

## 学习药物化学的分子表征

## 微型透视

Kangway V. Chuang、Laura M. Gunsalus 和 Michael J. Keiser\*

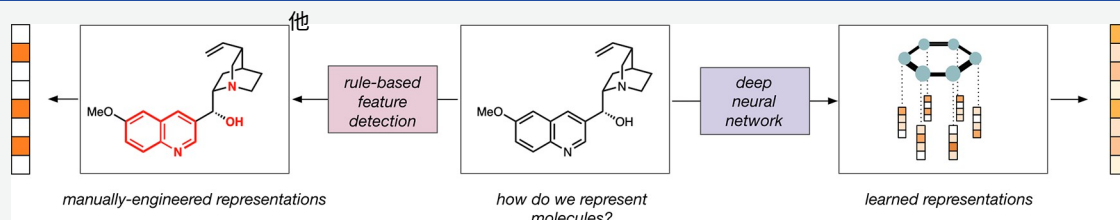
引用此文: *J. Med. Chem.* 2020, 63, 8705-8722

在线阅读

## 接入

## 衡量标准及其

## 文章建议



**摘要：**小分子特性和生物活性的精确建模和预测取决于对分子表征的关键选择。几十年来，信息学驱动的研究一直依赖于专家设计的分子描述符来建立定量的结构-活性和结构-性质关系，以促进药物发现。现在，深度学习的进步使得直接从数据中高效、紧凑地学习分子表征成为可能。在这篇综述中，我们将讨论分子深度学习的积极研究如何解决当前描述符和指纹的局限性，同时为化学信息学和虚拟筛选创造新的机遇。我们简要概述了表征在化学信息学中的作用、深度学习中的关键概念，并认为学习表征为改进小分子生物活性和性质的预测建模提供了一条出路。

## 1. 引言

1.1. 表征为何重要？从复杂的观察集合中学习关键模式的能力是人类智慧的一个核心方面。<sup>1</sup> 化学家专家利用这种能力来寻找小分子先导药物，并在治疗发现过程中优化类似药物的特性，<sup>2</sup> 其中错综复杂的化学和生物过程控制着小分子的相互作用。成功驾驭这一发现领域证明了人类在复杂模式识别方面的聪明才智，特别是在将分子结构与由此产生的生物功能联系起来方面。结构模式识别的一个经常被忽视但又不可分割的方面在于分子的表示方法。例如，图1显示了他汀类药物立普妥（Lipitor）以各种人类可理解的方式绘制而成。从图像上看，大多数有机化学教科书教授的是规范化键线符号（图1左），其中分子被描绘成一个化学图，每个未标记的顶点对应一个碳原子。<sup>4</sup> 这种视觉符号很容易说明分子的拓扑结构；然而，对于化学家来说，不同的方向和视角可能会遮蔽或揭示突出的模式。<sup>5</sup> 此

外，键线符号忽略了三维形状的重要方面（图1，中）和易变分子的相关构象动力学（图1，右）。

正如人类依赖清晰的表征来进行模式识别一样，有效的分子表征对于统计和机器学习也至关重要。<sup>6,7</sup> 数十年的药物发现

定量结构-活性关系 (QSAR) 研究<sup>8</sup> 和分子相似性分析<sup>2</sup> 表明, 准确的预测依赖于分子特征 (也称为分子描述符) 的选择。<sup>9-12</sup> 反过来, 计算化学家通常利用特定领域的专业知识和对观察数据背后因果因素的丰富工作知识来选择或设计这些描述符。在机器学习中, 这种手动发现和创建相关特征的过程被称为特征工程<sup>7</sup>。特征的选择对任何机

器学习管道都至关重要, 并直接影响到可使用的学习算法类型。为了说明这一概念, 请看图 2 中的玩具分类示例。现实世界中的大多数过程产生的数据都不是线性可分的;<sup>13</sup> 例如, 在图 2A 中找不到区分红色和蓝色类别的线性决策边界。领域专业知识和对产生观测数据的物理过程的理解可以激发简化学习的特征转换。在这个例子中, 从直角坐标转换到极坐标



ACS Publications

© 2020 美国化学学会

<https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00385>

于 2024 年 7 月 31 日 09:45:30 (世界协调时) 通过 180.110.180.116 下载。  
有关如何合法分享已发表文章的事项, 请参阅 <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>。

特刊: 药物发现中的人工智能

收到: 2020 年 3 月 5 日

出版日期 2020 年 5 月 4 日



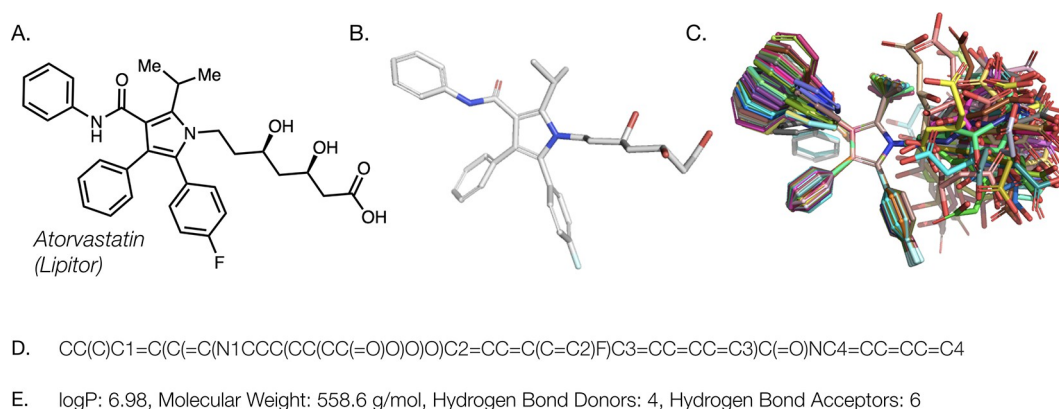


图 1. 常见的可视化、可由人类理解的分子表示法。(A) 常用的键线符号将分子表示为图形，每个顶点对应一个原子，每条边对应一个键。(B) 三维可视化表示。(C) 不同生成构象的对齐三维概览。(D) 典型的 SMILES 线条符号。(E) 计算的阿托伐他汀分子描述符示例。

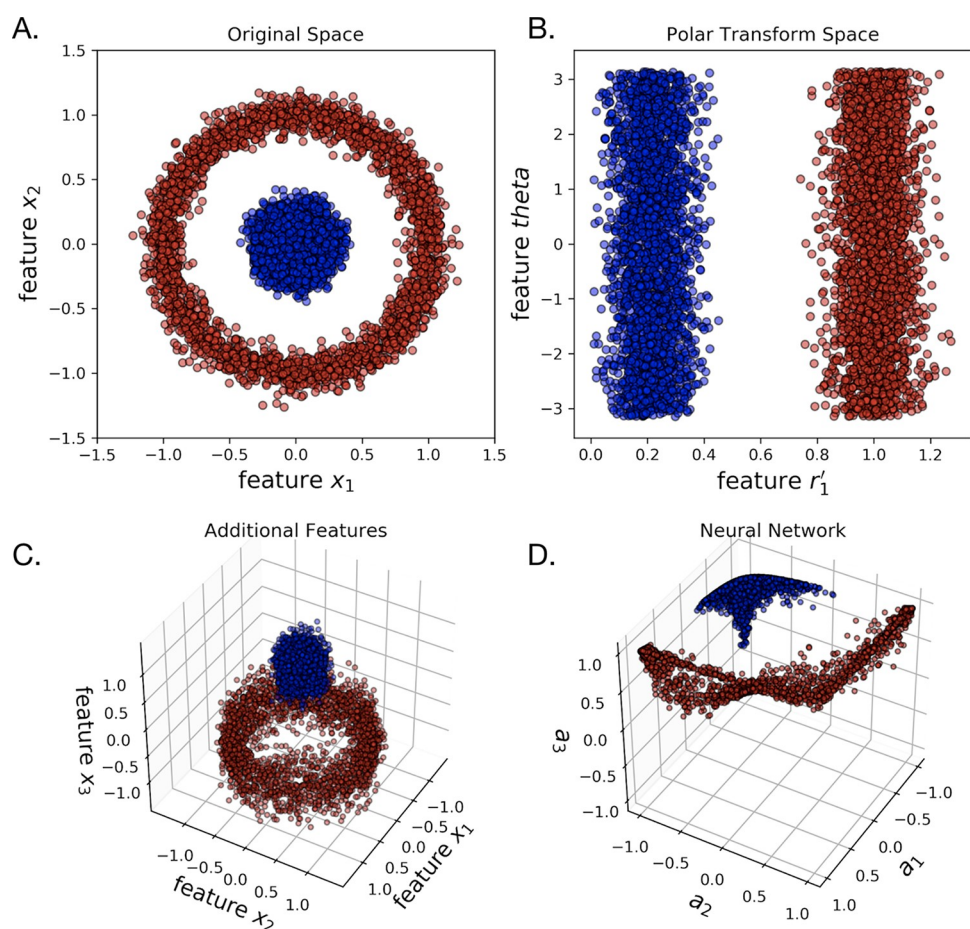


图 2 表征的选择在学习中起着关键作用。表征的选择在学习中起着关键作用。(A) 如图所示，红色和蓝色类别不可线性分离。(B) 领域知识可以应用新的方法来表示数据：在本例中，将数据简单转换为极坐标的结果是，红色和蓝色类别可通过线性判定边界区分开来。(C) 特征工程的目标是发现有助于区分类别的新特征。(D) 相反，神经网络会自动学习新的表示空间（这里是三个隐藏层神经元的激活<sub>i</sub>），从而找到线性判定边界。

坐标允许线性决策边界将两个类别区分开来（图 2B）。另外，添加新的相关特征也有助于在新的维度上区分类别（图 2C）。尽管这种方法在机器学习中不断取得

成功，但特征工程可能既困难又耗时。<sup>14</sup>此外，良好的

由于对观测数据和数据分布背后的因果因素知之甚少，因此在新的和未探索的系统中，先验特征本身就具有挑战性。

与特征工程相比，深度学习算法进行一种特征学习，也称为表征学习。<sup>6,15</sup>与依赖专家编码的特征相比

深度学习范式可直接从观察到的数据中学习紧凑而富有表现力的表征。<sup>16,17</sup>图2D展示了一个简单的神经网络如何自动学习新的可线性分离的内部表示,而无需额外的工程设计。<sup>18</sup>这一范式转变是计算机视觉和自然语言处理领域深度学习复兴的核心,目前深度神经网络在物体识别和情感分析方面已经取得了超人的性能<sup>17</sup>。在这篇综述中,我们将讨论这种范式如何提高基于配体的虚拟筛选的性能,同时开创分子机器学习的新研究方向。

1.2. 本次审查的范围。本次审查的重点是小分子生物活性和特性预测的表征学习。虽然我们一路上都在探讨一些关键的想法和概念,但关于机器学习和深度学习的深入教程超出了本综述的范围,我们将引导感兴趣的读者查阅专门的资源。<sup>15,19</sup>下面,我们将简要介绍分子表征(第2节)和深度学习(第3.1和3.2节),并将深度学习的创新与化学信息学和相似性分析的概念联系起来(第3.3节)。然后,我们将从技术角度详细讨论利用深度神经网络学习的表征如何为这一领域带来机遇和挑战(第4节)。

由于最近人们对机器学习和深度学习的兴趣导致化学和生物学领域的创新应用层出不穷,我们无法全面涵盖这一领域的所有相关工作。深度学习在基于蛋白质结构的方法(如对接)中的应用<sup>20-23</sup>以及计算电子和材料特性的方法<sup>24</sup>同样超出了本综述的范围,没有明确涵盖。因此,我们建议对化学信息学中机器学习的全面概述感兴趣的读者阅读、<sup>8,25,26</sup>药物化学、<sup>27,28</sup>和材料<sup>24,29</sup>研究的最新评论。

## 2. 我们需要新的分子表示法吗?

2.1. 分子表征简史。从亲脂性到三维几何,已有数千种实验和理论描述符被开发出来,用于药物发现过程中的化学信息学应用。<sup>10</sup>面对如此多的选择,该领域是否需要新的分子表征?现有的描述符各自编码不同的信息,没有任何一种描述符能在所有任务中普遍表现良好。例如,分子量或极性等实值描述符可能与沸点等性质有很好的相关性,但在结合等复杂的分子识别任务中可能会受到影响,因为在这些任务中,结构或几何方面提供了关键信息。选择特定的表示方法在很大程度上取决于其精确的应用,<sup>30</sup>研究人员通常必须评估多组描述符才能获得良好的预测性能。<sup>12</sup>

因此,大多数分子表征都针对特定用途进行了优化编

码。举个历史例子,早期的化学信息系统主要侧重于小分子信息的存储和检索,工作重点集中在紧凑而独特的分子表征上,以实现磁盘的高效存储和快速索引。广泛使用的简化输入行输入系统<sup>31</sup>(SMILES)和随后的国际化学标识符<sup>32</sup>(InChI)就是词汇表示法的两个例子,它们以标准化格式紧凑地存储分子图信息,以方便信息检索。同样,需要有效地



为快速搜索亚结构而查询不断增长的化学数据库，推动了基于密钥的比特串“指纹”的发展，每个比特表示不存在或存在某种分子特征或亚结构。

<sup>33,34</sup>这些“指纹”类似于数据检索中使用的布鲁姆（Bloom）过滤器<sup>35</sup>，是对分子特征进行比特比较的快速方法，可用于化学数据库的快速筛选和搜索。

新表征的发展也反映了研究趋势的变化和技术格局的演变。例如，20世纪80年代和90年代在结构-活性建模和分子相似性分析方面的不断努力促使人们创建了新的位串表示法，并对旧的位串表示法进行了重新优化。基于原子对的拓扑指纹<sup>36</sup>以及局部循环邻域<sup>37</sup>提供了更通用的表示方法，专门用于生物活性预测和相似性分析。<sup>2</sup>同样，对生物活性建模的不断推动也促使对分子访问系统（MACCS）键指纹进行了重新优化，该系统最初是根据专家编码的特征为亚结构搜索而设计的。<sup>38</sup>随着QSAR研究的不断深入，X射线晶体学结构的影响力与日俱增，再加上计算能力的提高，推动了捕捉三维结构和形状的表征和方法的设计。<sup>39</sup>基于几何距离的指纹识别<sup>40,41</sup>以及化学结构快速叠加（ROCS）等方法<sup>42</sup>，为利用空间信息进行三维-QSAR和形状相似性分析提供了新的机会，而这在以前是无法实现的。尽管最初有望将三维信息纳入分子指纹，但这些方法并没有对QSAR和机器学习方法产生重大影响，其效果往往比二维指纹方法要差。<sup>2,43</sup>分子的生物活性构象通常并不是先验已知的，而且在庞大的构象组合中只编码一个能量最低的构象可能会带来不必要的偏差。迄今为止，有效整合构象集合的表示方法尚未开发出来。

化学信息学应用继续紧密结合机器学习的规模越来越大，最近在化学合成中的应用也越来越多<sup>44-50</sup>和系统药理学中的应用<sup>51</sup>。这些大规模研究越来越需要能捕捉化学空间丰富多样性的通用分子表征；然而，最近的研究表明，现有的分子描述符在许多应用中表现力不足<sup>52</sup>。为了满足这一不断发展的研究领域的需求，我们预计必须开发新的分子表征。具体来说，深度学习领域的积极工作作为小分子的灵活表征学习开辟了一条大有可为的道路。下面，我们将深入探讨小分子深度学习的各个方面，并讨论该领

域的优势、机遇和局限性。

## 2.2. 什么是好的分子代表？

好的分子表征具有哪些特质？机器学习中的一个普遍直觉是，好的表征能让学习任务变得更容易，图2中的玩具示例就说明了这一概念。<sup>6,15</sup>同样的直觉也适用于分子，因为识别关键的结构特征对于揭示生物活性和性质关系至关重要：<sup>12</sup>一个好的分子表征会让随后的学习任务变得更容易。在设计分子表征时，有必要从实践和理论两方面进行考虑，其中包括原子与原子之间的不变性。

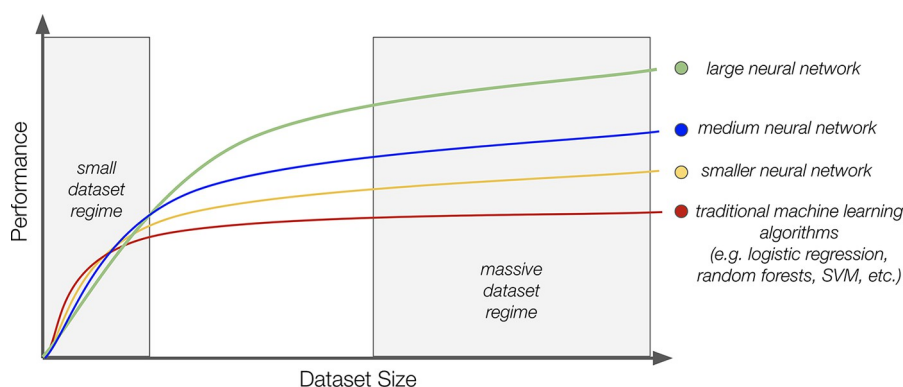


图 3 机器学习模型性能与数据集大小关系的概念图。在数据集较小的情况下，传统机器学习方法的性能往往优于神经网络。随着数据集规模的增加，神经网络的容量会越来越大，其性能也会超过其他方法。图表改编自 Ng.<sup>55</sup>

在此，我们将重点讨论用于分子学习任务的表征的几个重要方面<sup>10</sup>。在此，我们重点讨论用于分子学习任务的表征的几个基本方面。分子表征应具备以下条件。

**富有表现力。** 化学空间是广阔的，然而单原子对分子结构的扰动会导致理化性质和生物活性的巨大差异。例如，质子化状态和同分异构的细微差别会导致分子功能的急剧变化，这仍然是化学信息学的一个持续挑战。<sup>53</sup> 表征既要忠实地捕捉化学空间的丰富性和多样性，又要区分分子之间的细微差别。

**准。** 规模实验的成本限制了和化学数据集的多样性。为了确保模型能够学习到重要的模式而不是噪音，保持机器学习任务输入特征空间的简约性至关重要。正如爱因斯坦常说的：“一切都应尽可能简单，但不能更简单”。本着同样的精神，表征应该紧凑，并在不删除关键信息的情况下保持表达力。

**不变性。** 因为相同的分子输入应该要始终生成相同的输出，分子表征必须与原子编号等方面保持不变。其他类型的不变性可以通过限制可学习函数的空间来促进学习，从而更好地适应特定应用领域。例如，扩展连通性指纹（ECFP）等圆形指纹使用的内部参考框架仅编码结构拓扑，因此对旋转和分子保形不变<sup>37</sup>。因此，这些指纹在分子相似性分析中取得了广泛的成功，因为它们能提供足够的信息，而且计算和比较速度很快。<sup>2</sup>

**可解释。** 适用于机器学习的科学应用、确保模型的性能来自于学习相关模式，而不是利用混杂变量、实验噪音或其他可能的人工痕迹，这一点至关重要。可以追溯到结构解释的表征可以让人类专家评估模

型学习到的模式，并根据领域知识进行合理性检查。<sup>54</sup> 最重要的是，将这些可解释性研究整合到化学和生物发现中，对于机器学习在科学领域的持续发展非常必要。

过去几年,人们对神经网络用于药物发现的兴趣再度高涨,<sup>56</sup>导致该领域的专家们兴奋不已<sup>57</sup>,并对<sup>58</sup>。鉴于神经网络过去在药物发现方面取得的成功有限,一个重要的问题是深度学习是否非常适合小分子药物发现。<sup>59</sup>下面,我们将简要介绍神经网络的基本原理,以作为讨论的中心,提供神经网络在药物发现方面的背景,并将计算机视觉和自然语言处理方面的创新与现代小分子药物发现联系起来。虽然在应用领域和特定领域的挑战方面存在根本性的不同,但最近的跨领域创新预示着深度学习在药物化学领域令人兴奋的新研究方向。

### 3.1. 人工神经网络和深度学习。

人工神经网络(ANN)是一类受人脑生物网络启发的计算系统。<sup>19</sup>在最简单的情况下,浅层、全连接或前馈网络是一个有向计算图,由三层组成:输入层、单隐层和输出层(图4A)。每一层都有数量不等的计算单元,称为神经元,对输入数据进行非线性变换。从概念上讲,信息是按层传播的,因为每一层都会接收上一层的输出。深度神经网络或深度学习指的是拥有多个隐藏层的神经网络。总的来说,这些灵活的模型是通用的数学函数近似器,只要有足够数量的神经元和训练实例,就能学习任意复杂的函数。作为机器学习的一种,神经网络使用反向传播算法直接从数据中学习模型参数,这是一种基于梯度的计算图优化方法。<sup>60</sup>只要神经网络是端到端可微分的,即由平滑、连续的函数组成,反向传播算法就可以对其进行训练。通俗地说,训练好的模型指的是神经网络架构以及连接所有神经元的学习权重。

数十年的研究探索了各种架构,每种架构都适合不同的目的。除了由全连接层(等同于稠密层或无连接层)组成的标准前馈网络外,还针对不同领域和数据类型开发了递归、卷积和图卷积架构(图1)。



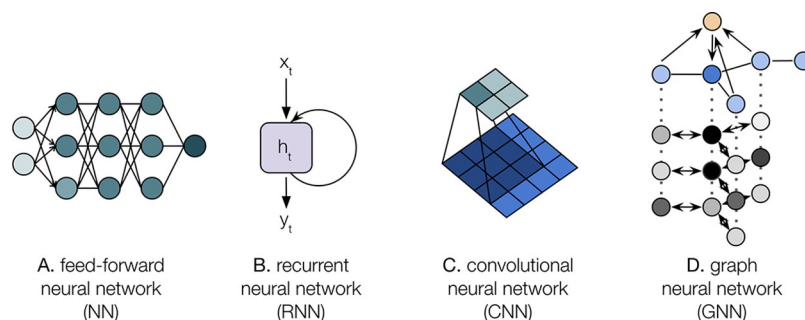


图 4.可扩展神经网络架构示意图。(A) 前馈网络在层与层之间完全连接。(B) 循环神经网络架构包括自循环,可处理包括文本在内的变长数据。(C) 卷积神经网络在规则的网格输入上运行,聚合局部空间信息,对图像数据特别有效。(D) 图神经网络是一个新兴的研究领域,可用于学习不规则和非结构化数据,如社交网络。

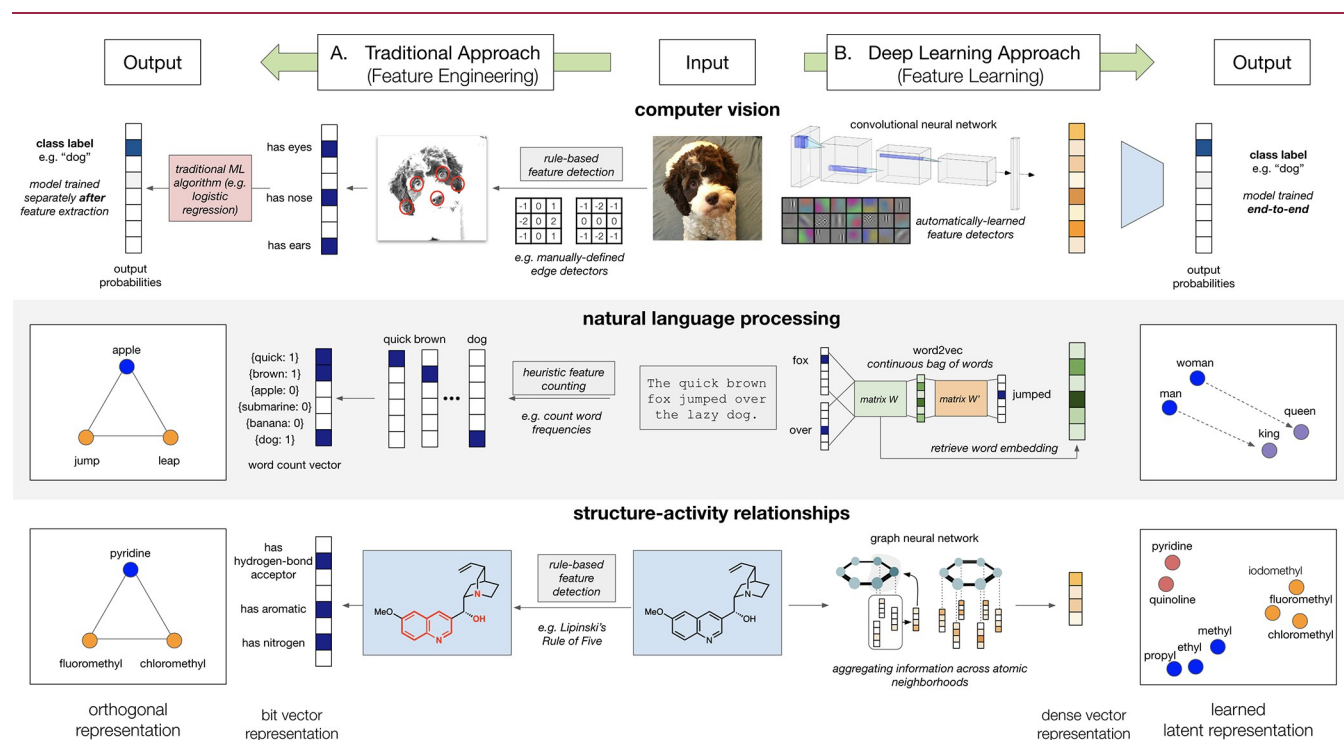


图 5捕捉重要相似性关系的特征工程与特征学习。(A) 计算机视觉、自然语言处理和化学信息学的传统方法使用硬编码特征提取器,无法捕捉输入之间的相似性。因此,相似对象在编码空间中可能相距甚远。(B) 深度学习方法可自动构建一个中间潜在空间,自然地捕捉有意义的关系。

4).门控递归单元<sup>61</sup>和长短时记忆单元(LSTM)<sup>62</sup>等递归神经网络(RNN)被广泛用于捕捉时间序列和文本等基于序列的数据中的时间依赖性。卷积神经网络(CNN)通过可学习滤波器捕捉局部空间关系,成为图像处理的标准<sup>15</sup>。图神经网络(GNN)可在社交网络等无序数据结构上运行,尤其适用于分子。<sup>63</sup>这些模块化单元使深度网络能够在广泛的数据和组合数据类型上运行,从而提供灵活的学习。

数据可用性的提高、算法的创新和计算硬件的进步推动了深度学习最近的爆炸式发展<sup>64</sup>。虽然神经网络已

经使用了几十年,但深度网络的训练难度很大,而且很容易过度拟合小数据集。<sup>65</sup>过去30年的技术和科学趋势迅速提高了深度学习的效率。

数据收集的速度、对 "大数据 "的推动以及开源数据集的可用性，都有助于缓解高度参数化网络的过度拟合问题(图3)。<sup>66</sup>从算法的角度来看，层数超过几层的网络往往存在梯度消失或爆炸的问题，从而阻碍了模型的有效学习。<sup>65</sup>新的初始化方案、<sup>65</sup> 神经元激活函数、<sup>67</sup> 和基于梯度的优化方法的开发<sup>68-70</sup>新的初始化方案、神经元激活函数、和基于梯度的优化方法的开发为模型训练带来了可观的改进，使研究人员能够高效地训练超深度网络。<sup>71</sup>最后，硬件创新和图形处理器（GPU）的普及为基于梯度的神经网络训练所需的快速并行矩阵计算提供了动力。<sup>64</sup>数据、算法和硬件方面的这些进步共同促成了深度网络训练和评估时间的大幅缩短以及可扩展性的提高。

3.2. QSAR 和药物发现中的神经网络。神经网络在 QSAR 和药物发现中的应用有着曲折的历史<sup>60</sup>。神经网络在药物化学中的首次应用可以追溯到近 50 年前使用感知器算法对含有二氧戊环的小分子进行分类<sup>72</sup>。尽管有了这个早期的例子，但直到 20 世纪 90 年代，QSAR 研究才开始广泛采用神经网络。在这之前的十年中，人们对并行分布式系统的兴趣激增，Rumelhart 等人重新发现并推广了用于高效训练的反向传播算法<sup>60</sup>。随着这一领域的研究以连接主义的形式重新引起人们的兴趣，其在工业和学术领域的 QSAR 研究中的应用也随之兴起<sup>73</sup>。尽管取得了有限的成功，但神经网络因其过拟合倾向和黑箱性质而不再受青睐。<sup>56</sup> 小数据集往往会加剧高度参数化模型的过拟合，而强大的预测性能是以模型的可解释性为代价的。随着机器学习研究的不断进步，ANN 被其他算法所取代，如随机森林<sup>74</sup> 和支持向量机<sup>75</sup>，这些算法不易出现过拟合。这些算法目前仍在广泛使用，尤其是在小数据环境下，它们的性能非常出色（图 3）。

2012 年，Kaggle 主办的默克分子活动挑战赛再次点燃了人们对深度学习药物发现的兴趣。<sup>76,77</sup> 在这场在线数据科学竞赛中，选手们面临的挑战是利用近 50,000 种分子的预处理分子描述符预测 15 项相关任务中的生物活性。Dahl 等人领导的团队利用多任务深度神经网络在比赛中胜出，其表现比最先进的随机森林模型高出近 15%，最终赢得了比赛。<sup>78</sup> 尽管默克公司的后续研究表明，与随机森林模型相比，其性能提升幅度较小，<sup>79,80</sup> 这次比赛让神经网络在药物发现领域重新流行起来。在接下来的几年里，人们的注意力开始转向预测小分子活性、理化性质以及吸附、分布、代谢和排泄（ADME）的深度学习方法。<sup>27,28</sup> 深度学习方法现已成为学术和制药研究<sup>81</sup> 的一个活跃领域，并在评估现有神经网络的基础上不断发展。创新方法仍在快速发展，以应对分子设计和优化方面的挑战。在第 4 节中，我们将从表征学习的角度讨论其中几项关键创新的优势和局限性。

### 3.3. 从特征工程到特征学习

深度学习改变了计算机视觉和自然语言处理范式：以前的方法严重依赖专家特征工程，而深度神经网络则直接从数据中自动执行一种特征学习（图 5）。例如，传统的计算机视觉方法广泛使用专家定义的图像滤波器，包括边缘、颜色和纹理检测器。<sup>82</sup> 相比之下，卷积神经网络通过基于梯度的优化学习良好的特征提取器，从而自

动生成分层组合。举个具体例子，用于狗分类的传统计算机视觉方法可以利用现有的动物知识来检测已知模式，如是否有眼睛、鼻子或尾巴。然后，这些提取的特征可与任何机器学习算法一起用于训练狗分类器。相反，有监督的深度学习方法则不需要现有知识，而是纯粹通过实例，利用原始图像数据及其标签（如狗、猫、潜水艇）来学习狗的鉴别特征。

这种方法的威力在 "ImageNet 大规模视觉识别挑战赛" (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge) 中得到了证明, 这是一项开放式计算机

视觉竞赛, 旨在评估大规模图像分类算法

◆<sup>83</sup>◆2012 年, 基于 CNN 的架构 AlexNet 以 15.3% 的前五名错误率夺冠, 与亚军的差距接近 11%。

<sup>84</sup>AlexNet 的成功点燃了人们对计算机视觉深度卷积网络的兴趣, 并极大地推动了当前的深度学习革命。在 AlexNet 之后的几年里, 采用新架构的深度 CNN 的性能迅速超越了人类水平, 前五名的误差率超过了 5%。为什么深度学习对图像识别如此有效, 这些模型能学到什么? 深度架构的一个关键方面是表征的分层学习概念。神经网络的最底层学习相对简单的特征, 当这些特征在网络中传播时, 它们会非线性地组合成高阶概念 (图 5)。

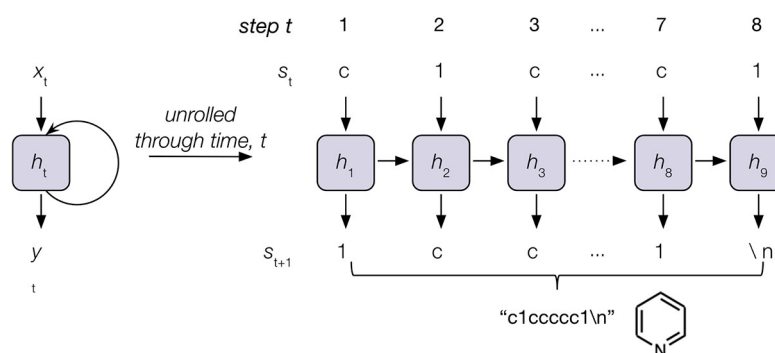
这种具有多个中间表征层的分层组织是深度网络预测能力的关键所在, 可提高计算复杂性、共享统计强度并增强表达能力。<sup>85</sup>具体来说, Zeiler 和 Fergus 探索了 AlexNet 的分层学习过程,<sup>86</sup> 并证明了初始层学习颜色和边缘等特征, 中间层捕捉更复杂的纹理, 更深层识别包括鼻子和眼睛在内的复杂特征。最后, 最靠近输出的 CNN 最底层学习特定任务的抽象概念, 如动物的脸和姿势。总之, 这些层能有效地将原始输入特征转化为学习

到的特征, 这些特征对以下工作非常有用视觉识别和分类。

同样, 向特征学习的转变也使自然语言处理能力得到了显著提高 (图 5)。仅基于词数的文本分析模型 (如 *词包*) 在文档分类和情感分析中受到限制。因为每个词都被编码为一个正交向量, 这些表示法明确地忽略了词与词之间的任何相似性。例如, 在这些模型中, "jump" 和 "leap" 与 "jump" 和 "apple" 具有相同的相似性。另外, *word2vec* 等预测模型建立在相似词出现在相似语境的假设之上, 能产生更丰富的词表征 (即词嵌入) 并改进语言模型。<sup>87</sup>例如, 在连续词袋模型中, 一个浅层神经网络经过训练, 可以根据周围语境预测一个词。因此, 该网络可从上下文的用法中学习单词嵌入, 从而提供一种可捕捉单词间关系 (例如, "女人之于男人" 就如同 "皇后之于国王") 的表达式密集表征。<sup>88</sup>

虽然计算机视觉和自然语言处理似乎与化学信息学截然不同, 但我们可以从这些研究领域之间找到相似之处 (图 5)。如第 2 节所述, 数十年来的化学信息学研究已经产生了专家定义的分子表征, 这些分子表征可称为特征工程。然而, 计算机视觉和自然语言处理领域的进步表明, 学习分子表征为小分子亲和力预测等任务带来了真正的机遇。正如狗的视觉表征可以从简单的边缘、形状和局部空间信息分层构建一样, 分子表征也可以通过深度学习从局部原子环境和子结构分层构建◆<sup>89</sup>◆Grzybowski 及其合作者认识到, 现代化学信息学与基于频率方法的计算语言学之间有着惊人的相似之处。<sup>90,91</sup>事实上, 常用的循环分子

## A. Learning from Sequence Representations



## B. Learning from Molecular Structure with Graph Neural Networks

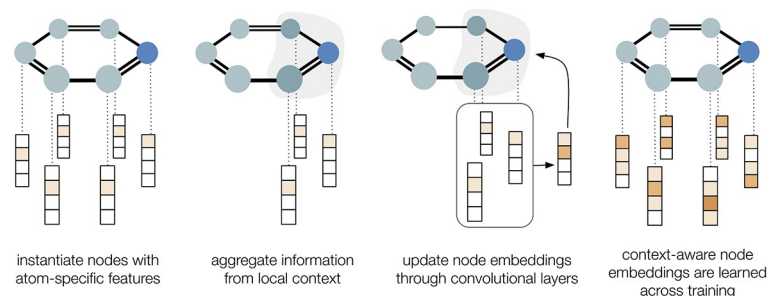


图 6 深度学习深度学习可以从序列和图形等不同输入类型中实现灵活学习。(A) 循环神经网络可用于从基于序列的数据 (如 SMILES) 中学习分子表征。(B) 图神经网络汇总了局部邻域的信息, 为小分子提供了富有表现力的表征。

扩展连接指纹 (ECFP) 有效地编码了分子的 "碎片袋" 表征, 与文本的 "字袋" 表征直接平行, 并使用相同的技术 (如 *特征散列*) 来创建稀疏的分子指纹。<sup>37</sup> 这些相似之处共同表明, 表征学习将改善小分子预测建模的状况。

至关重要, 小分子药物发现打破了许多机器学习技术应用中的标准假设。大多数机器学习算法都基于这样的假设: 训练数据和测试数据是独立且相同的分布 (即 i.i.d. 假设)。<sup>19</sup> 例如, 我们会期望一个专门用来区分猫和狗的标准图像分类器能够泛化到新的猫和狗的图像中。如果要求该模型对人类图片进行评估, 则很可能会产生不合理的分类。与此形成鲜明对比的是, 现实世界中的药物发现打破了这一标准 i.i.d. 假设。小分子药物的优化和设计必须从化学空间的有意新区域中探索结构变化。要成为先导药物, 通常需要对小分子新药进行较大的结构改变。要使模型对药物化学家有用, 就必须将其推广到分布外实例。尽管分布发生了根本性转变, 但从专家定义特征到学习特征的过渡仍将使化学信息学和药物化学受益匪浅。下面, 我们将概述小分子学习表征的

主要进展和发展, 并讨论这些方法将如何继续提高药物发现预测建模的先进水平。



上文讨论了专家设计的分子描述符如何推动了化学信息学领域对小分子性质的预测,以及从特征工程到特征学习的转变如何改变了计算机视觉和自然语言处理。在本节中,我们将探讨从化学信息学和药理学数据中学习小分子表征的几个具体优势和活跃的研究领域。

#### 4.1. 从灵活的输入表征中学习

计算机视觉和自然语言处理领域的重大进展直接作用于完整的原始输入结构,如图像的原始像素。将这些进展转化为分子深度学习是一个令人兴奋的方向。传统的机器学习需要固定长度的输入,无法处理可变长度和非结构化数据。然而,由于分子的结构和大小差异很大,很难设计出具有足够学习表现力的固定长度表征。现在,深度学习的发展从根本上解决了非结构化和可变数据类型的问题,为探索新的、有意义的分子表征创造了机会。现有的基于字符串和图形的格式旨在编码分子的完整组成和键合,是深度学习任务的良好起点。

##### 学习 SMILES 等基于字符串的表示法

由于 SMILES 能紧凑地编码分子结构,并已被广泛用于化学数据库的存储,因此引起了人们的兴趣。SMILES 遵循一种人类可解释的语法,构成了一种形式化的语法系统,使研究人员能够直接从自然语言中调整方法和架构。

在化学信息学领域, SMILES 处理和神经机器翻译可以解决各种问题<sup>92</sup>。例如, 吡啶的 SMILES 表示法是 "c1ccncc1" (图 6A)。然而, 直到最近, 只有少数几种方法尝试直接从 SMILES 中学习, 原因是将长度可变的字符串缩减为具有表现力的固定长度表示法存在挑战。

93,94

在早期报告中, Segler 等人采用基于 RNN 的模型, 通过两步法生成了具有抗疟和抗菌活性的重点化学文库 (图 6A) :

(1) 他们首先对从 ChEMBL<sup>95</sup> 数据库中提取的 140 万个分子进行深度递归神经网络模型训练, 以学习 SMILES 语法, 然后 (2) 通过对已知活性分子的较小语料库进行进一步训练来微调由此产生的模型<sup>96</sup>。作者证明, 经过训练的最终模型可以生成新的有效分子库, 用于抗菌发现。这项研究和其他研究共同证明了从以前难以解决的输入类型中学习有意义的化学空间内部表征的能力, 这在小分子性质和活性预测方面有着有益的应用。

SMILES 表示法虽然方便, 但在学习方面有几个关键缺陷: (1) 两个相似的分子可以产生两个截然不同的 SMILES 表示法, 因为多个有效但不同的 SMILES 可以描述同一个分子。(2) SMILES 表示法很脆; 单个字符的变化就能产生无效的分子。(3) 大多数分子本身是非线性的, 而 SMILES 却能将复杂的结构压缩成单一的线性序列。这些缺陷使得 SMILES 语法在经验上很难用标准的卷积和递归架构来学习, 因此需要复杂的模型架构和大量数据才能有效克服这些线性表示的语法依赖性。最近的研究表明, 对 SMILES 语法的修改、<sup>97</sup> 新的采样方法 (如 SMILES-augmentation)、<sup>98</sup> 和专门的架构 (如 stack-RNNs<sup>99</sup>) 可以解决这些缺陷。此外, 自参照嵌入字符串 (SELFIES) 等更强大的词汇表示法可增强学习效果, 并持续产生有效的分子。<sup>100</sup>

另一个令人兴奋的新方向是学习使用图神经网络直接研究分子结构。如第 1 节所述, 图是分子描述的标准, 节点对应原子, 边对应键 (图 1A)。图神经网络 (GNN) 专门从这种简单的表征中学习。正如 CNN 将局部空间信息聚合在规则网格上 (图 4C), GNN 将这一概念推广到非欧几里得输入 (如图网) 上 (图 4D)。图学习分为几个步骤 (图 6B): 首先, 将现有的分子特征直接编码到每个节点表示中, 如原子类型和杂交。在 GNN 的各层中, 节点表征会根据周围邻域传递的信息进行更新, 这就是所谓的 *信息传递*

框架<sup>101</sup>。这种迭代信息传递和更新过程允许信息在图中流动, 从而为每个节点创建连续而密集的代表。

这种算法程序与 ECFP 指纹算法紧密对应, 后者从本地环境中径向收集信息。然而, 与圆形指纹不同的是, 图神经网络使用完全不同的神经网络层, 通过传播原始原子信息, 自动学习有用的分层特征。

跨局部键邻域。重要的是,虽然传统指纹和图神经网络都利用专家定义和设计的原子和化学键特征(如原子类型、杂化、部分电荷等),但图神经网络层会逐步将任意大小的分子图转换和聚合为相关的学习向量(即嵌入)。因此,这些网络的信息聚合阶段是针对任务而专门开发的,从根本上有别于传统的指纹和描述符,后者依赖预定义的方法来聚合化学亚结构模式(如哈希函数)。

在实践中, Duvenaud 等人关于神经图谱指纹<sup>102</sup>和 Kearnes 等人关于分子图谱卷积<sup>103</sup>的早期报告显示,在水溶性<sup>104</sup>和生物活性任务中,相对于传统指纹,神经图谱指纹具有很强的性能。随后,为预测理化性质和生物活性,人们开发了许多不同的图神经网络架构、<sup>23,105</sup>和小分子能量的预测。<sup>101,106,107</sup>这些早期研究表明,在各种任务中,原生图结构的端到端学习可以改进传统的表示方法。

总之,深度神经网络的灵活性及其处理各种输入数据类型的能力,为小分子表征带来了创新方法,并且已经显示出与传统方法相比的持续改进,尽管改进幅度不大。尽管由于需要大量专业知识,其实用性仍然有限,但这些早期研究为继续研究开辟了新途径。

#### 4.2. 学习分子相似性和化学性质

通过连续表示的空间。化学信息学的相似属性原则指出,相似的化合物应具有相似的属性<sup>108</sup>。虽然这一原则符合专家的直觉,但分子相似性的定义仍然不明确。塔尼莫托系数(Tc)等计算方法主要反映了所选分子表征的相似性,然而这些表征的相似性对于从分子结构确定功能这一最终目标来说,只是一种相关代理。<sup>2</sup>与活性悬崖相对应的匹配分子对<sup>109,110</sup>从一个极端说明了这一概念:尽管两个分子在结构上可能相似,但活性上的明显差异表明它们在功能上并不相似。在另一个极端,具有不同支架的两种活性分子则说明了相反的概念:根据分子指纹图谱,这两种分子的结构和拓扑相似性很低,但作为针对相同蛋白质靶点的活性分子,它们在功能上可以被认为是相似的。因此,以富有表现力而又简洁的方式忠实捕捉相似性方面的分子表征是非常有意义的。

流行的基于比特和计数的指纹识别方法会生成

离散表征不是唯一的,而且经常会因比特碰撞而丢失信息。相比之下,深度神经网络可以自然地学习连续表征,这种表征是唯一的,具有更强的表征能力,并且可以学习任务特定的分子相似性概念。为了说明这个例子,请考虑循环指纹 ECFP。<sup>37</sup> ECFP 算法根据局部原子环境将每个分子有效地编码为“片段包”,生成唯一的整数标识符,随后将其散列为固定长度的表示。因此,每个片段都必然是完全不同的;例如,氯乙基与氟甲基的不同之处就在于它与苯

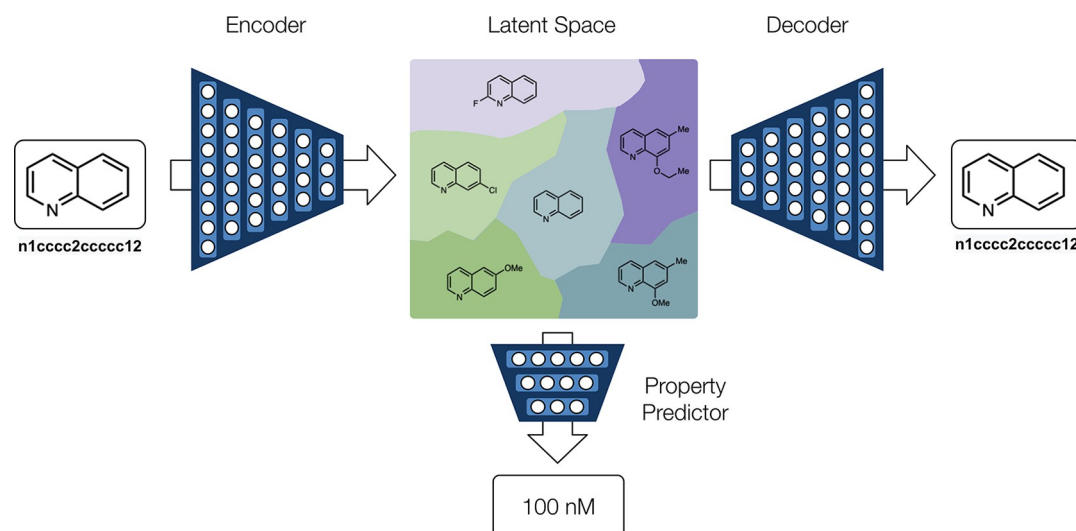


图 7.连续潜空间优化Gomez-Bombarelli 等人开发了一种变异自动编码器，将离散的 SMILES 输入映射到连续的潜空间。生成平滑连续的潜在表示后，就可以使用基于梯度的优化方法、化学空间插值以及具有目标特性的小分子反向设计。

子结构；片段之间不编码相似性概念。在另一个极端，对 ECFP 的修改，如功能类指纹<sup>37</sup> (FCFP)，使用通用原子类型来强制对相似基团进行相同编码（例如，氯乙基和氟乙基映射到相同的位标识符）。将相似但不相同的片段映射到相同的位必然会降低指纹的表现力，但却能有效提高低数据量环境下的性能。

相比之下，杜文诺报告的神经图谱指纹等人提供了 ECFP 算法的连续泛化，用单层神经网络取代了哈希函数。这种方法允许根据预测任务对每个分子片段进行类似编码。学习相似性的连续性提高了这些表征的表现力，使分子中的细微差别得到忠实捕捉。此外，这些网络的参数是直接来自训练数据中学习的，这意味着这些分子相似性概念是由其所需功能定义的。尽管图神经网络更具灵活性和表现力，但仍需要大量数据才能学习到对化学家来说微不足道的知识。例如，用几百个实例训练出的小型神经网络可能难以学习常见的生物异构关系（如苯和噻吩）或基本的周期趋势。然而，当这些方法被应用于足够大和高质量的数据集时，它们的性能始终大大优于标准机器方法。<sup>23,111</sup>

从更广泛的意义上讲，学习平滑连续的表征具有超越改进的相似性度量的优势，从而提高预测性能。具体来说，深度学习学习到的化学空间有以下几个优势：

(1) 可以通过数据驱动的方式自动从离散分子中生成平滑连续的化学空间；(2) 网络学习到的连续分层表征具有独特性和更强的表现力；

(3) 基于梯度的快速方法可用于优化化学特性。具体来说，这种学习的化学空间允许对化学空间进行新的可视化处理，以了解化学库的多样性和偏差，<sup>112</sup>，可以改善化学库的性能。

在一系列预测任务中提高性能或提供丰富的线索，并加速分子优化。

Gomez-Bombarelli 等人的开创性报告通过应用 **变分自动编码器** 网络 (图 7) 说明了这些优势<sup>113</sup>。具体来说，自动编码器结构由两部分组成：**编码器** 网络将输入分子 (以 SMILES 表示) 转换为降维的化学 **潜空间**；**解码器** 网络将点从潜空间映射回分子输出。整个自动编码器通过 **无监督学习方法** 进行训练，其目标很简单：重建输入。这种无监督重构任务允许使用大量未标记数据，甚至是假定的类药物分子来学习化学空间的平滑表示。为此，作者对 ZINC15<sup>114</sup> 中的 25 万个类药物分子 (以 SMILES 字符串表示) 进行了网络训练，为小分子探索提供了一个化学潜空间。此外，Gomez-Bombarelli 等人还将这一潜在空间与标注示例的神经网络结合起来，说明强大的梯度优化方法与贝叶斯推理相结合，可用于指导分子优化任务 (如水-辛醇分配)，以实现具有理想特性的新化合物库。重要的是，解码器网络允许直接对化学空间中的点进行采样，从而使人类能够直观地观察和评估这一学习空间的不同区域。该网络的这种 **生成性** 进一步为新药设计提供了机会，详见下节。

4.3. 利用生成模型学习新分子。反向分子设计是现代药物发现领域的一项长期挑战。标准 QSAR 模型将分子结构映射为活性或性质，而反向 QSAR 模型则颠覆了这一概念，转而寻求生成满足最佳性质或活性的新分子结构<sup>24</sup>。从纸面上看，这种方法作为具有理想特性的新分子的假设生成器极具吸引力，但从历史上看，逆向设计模型一直无法将连续的活性或特性映射回离散、可行的分子。<sup>115,116</sup> 这一问题的棘手性促使研究人员采用虚拟筛选方法来快速



评估预先列出的可合成分子化合物库。<sup>117</sup>现在,深度学习中的生成模型可以直接解决逆向设计问题,为全新药物设计带来了新的机遇。

如上文第 4.2 节所述, Gomez-Bombarelli 等人使用变分自动编码器的方法是一种生成模型(图 7)。这种生成过程的关键是与任何自动编码器相同的主要目标:重建其输入。在经典方案中,编码器学会将原始输入压缩到一个高维的化学潜空间,解码器学会从这个空间生成分子。重要的是,通过重构任务学习到的解码过程是逆分子设计的直接解决方案。为了利用这一化学空间生成具有特定性质的分子,可以通过与预测网络的联合训练来调整潜在空间,从而对空间的特定区域进行采样并生成新分子。在本示例中,各种任务包括生成具有特定辛醇-水系数、合成可达性得分(SAS)、<sup>118</sup>和药物相似性定量估计(QED)的分子<sup>119</sup>。虽然本研究中的预测任务在药物发现的范围内相对简单,但本研究证明了这一新概念框架的可行性,并强调了该领域未来的挑战。

为从头开始的药物设计生成重点库的能力激发了众多方法,包括各种自动编码器<sup>120</sup>和递归神经网络<sup>96</sup>架构。然而,输入表示仍然是这些生成模型的一个关键方面,它们最终必须学习任何分子输入格式的规则或语法。迄今为止,大多数生成模型主要侧重于输入和生成输出的 SMILES 表示法,早期的研究发现,生成的 SMILES 只有一小部分与有效的分子相对应,或者生成的分子不切实际。<sup>113</sup>为此,新架构的开发和训练集规模的扩大大大改善了结果。例如, Popova 等人最近的一项研究使用堆栈-RNNs<sup>121</sup>生成了数百万个分子,结构有效率达到 95%。<sup>99</sup>作者将生成的 100 万个分子与来自 ZINC15<sup>114</sup>的 3.2 亿个类药物分子进行了比较,发现 ZINC15 数据库中 3% 的类药物分子。这些研究连同进一步的证据表明,生成的分子既是新分子,又类似于药物。

虽然这些模型主要是在 SMILES 字符串上运行,但直接生成分子图的模型仍然很有吸引力。虽然对图形进行编码很简单,但图形的生成更具挑战性。<sup>122</sup>最近在这一领域的积极研究提供了生成潜在小分子的方法,包括金等人的交界树变异自动编码器<sup>123</sup>和 DeCao 和 Kipf 的 MolGAN, 这些方法具有极佳的图有效性。<sup>124</sup>这些生成模型可作为药物设计和发现的假设生成器。

深度生成模型开始直接解决小分子药物设计中长期存在的难题。然而,这些创新并非没有实际挑战;具体来

说,必须同时考虑生成分子的新颖性和可及性。早期的报告主要侧重于生成与物理上有效的分子相对应的有效图形。随着模型的发展,重点已转向评估新颖性。<sup>125,126</sup>至关重要的是,如果生成模型要指导药物设计,就不能仅仅生成训练数据集的微不足的扩展。目前仍不清楚

生成模型的潜在空间可以有效地对训练数据的化学空间进行内插，但它是否能够有效地推断出化学结构空间的新区域。此外，当前的生成模型在新颖性和可及性之间徘徊。供应商目录库列举了保证（或极有可能）可合成的分子。相反，即使生成的分子看起来像药物，也可能缺乏明确的合成途径。从这些假设生成器中验证化学物质的难度仍然极大地限制了生成模型的实际应用。

基于这些考虑，该领域仍存在两个关键问题：

(1) 能否将生成模型实际应用于前瞻性发现？(2) 如果很难对其预测进行测试，我们如何评估其成功与否？最近的一些报道已经开始通过综合和实验对生成模型进行前瞻性评估。<sup>127,128</sup> Zhavoronkov 等人利用文献中的训练数据训练了一个深度生成模型，用于发现类粘蛋白结构域受体家族成员1（DDR1）激酶抑制剂<sup>128</sup>。作者使用基于 SMILES 的自动编码器提出了候选的 DDR1 激酶抑制剂，并与一家在制造类药物小分子方面经验丰富的合同研究组织合作，合成了六个候选化合物进行测试。最优秀的化合物显示出令人印象深刻的 10 nM 的 IC<sub>50</sub>，综合研究在几周内就完成了。对此，Walters 和 Murcko 评论说，生成的顶级分子与已知的 DDR1 抑制剂有惊人的相似性，<sup>129-131</sup> 这证实了人们对新药设计新颖性有限的担忧。

我们必须考虑生成模型的实用性，而不是依赖于快速筛选大型预列化学库的替代方法。例如，Stokes 等人最近采用了一种虚拟筛选方法来发现新型抗生素。<sup>132,133</sup> 通过对药物再利用库中的预测抗生素进行前瞻性测试，发现了一种新型广谱抗生素--卤素。此外，对 ZINC15<sup>114</sup> 数据库的虚拟筛选也发现了有希望的新抗生素。这项工作说明了深度学习在只考虑可合成有效分子的筛选工作流程中的有效性。尽管“主动”或“在线”学习框架至少可以将实验集中在信息量最大的地方，但无论是基于枚举的方法还是生成式方法，前瞻性验证仍然无法很好地应对现有预测的数量<sup>24</sup>与枚举式方法相比，生成式模型在概念上可能是一种更能满足广阔化学空间研究需要的方法，但其使用和评估方面的实际考虑因素目前仍限制了这种潜力。

4.4. 利用多任务学习共享表征和迁移学习。亲和力和理化性质的多维优化是小

分子疗法发现的核心挑战。小分子先导药物必须同时进行多目标优化：(1) 与目标靶点保持高亲和力，(2) 改善决定其吸附、分布、代谢和排泄（ADME）特性的理想理化特性、

(3) 保持对非预期目标的选择性。启发式指导原则，例如利平斯基的五人法则、<sup>134,135</sup> 等启发式指导原则是引导优化的一般建议。然而，这

由于必须合成和测试大量类似物，这一过程在实验上仍然十分费力。同时评估多个目标和特性的预测方法，以及

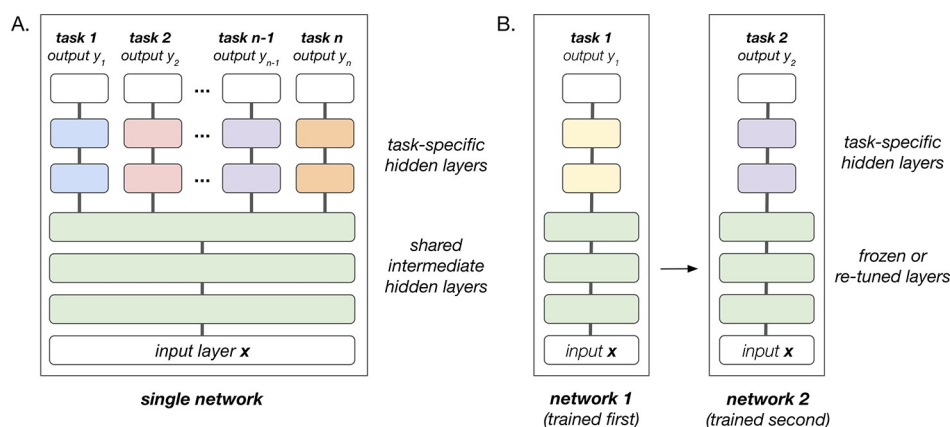


图 8.在不同任务中学习共享表征的方法。(A) 多任务网络使用共享隐藏层同时预测多个目标。这些目标可以对应多个不同的蛋白质目标或属性，并作为一个网络进行联合训练。(B) 转移学习按顺序进行：首先在一项任务中对网络进行训练，然后在后续通常相关的任务中重复使用网络的早期层作为特征提取器。

利用跨项目历史数据的方法可以加速分子优化和发现工作。为此，多任务学习<sup>36</sup>和迁移学习<sup>37</sup>等机器学习概念在药物发现领域颇受关注。正如人类凭直觉应用从一个问题中获得的信息和知识来解决一个新问题一样，这些方法利用从一个预测任务中获得的知识来促进另一个预测任务，从而提供更好的预测性能或需要更少的训练实例。

与单任务学习（模型只考虑单个预测）不同，多任务学习包括同时明确考虑两个或更多任务的模型，例如同时预测整个分子靶点概况（图 8A），并自然地反映了药物设计的多药理学优化。一般来说，多任务网络共享内部分层表示，可以利用不同任务之间的相似性和细微差别，从而提高学习效率和模型性能<sup>136</sup>。在药物化学的背景下，从一个蛋白质靶点收集到的生物活性数据往往能为我们提供另一个靶点的信息；例如，学习了小分子抑制一种蛋白激酶的重要方面的模型应该有助于学习其他蛋白激酶的重要特征，因为许多抑制剂都以高度保守的 ATP 结合位点为靶点。<sup>59</sup>

根据经验，多任务学习策略可以提高模型的性能和鲁棒性。例如，Dahl 等人为上述默克分子活动挑战赛开发的多任务模型获胜，其表现优于同时针对单个目标训练的模型。<sup>78</sup> Ramsundar 等人证明，多任务网络可同时应用于数百个不同的蛋白质靶标，而且性能提高不大。<sup>138</sup> 尽管这些早期报告激发了人们对多任务网络潜力的热情，但系统性研究已经划定了这种方法的一些限制，并开始解读实际用例。Kearnes 等人对真实世界工业数据集建模的调查证实，通过多任务方法可以获得适度的性

能优势；然而，与更简单的多任务模型相比，添加大量辅助任务并不能保证提高模型性能<sup>139</sup>。Xu 等人进一步研究了多任务学习在活动预测中的有效性，结果表明，当任务活动相互关联时，多任务学习通常是有益的，但也发现了以下情况

负转移,即增加另一项任务

有害<sup>80</sup>例如, Rodríguez-Pérez 和 Bajorath

最近,作者在一个包含 103 种人类激酶的 19 030 种

激酶抑制剂的数据集上研究了多任务神经网络

<sup>140</sup>由于这些任务在很大程度上是相关的,作者观察到使用多任务模型比使用单任务模型有持续的改进。Fare 等人也对多任务网络进行了评估,并明确考虑了从一系列辅助任务中进行任务选择,这些辅助任务包括活性(如抗艾滋病毒和抗疟疾活性)和理化性质属性(如实验治疗化学性质和溶解度)。<sup>141</sup>在这项研究中,作者开发了一种成对评分法来确定多任务训练中辅助任务的优先级,并再次观察到选择相关任务往往能提高多任务网络的性能。总之,这些研究表明,虽然多任务学习可以提高模型性能,但任务选择对于构建这些网络至关重要。

多任务学习利用的是共享的底层分层表征,而表征也可以在不同任务之间转移(图 8B)。在迁移学习的情况下,在一个任务上训练有素的网络随后可应用于另一个任务,其基本假设是从一个领域学到的信息可能对另一个领域有用。以上面的激酶为例,在预测一种激酶抑制剂的抑制作用时,经过全面训练的模型可能会在另一种激酶抑制剂上进行仔细的再训练。事实证明,这种策略在计算机视觉领域异常有效,根据 ImageNet(如猫、狗等)中的数百万张图像训练出来的网络,随后在几百个新的训练实例上进行微调,就能获得很高的分类性能。此外,相同的 ImageNet 模型随后还可在不同领域进行微调,例如在皮肤科专家级别对皮肤癌病变进行分类。<sup>142</sup>同样,将现有和历史化学数据中的知识转移到实例有限的新数据集上,也能促进药物发现。在计算机视觉取得成功的同时,从仅有的几百个示例中建立强大、可推广的模型的能力也会对药物发现过程产生重大影响。在理想情况下,在足够大规模和多样化的化学数据集上预训练一个大型神经网络模型,就能弥补新药物化学研究中观察到的少量数据。然而,相比之下,药物发现所涉及的基础化学物质的多样性却更大。

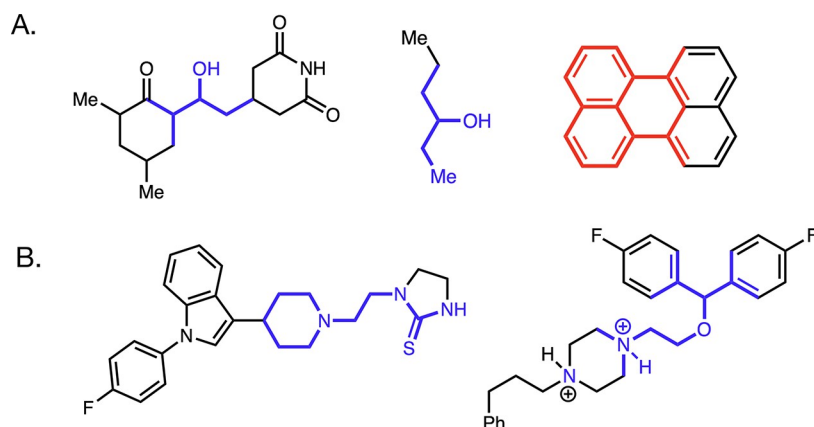


图 9. 深度神经网络中的特征可解释性。(A) Duvenaud 等人对神经图谱指纹的分析，以识别水溶性任务中最有利（蓝色）和最不利（红色）的子结构图案。(B) Chen 等人报告了一种深度强化学习模型，用于一般的显式原理。这些模型恰到好处地识别出了对 hERG 起抑制作用的亲脂性碱性胺基团（蓝色高亮）。

在化学和物理过程中，数据集的运行规模要小得多。这些局限性目前阻碍了研究和开发更通用的化学预测模型，而且人们对迁移学习目前的范围和局限性还不甚了解。我们正在努力更好地理解不同模型之间的可迁移性，早期的报告表明，在类似的生物活性和性质预测任务之间进行监督预训练可以带来适度的改进。<sup>141,143</sup>

在最近的一个例子中，Hu 和 Liu 等人评估了图神经网络在生物和化学预测任务中的迁移学习策略<sup>143</sup>。具体来说，作者研究了从 ChEMBL 生物活性数据子集（包括 1310 个蛋白质靶标的 456K 个分子）训练中学到的表征是否可用于提高来自 MoleculeNet 的各种较小生物活性任务的性能<sup>144</sup>。作者根据经验发现，与从头开始训练的模型相比，在原子和分子层面（节点和图层面）进行仔细的预训练程序可以提高下游模型的性能，ROC-AUC（接收器运算特征，曲线下面积）平均提高 7.2%。不过，作者发现，训练任务和图神经网络架构的选择在很大程度上决定了模型的性能。他们的实验表明，根据训练设置的不同，既有性能提高（正迁移）的例子，也有性能降低（负迁移）的例子。这些观察结果凸显了未来研究迁移学习方法的机会。

#### 4.5. 分子深度的可解释性至关重要

学习。深度神经网络可以有效地从数据中自动学习模式，但自动学习并不能保证学习的意义。这些功能强大的算法可以发现数据中的复杂关系，但如果不对数据进行仔细整理，就可能导致非预期的模式识别或学习到隐藏的偏见。虽然机器学习本质上是定量的，但仅仅依靠准确率和接收算子特征等性能指标，往往会导致模型过于乐观，无法推广到新数据中。<sup>145</sup>为了生成可操作的新科

学知识，而不是简单地拟合数据，深度学习模型必须学习真正突出的模式，以反映潜在的物理过程。<sup>54</sup>

众所周知，神经网络会牺牲性能的可解释性、<sup>146,147</sup>但是，用于模型可解释性的初步方法<sup>148</sup>现在揭示了内部



神经网络的决策过程，显示哪些特征对最终预测具有突出作用<sup>149</sup>。例如，对去除特征对预测性能的影响进行量化的系统研究（这一过程被称为特征消减）<sup>150</sup>，几十年来一直用于了解单个特征对模型预测的重要性。最近，基于梯度的显著性地图<sup>86,151</sup>和基于注意力的<sup>152,153</sup>模型突出了图像区域和文本中的关键字，这些区域和关键字对计算机视觉和自然语言处理的性能最为重要。将这一工具包应用到药物设计中，可以深入了解哪些分子特征会影响预测性能，从而推动开发更稳健、更通用的模型。

一些早期报告说明了这些工具在理解根据性质预测任务训练的模型方面的实用性（图9）。例如，Mayr等人手动检查了训练有素的网络的隐藏单元，以揭示导致分子毒性的子结构<sup>154</sup>。Duvenaud等人分析了针对水溶性训练的图神经网络（图9A左）。他们的发现与化学直觉一致：模型认为含羟基的基团对溶解性最重要，而扩展的多芳香族系统对不溶解性最有预测性（图9A右）。<sup>102</sup>这些事后研究方法可以深入了解隐含的黑箱过程，而其他模型则明确地将可解释性纳入其设计中。例如，Chen等人开发了一种深度强化学习方法，用于生成明确的小分子生物活性预测原理<sup>155</sup>。为预测人类醚-a-go-go相关基因（hERG）抑制剂而训练的模型恰当地将亲脂性、碱性叔胺确定为关键的结构基团，这与专家的直觉是一致的（图9B）。<sup>156,157</sup>重要的是，在所有情况下，网络都能在没有专家编码知识的情况下学习到这些结构基调，这说明可解释性方法适用于小分子化合物。

不过，上述研究在很大程度上是对简单任务的理智检查，其中显示的示例与专家的直觉一致。在这些情况下，通过实验机理确认（如羟基对溶解性的影响），已知有相对较少的局部特征可以驱动分子特性<sup>147</sup>。这些研究的一个重要注意事项是，所展示的示例只是证实性的，并非详尽无遗。在缺乏更严格、更系统的测试的情况下，这些解释可能会受到确认偏差的影响。<sup>158</sup>例如，谢里丹（Sheridan）关于解释

机器学习 QSAR 模型表明, 仅靠特征消减可能会产生误导性结果, 甚至会忽略已经知道单个原子贡献的理想情况<sup>159</sup>。此外, 药物发现中的有用应用试图模拟复杂的物理过程。在新的应用中, 人们可能对潜在的化学过程知之甚少, 各种特征的组合可能会驱动观察到的分子特性。可解释性研究尚未提供简单的答案, 而强制执行可解释性的方法可能会额外牺牲模型性能。<sup>146,160</sup>

没有任何一项测试能保证提供有用的答案。相反, 可解释性工具可以让我们通过深思熟虑的实验设计对模型进行检验。假设驱动的方法可以检验模型是否学习了与基本因果过程相关的内容, 并避免出现非预期模式识别、学习虚假相关性和数据集偏差等情况。例如, 麦克洛斯基 (McCloskey) 等人研究了药物活动的合成数据集, 这些数据集是预先确定的, 但隐藏了真正的基本活动<sup>145</sup>。通过应用集成梯度技术,<sup>161</sup> 作者说明了在这些数据集上训练的神经网络很容易利用虚假相关性, 在保持不变的测试集上达到完美的准确性。这项研究表明, 仅靠性能指标并不能作为通用性的可靠证据, 并进一步说明了如何将归因方法的周到应用有效地用于科学研究。

了解模型的学习内容不仅能提高模型的稳健性, 还能作为药物开发中的假设生成开辟道路<sup>147</sup>。例如, 将可解释模型整合到发现环境中可以增强药物化学家的决策过程, 从而实现“从命中到先导”的优化: 探索结合活性的模型可以提醒化学家保留对活性最显著的核心基团, 并指导化学家探索能改善 ADME 特性的扰动。与其将这些深度学习模型视为药物化学家的替代品, 不如说这些工具为指导优化活动提供了机会。可解释模型可以将经验数据集中编码的隐含模式提炼为可明确测试的独立结构-活性假设。同样, 从专家定义特征到特征学习的转变并没有消除对专家知识或假设驱动研究的需求; 相反, 领域专业知识对确保模型学习有意义的模式至关重要。我们预计, 可解释性将在实践化学家和深度学习模型之间架起一座桥梁, 在良性循环中进一步增强我们对科学的理解。

#### 4.6. 深度学习的局限性与任何有前途的

尽管深度学习是一项新技术, 但在具备上述优势和机遇的同时, 也存在着独特的挑战和局限性。要将深度学习作为一种实用方法轻松集成到药物发现管道中, 我们必须解决以下问题。

**数据和数据集考虑因素。**与其他

与机器学习算法相比, 神经网络需要更大量的数据, 以确保模型的泛化能力并防止过度拟合。海量开放数据集在深度学习的成功中发挥着重要作用, 然而化学数据集往往存在样本量相对较小和化学多样性有限的问题。如图 3 所示, 神经网络在海量数据集环境中表现出色, 而在许多药物化学应用中却很少能获得这些数据集。深度学习目前的实际优势特别有限, 尤其是在早期发现项目中。在这些情况下, 传统的指纹图谱, 如 ECFP

与随机森林相结合，仍然是一种有效而实用的选择。

尽管开源数据集（包括 ZINC15<sup>114</sup> 和 ChEMBL<sup>95</sup> 以及公共基准<sup>144</sup> 使本综述中涉及的许多早期研究得以进行，但要建立更稳健和可推广的模型，还需要改进数据和更严格的基准。综合数据库和基于文献的数据库仍然存在发表偏差和类比偏差、数据缺失以及负数据点代表性不足等问题。此外，数据的高变异性 and 数据质量仍然是重大挑战。与此同时，许多现有的基准规模较小，缺乏多样性，很容易被过度拟合。尽管存在这些局限性，但少数使用高质量数据进行大规模研究的结果表明，神经网络方法可以在现实世界的环境中为药物发现带来实际好处。<sup>111,162</sup> 提高大量高质量数据的可获取性以及精心开发具有挑战性和现实性的基准，将共同推动创新，提高深度学习模型的适用性。

**培训成本。**与现有的分子功能化和虽然指纹识别方法（如 MACCS 密钥和 ECFP）的规模计算速度很快，但上述讨论的大多数学习方法都需要耗时的训练和优化步骤。GPU 上的并行计算加速了模型的开发，但这些方法的速度仍然慢于不需要学习参数的现有指纹识别算法。

**深度学习经验和专业知识。**灵活深度学习的性质要求对数据集进行仔细的整理、模型训练和评估程序，以确保模型的泛化。尽管有开源计划并将深度学习软件包集成到科学计算软件中，<sup>144</sup>，但要实现大多数最先进的模型还需要基本的编码知识。因此，深度学习目前还不能为小分子预测建模提供全套解决方案。目前，更简单的机器学习模型更容易集成到全自动发现管道中。

**可重复性。**深度学习模型通过以下方式进行训练这些方法采用随机初始化和优化，对其设置（“超参数”）非常敏感。这些方法的随机性以及该领域的快速发展，导致了人工智能领域的可重复性危机。<sup>163</sup> 根据 Gundersen 和 Kjensmo 的说法，“人工智能实证研究中的可重复性是指独立研究团队根据原始研究团队所做的文档，使用相同的人工智能方法得出相同结果的能力”<sup>164</sup> 可复制的程序

和对原始数据的访问对于向更广泛的社区提供可操作的科学见解是必要的<sup>165</sup> 为了建立有用、实用的模型，必须建立最佳实践，鼓励研究人员报告详细的实验程序和开源代码库，其中包括训练有素的模型，并发布研究中使用的精确训练和测试数据。<sup>166</sup> 遵守这些最佳实践和数据共享努力将提高深度学习新研究有效转化为现实世界药物发现的几率。目前，社区正在积极开展这方面的研究、开源计划和数据共享工作，以解决这些局限性，我们预计，持续的工作将使深度学习在药物发现领域实现民主化。

## 5. 未来方向、展望和结束语

近年来,深度学习研究和创新呈现爆炸式增长。尽管人们对药物发现寄予厚望,但深度学习技术本身并不是万能的。相反,这些方法在解决小分子预测建模中的具体挑战方面具有价值,在整合到实际的发现管道之前还需要进一步开发。本综述中概述的许多技术目前正在前瞻性药物发现中进行评估。将计算与实验紧密结合的跨学科团队将很快看到这些方法指导实际创新,实现真正的实验发现。

展望未来,捕捉复杂系统动态的分子表征将越来越重要。忠实编码三维空间关系、构象动力学和动力学途径等方面的表征将为未来的预测任务奠定坚实的基础。这些创新,加上结构生物学和蛋白质组学领域同时进行的深度学习工作,将使高阶复杂系统的综合建模成为可能。通过考虑从原子到蛋白质分辨率的复杂物理系统,深度学习方法将推动新的假设和实验程序。总之,我们预计深度学习在小分子创新领域的前景是光明的。

### ■ 作者信息

#### 通讯作者

Michael J. Keiser - 加利福尼亚大学旧金山分校药物化学系、生物工程与治疗科学系、神经退行性疾病研究所、Kavli 基础神经科学研究所、巴卡尔计算健康科学研究所, 旧金山, 加利福尼亚州 94143, 美国; [orcid.org/0000-0002-1240-2192](https://orcid.org/0000-0002-1240-2192); 电话: 415-886-7651; 电子邮件: [keiser@keiserlab.org](mailto:keiser@keiserlab.org)

#### 作者

Kangway V. Chuang - 药物化学系、生物工程与治疗科学系、神经退行性疾病研究所、卡夫利基础神经科学研究所、巴卡尔计算健康科学研究所, 加利福尼亚大学旧金山分校, 旧金山, 加利福尼亚州 94143, 美国; [orcid.org/0000-0002-0652-8071](https://orcid.org/0000-0002-0652-8071)

Laura M. Gunsalus - 药物化学系、生物工程与治疗科学系、神经退行性疾病研究所、卡夫利基础神经科学研究所、巴卡尔计算健康科学研究所, 加利福尼亚大学旧金山分校, 旧金山, 加利福尼亚州 94143, 美国; [orcid.org/0000-0003-3444-5617](https://orcid.org/0000-0003-3444-5617)

完整的联系信息请访问:

<https://pubs.acs.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00385>

#### 说明

作者声明不存在任何经济利益冲突。

#### 传记

Kangway V. Chuang 是加州大学旧金山分校阿诺德-贝克曼博士后研究员。他在加州理工学院获得化学学士和博士学位。他的研究兴趣是化学与机器学习的交叉学科。

Laura M. Gunsalus 是加州大学旧金山分校的一名研究生。她在卡内基梅隆大学获得神经科学学士学位。她的研究探索学习物理和生物系统的有意义表征。

迈克尔-基泽 (Michael J. Keiser) 是陈-扎克伯格计划本-巴雷斯研究员 (Chan Zuckerberg Initiative Ben Barres Investigator) 和艾伦杰出研究员 (Allen Distinguished Investigator)。他于2014年加入加州大学旧金山分校, 担任药物化学系和神经退行性疾病研究所助理教授, 并在生物工程与治疗科学系、卡夫利基础神经科学研究所和巴卡尔计算健康科学研究所任职。在此之前, 他与他人共同创办了一家初创公司, 为制药公司和美国FDA带来了药物靶点预测的系统药理学方法。他拥有斯坦福大学的学位, 包括计算机科学学士学位。他的实验室将机器学习与化学生物学方法相结合, 研究类药物小分子如何扰动蛋白质网络以达到治疗效果。

## ■ 致谢

我们衷心感谢马德琳·基弗博士、紫阳博士、傅莹博士、傅莹博士、傅莹博士、傅莹博士和傅莹博士。

张, 以及加州大学旧金山分校凯泽实验室的成员, 感谢他们富有洞察力的讨论和有益的反馈。我们感谢阿诺德和梅布尔-贝克曼基金会 (Arnold and Mabel Beckman Foundation) 通过阿诺德-贝克曼博士后奖学金 (Arnold O. Beckman Postdoctoral Fellowship) 为 K.V.C.提供的慷慨研究支持, 感谢硅谷社区基金会 (Silicon Valley Community Foundation) 的建议基金陈-扎克伯格倡议发展基金 (Chan Zuckerberg Initiative DAF) 为 M.J.K.提供的2018-191905号资助。

## 使用的缩略语

ADME, 吸收、分布、代谢、排泄; ANN, 人工神经网络; CNN, 卷积神经网络; RNN, 递归神经网络; DNN, 深度神经网络; DL, 深度学习; ECFP, 扩展连接指纹; GNN, 图神经网络; GPU, 图形处理单元; InChI, 国际化学标识符; LSTM, 长短期记忆单元; MACCS, 分子访问系统; ML, 机器学习; NN, 神经网络; QSAR, 定量结构-活性关系; QSPR, 定量结构-性质关系; ROCS, 化学结构快速叠加; SGD, 随机梯度下降; VAE, 变异自动编码器; SMILES, 简化分子输入行输入系统

## 参考文献

- (1) Kutchukian, P. S.; Vasilyeva, N. Y.; Xu, J.; Lindvall, M. K.; Dillon, M.P.; Glick, M.; Coley, J. D.; Brooijmans, N. Inside the Mind of a Medicinal Chemist: 人类偏见在药物发现过程中化合物优先排序中的作用。 *PLoS One* 2012, 7 (11), No.
- (2) Maggiora, G.; Vogt, M.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. 《药物化学中的分子相似性》。 *J. Med. Chem.* 2014, 57 (8), 3186-3204.
- (3) Gomez, L. 《药物化学决策》: 直觉的力量。 *ACS Med. Chem. Lett.* 2018, 9 (10), 956-958.
- (4) Wade, L. G.; Simek, J. W. Introduction and Review. In *Organic Chemistry*; Pearson: Glenview, IL, 2016; pp 1-41.
- (5) Ellerbrock, P.; Armanino, N.; Ilg, M. K.; Webster, R.; Trauner, D. 表内酯的八步合成揭示了其生物合成起源。 *Nat. Chem.* 2015, 7 (11), 879-882.
- (6) Bengio, Y.; Courville, A.; Vincent, P. Representation Learning: 回顾与新视角》。 *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 2013, 35 (8), 1798-1828.
- (7) Zheng, A.; Casari, A. *Feature Engineering for Machine Learning: 数据科学家的原理与技术*; O'Reilly Media, Inc: 加利福尼亚州塞巴斯托波尔, 2018 年。



- (8) Mitchell, J. B. O. 化学信息学中的机器学习方法。 *WIREs Comput. Mol.* 2014, 4 (5), 468-481.
- (9) Zhu, H.; Tropsha, A.; Fourches, D.; Varnek, A.; Papa, E.; Gramatica, P.; Oberg, T.; Dao, P.; Cherkasov, A.; Tetko, I. V. Combinatorial QSAR Modeling of Chemical Toxicants Tested against *Tetrahymena Pyriformis*. *J. Chem. Inf. Model.* 2008, 48 (4), 766-784.
- (10) Todeschini, R.; Consonni, V. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*; John Wiley & Sons: Weinheim, Germany, 2009; Weinheim, Germany, 2009.
- (11) Tropsha, A. Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. *Mol. Inf.* 2010, 29 (6-7), 476-488.
- (12) Grisoni, F.; Consonni, V.; Todeschini, R. 分子描述符对计算模型的影响。 *Methods Mol. Biol.* 2018, 1825, 171-209.
- (13) Jain, A. N. Chemoinformatics for Drug Discovery. *药物设计中的创新挑战*; Bajorath, J., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2013; pp 33-50.
- (14) Ng, A. Y. Machine Learning and AI via Brain Simulations. [https://helper.ipam.ucla.edu/publications/gss2012/gss2012\\_10595.pdf](https://helper.ipam.ucla.edu/publications/gss2012/gss2012_10595.pdf) (accessed Apr 15, 2020).
- (15) Goodfellow, I.; Bengio, Y.; Courville, A.; Bengio, Y. *Deep Learning*; MIT Press: 剑桥, 马萨诸塞州, 2016年。
- (16) Hinton, G. E.; Salakhutdinov, R. R. Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science* 2006, 313 (5786), 504-507.
- (17) LeCun, Y.; Bengio, Y.; Hinton, G. Deep Learning. *Nature* 2015, 521 (7553), 436-444.
- (18) Olah, C. Neural Networks, Manifolds, and Topology. <http://colah.github.io/posts/2014-03-NN-Manifolds-Topology/> (posted April 6, 2014, accessed Jan 27, 2019).
- (19) Bishop, C. M. *Pattern Recognition and Machine Learning*; Springer: 纽约, 2016年。
- (20) Wallach, I.; Dzamba, M.; Heifets, A. AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-Based Drug Discovery. *ArXiv* 2015, arXiv:1510.02855.
- (21) Ragoza, M.; Hochuli, J.; Idrobo, E.; Sunseri, J.; Koes, D. R. Protein-Ligand Scoring with Convolutional Neural Networks. *J. Chem. Inf. Model.* 2017, 57 (4), 942-957.
- (22) Hochuli, J.; Helbling, A.; Skaist, T.; Ragoza, M.; Koes, D. R. Visualizing Convolutional Neural Network Protein-Ligand Scoring. *J. Mol. Graphics Modell.* 2018, 84, 96-108.
- (23) Feinberg, E. N.; Sur, D.; Wu, Z.; Husic, B. E.; Mai, H.; Li, Y.; Sun, S.; Yang, J.; Ramsundar, B.; Pande, V. S. PotentialNet for Molecular Property Prediction. *ACS Cent. Sci.* 2018, 4 (11), 1520-1530.
- (24) Sanchez-Lengeling, B.; Aspuru-Guzik, A. Inverse Molecular Design Using Machine Learning: 物质工程的生成模型。 *Science* 2018, 361 (6400), 360-365.
- (25) Lo, Y.-C.; Rensi, S. E.; Torng, W.; Altman, R. B. Machine Learning in Chemoinformatics and Drug Discovery. *Drug Discovery Today* 2018, 23 (8), 1538-1546.
- (26) Mater, A. C.; Coote, M. L. Deep Learning in Chemistry. *J. Chem. Inf. Model.* 2019, 59 (6), 2545-2559.
- (27) Panteleev, J.; Gao, H.; Jia, L. Recent Applications of Machine Learning in Medicinal Chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28 (17), 2807-2815.
- (28) Xu, Y.; Yao, H.; Lin, K. An Overview of Neural Networks for Drug Discovery and the Inputs used. *Expert Opin. Drug Discovery* 2018, 13, 1091-1102.
- (29) Butler, K. T.; Davies, D. W.; Cartwright, H.; Isayev, O.; Walsh, A. Machine Learning for Molecular and Materials Science. *Nature* 2018, 559 (7715), 547-555.
- (30) Schneider, G. 虚拟放映: 无尽的阶梯? *Nat. Rev. Drug Discovery* 2010, 9 (4), 273-276.
- (31) Weininger, D. SMILES, a Chemical Language and Information System. 1. 方法和编码规则介绍. *J. Chem. Inf. Model.* 1988, 28 (1), 31-36.
- (32) McNaught, A. The IUPAC International Chemical Identifier. *Chem.* 2006, 28 (6), 12-15.
- (33) Ahrens, E. K. F. Customisation for Chemical Database Applications. In *Chemical Structures*; Warr, W. A., Ed.; Springer: Berlin, 1988; pp 97-111.

- (34) Christie, B. D.; Leland, B. A.; Nourse, J. G. Structure Searching in Chemical Databases by Direct Lookup Methods. *J. Chem. Inf. Model.* 1993, 33 (4), 545-547.
- (35) Bloom, B. H. Space/time Trade-Offs in Hash Coding with Allowable Errors. *Commun. ACM* 1970, 13 (7), 422-426.
- (36) Carhart, R. E.; Smith, D. H.; Venkataraghavan, R. Atom Pairs as Molecular Features in Structure-Activity Studies: 定义与应用. *J. Chem. Inf. Model.* 1985, 25 (2), 64-73.
- (37) Rogers, D.; Hahn, M. Extended-Connectivity Fingerprints. *J. Chem. Inf. Model.* 2010, 50 (5), 742-754.
- (38) Durant, J. L.; Leland, B. A.; Henry, D. R.; Nourse, J. G. Reoptimization of MDL Keys for Use in Drug Discovery. *J. Chem. Inf. Comput.* 2002, 42 (6), 1273-1280.
- (39) Nicholls, A.; McGaughey, G. B.; Sheridan, R. P.; Good, A. C.; Warren, G.; Mathieu, M.; Muchmore, S. W.; Brown, S. P.; Grant, J. A.; Haigh, J. A.; Nevins, N.; Jain, A.; Kelley, B. *J. Med. Chem.* 2010, 53 (10), 3862-3886.
- (40) Sheridan, R. P.; Miller, M. D.; Underwood, D. J.; Kearsley, S. K. 使用几何原子对描述符的化学相似性. *J. Chem. Inf. Comput.* 1996, 36 (1), 128-136.
- (41) McGaughey, G. B.; Sheridan, R. P.; Bayly, C. I.; Culberson, J. C.; Kreatsoulas, C.; Lindsley, S.; Maiorov, V.; Truchon, J.-F.; Cornell, W.
- D. 虚拟筛选中拓扑、形状和对接方法的比较. *J. Chem. Inf. Model.* 2007, 47 (4), 1504-1519.
- (42) Rush, T. S., 3rd; Grant, J. A.; Mosyak, L.; Nicholls, A. A Shape- Based 3-D Scaffold Hopping Method and Its Application to a Bacterial Protein-Protein Interaction. *J. Med. Chem.* 2005, 48 (5), 1489-1495.
- (43) Sheridan, R. P.; Kearsley, S. K. 为什么我们需要这么多化学相似性搜索方法? 《今日药物发现》, 2002 年, 7 (17), 903-911。
- (44) Wei, J. N.; Duvenaud, D.; Aspuru-Guzik, A. Neural Networks for the Prediction of Organic Chemistry Reactions. *ACS Cent.* 2016, 2 (10), 725-732.
- (45) Segler, M. H. S.; Waller, M. P. Modelling Chemical Reasoning to Predict and Invent Reactions. *Chem.- Eur. J.* 2017, 23 (25), 6118-6128.
- (46) Jin, W.; Coley, C.; Barzilay, R.; Jaakkola, T. Predicting Organic Reaction Outcomes with Weisfeiler-Lehman Network. 《神经信息处理系统进展30》, 美国加利福尼亚州长滩, 2017年12月4-9日; Curran Associates, Inc.; 第2607-2616页。
- (47) Segler, M. H. S.; Preuss, M.; Waller, M. P. Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI. *Nature* 2018, 555 (7698), 604-610.
- (48) Coley, C. W.; Barzilay, R.; Jaakkola, T. S.; Green, W. H.; Jensen, K. F. Prediction of Organic Reaction Outcomes Using Machine Learning. *ACS Cent.* 2017, 3 (5), 434-443.
- (49) Schwaller, P.; Laino, T.; Gaudin, T.; Bolgar, P.; Hunter, C. A.; Bekas, C.; Lee, A. A. Molecular Transformer: 不确定性校准化学反应预测模型. *ACS Cent. Sci.* 2019, 5 (9), 1572-1583.
- (50) de Almeida, A. F.; Moreira, R.; Rodrigues, T. Synthetic Organic Chemistry Driven by Artificial Intelligence. *Nat. Rev. Chem.* 2019, 3 (10), 589-604.
- (51) Zitnik, M.; Agrawal, M.; Leskovec, J. 《用图卷积网络模拟多药副作用》. *Bioinformatics* 2018, 34 (13), i457-i466.
- (52) G.; Dittwald, P.; Miasojedow, B.; Szymkuć, S.; Gajewska, E. P.; Grzybowski, B. A.; Gambin, A. Predicting the Outcomes of Organic Reactions via Machine Learning: 当前的描述符是否足够? *Sci. Rep.* 2017, 7 (1), 3582.
- (53) Sayle, R. A. So You Think You Understand Tautomerism? *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 2010, 24 (6-7), 485-496.
- (54) Chuang, K. V.; Keiser, M. J. Adversarial Controls for Scientific Machine Learning. *ACS Chem. Biol.* 2018, 13 (10), 2819-2821.
- (55) Ng, A. Introduction to Deep Learning. <http://cs230.stanford.edu/files/C1M1.pdf> (2020 年 4 月 10 日访问)。
- (56) Baskin, I. I.; Winkler, D.; Tetko, I. V. A Renaissance of Neural Networks in Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discovery* 2016, 11 (8), 785-795.

(57) Smith, J. S.; Roitberg, A. E.; Isayev, O. Transforming Computational Drug Discovery with Machine Learning and ALACS *Med.Chem.Lett.* 2018, 9 (11), 1065-1069.

(58) 药物设计中的人工智能 -- 平静前的风暴? *ACS Med.Lett.* 2018, 9 (12), 1150-1152.

(59) Ramsundar, B.; Liu, B.; Wu, Z.; Verras, A.; Tudor, M.; Sheridan, R.P.; Pande, V. 《多任务深度学习在制药领域是否实用?》 *J. Chem.Inf.Model.* 2017, 57 (8), 2068-2076.

(60) Hinton, G. E.; Rumelhart, D. E.; Williams, R. J. Learning Representations by Back-Propagating Errors. *自然*, 1986 年, 323 (9), 533-536.

(61) Cho, K.; van Merriënboer, B.; Gulcehre, C.; Bahdanau, D.; Bougares, F.; Schwenk, H.; Bengio, Y. Learning Phrase Representations Using RNN Encoder-Decoder for Statistical Machine Translation. *2014 年自然语言处理实证方法 (EMNLP) 会议论文集*, 卡塔尔多哈, 2014 年 10 月 25-29 日; 计算语言学协会, 2014 年; DOI: 10.3115/v1/d14-1179.

(62) Hochreiter, S.; Schmidhuber, J. Long Short-Term Memory. *Neural Comput.* 1997, 9 (8), 1735-1780.

(63) Zhang, Z.; Cui, P.; Zhu, W. Deep Learning on Graphs: 概览. *arXiv* 2018, arXiv:1812.04202.

(64) Schmidhuber, J. 神经网络中的深度学习: An Overview. *神经网络*, 2015, 61, 85-117.

(65) Glorot, X.; Bengio, Y. Understanding the Difficulty of Training Deep Feedforward Neural Networks. *第十三届人工智能与统计学国际会议论文集*, 意大利撒丁岛, 2010 年 5 月 13-15 日; PMLR, 2010 年; 第 249-256 页。

(66) Halevy, A.; Norvig, P.; Pereira, F. The Unreasonable Effectiveness of Data. *IEEE Intell.Syst.* 2009, 24 (2), 8-12.

(67) Glorot, X.; Bordes, A.; Bengio, Y. Deep Sparse Rectifier Neural Network. *第十四届国际人工智能与统计学会议论文集*, 佛罗里达州劳德代尔堡, 2011 年 4 月 11-13 日; PMLR, 2011 年; 第 315-323 页。

(68) Sutskever, I.; Martens, J.; Dahl, G.; Hinton, G. On the Importance of Initialization and Momentum in Deep Learning. *第 30 届机器学习国际会议论文集*, 美国佐治亚州亚特兰大, 2013 年 6 月 17-19 日; JMLR.org, 2013 年; 第 1139-1147 页。

(69) Kingma, D. P.; Ba, J. Adam: A Method for Stochastic Optimization. *第三届学习表征国际会议论文集*, 加利福尼亚州圣迭戈, 2015 年 5 月 7-9 日; <https://arxiv.org/abs/1412.6980>。

(70) Ioffe, S.; Szegedy, C. Batch Normalization: 加速深度通过减少内部变量偏移进行网络训练. *第 32 届国际机器学习大会论文集*, 法国里尔, 2015 年 7 月 6-11 日; JMLR.org, 2015 年; 第 448-456 页。

(71) He, K.; Zhang, X.; Ren, S.; Sun, J. Deep Residual Learning for Image Recognition. *IEEE 计算机视觉与模式识别会议论文集*, 拉斯维加斯, 内华达州, 2016 年 6 月 27-30 日; IEEE, 2016 年; 第 770-778 页。

(72) Hiller, S. A.; Golender, V. E.; Rosenblit, A. B.; Rastrigin, L. A.; Glaz, A. B. 药物设计的控制论方法. I. 问题陈述--感知器方法. *Comput.Biomed.* 1973, 6 (5), 411-421.

(73) Devillers, J. *Neural Networks in QSAR and Drug Design*; Academic Press: San Diego, CA, 1996.

(74) Svetnik, V.; Liaw, A.; Tong, C.; Culberson, J. C.; Sheridan, R. P.; Feuston, B. P. Random Forest: 用于化合物分类和 QSAR 建模的分类和回归工具. *J. Chem.Inf.Comput.* 2003, 43 (6), 1947-1958.

(75) 陈; Yasri, A.; Hartsough, D. Use of Support Vector 模式分类中的机器: 应用于 QSAR 研究. *Quant.Struct.-Act.Relat.* 2001, 20 (3), 227-240.

(76) 默克分子活性挑战. <https://www.kaggle.com/c/MerckActivity> (2019 年 3 月 11 日访问)。

(77) Markoff, J. 科学家认为深度学习的进步是人工智能的一部分. *纽约时报* 2012 年 11 月 24 日。

(78) Dahl, G. E.; Jaitly, N.; Salakhutdinov, R. Multi-Task Neural Networks for QSAR Predictions. *ArXiv* 2014, arXiv:1406.1231.

(79) Ma, J.; Sheridan, R. P.; Liaw, A.; Dahl, G. E.; Svetnik, V. Deep Neural Nets as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships. *J. Chem. Inf. Model.* 2015, 55 (2), 263-274.

(80) Xu, Y.; Ma, J.; Liaw, A.; Sheridan, R. P.; Svetnik, V. Demystifying Multitask Deep Neural Networks for Quantitative Structure-Activity Relationships. *J. Chem. Inf. Model.* 2017, 57 (10), 2490-2504.

(81) Schneider, P.; Walters, W. P.; Plowright, A. T.; Sieroka, N.; Listgarten, J.; Goodnow, R. A.; Fisher, J.; Jansen, J. M.; Duca, J. S.; Rush, T. S.; Zentgraf, M.; Hill, John E.; Krutoholow, E.; Kohler, M.; Blaney, J.; Funatsu, K.; Luebke, C.; Schneider, G. Rethinking Drug Design in the Artificial Intelligence Era. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2020, 19, 353-364.

(82) Szeliski, R. *Computer Vision: 算法与应用*, 施普林格科学与商业媒体出版社, 纽约州纽约市, 2010 年: 纽约州纽约市, 2010 年。

(83) Russakovsky, O.; Deng, J.; Su, H.; Krause, J.; Satheesh, S.; Ma, S.; Huang, Z.; Karpathy, A.; Khosla, A.; Bernstein, M.; Berg, A. C.; Fei-Fei, L. ImageNet 大规模视觉识别挑战赛. *Int. J. Comput. Vis.* 2015, 115 (3), 211-252.

(84) Krizhevsky, A.; Sutskever, I.; Hinton, G. E. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. *Commun. ACM* 2017, 60 (6), 84-90.

(85) Bengio, Y.; Courville, A. Deep Learning of Representations. In *Handbook on Neural Information Processing*; Bianchini, M., Maggini, M., Jain, L. C., Eds.; Springer: Berlin, 2013; pp 1-28.

(86) Zeiler, M. D.; Fergus, R. Visualizing and Understanding Convolutional Networks. In *Computer Vision-ECCV 2014*, Zurich, Switzerland, Sep 6-12, 2014; Springer International Publishing, 2014; pp 818-833.

(87) Mikolov, T.; Sutskever, I.; Chen, K.; Corrado, G. S.; Dean, J. Distributed Representations of Words and Phrases and Their Compositionality. *神经信息处理系统进展 26*, 美国国内华达州太浩湖, 2013 年 12 月 5-10 日; Curran, 2013 年; 第 3111- 页 3119.

(88) Mikolov, T.; Chen, K.; Corrado, G.; Dean, J. Efficient Estimation of Word Representations in Vector Space. *第一届学习表征国际会议论文集*, 亚利桑那州斯科茨代尔, 2013 年 5 月 2-4 日; <https://arxiv.org/abs/1301.3781>.

(89) Unterthiner, T.; Mayr, A.; Klambauer, G.; Steijaert, M.; Wegner, J. K.; Ceulemans, H.; Hochreiter, S. Deep Learning as an Opportunity in Virtual Screening. *第 28 届神经信息与处理系统大会研讨会论文*, 加利福尼亚州蒙特利尔, 2014 年 12 月 8-13 日; NIPS; 第 27 卷, 第 1-9 页。

(90) Cadeddu, A.; Wylie, E. K.; Jurczak, J.; Wampler-Doty, M.; Grzybowski, B. A. Organic Chemistry as a Language and the Implications of Chemical Linguistics for Structural and Retrosynthetic Analyses. *Angew. Chem. Ed.* 2014, 53 (31), 8108-8112.

(91) Wozniak, M.; Wołos, A.; Modrzyk, U.; R. L.; Winkowski, J.; Bajczyk, M.; Szymkuć, S.; Grzybowski, B. A.; Eder, M. Linguistic Measures of Chemical Diversity and the "keywords" of Molecular Collections. *Sci. Rep.* 2018, 8, 7598.

(92) Jastrzebski, S.; D.; Czarnecki, W. M. Learning to SMILE(S). *arXiv* 2016, arXiv:1602.06289.

(93) Toropov, A. A.; Toropova, A. P.; Benfenati, E.; Leszczynska, D.; Leszczynski, J. SMILES-Based Optimal Descriptors: 通过相关性平衡对基于富勒烯的 HIV-1 PR 抑制剂进行 QSAR 分析. *J. Comput. Chem.* 2010, 31 (2), 381-392.

(94) Worachartcheewan, A.; Mandi, P.; Prachayasittikul, V.; Toropova, A. P.; Toropov, A. A.; Nantasenamat, C. Large-Scale QSAR Study of Aromatase Inhibitors Using SMILES-Based Descriptors. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2014, 138, 120-126.

(95) Gaulton, A.; Hersey, A.; Nowotka, M.; Bento, A. P.; Chambers, J.; Mendez, D.; Mutowo, P.; Atkinson, F.; Bellis, L. J.; Cibrián-Uhalte, E.; Davies, M.; Dedman, N.; Karlsson, A.; Magariños, M. P.; Overington, J. P.; Papadatos, G.; Smit, M.; Davies, M.; Dedman, N.; Karlsson, A.; Magariños, M. P.; Overington, J. P.; Papadatos, G.; Smit, I.; Leach, A. R. The ChEMBL Database in 2017. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45 (D1), D945-D954.

(96) Segler, M. H. S.; Kogej, T.; Tyrchan, C.; Waller, M. P. Generating Focused Molecule Libraries for Drug Discovery with Recurrent Neural Networks. *ACS Cent. Sci.* 2018, 4 (1), 120-131.

(97) O'Boyle, N.; Dalke, A. DeepSMILES: An Adaptation of SMILES for Use in Machine-Learning of Chemical Structures. *ChemRxiv*, 2018, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.7097960.v1>.

(98) Bjerrum, E. J. SMILES Enumeration as Data Augmentation for Neural Network Modeling of Molecules. *ArXiv* 2017, arXiv:1703.07076.

(99) Popova, M.; Isayev, O.; Tropsha, A. Deep Reinforcement Learning for de Novo Drug Design. *Sci. Adv.* 2018, 4 (7), No. eaap7885.

(100) Krenn, M.; F.; Nigam, A.; Friederich, P.; Aspuru-Guzik, A. SELFIES: 语义约束图的稳健表示法及在化学中的应用实例, *arXiv* 2019, arXiv:1905.13741.

(101) Gilmer, J.; Schoenholz, S. S.; Riley, P. F.; Vinyals, O.; Dahl, G. E. Neural Message Passing for Quantum Chemistry. 第34届机器学习国际会议论文集. 第70卷, 澳大利亚新南威尔士州悉尼, 2017年8月6-11日; JMLR.org, 2017年; 第1263-1272页.

(102) Duvenaud, D. K.; Maclaurin, D.; Iparraguirre, J.; Bombarell, R.; Hirzel, T.; Aspuru-Guzik, A.; Adams, R. P. Convolutional Networks on Graphs for Learning Molecular Fingerprints. In *Advances in Neural Information Processing Systems* 28, Montreal, Quebec, Canada, Dec 7-12, 2015; Curran Associates, Inc.; pp 2224-2232.

(103) Kearnes, S.; McCloskey, K.; Berndl, M.; Pande, V.; Riley, P. Molecular Graph Convolutions: 超越指纹. *J. Comput.-Aided Mol.Des.* 2016, 30 (8), 595-608.

(104) Lusci, A.; Pollastri, G.; Baldi, P. Deep Architectures and Deep Learning in Chemoinformatics: 类药物分子的水溶性预测. *J. Chem.Inf.Model.* 2013, 53 (7), 1563-1575.

(105) Altae-Tran, H.; Ramsundar, B.; Pappu, A. S.; Pande, V. Low Data Drug Discovery with One-Shot Learning. *ACS Cent.* 2017, 3 (4), 283-293.

(106) Shulz, K. T.; Arbabzadah, F.; Chmiela, S.; Tkatchenko, A. 深度张量神经网络的量子化学洞察力. *Nat. Commun.* 2017, 8, 13890.

(107) Shulz, K.; Kindermans, P.-J.; Sauceda Felix, H. E.; Chmiela, S.; Tkatchenko, A.; SchNet: 用于量子相互作用建模的连续滤波卷积神经网络. 在

《神经信息处理系统进展30》, 美国加利福尼亚州长滩, 2017年12月4-9日; Curran Associates 公司; 第991-1001页.

(108) Johnson, M. A.; Maggiora, G. M. *Concepts and Applications of Molecular Similarity*; Wiley-Interscience: New York, NY, 1990.

(109) Griffen, E.; Leach, A. G.; Robb, G. R.; Warner, D. J. Matched Molecular Pairs as a Medicinal Chemistry Tool. *J. Med.Chem.* 2011, 54 (22), 7739-7750.

(110) Stumpfe, D.; Bajorath, J. Exploring Activity Cliffs in Medicinal Chemistry. *J. Med.Chem.* 2012, 55 (7), 2932-2942.

(111) Feinberg, E. N.; Sheridan, R.; Joshi, E.; Pande, V. S.; Cheng, A. C. 利用潜在网深度特征化提高 ADMET 预测的阶跃变化, *arXiv* 2019, arXiv:1903.11789.

(112) Walters, W. P. Virtual Chemical Libraries. *J. Med.Chem.* 2019, 62 (3), 1116-1124.

(113) Gómez-Bombarelli, R.; Wei, J. N.; Duvenaud, D.; Hernández-Lobato, J. M.; Sánchez-Lengeling, B.; Sheberla, D.; Aguilera-Iparraguirre, J.; Hirzel, T. D.; Adams, R. P.; Aspuru-Guzik, A. Automatic Chemical Design Using a Data-Driven Continuous Representation of Molecules. *ACS Cent.Sci.* 2018, 4 (2), 268-276.

(114) Sterling, T.; Irwin, J. J. ZINC 15--人人都能发现的配体. *J. Chem.Inf.Model.* 2015, 55 (11), 2324-2337.

(115) Miyao, T.; Kaneko, H.; Funatsu, K. Inverse QSPR/QSAR Analysis for Chemical Structure Generation (from Y to X). *J. Chem.Inf.Model.* 2016, 56 (2), 286-299.

(116) Miyao, T.; Funatsu, K.; Bajorath, J. Exploring Differential

Evolution for Inverse QSAR Analysis. *FI000Research* 2017, 6, 1285.

(117) Lyu, J.; Wang, S.; Balius, T. E.; Singh, I.; Levit, A.; Moroz, Y. S.; O'Meara, M. J.; Che, T.; Algaa, E.; Tolmachova, K.; Tolmachev, A. A.; Shoichet, B. K.; Roth, B. L.; Irwin, J. J. Ultra-Large Library Docking for Discovering New Chemotypes. *Nature* 2019, 566 (7743), 224-229.

(118) Ertl, P.; Schuffenhauer, A. 根据分子复杂性和片段贡献估算类药物分子的合成可及性得分. *J. Cheminf.* 2009, 1 (1), 8.



- (119) Bickerton, G. R.; Paolini, G. V.; Besnard, J.; Muresan, S.; Hopkins, A. L. Quantifying the Chemical Beauty of Drugs. *Nat. Chem.* 2012, 4 (2), 90-98.
- (120) Polykovskiy, D.; Zhebrak, A.; Vetrov, D.; Ivanenkov, Y.; Aladinskiy, V.; Mamoshina, P.; Bozdaganyan, M.; Aliper, A.; Zhavoronkov, A.; Kadurin, A. Entangled Conditional Adversarial Autoencoder for de Novo Drug Discovery. *Mol. Pharmaceutics* 2018, 15 (10), 4398-4405.
- (121) Joulin, A.; Mikolov, T. Inferring Algorithmic Patterns with Stack-Augmented Recurrent Nets. In *Advances in Neural Information Processing Systems 28*, Montreal, Quebec, Canada, Dec 2-8, 2015; Curran Associates, Inc.; pp 190-198.
- (122) Simonovsky, M.; Komodakis, N. GraphVAE: Towards Generation of Small Graphs Using Variational Autoencoders. 第 27 届人工神经网络和机器学习会议论文集, 希腊罗得岛, 2018 年 10 月 4-7 日; 施普林格, 2018 年; 第 412-422 页。
- (123) Jin, W.; Barzilay, R.; Jaakkola, T. Junction Tree Variational Autoencoder for Molecular Graph Generation. 第 35 届国际机器学习大会论文集, 瑞典斯德哥尔摩, 2018 年 7 月 10-15 日; PMLR, 2018 年; 第 2323-2332 页。
- (124) De Cao, N.; Kipf, T. MolGAN: An Implicit Generative Model for Small Molecular Graphs. *ArXiv* 2018, arXiv:1805.11973.
- (125) Preuer, K.; Renz, P.; Unterthiner, T.; Hochreiter, S.; Klambauer, G. Fréchet ChemNet Distance: 药物发现中分子生成模型的度量标准. *J. Chem. Inf. Model.* 2018, 58 (9), 1736-1741.
- (126) Polykovskiy, D.; Zhebrak, A.; Sanchez-Lengeling, B.; Golovanov, S.; Tatanov, O.; Belyaev, S.; Vladimir Veselov, Mark; Kadurin, A.; Nikolenko, S.; Aspuru-Guzik, A. Molecular Sets (MOSES): A Benchmarking Platform for Molecular Generation Models. *ArXiv* 2018, arXiv:1811.12823.
- (127) Merk, D.; Friedrich, L.; Grisoni, F.; Schneider, G. De Novo Design of Bioactive Small Molecules by Artificial Intelligence. *Mol. Inf.* 2018, 37 (1-2), 1700153.
- (128) Zhavoronkov, A.; Ivanenkov, Y. A.; Aliper, A.; Veselov, M. S.; Aladinskiy, V. A.; Aladinskaya, A. V.; Terentiev, V. A.; Polykovskiy, D. A.; Kuznetsov, M. D.; Asadulaev, A.; Volkov, Y.; Zholus, A.; Shayakhmetov, R. R.; Zhebrak, A.; Minaeva, L. I.; Zagribelnyy, B. A.; Lee, L. H.; Soll, R.; Madge, D.; S. R. R.; Zhebrak, A.; Minaeva, L. I.; Zagribelnyy, B. A.; Lee, L. H.; Soll, R.; Madge, D.; Xing, L.; Guo, T.; Aspuru-Guzik, A. Deep Learning Enables Rapid Identification of Potent DDR1 Kinase Inhibitors. *Nat. Biotechnol.* 2019, 37 (9), 1038-1040.
- (129) Walters, W. P.; Murcko, M. Assessing the Impact of Generative AI on Medicinal Chemistry. *Nat. Biotechnol.* 2020, 38 (2), 143-145.
- (130) Zhavoronkov, A.; Aspuru-Guzik, A. Reply to "Assessing the Impact of Generative AI on Medicinal Chemistry." *Nat. Biotechnol.* 2020, 38 (2), 146-146.
- (131) Gao, M.; Duan, L.; Luo, J.; Zhang, L.; Lu, X.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Tu, Z.; Xu, Y.; Ren, X.; Ding, K. Discovery and Optimization of 3-(2-(Pyrzolo[1,5-A]pyrimidin-6-Yl)ethynyl)benzamides as Novel Selective and Orally Bioavailable Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2013, 56 (8), 3281-3295.
- (132) Yang, K.; Swanson, K.; Jin, W.; Coley, C.; Eiden, P.; Gao, H.; Guzman-Perez, A.; Hopper, T.; Kelley, B.; Mathea, M.; Palmer, A.; Settels, V.; Jaakkola, T.; Jensen, K.; Barzilay, R. Analyzing Learned Molecular Representations for Property Prediction. *J. Chem. Inf. Model.* 2019, 59 (8), 3370-3388.
- (133) Stokes, J. M.; Yang, K.; Swanson, K.; Jin, W.; Cubillos-Ruiz, A.; Donghia, N. M.; MacNair, C. R.; French, S.; Carfrae, L. A.; Bloom-Ackermann, Z.; Tran, V. M.; Chiappino-Pepe, A.; Badran, A. H.; Andrews, I. W.; Chory, E. J.; Church, G. M.; Brown, E. D.; Jaakkola, T. S.; Barzilay, R.; Collins, J. J. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell* 2020, 180 (4), 688-702.
- (134) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, 46 (1-3), 3-26.

- (135) Lipinski, C. A. Lead- and Drug-like Compounds: 五法则革命。 *Drug Discovery Today: Technol.* 2004, 1 (4), 337-341.
- (136) Caruana, R. Multitask Learning. *Mach. Learn.* 1997, 28 (1), 41-75.
- (137) Pratt, L.; Jennings, B. A Survey of Connectionist Network Reuse through Transfer. In *Learning to Learn*; Springer: Boston, MA, 1996; pp 19-43.
- (138) Ramsundar, B.; Kearnes, S.; Riley, P.; Webster, D.; Konerding, D.; Pande, V. Massively Multitask Networks for Drug Discovery. *ArXiv* 2015, arXiv:1502.02072.
- (139) Kearnes, S.; Goldman, B.; Pande, V. Modeling Industrial ADMET Data with Multitask Networks. *ArXiv* 2016, arXiv:1606.08793.
- (140) 吴; Bajorath, J. 多任务机器学习用于分类强效和弱效激酶抑制剂。 *ACS Omega* 2019, 4 (2), 4367-4375.
- (141) Fare, C.; Turcani, L.; Pyzer-Knapp, E. O. Powerful, Transferable Representations for Molecules through Intelligent Task Selection in Deep Multitask Networks. *ArXiv* 2018, arXiv:1809.06334.
- (142) Esteva, A.; Kuprel, B.; Novoa, R. A.; Ko, J.; Swetter, S. M.; Blau, H. M.; Thrun, S. Dermatologist-Level Classification of Skin Cancer with Deep Neural Networks. *Nature* 2017, 542 (7639), 115-118.
- (143) Hu, W.; Liu, B.; Gomes, J.; Zitnik, M.; Liang, P.; Pande, V.; Leskovec, J. Strategies for Pre-Training Graph Neural Networks. *ArXiv* 2019, arXiv:1905.12265.
- (144) Wu, Z.; Ramsundar, B.; Feinberg, E. N.; Gomes, J.; Geniesse, C.; Pappu, A. S.; Leswing, K.; Pande, V. MoleculeNet: 分子机器学习基准。 *Chem.Sci.* 2018, 9 (2), 513-530.
- (145) McCloskey, K.; Taly, A.; Monti, F.; Brenner, M. P.; Colwell, L. J. Using Attribution to Decode Binding Mechanism in Neural Network Models for Chemistry. *Proc. Natl. U. S. A.* 2019, 116 (24), 11624-11629.
- (146) Johansson, U.; 陈; Norinder, U.; 林. Trade-预测性硅内建模的准确性与可解释性之间的偏差。 *Future Med.Chem.* 2011, 3 (6), 647-663.
- (147) Polishchuk, P. Interpretation of Quantitative Structure-Activity Relationship Models: 过去、现在和未来。 *J. Chem.Inf.Model.* 2017, 57 (11), 2618-2639.
- (148) Doshi-Velez, F.; Kim, B. Towards A Rigorous Science of Interpretable Machine Learning. *ArXiv* 2017, arXiv:1702.08608.
- (149) Castellevecchi, D. 我们能打开人工智能的黑匣子吗? *自然* 2016, 538 (7623), 20.
- (150) Cohen, P. R.; Howe, A. E. How Evaluation Guides AI Research: 信息仍然比媒介更重要。 *AI Mag.* 1988, 9 (4), 35.
- (151) Chattopadhyay, A.; Sarkar, A.; Howlader, P.; Balasubramanian, V. N. Grad-CAM++: 基于梯度的广义深度卷积网络视觉解释。 *论文集*, 2018 IEEE 计算机视觉应用冬季会议 (WACV), 内华达州太浩湖, 2018年3月12-15日; IEEE, 2018; DOI: 10.1109/wacv.2018.00097.
- (152) Bahdanau, D.; Cho, K.; Bengio, Y. Neural Machine Translation by Jointly Learning to Align and Translate. *第三届学习表征国际会议*, 美国加利福尼亚州圣迭戈, 2015年5月7-9日; <http://arxiv.org/abs/1409.0473>.
- (153) Yang, Z.; Yang, D.; Dyer, C.; He, X.; Smola, A.; Hovy, E. Hierarchical Attention Networks for Document Classification. *计算语言学协会北美分会 2016 年会议论文集: Human Language Technologies*, San Diego, CA, June 12-17, 2016; Association for Computational Linguistics, 2016; pp 1480-1489.
- (154) Mayr, A.; Klambauer, G.; Unterthiner, T.; Hochreiter, S. DeepTox: 利用深度学习进行毒性预测。 *Front. Environ. Sci.* 2016, 3, 24.
- (155) Chen, B.; Coley, C.; Barzilay, R.; Jaakkola, T. Using Deep Reinforcement Learning to Generate Rationales for Molecules. <https://openreview.net/pdf?id=HkJ1rgbCb>, 2018.

- (156) Sanguinetti, M. C.; Tristani-Firouzi, M. hERG 钾通道与心律失常。《自然》，2006 年，440 (7083)，463-469.
- (157) Cavalli, A.; Buonfiglio, R.; Ianni, C.; Masetti, M.; Ceccarini, L.; Caves, R.; Chang, M. W. Y.; Mitcheson, J. S.; Roberti, M.; Recanatini, M. 最小结构 "hERG 阻断剂的计算设计与发现。《J. Med.Chem.》2012, 55 (8), 4010-4014.
- (158) Nickerson, R. S. Confirmation Bias: A Ubiquitous Phenomenon in Many Guises.《Rev. Gen. Psychol.》1998, 2 (2), 175-220.
- (159) Sheridan, R. P. 根据预测活性的变化给原子着色来解释 QSAR 模型：其稳定性如何？《J. Chem.Inf.Model.》2019, 59 (4), 1324-1337.
- (160) Lipton, Z. The Mythos of Model Interpretability.《Commun.ACM》2018, 16 (3), 36.
- (161) Sundararajan, M.; Taly, A.; Yan, Q. Axiomatic Attribution for Deep Networks.《第34届机器学习国际会议论文集-第70卷》，澳大利亚新南威尔士州悉尼，2017 年 8 月 6-11 日；PMLR, 2017 年；第 3319-3328 页。
- (162) McCloskey, K.; Sigel, E. A.; Kearnes, S.; Xue, L.; Tian, X.; Moccia, D.; Gikunju, D.; Bazzaz, S.; Chan, B.; Clark, M. A.; Cuzzo, J. W.; Guie, M. A.; Guiling, J. P.; Huguet, C.; Huppert, C. D.; Keefe, A. D.; Mulhern, C. J.; Zhang, Y.; Riley, P. Machine Learning on DNA- Encoded Libraries : 《ArXiv》2020, arXiv:2002.02530.
- (163) Hutson, M. Artificial Intelligence Faces Reproducibility Crisis.《Science》2018, 359 (6377), 725-726.
- (164) Gundersen, O. E.; Kjensmo, S. State of the Art: 人工智能的可重复性。《第三十二届 AAAI 人工智能大会论文集》，洛杉矶新奥尔良，2018 年 2 月 2-7 日；AAAI, 2018 年；第 1644-1651 页。
- (165) Walters, W. P. Where's The Code? <https://practicalcheminformatics.blogspot.com/2019/05/wheres-code.html> (2019 年 5 月 3 日发布，2020 年 4 月 10 日访问)。
- (166) Schaduangrat, N.; Lampa, S.; Simeon, S.; Gleeson, M. P.; Spjuth, O.; Nantasenamat, C. Towards Reproducible Computational Drug Discovery.《J. Cheminf.》2020, 12 (1), 9.