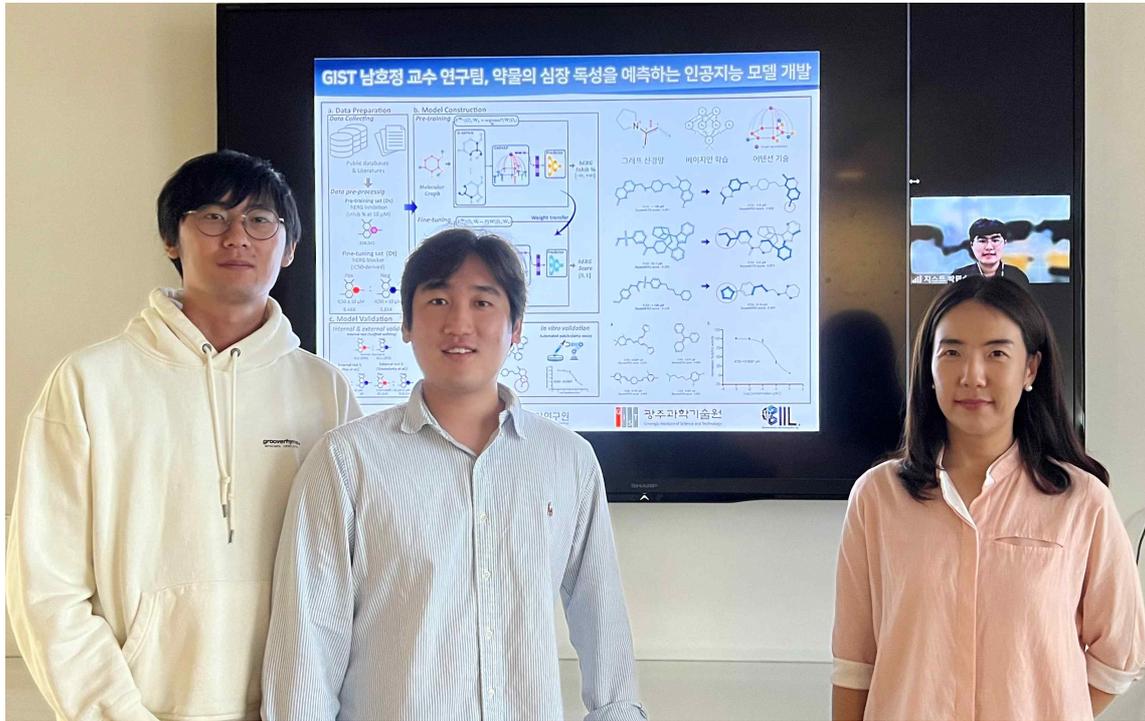


'심장 독성' 일으키는 약물, AI 모델로 예측한다!

- 개발 초기 단계 약물의 심장 독성 유발 가능성을 높은 정확도·신뢰도로 예측
- 남호정 교수팀, 생물정보학 국제 학술지 Briefings in Bioinformatics 논문 게재



▲ (왼쪽부터) 이인구 통합과정생, 김현호 통합과정생, 남호정 교수, 박민수 통합과정생(화면) 신약을 개발할 때 해당 약물이 환자에게 '심장 독성*'을 일으키는지 여부를 예측할 수 있는 인공지능(AI) 모델이 개발됐다.

* 심장 독성: 항암제 등 약물을 몸에 투여했을 때 심장의 활동 조절을 방해하여 정상적인 심장박동 체계를 무너뜨려 치명적인 부작용이 유발될 가능성이 있거나 유발되는 경우.

개발 중인 신약의 심장 독성 유발 확률을 보다 정확하게 예측해 신약 개발 단계에서 빈번하게 발생하는 시행착오를 획기적으로 줄이는 데 기여할 것으로 기대된다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 전기전자컴퓨터공학부 남호정 교수 연구팀은 심장박동을 조정하는 유전자 hERG* 채널의 활동을 방해하는 약물을 개발 단계에서 파악할 수 있는 인공지능 예측 기술을 개발했다.

* hERG(human ether-à-go-go-related gene): 심장에서 칼륨(K+)이온의 흐름을 조절하여 심장박동을 조정하는 유전자. 심장 세포막에 존재하는 hERG 이온채널은 심장 활동 조절에 중요한 역할을 하는데, 이 채널의 활동을 약물이 억제하게 되면 다형성 심실빈맥(Torsades de pointes)을 야기할 수 있다. 실제 시장에 출시된 여러 약물들이 의도치 않은 hERG 채널 저해에 따른 심장 독성을 보여 퇴출되기도 했다.

항암제 등 약물에 의한 심장 독성은 신약 개발에서 큰 난제로 꼽힌다. 독성 유발 잠재성을 평가하기 위한 가장 좋은 방법은 사람의 세포나 조직을 이용하는 것인데, 심장의 경우 일부를 잘라내는 수술이 매우 드물고 세포 분리 및 배양이 어려워 독성(毒性) 평가에 활용하는 것은 매우 어렵다.

또한 신약 개발 단계 중 전임상 단계에서 이뤄지는 생물학적·화학적 검증은 시간과 비용이 많이 든다는 단점이 있다.

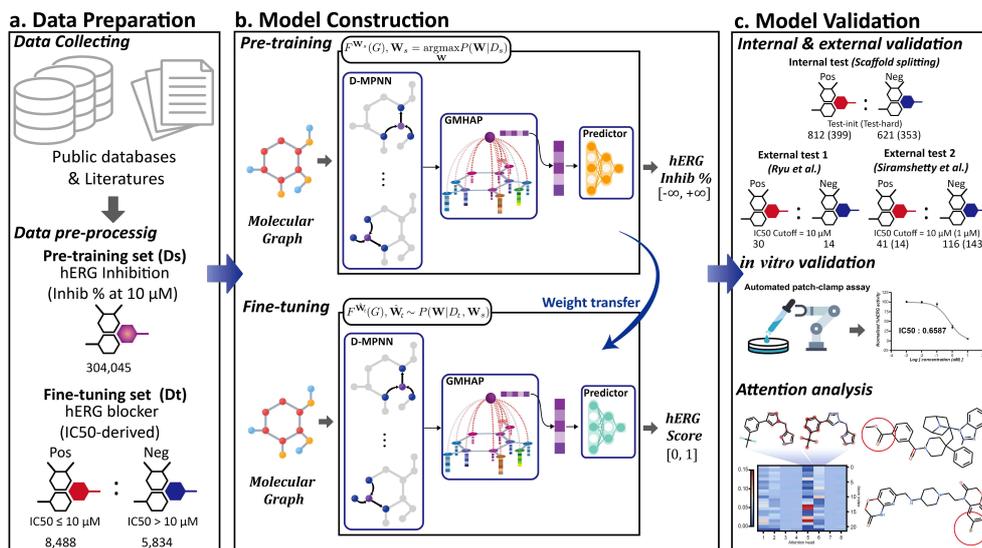
연구팀은 심부정맥을 유발할 수 있는 'hERG 채널 저해제' 예측을 위한 인공지능 기술을 개발하고, 기존 인공지능 모델과 비교해 높은 정확성·신뢰성·해석성을 확보(비교모델 대비 균형 정확도 3~18% 향상)하는 데 성공했다.

연구팀은 기존 hERG 저해제 예측 연구들에서 사용되지 않은 대용량 데이터를 인공지능을 통해 사전 학습시켜 다양한 화합물 구조에 익숙해질 뿐 아니라, hERG 저해와 밀접하게 관련된 사전지식을 제안하는 모델에 전이하여 기존 예측 모델들에 비해 유의미하게 향상된 예측 성능을 확인했다.

또한 베이지안 심층 신경망 기술*이 적용되지 않은 다른 모델들에 비해 예측 확률이 높아지고, 어텐션 기술**을 통해 새로 개발된 모델이 hERG 채널 저해와 관련된 부분 구조에 올바르게 집중하고 있다는 사실을 확인함으로써 신뢰성과 해석성을 검증하였다.

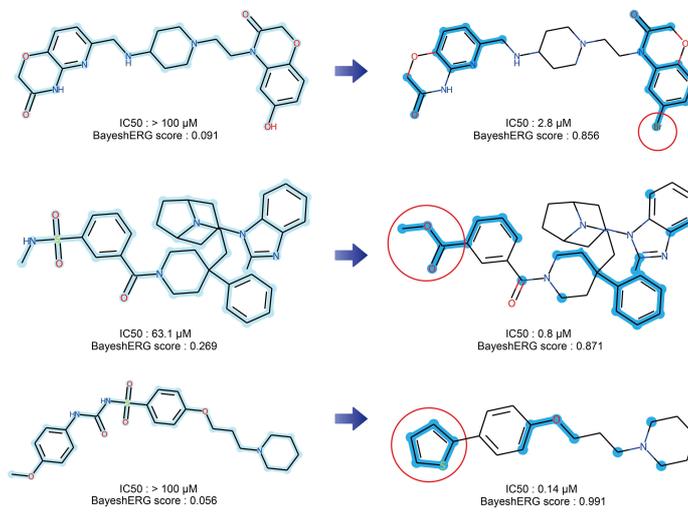
* 베이지안 심층 신경망 기술: 일반적인 심층 신경망을 베이지안 확률에 근거하여 확률 모델로 만드는 기술을 뜻하며, 대표적인 방법이자 본 연구에서 사용한 기술은 Monte-Carlo dropout 이다. 이 기술은 학습뿐 아니라 검증을 할 때에도 Dropout을 활성화하여 예측값의 분포를 추정할 수 있는 방법이다.

** 어텐션 기술: 모델이 입력 데이터에서 예측에 도움이 되는 정보를 스스로 강조하여 학습할 수 있도록 하는 학습 기법. 기존 심층 신경망 모델들에서 기대할 수 없었던 해석력과 학습 효율을 올려준다는 장점이 있다.



▲ BayesHERG 연구 개요. 연구에 사용된 데이터, 모델의 상세 구조, 평가 및 분석 방법을 종합적으로 보여주고 있다.

현재 공개된 다양한 인공지능 모델들과 비교해 높은 예측 정확도를 보이며 예측 점수의 신뢰도가 기본 모델 대비 30% 이상 높고, 또한 독성의 원인이 되는 화합물의 부분 구조를 제시함으로써 해석 가능하다는 차별점이 있다.



▲ **모델의 예측 결과와 해석 결과.** 모델이 예측을 정확히 할 뿐 아니라, 실제 hERG 채널 저해 정도의 차이를 만든 부분 구조들이 강조되어 예측하고 있는 것을 확인할 수 있다.

남호정 교수는 "이번 연구는 약물 개발 초기 단계에서 약물의 심장 독성 유발 가능성을 높은 정확도와 신뢰도로 예측함으로써 신약 개발 단계의 효율성 및 약물 안정성 확보에 크게 기여할 수 있는 중요한 연구"라고 강조했다.

이번 연구는 한국연구재단 '설명가능 인공지능 기반 약물 후보의 독성 및 부작용 예측 시스템 개발'사업의 지원을 받아 수행되었으며, 생물정보학 분야의 세계적 권위의 학술지 **Briefings in Bioinformatics**에 2022년 6월 17일 온라인 게재됐다.

논문 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Briefings in Bioinformatics (IF 13.994, 21년 기준)
- 논문명 : BayeshERG: A Robust, Reliable, and Interpretable Deep Learning Model for Predicting hERG Channel Blockers.
- 저자 정보 : 김현호 (제1저자, 전기전자컴퓨터공학부), 박민수 (제2저자, 전기전자컴퓨터공학부), 이인구 (제2저자, 전기전자컴퓨터공학부), 남호정 (교신저자, 전기전자컴퓨터공학부, AI대학원)