Решение задачи оптимизации, сочетающей классификацию и регрессию, в применении к молекулярному докингу

Антон Юрьевич Бишук

Московский физико-технический институт

Курс: Моя первая научная статья/Группа 774, весна 2020
Консультанты: Сергей Грудинин, Мария Кадукова

Цель исследования

Цель работы

Определение свободной энергии связывания для комплексов «белок-лиганд», которая наилучшим образом предсказывает нативные конформации и при этом имеет высокую корреляцию с энергией связывания, полученной экспериментально.

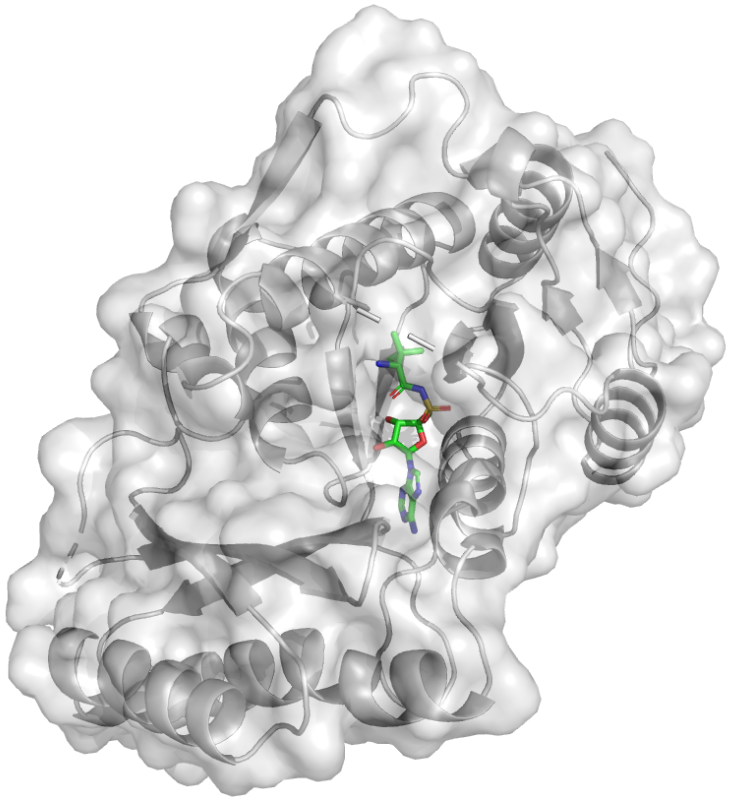
Существующие проблемы

- В силу высокой размерности признакового пространства, задача является вычислительно сложной;
- Существующие решения поиска нативных конформаций зачастую плохо предсказывают энергию связывания.

Способ решения

Объединение существующих методов классификации конформаций и регрессии в одну оптимизационную задачу.

Постановка задачи: основные термины и понятия



Комплекс «белок-лиганд»

- Белок (лиганд) – набор точек в 3D, каждой из которых соответствует число – химический тип атома. граф, вершины которого соответствуют атомам, а ребра – ковалентным связям между ними;
- Комплекс – система из точек белка и лиганда;
- Конформация – взаимное расположение белка и лиганда.

Постановка задачи: модель взаимодействия

Пусть имеется M_1 типов атомов белка и M_2 типов атомов лиганда. Возьмем в качестве скорингового функционала свободную энергию связывания E с рядом предположений (она определяется только взаимодействиями между парами атомов рассматриваемого комплекса, зависит только от распределения расстояний между взаимодействующими атомами, является линейным). Тогда функционал имеет следующий вид:

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

- $n^{kl}(r) = \sum_{i,j} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{(r-r_{ij})^2}{2\sigma^2}\right]$
- $f^{kl}(r)$ – неизвестные функции взаимодействия между атомами типов k и l.

После разложения функций $n^{kl}(r)$ и $f^{kl}(r)$ по полиномиальному базису, $E(n(r))$ принимает вид:

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

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

- Q – порядок разложения; $\mathbf{w}$, $\mathbf{x}$–*скоринговый* и *структурный* вектора.

Постановка оптимизационной задачи

Дано

Множество троек $\{\mathbf{x}, y_i, s_i\}_i^N$, где $\mathbf{x}$ – структурный вектор,
$y_i \in \{-1, 1\}$ – поза i-го комплекса (нативной конформации соответствует значение $y_i = 1$, ненативной $y_i = -1$),
s_i – значение энергии связывания i-го комплекса.

Общий вид задачи оптимизации

$$\begin{aligned} \underset{\mathbf{w}, b_i, \xi_i}{\text{Minimize:}} \quad & \tfrac{1}{2}\mathbf{w}^T\mathbf{w} + C\sum_i \xi_i + C_r \sum_i \overset{nat}{f}(\mathbf{X}_i, \mathbf{w}, s_i), \\ & y_i[\mathbf{w}^T\mathbf{X}_i - b_j] - 1 + \xi_i \geq 0, \\ \text{Subject to:} \quad & \xi_i \geq 0. \end{aligned}$$

- $\overset{nat}{f}(\mathbf{X}_i, \mathbf{w}, s_i)$ – функция потерь регрессии,
- C_r, C – коэффициент регуляризации для функции потерь регрессии и классификации соответственно.

Постановка задачи: подробности

Взяв в качестве функции потерь $f(\overset{nat}{\mathbf{X}}_i, \mathbf{w}, s_i) = (\langle \overset{nat}{\mathbf{X}}_i, w \rangle - s_i)^2$ и упростив выражение, введем замену переменных: $\mathbf{w}' = \mathbf{A}\mathbf{w} - \mathbf{d}$,

$$\mathbf{A} = \left[\mathbf{I} + 2C_r \overset{nat}{\mathbf{X}}^T \overset{nat}{\mathbf{X}}\right]^{\frac{1}{2}}, \qquad \mathbf{d} = 2C_r \left[\mathbf{I} + 2C_r \overset{nat}{\mathbf{X}}^T \overset{nat}{\mathbf{X}}\right]^{-\frac{1}{2}} \overset{nat}{\mathbf{X}}^T \mathbf{s}.$$

Задача оптимизации примет вид

$$\begin{aligned} \underset{\mathbf{w}, b_i, \xi_i}{\text{Minimize:}} \quad & \tfrac{1}{2}\|\mathbf{w}'\|^2 + C\sum_i \xi_i, \\ & y_i[(\mathbf{A}^{-1}(\mathbf{w}' + \mathbf{d}))^T \mathbf{X}_i - b_j] - 1 + \xi_i \geq 0, \\ \text{Subject to:} \quad & \xi_i \geq 0. \end{aligned}$$

Двойственная задача

$$\underset{\lambda_i}{\text{Minimize:}} \quad \frac{1}{2}\sum_{(i,j)=1}^{\mathrm{P}\cdot\mathrm{D}} \lambda_i \lambda_j y_i y_j \langle \widehat{\mathbf{X}}_i, \widehat{\mathbf{X}}_j \rangle + \sum_{i=1}^{\mathrm{P}\cdot\mathrm{D}} \lambda_i \left(y_i \langle \mathbf{d}, \widehat{\mathbf{X}}_i \rangle - 1 \right),$$

$$\text{Subject to:} \quad 0 \leq \lambda_i \leq C, \ \sum_{j=1}^{D} \lambda_{k+j} y_{k+j} = 0, \ k \in \{0, \mathrm{D}, 2\mathrm{D}, \ldots, \mathrm{D}(\mathrm{P}-1)\}.$$

Вычислительный эксперимент: данные

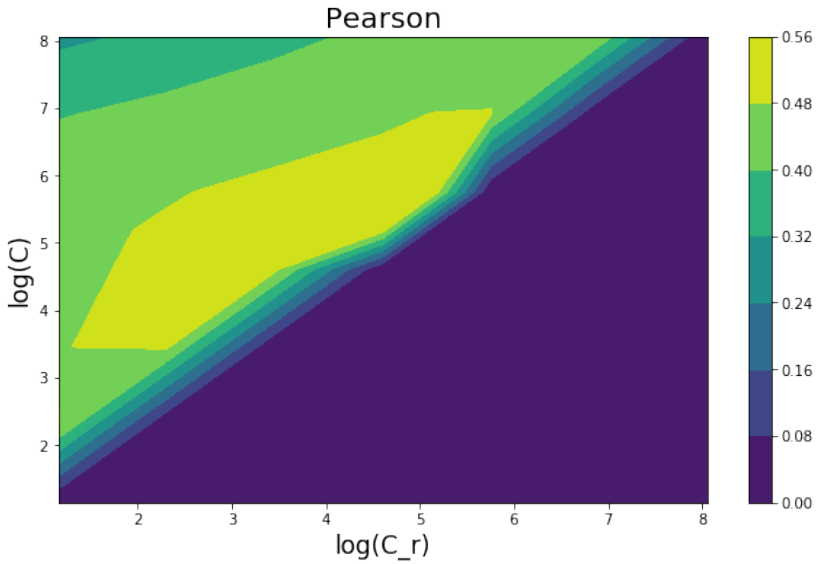
Данные представляют из себя размеченную матрицу признаков для 12,000 комплексов белков с лигандами, для каждого из которых известна одна нативная и 18 ненативных конформаций.

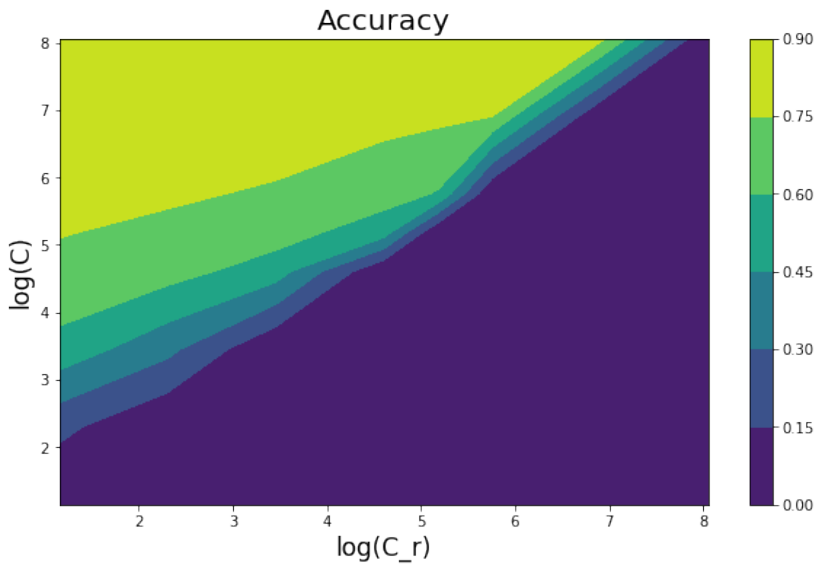
- **Данные для бинарной классификации:**
  - Основными признаками объектов являются гистограммы распределений расстояний между парами атомов белка и лиганда различных типов.
  - Так же в данных есть вектор меток $\mathbf{y}$, у которого на месте нативной конформации стоит 1, а на месте ненативной конформации -1.
- **Данные для регрессии:**
  - Дополнительные 379 признаков мы используем для учета взаимодействий комплексов с растворителем, а так же энтропийных потерь из-за ограничения подвижности лиганда.
  - Для каждого из представленных комплексов известно значение величины, которую можно интерпретировать как энергию связывания.

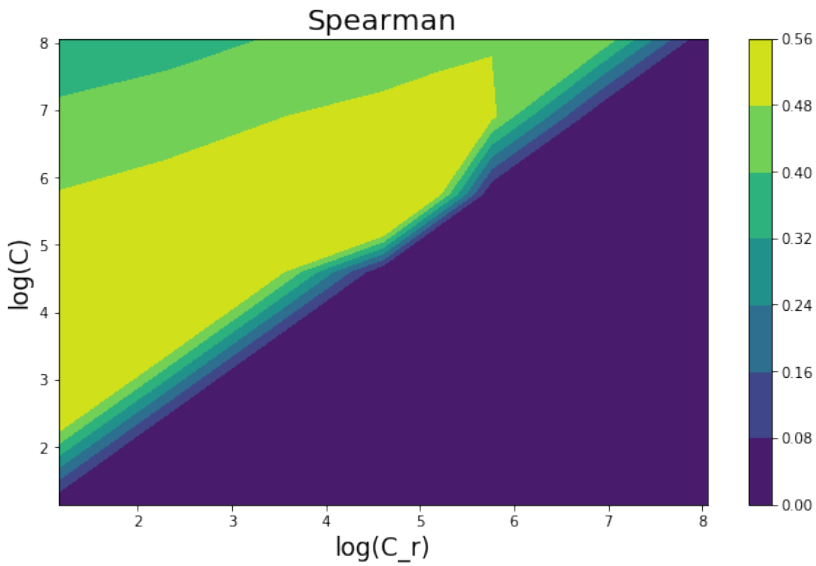
Вычислительный эксперимент: план работы

- Признак, отвечающий за подвижность атома, одинаковый для всех конформаций одного комплекса, поэтому первым делом необходимо проверить, что его добавление не ухудшает классификацию;
- Проверить работу алгоритма, если использовать все имеющиеся признаки;
- Провести подбор оптимальных параметров модели на кросс-валидации;
- Провести тесты на докинг-тестах из бенчмарка CASF.

Вычислительный эксперимент: нахождение оптимальных параметров на сетке







На графиках представлены карты глубины, по осям которых расположены параметры модели, а глубина характеризует важные метрики. Лучше всего подойдут параметры из пересечения наибольших глубин. На первых этапах лучшими параметрами оказались $C_r = 1000, C = 178$ при которых $accuracy = 0.778$, $spearman = 0.504$, $pearson = 0.481$.

Заключение

На данный момент:

- Сформулирована оптимизационная задача;
- Проведен эксперимент на выборке, включающей в себя 1000 комплексов;
- Произведен грубый подбор оптимальных параметров, но уже получены результаты, превосходящие результаты других алгоритмов, которые не используют функции потерь регрессии.

Предстоит:

- Произвести отбор признаков на основе физической значимости и математической важности для модели;
- Проведен эксперимент докинг-тестах;
- Оценить необходимые ресурсы для того, чтобы обучить модель на всех данных;
- Подобрать более оптимальные параметры путем уменьшения шага солвера и сетки.