



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0003213
(43) 공개일자 2025년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16C 20/50 (2019.01) G06N 20/00 (2019.01)

G16C 20/20 (2019.01) G16C 20/70 (2019.01)

(52) CPC특허분류

G16C 20/50 (2019.02)

G06N 20/00 (2021.08)

(21) 출원번호 10-2023-0085328

(22) 출원일자 2023년06월30일

심사청구일자 2023년06월30일

(71) 출원인

서울대학교산학협력단

서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

이원보

서울특별시 관악구 관악로 1 서울대학교

김현승

서울특별시 관악구 관악로 1 서울대학교

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강문호

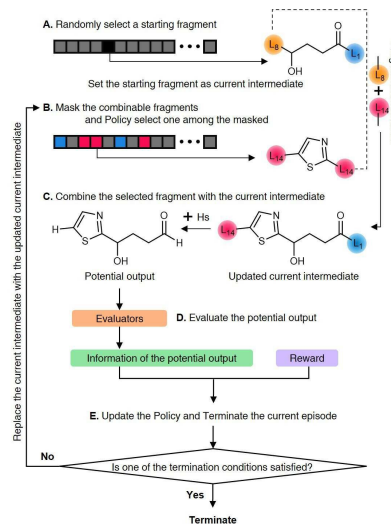
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 물질 설계 방법

(57) 요약

물질 설계 방법이 제공된다. 상기 물질 설계 방법은, 분자 파편 집합에서 선택된 분자 파편을 조합하여 목표 특성을 만족하는 목표 분자를 생성하는 물질 설계 방법으로서, 상기 분자 파편 집합에서 상기 분자 파편을 선택하기 위한 분자 파편 선택 정책을 강화학습으로 훈련시키는 단계(강화학습 훈련 단계) 및 강화학습으로 훈련된 상기 분자 파편 선택 정책을 이용하여 상기 목표 분자를 생성하는 단계(목표 분자 생성 단계)를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G16C 20/20 (2019.02)

G16C 20/70 (2019.02)

(72) 발명자

강동주

서울특별시 관악구 관악로 1 서울대학교

나종걸

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 이화여자대학교

최혜연

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 이화여자대학교

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

1711189838

과제번호

2018M3D1A1058633

부처명

과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명

한국연구재단

연구사업명

미래소재디스커버리지원

연구과제명

하이퍼 이온이송채널의 멀티스케일 모델링, 분자디자인기법 개발

기 여 율

1/1

과제수행기관명

서울대학교

연구기간

2023.01.16 ~ 2024.01.15

명세서

청구범위

청구항 1

분자 파편 집합에서 선택된 분자 파편을 조합하여 목표 특성을 만족하는 목표 분자를 생성하는 물질 설계 방법으로서,

상기 분자 파편 집합에서 상기 분자 파편을 선택하기 위한 분자 파편 선택 정책을 강화학습으로 훈련시키는 단계(강화학습 훈련 단계); 및

강화학습으로 훈련된 상기 분자 파편 선택 정책을 이용하여 상기 목표 분자를 생성하는 단계(목표 분자 생성 단계)를 포함하는 물질 설계 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 강화학습 훈련 단계는,

상기 분자 파편 집합에서 초기 분자 파편을 무작위로 선택하는 단계(A 단계),

상기 분자 파편 선택 정책을 이용하여 상기 초기 분자 파편에 결합 가능한 분자 파편을 선택하는 단계(B 단계),

상기 초기 분자 파편과 상기 선택된 분자 파편을 결합하여 조합된 분자를 생성하는 단계(C),

상기 조합된 분자의 현재 특성을 평가하는 단계(D), 및

상기 조합된 분자가 상기 목표 특성을 만족할 때까지 상기 B 내지 D 단계를 반복하여 상기 분자 파편 선택 정책을 업데이트하는 단계(E 단계)를 포함하는 것을 특징으로 하는 물질 설계 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 초기 분자 파편 또는 상기 조합된 분자와 결합할 수 있는 결합 사이트가 없는 분자 파편은 선택되지 않도록 마스킹되는 것을 특징으로 하는 물질 설계 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 분자 파편 선택 정책은 근접 정책 최적화 알고리즘을 이용하여 훈련되는 것을 특징으로 하는 물질 설계 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 강화학습 훈련 단계는, 보상 함수, 목표와의 오차 함수, 및 종료 조건을 설정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물질 설계 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

강화학습으로 훈련된 상기 분자 파편 선택 정책에 의해 다중 목표 특성을 만족하는 목표 분자가 생성되는 것을 특징으로 하는 물질 설계 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 물질 설계 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종래에 물질 설계를 위해 주로 사용되고 있는 분자 역설계 모델은 지금까지 알려진 물질들을 학습데이터로 구성한 뒤 이들의 확률 분포를 근사하는 가상의 분자구조를 생성하기 때문에 기존에 알려지지 않은 우수한 특성을 갖는 분자구조를 생성할 수 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 우수한 성능을 갖는 물질 설계 방법을 제공한다.

[0004] 본 발명의 다른 목적들은 다음의 상세한 설명과 첨부한 도면으로부터 명확해 질 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법은, 분자 파편 집합에서 선택된 분자 파편을 조합하여 목표 특성을 만족하는 목표 분자를 생성하는 물질 설계 방법으로서, 상기 분자 파편 집합에서 상기 분자 파편을 선택하기 위한 분자 파편 선택 정책을 강화학습으로 훈련시키는 단계(강화학습 훈련 단계) 및 강화학습으로 훈련된 상기 분자 파편 선택 정책을 이용하여 상기 목표 분자를 생성하는 단계(목표 분자 생성 단계)를 포함한다.

[0006] 상기 강화학습 훈련 단계는, 상기 분자 파편 집합에서 초기 분자 파편을 무작위로 선택하는 단계(A 단계), 상기 분자 파편 선택 정책을 이용하여 상기 초기 분자 파편에 결합 가능한 분자 파편을 선택하는 단계(B 단계), 상기 초기 분자 파편과 상기 선택된 분자 파편을 결합하여 조합된 분자를 생성하는 단계(C), 상기 조합된 분자의 현재 특성을 평가하는 단계(D), 및 상기 조합된 분자가 상기 목표 특성을 만족할 때까지 상기 B 내지 D 단계를 반복하여 상기 분자 파편 선택 정책을 업데이트하는 단계(E 단계)를 포함할 수 있다.

[0007] 상기 초기 분자 파편 또는 상기 조합된 분자와 결합할 수 있는 결합 사이트가 없는 분자 파편은 선택되지 않도록 마스킹될 수 있다.

[0008] 상기 분자 파편 선택 정책은 근접 정책 최적화 알고리즘을 이용하여 훈련될 수 있다.

[0009] 상기 강화학습 훈련 단계는, 보상 함수, 목표와의 오차 함수, 및 종료 조건을 설정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0010] 강화학습으로 훈련된 상기 분자 파편 선택 정책에 의해 다중 목표 특성을 만족하는 목표 분자가 생성될 수 있다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법은 우수한 성능을 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 물질 설계 방법은 기존에 알려진 물질보다 우수한 특성을 갖는 물질을 발굴할 수 있다. 또, 상기 물질 설계 방법은 다중 목표 특성을 만족하는 유효하고 고유한 분자를 생성할 수 있다. 특히, 상기 물질 설계 방법은 종래의 확률분포-학습 모델에서는 불가능한 물질 외삽을 가능하게 하여 극단적인 다중 목표 특성을 만족하는 분자를 생성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 물질 설계 방법에 의한 물질 설계 과정을 개략적으로 나타낸다.

도 2 내지 도 9는 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법을 설명하기 위한 도면들이다.

도 10 및 도 11은 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법과 비교예에 따른 확률분포-학습 모델을 이용하여 다중 목표-히팅 분자를 생성한 실험 결과를 비교하여 나타낸다.

도 12 및 도 13은 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법을 이용한 단백질 도킹 물질의 발굴예를 설명하기 위한 도면들이다.

도 14 및 도 15는 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법을 이용한 HIV 억제제의 발굴예를 설명하기 위한

도면들이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 이하, 실시예들을 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예들을 통해 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서, 이하의 실시예들에 의하여 본 발명이 제한되어서는 안 된다.
- [0015] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 물질 설계 방법에 의한 물질 설계 과정을 개략적으로 나타낸다.
- [0016] 도 1을 참조하면, 다양한 분자 후보 생성을 위해 분자 파편 집합으로부터 초기 분자 파편(첫 번째 분자 파편)을 무작위로 하나 선택한다(A 단계). 목표 특성들을 동시에 만족하는 분자를 설계하기 위한 분자 파편 선택 정책이 선택된 분자 파편에 결합 가능한 분자 파편들 중에서 하나를 선택한다(B 단계). 강화학습의 환경(environment)에서 현재 상태의 분자와 선택된 분자 파편을 결합한다(C 단계). 평가자는 조합(결합)된 분자의 현재 특성들을 평가한다(D 단계). 현재 조합(결합)된 분자가 목표 특성들을 만족하면, 현재 상태에서 분자 생성 에피소드를 종료한다. 현재 조합(결합)된 분자가 목표 특성들을 만족하지 못하면, 만족하는 분자를 발견할 때까지 상기 B 내지 D 단계를 반복한다. 각 분자 파편 선택 단계에서 얻어진 보상(reward)에 따라 분자 파편 선택 정책을 업데이트한다(E 단계).
- [0018] [인공지능(AI) 기반 조합 화학]
- [0020] 도 2 내지 도 9는 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법을 설명하기 위한 도면들이다. 상기 물질 설계 방법은 AI 기반 조합 화학을 이용하여 선택된 분자 파편으로 목표 분자를 설계하여 다양한 물질을 발굴할 수 있다. 훈련된 AI 기반 정책은 결합될 다음 파편을 반복적으로 선택한다. AI 기반 정책은 목표-히팅 분자(target-hitting molecule)를 생성하는 가이드 역할을 한다. 상기 물질 설계 방법은 구성(환경) 설정(configuration settings) 단계(도 3 내지 도 6), 훈련 단계(도 2) 및 추론 단계(도 8 및 도 9)의 세 가지 주요 단계를 포함한다.
- [0021] 구성(환경) 설정 단계에서는 강화 학습에 필요한 모든 설정을 사용자가 정한다. 따라서 물질 발굴을 위한 작업이 특정되어야 한다. 이를 위한 두 가지 유형의 작업이 있다(도 3). 여러 목표 특성에 도달하는 물질의 발굴(작업 A)과 특정한 특성을 최대화하거나 최소화하는 물질의 발굴(작업 B)이다. 주어진 작업의 종류에 따라 사용자는 보상 함수(reward function, r), 목표 오차(목표와의 오차를 나타냄) 함수(target error function, ε) 및 종료 조건(termination conditions, c)을 설계한다.
- [0022] 보상 함수(r)는 주어진 작업이 더 잘 수행될수록 더 높은 보상을 제공하도록 설계된다. 작업 A의 경우, 목표 오차 함수(ε) 및 보상 함수(r)는 각각 다중 목표 특성에 대한 합계 오차와 목표 오차 함수(ε)의 역수로 설계된다. 작업 B의 경우, 특성 자체가 보상 함수(r)로 사용된다. 따라서 보상 함수(r)를 최대화하는 것은 특성을 최대화하는 것과 같다. 작업 B를 최소화하는 경우, 네가티브 특성이 보상 함수(r)로 사용된다.
- [0023] 제약 조건(p) 중 하나가 충족되지 않으면 페널티를 주어 보상 함수(r)에 반영되도록 하는 제약 조건(p)을 고려할 수도 있다. 분자를 구성하는 최소 분자량(MW_{min})과 최소 파편 수(n_{min})는 제약 조건(p)으로 사용될 수 있다. 이를 통해 분자 설계 모델은 너무 작고 균일한 분자의 생성을 유발하는 조기 종료를 방지하여 다양한 분자를 생성할 수 있다.
- [0024] 종료 조건(c)은 최종 출력 분자의 특성을 결정하는 추가 분자 파편을 선택하고 결합하는 프로세스를 종료할 시기를 결정한다. 따라서 주어진 작업을 고려하여 종료 조건(c)을 설계한다. 종료 조건(c) 중 하나가 만족되면 분자 생성 프로세스가 조기에 종료된다. 따라서 최대 목표 오차(ε_{max}), 최대 분자량(MW_{max}) 및 최대 파편 수(n_{max})를 사용하여 종료 조건(c)을 설계한다. t 단계의 조합된 분자(s_{t+1})에 파편을 결합시키기 위한 사이트가 더 이상 존재하지 않거나 t 단계의 액션(a_t)이 이 종료 액션인 경우이면 프로세스가 종료한다. 이들은 종료 조건(c)에도

포함된다.

- [0025] 앞에서 언급된 함수와 조건을 평가하기 위해 관심 특성에 대한 평가자(도 4)를 선택적으로 사용하여 t 단계의 잠재적 출력 분자(s'_{t+1})의 특성을 계산한다. s'_{t+1} 은 s_{t+1} 에 채워지지 않은 결합 사이트가 있으면 t 단계의 조합된 분자(s_{t+1})의 채워지지 않은 결합 사이트에 수소를 붙여 유도된 분자이다(도 2). s'_{t+1} 은 채워지지 않은 결합 사이트가 없는 분자이기 때문에 분자 특성을 평가할 수 있다. RDKit은 계산된 옥탄올-물 분배 계수(partition coefficient, logP), 토폴로지 극성 표면적(topological polar surface area, TPSA), 약물 유사성의 정량적 추정(quantitative estimates of drug-likeness, QED), 수소 결합 억셉터(hydrogen bond acceptors, HBA)의 수, 수소 결합 도우너(hydrogen bond donors, HBD)의 수, 및 분자량을 평가하기 위해 선택적으로 사용되었다. QSAR(quantitative structureactivity relationship) 모델 및 Qvina2는 테스트된 분자의 최소 에너지 도킹 형태를 발견하고 도킹 점수를 계산하기 위한 도구로서, 도파민 리셉터 D2(DRD2)에 대한 약물 활성 및 5-HT_{1B} 리셉터에 대한 결합 친화도를 각각 평가하기 위해 선택적으로 사용된다.
- [0026] 조합 화학의 경우 파편 집합(B)과 조합 규칙이 설정되어야 한다. 따라서 수정된 버전의 BRICS(Breaking of retrosynthetically interesting chemical substructures) 시스템이 채택되었다(도 5 및 도 6). 예비 실험에서 약 2,000개(2k) 액션 공간에 대해 최상의 성능이 달성되었으므로, 파편 집합(B)에 대해 BRICS 40,000개(40k)에서 약 2,000개(2k) 파편이 샘플링되었다. BRICS 파편 조합 규칙은 16개의 분자 템플릿을 결합하는 규칙이고, 각 템플릿은 고유한 결합 사이트를 갖는다(도 5의 적색 숫자).
- [0027] 훈련 단계에서 물질 설계 모델은 이산 액션(discrete actions)이 있는 강화학습 문제에서 잘 수행되는 근접 정책 최적화(proximal policy optimization, PPO) 알고리즘을 사용하여 훈련되었다. PPO 알고리즘은 안정적인 훈련, 샘플 효율성, 확장성, 유연성 등의 장점을 갖는다. 예비 실험에서 PPO 알고리즘은 여러 최신 강화학습 알고리즘 중에서 문제에 대해 최적으로 수행되었다.
- [0028] 에피소드는 0 단계에서 T 단계까지 분자 파편을 선택하고 결합하는 과정을 반복적으로 진행하고, 종료 조건(c) 중 하나가 만족되면 에피소드는 그 단계에서 조기 종료된다(도 2). 0 단계에서 무작위로 선택된 파편 s_0 으로 에피소드가 시작되고 초기 파편 s_0 의 무작위성이 더 다양한 분자를 생성한다.
- [0029] s_0 에 적용할 수 없는 액션을 마스크하는 액션 마스킹이 수행된다. 도 7은 분자 s_t 가 11*의 채워지지 않은 결합 사이트를 갖는 t 단계에서의 액션 마스킹의 예를 보여준다. 도 5에 도시된 바와 같이, 11*-결합 사이트는 4*, 13*, 14*, 15* 및 16*-결합 사이트에 결합할 수 있다. 따라서 4*, 13*, 14*, 15* 및 16*의 결합 사이트가 없는 블록 $b_4, b_6, b_8, b_{10}, \dots, b_L$ 은 마스크된다. 따라서 마스크된 액션을 선택하지 않도록 파편 선택 정책이 적용된다. 이러한 액션 마스킹은 화학적 원자가 규칙을 위반하지 않는 분자 생성을 돕고 액션 공간을 줄임으로써 효율적인 학습을 가능하게 한다. 이와 같이 파편 선택 정책은 마스크되지 않은 액션 중에서 0 단계 액션(a_0)을 선택한다.
- [0030] t 단계에서 선택된 액션(a_t)이 종료 액션이면 프로세스가 종료한다. 또, a_t 가 파편이면 a_t 는 s_t 와 결합하여 t 단계의 조합된 분자를 만든다(s_{t+1}). 분자의 특성을 평가하려면 분자에 채워지지 않은 결합 사이트가 없어야 한다. t 단계의 잠재적인 출력 분자(s'_{t+1})는 s_{t+1} 의 나머지 결합 사이트에 수소를 붙여 유도된다. s'_{t+1} 의 관심 특성을 평가하여 t 단계의 목표 오차(ϵ_{t+1})와 보상(r_{t+1})을 얻는다. 종료 조건(c) 중 하나를 만족하는지 확인하기 위해 a_t , ϵ_{t+1} , r_{t+1} 을 고려한다. 종료 조건(c) 중 하나가 만족되면 t 단계의 보상(r_{t+1}) 및 잠재적 출력 분자(s'_{t+1})는 각각 최종 보상(r_{T+1}) 및 최종 출력 분자(s'_{T+1})로 처리되며 에피소드는 종료된다. 학습자는 분자 파편 선택 정책을 매 단계에서 얻어진 보상들(r_{t+1})로 업데이트한다(도 2).
- [0031] 종료 조건(c) 중 하나라도 충족되지 않으면 환경은 결합 분자(s_{t+1})를 출력하고, 모델은 종료 조건(c) 중 하나를 만족하거나 최대 단계(T)에 도달할 때까지 프로세스의 다음 단계를 반복적으로 진행한다. 이 프로세스는 미리 설정된 반복 횟수만큼 반복되어 모델을 학습시킨다.
- [0032] 훈련이 완료되면 훈련된 정책을 사용하여 추론 단계에서 목표 분자를 생성한다. 도 8 및 도 9는 새로운 분자 파편을 선택하고 결합하여 0 단계에서 3 단계까지 목표 분자를 완성하는 분자 생성의 예를 보여준다.

[0033] 상기 프로세스에서, 생성된 잠재적 출력 분자($s'_1 \sim s'_4$)는 결합 분자($s_1 \sim s_4$)에 수소를 붙여 유도되고, 수소가 붙여진 초기 파편($s_0 + Hs$)에서 목표 특성($\log P$: 0.488, $TPSA$: 220.83, QED : 0.207, HBA : 9, HBD : 8)으로 변화한다. 3 단계에서 잠재적 출력 분자(s'_4)의 특성($\log P$: 0.488, $TPSA$: 221.09, QED : 0.205, HBA : 10, HBD : 8)은 목표 특성에 가깝다(도 8). 목표 오차(ϵ_4)가 최대 목표 오차($\epsilon_{\max}$)보다 낮으면 프로세스는 3 단계에서 종료한다. 따라서, 3단계의 잠재적 출력 분자(s'_4)는 최종 출력 분자가 된다.

[극단적인 다중 목표 특성에 도달하기 위한 물질 외삽]

[0037] 도 10 및 도 11은 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 방법과 비교예에 따른 확률분포-학습 모델을 이용하여 다중 목표-히팅 분자를 생성한 실험 결과를 비교하여 나타낸다. 도 10 및 도 11은 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 모델이 AI 기반 조합 화학을 이용하여 확률분포-학습 모델에서는 불가능한 물질 외삽을 가능하게 한다는 것을 보여준다.

[0038] 비교예의 확률분포-학습 모델 중 하나는 조건부 순환 신경망(cRNN)(NMT 기반 번역기)이고 다른 하나는 GCT(Generative Chemical Transformer)(cVAE 기반 생성 모델)이다. 시연을 위해 분자를 생성하여 여러 목표 특성에 도달하는 실험을 수행하였다. 실험에서 $\log P$, $TPSA$, QED , HBA , HBD , MW 및 $DRD2$ 와 같은 7가지 약물 관련 목표 특성을 모델에 부여하여 목표-히팅 분자를 생성하였다. RDKit과 QSAR 모델을 평가자로 채택하였다.

[0039] cRNN 및 GCT의 원래 성능을 평가하여 물질 외삽에서 성능이 어떻게 저하되었는지 분석하였다. 두 모델은 ChEMBL 데이터베이스에서 선별된 데이터 세트에 훈련 및 테스트되었다. 원래 성능은 큐레이팅된 ChEMBL 테스트 데이터의 149,679개 분자에서 수집된 주어진 목표 특성 CO에 대해 목표-히팅 분자가 얼마나 잘 생성되었는지를 의미한다. 149,679개의 CO 목표 각각에 대해 cRNN 및 GCT로 분자 생성을 시도하였다. 테스트 데이터와 훈련 데이터의 분포가 유사했기 때문에 테스트 데이터에 대해 평가된 원래 성능은 훈련된 영역에서 물질의 발굴 문제인 물질 내삽에 대한 성능과 동일하다고 간주될 수 있다.

[0040] 물질 외삽에 대한 실험을 수행하기 위해 훈련된 데이터보다 더 널리 분포된 특성을 가진 또 다른 분자 데이터셋인 PubChem SARS-CoV-2 임상 시험을 채택하였다(도 10). 이 데이터셋의 분자 중에서 특성이 훈련된 데이터 외부에 있는 10개의 분자를 샘플링한 다음 이를 외삽 목표($C1 \sim C10$)로 설정하였다. 이 10개의 분자는 현실 세계에 존재하는 실제 분자이기 때문에 그 특성은 물리적으로 생성할 수 있는 목표가 될 수 있다. 외삽된 각 목표에 대해 cRNN 및 GCT를 사용하여 10,000개의 분자 생성을 시도하였다.

[0041] 다중 목표 특성에 도달하는 분자 생성 성능을 평가하기 위해서는 각각의 목표 특성에 도달했는지 여부를 판단하는 기준을 정의해야 한다. 따라서 cRNN과 GCT를 이용한 물질 내삽 실험에서 각각의 목표 특성 i 의 평균 제공된 오차($RMSE_i$)를 분석하였고 그 값을 표 1에 나타내었다.

[표 1]

	$RMSE_i$		$\overline{RMSE_i}^a$
	cRNN	GCT	Average
$\log P$	0.379	0.368	0.373
$TPSA$	5.476	5.109	5.292
QED	0.081	0.075	0.078
HBA	0.932	1.204	1.068
HBD	0.223	0.247	0.235
MW	5.954	8.272	7.113
$DRD2$	0.113	0.098	0.105

^a $\overline{RMSE_i}$ refers average $RMSE$ of target property
 $i \in \{\log P, TPSA, QED, HBA, HBD, MW, DRD2\}$ for cRNN and GCT.

[0043]

[0045] cRNN과 GCT에 대한 모든 RMSE_i는 서로 크게 다르지 않았기 때문에 평균 RMSE_i의 크기는 목표 특성 i에 도달하는 분자 생성에 어려움을 나타낸다. 따라서 $\pm RMSE_i$ 를 i의 목표 범위로 설정하여 도달하기 어려운 목표에는 넓은 범위를 지정하고 도달하기 쉬운 목표에는 좁은 범위를 지정하였다. 또, 상대 오차 측정 지표(pRMSE_i)을 도입하였고, 아래 식 1로 표현된다.

[0046] [식 1]

$$pRMSE_i = \frac{|y_i - \hat{y}_i|}{RMSE_i}$$

[0047]

[0048] 상기 식 1에서, y_i 및 $\hat{y}_i$ 는 각각 목표 물성 i와 생성된 분자의 평가 물성 i를 나타낸다. 목표-히팅 분자를 발굴하는 전반적인 성능을 평가하기 위해 집계된 득점 지표 점수를 도입하였고, 아래 식 2로 표현된다.

[0049] [식 2]

$$score = \frac{1}{\sum_i pRMSE_i}$$

[0050]

[0052] 도 11은 물질 내삽(목표 C0) 및 외삽(목표 C1 ~ C10)에 대한 결과를 보여준다. 물질 내삽과 외삽에 대하여 시도한 분자 생성 횟수가 다르기 때문에 10,000번의 시도를 기반으로 재조정된 결과는 비교를 위해 도 11의 왼쪽에 요약되어 있다.

[0053] 물질 내삽(목표 C0)의 경우 cRNN은 7개의 목표(logP, TPSA, QED, HBA, HBD, MW 및 DRD2)에 동시에 도달하는 2,948개의 분자를 생성했으며 5개의 목표(logP, TPSA, QED, HBA 및 HBD)에 동시에 도달하는 3,774개의 분자를 생성하였다. 동일한 기준으로 GCT는 7개의 모든 목표에 도달하는 2,321개의 분자와 5개의 목표에 도달하는 3,480개의 분자를 생성하였다. 이러한 결과는 두 확률분포-학습 모델 모두 훈련된 영역에서 목표-히팅 물질을 생성할 수 있음을 나타낸다.

[0054] 물질 외삽의 경우, 두 확률분포-학습 모델 모두 좋지 않은 결과를 얻었다. 훈련된 데이터 외부의 C1에서 C10까지의 각 목표에 대하여 목표 당 분자를 생성하기 위해 10,000번의 시도를 수행하였다. 목표 C1 내지 C10에 대한 결과에 나타난 바와 같이, 두 확률분포-학습 모델 모두 7개의 모든 목표에 도달하는 분자를 생성하지 못하였고 5개의 목표에 도달하는 분자도 생성하지 못하였다. 다만, GCT는 100,000번의 시도에서 화학적 원자가 규칙을 만족하는 7개의 유효하고 고유한 분자를 생성하는 데 성공했으며, 목표 C1 및 C3에 대해 각각 4개 및 3개의 분자가 생성되었다. 이에 비해 cRNN은 총 15,068개의 화학적으로 유효한 분자를 생성했지만 21개만이 고유하였다. 특히 유효분자 15,068개 중 15,054개는 CH₄, CH₄S, H₂O, H₂S, SO, H₂OS, H₂S₂ 등 중복되고 매우 작은 무의미한 결과였다. 또, 이 작은 분자들의 분자량의 범위는 16 ~ 66Da로서 C1 ~ C10의 목표 분자량 범위인 1,026 ~ 3,124Da 보다 매우 작다.

[0055] 목표 C1, C2, C3, C4 및 C6의 경우 본 발명의 실시예들에 따른 물질 설계 모델은 7개의 표적 모두를 동시에 공격하는 총 1,315개의 목표-히팅 분자를 생성하였다. 모든 7개의 목표에 도달하는 355, 366, 233, 50 및 311개의 분자가 목표 C1, C2, C3, C4 및 C6에 대해 각각 생성되었다. 목표 C5, C7, C8, C9 및 C10의 경우 상기 물질 설계 모델은 7가지 목표 특성을 모두 충족하는 분자를 생성할 수 없었다. 그러나 상기 확률분포-학습 모델에서는 실패하였지만, 상기 물질 설계 모델은 5개의 목표 특성에 도달하는 총 828개의 분자를 성공적으로 생성하였다. 목표 C5, C7, C8, C9 및 C10에 대해 각각 5개의 목표에 도달하는 14, 321, 181, 289 및 23개의 분자가 생성되었다. 또, 생성된 모든 분자는 화학적으로 유효하였다.

[0056] 또, 목표 C5, C7, C8, C9, C10에 대해 7개의 목표 특성에 동시에 도달하는 데 완전히 실패했다고 단정하기는 어렵다. 이러한 목표에 대해 생성된 분자는 더 낮은 pRMSE를 나타냈다(도 11에 도시된 RL의 pRMSE 참조). 이것은 목표 범위가 더 넓게 설정되면 모든 목표에 도달하는 분자가 더 많이 생성될 수 있다는 것을 의미한다. 사용된 분자량 목표 경계 $\pm 7.113Da$ 및 DRD2 목표 경계 ± 0.105 는 상당히 좁다는 점에 유의해야 한다(표 1). 분자량 7.113Da의 목표 경계는 너무 작아서 단일 원자의 무게보다 작았다. 또, DRD2 0.105의 목표 경계는 일반적으로

알려진 QSAR 모델의 약물 활성 예측 정확도보다 상당히 작았다. DRD2에 대한 QSAR 모델은 활성(예측값 > 0.5인 경우) 또는 비활성(≤ 0.5)으로 평가하기 위해 이진 분류기로 사용되었다. 이러한 이유로 목표 분자량 및 DRD2에 도달하는 분자의 수가 다른 목표에 도달하는 분자의 수보다 적을 수 있다(도 11의 왼쪽 표에서 RL의 분자량 측 및 DRD2측 참조). 따라서 분자량 및 DRD2를 제외한 5개의 목표-히팅 분자를 생성하기 위해 다른 데이터세트에 대한 실험을 수행하였다. 그 결과 확률분포-학습 모델로는 불가능하지만, 알려진 물질 이외의 극단적인 특성을 가진 분자를 본 발명의 물질 설계 모델이 성공적으로 생성하였다.

[0058] [단백질 도킹 물질의 발굴예]

[0060] 표적 단백질에 도킹하는 작은 분자의 발견은 약물 발견에서 실질적인 문제이다. 또, 표적 리셉터에 대한 결합 친화도는 약물-표적 상호작용을 측정하기 위한 중요한 지표이다. 표적 단백질에 대한 결합력이 높은 물질은 선택성과 도킹 능력이 높다고 볼 수 있기 때문에 표적 결합력을 극대화하는 물질의 발견은 단백질 도킹 약물 발굴의 핵심 목표이다. 결합 친화도를 최대화하는 것은 더 나은 물질을 발견하기 위한 물질 외삽 문제 중 하나이다.

[0061] AI 기반 조합 화학을 이용한 본 발명의 물질 설계 모델은 정신 질환과 관련된 5하이드록시트립타민 리셉터 1B(5-HT_{1B} 리셉터)에 대한 결합 친화성을 최대화하는 물질을 발견할 수 있다. 최소 에너지 도킹 구조를 발견하기 위해 QVina2(분자 도킹 시뮬레이터)를 채택하였다. 이 시뮬레이터는 도킹 점수를 빠르고 안정적으로 평가한다. 도킹 점수는 결합 친화도에 반비례하는 지표이므로 보상 함수는 네가티브 도킹 점수로 설정하였다.

[0062] 본 발명의 물질 설계 모델의 성능을 평가하기 위해 상기 물질 설계 모델에서 생성된 10,000개 분자 세트(AID-CC)의 도킹 점수를 다른 두 분자 세트의 도킹 점수와 비교하였다. 하나는 1,871개의 분자 세트로, FREED(fragment-based generative RL with explorative experience replay for drug design)를 이용하여 5-HT_{1B} 리셉터에 대한 네가티브 도킹 점수를 최대화하기 위해 생성되었다. 다른 세트는 ChEMBL 약물 유사 분자에서 무작위로 샘플링된 10,000개의 분자이다. 세 세트의 도킹 점수는 QVina2로 계산되어 도 12에 표시된다. 가장 낮은 도킹 점수를 가진 최고의 분자가 본 발명의 물질 설계 모델에 의해 발견되었으며 세트의 중간 도킹 점수도 가장 낮았다.

[0063] 10,000개의 생성된 분자 중에서 잠재적 약물 분자가 발견되었는지 확인하기 위해 생성된 분자가 ChEMBL 데이터베이스의 약물 유사 분자와 정확히 일치하는지 조사하였다. ChEMBL 데이터베이스에 분자 구조가 실제 약물 분자와 정확히 일치하는 23개의 분자가 있으며, 그 중 23개 분자 중 13개는 약물 활성(활성 또는 비활성)에 대한 레이블을 가지고 있다. 작은 유기 분자의 수는 약 10^6 개에 이르렀고, 그 중 2.2×10^6 개만이 ChEMBL 데이터베이스에 포함되어 있다. 따라서 정확히 일치하는 분자를 찾기는 어렵지만, 13개 분자 중 5개(CHEMBL1583499, CHEMBL1726441, CHEMBL412355, CHEMBL2261013 및 CHEMBL99068)가 일부 표적에 대해 활성으로 보고된 바 있다. 이 중 3개(도 13에 표시된 CHEMBL1583499, CHEMBL1726441, CHEMBL412355)가 관련 역할에 활성을 보였고, 5-HT_{1B} 도킹 물질로 효과가 있는 것으로 보고되었다. 이러한 표적은 인간의 뇌와 말초 조직에서 작용하여 정신 병리학 적 역할을 하고 뇌 기능을 제어한다. 이러한 조사는 PubChem Bioassay 데이터베이스를 사용하여 수행되었다.

[0065] [HIV 억제제의 발굴예]

[0067] AI 기반 조합 화학을 이용한 물질 설계 모델은 HIV 억제제를 발견할 수 있다. C-C 케모카인 리셉터 타입 5(CCR5), HIV 인테그라제(INT) 및 HIV 역전사효소(RT)의 세 가지 HIV 억제 표적을 선택하였고, 분자의 HIV 억제 효능을 평가하기 위해 세 가지 HIV 억제 표적에 대한 pIC₅₀ 예측자를 채택하였다. pIC₅₀은 $-\log IC_{50}$ 과 같고, IC₅₀은 주어진 생물학적 과정 또는 생물학적 구성요소를 50% 억제하는 데 필요한 특정 억제 물질의 양을 측정하는 지표이다. 즉, IC₅₀의 값이 낮을수록 HIV 억제력이 높다는 것을 의미한다. 또, pIC₅₀의 값이 높을수록 HIV 억제 효능이 높다. 상기 물질 설계 모델이 높은 효능을 가진 HIV 억제제를 발견하도록 보상 함수로 pIC₅₀을 설정하였다.

[0068] 본 발명의 물질 설계 모델로부터 생성된 10,000개의 분자를 무정책 조합 화학에 의해 무작위로 결합된 동일한

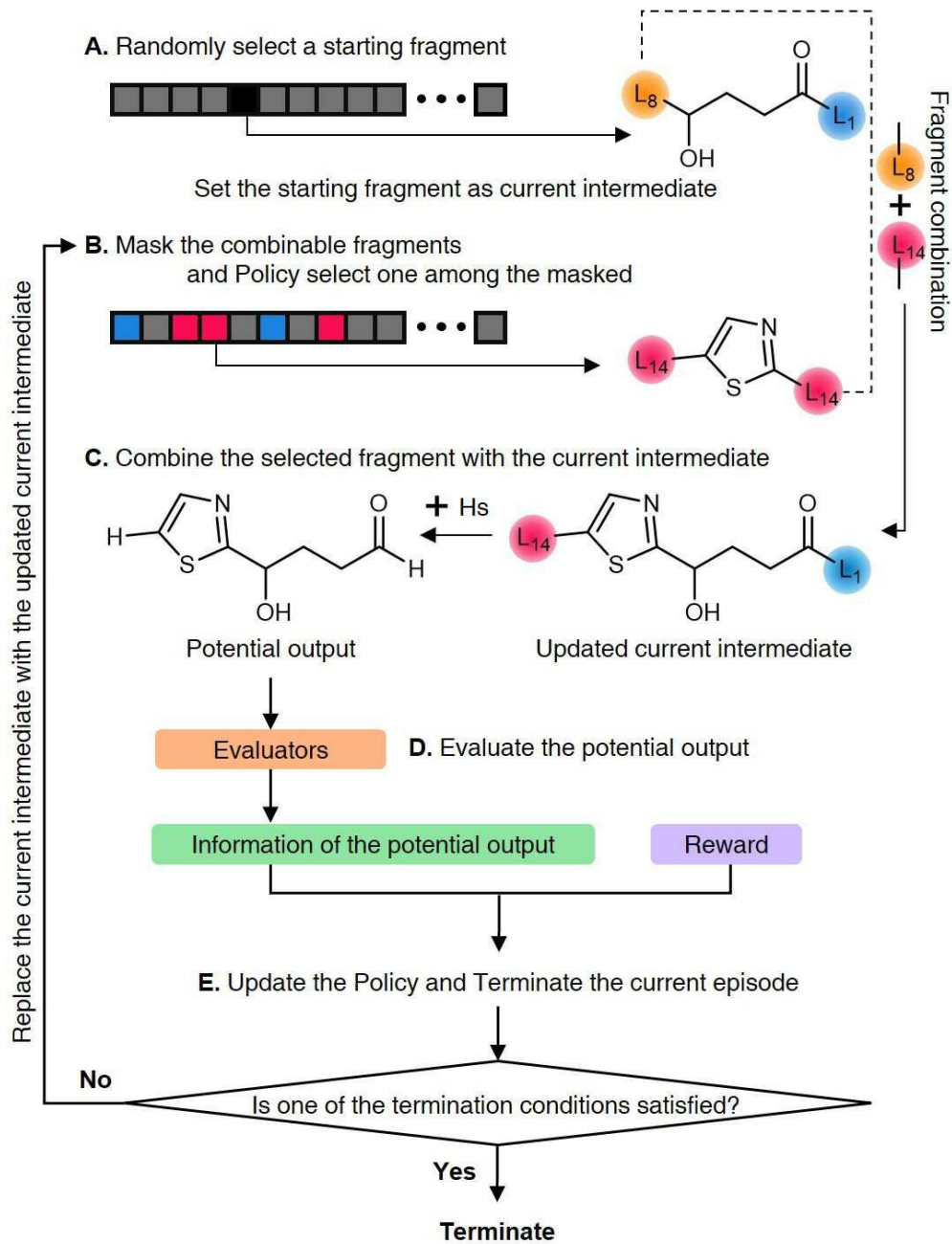
수의 분자와 비교하였다(도 14). 모든 HIV 억제 표적에 대해, 모델에 의해 생성된 분자는 정책이 없는 무작위 조합(원래 조합 화학)에 비해 상당히 높은 pIC_{50} 값을 나타냈다. 이 결과는 상기 물질 설계 모델이 의도한 물질을 발견하기 위해 파편 선택 정책을 학습했음을 나타낸다. HIV 억제제에 대한 다른 4개의 생성기와 비교하면, 상기 물질 설계 모델은 표적 CCR5 및 RT에 대해 가장 높은 pIC_{50} 값을 달성하였다.

[0069] 훈련 단계에서 분자 파편 선택의 정책 변화를 분석하기 위해 모든 훈련 반복이 끝날 때마다 10,000개의 분자를 생성하였다. 가장 큰 변화가 있는 25개의 파편에 대한 빈도(파편이 있는 분자 수)는 도 15의 왼쪽에 표시된다. 정책이 학습되지 않은 초기 상태에서 모든 파편의 빈도는 비슷하였다. 훈련이 진행됨에 따라 각 파편의 빈도가 다양해졌다. 일부 파편의 선택 빈도는 훈련이 진행됨에 따라 증가했지만 일부는 특정 지점에서 감소하였다. 이것은 에이전트가 높은 보상을 제공하는 분자 파편의 조합을 발견했기 때문이다. 따라서 pIC_{50} 점수에서 장점이 없는 다른 파편의 선택은 급격히 감소하였다. 가장 많이 선택된 파편은 HIV 억제 표적의 유형에 따라 달랐다. 파편은 각 표적에 대한 pIC_{50} 을 최대화하는 데 가장 자주 사용되었기 때문에 각 표적에 대한 HIV 억제제의 핵심 구조일 수 있다.

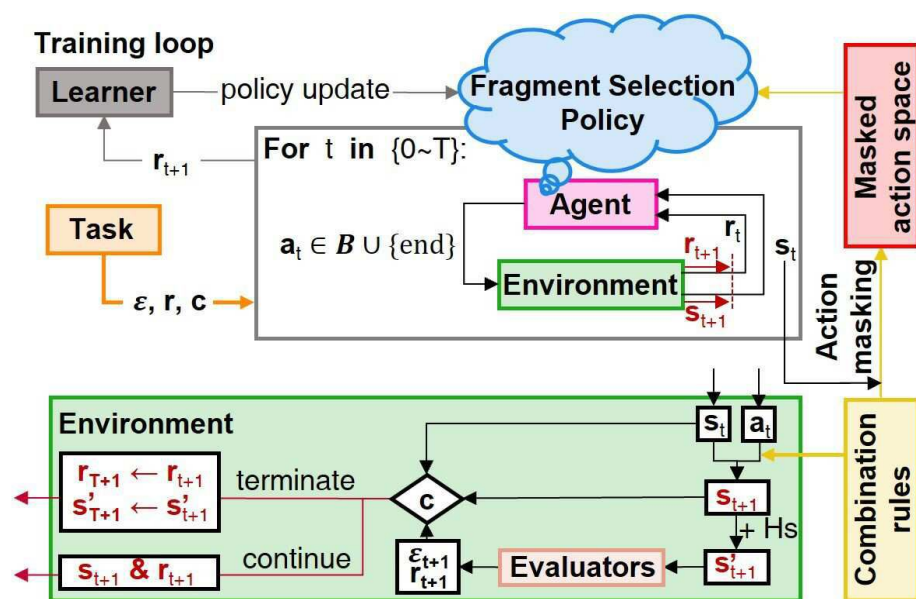
[0071] 이제까지 본 발명에 대한 구체적인 실시예들을 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

Task A

Hit target $y_s = \{\log P, \text{TPSA}, \text{QED}, \dots\}$

$$\epsilon = \sum_{y \in y_s} \left[\frac{y_{\text{target}} - y_{\text{evaluated}}}{\sigma_y} \right]^2$$

$$r = 1/\epsilon - p$$

p = penalty if $\{MW \leq MW_{\min}, \dots\}$

$c = \{\epsilon \leq \epsilon_{\max}, MW \geq MW_{\max}, \dots\}$

Task B

Maximize prop. α

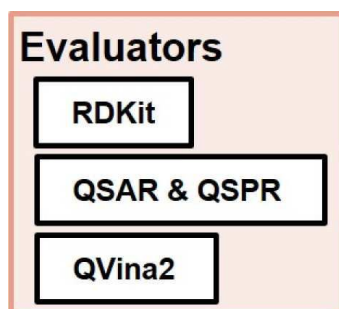
$\epsilon = \text{None}$

$$r = \alpha - p$$

p = penalty if $\{MW \leq MW_{\min}, \dots\}$

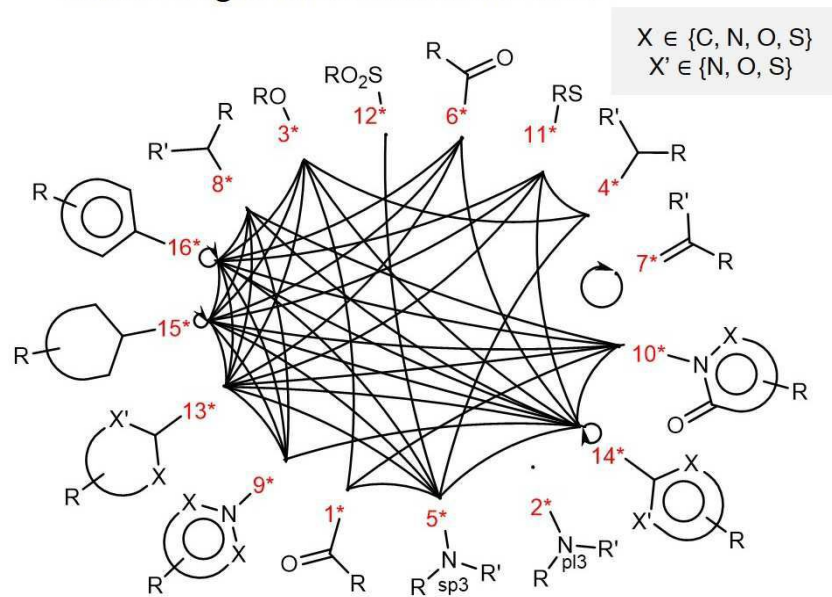
$c = \{MW \geq MW_{\max}, \dots\}$

도면4



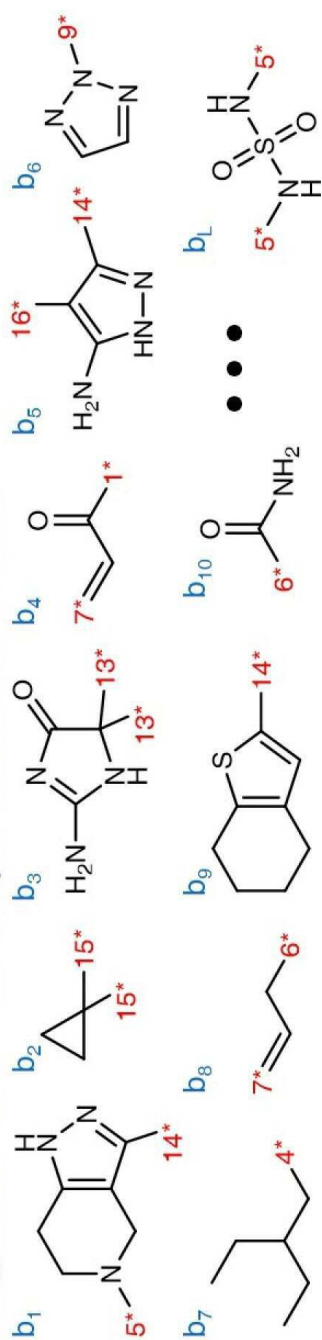
도면5

BRICS fragment combination rules

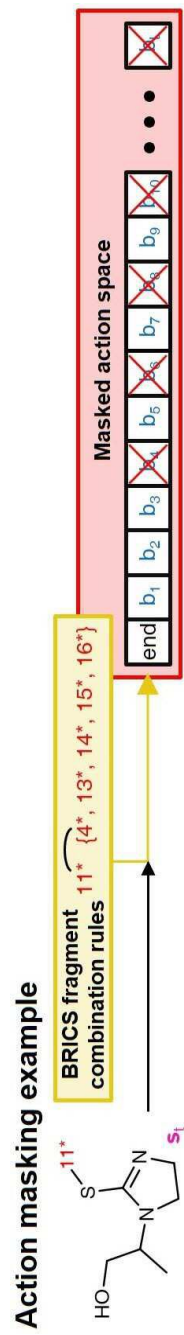


도면6

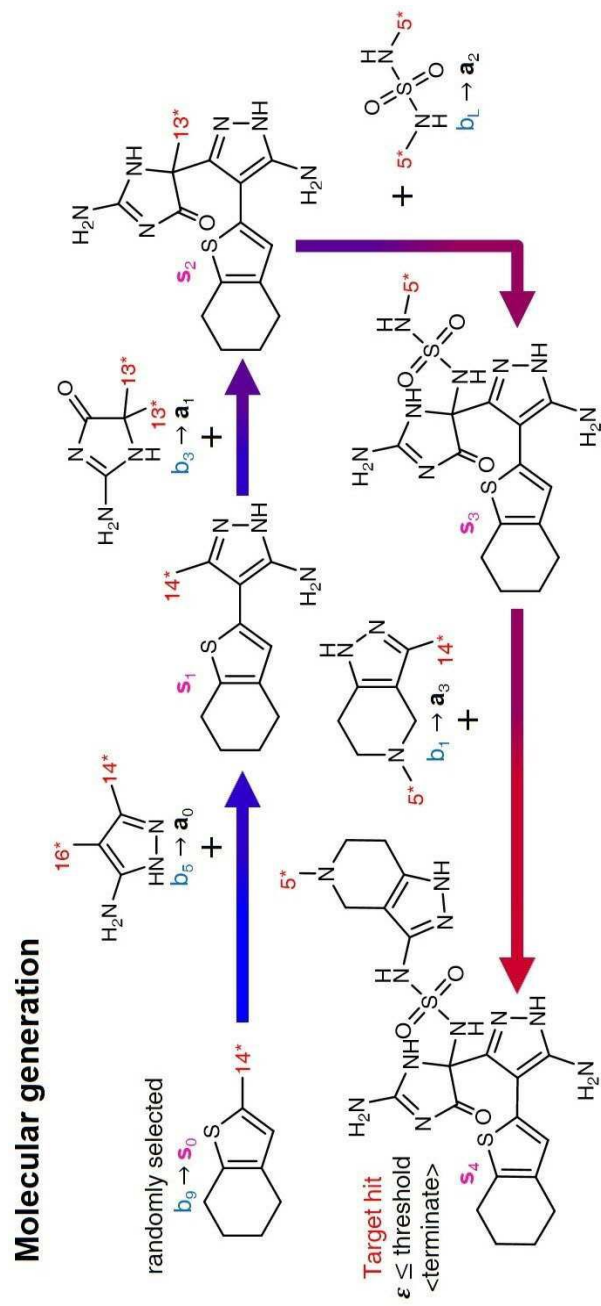
Fragment set B ~2k, sampled from BRICS 40k



도면7

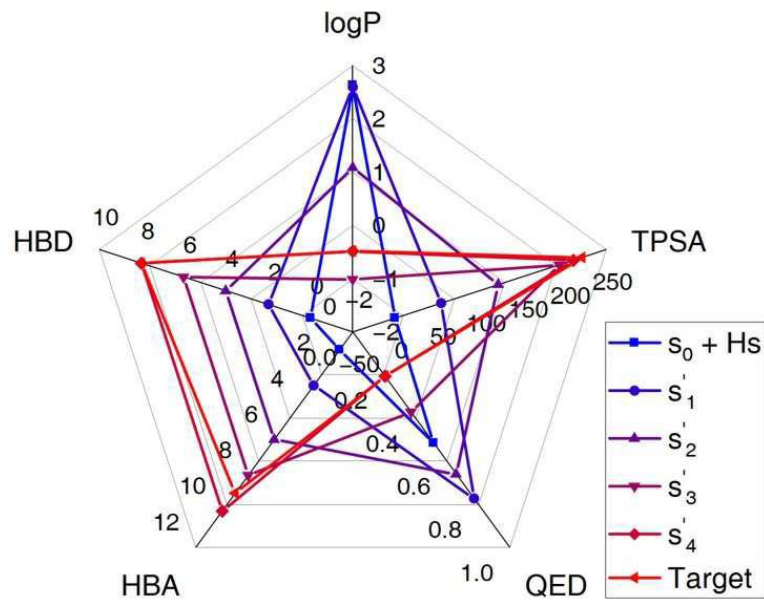


도면8

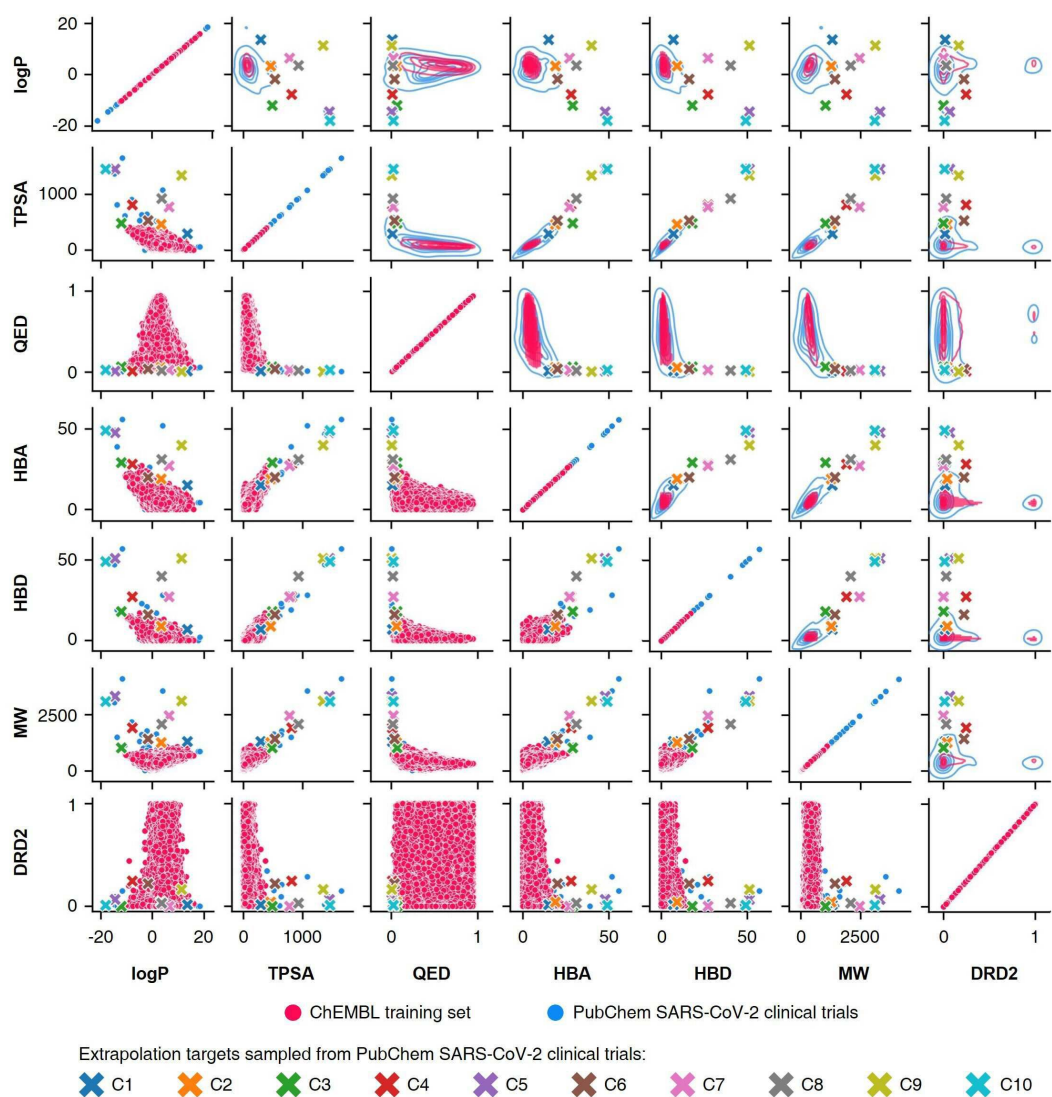


도면9

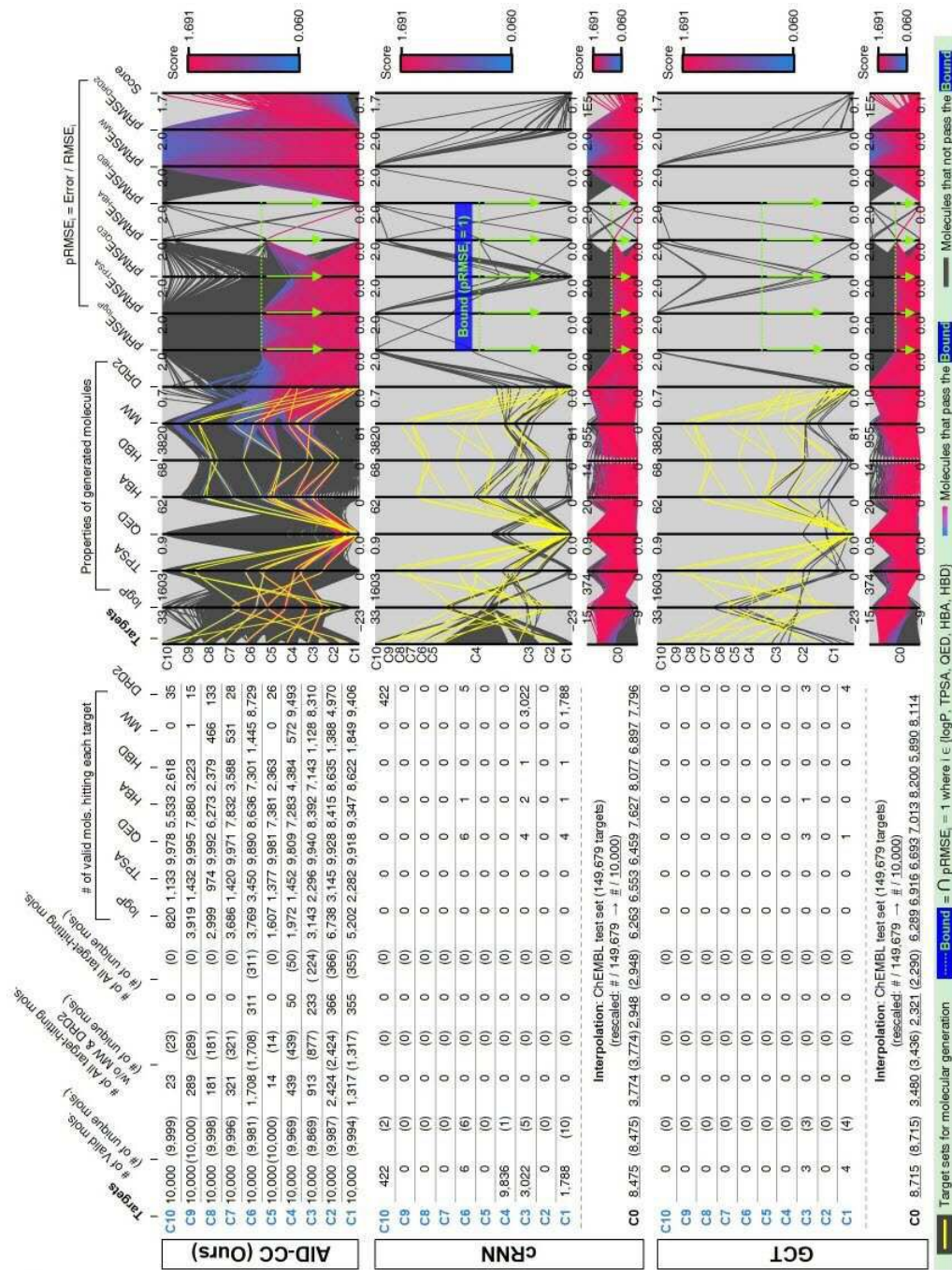
Target tracing



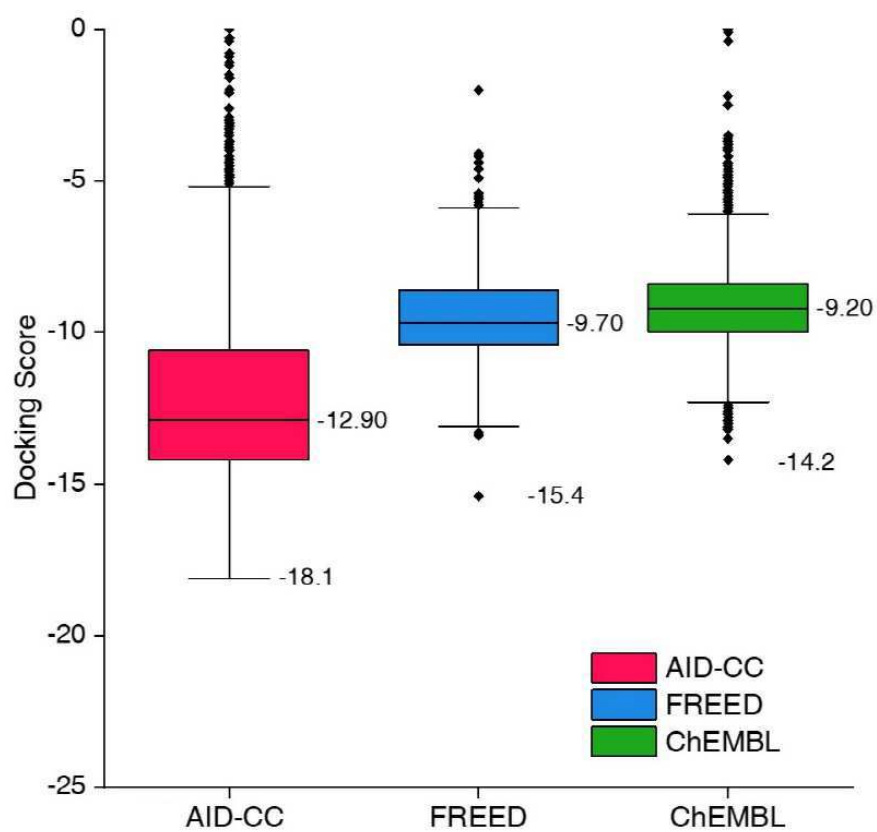
도면10



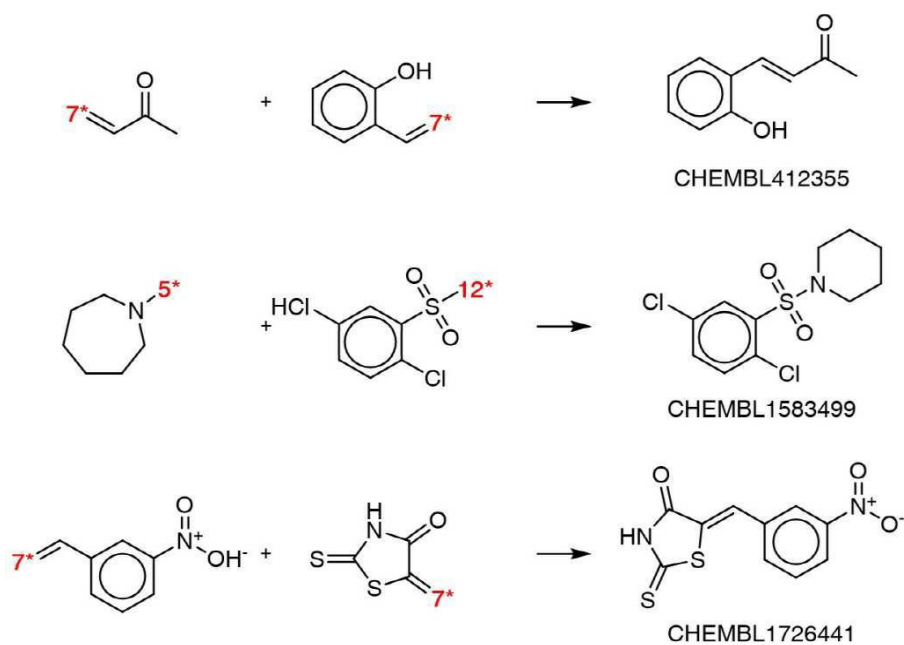
도면11



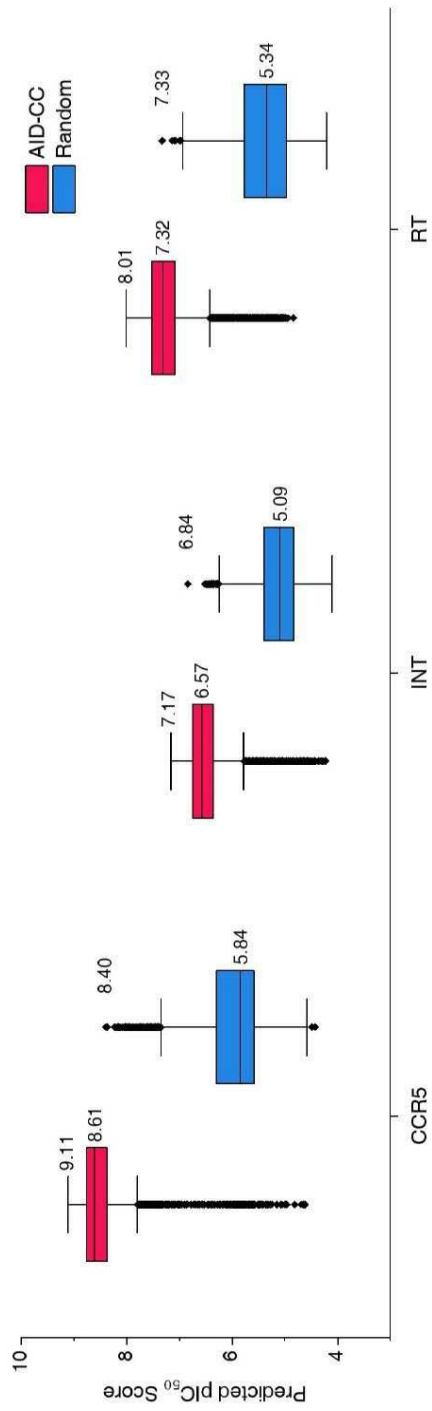
도면 12



도면 13



도면14



도면15

