

Оценка энергии связывания белка и маленьких молекул

Анастасия Грачева, Мария Кадукова, Сергей Грудинин, В.В. Стрижов
gracheva.as@phystech.edu

При разработке лекарства возникает задача поиска маленьких молекул – лигандов, наиболее сильно взаимодействующих с исследуемым белком, а значит являющихся основными кандидатами в лекарства. Один из способов определить действительное положение такого лиганда заключается в том, чтобы генерировать несколько возможных положений и классифицировать их как нативные, то есть реально встречающиеся и не нативные. Но качество предсказания может быть повышено, если использовать экспериментальные данные о свободной энергии связывания молекул и решать одновременно задачи регрессии и классификации. В статье будут рассмотрены эксперименты с алгоритмом, использующим эту идею.

Ключевые слова: машинное обучение, SVM, выпуклая оптимизация, молекулярный докинг, белково-лигандные взаимодействия.

1 Введение

Предсказание наиболее выгодной ориентации и положения молекул по отношению друг к другу для образования устойчивого комплекса из белка и лиганда, или молекулярный докинг [1] – задача, важная для ускорения процесса разработки новых лекарств. Есть два метода её решения: *pose prediction* – среди нескольких сгенерированных положений лиганда в белке определить наиболее близкое к нативному и *scoring* – предсказать аффинность (свободную энергию связывания) для комплексов различных белков с лигандами. При этом положение с наименьшей энергией связывания будет соответствовать нативной конформации. Первая задача решена в работе с помощью оптимизации скоринговой функции, учитывающей всевозможные комбинации различных пар атомов и расстояния между ними. Раскладывая эту функцию по базису, авторы представляют её как вектор структурных коэффициентов и сводят задачу к модифицированной SVM-классификации.

Наше предположение заключается в том, что с использованием экспериментальных данных об аффинностях можно улучшить качество классификации. В эксперименте, описанном в данной статье, мы проверим эту гипотезу, а также постараемся решать оптимизационную задачу максимально эффективно вычислительно, чтобы использовать как можно больше доступных экспериментальных данных.

2 Модель взаимодействий

Пусть имеется P нативных комплексов белков-лигандов $\{C_{i0}\}_{i=1}^P$. Применив к лигандам изометрические преобразования, сгенерируем для каждой нативной позы D ненативных поз $\{C_{ij}\}_{j=1}^D$. Таким образом, для каждого из P комплексов имеем $(D + 1)$ конформаций: одну нативную и D ненативных. Требуется найти скоринговый функционал E , который удовлетворяет следующим неравенствам:

$$E(C_{i0}) < E(C_{ij}) \quad \forall i \in \{1, \dots, P\}, \quad \forall j \in \{1, \dots, D\}. \quad (1)$$

В качестве такого функционала будем рассматривать свободную энергию связывания белков с лигандами, определенную для всех возможных комплексов. Для упрощения формы функционала сделаем ряд допущений.

Во-первых, будем рассматривать комплекс "белок-лиганд" как набор атомов, каждый из которых имеет некоторый тип. Тип каждого атома зависит от его химических свойств, таких как номер элемента в периодической таблице, аромат, гибридизация, полярность и т.д. Пусть M_1 – количество типов атомов лиганда, а M_2 – количество типов атомов белка. Тогда получим всего $M_1 \times M_2$ различных атомных взаимодействий.

Во-вторых, будем считать, что E определяется только взаимодействиями между парами атомов рассматриваемого комплекса. При этом в каждой паре первый атом является атомом лиганда, а второй – атомом белка. Кроме того, будем рассматривать только те пары, в которых расстояние между атомами не превышает некоторой пороговой величины r_{\max} . В качестве r_{\max} возьмем значение 10\AA , как это было сделано в других работах [11–16] ранее.

В-третьих, будем считать, что E зависит только от распределения расстояний между взаимодействующими атомами.

И, наконец, предположим, что E является линейным функционалом и имеет вид:

$$E(n(r)) = \sum_{k=1}^{M_1} \sum_{l=1}^{M_2} \int_0^{r_{\max}} n^{kl}(r) f^{kl}(r) dr, \quad (2)$$

где $f^{kl}(r)$ – неизвестные функции взаимодействия между атомами типов k и l . Будем называть их *скоринговыми потенциалами*. Функции $n^{kl}(r)$ – численные плотности распределений пар атомов типов k и l по расстоянию r между ними:

$$n^{kl}(r) = \sum_{i,j} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{(r - r_{ij})^2}{2\sigma^2} \right], \quad (3)$$

где σ^2 – стандартное отклонение (константа). Сумма берется по всем парам (i, j) атомов с типами k и l соответственно, у которых расстояние между атомами не превышает пороговой величины r_{\max} , атом i принадлежит лиганду, а атом j – белку.

Разложим неизвестные скоринговые потенциалы $f^{kl}(r)$ и плотности $n^{kl}(r)$ по полиномиальному базису:

$$\begin{aligned} f^{kl}(r) &= \sum_q w_q^{kl} \psi_q(r), \\ n^{kl}(r) &= \sum_q x_q^{kl} \psi_q(r), \end{aligned} \quad (4)$$

где $\psi_q(r)$ – ортогональные базисные функции на интервале $[0, r_{\max}]$, а w_q^{kl} и x_q^{kl} – коэффициенты разложения функций $f^{kl}(r)$ и $n^{kl}(r)$ соответственно. Поскольку базисные функции ортогональны, справедливо следующее соотношение:

$$\int_0^{r_{\max}} \psi_i(r) \psi_j(r) \Omega(r) dr = \delta_{ij}, \quad r \in [0, r_{\max}], \quad (5)$$

где $\Omega(r)$ – некоторая неотрицательная весовая функция на $[0, r_{\max}]$, δ_{ij} – символ Кронекера. Из данного условия (5) ортогональности базисных функций могут быть найдены коэффициенты разложения w_q^{kl} и x_q^{kl} :

$$\begin{aligned} w_q^{kl} &= \int_0^{r_{\max}} f_{kl}(r) \psi_q(r) dr, \\ x_q^{kl} &= \int_0^{r_{\max}} n_{kl}(r) \psi_q(r) dr, \end{aligned} \quad (6)$$

Таким образом, функционал E можно записать в следующем виде:

$$E(n(r)) = \sum_{k=1}^{M_1} \sum_{l=1}^{M_2} \sum_{pq}^{\infty} w_q^{kl} x_p^{kl} \int_0^{r_{\max}} \psi_q(r) \psi_p(r) \Omega(r) dr. \quad (7)$$

Учитывая условие ортогональности (5) и ограничиваясь порядком разложения Q , получаем приближенное выражение скорингового функционала:

$$E(n(r)) \approx \sum_{k=1}^{M_1} \sum_{l=1}^{M_2} \sum_{q=0}^Q w_q^{kl} x_q^{kl} = \langle \mathbf{w}, \mathbf{x} \rangle, \quad (8)$$

$$\mathbf{w}, \mathbf{x} \in \mathbb{R}^{Q \times M_1 \times M_2}.$$

Неизвестный вектор \mathbf{w} будем называть *скоринговым вектором*, а вектор \mathbf{x} – *структурным вектором*. Структурный вектор известен для решения задачи: его можно получить из данных. Для оценки энергии связывания в работе [7] использовался порядок разложения $Q = 10$, и рассматривались $M_1 = 48$ типов атомов.

3 Постановка задачи

Пусть $\{C_{ij}\}_{i=1}^P$ – комплексы белков и лигандов. При $j = 0$ они находятся в нативных позах, при $j = 1 \dots D$ – в ненативных. Задача заключается в том, чтобы найти скоринговую функцию E , который удовлетворяет неравенствам:

$$\begin{aligned} E(C_{i0}) &< E(C_{ij}) \\ \forall i &\in 1, \dots, P, \\ \forall j &\in 1, \dots, D. \end{aligned} \quad (9)$$

В модели взаимодействия, описанной в [1], эта функция задаётся скоринговым вектором \mathbf{w} . Поэтому неравенство выше может быть преобразовано в систему неравенств:

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w} \rangle &< \langle \mathbf{x}_{ij}, \mathbf{w} \rangle, \\ \langle \mathbf{x}_{ij} - \mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w} \rangle &> 0, \\ \forall i &= 1, \dots, P, \\ \forall j &= 1, \dots, D. \end{aligned} \quad (10)$$

где \mathbf{x}_{ij} – структурные вектора.

Чтобы гарантировать единственность решения, а также решать задачу в случае линейной неразделимости выборки, приведём её к виду задачи квадратичной оптимизации с мягким зазором:

$$\begin{aligned} \underset{\mathbf{w}, b_i, \xi_{ij}}{\text{minimize:}} \quad & \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} \\ \text{subject to:} \quad & y_{ij} [\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_{ij} \rangle - b_i] - 1 + \xi_{ij} \geq 0, \\ & \xi_{ij} \geq 0, \\ & i \in \{1, \dots, P\}, \\ & j \in \{0, \dots, D\}, \end{aligned} \quad (11)$$

где \mathbf{w} , b_i и переменные невязки ξ_{ij} – оптимизируемые параметры модели, $y_{i0} = 1$ для нативной позы и $y_{ij} = -1$, $j \in \{1, \dots, D\}$, для ненативной, а C – некоторый коэффициент регуляризации.

Таким образом, решив оптимизационную задачу, решаем и задачу классификации.

Кроме того, есть другая постановка этой задачи – задача регрессии, т.е. предсказания значения свободной энергии связывания белка с лигандом:

$$\begin{aligned} \underset{\mathbf{w}}{\text{minimize:}} \quad & \sum_i [\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_{i0} \rangle - s_i]^2 + \alpha \|\mathbf{w}\|^2, \\ & i \in \{1, \dots, P\}, \end{aligned} \quad (12)$$

где s_i – экспериментально полученное значение энергии связывания i -го нативного соединения, α – коэффициент регуляризации для ridge-регрессии.

Объединение этих методов заключается в сложении функций потерь классификации и регрессии:

$$\begin{aligned} \underset{\mathbf{w}, b_i, \xi_{ij}}{\text{minimize:}} \quad & \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} + C_r \sum_i f(\mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w}, s_i) \\ \text{subject to:} \quad & y_{ij} [\langle \mathbf{w}, \mathbf{x}_{ij} \rangle - b_i] - 1 + \xi_{ij} \geq 0, \\ & \xi_{ij} \geq 0, \\ & i \in \{1, \dots, P\}, \\ & j \in \{0, \dots, D\}, \end{aligned} \quad (13)$$

где $f(\mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w}, s_i)$ – MSE, C_r – коэффициент регуляризации для функции потерь регрессии.

4 Теоретическая часть

С помощью замены переменных сведем два квадратичных слагаемых в целевой функции из задачи (13) к одному.

Функция потерь регрессии MSE для одного комплекса выражается формулой:

$$f(\mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w}, s_i) = (\langle \mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w} \rangle - s_i)^2. \quad (14)$$

Тогда для выборки $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_{10}, \dots, \mathbf{x}_{P0})^T$, состоящей из нативных конфигураций, и целевого вектора $\mathbf{s} = (s_1, \dots, s_P)^T$ квадратичные слагаемые целевой функции из задачи (13) принимают вид:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C_r \sum_i f(\mathbf{x}_{i0}, \mathbf{w}, s_i) &= \frac{1}{2} \mathbf{w}^T \mathbf{w} + C_r \|\mathbf{X} \mathbf{w} - \mathbf{s}\|^2 = \\ &= \frac{1}{2} \mathbf{w}^T \mathbf{w} + C_r \mathbf{w}^T \mathbf{X}^T \mathbf{X} \mathbf{w} - 2C_r \mathbf{w}^T \mathbf{X}^T \mathbf{s} + C_r \mathbf{s}^T \mathbf{s} = \\ &= \frac{1}{2} \mathbf{w}^T (\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}) \mathbf{w} - 2C_r \mathbf{w}^T \mathbf{X}^T \mathbf{s} + C_r \mathbf{s}^T \mathbf{s} = \\ &= \frac{1}{2} \left\| [\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}]^{\frac{1}{2}} \mathbf{w} \right\|^2 - 2C_r \left(\mathbf{w}^T [\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}]^{\frac{1}{2}} \right) \left([\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}]^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X}^T \mathbf{s} \right) + C_r \mathbf{s}^T \mathbf{s} = \\ &= \left([\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}]^{\frac{1}{2}} \mathbf{w} - C_r [\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}]^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X}^T \mathbf{s} \right)^2 + C_r \mathbf{s}^T \mathbf{s} - C_r^2 \left\| [\mathbf{I} + 2C_r \mathbf{X}^T \mathbf{X}]^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X}^T \mathbf{s} \right\|^2. \end{aligned}$$

Введем замену переменных:

$$\begin{aligned}\mathbf{w}' &= \mathbf{A}\mathbf{w} - \mathbf{B}, \text{ где} \\ \mathbf{A} &= [\mathbf{I} + 2C_r\mathbf{X}^T\mathbf{X}]^{\frac{1}{2}}, \\ \mathbf{B} &= C_r \left[\frac{1}{2}\mathbf{I} + C_r\mathbf{X}^T\mathbf{X} \right]^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X}^T\mathbf{s}.\end{aligned}\tag{15}$$

Тогда, учитывая, что

$$C_r\mathbf{s}^T\mathbf{s} - C_r^2 \left\| \left[\frac{1}{2}\mathbf{I} + C_r\mathbf{X}^T\mathbf{X} \right]^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X}^T\mathbf{s} \right\|^2 = \text{const},$$

задача оптимизации принимает вид:

$$\begin{aligned}\text{minimize: } & \frac{1}{2}\|\mathbf{w}'\|^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} \\ \text{subject to: } & y_{ij}[(\mathbf{A}^{-1}(\mathbf{w}' + \mathbf{B}))^T \mathbf{x}_{ij} - b_i] - 1 + \xi_{ij} \geq 0, \\ & \xi_{ij} \geq 0, \\ & i \in \{1, \dots, P\}, \\ & j \in \{0, \dots, D\}.\end{aligned}\tag{16}$$

Введем обозначение:

$$\hat{\mathbf{X}} = (\mathbf{A}^{-1})^T \mathbf{X}.\tag{17}$$

Найдём двойственную задачу:

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(\mathbf{w}', \mathbf{b}, \xi, \lambda, r) &= \frac{1}{2}\|\mathbf{w}'\|^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} - \sum_{ij} \lambda_{ij} (y_{ij}[\langle \mathbf{A}^{-1}(\mathbf{w}' + \mathbf{B}), \mathbf{x}_{ij} \rangle - b_i] - 1 + \xi_{ij}) - \sum_{ij} r_{ij} \xi_{ij} \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \mathbf{w}'} &= \mathbf{w}' - \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \langle \mathbf{A}^{-1}(\mathbf{w}' + \mathbf{B}), \mathbf{x}_{ij} \rangle'_{\mathbf{w}'} = 0 \rightarrow \mathbf{w}' = \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}_{ij} \\ \forall i, \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial b_i} &= \sum_j \lambda_{ij} y_{ij} = 0 \\ \forall(i, j), \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \xi_{ij}} &= C - \lambda_{ij} - r_{ij} = 0 \rightarrow \lambda_{ij} + r_{ij} = C\end{aligned}\tag{18}$$

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(\lambda, r) &= \frac{1}{2} \langle \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}_{ij}, \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}_{ij} \rangle + C \sum_{ij} \xi_{ij} - \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \langle \mathbf{A}^{-1} \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}_{ij}, \mathbf{x}_{ij} \rangle - \\ &- \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \langle \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B}, \mathbf{x}_{ij} \rangle + \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} b_i + \sum_{ij} \lambda_{ij} - \sum_{ij} \lambda_{ij} \xi_{ij} - \sum_{ij} r_{ij} \xi_{ij} = \\ &= \frac{1}{2} \sum_{ij} \sum_{pq} \lambda_{ij} \lambda_{pq} y_{ij} y_{pq} \langle \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}_{ij}, \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}_{pq} \rangle + \sum_{ij} \xi_{ij} (C - \lambda_{ij} - r_{ij}) - \sum_{ij} \sum_{pq} \lambda_{ij} \lambda_{pq} y_{ij} y_{pq} \langle \mathbf{A}^{-2} \mathbf{x}_{ij}, \mathbf{x}_{pq} \rangle - \\ &- \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \langle \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B}, \mathbf{x}_{ij} \rangle + \sum_i b_i \sum_j \lambda_{ij} y_{ij} + \sum_{ij} \lambda_{ij}\end{aligned}\tag{19}$$

1. $\sum_{ij} \xi_{ij}(C - \lambda_{ij} - r_{ij}) = 0$ из ограничений;
2. $\sum_i b_i \sum_j \lambda_{ij} y_{ij} = 0$ из ограничений;
3. $\langle \mathbf{A}^{-2} \mathbf{x}, \mathbf{x} \rangle = \langle \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}, \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x} \rangle$, т.к. $\mathbf{x}^\top \mathbf{A}^{-2} \mathbf{x} = \mathbf{x}^\top \mathbf{A}^{-1} \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x} = (\mathbf{A}^{-1} \mathbf{x})^\top \mathbf{A}^{-1} \mathbf{x}$
 \rightarrow введём обозначение: $\widehat{\mathbf{X}} = (\mathbf{A}^{-1})^\top \mathbf{X} = \mathbf{A}^{-1} \mathbf{X}$, т.к. \mathbf{A} симметрична.

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}(\lambda) &= -\frac{1}{2} \sum_{ij} \sum_{pq} \lambda_{ij} \lambda_{pq} y_{ij} y_{pq} \langle \widehat{\mathbf{x}}_{ij}, \widehat{\mathbf{x}}_{pq} \rangle - \sum_{ij} \lambda_{ij} y_{ij} \langle \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B}, \mathbf{x}_{ij} \rangle + \sum_{ij} \lambda_{ij} = \\
&= -\frac{1}{2} \sum_{ij} \sum_{pq} \lambda_{ij} \lambda_{pq} y_{ij} y_{pq} \langle \widehat{\mathbf{x}}_{ij}, \widehat{\mathbf{x}}_{pq} \rangle + \sum_{ij} \lambda_{ij} (1 - y_{ij} \langle \mathbf{B}, \widehat{\mathbf{x}}_{ij} \rangle)
\end{aligned} \tag{20}$$

Двойственная задача: $\arg \max_{\lambda} \mathcal{L}(\lambda)$

Значит, исходная задача по теореме Каруша-Куна-Таккера эквивалентна двойственной:

$$\begin{aligned}
\text{minimize:} \quad & \frac{1}{2} \sum_{(i,j),(p,q)} \lambda_{ij} \lambda_{pq} y_{ij} y_{pq} \langle \widehat{\mathbf{x}}_{ij}, \widehat{\mathbf{x}}_{pq} \rangle + \sum_{ij} \lambda_{ij} (y_{ij} \langle \mathbf{B}, \widehat{\mathbf{x}}_{ij} \rangle - 1) \\
\text{subject to:} \quad & 0 \leq \lambda_{ij} \leq C, \\
& \forall i, \sum_j \lambda_{ij} y_{ij} = 0 \\
& i \in \{1, \dots, P\}, \\
& j \in \{0, \dots, D\}.
\end{aligned} \tag{21}$$

5 Эксперимент

6 Заключение

ЛитератураReferences

- [1] Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". *Current Opinion in Structural Biology*. 6 (3): 402–6.
- [2] Maria Kadukova, Sergei Grudinin. **Convex-PL: a novel knowledge-based potential for protein-ligand interactions deduced from structural databases using convex optimization**. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, October 2017, Volume 31, Issue 10, pp 943–958.
- [3] Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, and Meng Cui. **Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery**. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2011 Jun 1; 7(2): 146–157.
- [4] S.P. Boyd and L. Vandenberghe. **Convex optimization**. Cambridge Univ Press, 2004.
- [5] V. Vapnik. **The nature of statistical learning theory**. Springer, 2000.
- [6] Maria Kadukova and Sergei Grudinin. **Docking of small molecules to farnesoid X receptors using AutoDock Vina with the Convex-PL potential : lessons learned from D3R Grand Challenge 2**. *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2017.
- [7] Sergei Grudinin, Maria Kadukova, Andreas Eisenbarth, Simon Marillet, Frédéric Cazals. **Predicting binding poses and affinities for protein-ligand complexes in the 2015 D3R Grand Challenge using a physical model with a statistical parameter estimation**. *J Comput Aided Mol Des*. 2016 Sep;30(9):791-804. Epub 2016 Oct 7.

- [8] D. Barber. **Bayesian reasoning and machine learning**. Cambridge University Press, Cambridge, 2012.
- [9] Kevin Vu, John Snyder, Li Li, Matthias Rupp, Brandon F. Chen, Tarek Khelif, Klaus-Robert Müller, Kieron Burke. **Understanding Kernel Ridge Regression: Common behaviors from simple functions to density functionals**.
- [10] Press, WH; Teukolsky, SA; Vetterling, WT; Flannery, BP (2007). **"Section 19.5. Linear Regularization Methods"**. **Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing (3rd ed.)**. New York: Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-88068-8.
- [11] Sheng-You Huang and Xiaoqin Zou. **An iterative knowledge-based scoring function for protein–protein recognition**. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, 72(2):557–579, 2008.
- [12] Gwo-Yu Chuang, Dima Kozakov, Ryan Brenke, Stephen R Comeau, and Sandor Vajda. **Dars (decoys as the reference state) potentials for protein-protein docking**. *Biophys. J.*, 95(9):4217–4227, 2008.
- [13] Vladimir N Maiorov and Gordon M Grippen. **Contact potential that recognizes the correct folding of globular proteins**. *J. Mol. Biol.*, 227(3):876–888, 1992.
- [14] Jian Qiu and Ron Elber. **Atomically detailed potentials to recognize native and approximate protein structures**. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, 61(1):44–55, 2005.
- [15] Dror Tobi and Ivet Bahar. **Optimal design of protein docking potentials: Efficiency and limitations**. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, 62(4):970–981, 2006.
- [16] Myong-Ho Chae, Florian Krull, Stephan Lorenzen, and Ernst-Walter Knapp. **Predicting protein complex geometries with a neural network**. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.*, 78(4):1026–1039, 2010.