Формулировка и решение задачи оптимизации, сочетающей классификацию и регрессию, для оценки энергии связывания белка и маленьких молекул

Илья Игашов

Московский физико-технический институт

Курс: Численные методы обучения по прецедентам (практика, В.В. Стрижов)
Группа 594, весна 2018
Консультанты: Сергей Грудинин, Мария Кадукова

Цели исследования

Цель работы

Определение нативных поз и предсказание свободной энергии связывания для комплексов "белок-лиганд" методами машинного обучения.

Проблемы

- Задача вычислительно сложная.
- Существующие методы не дают желаемого качества предсказаний.

Метод решения

Объединение существующих методов классификации и регрессии в одну оптимизационную задачу.

Существующие решения

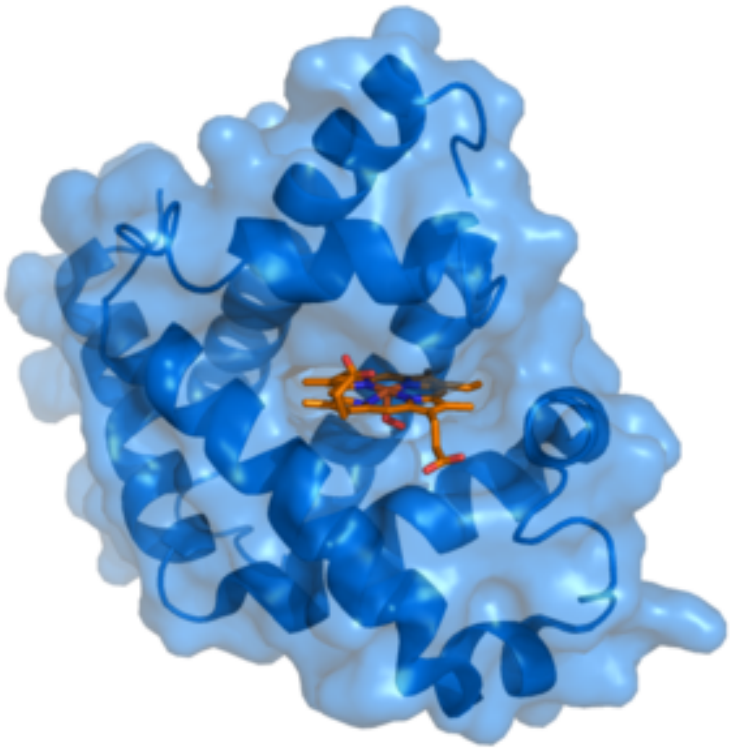
Молекулярный докинг и скоринговые функции

1. Lengauer T, Rarey M (Jun 1996). "Computational methods for biomolecular docking". Current Opinion in Structural Biology. 6 (3): 402–6
2. Xuan-Yu Meng, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, and Meng Cui.Molecular Docking: "A powerful approach for structure-based drug discovery"

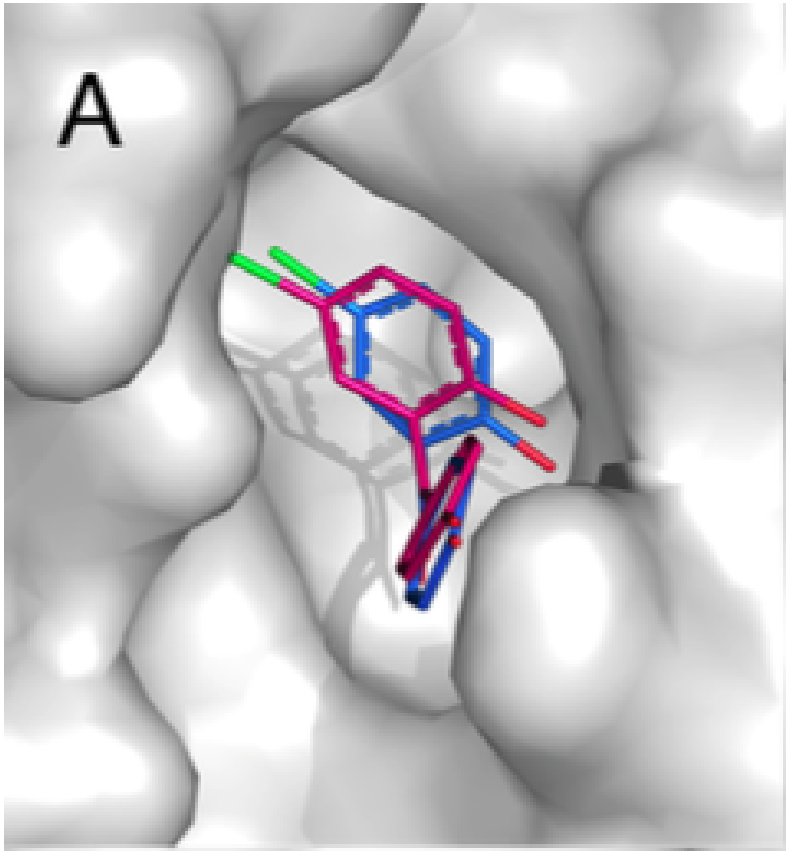
Convex-PL. Классификация и регрессия

1. Convex-PL: a novel knowledge-based potential for protein-ligand interactions deduced from structural databases using convex optimization. Maria Kadukova, Sergei Grudinin
2. Predicting binding poses and affinities for protein-ligand complexes in the 2015 D3R Grand Challenge using a physical model with a statistical parameter estimation. Sergei Grudinin, Maria Kadukova, Andreas Eisenbarth, Simon Marillet, Frédéric Cazals

Постановка задачи: модель ваимодействий



(a) Комплекс "белок-лиганд"



(b) Сайт связывания лиганда с белком

Постановка задачи: модель ваимодействий

- M_1 типов атомов лигандов
- M_2 типов атомов белков
- Нативной позе соответствует минимум энергии связывания
- Целевая функция:

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

- Численные плотности распределений пар атомов по расстоянию между ними:

$$n^{kl}(r) = \sum_{i,j} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(r-r_{ij})^2}{2\sigma^2}}$$

- $f^{kl}(r)$ – неизвестные "скоринговые потенциалы"
- После разложения функций $n^{kl}(r)$ и $f^{kl}(r)$ по полиномиальному базису $E(n(r))$ принимает вид:

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

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

Постановка задачи: оптимизационная задача

Дано

Множество троек $(\mathbf{x}, y_i, s_i),\ i = 1, \ldots, N$, где $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{Q \times M_1 \times M_2}$ – структурный вектор (вектор признаков i-го комплекса), $y_i \in \{-1, 1\}$ – поза i-го комплекса (нативная или ненативная), s_i – значение энергии связывания i-го комплекса.

Задача оптимизации

$$\underset{\mathbf{w}, \xi_i}{\text{minimize:}} \quad \frac{1}{2}\|\mathbf{w}\|^2 + \sum_i C_i \xi_i + C_r \sum_i f(\mathbf{x}_i, \mathbf{w}, s_i)$$

$$\text{subject to:} \quad y_i(\mathbf{w}, \mathbf{x}_i) - 1 + \xi_i \geq 0,$$

$$\xi_i \geq 0,$$

где ξ_i – оптимизируемые параметры модели, $f(\mathbf{x}_i, \mathbf{w}, s_i)$ – некоторая функция потерь регрессии (Mean Square Error), $C_i,\ C_r$ – коэффициенты регуляризации.

Постановка задачи: уточнения

- Функцию потерь классификации "hinge-loss" заменим на "log-loss":

$$V(\hat{\mathbf{w}}, \hat{\mathbf{x}}_i, y_i) = \frac{1}{\ln 2} \ln\left(1 + e^{-y_i \hat{\mathbf{w}}^T \hat{\mathbf{x}}_i}\right)$$

- Введем замену переменных:

$$\mathbf{w}' = \mathbf{A}\mathbf{w} - \mathbf{B},$$

$$\mathbf{A} = \left[\frac{1}{2}\mathbf{I} + C_r \mathbf{X}\mathbf{X}^T\right]^{\frac{1}{2}},$$

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

Задача оптимизации

$$\underset{\mathbf{w}'}{\text{minimize:}} \quad \|\mathbf{w}'\|^2 + \sum_i C_i \ln\left(1 + \exp\left\{-y_i \left[\mathbf{A}^{-1}\left(\mathbf{w}' + \mathbf{B}\right)\right]^T \mathbf{x}_i\right\}\right)$$

Эксперимент: данные

- База PDBBind: содержит экспериментально определенные комплексы белков и лигандов и соответствующие им измеренные значения энергии связывания.
- "General dataset" содержит 14,620 комплексов белков и лигандов, их позы, а также значения энергии связывания данных комплексов.
- "Refined dataset" содержит отобранные из "general" данные лучшего качества.
- Для каждого комплекса в базе представлены:
  - 19 конформаций (1 нативная и 18 ненативных),
  - 23 типа белковых атомов и 40 типов атомов лигандов,
  - Значение свободной энергии связывания для нативной позы.

Эксперимент: план работы

- ✓ Прочитать и подготовить данные.
- ✓ Произвести замену переменных.
- ✓ Подать данные на вход солверу (на данный момент работаем с `scipy.optimize.minimize`).
- Получить результаты, оценить качество предсказаний с помощью коэффициента корреляции (для значений свободной энергии).
- Подобрать оптимальные значения для коэффициетнов регуляризации.
- Вернуться к hinge-loss и провести эксперимент с этой функцией потерь.
- Возможно, перейти на более быстрый солвер (например, `CVXPY`).

Заключение

На данный момент:

- Сформулирована оптимизационная задача.
- Запущен базовый алгоритм.

Предстоит:

- Опимизировать вычисления.
- Получить осмысленные результаты.
- Поработать с параметрами модели и функциями потерь.