有機合成に最適な酵素候補提示のための特徴量エンジニアリングによる EC 番号予測

EC Number Prediction Using Feature Engineering to Present Optimal Enzyme Candidates in Organic Synthesis

武藤 克弥 (Katsuya Muto)
u255018@st.pu-toyama.ac.jp

富山県立大学大学院 電子・情報工学専攻 情報基盤工学部門

N212, 10:00-10:30, Tuesday, February 13, 2024.

1. はじめに

1.1 研究背景

有機合成化学において，生体触媒の効率性や環境面から化学反応の設計に酵素を生体触媒として利用される機会が増加している．酵素は EC 番号によって分類されており，代謝経路の解析や新たな酵素反応設計のため，機械学習で EC 番号を予測し，酵素の性質を特定する研究が行われている．

1.2 本研究の目的

有機合成に用いる酵素を探索する実験コストや時間削減のため，化学反応に最適な酵素候補を EC 番号として予測できる EC 番号予測手法を開発する．

1. 代謝経路の解明 = 生体の機能の解明

未知のタンパク質配列
[MAKLLLLIFGVFIFVNSQAQTFPTILEKHN・・・]

どんな性質か知る
時間　大
コスト　大
→

まず大まかに知りたい
？

2. 新たな化合物の設計 = 医薬品など

酵素(生体触媒)
A + B → C

効率よく反応
環境にやさしい

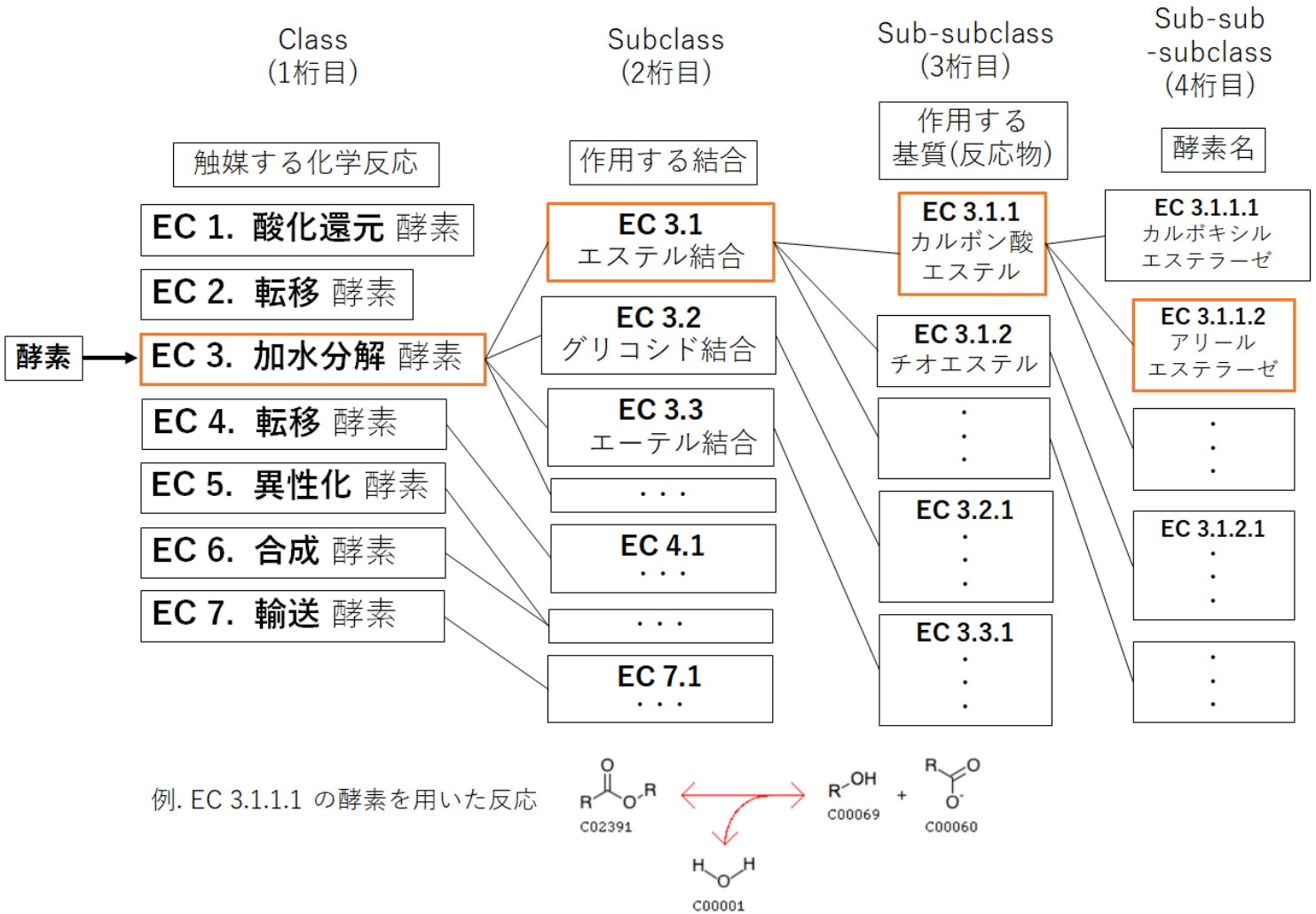
どの酵素最適か？
時間　大
コスト　大
→

候補絞りたい
？

2. 酵素と EC 番号

酵素を 4 組の数字 (EC ○. ○. ○. ○) の組み合わせで分類したもの.

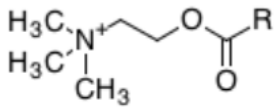
EC 番号の機械学習予測 = 酵素候補の絞り込み



3.1 計算機上における化学反応の表現法

計算機上で化学反応を表現する各種方法

構造式



RDKit 化学のデータ分析モジュール(Python)

210種類の記述子
- 特性値 **125種**
- 部分構造のバイナリ値 **85種**

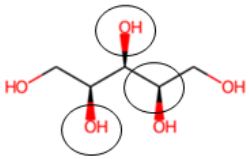
→
- 合成材料探索
- 生体反応の予測

計算機表現

SMILES *C(=O)OCC[N+](C)(C)C

フィンガープリント

(100001011・・・) =



化合物の構造表現

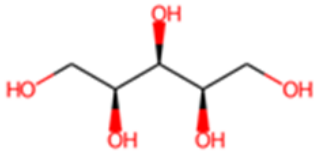
手法1)部分構造の有無
手法2)分子の結合関係

物理・化学的特性値

分子量, 親油性, 電荷分布, etc.

例) 化合物A: **(100, -0.23, 8.32, ・・・)**
→化学反応の表現(**特性値ベクトル**)

```
from rdkit import Chem
Xylitol = Chem.MolFromMolFile("Xylitol.mol")
Xylitol
```



```
from rdkit.Chem import Descriptors
print(f"SMILES: {Chem.MolToSmiles(Xylitol)}")
print(f"分子量: {Descriptors.MolWt(Xylitol)}")
print(f"親油性: {Descriptors.MolLogP(Xylitol)}")
print(f"電荷分布: {Descriptors.BCUT2D_CHGHI(Xylitol)}")
```

```
SMILES: OC[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](O)CO
分子量: 152.14600000000002
親油性: -2.9462999999999995
電荷分布: 2.221860407854264
```

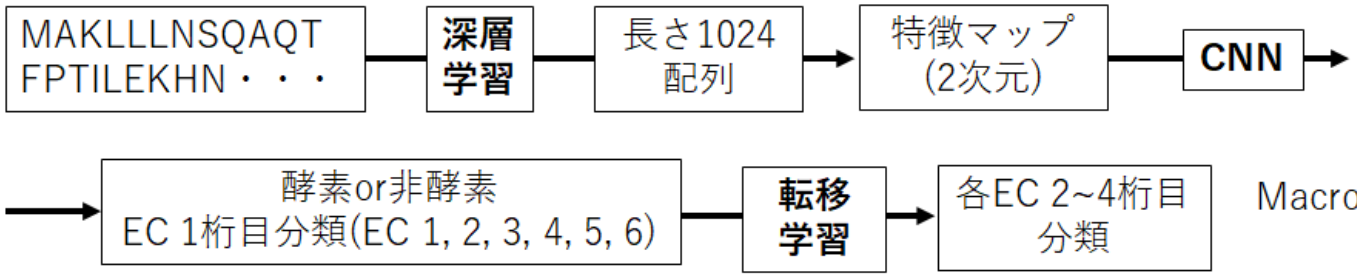
3.2 EC 番号予測手法 [1, 2]

EC 番号予測の目的

酵素探索の短縮:：既存データで学習＆予測精度向上→ (将来的) 未知データ適用

(1)タンパク質配列 [1]　**予測範囲 1〜4桁目**　**→代謝経路の解析**

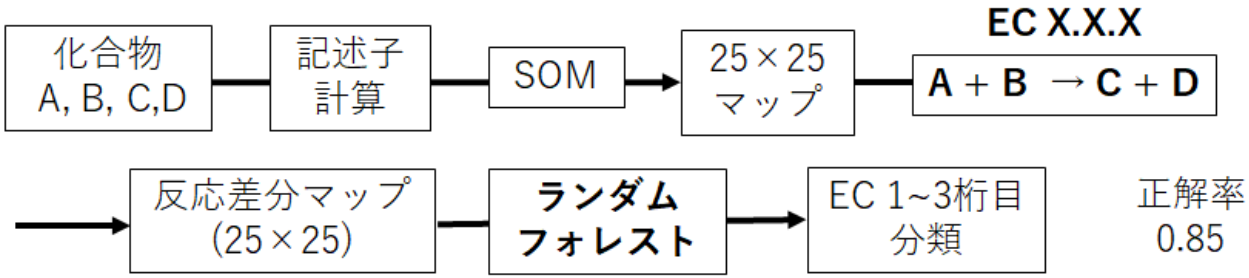
画像処理(CNN) を用いた予測



(2)化合物の物理・化学的特性値 [2]　**予測範囲 ： 1〜3桁目**　**データ数 約7,500**

55種の記述子(結合特性, 電荷など)を用いた予測

有機合成目線



[1] Naoki Watanabe et al., 2023.
[2] Diogo A. R. S. Latino et al., 2009.

3.2 EC 番号予測手法 [3]

(3)差分反応フィンガープリント [3]

反応物から生成物の変化による予測

SMILES 反応式 → 部分構造抽出 → 分子 / 分子と1つ隣までの分子 / 分子と2つ隣までの分子

→ 対称差 → 部分構造集合 (反応物+生成物) → ハッシュ化

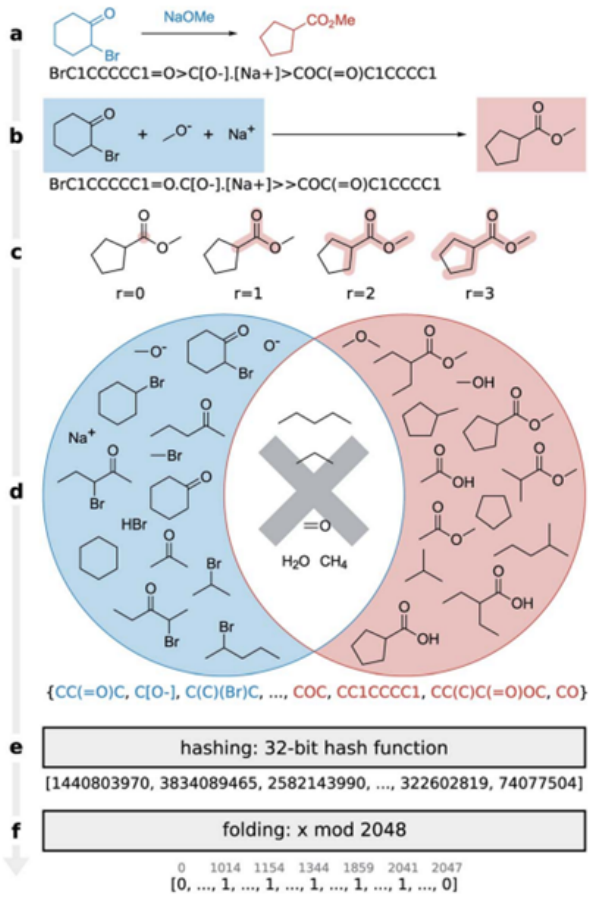
→ 32ビット整数値 → mod 10240 余り=フラグ立てるビット

→ バイナリベクトル (10240次元) → **多層パーセプトロン** → EC 1~3桁目 分類

予測範囲 ： 1～3桁目
データ数 約80,000

Macro F1-Score
0.77 ± 0.01

有機合成目線



SMILESの2値ベクトル化[3]

[3] Daniel Probstl., 2023.

3.3 機械学習と特徴量エンジニアリング

ランダムフォレスト (RF)[4] による EC 番号分類

各ノードで情報利得 (IG) を最大にする記述子 f と分割閾値を決定

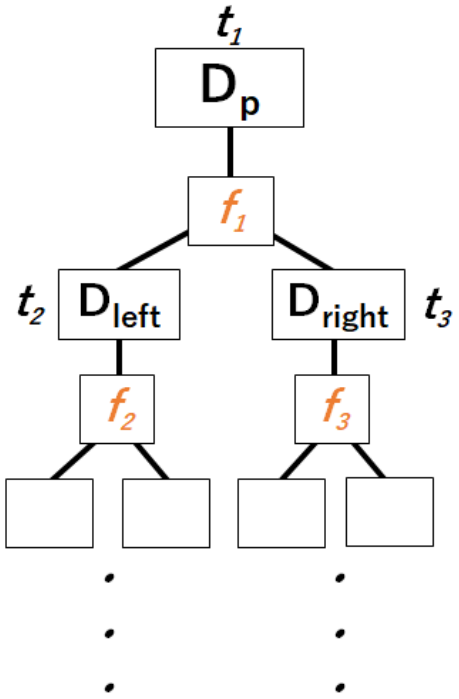
$$IG(D_P, f) = I_{imp}(D_p) - \frac{N_{left}}{N_p} I_{imp}(D_{left}) - \frac{N_{right}}{N_p} I_{imp}(D_{right})$$

D_p：上位ノードに属するデータ

f：ノード分割に用いる特徴量

D_{left}，D_{right}：下位ノードに属するデータ

N_p，N_{left}，N_{right}：上位，下位ノードのデータ数



ノード t のジニ不純度：

$$I_{imp}(t) = \sum_{i=1}^{c} p(i|t)(1 - p(i|t)) = 1 - \sum_{i=1}^{c} p(i|t)^2$$

$p(i|t)$：クラス i の割合

c：クラス数

[4] Leo Breiman., 2001.

3.3 機械学習と特徴量エンジニアリング

ラッパー法による記述子選択 (SequentialFeatureSelector(SFS)[5])

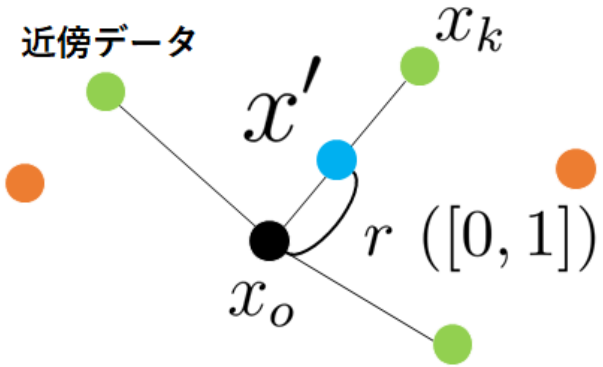
【Step Forward 法】210 種から分類精度を高める**記述子組合せ**を選択

1. 記述子 n $(1 \leq n \leq 209)$ 個から 1 つ選択し，$210 - n$ 種類の分類モデルを作成
2. Macro F1-Score が最も高いモデルの**記述子組合せ**を選択
3. 指定した記述子数になるまで 1 と 2 を繰り返す.

SMOTE[6] によるオーバーサンプリング

EC 番号データ： 多数クラスと少数クラスのデータ差大きい

→ (多数クラスに比べ) 少数クラスの正分類が難しい



$K = 3$

1. x_o の近傍データ点を K 個選択
2. K 個から 1 個 (x_k) 選択
3. x_o と x_k 間に新データ (x') を生成

$$x' = x_o + r(x_k - x_o)$$

少数クラスを閾値数までオーバーサンプリング

[5] Mlxtend.feature selection, http://rasbt.github.io/mlxtend/api_subpackages/mlxtend.feature_selection/

[6] Nitesh V. Chawla et al., 2002.

4.1 提案手法の概要

RDKit 特性値を用いた EC 番号予測

反応物から生成物に変化するときの 210 種類の特性値変化量を用いる

特性値(RDKit)　分子量，親油性，電荷分布　部分構造フラグ1，フラグ2，フラグ3

化合物　A = (100, -0.23, 8.32, ・・・, 1, 0, 0, ・・・)

210種

B = (99, 9.32, -6.23, ・・・, 0, 0, 0, ・・・)

C = (100, 8.32, -0.23, ・・・)

D = (89, 7.32, 0, ・・・)

反応式：A + B ⟶ C + D

特徴ベクトル：(A + B) - (C + D)

= (10, 2, -6.23, ・・・, 1, 0, -1, ・・・)

210次元

提案手法の有意性
物理・化学特性値 + フィンガープリント(FP)の組み合わせ

【最新手法】(3)差分反応FPとの比較
化学反応の特徴をより詳細に捉える

特性値
反応特徴の充実
学習コスト高

⟷

FP
構造情報のみ
学習コスト低(高次元)

RDKit
特性値 **125種**
FP(部分構造の有無) **85種**

学習コスト抑制
+
化学反応の説明力向上

RDKit特性値(記述子)

特徴ベクトル↓

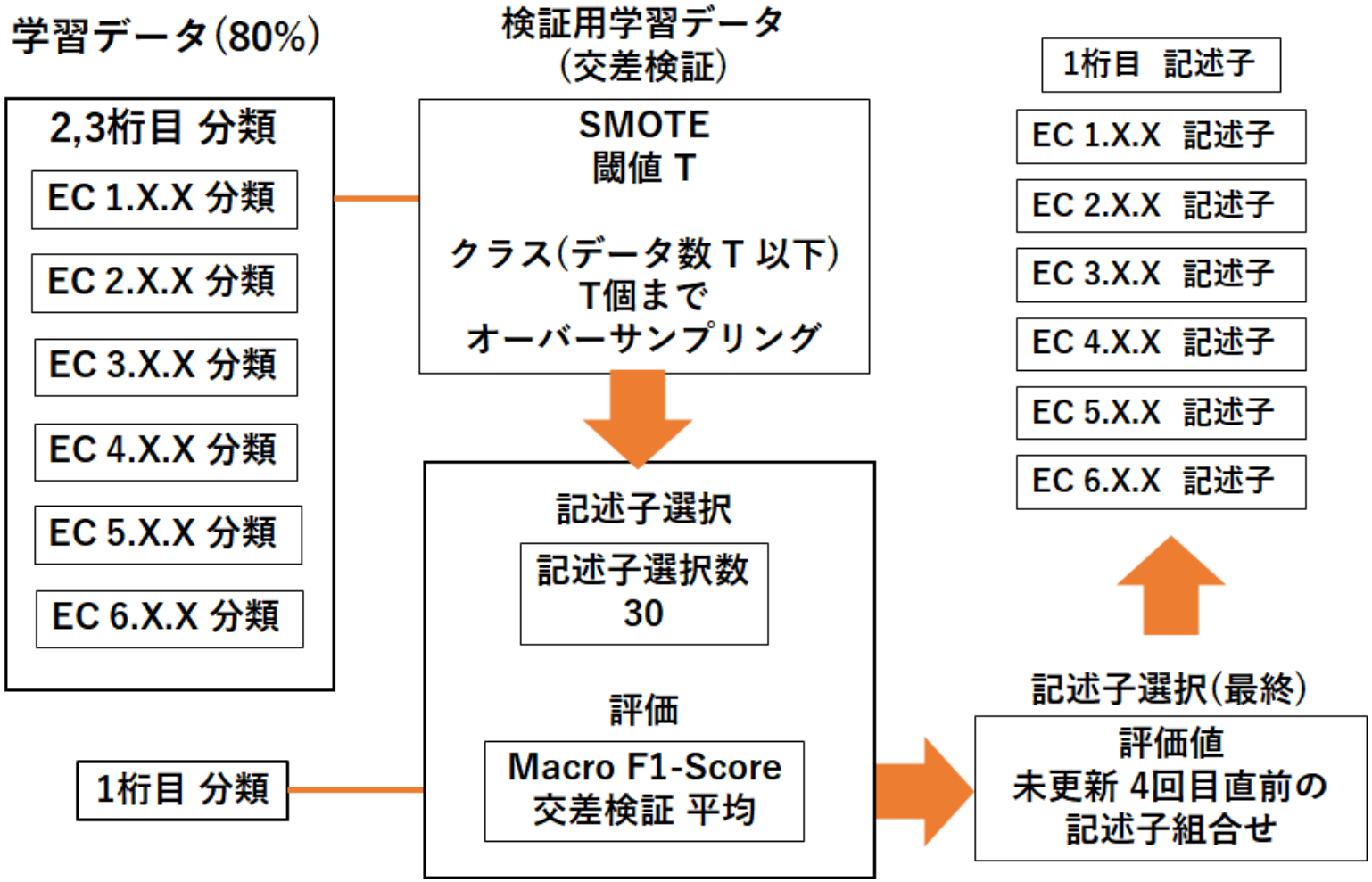
	MaxEStateIndex	MinEStateIndex	MinAbsEStateIndex	qed	
4.1.1.74	-7.449074	-2.629630	-0.064815	-0.360209	-1.
1.2.1.8	-0.197403	1.307870	0.405116	-0.079826	0.
2.5.1.85	0.593569	0.196239	-2.312624	0.488055	-4.
1.4.1.4	0.234718	-0.413194	0.418052	0.389325	0.
1.1.1.3	-0.155930	-0.317778	0.059255	0.016389	-2.
...	...	...	...	...	
4.4.1.13	-3.236897	-0.282721	-1.272102	-0.270358	5
2.3.1.-	-0.286151	0.039395	0.454936	-0.386083	0.
2.3.1.57	-0.286151	0.039395	0.454936	-0.386083	0.

4.1 提案手法の概要

特徴ベクトルの RF 多クラス分類

EC 番号の 1〜3 桁目までを多クラス分類

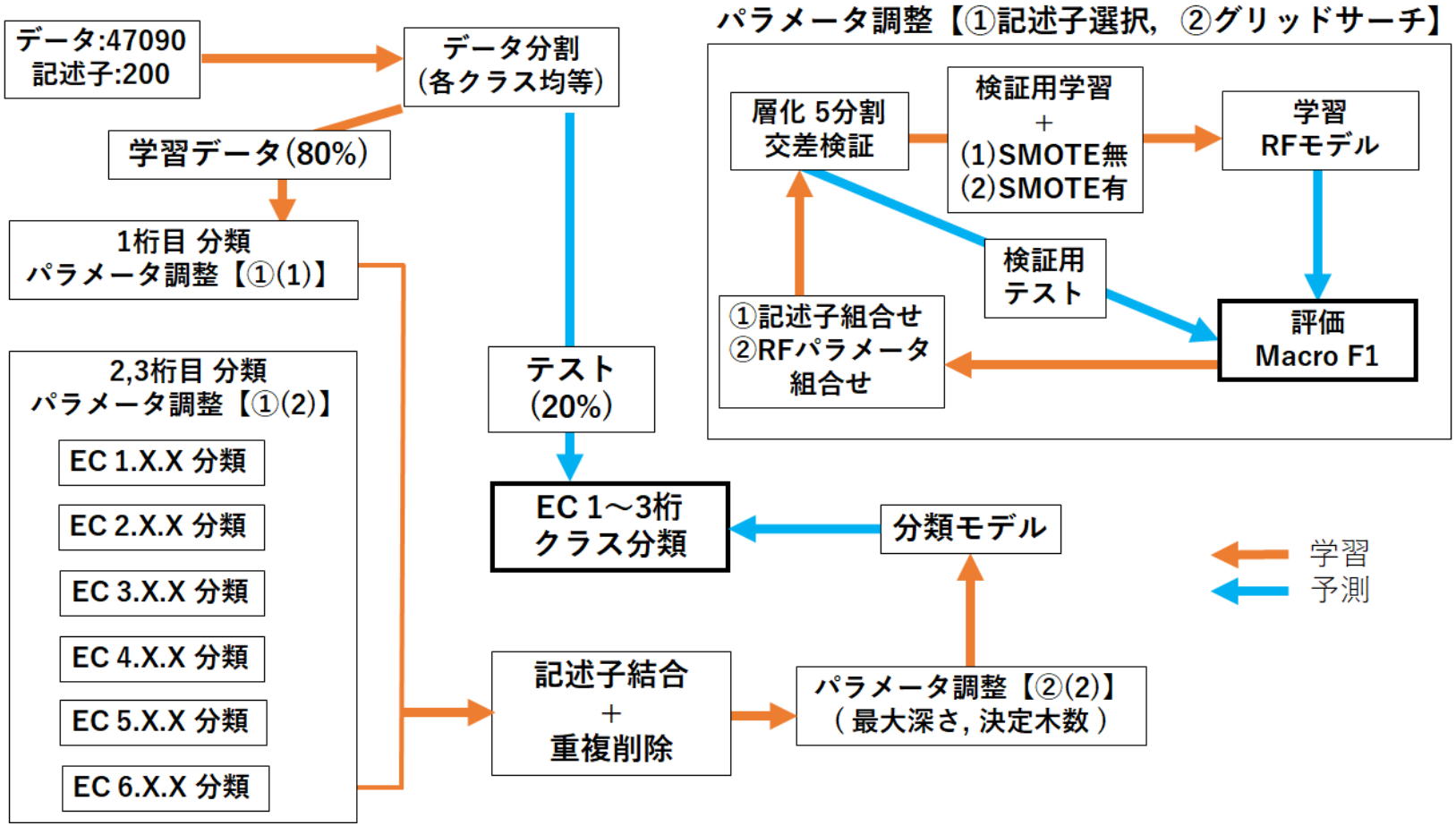
→ EC 番号 1 桁目 + EC T.X.X (T= $1, 2, \cdots, 6$) の分類 (記述子選択) を実施



4.2 EC 番号予測モデルの構築と予測

モデル作成・予測手順

記述子選択 (7 回分) 結合→重複削除＆グリッドサーチで分類モデル作成



4.3 提案手法の実装と流れ

デモ動画による説明

5.1 数値実験の概要

数値実験の流れ

【予備実験 1】SMOTE 適用前と適用後に対するクラス分類精度の比較
【予備実験 2】記述子選択
【本実験】EC1〜3 桁までの多クラス分類

【予備実験1】RF×記述子選択

SMOTE 未適用

クラス	データ数	クラス	データ数	クラス	データ数
3.1.1	122	3.2.2	24	3.5.5	12
3.1.2	59	3.3.2	6	3.5.99	11
3.1.3	152	3.4.13	6	3.6.1	94
3.1.4	29	3.4.19	7	3.7.1	35
3.1.6	14	3.5.1	155	3.8.1	16
3.1.7	8	3.5.3	25	3.13.1	9
3.2.1	131	3.5.4	47	合計	962

SMOTE 適用

層化5分割交差検証

検証用学習データにSMOTE

5.1 数値実験の概要

化学反応データの取得と整形

4 つのデータベース (Rhea, BRENDA, MetaNetX, PathBank) からなる SMILES データセット [7] を使用

rxn	ec	source
CC(=O)C(=O)[O-] |4.1.1.74>> CC=O.O=C=O	4.1.1.74	brenda_ reaction_smiles
NC(=O)CC[C@H]([NH3+])C(=O)[O-].O |1.4.1.13>> [NH3+][C@@H](CCC(=O)[O-])C(=O)[O-].[NH4+]	1.4.1.13	metanetx_ reaction_smiles
N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O.O=C(O)C(=O)Cc1ccccc1 |2.6.1.57>> N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O.O=C(O)CCC(=O)C(=O)O	2.6.1.57	pathbank_ reaction_smiles
COc1cc(/C=C/C(=O)OCC[N+](C)(C)C)cc(OC)c1O.O |3.1.1.49>> COc1cc(/C=C/C(=O)[O-])cc(OC)c1O.C[N+](C)(C)CCO.[H+]	3.1.1.49	rhea_ reaction_smiles
・・・	・・・	・・・

元のデータセット

化合物 1つに分解 → データ削除 (計算不可 SMILES) →

SMILES 変換 → 構造オブジェクト 反応式 → 特性値計算 & (左辺和) − (右辺和) → 特徴ベクトル (210次元)

記述子の 片方削除 (全データ同値) → データ削除 (同値の 特徴ベクトル片方) → データ削除 (発散値 or 全て0) → データ除外 (データ数 5以下のクラス) → 用いる 特徴ベクトル (200次元)

[7] Daniel Probstl., 2023.

5.2 実験結果と考察

予備実験 1 結果

EC 3 (20 クラス, 962 データ) 2,3 桁目の多クラス分類比較

SMOTE 未適用

	precision	recall	f1-score	support
3.1.1.	0.96	0.96	0.96	25
3.1.2.	0.92	1.00	0.96	12
3.1.3.	0.91	0.94	0.92	31
3.1.4.	0.86	1.00	0.92	6
3.1.6.	1.00	1.00	1.00	3
3.1.7.	0.00	0.00	0.00	2
3.13.1.	1.00	0.50	0.67	2
3.2.1.	0.96	0.96	0.96	26
3.2.2.	0.83	1.00	0.91	5
3.3.2.	1.00	1.00	1.00	1
3.4.13.	0.00	0.00	0.00	1
3.4.19.	1.00	1.00	1.00	1
3.5.1.	0.94	0.97	0.95	31
3.5.3.	0.83	1.00	0.91	5
3.5.4.	0.89	0.89	0.89	9
3.5.5.	1.00	1.00	1.00	2
3.5.99.	1.00	0.50	0.67	2
3.6.1.	0.86	0.95	0.90	19
3.7.1.	1.00	0.71	0.83	7
3.8.1.	1.00	0.67	0.80	3
accuracy			0.92	193
macro avg	0.85	0.80	0.81	193
weighted avg	0.91	0.92	0.91	193

SMOTE適用

	precision	recall	f1-score	support
3.1.1.	1.00	0.96	0.98	25
3.1.2.	1.00	1.00	1.00	12
3.1.3.	0.97	0.94	0.95	31
3.1.4.	1.00	1.00	1.00	6
3.1.6.	0.75	1.00	0.86	3
3.1.7.	1.00	1.00	1.00	2
3.13.1.	0.50	0.50	0.50	2
3.2.1.	1.00	0.96	0.98	26
3.2.2.	0.71	1.00	0.83	5
3.3.2.	1.00	1.00	1.00	1
3.4.13.	0.00	0.00	0.00	1
3.4.19.	1.00	1.00	1.00	1
3.5.1.	0.94	0.97	0.95	31
3.5.3.	1.00	1.00	1.00	5
3.5.4.	0.88	0.78	0.82	9
3.5.5.	1.00	1.00	1.00	2
3.5.99.	0.67	1.00	0.80	2
3.6.1.	0.89	0.89	0.89	19
3.7.1.	0.88	1.00	0.93	7
3.8.1.	1.00	0.67	0.80	3
accuracy			0.94	193
macro avg	0.86	0.88	0.87	193
weighted avg	0.94	0.94	0.94	193

5.2 実験結果と考察

予備実験 2 結果

【記述子選択】足し合わせ × 重複削除で 93 種選択

SMOTE増加数

合計の2%
〜
最多クラス数

EC 1.X.X計	クラス数	SMOTE 増加数	1.1.1	1.14.13	1.2.1	・・・	1.4.3	・・・	1.23.5
6380	64	3%(191)	1745	761	666	・・・	156	・・・	5
EC 2.X.X計	クラス数	SMOTE 増加数	2.7.8	2.3.1	2.1.1	・・・	2.6.1	・・・	2.7.3
23160	24	2%(463)	10074	7309	2797	・・・	280	・・・	5
EC 3.X.X計	クラス数	SMOTE 増加数	3.1.1	3.1.3	3.6.3	・・・	3.1.4	・・・	3.3.1
5377	27	10%(538)	2277	589	508	・・・	104	・・・	5
EC 4.X.X計	クラス数	SMOTE 増加数	4.1.1	4.2.1	4.1.2	・・・	4.1.3	・・・	4.6.1
1878	14	20%(376)	1037	361	106	・・・	32	・・・	5
EC 5.X.X計	クラス数	SMOTE 増加数	5.5.1	5.3.1	5.3.3	・・・	5.4.3	・・・	5.1.1
273	12	最多(80)	80	46	44	・・・	12	・・・	5
EC 6.X.X計	クラス数	SMOTE 増加数	6.2.1	6.3.2	6.3.4	6.3.5	6.3.1	6.4.1	6.1.2
604	7	最多(266)	266	233	30	29	22	18	6

記述子選択
(本実験用)

	選択記述子数
EC X	19
EC 1.X.X	27
EC 2.X.X	20
EC 3.X.X	28
EC 4.X.X	21
EC 5.X.X	13
EC 6.X.X	15

記述子結合
＋
重複削除

93種

5.2 実験結果と考察

本実験結果 (EC 1 桁〜3 桁の多クラス分類)

93 種の記述子でグリッドサーチしたモデルに Test データを適用

学習データ計	クラス数	SMOTE 増加数	2.7.8	2.3.1	・・・	4.1.1	1.14.13	・・・	3.6.4	2.7.3
37672	148	最少 × 100	10074	7309	・・・	1037	761	・・・	5	5

RFパラメータ調整
（最大深さ，決定木数）

↓

Best分類器

・最大深さ=90
・決定木数=300

→

ECクラス	テストデータ数	Precision	Recall	Macro F1-Score
EC 1.X.X	1601	0.80	0.78	0.78
EC 2.X.X	5789	0.83	0.81	0.81
EC 3.X.X	1345	0.81	0.87	0.83
EC 4.X.X	462	0.86	0.85	0.84
EC 5.X.X	67	0.66	0.71	0.68
EC 6.X.X	154	0.96	0.75	0.81
合計	9418			
Macro Average		0.81	0.80	0.79
Weighted Average		0.96	0.95	0.95
Accuracy		0.95		

5.2 実験結果と考察

考察

- EC 5 の予測精度最も低い
  →他のクラスの酵素反応と類似性が高い=誤分類されやすい [8]
- Macro F1-Score 0.79
  → (3) 差分反応 FP と同等
  →パラメータ調整時間，利用可能データ数の制限
  = 利用データ，学習手法の改善
- 各 7 回で選択された記述子
  記述子の特徴を分析．類似する記述子をまとめる (次元削減)
- 選択時，記述子の重要度を評価して重み付けする手順の追加
- 必要最低限の記述子の絞り込み
  →長さ 1000 以上のフィンガープリントと組合せ
  (省学習コスト + 説明力向上)

[8] Daniel Probstl., 2023.

6 おわりに

おわりに

- 有機合成に最適な酵素を EC 番号として提示する機械学習モデルを開発
- 酵素反応をより詳細に捉えるための，フィンガープリントと物理・化学特性値を組み合わせた手法を提案
- フィンガープリント差分手法と同程度の予測精度となり，提案手法の改善が求められる
- 選択された記述子組合せの特徴分析が必要

今後の課題

- EC 番号 1〜4 桁目までの予測手法の開発
  → 3 桁目よりもさらに詳細な分類手法や記述子組合せの利用
- 実際の有機合成でのモデル使用
  →現実的な実験条件や予測誤差のフィードバック