In Silico Data
Miracles by the KY-methods

The Chem-Bio Informatics Society 情報計算化学生物学会

CBI学会2019年大会、2019年10月21日（月）、13:00－17:00

〈チュートリアル〉

計算毒性学と化学データサイエンスの基本

株式会社　インシリコデータ
湯田　浩太郎

本日のプログラム:

1. 13:00-13:05:（5分） 挨拶:株式会社　インシリコデータ　湯田浩太郎

2. 13:05-13:20（15分） ◆導入　計算毒性学と「化学データサイエンス」
計算毒性学でのコンピューター導入原理、二大毒性評価関連技術（化学多変量解析／パターン認識アプローチ、人工知能アプローチ）、データサイエンスから「化学データサイエンス」へ

3. 13:20-13:50（30分） ◇第一部　計算機化学（Computer Chemistry）関連
化合物保存形式、化合物命名法、化合物検索（完全一致、部分構造、2・3次元構造検索、他）手法、一元一項対応串刺し検索、化合物の扱い（縮合多環、互変異性、立体／幾何異性）、化合物表記（ケトエノール、ニトロニトロソ、他）

4. 13:50-15:20（90分） ◇第二部　化学多変量解析／パターン認識（ケモメトリックス（Chemometrics））関連
化学パラメーター、2／3次元パラメーター、種々データ解析手法、過剰適合、偶然相関、線形／非線形性、特徴抽出、最少サンプル数、最少パラメーター数、クラスポピュレーション、次元変換／圧縮／縮小、分類率／予測率、要因解析、オートスケーリング、アウトライヤー／インライヤー、解析信頼性指標（サンプル数／パラメーター数）、KY（K-step Yard sampling）法、パーセプトロン、バックプロパゲーション、遺伝的アルゴリズム、ファジー理論、内挿／外挿問題、他

＜15:20-15:40　休憩 20分＞

5. 15:40-16:20（40分） ◇第三部　人工知能（Artificial Intelligence）関連
人工知能の歴史、ルールベース型人工知能、ニューラルネットワーク型人工知能、深層学習、サンプル数問題、要因説明問題、ルールのコンピューターへの組み込み、ネットワーク構造、LISP、FORTRAN、PYTHON、

6. 16:50-17:00（30分） ◇第四部　計算機科学（Computer Science）関連
データベース理論、プログラミング言語、クラスター、クラウド、スーパーコンピューター、ネットワーク、WEB、他

7. 16:50-17:00（10分） ◇討論および名刺交換会

◇第一部
計算機化学（Computer Chemistry）関連

□化合物保存形式
□化合物命名法
□一元一項対応（Canonicalization）
□化合物検索手法；
　（完全一致、部分構造、２･３次元構造検索、他）
□データベース連携（ビッグデータ化）；串刺し検索
□化合物の扱い；縮合多環、互変異性、立体／幾何異性、塩、他
□化合物表記；ケトエノール、ニトロ／ニトロソ、他

□化学分野の基本情報

◇化学データ（アナログ）のデジタル化

アナログ（英: analog、英語発音: [ˈænəˌlɔːg] アナローグ）:
　連続した量（例えば時間）を他の連続した量（例えば角度）で表示すること。デジタルが連続量をとびとびな値（離散的な数値）として表現（標本化・量子化）することと対比される。時計や温度計などがその例である。
https://ja.wikipedia.org/wiki/アナログ

□化合物の世界はアナログである

デジタル（英語: digital, 英語発音: [ˈdɪdʒətl]。ディジタル）
　離散量（とびとびの値しかない量）のこと。連続量を表すアナログと反対の概念である。工業的には、状態を示す量を量子化・離散化して処理（取得、蓄積、加工、伝送など）を行う方式のことである。
https://ja.wikipedia.org/wiki/デジタル

■コンピューターの世界はデジタルである

□化学分野の基本情報

◇化学データ（アナログ）のデジタル化

＊化合物構造式（アナログデータ、イメージデータ、トポロジカルデータ）
⇒　デジタル情報を基本とするコンピューターでは扱えない

＊二次元及び三次元構造式
⇒　コンピューターは一次元で0/1のデータしか扱えない（2/3次元は想定外）

＊コンピューターサイエンスによる検索及びデータ解析
⇒デジタル情報を用いて展開されている

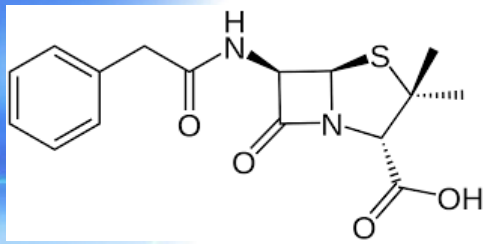
＊化学分野へのコンピューター適用の技術やサイエンスが存在
⇒コンピューター化学（Computer Chemistry)が展開されてきた

□化学分野の基本情報

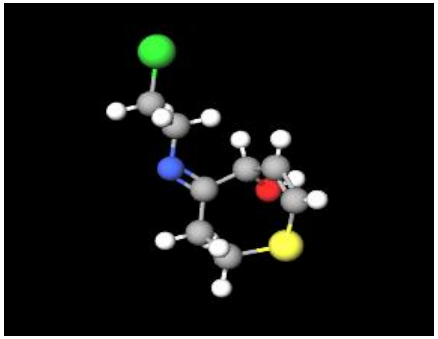
◇化学データ（アナログ）のデジタル化

＊化合物構造式（アナログデータ、イメージデータ、トポロジカルデータ）

⇒　デジタル情報を基本とするコンピューターでは扱えない



二次元化合物構造表示



三次元化合物の
ボール＆スティック表示

Graph Convolutional Networks

00100110110110000101000011010101111001011010010111010010011111100110100

□化学分野の基本情報

◇化学データ（アナログ）のデジタル化

＊化合物構造式（アナログデータ、イメージデータ、トポロジカルデータ）
⇒　デジタル情報を基本とするコンピューターでは扱えない

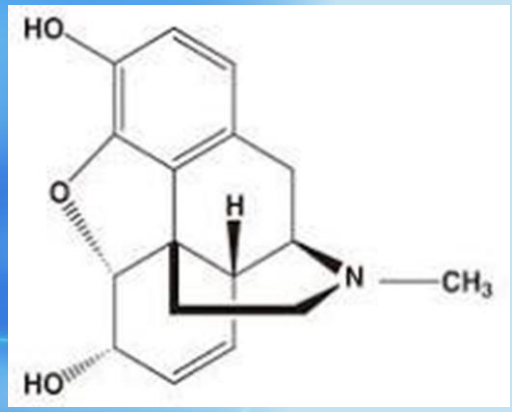
＊二次元及び三次元構造式
⇒　コンピューターは一次元で0/1のデータしか扱えない（2/3次元は想定外）

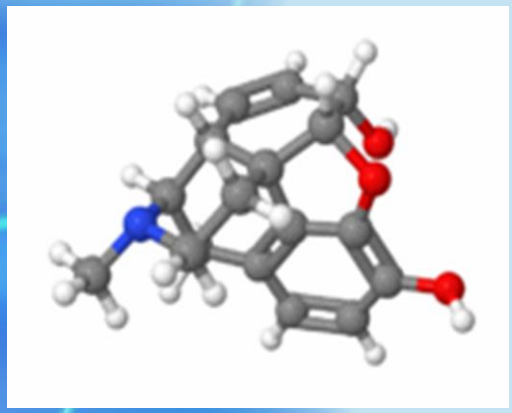
＊コンピューターサイエンスによる検索及びデータ解析
⇒デジタル情報を用いて展開されている

＊化学分野へのコンピューター適用の技術やサイエンスが存在
⇒**コンピューター化学（Computer Chemistry)**が展開されてきた

□化合物命名法およびID番号

■Reproducibility of chemical compounds: Linear notation and Chemical ID number of compounds





■Compound Name; Morphine

IUPAC: (5α,6α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol

SMILES: OC(C=CC1CC2N3C)=C(OC4C(O)C=5)C1C4(CC3)C2C5

InChIKey: InChI=1S/C17H19NO3/c1-18-7-6-17-10-3-5-13(20)16(17)21-15-12(19)4-2-9(14(15)17)8-11(10)18/h2-5,10-11,13,16,19-20H,6-8H2,1H3/t10-,11+,13-,16-,17-/m0/s1

■Compound Properties

Chemical formula:C17H19NO3

■Chemical ID Number

CAS number:57-27-2

ATC code:N02AA01 (WHO)

PubChem:CID: 5288826

DrugBank:APRD00215

ChemSpider:4450907

KEGG:D08233

□化学分野の基本情報

In Silico Data
Miracles by the KY-methods

■化合物表記法の種類と違い（分子式、化合物名、WLN、Smiles）

線形による化合物表記

①CAS（Chemical Abstracts Service）番号 最新の登録化合物数：1億4千4百万化合物

- 番号は基本的に登録順で、左の数値、中央の数値を用いた通し番号がつけられる
- 構造や物性などとは関連付けることなく割り当てられ、番号に化学的な意味は持たせていない

異性体は異なる物質なので、CAS登録番号の割り当ても異なる。例えばD-グルコースは50-99-7、L-グルコースは921-60-8である。まれに、分子の種類全体に対して1つの CAS 登録番号が割り当てられることもある（全てのアルコール脱水素酵素は9031-72-5である）。

チェックディジットの計算式は次のとおりである。

CAS登録番号が $N_8N_7N_6N_5N_4N_3$-N_2N_1-R （R, N_i は各桁の0～9の数字、桁が存在しない場合は0とみなす）の場合、

$$R = (8 \times N_8 + 7 \times N_7 + 6 \times N_6 + 5 \times N_5 + 4 \times N_4 + 3 \times N_3 + 2 \times N_2 + N_1) \bmod 10$$

たとえば、水のCAS登録番号は 7732-18-5 なので、以下の通り5になる。

$$(6 \times \mathbf{7} + 5 \times \mathbf{7} + 4 \times \mathbf{3} + 3 \times \mathbf{2} + 2 \times \mathbf{1} + 1 \times \mathbf{8}) = 105$$

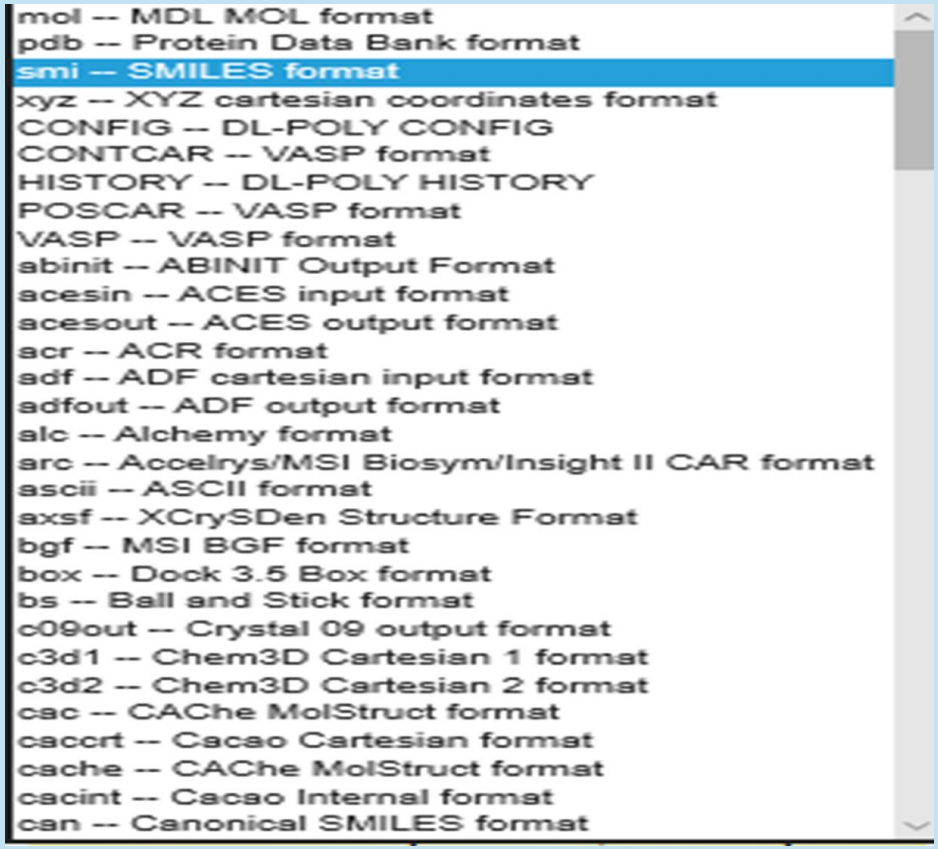
$$105 \bmod 10 = 5 \quad (105 = 10 \times 10 + 5)$$

https://ja.wikipedia.org/wiki/CAS登録番号

□多種多様の化合物ファイル形式

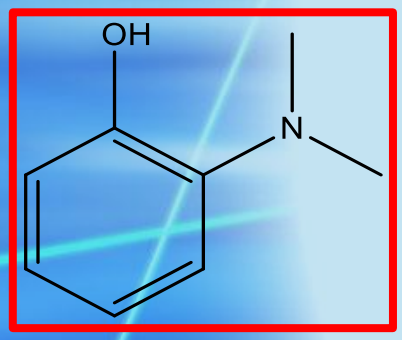
■Reproducibility of chemical compounds: Notation by connection table

List of file formats handled by the "OpenBabel system"



口化合物特定上での問題点

◆コンピューター上では全く同じ化合物と認識されるか？
　化合物構造式入力に異なる化合物エディターを用いると
　同じSmilesでストアしても、全く**異なるSmiles**となる
◆化合物データベース上で問題が生じる
　①化合物の**重複登録**が発生する
　②化合物検索で**ヒットしなくなる**

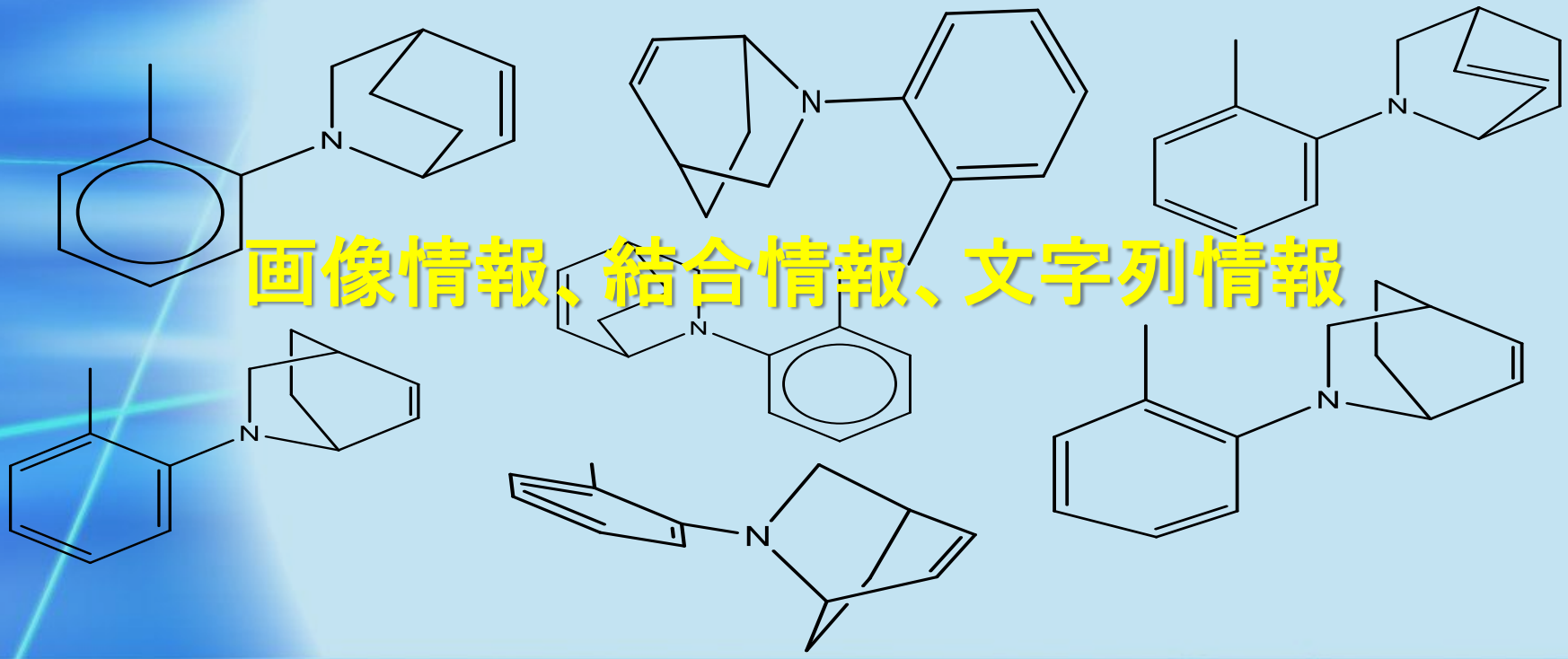


SMILES 1: OC1=C(N(C)C)C=CC=C1 ;by **ChemDraw**
2:c1(O)c(N(C)C)cccc1 ;by **Ecosar**
3:C1=CC(=C(C=C1)N(C)C)O ;by **QSAR Toolbox**
4:CN(C)c1ccccc1O ;by **OpenBabel**
5:C1=CC(O)=C(N(C)C)C=C1 ;Manual Input by Yuta
6:C1(O)=C(N(C)C)C=CC=C1 ;Manual Input by Yuta

□二次元化合物構造式の変化性問題

◆全く同じ化合物が作画状態の違いで異なる図となる
1. 化合物の**方向性**の違い（上下／左右／表裏）
2. **表記**の違い（芳香族結合、ブリッジ構造、他）

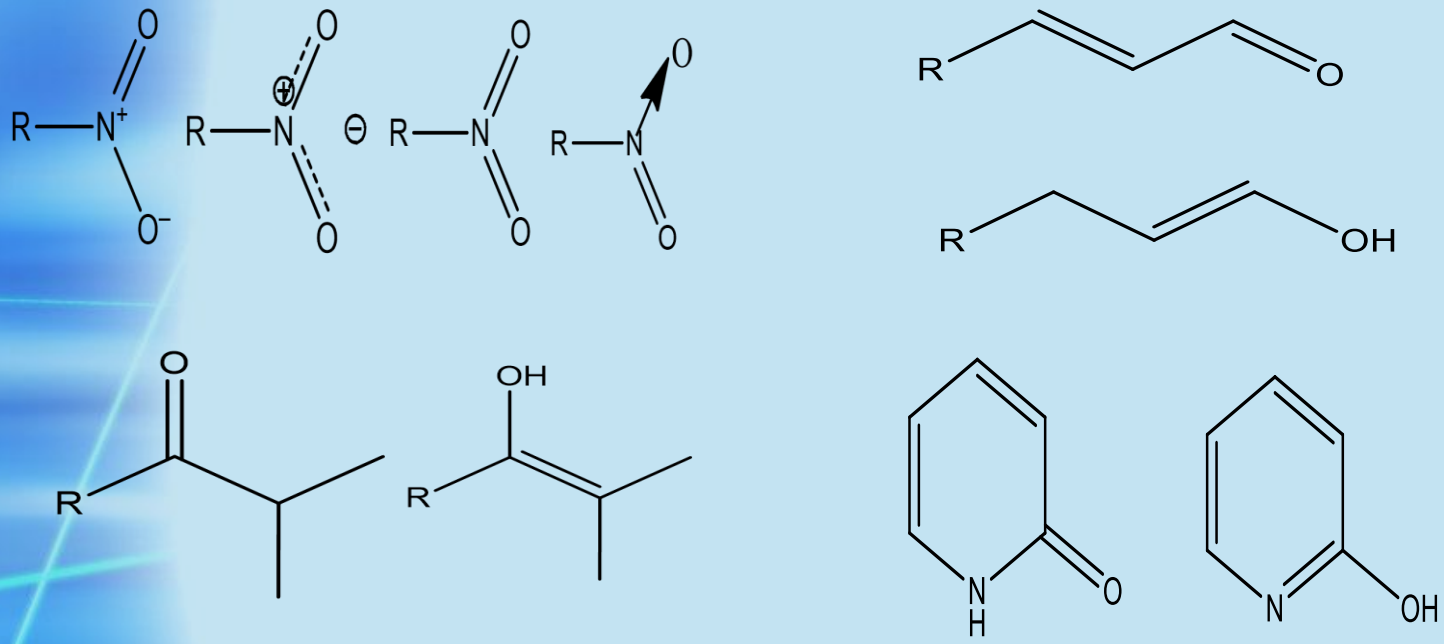
◆コンピューター上では全く同じ化合物と認識されるか？



□化合物構造表記の多様性に関する問題

◇ Problem in compound structure:

▪ tautomer ▪nitro ▪aromatic ▪salt



▪作画者の考えや習慣、用途等により変化する

▪表記を間違えたわけではなく、すべて正しい

□化合物のシステム開発や利用上での化合物操作上での問題点

◆以下の内容に関して、システム利用目的に応じて対応必要

1. 化合物表記手法の変化性
   ・多種多様の表記法が存在
   ・同じ表記法であっても内容が異なる

2. 化合物入力時の変化性
   ・二次元構造式の変化性
   ・三次元構造式の変化性（ローカル／グローバル）

3. 化合物構造式の多様性
   ・同じ化合物に正しい表記が複数存在

□化合物のシステム開発や利用上での化合物操作上での問題点

◆システム開発や利用上での留意点

1. データベースの連携

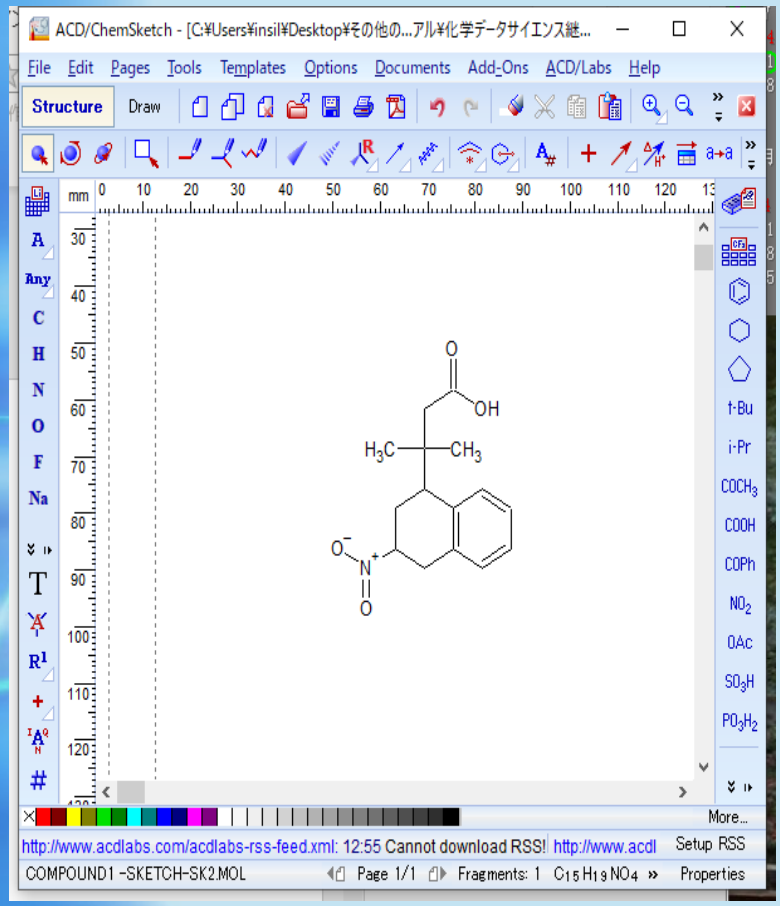
- 組み合わせ解析が困難で、不安定
- 単体のデータベースであっても、化合物登録上問題が発生
- 複数データベースの串刺し検索等が不可能
- データを集積してのビッグデータ化が出来ない

2. データサイエンスでの解析

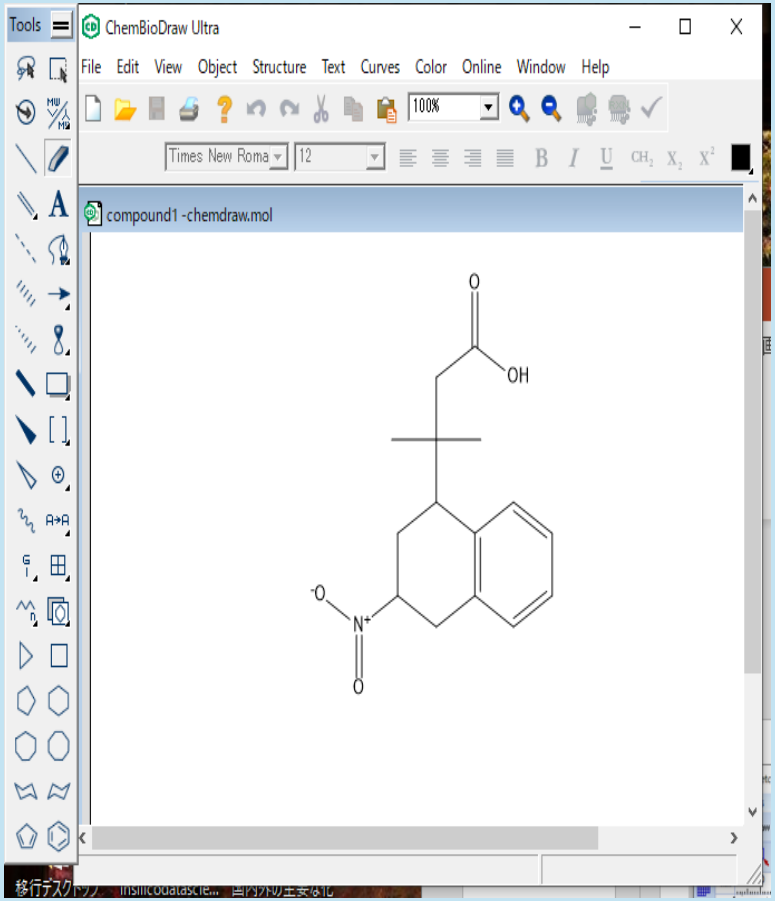
- 入力構造依存のパラメーター値が変化する
- 予測モデルの信頼性が低下する
- 予測結果が入力構造依存となる

□二次元化合物構造式の作画（異なるソフト）

ACD/ChemSketch



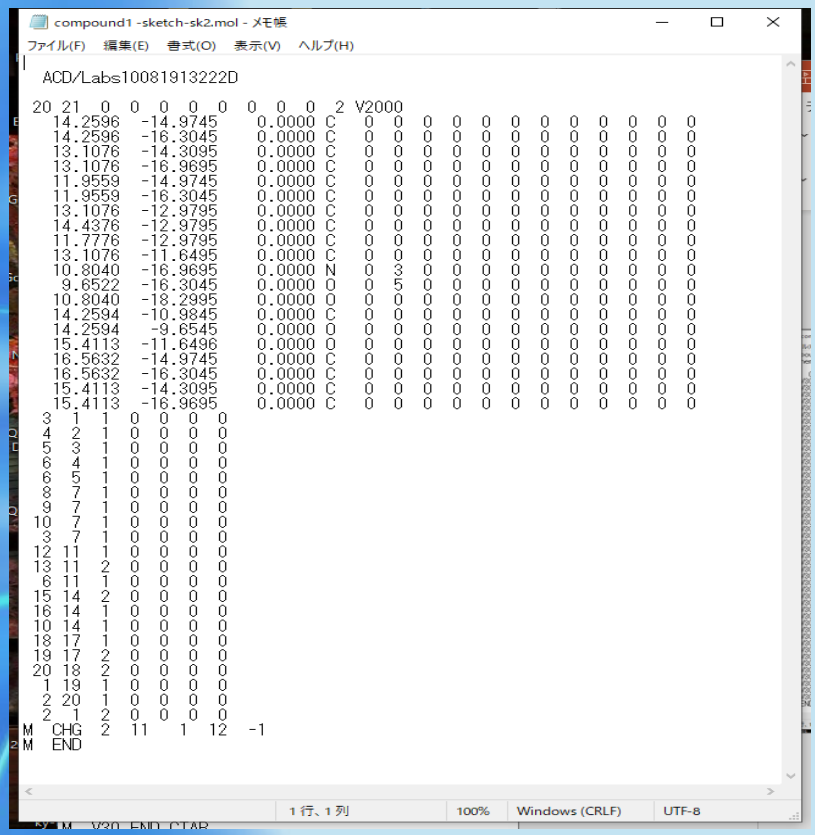
ChemBioDraw



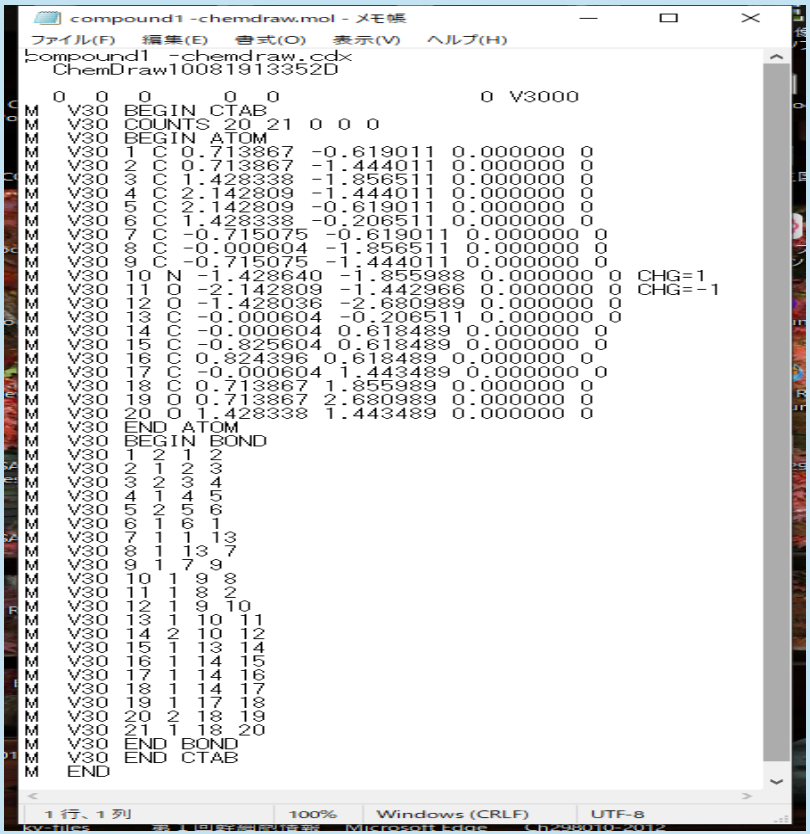
□二次元化合物構造式の同一Molファイル

◆同一ファイル形式でも、互換性に留意が必要
・システム依存性、 ・バージョンの変化、記述桁数の違い、他

ACD/ChemSketch

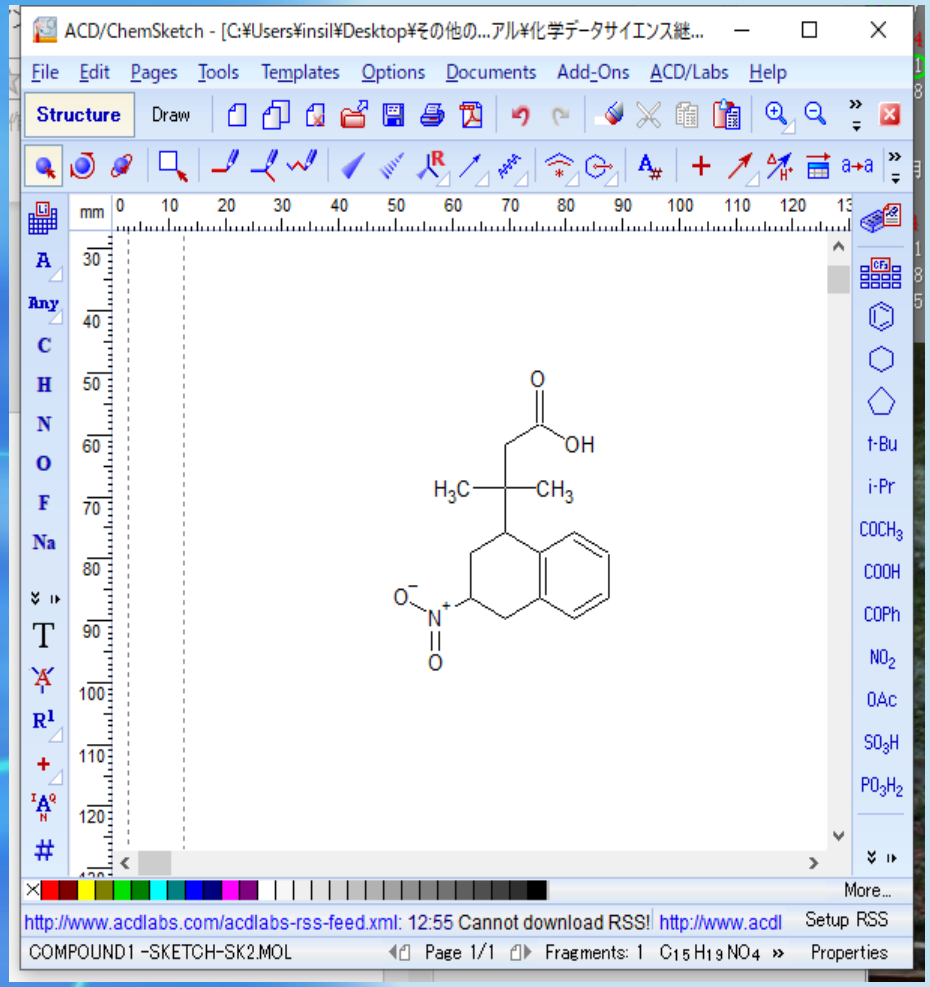


ChemBioDraw

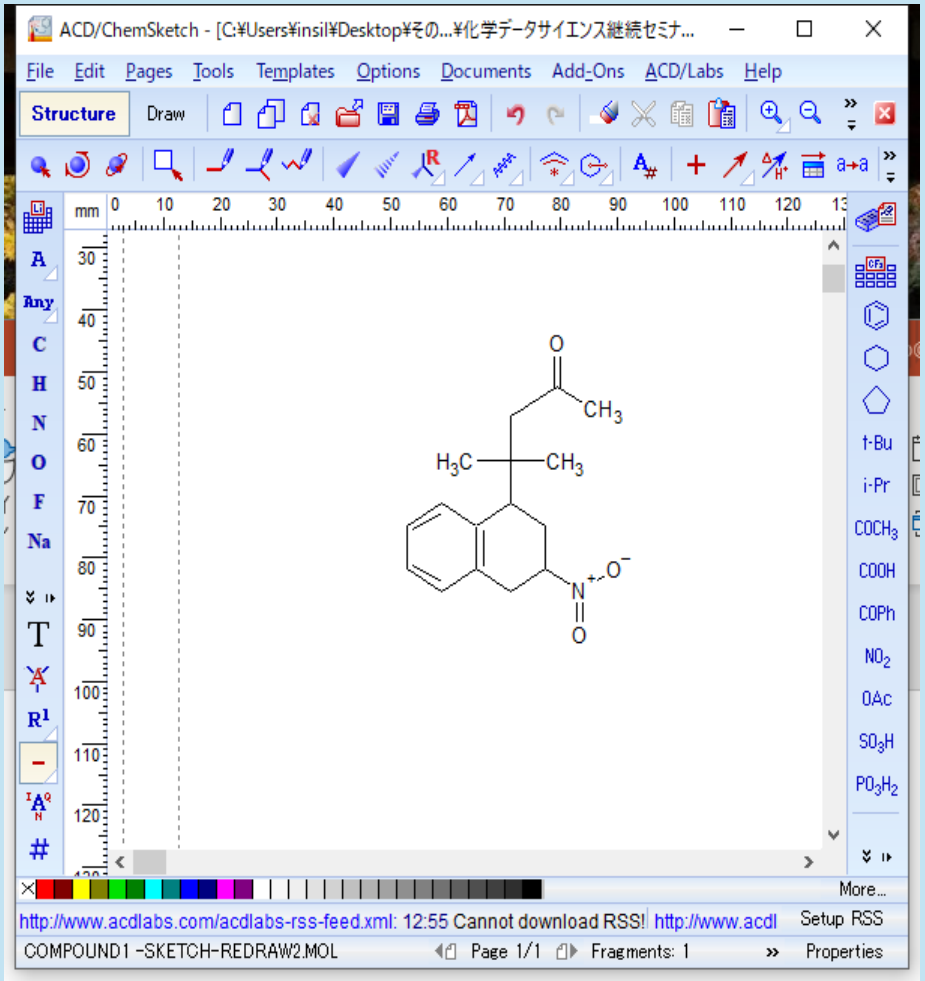


□二次元化合物構造式の作画（同一のソフト）

ACD/ChemSketch

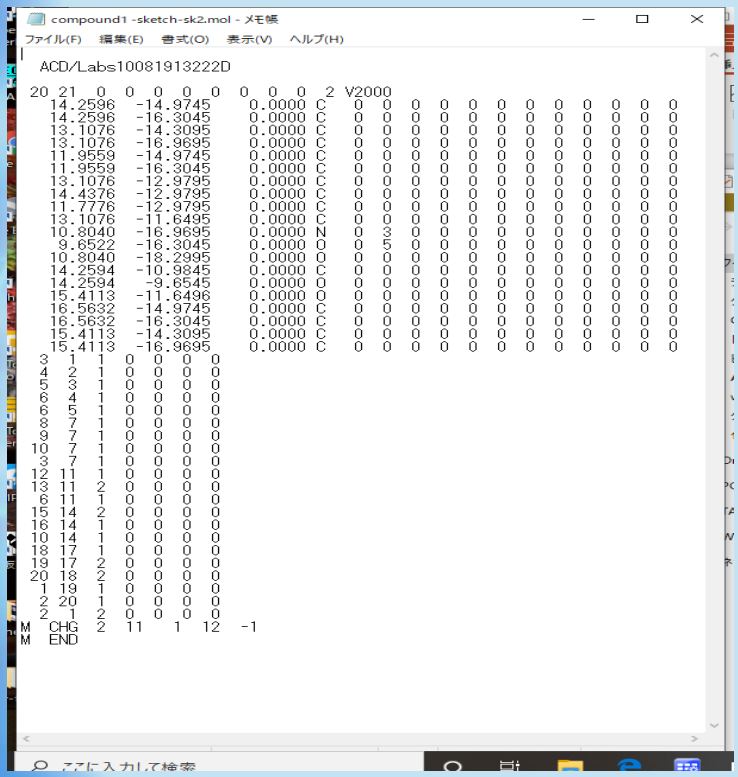


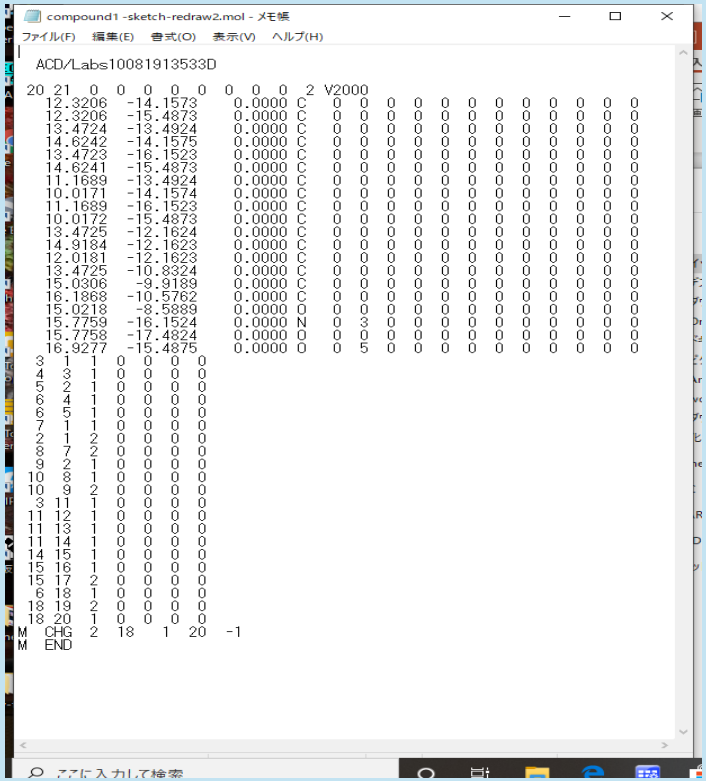
ACD/ChemSketch



□二次元化合物構造式の同一Molファイル

◆原子の番号付けが異なる
同一システム作成の同一化合物であっても、**原子番号が異なる**
原子番号の一元化が必要（Morganアルゴリズム、SEMA等）
◆化合物の種々検索での問題解決が必要





□化合物原子の番号付け

■完全一致検索

1．変換コードを用いたアプローチ

①MORGAN 名：立体情報を持たない化合物

MORGAN名とは化合物に一元一項対応で付けられた化合物名

MORGAN名　＝　ユニークナンバリング　＋　原子／結合情報

ユニークナンバリング：

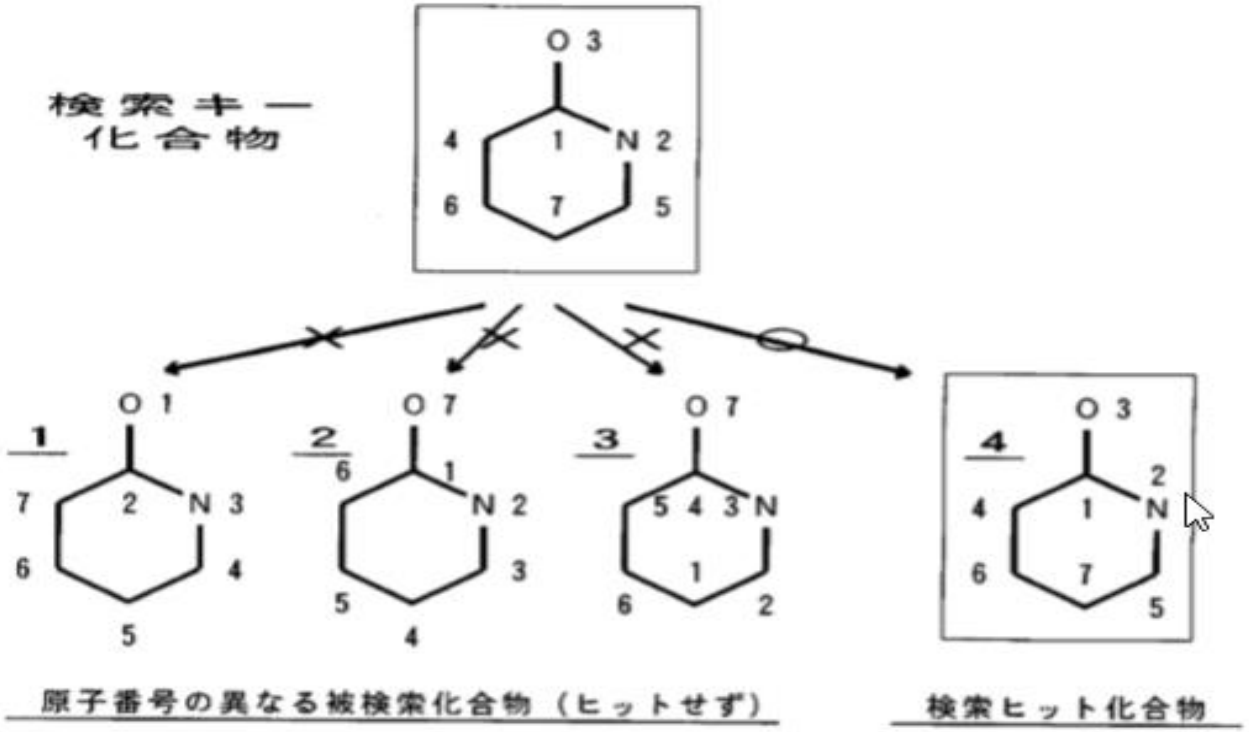
化合物を構成する原子につけられる番号を、1化合物1通りに決定すること

□化合物原子の番号付け

■MORGAN名の実施形態

化合物に付けられた原子番号が異なると右図のように、まったく同じ化合物であってもコンピューター内部では異なる化合物として認識する。

この故、化合物の原子に付けられる番号はユニーク（一元一項対応）でなければならない



□一元一項対応の重要性

化合物情報をコンピューターで扱う上での
重要な基本事項

◆一元一項対応（Canonicalization:規範化）とは
一つの化合物は同じ記述方式であれば1：1に定義される

◆一元多項対応とは
一つの化合物が複数の記述（1：多）で定義される

□化学分野の基本情報

■一元一項対応関連の考え

一元一項対応	⇒	化合物(1)	⇒	化合物名(1)
多元一項対応	⇒	化合物(N)	⇒	化合物名(1)
一元多項対応	⇒	化合物(1)	⇒	化合物名(N)
多元多項対応	⇒	化合物(N)	⇒	化合物名(N)

但し、化合物名＝化合物表記
(　)内は数を示す

□一元一項対応の重要性

◆一元多項対応の時に発生する問題点

1. **化合物データベース**関連上での問題
   ①多重登録が頻発する
   ②化合物検索の精度が保たれない
   ③複数の化合物データベース間の連携が困難

2. **化合物データ解析**関連上での問題
   ①重複データの存在可能性
   ②パラメーターの不安定性
   ③予測モデルの汎用性減少

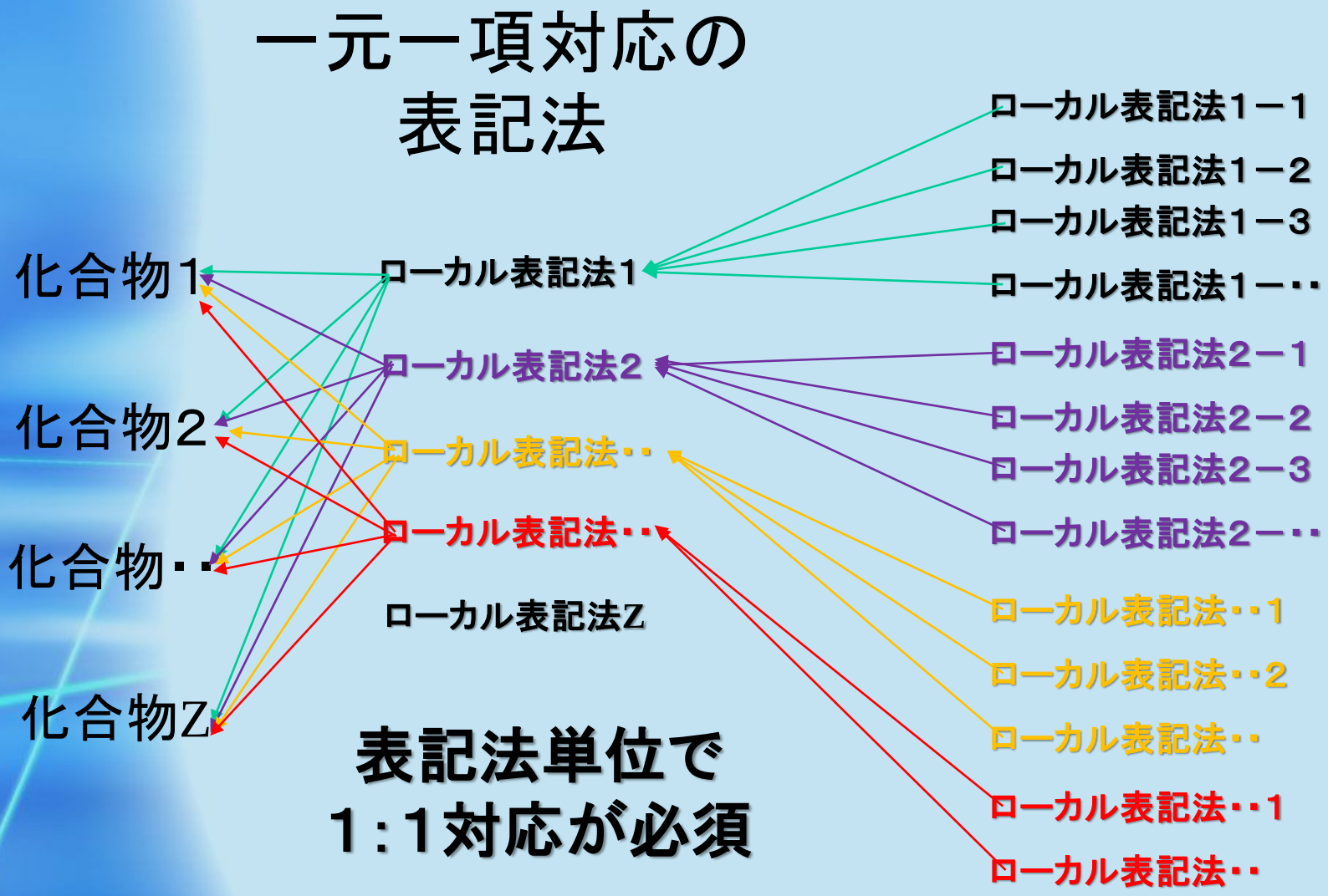
□化学分野の基本情報

■なぜ一元一項対応が重要となるのか

◇化合物に関する
検索や化合物データ解析を
想定すると
一元一項対応が必須

	実在の化合物		化合物表記
一元一項対応	⇒ 化合物(1)	⇒	化合物名(1)
	化合物検索 ○		データ解析 ○
多元一項対応	⇒ 化合物(N)	⇒	化合物名(1)
	化合物検索 ×		データ解析 ×
一元多項対応	⇒ 化合物(1)	⇒	化合物名(N)
	化合物検索 ×		データ解析 ×
多元多項対応	⇒ 化合物(N)	⇒	化合物名(N)
	化合物検索 ×		データ解析 ×

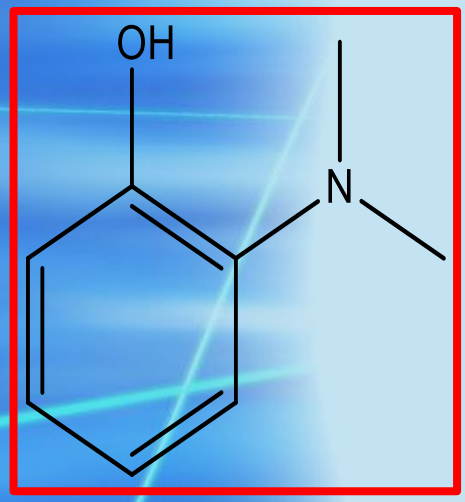
□一元一項対応の概念図



□一元一項対応の重要性（Smilesを例に）

化合物　　表記法およびローカル表記

重複登録
検索ヒットせず

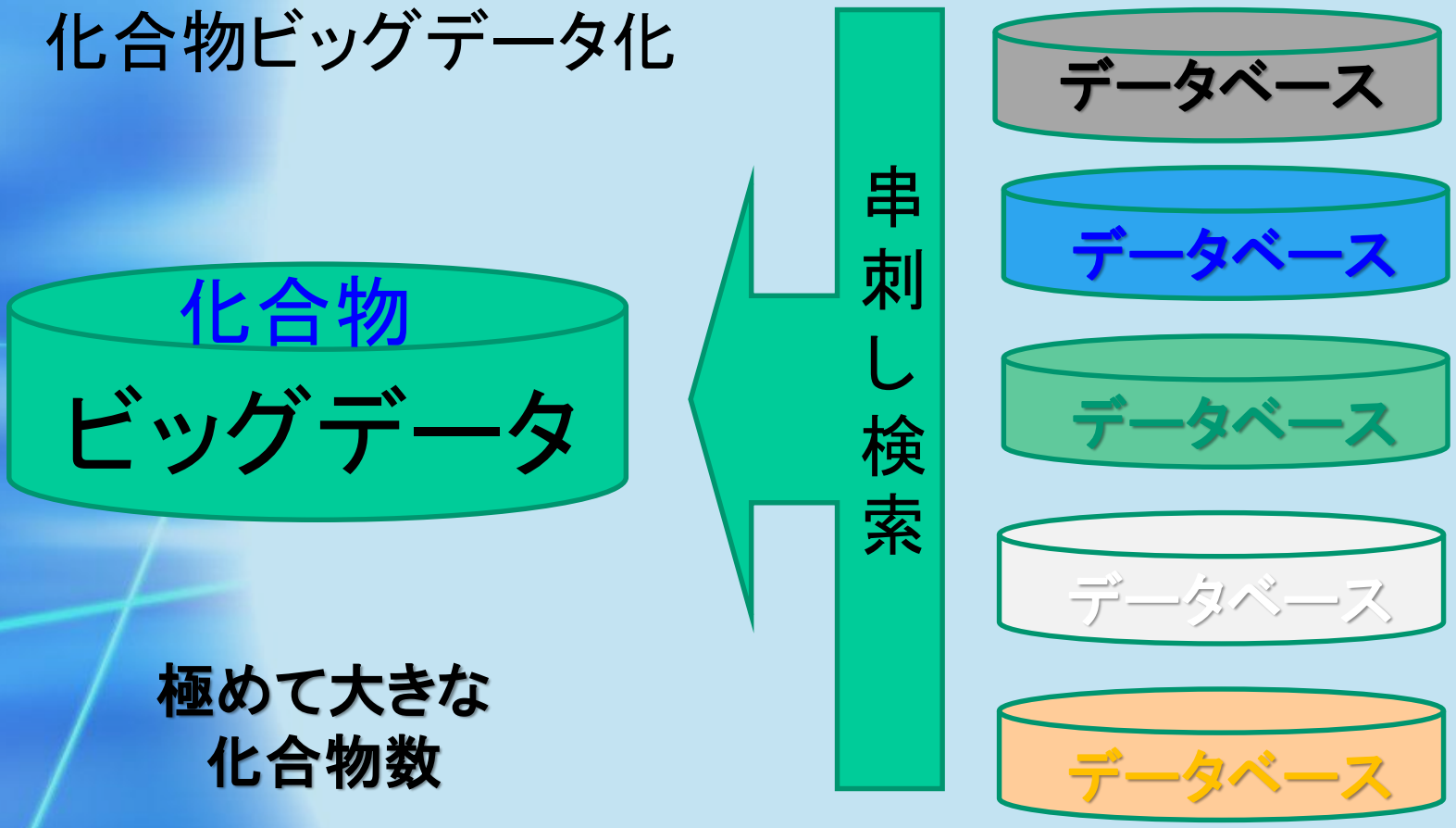


SMILES

1: OC1=C(N(C)C)C=CC=C1 ;by **ChemDraw**
2:c1(O)c(N(C)C)cccc1 ;by **Ecosar**
3:C1=CC(=C(C=C1)N(C)C)O ;by **QSAR Toolbox**
4:CN(C)c1ccccc1O ;by **OpenBabel**
5:C1=CC(O)=C(N(C)C)C=C1 ;Manual Input by Yuta
6:C1(O)=C(N(C)C)C=CC=C1 ;Manual Input by Yuta

□データベース連携や統合によるビッグデータ化

データベース統合による
化合物ビッグデータ化

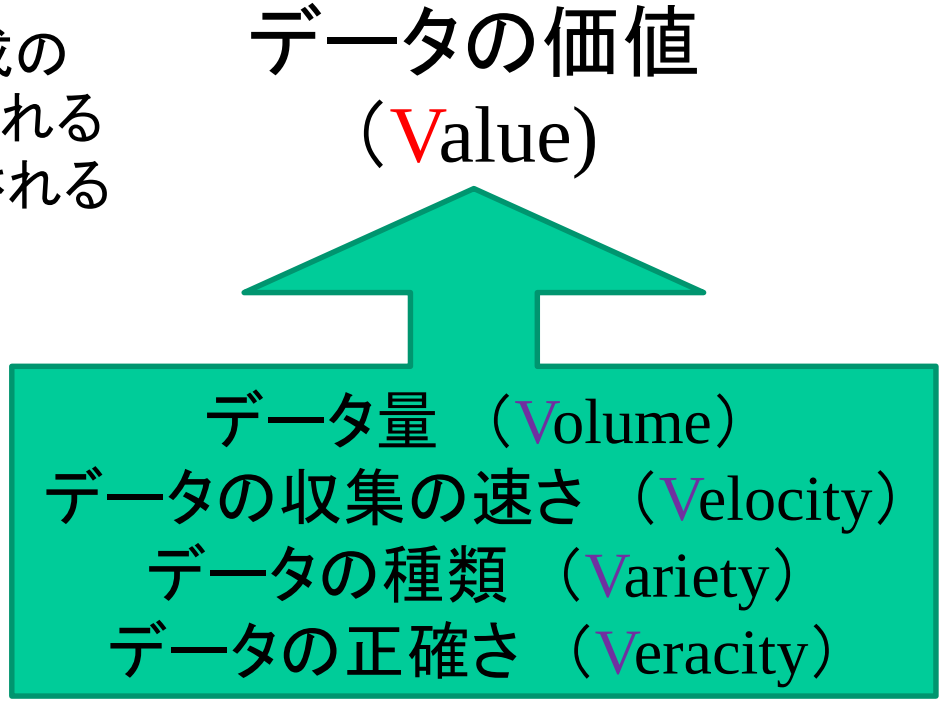


**極めて大きな
化合物数**

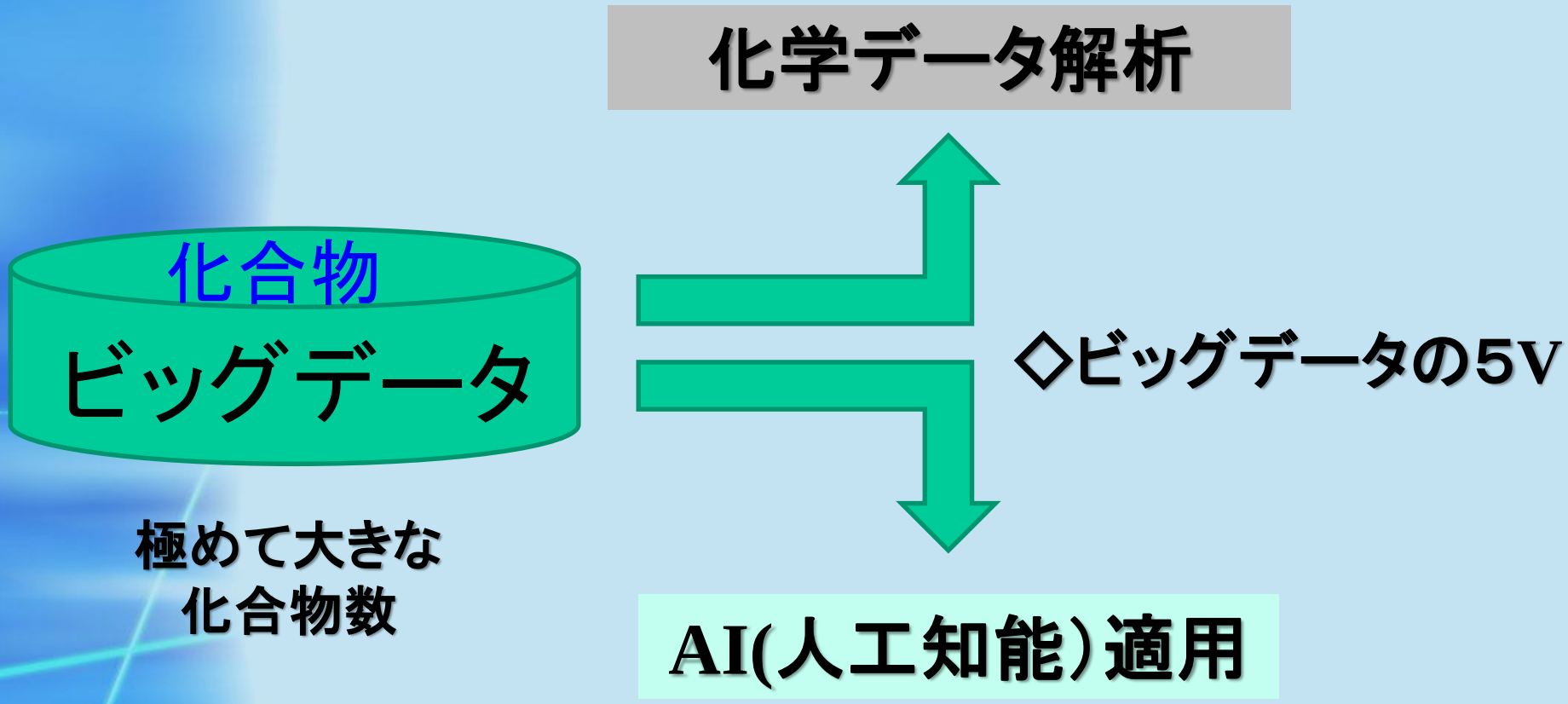
□化合物関連データベース(ビッグデータ)

◇ビッグデータの5Vとは

データベース構築では達成の最適化目標として、右に示される5種類のVの実現が理想とされる



□ビッグデータ構築上での留意点



□化学関連システム間連携上での留意点