有機合成における酵素番号予測のための特徴選択とクラスタリングを用いたケモインフォマティクス

Chemoinformatics Using Feature Selection and Clustering for Enzyme Commission Number Prediction in Organic Synthesis

1815070 武藤 克弥

富山県立大学 電子・情報工学科

January 21, 2022

背景

1.1 本研究の背景

近年, ケモインフォマティクスと呼ばれる，化学に関するデータを情報技術を用いて分析する分野が発展してきている.

新型コロナウイルスの流行等によって，創薬のための新規化合物開発のニーズが高まり，ケモインフォマティクスの需要は拡大している.

合成時の化学反応を予測するソフトウェアが増加している一方で，環境面とコストを考慮して，使用する触媒を酵素に置き換える動きが出てきている.

1.2 本研究の目的

- 化学反応が与えられたとき，効率の良い生体触媒として作用する酵素を予測する
- 酵素を分類した EC 番号 (Enzyme Commission numbers) に記載された反応式の化合物と，与えられた反応式の化合物を比較し，類似度が高い反応式の EC 番号を予測する

有機合成と酵素

酵素とは

- 生体内で代謝を起こすための生物に必要となるもの
- らせん構造で，分子的にはかなり大きい
- ところどころにある穴に化合物 (タンパク質) が入り，化学反応を起こす
  →化合物を変化させるための「生体触媒」として作用する
- 「基質特異性」があり，穴に入る化合物は限られている
  →その代わり入れば反応が速く進む (化学触媒に比べて速い)

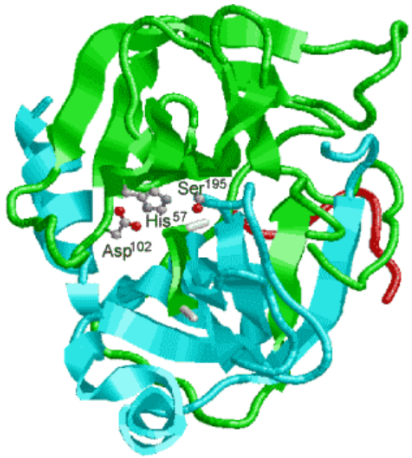


図 1: 酵素の構造

2.1 有機合成とケモインフォマティクス

ケモインフォマティクス (化学情報学)

- 化学に関するデータを情報技術を使って収集・分析する学問
- 化学は観測された現象，実験から得られた経験などから新たなルール・規則を見出す
  →機械学習などと相性がよい
- 情報分野の問題に適用できる内容が多い
  例：化合物中の原子をノード，結合をエッジとみなす→グラフ理論
  分子軌道の計算→数値解析などのシミュレーション

2.2 酵素と EC 番号

EC 番号 (Enzyme Commission numbers)

- 酵素を 4 組の数字の組み合わせからなる番号で分類したもの (例 EC ○. ○. ○. ○)
- 1 番目の数字はどの化学反応の触媒となるかで 7 つに分類 (例 1 = 酸化還元酵素，3 = 加水分解酵素，7 = 輸送酵素
- 2 番目，3 番目の数字はどの化学結合・基質 (化合物) に作用するかで分類　　→ 4 番目で 3 番目に属する酵素を指す

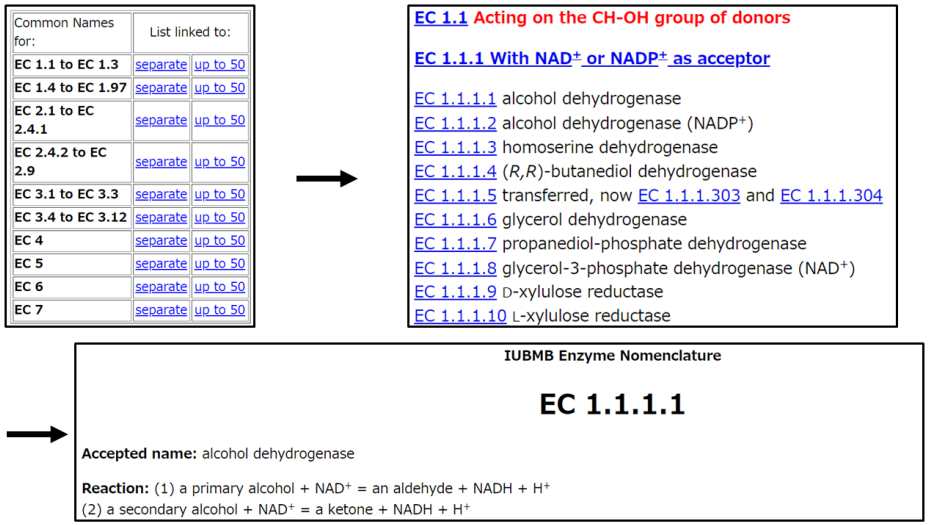


図 2: データベース (Enzyme Nomenclature) で EC.1.1.1.1 を参照した場合

2.3 化学データベース

使用するデータベース

1. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG)
   遺伝子・タンパク質情報，タンパク質相互作用を表した KEGG PATHWAY，酵素情報を表した KEGG ENZYME，主に酵素反応の反応式について記した KEGG REACTION，生態系に関連する化合物を集めた KEGG COMPOUND 等のデータからなるデータベース

   → EC 番号，その番号の酵素を使った反応式，反応式 ID，KEGG と PubChem との化合物 ID 対応表を KEGG API で取得する

2. PubChem
   化合物の化学・物理特性，毒性情報，引用された文献情報等を収録したデータベース

   → EC 番号に含まれる化合物の構造を記した Mol ファイル (text) を API で取得する

2.3 化学データベース2

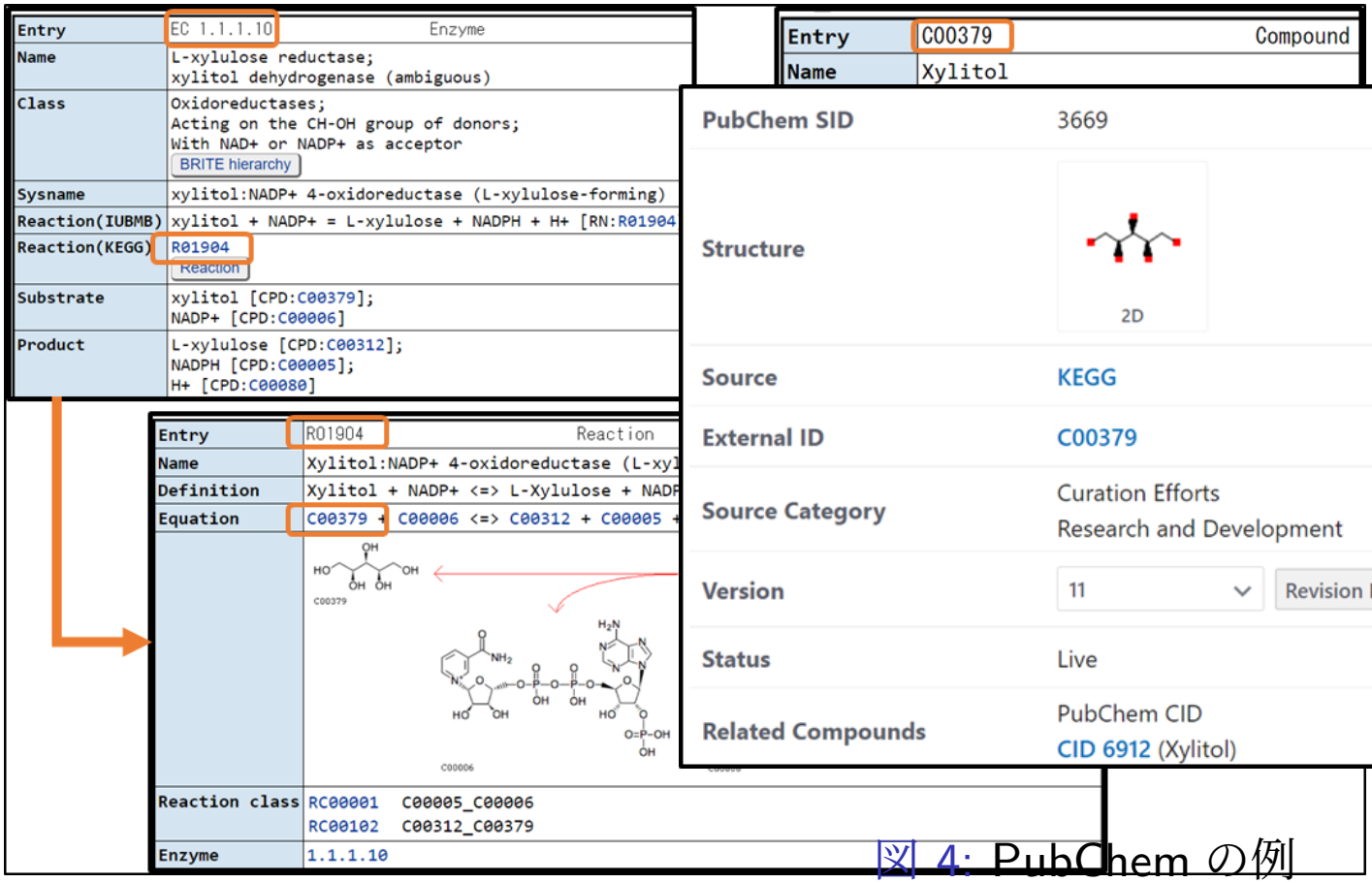


図 3: KEGG の例

図 4: PubChem の例

3.1 化学データベースからの情報抽出

Web サイトからの情報収集

- API(Application Programming Interface: API)
  Web サイトの管理者などが，特定のデータを自動的に取得できるように定められたプログラミング形式

  →定められた関数・クラスメソッド，引数などを指定することで，目的のデータを簡単に取得できる

KEGG・PubChem の API

- KEGG API
  - 「http://rest.kegg.jp/」の下層に入っているデータの url を取得
  - それぞれのプログラミング言語における，url の中身を取得するメソッドによってデータを得る
- PubChempy
  - python に実装されている PubChem 内のデータを取得するライブラリ
  - 引数に化合物名や ID などを指定してデータを得る

4. 提案手法

4.1 使うべき酵素 (EC 番号) の予測

ある反応を与え，触媒として使用できる酵素の EC 番号を予測する

- 全ての化合物をクラスタリングし,「目的の反応式の化合物」に近い「化合物」の反応式の EC 番号を提示する
- EC 番号の反応式は生物の体内で起こっている反応
  →似たような化合物が生体反応で使われている
  = そこで使われている酵素を同じように使えば，目的のものを作れる可能性がある.

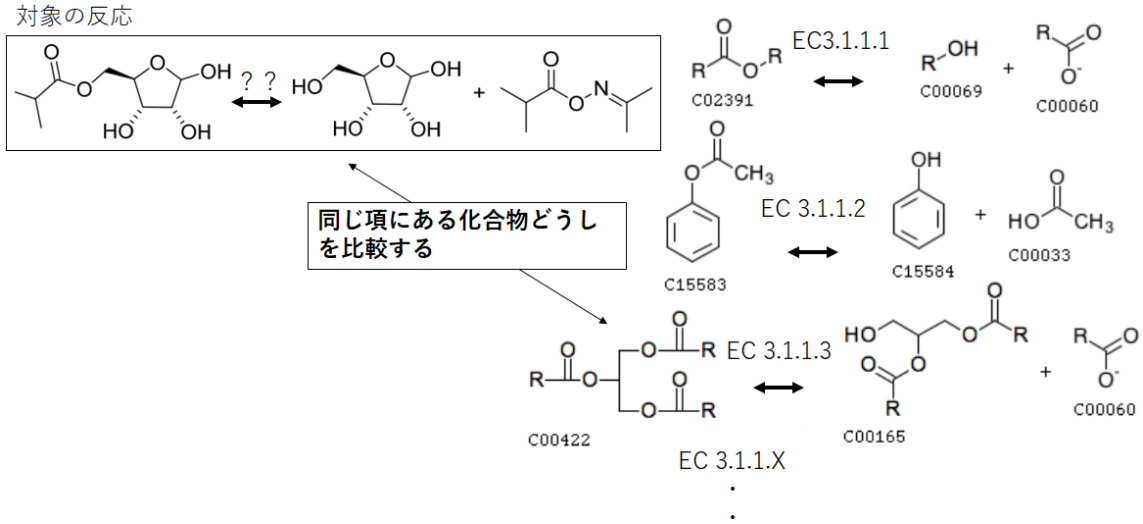


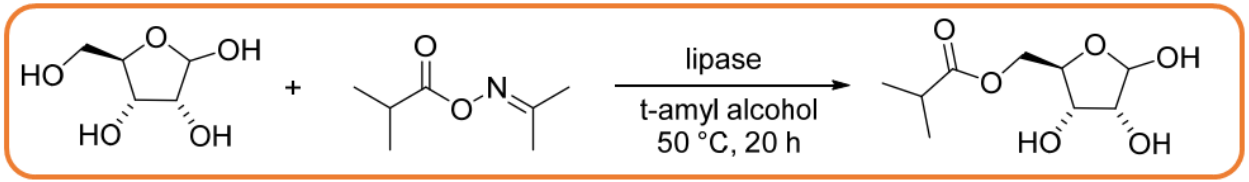
図 5: 対象とする反応式と EC 番号酵素の反応式

4. 提案手法 (2)

使うべき酵素の EC 番号の予測

- 対象の反応 = リボースのエステル化反応→ EC 3.1.1.X(カルボン酸エステル加水分解酵素) に該当する
- 【論文内】対象の反応は EC 3.1.1.3 の酵素製品を使っている
- X に属する酵素の反応式 (約 100 種) の中からクラスタリングで最も近いものとして EC3.1.1.3 の反応式が予測されると想定

対象の反応：リボースのエステル化反応→EC 3.1.1.Xに該当する



EC 3.1.1.3に分類される酵素製品を使えば一番収率がいいことは分かっている
→システムで3.1.1.3が最も類似度が高く出てきてほしい

Enzyme Name		5-isobutyryl ribose assay yield%
Novozym 435 (Candida antarctica lipase B)	Novozym社製	65
IMMTLL-T2-150 (Thermomyces lanuginosus lipase)		40
IMMRES-T2-150 (Resinase HT lipase)	Novozym社製	38
IMMLIPX-T2-150 (Lipex 100 L lipase)	Novozym社製	56
IMML51-T2-150 (Novozymes 51032)	Novozym社製	61
IMMP6-T2-250 (protease from Bacillus licheniformis)		11
Lipozyme RM IM	Novozym社製	10
CDX IMB-103		33

図 6: 対象とする反応と酵素製品

4. 提案手法 (3)

各化合物の特徴抽出

- ターゲット & EC 番号化合物に対して 208 項目の物性値を算出
  →特徴量 208

	MaxEStateIndex	MinEStateIndex	MaxAbsEStateIndex	MinAbsEStateIndex	qed	MolWt	HeavyAtomMolWt	ExactMolWt
右辺第一項	11.084849	-1.428007	11.084849	0.174306	0.507460	220.221	204.093	220.094688
3.1.1.33	10.486662	-1.607446	10.486662	0.294306	0.376897	222.193	208.081	222.073953
3.1.1.6	9.652778	-0.136574	9.652778	0.134259	0.392730	59.044	56.020	59.013304
3.1.1.1	9.763889	-0.111111	9.763889	0.074074	0.386221	44.009	44.009	43.989829
3.1.1.7 3.1.1.8	10.300428	-0.200509	10.300428	0.200509	0.421378	146.210	130.082	146.117555
...	...	...	...	...	...	...	...	...
3.1.1.106	12.257782	-5.347078	12.257782	0.051001	0.107483	601.355	576.155	601.082238
3.1.1.113	9.821528	-0.210648	9.821528	0.210648	0.437851	88.106	80.042	88.052429
3.1.1.112	10.203017	-0.184583	10.203017	0.184583	0.542210	130.187	116.075	130.099380
3.1.1.111	11.239615	-4.515564	11.239615	0.350225	0.369149	286.153	273.049	286.032793
3.1.1.118	10.737761	-4.606142	10.737761	0.221991	0.598934	226.077	219.021	225.987854

図 7: 各化合物の 208 種の物性値 (特徴量)

4.2 階層的クラスタリングと主成分分析による特徴選択

特徴選択

208 種の特徴量から分析に使う特徴量を減らす

◎特徴選択の必要性◎

1. 多重共線性の問題解決 (1)
2. 次元の削減 (2)

(1) 多重共線性への対策

多重共線性 = 非常に相関の高い (> 0.9 程度) 特徴量同士が存在するときに起こる

→相関が高い = ほぼ同じ特徴量なので重複していることになる
(過学習の原因)
→重複しそうな特徴量を 1 つに絞る

- 類似度の高い特徴量同士をクラスタリングして，その中から 1 つだけ選ぶようにする

4.2 階層的クラスタリングと主成分分析による特徴選択 2

完全連結法を用いた階層的クラスタリング

1. 最も距離の遠い変数同士から順番に連結し，クラスタを形成する
2. クラスタ同士の連結ではクラスタ内の変数で最も遠いもの同士を基準として連結

$$d(C_1, C_2) = \max_{x_1 \in C_1, x_2 \in C_2} d(x_1, x_2)$$

C_i：クラスターi
x_i：クラスタi内で最も遠い変数

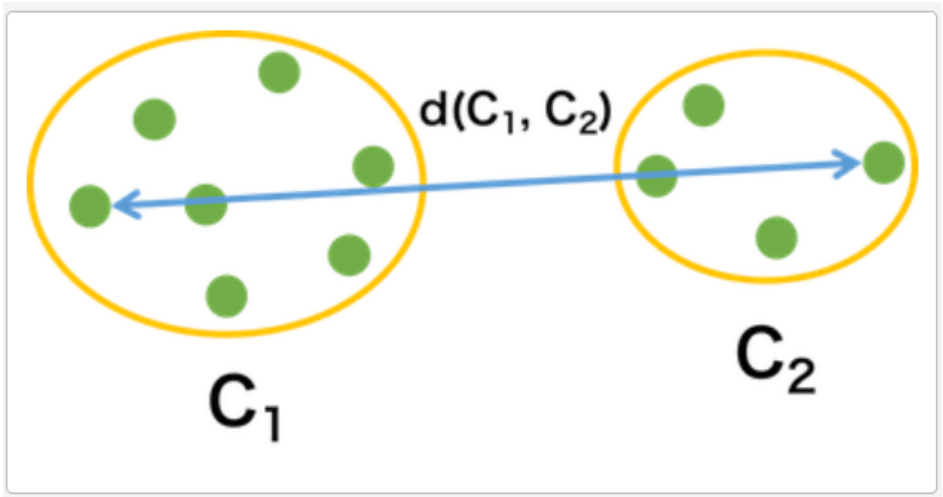


図 8: 完全連結法のイメージ

4.2 階層的クラスタリングと主成分分析による特徴選択 3

(2) 次元の削減

- 特徴量を多く用いるほど，その化合物の物性をより説明できる
  ⇔過適合を起こしやすくなる
- 特徴量が少ないと，類似性比較の精度があまりよくない
  →適切な特徴量を必要な数だけ選ぶようにする

主成分分析による変数選択

- 特徴量を合成して新たな特徴量を作る
  →第 1 主成分，第 2 主成分，… 第 n 主成分という新たな特徴量にする（※上位の主成分ほど化合物の特徴をよく表している)
- 第 1 主成分に元の特徴量がそれぞれどれくらい影響しているか調べる (第 i 成分まで調べる)
  →主成分負荷量で見る

5.1 数値実験　今やっていること

階層性クラスタリングによる特徴合成

5.1 数値実験　今やっていること 2

	mean_in_cluster_0	mean_in_cluster_1	mean_in_cluster_2	RingCount	mean_in_cluster_4	mean_in_cluster_5	mean_in_cluster_6	NumSaturatedHeterocy
PC1	0.016678	0.036788	0.038271	0.027602	0.004460	0.007662	0.015697	0.006
PC2	0.002925	0.001416	0.002265	0.007932	0.012147	0.024411	0.037752	0.003
PC3	0.000352	0.002905	0.003072	0.007244	0.010231	0.015342	0.002710	0.008
PC4	0.001228	0.002524	0.000933	0.004092	0.000361	0.022387	0.000027	0.038
PC5	0.018238	0.005772	0.001538	0.001207	0.004406	0.000610	0.001201	0.008
PC6	0.004439	0.003933	0.000359	0.028148	0.002582	0.005580	0.000052	0.038

	BertzCT	mean_in_cluster_9	mean_in_cluster_2	mean_in_cluster_1	mean_in_cluster_13	HallKierAlpha	Kappa2	RingCount	SlogP_VSA5	SMR_VSA5
PC1	0.197305	0.195726	0.19563	0.191802	0.178185	0.174671	0.168351	0.166139	0.160269	0.159599

	SMR_VSA1	NumHeteroatoms	mean_in_cluster_6	VSA_EState1	SlogP_VSA2	MinEStateIndex	SlogP_VSA3	NumHAcceptors	EState_VSA1	EState_VSA1
PC2	0.218784	0.210405	0.194298	0.193636	0.193618	0.192712	0.185314	0.184671	0.183545	0.18135

	PEOE_VSA1	NumAromaticCarbocycles	SMR_VSA9	SlogP_VSA11	VSA_EState7	PEOE_VSA10	Kappa3	NumRotatableBonds	PEOE_VSA14	PEOE_VSA
PC3	0.219076	0.215066	0.214358	0.213327	0.209262	0.207787	0.203269	0.196695	0.18517	0.178(

図 9: 主成分分析と主成分負荷量

やってきたこと

KEGG と PubChem で取得したデータを整理する流れを作成

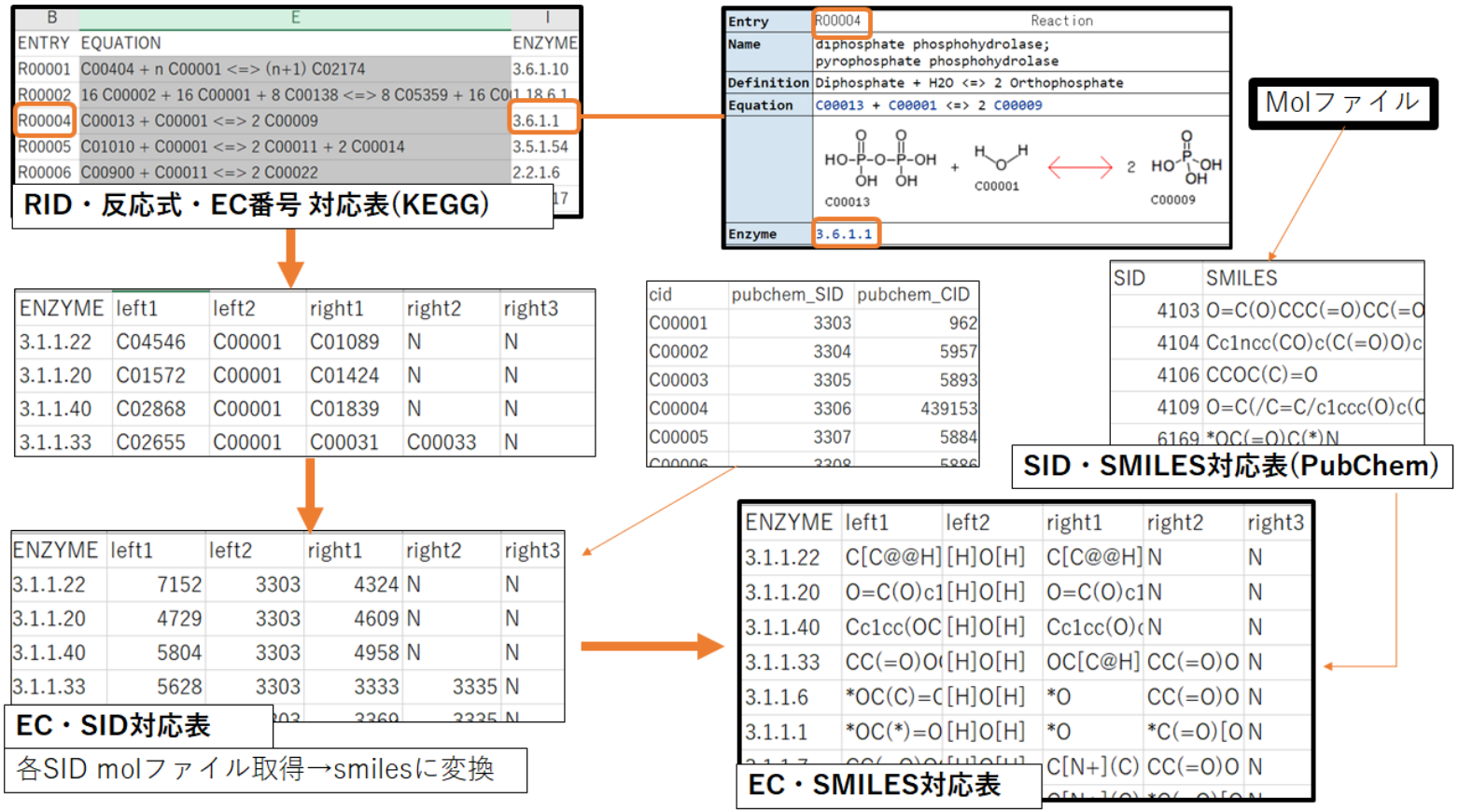


図 10: EC 番号・SMILES 対応表

やってきたこと

KEGG と PubChem で取得したデータを整理する流れを作成

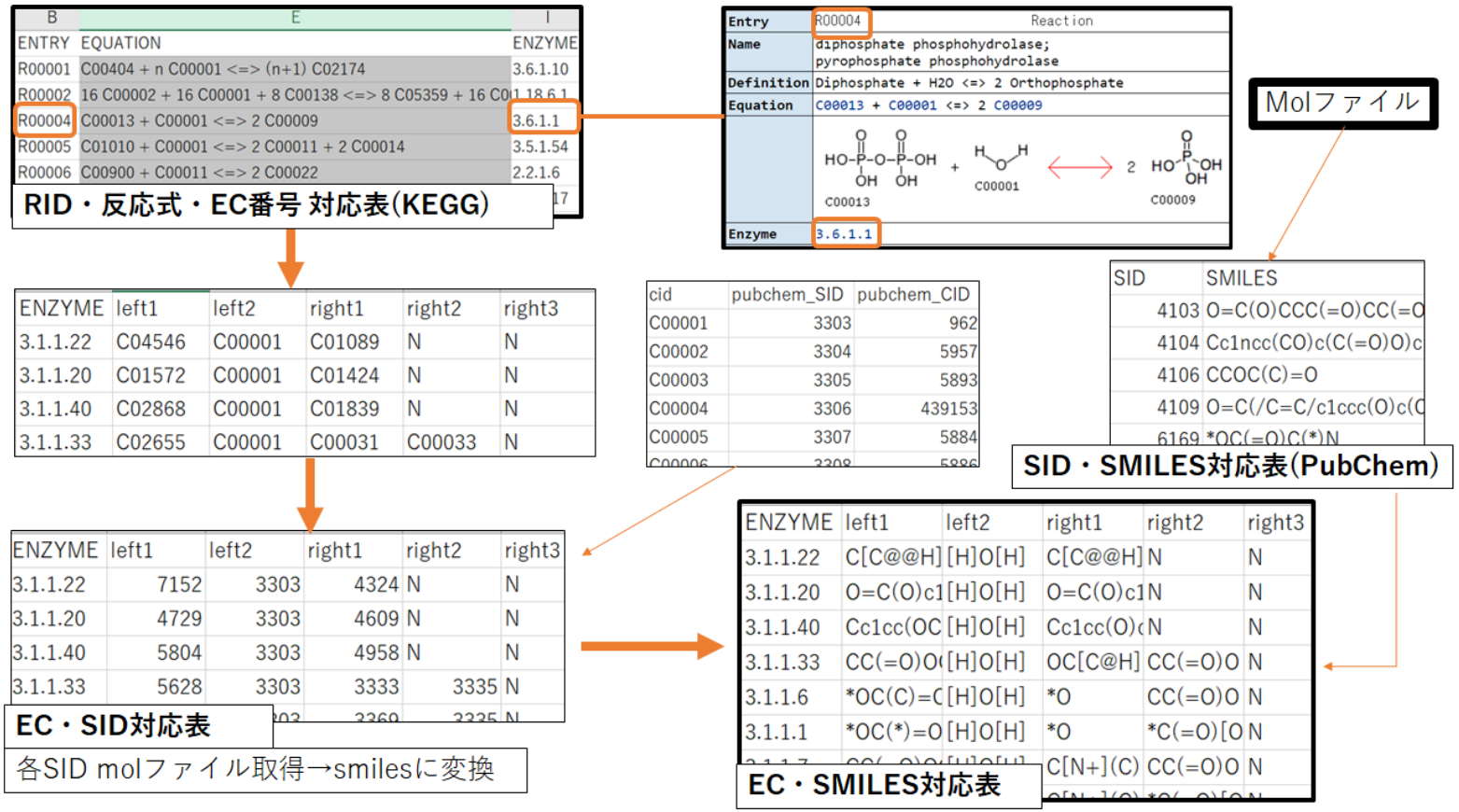


図 11: EC 番号・SMILES 対応表

今後の予定

今後の予定

- 第 10 主成分までの各主成分の因子負荷量から特徴選択する
- SOM の実装

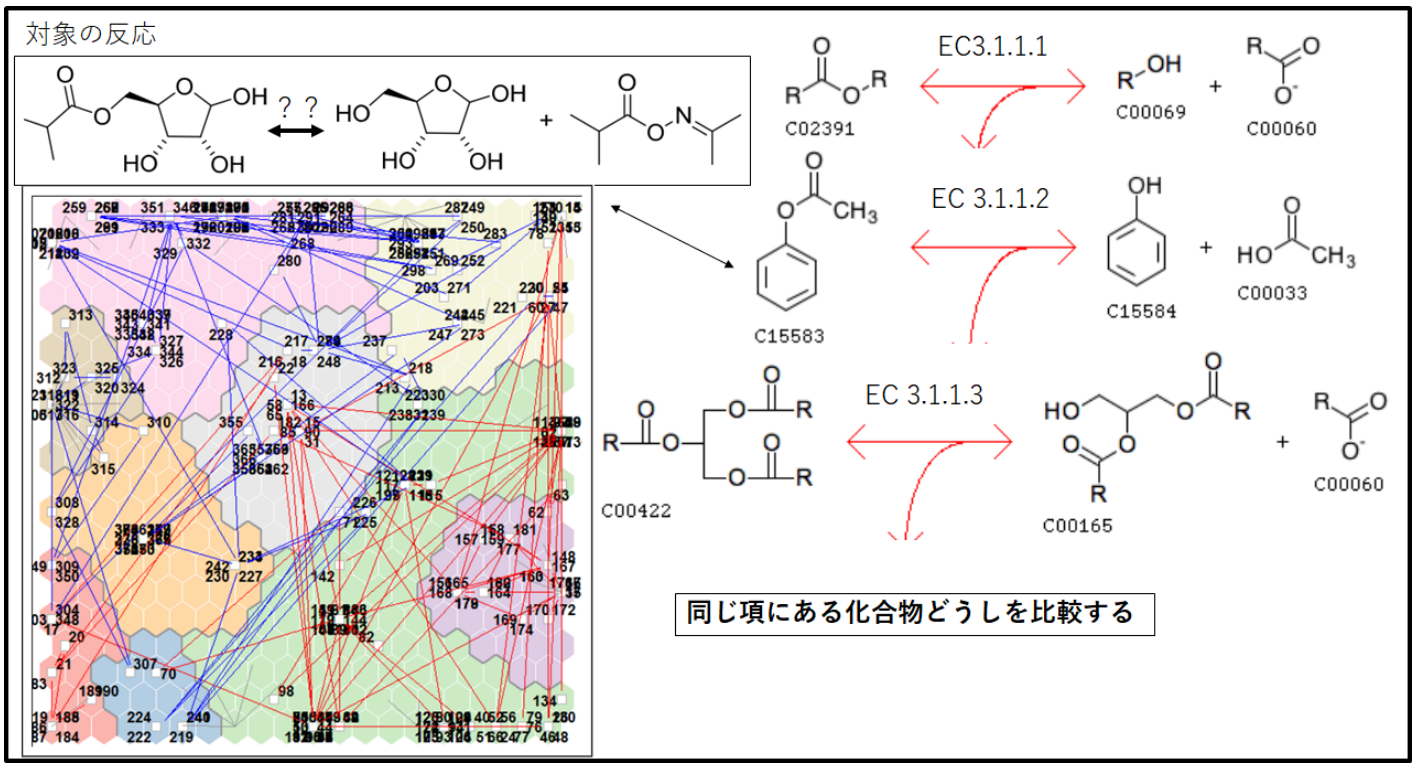


図 12: SOM のイメージ

システムの流れ

使うデータベース

1. KEGG　：遺伝子・タンパク質情報，タンパク質相互作用を表した KEGG PATHWAY，酵素情報を表した KEGG ENZYME，主に酵素反応の反応式について記した KEGG REACTION，生態系に関連する化合物を集めた KEGG COMPOUND 等のデータからなるデータベース

   → EC 番号，EC 番号の代表的な反応式, 反応式 ID，PubChem との化合物 ID 対応表を API で取得する
2. PubChem　：化合物の化学・物理特性，毒性情報，引用された文献情報等を収録したデータベース

   → EC 番号に含まれる化合物の Mol ファイルを API で取得する