



基于不可微指标引导扩散模型的结构药物设计

摘要

基于结构的药物设计是一类通过利用蛋白质口袋结合位点的三维结构信息来设计具有高亲和力的靶向小分子药物配体的方法。近年来，以 Diffusion model for Structure based drug design (DiffSBDD)模型为首的扩散生成模型由于其强迁移能力与高可控性等特点，在该领域展现出极大的应用前景。这类算法通过将任务抽象化为一个三维条件概率建模问题，以逐步去除噪声的方法实现了基于蛋白质口袋的特异性分子生成。然而，由于药物设计的传统评价指标通常具有不可微的特殊性，导致条件扩散模型难以像在其他领域中那样通过指标的梯度信息主动对迭代方向进行引导。因此，传统模型无法直接通过不可微的药物指标对中期候选分子的药物性质进行即时优化，极大限制了生成分子的相关特性。

针对上述问题，本研究提出了一种即插即用的优化模块，在生成阶段显式地利用不可微药物性指标引导分子的迭代生成，并可以无缝衔接进现有的扩散模型当中。该模块由针对单步生成分子本身的零阶优化与针对去噪轨迹链的自适应轨迹剪枝两个基本思想共同构成。我们将优化模块无缝插入现有的 DiffSBDD 模型之中，并在 CrossDocked 数据集上与基准模型进行各类药物指标得分的对比。实验结果表明，我们的方法能够使现有模型在分子有效率以及各项不可微药物指标的得分上均获得显著提升。本研究的所做工作为不可微指标引导的分子生成任务提供了全新思路，对扩散模型下的结构药物设计具有重要的理论价值与应用潜力。

关键词：结构药物设计，扩散生成模型，不可微指标



NON-DIFFERENTIABLE METRIC GUIDED DIFFUSION MODEL FOR STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

ABSTRACT

Structure-Based Drug Design (SBDD) is a methodology that use the three-dimensional structural information of protein binding pockets to design high-affinity targeted small-molecule drug ligands. In recent years, diffusion models like DiffSBDD (Diffusion model for Structure based drug design) have demonstrated considerable potential in this area due to their strong transferability and high controllability. These algorithms abstract the task as a three-dimensional conditional probability modeling problem, enabling protein pocket-specific molecular generation. However, traditional drug design evaluation metrics (e.g., Quantitative Estimate of Drug-likeness, QED, and Synthetic Accessibility, SA) are often non-differentiable, which makes it difficult for diffusion models to directly optimize candidate molecules' drug properties through gradient-based updates during denoising steps. This problem significantly limits the quality of generated molecules in terms of key pharmacological characteristics.

In order to handle this problem, we propose a plug-and-play optimization algorithm, which is constructed by two basic thoughts: the Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation (SPSA)-based gradient approximation method, and the Adaptive Trajectory Pruning (ATP) method. In order to validate the effectiveness of the proposed method, we integrated the strategy into the baseline DiffSBDD and conducted systematic comparisons on the CrossDocked dataset. The results demonstrated that our approach significantly improves both molecular validity and scores of multiple non-differentiable drug metrics. These findings indicate that the proposed strategy offers a novel framework for the non-differentiable metric guided molecular generation, which holds substantial theoretical value and practical potential for structure-based drug design.

Key words: Structure-based drug design, diffusion model, non-differentiable metrics



目 录

第一章 绪论	1
1.1 研究背景与现有问题	1
1.2 本文研究目的与主要贡献	1
第二章 Diffusion 模型概述	3
2.1 基于条件扩散生成模型的药物设计	3
2.1.1 正向过程(Noising Process)	4
2.1.2 逆向过程(Denoising Process)	4
2.2 SE(3)-等变图神经网络的设计	5
2.2.1 旋转等变性的验证	6
2.2.2 平移等变性的验证	6
2.2.3 图网络架构细节	6
2.2.4 镜像对称变换的处理	7
2.3 分子片段重构任务描述	8
第三章 不可微指标优化模块	9
3.1 指标函数	9
3.1.1 药物相似性评估指标	9
3.1.2 合成可及性指标	9
3.1.3 脂水分配系数	10
3.1.4 Lipinski 规则	10
3.1.5 综合指标函数 $f(\cdot)$ 的构建	10
3.2 对单步分子的优化思想：零阶优化策略	11
3.2.1 算法介绍	11
3.2.2 多次扰动的平均策略	12
3.2.3 多尺度扰动 ζ	13
3.2.4 基于强化学习的扰动优化	13
3.3 对去噪轨迹的优化思想：自适应轨迹剪枝策略	15
3.3.1 算法介绍	15
3.3.2 多步前瞻优化	17
第四章 实验数据分析	19
4.1 数据处理	19
4.1.1 CrossDocked 数据集处理	19
4.1.2 配体分子与口袋表示	19
4.2 数据分析	19
第五章 结论与展望	23
5.1 研究总结	23
5.2 研究局限性	23
5.3 未来展望	23
参考文献	24
致谢	26



第一章 绪论

1.1 研究背景与现有问题

基于结构的药物设计作为现代药物开发领域的核心策略之一，是一类基于蛋白质口袋的三维结构信息来设计具有高亲和力与特异性的小分子药物配体任务^[1]。然而，传统的结构药物设计通常依赖于大规模的高通量实验筛选(HTS)，或是需要基于已有的化学数据库通过分子对接或药效团模型进行虚拟筛选。前者通常成本高昂且实验周期漫长，而后的创新能力则受限于已有数据库的覆盖范围和靶点结构质量，难以有效发现全新的化学骨架^[2]。

近年来，几何深度学习领域与生物分子三维结构建模方面的突破性进展为结构药物设计提供了全新的技术路径。早期研究主要采用自回归生成范式，通过将分子表示为具有三维坐标和原子类型的 3D 图结构以开发基于深度生成模型的药物配体设计方法。例如，Li 等人^[3]提出一种以蛋白口袋作为约束条件的自回归图生成网络 L-Net。算法从给定的配体分子片段开始，通过向当前结构中迭代添加新的原子结构与键来逐步生成完整药物配体。Peng 等人^[4]在此基础上进一步对模型引入 E(3)-等变图神经网络，以确保模型在三维欧氏空间中的旋转与平移对称性。然而，这类顺序生成方法在生成过程中强加了人为的原子序贯依赖关系，不但会导致全局结构信息的丢失而且生成效率较低。

针对上述问题，扩散生成模型(Diffusion Models)为该任务开辟了新的改进方向^[5-7]。相较于原先的自回归方法，扩散生成模型通过物理启发的加噪-去噪过程对所有原子的坐标和化学特征进行同步建模，具有天然保留全局结构信息的能力。同时，模型还具备例如高多样性、小训练集、强鲁棒性等优势。Schneuing 等人^[8]提出的 SE(3)-等变扩散框架 DiffSBDD 具有突破性意义，该方法通过构建满足特殊欧几里得群等变性（平移与旋转等变）的噪声预测神经网络，直接在原子点云空间实现三维结构的概率分布建模。其模型在 CrossDocked 与 Binding MOAD 数据集上展现出了优秀的亲和力以及结构新颖性。

然而，由于传统药物评价指标不可微的特殊性，目前基于扩散模型的结构药物设计方法往往不会在去噪过程中显式地使用药物指标主动优化迭代步骤。由于模型注重生成几何结构合理的分子而忽视了分子合成可行性、综合药物性质等指标问题，导致生成过程与最终药物性指标会发生脱节，需要依赖后处理筛选，从而增加了计算成本^[8]。

1.2 本文研究目的与主要贡献

本研究提出了一个能够在去噪阶段就实现不可微指标引导的分子优化的即插即用模块，并可以无缝衔接到现有的 DiffSBDD 模型当中。该模块由零阶优化与自适应轨迹剪枝思想共同构成，前者直接作用于单时间步中中间样本自身的结构信息优化；后者则聚焦于在整个去噪链中选取有利于高药物性指标样本生成的子轨迹：

(1) 零阶优化(Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation, SPSA)策略通过对中间样本施加多尺度对称的噪声扰动，得到正负扰动状态下样本的药物性指标。随后，我们利用有限差分方法构建对于不可微指标的近似梯度，并最终将该梯度信息融入每一步扩散去噪的均值更新过程中以实现单步迭代下基于指标得分的显式优化。

(2) 自适应轨迹剪枝(Adaptive Trajectory Pruning, ATP)策略在去噪生成过程中同时采样多个候选样本，并结合多步前瞻思想进行样本去噪，最后通过药物指标评估以动态筛选最优子轨迹。这使得模型能在生成过程中不断探索符合药物期望的子路径并避免路径偏移。



为验证本研究所设计模块的有效性，我们与基论文^[8]保持一致地在 CrossDocked 数据集上进行了系统实验。实验结果表明，本研究所提方法使得原模型的基于蛋白质口袋生成完整小分子配体任务(DiffSBDD-cond)与配体分子片段重构任务(DiffSBDD-inpaint)在分子有效率(Validity)及各项不可微药物性质指标上均获得显著指标提升，这充分验证了模块的有效性与泛化能力。更进一步的，为了探究模块中两种策略分别的有效性，我们采用单一策略插入的方法成功证明了 SPSA 与 ATP 思想在第一类任务上同时远超基模型的表现力，并分析了 SPSA 思想在第二类任务上存在缺陷的原因，从而对整体优化模块进行调整以达到最优效果。这进一步体现了本模型极强的灵活性与模块化组装能力。

第二章 Diffusion 模型概述

2.1 基于条件扩散生成模型的药物设计

在结构药物设计(SBDD)领域, 作为条件的蛋白质结合口袋的三维几何信息直接决定了小分子配体与蛋白质受体的特异性作用模式。这类任务旨在利用已知的结合位点信息, 设计具有: 几何结构上匹配口袋的三维空间约束; 官能团与口袋的关键残基能形成稳定分子间相互作用; 满足药物化学基本性质指标(如类药性、合成可及性), 这三个特性的小分子药物配体^[7]。模型通常采用原子点云的表示方法对蛋白质-配体复合体系进行参数化表征:

$$\mathbf{Z}_{\text{data}} = [\mathbf{x}, \mathbf{h}] \in \mathbb{R}^{N \times (3+d)}, \quad (2-1)$$

其中 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{N \times 3}$ 表示 N 个原子的三维坐标, $\mathbf{h} \in \mathbb{R}^{N \times d}$ 为每个原子的 d 维特征向量(one-hot 编码化学元素)。在体系划分上, 我们将配体原子点云部分记作 $\mathbf{z}_{\text{data}}^{(L)}$, 蛋白质口袋点云部分记作 $\mathbf{z}_{\text{data}}^{(P)}$ 。在本研究的条件扩散生成模型框架中, 蛋白质口袋部分 $\mathbf{z}_{\text{data}}^{(P)}$ 作为不参与扩散的固定上下文输入到噪声预测网络 ϕ_{θ} , 并仅对配体点云部分 $\mathbf{z}_{\text{data}}^{(L)}$ 执行马尔科夫扩散操作。模型的最终目标是基于给定的 $\mathbf{z}_{\text{data}}^{(P)}$ 生成 n_{samples} 个可行的小分子配体 \mathbf{m}_0 。

对于去噪扩散模型框架(DDPM)^[9], 任务可以分为正向加噪过程与反向去噪过程。前向扩散过程按照预定义的噪声调度逐步将配体点云扰动为各向同性高斯噪声; 逆向过程通过一个 SE(3)-等变图神经网络 ϕ_{θ} 在保证对任意旋转、平移操作保持等变性的前提下, 学习如何预测正向过程中添加的噪声, 以便从正态分布中逐步恢复出满足约束条件的配体结构, 完成从噪声到清晰点云的采样。

为了让模型对全局平移保持不变, 算法在每一步操作前都会把整个系统的质心平移到坐标原点, 这使得模型内部始终以“系统质心”为坐标原点进行所有后续计算。最终, 我们通过化学信息学工具 RDKit^[10]以及 OpenBabel^[11], 将生成的点云转换为具有化学键信息的规范分子结构, 确保输出分子同时满足几何合理性和化学稳定性的要求。图 2-1 展现了完整的扩散模型运行流程。

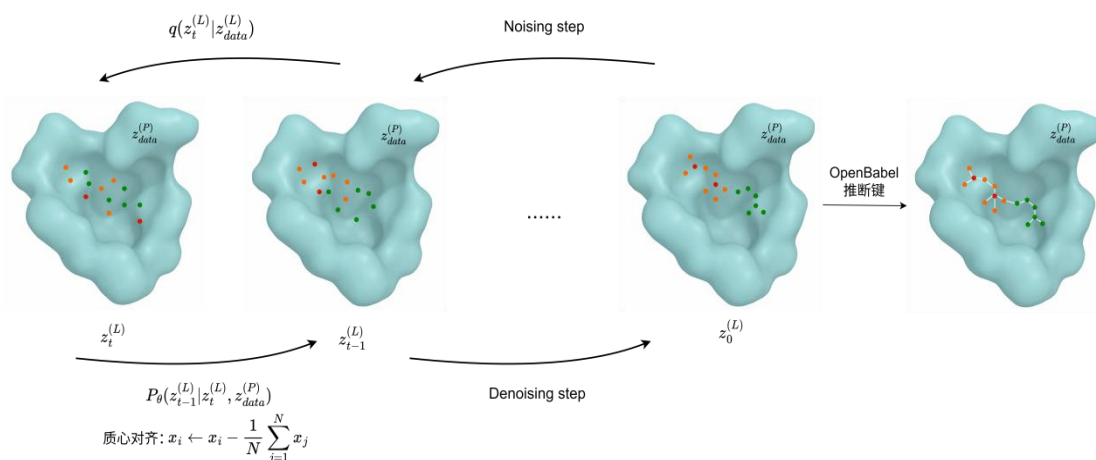


图 2-1 基于条件扩散生成模型的药物设计



2.1.1 正向过程(Noising Process)

正向加噪过程被定义为一个 $t=0$ (干净数据) 至 $t=T$ (纯噪声) 的马尔可夫链 (即给定当前状态的条件下, 未来状态与更早的历史状态条件独立)。该过程通过逐步注入预定义的高斯噪声实现对数据的扰动^[9]。其单步转移概率可表示为:

$$q(z_t | z_{t-1}) = N(z_t | \alpha_t z_{t-1}, \sigma_{t|t-1}^2 I), \quad (2-2)$$

其中 $\alpha_{t|s} = \frac{\alpha_t}{\alpha_s}$, $\sigma_{t|s}^2 = \sigma_t^2 - \alpha_{t|s}^2 \sigma_s^2$ 。由于马尔可夫性质以及各步加噪都是高斯分布的, 因此任意步的边缘分布依旧服从高斯分布, 我们可以得到从初始样本至任意时间步 $t \in \{0, 1, 2, \dots, T\}$ 的分布如下:

$$q(z_t | z_{\text{data}}) = N(z_t | \alpha_t z_{\text{data}}, \sigma_t^2 I). \quad (2-3)$$

信号保留系数与噪声调度参数 $\{\alpha_t, \sigma_t\}$ 被设计为随时间步 t 变化, 且保证有 $\alpha_t = \sqrt{1 - \sigma_t^2}$ 始终成立, 这使得信号-噪声比 $\text{SNR}(t) = \alpha_t^2 / \sigma_t^2$ 单调递减^[12]。具体而言, 我们首先用一个简单的二次多项式来定义“理想”信号衰减因子 $\tilde{\alpha}_t$, 其从 $\tilde{\alpha}_0 \approx 1$ 单调衰减至 $\tilde{\alpha}_T \approx 0$:

$$\tilde{\alpha}_t = 1 - \left(\frac{t}{T}\right)^2 \quad t = 0, \dots, T. \quad (2-4)$$

在实际去噪中, 我们需要用到任意两步之间的信号衰减比例 $\tilde{\alpha}_{t|s}^2 = (\tilde{\alpha}_t / \tilde{\alpha}_s)^2$ 。为了在 $t=T$ 附近保持数值稳定性, $\tilde{\alpha}_{t|s}$ 的值被强制限定在 0.001 到 1 之间 (当数值超越边界时, 被直接赋值为边界数值)。如此, $\tilde{\alpha}_t$ 可以被重新定义为:

$$\tilde{\alpha}_t \leftarrow \prod_{r=0}^t \tilde{\alpha}_{r|r-1}. \quad (2-5)$$

最后, 我们对 $\tilde{\alpha}_t$ 做一次线性缩放并加上一个极小偏移 $\varepsilon = 10^{-5}$ 以避免在 $t=0$ 时发生极端情况, 并最终得到信号保留系数 α_t :

$$\alpha_t^2 = (1 - 2\varepsilon)\tilde{\alpha}_t^2 + \varepsilon, \quad (2-6)$$

其中, 如果当迭代步数 $t=T$ 足够大, 我们可以视作完全消去原始样本的所有信息而得到标准各向同性高斯噪声 $q(z_T | z_{\text{data}}) = N(0, I)$ 。

2.1.2 逆向过程(Denoising Process)

扩散模型的逆向过程旨在从标准正态分布 $z_t \sim N(0, I)$ 的纯高斯噪声通过逐步去除对应于加噪步的预设噪声, 逆向恢复出无噪声的数据样本:

$$p_\theta(z_{t-1} | z_{\text{data}}, z_t) = N(z_{t-1} | \mu_{t \rightarrow t-1}, \sigma_{t \rightarrow t-1}^2 I). \quad (2-7)$$

同理, 由于马尔可夫性质以及任意步的边缘分布服从高斯分布, 从第 t 步到任意第 s 步 ($s < t$) 的去噪过程可以写作:

$$q(z_s | z_{\text{data}}, z_t) = N(z_s | \frac{\alpha_{t|s} \sigma_s^2}{\sigma_t^2} z_t + \frac{\alpha_s \sigma_{t|s}^2}{\sigma_t^2} z_{\text{data}}, \frac{\sigma_{t|s}^2 \sigma_s^2}{\sigma_t^2} I). \quad (2-8)$$



然而公式(2-8)的后验分布生成依赖于真实数据样本 z_{data} ，这在实际使用模型生成新的样本时是无法直接获得的。为此，我们引入一个 SE(3)-等变图神经网络 ϕ_θ ，该网络基于上一步样本 z_t 、蛋白质口袋以及时间步 t 的信息来预测正向过程中加入的噪声 $\hat{\epsilon}_\theta$ ：

$$\hat{\epsilon}_\theta = \phi_\theta(z_t, z_{\text{data}}^{(P)}, t) \approx \epsilon \quad \epsilon \sim N(0, I). \quad (2-9)$$

通过重构公式(2-3)并移项可以得到对于原样本的最终拟合估计 \hat{z}_{data} ：

$$z_t = \alpha_t * \hat{z}_{\text{data}} + \sigma_t * \hat{\epsilon}_\theta \quad \epsilon \sim N(0, I), \quad (2-10)$$

$$\hat{z}_{\text{data}} = \frac{1}{\alpha_t} * z_t - \frac{\sigma_t}{\alpha_t} * \hat{\epsilon}_\theta. \quad (2-11)$$

将公式(2-11)代入逆向过程的后验均值表达式可以得到：

$$\mu_{t \rightarrow s} = \frac{\alpha_{t|s} * \sigma_s^2}{\sigma_t^2} z_t + \frac{\alpha_s * \sigma_{t|s}^2}{\alpha_t * \sigma_t^2} (z_t - \frac{\sigma_t}{\alpha_t} * \hat{\epsilon}_\theta). \quad (2-12)$$

最终化简得到基于神经网络预测的样本均值表达：

$$\mu_{t \rightarrow s} = \frac{1}{\alpha_{t|s}} z_t - \frac{\sigma_{t|s}^2}{\sigma_t * \alpha_{t|s}} * \hat{\epsilon}_\theta. \quad (2-13)$$

综上，基于任意时间步 t 的关于时间步 s ($s < t$) 的样本去噪过程可以写作：

$$q(z_s | z_{\text{data}}, z_t) = N(z_s | \frac{1}{\alpha_{t|s}} z_t - \frac{\sigma_{t|s}^2}{\sigma_t * \alpha_{t|s}} * \hat{\epsilon}_\theta, \frac{\sigma_{t|s}^2 * \sigma_s^2}{\sigma_t^2} I). \quad (2-14)$$

噪声神经网络 ϕ_θ 的训练目标为最大化数据的对数似然，通过引入变分下界(Variational Lower Bound, VLB)以分解训练目标为先验损失、重构损失和扩散损失三个部分^[8]：

$$-\log p(z_{\text{data}}) \leq D_{\text{KL}}(q(z_T | z_{\text{data}}) || p(z_T)) - E_{q(z_0 | z_{\text{data}})} [\log p(z_{\text{data}} | z_0)] + \sum_{t=1}^T L_t, \quad (2-15)$$

其中：

$$\begin{aligned} L_t &= D_{\text{kl}}(q(z_{t-1} | z_{\text{data}}, z_t) || p_\theta(z_{t-1} | \hat{z}_{\text{data}}, z_t)) \\ &= E_{\epsilon \sim N(0, I)} \left[\frac{1}{2} \left(\frac{\alpha_{t-1}^2 / \sigma_{t-1}^2}{\alpha_t^2 / \sigma_t^2} - 1 \right) || \epsilon - \hat{\epsilon}_\theta ||^2 \right], \end{aligned} \quad (2-16)$$

其中，先验损失部分趋近于零，而后两个部分都可以通过均方误差近似，最终得到简化后的训练目标：

$$L_{\text{train}} = \frac{1}{2} || \epsilon - \hat{\epsilon}_\theta ||^2. \quad (2-17)$$

2.2 SE(3)-等变图神经网络的设计

为实现扩散模型中噪声预测网络 ϕ_θ 的参数化，我们构建了一个图神经网络。其中，节点(node)部分对应于分子或口袋中的每一个原子，每个节点携带三维坐标信息 $x_i \in \mathbb{R}^3$ 以及类别特征 $h_i \in \{0, 1\}^d$ （原子类型的 one-hot 编码）。

对于边(edges)部分，则根据原子间欧式空间距离在节点之间建立连接。具体来说，配体-配体(ligand-ligand)的边当且仅当两配体原子之间的欧氏距离小于预设定阈值 d_{max}^L 时才会

产生连接:

$$\|x_i - x_j\| \leq d_{\max}^{(L-L)}. \quad (2-18)$$

类似的, 口袋-口袋(pocket-pocket)的边当且仅当两蛋白质口袋原子之间的欧氏距离小于阈值 d_{\max}^{P-P} 时才会产生连接; 配体-口袋(ligand-pocket)的边当且仅当配体原子与蛋白质口袋原子之间的距离小于阈值 d_{\max}^{L-P} 时才会产生连接。(见图 2-2)

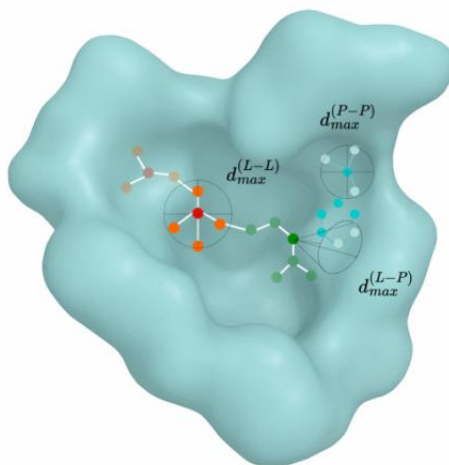


图 2-2 边的设计方案

在结构化生物分子生成中, 模型必须显式编码分子的三维几何等变性, 否则生成结果往往不具有物理意义或无法正确捕捉分子的立体化学特性。上述的图神经网络被要求为满足 $SE(3)$ -等变性的, 即分子在旋转和平移下增添或去除网络预测噪声仍然保持不变性, 但不应对于输入的镜像对称变换保持不变(分子的手性性质)^[8]。具体而言, 对任意正交矩阵 $R \in R^{3 \times 3}$ 且 $\det(R) = 1$ 以及平移向量 $b \in R^3$, 模型条件依然满足:

$$p_\theta(R z^{(L)} + b | R z^{(P)} + b) = p_\theta(z^{(L)} | z^{(P)}). \quad (2-19)$$

2.2.1 旋转等变性的验证

整个模型在三个关键环节: 高斯先验、去噪转移和最终重构似然, 都需要在 $SE(3)$ -等变图神经网络的设计下保证对任意单旋转 R 矩阵变换下的等变性。具体证明可见 Schneuing 等人^[8]在论文附录 Appendix D 中的详细推导。

2.2.2 平移等变性的验证

为保证模型对全局平移不敏感, 我们在每次计算似然或执行加噪、去噪后会将整个系统的坐标质心归零(Center-of-Mass Free), 即将系统所有原子坐标减去其当前质心。需要注意的是, 质心归零仅涉及坐标变换因此不考虑物理意义下的不同元素原子质量。这样, 无论原始坐标如何平移, 归一化后都会一致, 从而实现对于平移操作的不变性:

$$x_i \leftarrow x_i - \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_j \quad i = 1, \dots, N. \quad (2-20)$$

2.2.3 图网络架构细节

设 G 是一个作用在空间 X 和 Y 上的群, 如果一个函数 $f: X \rightarrow Y$ 满足公式 (2-21) 则称 f



关于 G 等变:

$$f(g \cdot x) = g \cdot f(x) \quad \forall g \in G, x \in X. \quad (2-21)$$

图神经网络(GNN)是一类对图结构数据进行学习的可训练函数,它在节点置换下保持等变,即对于节点特征矩阵 X , A 为邻接矩阵(代表节点之间连接关系),若重排节点顺序(施加置换矩阵 Π) 则有:

$$GNN(\Pi X, \Pi A \Pi^T) = \Pi GNN(X, A). \quad (2-22)$$

因为模型的输出不依赖于节点编号顺序的特性,使得 GNN 适用于节点无序的分子图数据。

在本研究中,我们使用了一个改进版的 GNN 模型。对第 l 层中的节点 i 从相邻 j 收集信息,并更新其坐标与特征^[13]。令 $h_j^{(l)}$ 是第 l 层的节点特征, $d_{ij} = \|x_i^{(l)} - x_j^{(l)}\|$ 为两节点之间的欧氏距离, a_{ij} 是边特征, φ_e 与 φ_{att} 为可训练的多层感知机(MLP),典型的消息计算可写作:

$$m_{ij} = \varphi_e(h_i^{(l)}, h_j^{(l)}, d_{ij}^2, a_{ij}), \quad (2-23)$$

$$\tilde{e}_{ij} = \varphi_{att}(m_{ij}). \quad (2-24)$$

标量特征更新可以写作 (φ_h 为用于特征更新的 MLP):

$$h_i^{(l+1)} = \varphi_h(h_i^{(l)}, \sum_{j \neq i} \tilde{e}_{ij} * m_{ij}). \quad (2-25)$$

坐标更新写作:

$$x_i^{(l+1)} = x_i^{(l)} + \sum_{j \neq i} \frac{x_i^{(l)} - x_j^{(l)}}{d_{ij} + 1} \varphi_x(h_i^{(l)}, h_j^{(l)}, d_{ij}^2, a_{ij}). \quad (2-26)$$

2.2.4 镜像对称变换的处理

在药物分子领域,手性是决定药物活性和安全性的关键属性。左右手性异构体往往有截然不同的生物学作用,甚至会导致毒性差异^[14]。例如抗抑郁剂西酞普兰(Citalopram)分子的对映体: **R**-型和 **S**-型(艾司西酞普兰: Escitalopram)互为镜像关系,但在生物体内只有 **S**-型具有显著的药物活性,而 **R**-型不仅几乎无效,甚至会干扰 **S**-型的药效。若模型对反射操作也保持等变,则会将一对互为镜像的分子视为等价,从而丢失手性信息。为此,我们在坐标更新中额外加入一个叉乘项(在反射时会改变符号),从而打破对反射的等变性以区分不同手性(其中 φ_x^\times 调节叉乘方向在反射敏感更新中的贡献大小)^[8]:

$$\begin{aligned} x_i^{(l+1)} = & x_i^{(l)} + \sum_{j \neq i} \frac{x_i^{(l)} - x_j^{(l)}}{d_{ij} + 1} \varphi_x^d(h_i^{(l)}, h_j^{(l)}, d_{ij}^2, a_{ij}) \\ & + \frac{(x_i^{(l)} - \bar{x}^{(l)}) \times (x_j^{(l)} - \bar{x}^{(l)})}{\|(x_i^{(l)} - \bar{x}^{(l)}) \times (x_j^{(l)} - \bar{x}^{(l)})\| + 1} \varphi_x^\times(h_i^{(l)}, h_j^{(l)}, d_{ij}^2, a_{ij}). \end{aligned} \quad (2-27)$$

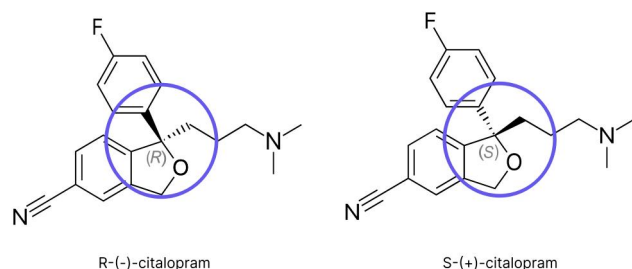


图 2-3 R-型和 S-型西酞普兰

2.3 分子片段重构任务描述

分子片段重构(inpainting)任务是基于蛋白质口袋的小分子配体生成任务的一个子任务,适用于当已知的药物小分子部分信息缺失时进行修复,或者通过已知药物的部分信息设计类似的新药物的特殊场景。该类任务可以形式化为一个条件生成问题:对于一段已知的配体分子片段及其在蛋白口袋中的位置,我们需要在扩散模型框架下补全剩余的未知原子并得到最终配体,以实现片段链接、骨架跳跃或骨架扩展^[15]。

具体而言,待生成的配体分子可以记作固定与未知两个部分: $\mathbf{z} = [\mathbf{z}^{\text{fixed}}, \mathbf{z}^{\text{unknown}}]$ 。我们通过 one-hot 的掩码集合 $\mathbf{M} \in \{1, \dots, N\}$ 表示对分子中已知原子的索引, $\hat{\mathbf{M}}$ 则表示对未知原子的索引。在时间步 t , 算法首先根据公式 (2-3) 对配体的已知部分 \mathbf{z}_{data} 生成时间步 $t-1$ 的噪声版本:

$$q(\mathbf{z}_{t-1}^{\text{fixed}} | \mathbf{z}_{\text{data}}^{\text{fixed}}) = N(\mathbf{z}_{t-1}^{\text{fixed}} | \alpha_{t-1} \mathbf{z}_{\text{data}}^{\text{fixed}}, \sigma_{t-1}^2 \mathbf{I}). \quad (2-28)$$

随后由训练好的扩散生成网络基于第 t 步的样本 \mathbf{z}_t 进行正常去噪算法:

$$P_{\theta}(\mathbf{z}_{t-1} | \mathbf{z}_t). \quad (2-29)$$

基于 $\hat{\mathbf{M}}$ 得到未知片段 $\mathbf{z}_{t-1}^{\text{unknown}}$, 我们最后拼接得到完整迭代样本 $\mathbf{z}_{t-1} = [\mathbf{z}_{t-1}^{\text{fixed}}, \mathbf{z}_{t-1}^{\text{unknown}}]$ 。

算法在同一时间步 t 内部会重复执行 r 次“小循环”, 即对于去噪得到的 \mathbf{z}_{t-1} 再次添加高斯噪声以重新得到新的 \mathbf{z}_t 样本, 随后基于噪声神经网络再次去噪, 以循环去噪-加噪-去噪的过程。网络通过多次重构未知部分逐步使得生成样本收敛, 有效降低了单次去噪中被固定的 $\mathbf{z}_{\text{data}}^{\text{fixed}}$ 部分与新生成分子 $\mathbf{z}^{\text{unknown}}$ 部分结合处可能出现的片段漂移或断裂现象, 从而提高了分子整体连通性与基于化学性质的分子生成合格率 (见图 2-4)。

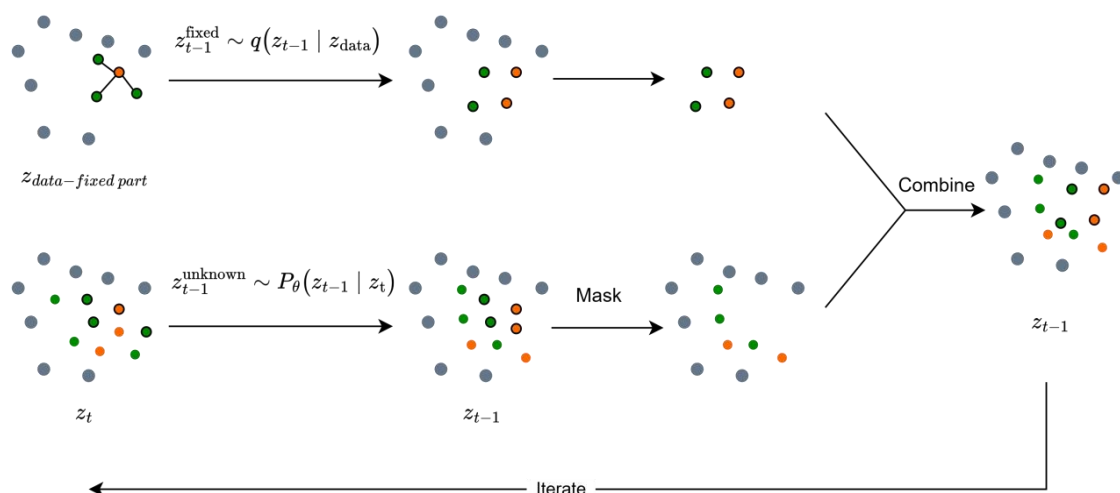


图 2-4 分子片段重构任务设计

第三章 不可微指标优化模块

本研究以 DiffSBDD 模型为基础框架^[8]，创新性地提出了一个具有“即插即用”特性的优化模块。该模块实现了不可微药物评价指标对扩散模型去噪过程的主动引导，从而显著提升生成配体的药物性质评分。

3.1 指标函数

为确保研究结果的可比性，本研究严格遵循原文献建立的评价体系并采用相同的不可微药物性质评价指标^[8]。这种一致性设计使得模型生成的配体分子能够与基线方法进行客观、准确的性能对比。具体而言，本研究主要考察以下关键指标

3.1.1 药物相似性评估指标

药物相似性评估指标(QED, Quantitative Estimate of Drug-likeness)是将分子多维度性质整合为统一评分的综合评价体系^[16]。指标采用 0 至 1 的连续浮点数数值进行量化表征（本研究中取 3 位小数精度），其中 1 代表与已知药物分子的化学特性高度相似，0 则表示显著偏离典型药物特征。算法的基本思想是针对分子的一系列属性（如分子量、LogP、氢键供体/受体数量、极性表面积等）构建各参数的“期望函数”(desirability function) $d(\cdot)$ 以实现不同量纲参数的标准化映射，随后以加权乘积的形式计算综合得分。

由于该指标的计算过程中涉及离散分子特征的提取（如芳香环计数）、非连续的条件判断（如氢键数目统计）、不可导的标准化变换，导致整个评价体系不具备连续可微的数学特性，因而无法直接应用于基于梯度的优化算法。

$$QED = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^n w_i \ln d_i}{\sum_{i=1}^n w_i}\right). \quad (3-1)$$

3.1.2 合成可及性指标

合成可及性评分(SA, Synthetic Accessibility Score)用于评估分子合成的难易程度与可及性^[17]。具体而言，指标由片段得分(fragment score)和复杂度惩罚项(complexity penalty)两部分组成。评分体系通过分析分子环系复杂度、手性中心数量、官能团等指标，基于大型化学数据库中现有药物的片段出现频率进行统计与匹配计算，得分范围在 1（极易合成）到



10（极难合成）之间（本研究中取 3 位小数精度）。值得注意的是，由于该指标的计算过程涉及离散化的片段匹配、基于规则的结构复杂度判定、非连续的数据预处理步骤，使其具有典型的不可微特性，无法通过常规的梯度反向传播方法进行优化。在本研究中，我们对 SA 指标进一步进行归一化处理，归一化后的得分越高表明分子合成难度越低，使得数值上与其他指标保持类似：

$$\text{Score} = (10 - \text{SA}/9). \quad (3-2)$$

3.1.3 脂水分配系数

脂水分配系数(LogP)通过计算分子在辛醇-水两相体系中分配系数的对数值，反映分子疏水性与亲水性之间的平衡性^[18]。适中的 LogP 值往往代表药物良好的口服吸收性、适当的细胞膜穿透性以及较高的毒性规避等指标。算法采用 Wildman-Crippen 原子贡献模型，通过为每个原子类型分配特定的贡献值并引入结构校正因子，以线性加和的方式计算分子的整体 LogP 值：

$$\text{LogP}_{\text{RDKit}} = \sum_i^{\text{Atoms}} c_i + \sum_j^{\text{Corrections}} d_j, \quad (3-3)$$

其中， c_i 代表第 i 个原子的贡献值， d_j 代表第 j 个校正因子（作为补偿项，用于更精确地模拟分子整体的疏水性行为）

由于指标依赖于离散原子特征及贡献模型，所以同样不具备连续可微性。在本研究中，我们将指标取值在 -1 到 5 之间的分子配体视作是同等的良好药物性质的，而偏离此范围的分子则被认为成药性显著降低。

3.1.4. Lipinski 规则

Lipinski 规则(Rule of Five)是药物化学领域广泛采用的类药性评价准则，其基于对数千个临床候选化合物的统计分析建立^[19]。该规则指出具有良好口服生物利用度的小分子通常满足以下四项关键参数阈值：（1）分子量 ≤ 500 道尔顿，（2）氢键供体数量 ≤ 5 ，（3）氢键受体数量 ≤ 10 ，（4）脂水分配系数 ≤ 5 。最终，将符合要求的指标数累计作为对分子药物相似性的综合评价，其中 t_i 代表阈值， $f_i(M)$ 代表各个指标分数：

$$S_{\text{Lipinski}} = \sum_{i=1}^4 H(t_i - f_i(M)), \quad H(x) = \begin{cases} 1 & x \geq 0 \\ 0 & x < 0 \end{cases} \quad (3-4)$$

显然，由于该评价体系依赖于离散的阈值判断和非连续的计数函数，不具备可微性。

3.1.5 综合指标函数 $f(\cdot)$ 的构建

在现有的 DiffSBDD 扩散模型中，最终输出的 $z_0 = [x, h]$ 是基于原子坐标与化学元素的原子点云表示而缺少键的信息。我们参考 Luo 等人提出的后处理方法^[21]，采用标准的化学信息学工具链进行后续处理：首先基于 OpenBabel 工具^[11]，根据元素类型和几何位置基于“Connect The Dots + Perceive Bond Orders”算法自动推断哪些原子之间应当形成化学键，并为每条键分配类型（单键、双键等）。随后使用 RDKit 库对输出的分子做消毒(sanitize)，其中包括检查并修正价态、添加隐式氢、判定芳香性、移除不合理碎片等操作^[10]。如果分子中的原子结构出现无法简单修正的错误，例如 c 骨架原子连接了 6 条共价键，则可能会导致最终分子转换的失败。在本研究中，如果生成过程中出现多个断片结构，则定义最大的片段作为模型的最终分子配体 m_0 。

我们使用各指标进行加权求和以对配体分子 m_0 进行最终的药物性评估。对于 LogP 指标，由于我们假定 [-1,5] 范围内的药物为同等拥有良好药物性质的，因此采用 Logistic 函数并设置



参数 $\lambda=20$ 控制平滑近似函数在区间端点处的“陡峭”程度，使得分子在 $[-1,5]$ 之间近似等效得分。

$$\text{Score} = 2 * \text{QED}(m_0) + 2 * \text{SA}(m_0) + \text{Lipinski}(m_0)/5 + [\sigma(\lambda * (\text{LogP}(m_0) + 1)) * \sigma(-\lambda * (\text{LogP}(m_0) - 5))], \quad (3-5)$$

$$\sigma(z) = \frac{1}{1+e^{-z}}. \quad (3-6)$$

3.2 对单步分子的优化思想：零阶优化策略

3.2.1 算法介绍

在传统条件扩散模型中，通常会在生成过程中利用指标的梯度信息来对样本迭代过程进行主动更新，使得生成的样本在可微的评价指标上表现更优^[20]。具体而言，假设拥有衡量样本 x 特定性质的可微评价指标函数 $f(x)$ ，那么在去噪步骤 t 时，首先对给定样本 x_t 计算指标函数梯度：

$$g(x_t) = \nabla_{x_t} f(x_t). \quad (3-7)$$

该梯度信息随后会作为样本均值推导过程的额外引导项被整合进模型更新公式中，并结合引导强度控制系数 λ 进行样本更新：

$$\mu_t' = \mu_t + \lambda * g(x_t). \quad (3-8)$$

最后基于新均值进行形如公式 (2-14) 的采样得到优化后的样本 z_t ：

$$q(z_t|z_{t+1}) = N(z_t|\mu_t', \frac{\sigma_{t+1}^2 + t * \sigma_t^2}{\sigma_{t+1}^2} I). \quad (3-9)$$

然而，由于本研究所考虑的药物指标（见 3.1 章）均为不可微指标，所以无法直接计算真实梯度信息 $g(x_t)$ 。为此，我们借鉴零阶优化中的有限差分思想 (Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation, SPSA) 对梯度进行近似估计。具体来说，首先基于第 t 步采样得到的样本 $z_t=[x_t, h_t]$ 中的坐标部分 $x_t \in \mathbb{R}^{3*N}$ 生成形状相同的随机扰动项 $U \sim N(0, I)$ 。为了使模型仍然保证平移等变性，我们进行质心平移操作。记扰动中的每一个三维坐标为 U_j ：

$$U \leftarrow U - \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N U_j. \quad (3-10)$$

随后，通过在样本坐标上对称地增添与减去扰动项得到正负噪声扰动下的样本坐标集合，其中 ζ 为扰动尺度参数：

$$x^+ = x_t + \zeta * U, \quad x^- = x_t - \zeta * U. \quad (3-11)$$

接着，对于新生成的样本分子 $z_t^+ = [x^+, h_t]$ 以及 $z_t^- = [x^-, h_t]$ ，我们利用公式 (2-11) 预测 $t=0$ 步时的最终样本 z_0^+ 以及 z_0^- ，并使用预设函数为原子点云添加键信息以恢复为完整的化学分子。使用指标函数计算药物分子得分（见 3.2.2 章），构造有限差分梯度的近似表达：

$$\nabla_{f(x)} = \frac{f(z_0^+) - f(z_0^-)}{2\zeta} * U. \quad (3-12)$$

最终，我们使用类似公式 (3-8) 的方法将拟合的梯度信息加入样本均值的更新以实现扩散过程的指标引导：

$$\mathbf{x}_{t_{\text{new}}} = \mathbf{x}_t + \lambda * \nabla_{f(\mathbf{x})}, \quad (3-13)$$

$$\mathbf{z}_{t_{\text{new}}} = [\mathbf{x}_{t_{\text{new}}}, \mathbf{h}_t]. \quad (3-14)$$

图 3-1 展现了基于样本 \mathbf{z}_t 使用有限差分思想优化后得到的新样本 $\mathbf{z}_{t_{\text{new}}}$ 。

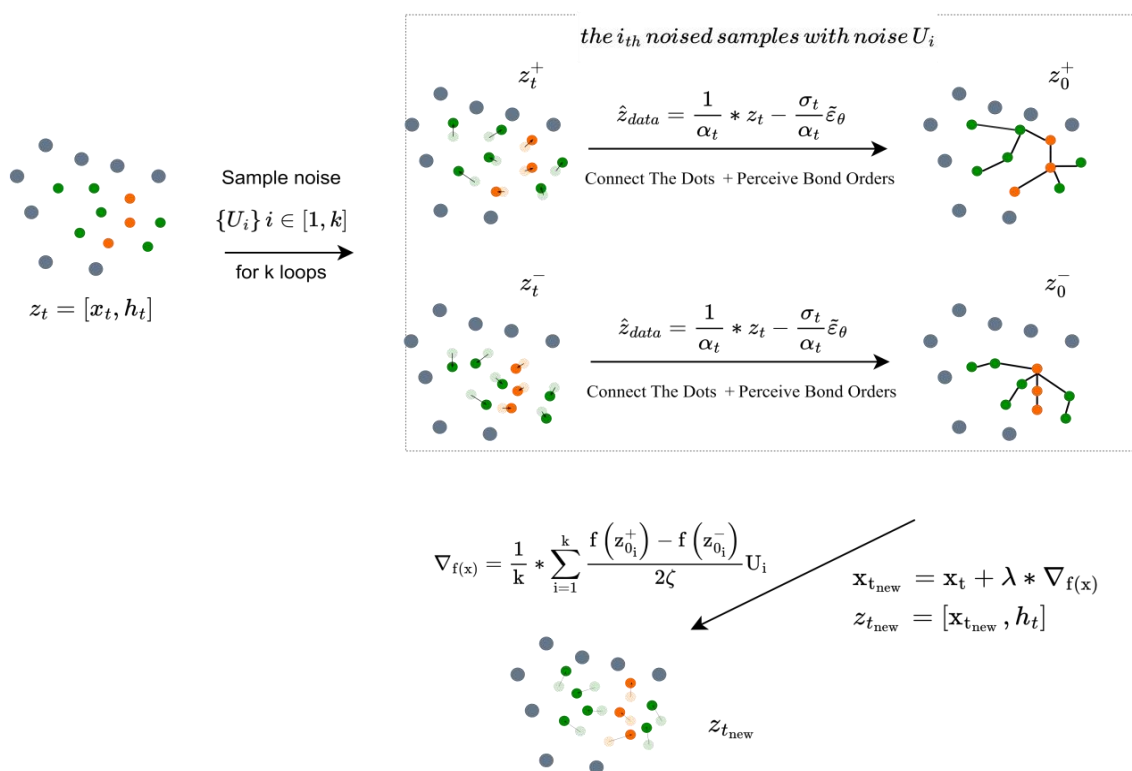


图 3-1 零阶优化算法概览

3.2.2 多次扰动的平均策略

在实际运用中，上述方法仅能得到在随机扰动 U 方向上的局部变化率。因为 U 的随机性，单次采样得到的方向和幅度存在较大的波动，这导致单次扰动得到拟合梯度可能偏离真实最优梯度方向，从而影响更新效果。

因此在实际代码中，我们采用多次独立对称扰动采样策略。设采样次数为 k ，分别生成扰动项 U_1, \dots, U_k 并得到样本 $\{x_i^+, x_i^-\}_{i \in [1, k]}$ 。随后对于每个 $i = 1, \dots, K$ 样本基于 3.2.1 章节算法分别计算有限差分梯度，并对 K 个梯度进行平均加权处理以获得更稳健的梯度估计：

$$\nabla_{f(\mathbf{x})} = \frac{1}{k} * \sum_{i=1}^k \frac{f(z_{0_i}^+) - f(z_{0_i}^-)}{2\zeta} U_i. \quad (3-15)$$

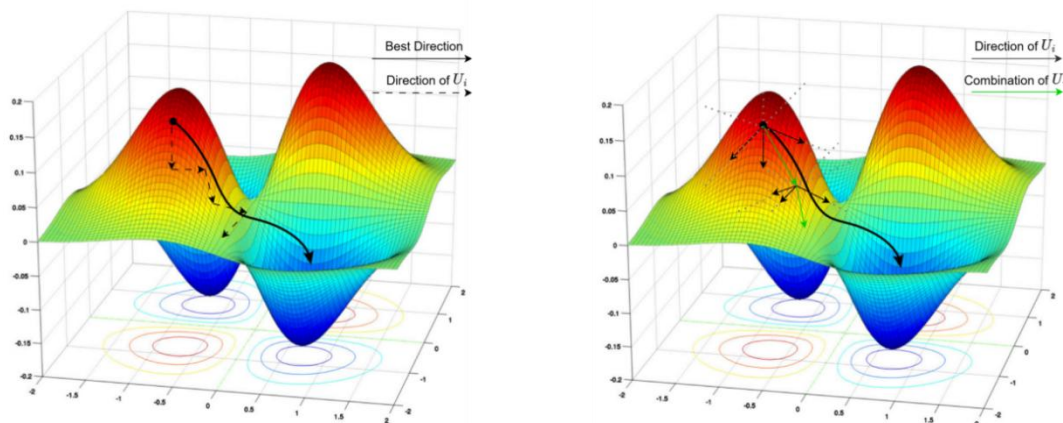


图 3-2 单次与多次采样噪声扰动 U 的路径对比

3.2.3 多尺度扰动 ζ

在零阶优化中,常规的单一尺度扰动往往只能捕捉到局部微小结构变化而难以跨越化学键能垒创造新的化学骨架,从而陷入次优解。然而对于大尺度扰动 ζ^{big} 虽然能跨越当前结构的探索,但极不稳定且容易找不到合适的优化方向。因此,在去噪链的早期过程我们同时结合小尺度和大尺度扰动,以兼顾局部精调与全局跳跃式探索:

$$\nabla_{f(x)}^{small} = \frac{1}{k} \left(\sum_{i=1}^k \frac{f(x+\zeta_i^{small} * U_i) - f(x-\zeta_i^{small} * U_i)}{2\zeta_i^{small}} U_i \right), \quad (3-16)$$

$$\nabla_{f(x)}^{big} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{f(x+\zeta_i^{big} * U_i) - f(x-\zeta_i^{big} * U_i)}{2\zeta_i^{big}} U_i. \quad (3-17)$$

在分别得到扰动后的新分子 $z_{t_{new}}^{big}, z_{t_{new}}^{small}$ 后,我们利用 3.1.5 章节提出的指标函数进行打分以选取较优的候选样本继续去噪过程。在这种策略下,多尺度扰动通过同时引入微调 and 跳跃两类梯度分量,解决了单一尺度 SPSSA 在局部最优陷阱与不稳定之间的矛盾,为样本生成引入更多可能性。

此外,由于去噪生成过程本质上是一个由高噪声向低噪声、由粗到细的逐步恢复过程, ζ 应采用随时间逐步减小的策略。在迭代初期由于潜在表示中噪声占比较高,我们允许扰动尺度稍大,用于跨越当前结构的探索。当扩散过程接近尾声,细节信息逐渐显现,较小的 ζ 有利于捕捉到更精细的局部变化,局部修改成键类型等信息。我们设计初始扰动尺度 $\zeta_0 = 1e-3$, 对于第 t 步的扰动定义为:

$$\zeta_t = \zeta_0 * \frac{t}{T}. \quad (3-18)$$

3.2.4 基于强化学习的扰动优化

虽然在前面的章节中,我们已经使用多种方法试图寻找真实最优梯度方向,但是这些方法由于要进行多次采样会显著消耗算力。为此,我们在预训练的分子扩散模型基础上,额外引入一个小型神经网络 δ_ω 来预测扰动项 U 。其训练目标被定义为使得样本指标升高的噪声方向,并采用强化学习方法在采样阶段进行优化。强化学习的基本要素定义如下:

- (1) 状态: $s_t = (p, t, z_t)$, 其中 p 是蛋白质口袋, t 为当前步数, z_t 为 t 步下的样本。



- (2) 动作: $a_t = \delta_\omega(s_t)$ 代表生成优化的扰动项。
 (3) 策略: 我们将原神经网络(DiffSBDD)的输出 $\hat{\epsilon}_\theta$ 视作高斯分布的中心, 定义策略 π_ω :

$$\pi_\omega(a_t|s_t) = N(a_t; \hat{\epsilon}_\theta = \phi_\theta(z_t, z_{\text{data}}^{(P)}, t), I). \quad (3-19)$$

但为了简化起见, 在实际运用中我们直接将网络输出的 $\delta_\omega(s_t)$ 当作该分布下一次“动作”的样本。对数似然估计可以简化为:

$$\log \pi_\omega(a_t|s_t) \propto -1/2 \|\delta_\omega - \hat{\epsilon}_\theta\|^2. \quad (3-20)$$

随后, 我们使用 $\delta_\omega + \hat{\epsilon}_\theta$ 替换 $\hat{\epsilon}_\theta$ 进行模型的迭代, 公式 (2-13) 改写为:

$$\mu_{t \rightarrow s} = \frac{1}{\alpha_{t|s}} z_t - \frac{\sigma_{t|s}^2}{\sigma_t * \alpha_{t|s}} * (\delta_\omega + \hat{\epsilon}_\theta). \quad (3-21)$$

由于指标的不可微性, 我们仅在 $t=0$ 时对原子点云 z_0 最终生成的分子 m_0 进行打分得到最终 Score。则强化学习损失函数定义为:

$$L(\omega) = -\text{Score} * \sum_{t=1}^T \log \pi_\omega(a_t|s_t). \quad (3-22)$$

梯度为:

$$\nabla L(\omega) \approx \text{Score} * \sum_{t=1}^T (\delta_\omega - \hat{\epsilon}_\theta) \nabla \delta_\omega. \quad (3-23)$$

最终, 我们使用强化学习神经网络 $\delta_\omega(s_t)$ 的输出作为随机扰动 U_t 的替代。



算法 3-1 零阶优化策略概览

零阶优化策略概览 (Simultaneous Perturbation Stochastic Approximation, SPSA)
输入: - 第 t 步采样的样本 $\{z_t\}$, 维度: [坐标(x): 特征(h)] 输出: - z_{new} , 维度: [坐标(x): 特征(h)]
<pre> 1: 函数 Perturbation (k, x, h, ζ_t): 2: For $i \leftarrow 1$ to k do 3: $U_i = \delta_\omega(p, t, z_t)$ 4: $x_i^+, x_i^- = x + \zeta_t * U_i, x - \zeta_t * U_i$ 5: $z_i^+, z_i^- = \text{concatenate}(x_i^+, h), \text{concatenate}(x_i^-, h)$ 6: $z_p.append(z_i^+), z_m.append(z_i^-)$ 7: return z_p, z_m 8: 9: 零阶优化主流程: SPSA 10: $x_i, h_i = z_i[:, :3], z_i[:, 3:]$ 11: $\zeta_t = \zeta_0 * (t / T)$ 12: if $i > T / 5$: 13: $z_p^{big}, z_m^{big} = \text{Perturbation}(m, x_i, h_i, \zeta_t^{big})$ #大扰动 14: $z_p^{small}, z_m^{small} = \text{Perturbation}(k, x_i, h_i, \zeta_t)$ #小扰动 15: $grad_est_small = 1/(k) * \sum_{i=1}^k (f(z_p^{small}_i) - f(z_m^{small}_i)) * U_i / (2 * \zeta_t)$ 16: $grad_est_big = 1/(m) * \sum_{i=1}^m (f(z_p^{big}_i) - f(z_m^{big}_i)) * U_i / (2 * \zeta_t^{big})$ 17: $x_{new}^{small} = x_i + guidance_scale * grad_est_small$ 18: $x_{new}^{big} = x_i + guidance_scale * grad_est_big$ 19: if $\text{Score}(x_{new}^{small}) > \text{Score}(x_{new}^{big})$: 20: $grad_est = grad_est_small$ 21: else: 22: $grad_est = grad_est_big$ 23: else: 24: $z_p, z_m = \text{Perturbation}(k, x_i, h_i, \zeta_t)$ 25: $grad_est = 1/(k) * \sum_{i=1}^k (f(z_p_i) - f(z_m_i)) * U_i / (2 * \zeta_t)$ 26: $x_{new} = x_i + guidance_scale * grad_est$ 27: $z_{new} = \text{concatenate}(x_{new}, h_i)$ </pre>

3.3 对去噪轨迹的优化思想：自适应轨迹剪枝策略

在标准的扩散模型中，样本生成的全过程仅依赖模型的噪声预测网络，对于中间时间步 t 生成的样本 z_t 没有任何基于指标的引导。因此，整个去噪过程在一定程度上无法及时纠正可能存在的轨迹偏离现象。为了解决这一问题，我们提出了一种自适应轨迹剪枝(Adaptive Trajectory Pruning, ATP)方法，通过在中间步对候选样本进行评价并选择最优子轨迹，以减少偏离并加速收敛。

3.3.1 算法介绍

在选定的时间步中，我们首先按照标准扩散模型步骤从当前状态 z_{t+1} 完成去噪采样得到样本 z_t 。此时，我们重复上述过程并额外多采样 $n_{samples} - 1$ 组样本，即总共得到 $n_{samples}$ 个候选样本 $\{z_t^{(i)}\}$ 。对于每个候选样本，利用 3.1.5 章节中的方法将原子点云转换为化学分子 $\{m_t^{(i)}\}_{i \in n_{samples}}$ 并最终得到关于指标函数的得分：

$$S_t^{(i)} = f(z_t^{(i)}). \quad (3-24)$$



随后，对于当前时间步的样本 $\{z_t^{(i)}\}$ ，基于公式(2-11)进行对 $t=0$ 时刻样本的预测：

$$\hat{z}_0 = \frac{z_t - \sigma_t * \epsilon_t}{\alpha_t}. \quad (3-25)$$

并再次基于 3.1.5 章节中的方法转换为分子模型 $\{m_0^{(i)}\}$ 后得到药物指标分数：

$$S_0^{(i)} = f(\hat{z}_0^{(i)}). \quad (3-26)$$

为了在不同时间步动态调整指标引导的比重，我们定义了一个时间步权重函数 $w(t)$ 。在噪声较大时（较早时间步）对当前指标 $S_t^{(i)}$ 更重视，而在去噪后期随着样本逐渐清晰，更依赖于预测的 \hat{z}_0 的得分：

$$w(t) = t/T. \quad (3-27)$$

此外，为了度量样本在当前含噪状态与预测干净状态之间的一致性，惩罚那些与“无噪声基准轨迹”偏离过大的候选样本，我们引入一个额外的惩罚项。直观来说，当不一致性惩罚项 $\Delta^{(i)}$ 较大时，表明模型对该样本的去噪过程缺乏自信或稳定性，因此对这种情况进行额外惩罚：

$$\Delta^{(i)} = \|z_t^{(i)} - \hat{z}_0^{(i)}\|_2. \quad (3-28)$$

令 $\mu \geq 0$ 为该惩罚项的权重，对于每个候选样本，我们最终计算的综合分数为：

$$S_{\text{total}}^{(i)} = w(t) * S_t^{(i)} + [1 - w(t)] * S_0^{(i)} - \mu * \Delta^{(i)}. \quad (3-29)$$

为了使候选样本的选择过程更加柔性且平衡“探索与利用”的策略，我们引入温度参数 $\beta > 0$ 并根据评分对候选轨迹进行概率化筛选（soft-max 函数）：

$$p^{(i)} = \frac{\exp(\beta * S_{\text{total}}^{(i)})}{\sum_{j=1}^N \exp(\beta * S_{\text{total}}^{(j)})}. \quad (3-30)$$

最后，我们将采样得到的优秀候选样本 z_t 作为新的样本进行后续迭代过程。（见图 3-3）

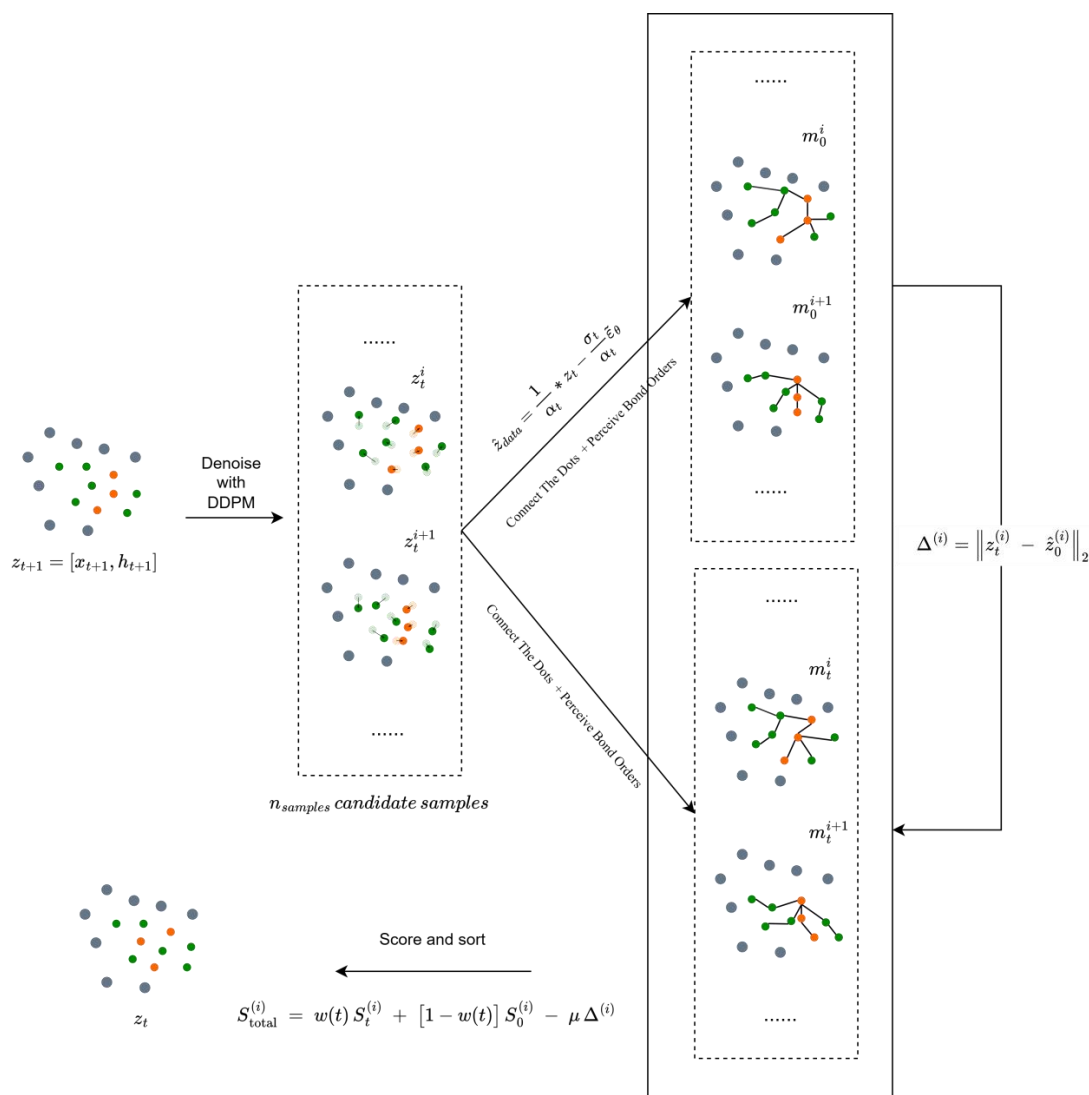


图 3-3 自适应轨迹剪枝策略总览

3.3.2 多步前瞻优化

在扩散过程中，较早的去噪时期（如 $t > T/2$ ）由于样本中含有大量随机噪声，使用自适应轨迹剪枝策略直接基于候选样本 z_t 进行打分或者预测 z_0 时，评估结果往往存在较大的方差与不准确性，容易出现选择“假最优”轨迹的情况。而如果一旦错误轨迹被采纳，在后续迭代中该误差便会不断累积，导致最终生成样本极大偏离期望目标，显著降低样本质量。我们利用多步前瞻优化(Look-ahead)的方法，对于含较多噪声的候选样本进一步基于扩散生成网络去噪，以观测样本的“潜力”。

具体来说，对于被选中进行自适应轨迹剪枝的时间步 t_{choose} ，我们首先判断样本的噪声程度（通过 t 的大小判断），当当前样本噪声较大时，我们对所有候选样本 $\{x_{t_{choose}}^i\}_{i=1}^N$ 再基于公式 (2-7) 的 diffusion 去噪步骤迭代进行 Δt 步的去噪，得到 $step = t_{choose} - \Delta t$ 的新状态 $\{x_{t_{choose}-\Delta t}^i\}_{i=1}^N$ 。此时样本的噪声比例更低，模型预测更准确。随后用既定不可微指标对 $\{x_{t_{choose}-\Delta t}^i\}_{i=1}^N$ 进行评估与排序，并基于公式 (3-30) 的 $p^{(i)}$ 概率选取 t_{choose} 步对应的候选样本



继续去噪。实验证明，在噪声水平更低的状态下打分可以使得指标与最终质量的相关性显著提升，前滚步骤有效过滤掉“假优”样本。

算法 3-2 自适应轨迹剪枝策略

自适应轨迹剪枝策略 (Adaptive Trajectory Pruning , ATP)
<p>输入：</p> <ul style="list-style-type: none"> - t: 当前时间步, T: 总时间步数 - $\{z_t^{(i)}\}$: 当前时间步 t 生成的 n 个候选样本 - $f(\cdot, t)$: 指标函数, V 综合分数函数 <p>输出：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 优化后的最优样本 $z_t^{(i*)}$
<pre> 1: for $i \leftarrow 1$ to n do: 2: $x_t^{(i)} = z_t^{(i)}$ 3: if $t > T/2$: 4: for $j \leftarrow t$ to $T/2$ do: 5: $z_{j-1}^{(i)} = \text{denoise}(z_j^{(i)})$ 6: $x_t^{(i)} = z_{T/2}^{(i)}$ 7: $z_0^{(i)} = \text{predict}(x_t^{(i)})$ 8: $\Delta = \text{norm}(z_0^{(i)}, x_t^{(i)})$ 9: $S_0^{(i)}, S_t^{(i)} = f(z_0^{(i)}), f(x_t^{(i)})$ 10: $S_{\text{total}}^{(i)} = V(S_t^{(i)}, S_0^{(i)}, \Delta)$ 11: end for 12: for $i \leftarrow 1$ to n do: 13: $P^{(i)} \leftarrow \exp(\beta * S_{\text{total}}^{(i)}) / (\sum_{j=1}^n \exp(\beta * S_{\text{total}}^{(j)}))$ 14: end for 15: $i^* \leftarrow \text{Sample}(\{P^{(1)}, P^{(2)}, \dots, P^{(n)}\})$ 16: Return $z_t^{(i*)}$ </pre>



第四章 实验数据分析

4.1 数据处理

4.1.1 CrossDocked 数据集处理

本研究代码基于 Schneuing 等人^[8]提出的 DiffSBDD 模型框架并沿用相同数据集进行比较。我们直接采用 CrossDocked 数据集^[22]的一个高质量子集，该子集由 Pocket2Mol 作者整理并开源于 GitHub 上^[4]且被 Schneuing 等人直接使用。数据集中，每一个配体-蛋白质对包含描述蛋白质口袋数据的.pdb 文件、以及列举口袋对应的真实小分子配体的.sdf 文件。为确保数据质量与 DiffSBDD 的一致性，我们同样使用 MMseqs2 工具^[23]计算了所有蛋白质序列之间的成对相似度(sequence identity)，并以 30%作为阈值来进行聚类以避免训练集中的蛋白质簇出现在测试集中而出现拟合现象。最终本研究选取 8990 条高质量复合物数据作为训练集，300 条独立样本作为验证集，100 个蛋白质口袋作为测试集。

对于噪声预测神经网络 ϕ_θ ，我们直接沿用原文献^[8]开源在 Zenodo 上的检查点文件中的 crossdocked_fullatom_cond.ckpt 文件。与文献相同的，我们剔除含有非标准原子类型 (C, N, O, S, B, Br, Cl, P, I, F 之外的元素类型) 及含有非标准氨基酸的口袋。在 inpainting 任务中，我们简单地将配体分子文件中前 1/4 的原子作为已知片段进行固定。

4.1.2 配体分子与口袋表示

我们并不使用整个蛋白质文件对配体结合位点进行建模，这是由于蛋白表面绝大多数残基并不直接参与配体结合，把整条链都当作“口袋”会让模型处理大量与结合无关的原子，稀释了网络对真正结合界面的关注并使得计算量激增。

我们将每个配体-蛋白质复合物中的口袋定义为所有与任一配体原子(数据集中提供的真实对应配体分子)距离 $\leq 8 \text{ \AA}$ 的残基。随后，对配体和口袋节点均使用原子类型的 one-hot 编码。构建图时，依照原论文数据对边进行构建：所有配体-配体节点两两全连通；配体-口袋节点若距离 $< 5 \text{ \AA}$ 则连边；口袋-口袋节点若距离 $< 5 \text{ \AA}$ 则连边。对于生成目标的配体分子组成元素，与原文一致，我们也仅考虑 C, N, O, S, B, Br, Cl, P, I, F 这 10 种标准元素。

4.2 数据分析

为了确保与原 DiffSBDD 模型^[8]的公平对比，本研究沿用其采纳的四个经典药物评价指标：药物相似性指标(QED)、合成可及性指标(SA)、脂水分配系数(LogP)以及 Lipinski 规则，并复现了原论文中提及的常规条件生成任务(DiffSBDD-cond)与分子片段生成任务(DiffSBDD-inpaint)。通过原文献提供的标准代码和预训练模型，我们首先复现了基准模型的各项指标得分，随后将本研究提出模块集成到原框架中进行对比测试。实验结果如表 4-1 与 4-2 所示，前四列分别展示了四种不可微指标的优化效果，而 Validity (分子有效率) 则统计了通过 RDKit 化学验证 (包括原子价态、键级合理性等基本化学规则检查) 的生成分子比例，这一指标直观反映了生成分子的化学合理性。

4.2.1 分子有效率指标的解释

在实验中，我们始终要求模型基于给定的蛋白质口袋同时完成 $n_{\text{samples}}=20$ 个候选配体的生成，但是模型存在生成失败的可能。这是由于当 diffusion 模型完成去噪步骤并最终得到



t=0 状态下的原子点云表示后，会首先使用 OpenBabel 为原子点云添加化学键，再用 RDKit 做消毒处理(Sanitize)。OpenBabel 在加键时通过内置的距离启发式规则来判断两个原子间是否应连接键，该过程不具备严格的化学规则验证能力，而是仅用几何近邻与一些简单的化学常识来拟合键图。这可能错误高估或低估所需键数，造成无法被简单自动消毒处理的错误。例如，使用 RDKit 工具中 SanitizeMol()函数对于 4bel-A-rec-2ewy-dbo-lig-tt-min-0-pocket10 结合口袋生成的分子检测时出现报错：索引为 4 的硼原子(B)被赋予了 4 条共价键，但化学上硼通常最多只有 3 价（最多形成 3 条共价键）。

4.2.2 实验结果

为了验证模块中两种思想的优化贡献度，我们将模块拆解成 SPSA 以及 ATP 两个部分进行分别集成，最后再使用完整的模块对基模型进行优化。表 4-1 与表 4-2 分别展示了在常规任务与分子片段重构任务下，基准模型、同时采用 ATP 与 SPSA 策略、单一采用 SPSA 或 ATP 策略，以及最终优化模型（是否混合使用 ATP 与 SPSA）的指标得分。图 4-2 与图 4-3 则展示了全体样本的指标琴形图，纵轴表示指标得分，横轴表示样本数量。

表4-1 常规条件生成任务中，原模型加入不同模块前后的指标对比

	QED (↑)	SA (↑)	LogP	Lipinski (↑)	Validity (↑)
DiffSBDD (baseline)	0.490 +/- 0.09	0.626 +/- 0.06	1.054 +/- 1.02	4.735 +/- 0.25	97.800%
SPSA+ATP	0.578 +/- 0.11	0.771 +/- 0.10	1.706 +/- 1.03	5.000 +/- 0.00	98.500%
SPSA	0.562 +/- 0.06	0.675 +/- 0.06	1.484 +/- 0.78	4.975 +/- 0.05	99.000%
ATP	0.556 +/- 0.10	0.762 +/- 0.10	1.612 +/- 1.11	4.999 +/- 0.01	100.000%
Final model (mixed)	0.578 +/- 0.11	0.771 +/- 0.10	1.706 +/- 1.03	5.000 +/- 0.00	98.500%

表4-2 分子片段重构任务中，原模型加入不同模块前后的指标对比

	QED (↑)	SA (↑)	LogP	Lipinski (↑)	Validity (↑)
DiffSBDD (baseline)	0.516 +/- 0.10	0.680 +/- 0.06	0.444 +/- 1.11	4.875 +/- 0.16	98.200%
SPSA+ATP	0.638 +/- 0.08	0.572 +/- 0.07	2.866 +/- 1.11	4.999 +/- 0.01	100.000%
SPSA	0.483 +/- 0.08	0.552 +/- 0.06	4.094 +/- 1.49	4.946 +/- 0.09	99.400%
ATP	0.632 +/- 0.10	0.613 +/- 0.07	3.350 +/- 0.84	5.000 +/- 0.00	100.000%
Final model (ATP)	0.632 +/- 0.10	0.613 +/- 0.07	3.350 +/- 0.84	5.000 +/- 0.00	100.000%

在常规的蛋白质口袋条件生成任务中，我们将去噪过程设计为 600 步迭代（time_steps 参数），一次生成的样本数 n_samples 设为 20。实验证明，零阶优化策略(SPSA)与自适应轨迹剪枝策略(ATP)在所有指标上均超过了原模型，而两种方法结合的完整模型更是拥有最高的提升效果。

在分子片段重构任务(inpainting)中，我们采用原论文提及的“50 步迭代、10 次循环”作为参数。自适应轨迹剪枝策略(ATP)依旧拥有较好的指标优化效果，然而，零阶优化策略(SPSA)仅在 Lipinski 与 Validity 上拥有一定效果，其余指标均低于基线。如图 4-1 所示，这是由于当我们对配体加入随机扰动后，固定部分与生成部分的拼接处会再一次出现断裂，使得分子指标降低。因此，在分子片段重构任务的模块选择中，我们仅采用单一的 ATP 策略。

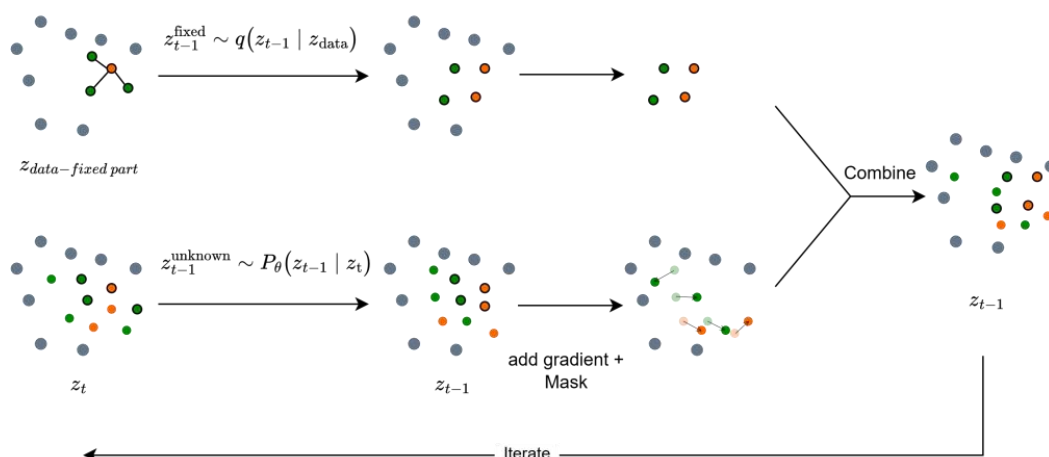


图 4-1 梯度更新后的样本重新在拼接处出现断裂

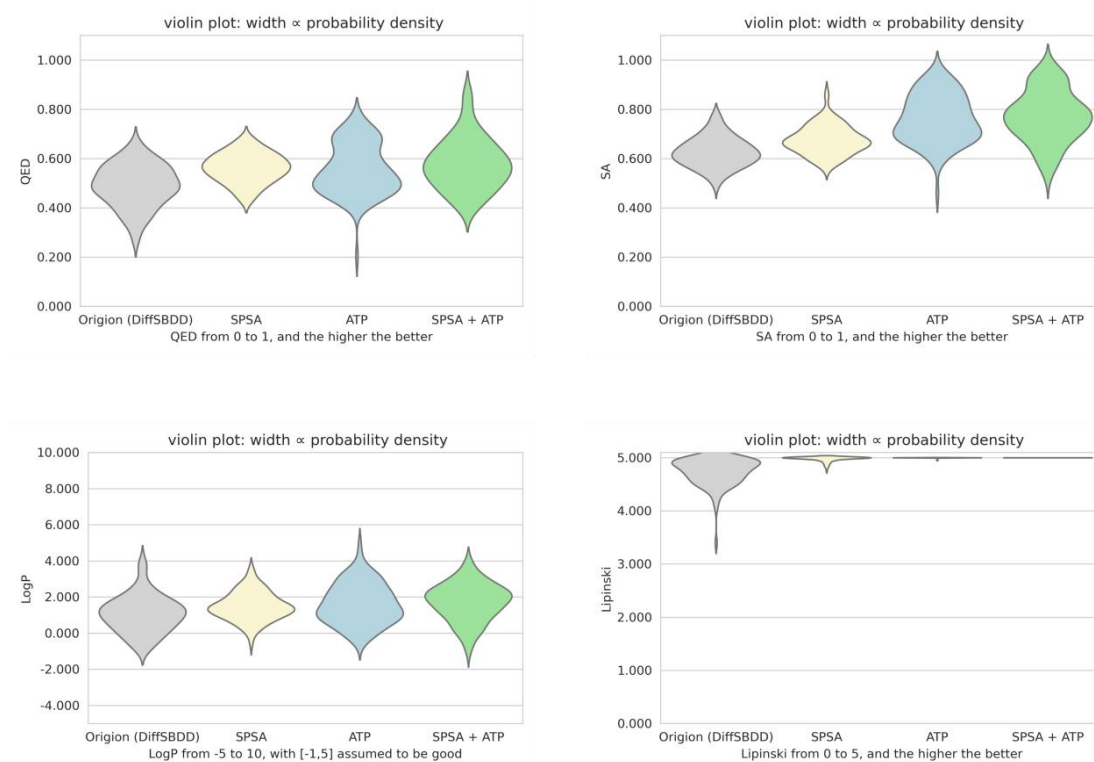


图 4-2 常规条件生成任务中四项指标的琴形分布图

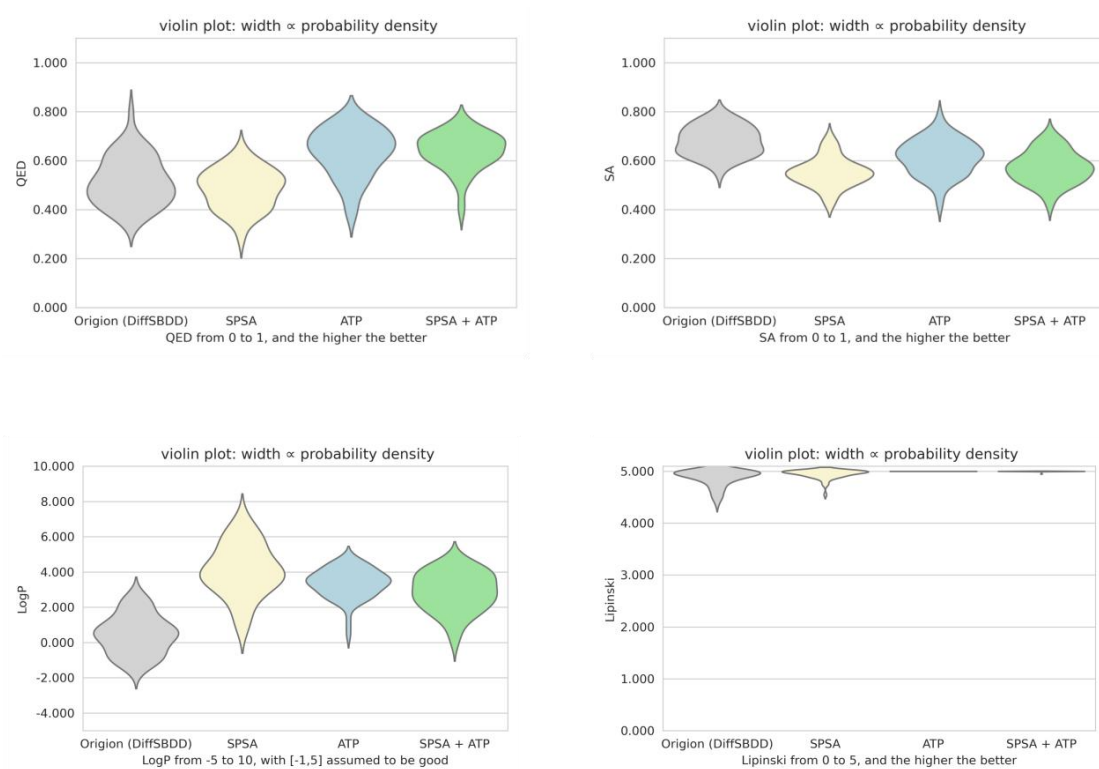


图 4-3 分子片段重构任务中四项指标的琴形分布图



第五章 结论与展望

5.1 研究总结

传统条件扩散模型通常会利用可微指标的梯度方向作为额外引导项，以在扩散过程中优化样本的指标表现能力。然而，这一方法要求优化指标必须是可微的，使得在结构药物设计领域关键的不可微药物性指标（如 QED、SA 等）无法直接应用于去噪过程。这导致模型生成的分子虽然在结构上合理，但往往缺乏理想的药物特性。

基于这一背景问题，本研究提出了一个创新性的即插即用模块，模块由两方面思想共同构成：零阶优化 (SPSA) 与自适应轨迹剪枝 (ATP)。它可以无缝集成到现有的扩散模型框架中，并适用于蛋白质-配体生成、分子优化等多种任务。零阶优化方法针对单步分子，利用多尺度对称噪声扰动与有限差分对指标梯度进行估计，在去噪过程中引入额外方向引导信息，使得生成分子逐步向更优的药物性质方向演化。自适应轨迹剪枝策略则聚焦去噪轨迹链，结合多部前瞻思想去噪评估，通过药物性指标动态筛选较优的候选轨迹，有效抑制了“假优”样本问题并提升了生成分子的药物性质量。

我们通过将模块集成到原 DiffSBDD 框架中证明了方法的成功：实验结果表明，进行模块优化后的模型在 CrossDocked 公开数据集上的表现显著优于基线 DiffSBDD 模型。这一成果不仅验证了所提方法的有效性，也为不可微指标引导的分子生成提供了新的技术路径。

5.2 研究局限性

尽管本研究取得了显著成果，但目前结构药物设计仍然存在以下局限：

(1) 零阶优化方法依赖于多次扰动采样而自适应轨迹剪枝策略需要并行生成多个候选轨迹，这导致了计算开销的增加。

(2) 目前的生成模型要求在扩散初始时就提供待生成配体分子中的原子的期望数量，并且迭代过程中无法增添或删除原子，这在一定程度上限制了药物的创新能力。更进一步的，目前对于原子数量的决定是基于统计训练集中每个配体 (NL) 和对应口袋 (NP) 的节点数对，从经验条件分布 $P(NL | NP)$ 中直接采样得到，没有考虑到空间构型与官能团对配体数量的潜在影响，较为粗糙。

(3) 目前对于蛋白质口袋的条件运用停留在结合位点的坐标信息与元素信息，但是缺乏更专业的化学、物理性质约束，例如多个原子间可能会形成大官能团而极大的改变结合位点的化学特性。

5.3 未来展望

基于上述局限性，未来工作可从以下几个方向展开：

(1) 进一步提升计算效率：对于零阶优化方法可以探索更高效的低方差梯度估计思路，例如设计更贴合的神经网络或者在迭代过程中动态探索更具代表性的方向，以此减少 SPSA 的采样次数。

(2) 设计更合理的配体原子数量估计策略：可以设计小型神经网络，基于蛋白质口袋结构、官能团、特殊残基等信息预测配体原子的数量。

(3) 设计更专业的条件约束：在将蛋白质口袋作为条件进行训练时，可以引入经典的基团或者碳链结构等化学信息作为额外条件，这样训练出来的模型更加精细。



参考文献

- [1] ANDERSON A C. The process of structure-based drug design[J]. *Chemistry & Biology*, 2003, 10(9): 787-797.
- [2] SHOICHET B K. Virtual screening of chemical libraries[J]. *Nature*, 2004, 432(7019): 862-865.
- [3] LI Y, PEI J, LAI L. Structure-based de novo drug design using 3D deep generative models[J]. *Chemical Science*, 2021, 12(41): 13664-13675.
- [4] PENG X, LUO S, GUAN J, XIE Q, PENG J, MA J. Pocket2Mol: Efficient Molecular Sampling Based on 3D Protein Pockets [J]. *Proceedings of Machine Learning Research*, 2022, 162: 17644-17655.
- [5] GUAN J, MA J, et al. 3D Equivariant Diffusion for Target-Aware Molecule Generation and Affinity Prediction [J]. *Proceedings of the 11th International Conference on Learning Representations*, 2023: 1-22.
- [6] GUAN J, ZHOU X, YANG Y, et al. DecompDiff: Diffusion Models with Decomposed Priors for Structure-Based Drug Design[J]. *Proceedings of the 40th International Conference on Machine Learning (ICML)*, 2023: 11827-11846.
- [7] WEISS T, YANES E M, GERSHONI-PORANNE R. Guided diffusion for inverse molecular design[J]. *Nature Computational Science*, 2023, 3(10): 873-882.
- [8] SCHNEUING A, HARRIS C, DU Y, et al. Structure-based drug design with equivariant diffusion models[J]. *Nature Computational Science*, 2024, 4(12): 899-909.
- [9] HO J, JAIN A, ABBEEL P. Denoising diffusion probabilistic models[C]// *Proceedings of the 34th Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2020)*. Vancouver: Neural Information Processing Systems Foundation, 2020: 6840-6851.
- [10] LANDRUM G, et al. RDKit: Open-source cheminformatics software [EB/OL]. (2016) [2025-5-01]. <https://www.rdkit.org>.
- [11] O'BOYLE N M, BANCK M, JAMES C A, et al. Open Babel: An open chemical toolbox[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2011, 3(1): 1-14.
- [12] HOOGEBOOM E, SATORRAS V G, VIGNAC C, et al. Equivariant diffusion for molecule generation in 3D[C]// *Proceedings of the 39th International Conference on Machine Learning*. Baltimore: PMLR, 2022: 8867-8887.
- [13] SATORRAS V G, HOOGEBOOM E, WELLING M. E(n) equivariant graph neural networks[C]// *Proceedings of the 38th International Conference on Machine Learning*. Vienna: PMLR, 2021: 9323-9332.
- [14] SENKUTTUVAN N, KOMARASAMY B, KRISHNAMOORTHY R, et al. The significance of chirality in contemporary drug discovery-A mini review[J]. *RSC Advances*, 2024, 14(45): 33429-33448.
- [15] LUGMAYR A, DANELLJAN M, ROMERO A, et al. RePaint: Inpainting using denoising diffusion probabilistic models[C]// *Proceedings of the 2022 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. New Orleans: IEEE/CVF, 2022: 11461-11471.
- [16] BICKERTON G R, PAOLINI G V, BESNARD J, et al. Quantifying the chemical beauty of drugs[J]. *Nature Chemistry*, 2012, 4(2): 90-98.
- [17] ERTL P, SCHUFFENHAUER A. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2009, 1(1): 8.
- [18] WILDMAN S A, CRIPPEN G M. Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions[J]. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 1999, 39(5): 868-873.
- [19] LIPINSKI C A, LOMBARDO F, DOMINY B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, 23(1-3): 3-25.
- [20] YANG L, DING S, CAI Y, et al. Guidance with spherical gaussian constraint for conditional diffusion[J]. *arXiv preprint arXiv:2402.03201*, 2024.



- [21] LUO S, GUAN J, MA J, et al. A 3D generative model for structure-based drug design[C]// Proceedings of the 35th Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2021). Virtual: Curran Associates, 2021: 6229-6239.
- [22] FRANCOEUR P G, MASUDA T, SUNSERI J, et al. Three dimensional convolutional neural networks and a cross-docked data set for structure-based drug design[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2020, 60(9): 4200-4215.
- [23] STEINEGGER M, SÖDING J. MMseqs2 enables sensitive protein sequence searching for the analysis of massive data sets[J]. Nature Biotechnology, 2017, 35(11): 1026-1028.



致谢

时光荏苒，不知不觉间，四年的大学时光已悄然接近尾声。回望这段充满成长与收获的旅程，我心中充满无尽的感激之情。在此，我谨以最诚挚的谢意，向我的母校、我的导师、以及所有给予我帮助与支持的师长与朋友们表达我的感激之情。

本课题的圆满完成，绝对离不开石野导师的悉心指导与无私帮助。从最初的选题到最后的论文撰写，石野老师始终以严谨的科研态度、敏锐的学术洞察力为我指明方向、解决困难。他渊博的学术知识、精益求精的科研精神，以及对我的关怀与鼓励，不仅让我在学术上获益匪浅，更让我领悟了科研工作者的责任与精神。在此，我想特别感谢石野导师能够在大二时接纳懵懂的我进入他的课题组，为我打开科研领域的大门并让我度过了一段充实多彩的学术时光。在每周坚持不断的组会中，学长们的热烈分享交流与石野老师的精准点评，极大拓展了我的学术视野并激发了我的学术热情。在此，谨向恩师致以最崇高的敬意与最衷心的感谢，他将永远成为我未来学术道路上的榜样与明灯。

课题组的学长们同样给予了我莫大的支持。首先，衷心感谢杨凌霄学长在我初入课题组时的引路之恩——从文献阅读到代码撰写、从思路讲解到论文写作，他始终以最大的耐心为我答疑解惑。承蒙不弃，感谢他带领我参与 ICML 会议论文发表的全过程，这份宝贵的科研启蒙让我受益终身。其次，感谢丁枢桐学长在本课题定题方面的倾囊相授，他在扩散生成模型领域深厚的理论功底与无私帮助为我扫清了初入研究时的重重障碍。同样感谢学校图信中心为本课题实验提供的集群资源。

上海科技大学这个小规模、高水平的顶尖学府，为我的成长提供了最丰厚的滋养。图书馆彻夜不息的灯火、实验室里热火朝天的讨论、课堂上思想碰撞的火花，构成了我青春最珍贵的记忆。感谢学校提供的顶尖科研平台与国际化视野，感谢各位授课教师在专业领域的孜孜教诲，更感谢朝夕相处的同学朋友——是你们鼓励与陪伴，让这段求学之旅充满温暖与力量。

最后感谢我的家人长久以来对我默默的关怀和支持。这给予了我巨大的动力，使我在顺利完成学业的同时，清晰地看到了将来的发展方向，这片亲情和爱护我将终身难忘。

谨以此文献给所有在我人生道路上点亮星光的师长亲友。在未来的人生道路上，我将永远铭记“立志成才，报国裕民”的校训，不懈奋斗、精益求精。