

Leveraging the Mamba Architecture for Multi-Class Drug-Drug Interaction Prediction

Jong-Hyeon Ko*, Kyuri Jo**

*Student, Dept. of Computer Engineering, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

**Professor, Dept. of Computer Engineering, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

[Abstract]

In this study, we propose a multi-class drug-drug interaction (DDI) prediction framework based on the Mamba sequence modeling architecture. The proposed model consists of three modules—a global autoencoder (AE1), a Siamese-based encoder (AE2), and a dual encoding module using Mamba (MambaSeparate)—each of which independently captures diverse drug pair features and integrates them for final classification. A subsequent Mamba layer further enhances the representation of drug-drug interactions by enabling information fusion across modules. Notably, the Mamba architecture leverages selective state space modeling to dynamically control information flow based on input significance, offering efficient long-range dependency modeling with lower computational complexity compared to transformers. The use of intermediate embeddings from each module facilitates representation learning at multiple semantic levels. Our framework effectively captures non-linear relationships and sequential interaction patterns between drugs. Experimental results on benchmark datasets demonstrate that the proposed model consistently outperforms existing methods across Tasks 1 to 3, achieving superior accuracy and generalization performance.

▶ **Key words:** Drug-Drug interaction, Mamba, Deep learning, Multi-class classification, Multi-source information fusion

[요 약]

본 연구에서는 Mamba 시퀀스 모델링 아키텍처를 활용한 다중 클래스 DDI 예측 딥러닝 프레임워크를 제안한다. 제안 모델은 글로벌 오토인코더, Siamese 기반 인코더, Mamba 기반 듀얼 인코딩이라는 세 가지 모듈로 구성되며, 약물쌍의 다양한 특성 정보를 개별적으로 학습한 뒤 이를 효과적으로 융합한다. 이후 Mamba 레이어를 통해 약물 간 상호작용 표현을 한층 강화하여 관계 정보를 풍부하게 반영한다. 특히 Mamba 구조는 선택적 상태공간 모델링(selective state space modeling)을 기반으로 하여 입력의 중요도에 따라 정보를 동적으로 반영할 수 있으며, 트랜스포머 대비 계산 복잡도가 낮으면서도 장기 의존성(long-range dependency)을 효과적으로 학습할 수 있는 구조적 장점을 가진다. 또한 모듈별 중간 표현을 활용한 정보 통합은 다양한 수준의 약물 표현을 반영하는 데 유리하게 작용한다. 본 연구는 이러한 구조를 통해 약물 특성 간 비선형적 상호작용과 시퀀스 내 의미적 관계를 정교하게 모델링하였다. 실험 결과, 제안한 모델은 공개된 DDI 벤치마크 데이터셋의 Task 1~3 전반에서 기존 모델보다 우수한 정확도와 일반화 성능을 기록하였다.

▶ **주제어:** 약물 상호작용, 맘바, 딥러닝, 다중클래스 분류, 다중 소스 정보 융합

- First Author: Jong-Hyeon Ko, Corresponding Author: Kyuri Jo
*Jong-Hyeon Ko (rhwhdus1223@naver.com), Dept. of Computer Engineering, Chungbuk National University
- **Kyuri Jo (kyurijo@chungbuk.ac.kr), Dept. of Computer Engineering, Chungbuk National University
- Received: 2025. 05. 16, Revised: 2025. 05. 29, Accepted: 2025. 06. 05.

I. Introduction

약물 간 상호작용(Drug-Drug Interaction, DDI)은 두 가지 이상의 약물이 병용될 때 발생할 수 있는 예기치 않은 생리학적 반응으로, 이는 심각한 이상 반응이나 치료 실패로 이어질 수 있다. 특히 고령화와 만성 질환의 증가로 인해 다약제 복용 사례가 늘어나면서, DDI에 대한 정확한 예측은 의약품 안전성 확보를 위한 핵심 과제로 부각되고 있다[1, 2].

전통적인 DDI 예측 연구는 약물의 구조, 표적 단백질, 생물학적 경로 등의 특성을 이용해 머신러닝 기반의 이진 분류 모델을 구축하는 방식으로 이루어져 왔다[3-6]. 하지만 이러한 접근은 상호작용 여부만을 판별할 수 있을 뿐, 실제 임상 현장에서 중요한 구체적인 상호작용 유형(action, mechanism) 수준까지 예측하는 데에는 한계가 있다. 이를 보완하고자 최근에는 다양한 약물 특성을 통합하고 딥러닝 기반의 다중 클래스 분류를 활용하는 연구가 활발히 진행되고 있다[7-13].

그러나 기존의 주요 딥러닝 기반 DDI 예측 모델들은 대부분 트랜스포머 기반의 self-attention 또는 CNN 기반의 융합 구조에 의존하고 있으며, 이는 약물쌍 간의 복잡한 관계 표현이나 장기 의존성(long-range dependency) 학습에 한계를 가진다. 또한 입력 특성의 길이와 차원이 증가할수록 계산 복잡도가 급격히 상승하는 문제도 존재한다.

이에 본 연구에서는 최근 시퀀스 모델링 분야에서 제안된 Mamba 구조[14]를 도입하여 이러한 한계를 해결하고자 하였다. Mamba는 selective state space 모델링(SSM)을 기반으로 하여 트랜스포머 대비 낮은 계산 복잡도를 가지면서도, 장기적인 의존성 정보를 효율적으로 학습할 수 있는 장점을 가진다. 본 연구에서는 이 구조를 약물 특성 통합에 적용하고, AE1, AE2(Siamese), MambaSeparate의 세 가지 독립적 모듈을 구성하여 약물 전역 특성, 개별 특성, 약물쌍 특이적 관계를 분리 학습한 뒤 이를 통합함으로써, 기존 트랜스포머 기반 모델의 구조적 한계를 보완하고자 하였다.

II. Preliminaries

1. Related works

최근 약물 간 상호작용(Drug-Drug Interaction, DDI) 예측 연구에서는 단순히 상호작용 여부를 판단하는 이진 분류(binary classification)를 넘어, 상호작용의 구체적인

유형(event type)까지 식별하는 다중 클래스 DDI event 예측이 중요한 과제로 부상하고 있다[7, 8]. 이는 DDI 예측이 상호작용 발생 가능성뿐 아니라, 약물 간 어떠한 기전(mechanism)과 작용(action)이 나타나는지를 예측함으로써, 보다 정교한 약물 처방과 신약 개발에 활용될 수 있기 때문이다.

이러한 흐름에서 딥러닝 기반 모델은 기존의 전통적인 기계학습 방법(KNN, SVM, LR 등)보다 많은 양의 이종적 생물학·화학 데이터를 동시에 처리하고, 복잡한 비선형 관계를 학습하는 데 뛰어난 성능을 보여 왔다. 구체적으로, 다양한 생물학적·화학적 특성(SMILES, target, enzyme 등)을 약물 벡터로 추출한 뒤, 이를 합성곱 신경망(CNN), 자기회귀(auto-encoder), 그래프 신경망(GNN) 등 여러 형태의 딥러닝 아키텍처로 통합하여 DDI 예측 정확도를 향상시키려는 연구들이 보고되고 있다.

DDIMDL(Deep Drug Interaction Multimodal Learning)[2]은 약물 간 상호작용 예측을 위해 제안된 다중모달 딥러닝 프레임워크로, 약물의 네 가지 특징(chemical substructure, target, enzyme, pathway)을 각각 이진 벡터로 표현한 뒤, Jaccard 유사도를 기반으로 약물 간 쌍별 유사도 행렬을 구성한다. 각 특성마다 개별적인 다층 퍼셉트론(MLP) 기반의 서브모델을 학습한 후, 그 출력값을 평균 연산으로 병합하여 최종적으로 다중 클래스 분류를 수행한다.

이러한 구조는 다양한 약물 특성을 통합하여 학습 성능을 높이는 장점이 있으나, 서브모델 간 정보를 단순 평균 방식으로 결합하기 때문에 특성 간의 비선형적 상호작용을 포착하는 데 한계가 있으며, 약물 간 관계 표현 또한 명시적인 구조로 모델링되지 않아 장거리 상호작용의 표현력이 부족하다는 한계가 존재한다.

Zhang 등[8]은 약물 간 다양한 생물학적 특성을 효과적으로 융합하고 트랜스포머 셀프 어텐션 구조를 통해 DDI 이벤트 예측 성능을 향상시키기 위해 MDF-SA-DDI 모델을 제안하였다. 해당 모델은 다중 소스 약물 융합과 다중 소스 특성 융합이라는 이중 통합 전략을 기반으로 설계되었다. 다중 소스 약물 융합은 동일한 약물 특성을 다양한 방식으로 결합하여 약물쌍의 표현을 풍부하게 학습하는 전략으로, 두 약물의 특성 벡터를 입력으로 하여 Siamese Network(SN), Convolutional Neural Network(CNN), Auto-Encoder(AE1, AE2) 등 총 4개의 독립적인 약물 융합 모듈을 구성하고, 각각으로부터 약물쌍의 잠재 특성을 생성하는 방식을 의미한다. 다중 소스 특성 융합은 이렇게 약물 융합 모듈들을 통해 생성된 여러 잠재 특성을 다시

통합하는 과정을 의미하며, 트랜스포머 셀프 어텐션 구조를 활용하여 서로 다른 잠재 특성 간의 중요도를 학습하고 최종 표현을 구성하는 방식이다. 이를 통해 약물 특성 자체의 다양한 조합뿐 아니라, 각 융합 방식에서 생성된 잠재 특성 간의 상호작용 정보를 동시에 고려할 수 있도록 설계되었다. 하지만 MDF-SA-DDI 모델은 다양한 특성 융합 방식을 활용하였음에도 불구하고, 약물 특성의 단순 결합과 트랜스포머 어텐션 기반 중요도 학습에 의존하는 구조적 특성상, 약물 간 복잡한 상호작용 관계나 장기 의존성 표현에는 여전히 한계가 존재한다.

이처럼 다양한 특성 정보를 융합하여 DDI 이벤트를 정확하게 예측하려는 연구들이 지속적으로 시도되고 있으며, 약물 특성 간 복잡한 관계 학습을 위한 연구는 앞으로도 지속적으로 확장될 것으로 기대된다.

2. Mamba architecture

2.1 Structured State Space Model(SSM)

최근 시퀀스 모델(sequence model) 분야에서는 RNN, CNN, 트랜스포머 등 다양한 접근이 시도되어 왔으며, 특히 긴 시퀀스를 효율적으로 처리할 수 있는 구조에 대한 관심이 높아지고 있다. 그러나 RNN은 장기 의존성(long-range dependency)을 학습하는 데 어려움이 있고, 트랜스포머는 모든 위치 쌍에 대해 Attention을 계산하기 때문에 시퀀스 길이가 커질수록 계산 복잡도가 급격히 증가($O(L^2)$)한다는 한계가 존재한다.

이를 보완하기 위한 대안으로 Structured State Space Model(SSM) 계열의 연구가 등장하였다. SSM은 연속 또는 이산 시간 상태공간 방정식을 활용해 시퀀스를 선형 시간 내에 처리할 수 있도록 설계되며, 대표적으로 S4 모델은 RNN보다 더 큰 은닉 상태(hidden state)를 사용해 긴 문맥 정보를 효율적으로 포착할 수 있는 장점을 보였다. 하지만 대부분의 SSM은 시간불변(linear time-invariant, LTI) 구조로 파라미터를 공유하므로, 입력에 따라 상태 전이를 유연하게 조절하기 어렵다는 한계가 있다.

2.2 Selective SSM architecture of Mamba

LTI 기반 SSM의 한계를 해결하기 위해 최근 제안된 Mamba[14] 모델은 입력 토큰마다 다른 상태 전이를 적용할 수 있도록 selective mechanism을 도입하였다. 이는 상태공간 파라미터를 입력에 따라 동적으로 업데이트함으로써, 현재 시점의 입력이 중요한 정보인지 여부를 판단하고 필요한 정보에만 집중할 수 있도록 설계된 것이다. 이

선택적 구조는 희소하거나 변화가 큰 시계열 입력에 대해 보다 유연한 반응을 가능하게 하며, 긴 시퀀스에서도 세밀하고 효율적인 표현 학습을 가능하게 한다.

또한 Mamba는 GPU 환경을 고려해 병렬 스캔(parallel scan) 알고리즘을 적용하였다. 이는 시점별로 동적으로 변화하는 상태공간 파라미터를 순차적으로 계산하지 않고도, 큰 은닉 상태를 전부 메모리에 상주시킬 필요 없이 재계산(recompute)을 통해 병렬 처리할 수 있도록 한다. 덕분에 Mamba는 시퀀스 길이에 따라 계산량이 선형적으로 증가하며, Transformer 수준의 표현력을 갖추면서도 계산 효율성을 확보할 수 있다.

아울러 Mamba는 MLP 블록과 SSM 블록을 단순히 병렬 또는 직렬로 연결하는 것이 아니라, 양 경로를 통합한 “Mamba 블록” 구조를 반복적으로 쌓아 전체 모델을 구성한다. 이로써 모델은 입력 토큰의 중요도에 따라 selective SSM 경로를 통해 정보를 취사선택하고, MLP 경로를 통해 보완 정보를 통합(fusion)하는 학습이 가능하다. 이러한 구조는 시퀀스 길이가 길고 입력 간 관계가 복잡한 약물·유전체·음성 도메인 등에 효과적이며, 실제로 Transformer보다 연산량은 적고 성능은 유사하거나 뛰어나다는 보고도 존재한다. 따라서 약물 간 상호작용처럼 장기 의존성과 다중 특성 간 관계가 중요한 문제에 Mamba는 유의미한 대안이 될 수 있다.

III. The Proposed Scheme

본 연구에서는 다양한 약물 간 상호작용(Drug-Drug Interaction, DDI) 이벤트를 효율적으로 예측하기 위해, 다중 모듈(multi-module)과 Mamba 결합 구조를 제안한다. 그림 1은 전체 시스템 구성을 나타낸 것으로, 크게 (1) 세 가지 모듈(AE1, AE2, MambaSeparate)을 이용한 약물쌍 특징 학습 및 (2) 최종 Mamba 레이어 활용 융합·분류 단계로 구성된다. 또한 혼합 손실 함수를 통해 분류와 복원(reconstruction)을 동시에 학습하고, Mixup 기반 데이터 증강을 통해 일반화 성능을 높였다.

1. Input data and preprocessing

1.1 Drug representation features

각 약물은 주로 SMILES(Simplified Molecular Input Line Entry System), target, enzyme의 세 가지 생물학·화학적 특성(Feature) 정보를 갖는다. SMILES는 분자 구조를 문자로 표현한 문자열이며, 이를 ‘|’ 기호 기준으로

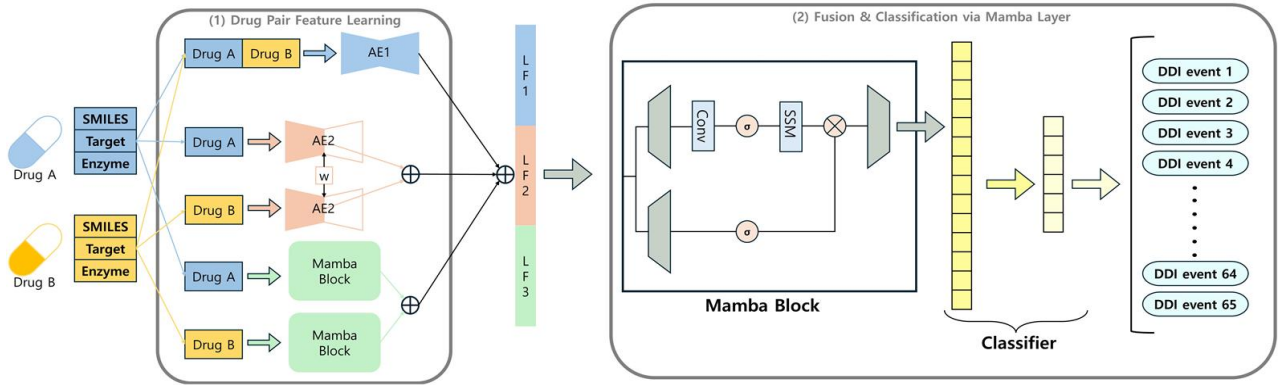


Fig. 1. The workflow of the proposed architecture.

잘라 약물 전체에서 고유 SMILES 토큰을 확보하였다. target 특성은 약물과 결합하거나 억제 또는 활성화되는 단백질 표적을 의미하며, SMILES와 같은 방법으로 잘라 고유 타겟 토큰을 생성하였다. enzyme 특성은 약물 대사에 관여하는 효소와의 상호작용 정보를 담고 있으며, 토큰화 후 고유 효소 토큰을 얻었다.

1.2 Vectorization and Jaccard index

SMILES, target, enzyme 각각을 빈도 기반 벡터나 bit 표시로 표현한 뒤, 두 약물 간 유사도는 Jaccard 계수를 통해 계산된다. 자카드 계수는 아래의 수식 1과 같이 정의된다.

$$Jaccard(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} = \frac{|A \cap B|}{|A| + |B| - |A \cap B|} \quad (1)$$

여기서 A와 B는 각각 약물 A와 약물 B의 특정 feature (예: target, enzyme 등)에 대한 이진 벡터 집합을 의미하며, $|A \cap B|$ 는 두 약물이 공통으로 가지는 feature 수를 의미하고, $|A \cup B|$ 는 두 약물의 feature 전체에서 중복 제거한 총 개수를 의미한다.

Jaccard 유사도를 통해 각 약물 특성을 572차원 벡터로 표현한다. 그러므로 세 개의 특성을 가진 하나의 약물은 3×572 차원 벡터로 표현된다. 이후 두 약물의 벡터를 연결하거나(또는 다른 방식으로 처리하여) 모델에 입력한다.

1.3 Labeling

각 DDI 쌍에 대해서는 65개 이벤트 중 하나가 할당되며, 이는 다중 클래스(multi-class) 형태의 레이블로 처리된다. 학습 시에는 이 레이블을 Cross-Entropy 혹은 Focal Loss 기반 분류 손실로 예측한다.

2. Multi-module architecture

2.1 AE1 module

두 약물 벡터(Drug A, Drug B)를 연결(concatenate)한 단일 벡터에 대해 오토인코더(Auto-Encoder)를 적용하고, 중간 레이어에서 MambaLayer를 활용하여 표현력을 강화한다. 재구성된 벡터와 원본 벡터 간 오차(MSE)를 최소화함으로써, 분류에 유용한 잠재 특성을 효과적으로 학습한다.

2.2 AE2 module (Siamese)

시암 네트워크(Siamese) 방식으로 구성된 두 오토인코더가 파라미터를 공유하므로, 약물 순서가 뒤바뀌어도 동일한 특징 공간으로 매핑되도록 유도한다. 이를 통해 약물 쌍 순서에 무관한 일관적 임베딩을 학습하며, 모델 견고성을 높인다.

2.3 MambaSeparate module

MambaSeparate 모듈에서는 두 약물의 입력 벡터 x_A, x_B 를 각각 독립적인 MambaLayer에 통과시켜, 임베딩 h_A, h_B (수식 2, 3)를 획득한다. 이후 두 벡터를 결합하여 최종 출력 벡터 z (수식 4)를 생성하며, 계산 방식은 다음과 같다. 여기서 σ 는 GELU를 의미한다.

$$h_A = MambaLayer(x_A) \quad (2)$$

$$h_B = MambaLayer(x_B) \quad (3)$$

$$z = \sigma(W[h_A \parallel h_B] + b) \quad (4)$$

여기서 MambaLayer는 Selective State Space 모델링을 기반으로 하며, 입력 시점의 중요도에 따라 정보를 선택적으로 통과시키는 구조를 갖는다. 이를 직관적으로는 다음과 같은 게이팅(gating) 방식으로 표현할 수 있다.

$$h_t = (1 - g_t) \odot h_{t-1} + g_t \odot x_t, \text{ where } g_t = \sigma(W_g x_t) \quad (5)$$

위의 수식 5는 현재 시점의 입력 x_t 와 이전 상태 h_{t-1} 사이의 정보를 선택적으로 조합하는 구조를 나타낸다. 계

이트 벡터 g_t 는 입력의 중요도를 반영하며, 그 값이 1에 가까울수록 현재 입력을 더 많이 반영하고, 0에 가까울수록 과거 정보를 유지하는 방향으로 작동한다.

이를 통해 Mamba는 입력 시퀀스 내에서 필요한 정보만을 동적으로 선택하고 누적할 수 있어, 장기 의존성 학습과 정보 집중(Information Selection)에 효과적이다. 이러한 특성은 다양한 생물학적 속성으로 구성된 약물쌍의 상호작용 정보를 효과적으로 학습하는 데 적합하며, 특히 상호작용이 특정 특징 간 조합에 의해 결정되는 DDI 문제에서는 입력 정보의 중요도를 반영하여 정보를 선택적으로 통과시키는 Mamba 구조가 관계 표현에 유리하게 작용할 수 있다. 또한 상태 간의 직접적 전이 구조를 통해 계산 효율성을 확보하면서도, 긴 분자 서열이나 복잡한 관계 구조를 가지는 약물 표현에서도 안정적인 장기 의존성 학습이 가능하다는 장점이 있다.

3. Multi-source fusion and DDI classification

위 세 모듈(AE1, AE2, MambaSeparate)에서 산출된 임베딩들을 모두 연결하면, $(len_after_AE) \times 3$ 크기의 합성 벡터가 형성된다. 이후 아래 단계를 거쳐 DDI 이벤트를 예측한다.

3.1 Mamba stack

합성 벡터를 입력으로 하여, 한 층으로 구성된 Mambalayer를 적용함으로써 모듈 간 특징이 상호 교환보강되도록 한다.

3.2 Final classification layer

Dropout, Batch Normalization 등을 거친 후, 선형(Linear) 분류층을 통해 65개 이벤트 중 하나를 결정한다.

IV. Results and Discussion

본 연구에서는 Deng et al.[13]이 DrugBank에서 수집한 공개 데이터를 활용하였다. 해당 데이터는 총 572종의 약물(Drug)을 포함하며, 두 약물의 상호작용(DDI) 정보를 쌍(pair) 형태로 구성한 결과 약 74,528개의 DDI 이벤트가 수집되었다. 이벤트 라벨은 65종으로 구성되어, 단순 이진 여부가 아닌 구체적 작용(action)과 기전(mechanism)을 포함한다.

본 연구에서 제안하는 모델의 성능을 평가하기 위해, 실험은 세 가지 설정(Task 1, Task 2, Task 3)에서 진행되

었으며 각 Task의 의미는 다음과 같다.

- Task 1: 기존에 알려진 약물 간 상호작용 예측 (known drug - known drug)
- Task 2: 기존 약물과 새로운 약물 간 상호작용 예측 (known drug - new drug)
- Task 3: 새로운 약물 간 상호작용 예측 (new drug - new drug)

모든 실험은 5-fold cross-validation을 기반으로 수행되었으며, 정확도(Accuracy), 정밀-재현 곡선 아래 면적(AUPR), ROC 곡선 아래 면적(AUC), F1-score, Precision, Recall을 주요 평가 지표로 활용하였다. 비교 대상으로는 DDIMDL[2]과, MDF-SA-DDI를 선정하였다. 비교 모델 선정 이유로는 다음 두 가지를 고려하였다.

첫째, DDIMDL은 SMILES, Target, Enzyme, Pathway를 이진 벡터로 표현한 뒤, Jaccard 유사도와 다층 퍼셉트론(MLP)을 이용하여 65-class DDI 이벤트를 예측하는 초기형(multimodal + MLP) 대표 모델이다. 동일한 데이터셋과 실험 방식(Task 설정)을 그대로 활용할 수 있어, 성능 비교를 위한 기준 모델(baseline)로 적절하다.

둘째, MDF-SA-DDI는 다중 소스 약물 융합(Siamese, CNN, AE1, AE2)과 트랜스포머 self-attention 기반 특성 융합을 결합한 모델로, 제안 모델과 문제 정의, 입력 feature, 평가 절차가 같다.

또한 두 모델 모두 공개 코드가 제공되어 재현성이 확보되어 있다는 점도 비교 대상으로 선정한 중요한 기준이 되었다.

Table 1. Performance comparison on Task1

| Task1 | ACC | AUPR | AUC | F1 | Precision | Recall |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ours | 0.9460 | 0.9746 | 0.9988 | 0.8855 | 0.9144 | 0.8700 |
| MDF-SA-DDI | 0.9301 | 0.9737 | 0.9989 | 0.8878 | 0.9085 | 0.8760 |
| DDI MDL | 0.8852 | 0.9208 | 0.9976 | 0.7585 | 0.8471 | 0.7182 |

표 1은 기존에 알려진 약물 간 상호작용(known drug-known drug)을 예측하는 Task 1의 실험 결과를 비교한 것이다. 해당 실험은 제안 모델에 대해 학습률 = $5e-5$, 배치 크기 = 128, 드롭아웃 비율 = 0.5, 에포크 수 = 80, 오토 인코더 출력 차원 = 256 으로 설정하여 학습을 수행하였으며, 모든 모델은 동일한 데이터 분할과 평가 기준 하에 비교되었다. 제안하는 모델은 Accuracy, AUPR, AUC 등 핵심 지표에서 기존 모델 대비 확연히 향상된 성능을

보였다. 정확도는 0.9460으로, MDF-SA-DDI(0.9301) 대비 약 1.6%p, DDIMDL(0.8852) 대비 6.1%p 높게 나타났으며, AUC는 0.9988로 전체 분류 신뢰도가 매우 높았다. AUPR 또한 0.9746으로 세 모델 중 가장 우수했다. 한편, F1-score와 Recall은 MDF-SA-DDI와 유사한 수준으로 나타났으며, Precision은 0.9144로 가장 높아 모델이 예측한 상호작용 중 실제 상호작용일 확률이 높음을 의미한다. 반면, DDIMDL은 전반적으로 모든 지표에서 낮은 성능을 보였으며, 특히 Recall(0.7182)과 F1(0.7585)에서 가장 큰 차이를 보였다. 이러한 결과는 Mamba 기반 구조가 기존 약물쌍에 대한 상호작용 유형을 보다 정확하게 예측하며, 모델의 표현력과 분류 신뢰도 측면에서 기존 모델을 효과적으로 상회함을 보여준다.

Table 2. Performance comparison on Task2

| Task2 | ACC | AUPR | AUC | F1 | Precision | Recall |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ours | 0.6658 | 0.6729 | 0.9695 | 0.5490 | 0.6371 | 0.5125 |
| MDF-SA-DDI | 0.6633 | 0.6776 | 0.9497 | 0.5584 | 0.6547 | 0.5078 |
| DDI MDL | 0.6415 | 0.6558 | 0.9799 | 0.4460 | 0.5607 | 0.4319 |

표 2는 기존 약물과 새로운 약물 간 상호작용을 예측하는 Task 2의 실험 결과를 비교한 것이다. 해당 실험은 제안 모델에 대해 학습률 = 5e-5, 배치 크기 = 512, 드롭아웃 비율 = 0.5, 에포크 수 = 100, 오토 인코더 출력 차원 = 700으로 설정하여 학습을 수행하였다. Accuracy는 0.6658로 MDF-SA-DDI(0.6633)와 유사하였고, Precision과 Recall도 소폭 낮거나 비슷한 수준을 유지하였다. F1-score는 0.5490으로 MDF-SA-DDI(0.5584)보다는 약간 낮았으나, DDIMDL(0.4460)에 비해서는 명확한 성능 차이를 보였다.

Table 3. Performance comparison on Task3

| Task3 | ACC | AUPR | AUC | F1 | Precision | Recall |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ours | 0.4385 | 0.3889 | 0.9402 | 0.2401 | 0.2772 | 0.2266 |
| MDF-SA-DDI | 0.4338 | 0.3873 | 0.8630 | 0.2329 | 0.2715 | 0.2226 |
| DDI MDL | 0.4075 | 0.3635 | 0.9512 | 0.1590 | 0.2408 | 0.1452 |

Task 3은 본 연구에서 가장 도전적인 설정이자, 모델의 일반화 성능을 직접적으로 평가할 수 있는 실험이다. 표 3은 새로운 약물 간 상호작용을 예측하는 Task 3의 실험 결

과를 비교한 것이다. 이 실험은 훈련 데이터에 존재하지 않는 약물쌍을 예측하는 상황으로, 모델의 일반화 성능을 평가하는 가장 어려운 설정에 해당한다. 해당 실험은 제안 모델에 대해 학습률 = 5e-5, 배치 크기 = 512, 드롭아웃 비율 = 0.5, 에포크 수 = 100, 오토 인코더 출력 차원 = 700으로 설정하여 학습을 수행하였다. 제안한 모델은 AUC에서 0.9402를 기록하며, MDF-SA-DDI(0.8630)보다 약 7.7%p 향상된 결과를 보였다. Accuracy(0.4385), AUPR(0.3889), Precision(0.2772) 또한 MDF-SA-DDI보다 소폭 높게 나타났고, F1-score(0.2401)와 Recall(0.2266)은 DDIMDL(0.1590, 0.1452) 대비 의미 있는 성능 향상을 보였다. 이러한 결과는 제안한 Mamba 기반 구조가 새로운 약물쌍에 대해서도 복잡한 상호작용 패턴을 효과적으로 학습하며, 기존 모델 대비 높은 예측 신뢰도와 균형 잡힌 분류 성능을 유지할 수 있음을 보여준다.

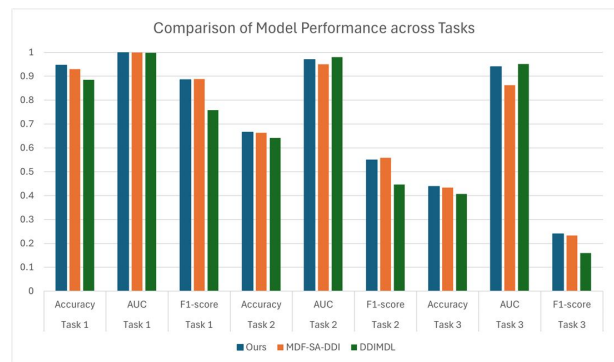


Fig. 2. Comparison of prediction performance across Tasks 1-3 in terms of Accuracy, AUC, and F1-score.

그림 2는 세 가지 Task(Task 1~3)에 대해 제안 모델과 기존 모델(MDF-SA-DDI, DDIMDL)의 Accuracy, AUC, F1-score 성능을 비교한 결과를 나타낸다. 모든 Task에서 제안 모델은 기존 모델 대비 전반적으로 높은 정확도와 AUC를 기록하였으며, 특히 Task 3(신규 약물-신규 약물 예측)에서는 대부분의 평가 지표에서 우수한 성능을 보였다. 이는 제안한 Mamba 기반 구조가 장기 의존성 학습과 약물쌍 표현에서 보다 효과적으로 작동함을 시사한다.

한편, Task 2와 Task 3에서는 F1-score가 상대적으로 낮은 경향을 보였으며, 이는 각 Task의 설정이 훈련 데이터에 존재하지 않는 약물 또는 약물쌍을 포함하고 있어, 모델의 일반화 능력을 보다 강하게 요구하기 때문으로 판단된다. 특히 Task 3의 경우, 입력되는 약물쌍 양쪽 모두가 학습에 등장하지 않은 신규 약물이기 때문에, 약물 간 관계를 구성하는 특징적 substructure의 공유가 적고, 클래스 불균형 문제 또한 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

Table 4. Comparison of training time across Task 1 to Task 3

| Model | Time(h) |
|--------------------|---------|
| Ours(task1) | 1.9 |
| MDF-SA- DDI(task1) | 2.03 |
| Ours(task2) | 1.87 |
| MDF-SA- DDI(task2) | 2.61 |
| Ours(task3) | 1.2 |
| MDF-SA- DDI(task3) | 1.83 |

표 4는 각 Task 별로 제안 모델과 MDF-SA-DDI 모델의 학습 소요 시간을 비교한 결과이다. 모든 실험은 Intel Xeon Gold 5120 (2.20GHz) ×2 및 NVIDIA GeForce RTX 4090 (24GB) GPU가 탑재된 서버에서 수행되었으며, Ubuntu 22.04.1 LTS 운영체제와 CUDA 12.2 환경에서 학습이 진행되었다. Task 1에서는 제안 모델이 1.9시간, MDF-SA-DDI는 2.03시간으로 약 7%의 학습 시간 단축이 이루어졌다. Task 2에서는 차이가 더욱 뚜렷하게 나타나며, 제안 모델은 1.87시간, MDF-SA-DDI는 2.61시간으로 약 28%의 시간 절감 효과가 확인되었다. Task 3에서도 제안 모델이 1.2시간으로 가장 짧은 학습 시간을 기록하였으며, 이는 MDF-SA-DDI(1.83시간)보다 약 34% 빠른 속도이다.

이러한 결과는 제안한 Mamba 기반 구조가 트랜스포머 기반 모듈 대비 연산 복잡도를 효과적으로 줄이고, 병렬 처리 효율이 높은 구조임을 실험적으로 뒷받침한다. 특히 약물쌍 간의 관계를 개별적으로 처리하는 MambaSeparate 모듈의 구조적 단순성과 선택적 상태 갱신 방식이 학습 효율성 측면에서도 유의미한 이점을 제공함을 확인할 수 있다.

V. Conclusion

본 연구에서는 약물 간 상호작용(Drug-Drug Interaction, DDI) 예측의 정확도 및 효율성을 동시에 향상시키기 위해, Mamba 기반 다중 모듈 아키텍처를 제안하였다. 제안한 모델은 AE1, AE2, MambaSeparate 모듈을 통해 약물의 전역 특성, 개별 특성, 그리고 약물쌍 특이적 관계를 독립적으로 학습하고, 이를 통합하여 다중 클래스 DDI 이벤트를 예측하는 구조를 갖는다. 특히 Mamba 구조의 선택적 상태 공간 모델링 기법을 활용함으로써, 기존 트랜스포머 기반 모델의 계산 복잡도와 장기 의존성 학습의 비효율성을 효과적으로 개선하였다.

실험 결과, 세 가지 설정(Task 1~3) 모두에서 제안 모

델은 기존 MDF-SA-DDI 및 DDIMDL 모델과 비교하여 AUC, Accuracy, Precision, Recall 등 주요 평가 지표에서 경쟁력 있는 성능을 보였으며, 특히 Task 3(신규 약물쌍 예측)에서는 모든 지표에서 가장 우수한 성능을 기록하며 일반화 성능에서도 강점을 나타냈다. 또한, 모든 Task에서 학습 시간이 유의미하게 단축되어 계산 효율성 측면에서도 실질적인 개선을 확인할 수 있었다.

한편, 본 연구는 입력 특성이 SMILES, target, enzyme 정보에 한정되어 있어, side-effect, pathway 등 다양한 생물학적 정보가 반영되지 못한 한계가 있으며, 모델의 내부 표현에 대한 정량적 해석 또한 제한적이었다.

향후 연구에서는 다양한 약물 특성의 통합뿐만 아니라, 약물-유전자-질병 간의 복합 관계를 반영한 지식 그래프 기반 융합 구조를 도입함으로써 모델의 표현력과 확장성을 강화할 수 있을 것이다. 아울러 본 연구에 활용된 Mamba 구조는 선택적 상태 갱신 메커니즘을 통해 입력 단위의 정보 흐름을 제어하는 특성을 갖고 있어, 향후에는 Mamba 기반 구조를 다양한 생물학적 도메인 정보와 결합하거나, 상태 변화 과정을 시각화하여 모델의 투명성과 설명력을 강화하는 연구로 확장할 수 있을 것으로 기대된다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No. RS-2023-00217022; RS-2023-00252745).

REFERENCES

- [1] Lee, G., Park, C., and Ahn, J., "Novel deep learning model for more accurate prediction of drug-drug interaction effects," *BMC Bioinformatics*, Vol. 20, No. 415, pp. 1-12, August 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3013-0>
- [2] Yifan Deng, Xinran Xu, Yang Qiu, Jingbo Xia, Wen Zhang, Shichao Liu, "A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events," *Bioinformatics*, vol. 36, no. 15, pp. 4316-4322, Aug. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa501>
- [3] Yan C, Duan G, Pan Y, et al., "DDIGIP: predicting drug-drug interactions based on Gaussian interaction profile kernels," *BMC Bioinformatics*, vol. 20, suppl. 15, article 538, 2019. DOI:

- <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3093-x>
- [4] Qian, S., Liang, S., and Yu, H., "Leveraging genetic interactions for adverse drug-drug interaction prediction," *PLOS Computational Biology*, Vol. 15, No. 5, e1007068, May 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007068>
- [5] Kastrin, A., Ferk, P., and Leskošek, B., "Predicting potential drug-drug interactions on topological and semantic similarity features using statistical learning," *PLOS ONE*, Vol. 13, No. 5, e0196865, May 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196865>
- [6] Cheng, F., and Zhao, Z., "Machine learning-based prediction of drug-drug interactions by integrating drug phenotypic, therapeutic, chemical, and genomic properties," *Journal of the American Medical Informatics Association*, Vol. 21, No. e2, pp. e278–e286, October 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-002512>
- [7] Yujie Chen, Tengfei Ma, Xixi Yang, Jianmin Wang, Bosheng Song, Xiangxiang Zeng, "MUFFIN: multi-scale feature fusion for drug-drug interaction prediction," *Bioinformatics*, vol. 37, no. 17, pp. 2651-2658, Sep. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab169>
- [8] Lin S, Wang Y, Zhang L, Chu Y, Liu Y, Fang Y, Jiang M, Wang Q, Zhao B, Xiong Y, Wei DQ, "MDF-SA-DDI: predicting drug-drug interaction events based on multi-source drug fusion, multi-source feature fusion and transformer self-attention mechanism," *Briefings in Bioinformatics*, vol. 23, no. 1, article bbab421, Jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbab421>
- [9] Yu, Y., Huang, K., Zhang, C., Glass, L. M., Sun, J., and Xiao, C., "SumGNN: multi-typed drug interaction prediction via efficient knowledge graph summarization," *Bioinformatics*, Vol. 37, No. 18, pp. 2988-2995, September 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab207>
- [10] Zhang, Y., Qiu, Y., Cui, Y., Liu, S., and Zhang, W., "Predicting drug-drug interactions using multi-modal deep auto-encoders based network embedding and positive-unlabeled learning," *Methods*, Vol. 179, pp. 37-46, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jymeth.2020.05.007>
- [11] Rohani, N., and Eslahchi, C., "Drug-Drug Interaction Predicting by Neural Network Using Integrated Similarity," *Scientific Reports*, Vol. 9, No. 1, Article No. 13645, September 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50121-3>
- [12] Zhang, Y., Zheng, W., Lin, H., Wang, J., Yang, Z., and Dumontier, M., "Drug-drug interaction extraction via hierarchical RNNs on sequence and shortest dependency paths," *Bioinformatics*, Vol. 34, No. 5, pp. 828-835, March 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx659>
- [13] Y. Deng, X. Xu, Y. Qiu, J. Xia, W. Zhang, and S. Liu, "A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events," *Bioinformatics*, Vol. 36, No. 15, pp. 4316-4322, August 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa501>
- [14] Albert Gu, Tri Dao, et al., "Mamba: Linear-Time Sequence Modeling with Selective State Spaces," arXiv, Available: <https://arxiv.org/abs/2312.00752>

Authors



Jong-Hyeon Ko received the B.S. degree in Computer Science and Engineering from Chungbuk National University, Cheongju, Korea. He is currently pursuing the M.S. degree in Computer Science and Engineering

at Chungbuk National University. His research interests include drug-drug interaction (DDI) prediction using various approaches such as knowledge graphs, graph neural networks (GNNs), and sequence modeling architectures including Transformer and Mamba.



Kyuri Jo received her Ph.D. in Computer Science and Engineering from Seoul National University in 2018 and worked as a postdoctoral researcher at the Bio and Health Informatics Lab at Seoul National University.

She is currently an associate professor in the Department of Computer Engineering at Chungbuk National University. Her research interests include artificial intelligence models for bioinformatics, particularly in genomics and computational drug discovery.