연구에서는 self-attention 기법과 VAE 기법을 접목하여 encoder 를 통해 SMILES 를 잠재공간으로 사상하고, self-attention 및 decoder 를 통해 잠재공간으로부터 다양하고 유효한 SMILES 를 생성한다.

2. 모델

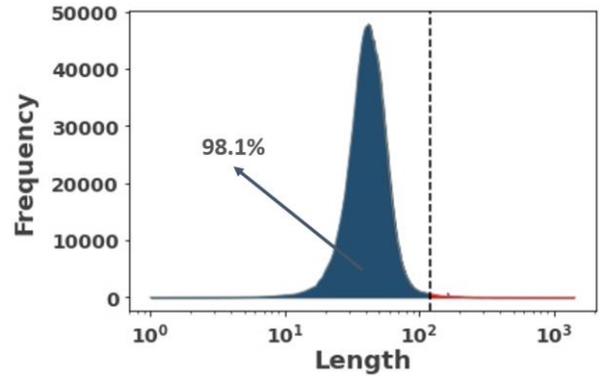
2.1 모델 구조 설명

본 연구의 모델은 그림 2 과 같이 표현할 수 있다. Encoder 는 N 개의 attention 블록이 쌓인 구조이고, 각 구조는 2 개 레이어로 구성된다. 첫 번째 레이어는 multi-head self-attention 으로, 여러 개의 self-attention 을 수행하여 주어진 SMILES 의 다양한 특징을 추출 및 학습한다. 두 번째 레이어는 feed-forward 레이어이다. Feed-forward 레이어는 self-attention 결과에 비선형 변환을 적용하여 복잡한 규칙을 학습할 수 있게 한다. 각 레이어는 residual[8] 연결과 layer normalization[9]을 사용해서 모델의 성능을 더 높인다.

Decoder 의 전체 구조는 Encoder 와 같지만, 각각의 역할이 다르다. Encoder 는 SMILES 의 규칙을 학습 및 SMILES 문자열의 특징을 함축하는 기능을 수



(그림 3) a.훈련단계 b.추론단계



(그림 4) SMILES 길이 분포

행하고, decoder 는 추출된 정보를 사용해서 본래의 SMILES 문자열을 복원한다. Decoder 는 SMILES 를 생성할 때는 오직 과거의 생성한 단어로 새로운 단어를 생성하다.

2.2 훈련 단계

훈련 단계는 모델의 encoder 와 decoder 을 사용해서, encoder 에 입력한 SMILES 가 decoder 에서 똑같이 생성한다(그림 3a). Encoder 는 입력된 SMILES 의 구성된 단어에 대한 정보 혹은 representation 벡터를 계산한다. Encoder 가 반환한 representation 벡터를 통해 평균과 표준편차를 구하고, 잠재공간으로 사상하는 특징 벡터를 산출한다. 특징 벡터를 위해 계산된 평균과 표준편차를 통해 표준정규분포를 근사하는 KL divergence 를 구한다. 특징벡터는 decoder 에 입력되고 이를 기반으로 SMILES 를 생성한다.

제안 모델은 KL divergence 함수와 cross entropy 함수로 구성된 손실함수(loss function)를 통해 back-propagation 을 수행한다. KL divergence 함수는 모델이 학습한 잠재 공간과 표준 정규 분포와의 차이를 평가하고, cross entropy 함수는 decoder 가 입력 SMILES 를 잘 복원하였는지를 평가한다. 효율적인 cross entropy 계산을 위해 teacher-forcing 기법이 적용된다. 계산된 손실함수를 기반으로 Adam optimization[10] 알고리즘을 통해 제안 모델의 가중치를 업데이트한다.

2.3 추론 단계

새로운 SMILES 생성을 위한 추론 단계는 encoder 를 사용하지 않고 표준정규분포에서 임의 값에 대응하는 representation 을 구하고 이를 기반으로 SMILES 를 생성한다(그림 3b). 훈련 단계에서는 teacher-forcing 기법으로 SMILES 복원을 병렬적으로 진행하는 것과 달리, 추론 단계에서는 decoder 을

<표 1> 훈련 시간

Model	Ours	ReLeaSE
Training Time	1h 23min	36h 21min

반복적으로 실행하여 SMILES 를 한 단어씩 완성해간다. 생성 과정은 [EOS](end of sentence)가 나오거나 혹은 생성된 SMILES 의 길이가 120 에 도달하면 종료한다.

3. 실험

3.1 실험 환경

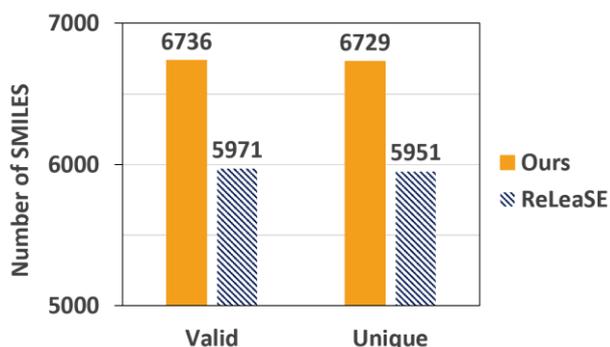
본 연구에서는 Ubuntu 18.04.5 LTS 서버에서 실험을 진행하였다. 실험서버의 메모리는 64GB 이고, i7-6700k CPU 및 GeForce RTX 3090 GPU 가 탑재되어있다. 본 연구에서 제시한 모델 및 비교 모델들은 모두 상기 환경에서 훈련되었다.

3.2 실험 데이터

본 연구는 ChEMBL[11] 데이터베이스로부터 1.5 만여개의 SMILES 데이터를 다운받아 실험에 사용하였다. 다운받은 SMILES 의 길이는 최대 1423 이나, 그림 4 와 같이 길이 120 이상의 SMILES 는 몹시 극소수이기 때문에, 길이 120 이하의 SMILES 만 선별하여 실험에 사용했다. 훈련데이터는 64 개의 SMILES 를 갖는 batch 단위로 나뉘었고, 24,000 개의 batch 를 사용하여 총 150 만 개의 SMILES 데이터를 학습하도록 훈련 단계를 설계하였다.

3.3 훈련 시간 비교

제안 모델의 훈련 속도를 평가하기 위해 RNN 기반의 대표 약물 디자인 모델인 ReLeaSE 와 비교실험을 수행하였다. 본 연구의 훈련 시간은 표 1 과 같다.



(그림 5) 유효 SMILES 비율

RNN의 순차적 실행으로 인해 36시간 21분이 소요되는 ReLeaSE와 달리, 본 연구에서 제안하는 모델은 병렬 처리를 통해 훈련 시간을 1시간 23분으로 크게 단축했고, 이는 ReLeaSE의 1/36에 해당하여, 제안 모델의 훈련 속도가 기존 모델보다 크게 향상되었음을 확인하였다.

3.4 생성 품질 비교

훈련된 모델은 효과적인 신약 후보물질을 탐색을 위해, SMILES 규칙을 준수 및 다양한 SMILES를 생성할 수 있어야 한다. 제안 모델의 SMILES 생성 품질을 평가하기 위해, 제안 모델과 ReLeaSE로부터 1만개의 SMILES를 각각 무작위로 생성하였고, RDKit 오픈소스 소프트웨어를 통해 두 모델로부터 생산된 SMILES의 유효성과 다양성을 비교 분석하였다. 생성된 SMILES가 문법을 준수하는 것뿐만 아니라, 다양한 결과를 낼 수 있는 것은 실용성 측면에서 중요한 특징이다. 그림 5는 1만개의 생성 결과 비교를 보여준다. ReLeaSE는 1만개 중 5971개가 유효한 SMILES인 반면에, 제안 모델은 ReLeaSE보다 765개 더 많은 6736개의 SMILES를 생성하였다. 그리고 유효한 SMILES 중에서 제안 모델은 중복되지 않은 SMILES이 6729개인 반면에, ReLeaSE는 5951개로, 제안 모델이 다양성 또한 우수한 것을 확인하였다.

4. 결론

본 연구는 self-attention 기법과 VAE 기법을 사용해서 신약 디자인을 위한 SMILES 생성 기법을 제안하였다. 제안된 모델은 최신 모델인 ReLeaSE보다 더 빠른 훈련 속도 및 더 많은 유효 SMILES 생성을 보여주었다.

제안 모델은 약물 디자인 연구에 효과적으로 활용될 수 있는 우수한 성능을 보여주었으나, 더욱 개선을 하기 위해서는 SMILES 규칙이 self-attention을

통해서 어떻게 학습되었고, 모델이 학습한 잠재 공간에 대한 분석이 필요하다. 따라서, 추후 연구에서는 모델 해석에 대한 연구를 진행하고, 특정 질병에 효과적인 신약 후보물질을 탐색할 수 있는 모델 개발 연구를 수행할 계획이다.

Acknowledgement

이 논문은 2021년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원(IITP-2017-0-00477, (SW 스타랩) IoT 환경을 위한 고성능 플래시 메모리 스토리지 기반 인메모리 분산 DBMS 연구개발)과 국토교통부의 스마트시티 혁신인재육성사업으로 지원을 받아 수행된 연구임.

참고문헌

- [1] Jain, Sanmati K., and Avantika Agrawal. "De novo drug design: an overview." *Indian journal of pharmaceutical sciences* 66(6), 721, 2004
- [2] Zhavoronkov, Alex, et al. "Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors." *Nature biotechnology*, 37(9), 1038-1040, 2019.
- [3] Popova, Mariya, Olexandr Isayev, and Alexander Tropsha. "Deep reinforcement learning for de novo drug design." *Science advances*, 4(7), eaap7885, 2018.
- [4] Weininger, David. "SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules." *Journal of chemical information and computer sciences*, 28(1), 31-36, 1988.
- [5] Joulin, Armand, and Tomas Mikolov. "Inferring algorithmic patterns with stack-augmented recurrent nets." *arXiv preprint arXiv:1503.01007*. 2015.
- [6] Vaswani, Ashish, et al. "Attention is all you need." *arXiv preprint arXiv:1706.03762*. 2017.
- [7] An, Jinwon, and Sungzoon Cho. "Variational autoencoder based anomaly detection using reconstruction probability." *Special Lecture on IE*, 2(1), 1-18, 2015.
- [8] He, Kaiming, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun. "Deep residual learning for image recognition." In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2016, pp. 770-778.
- [9] Ba, Jimmy Lei, Jamie Ryan Kiros, and Geoffrey E. Hinton. "Layer normalization." *arXiv preprint arXiv:1607.06450*. 2016.
- [10] Kingma, Diederik P., and Jimmy Ba. "Adam: A method for stochastic optimization." *arXiv preprint arXiv:1412.6980* 2014.
- [11] Bento, A. Patrícia, et al. "The ChEMBL bioactivity database: an update." *Nucleic acids research* 42(D1), D1083-D1090, 2014.