МФТИ

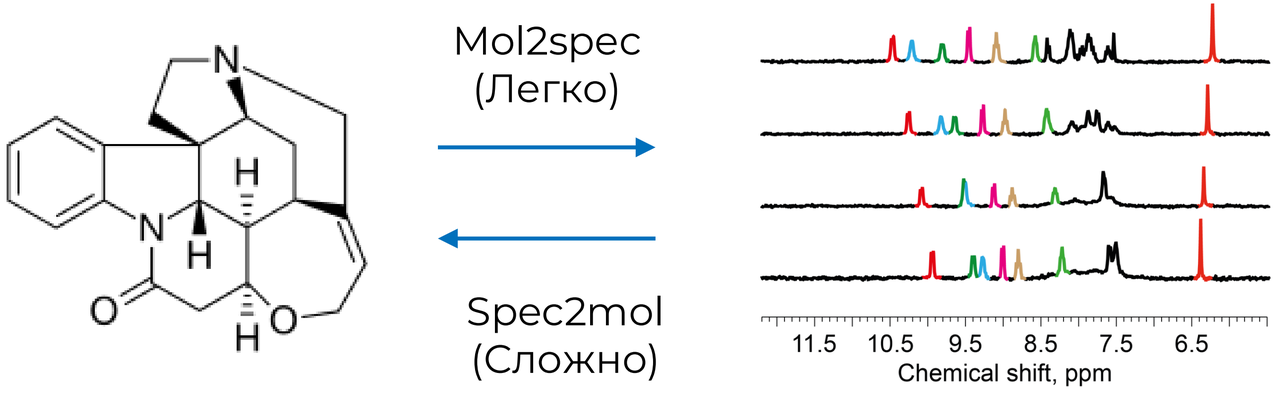
Решение обратной задачи спектроскопии ядерного магнитного резонанса с использованием методов генеративного искусственного интеллекта

Выполнил: Новиков Валентин Владимирович, д.х.н. **Научный руководитель:** Чусов Денис Александрович, д.х.н.., проф. ВШЭ

Проблема, новизна, актуальность

АКТУАЛЬНОСТЬ:

- Спектроскопия ЯМР – основной метод подтверждения строения органических соединений
- Используется не только в академических исследованиях, но и в фарминдустрии, нефтехимии, медицине и т.д.
- Ручная интерпретация спектров требует участия квалифицированного специалиста
- При автоматизации химических исследований часто именно характеризация соединений (в том числе – ЯМР) является «бутылочным горлышком»



НОВИЗНА:

- Подходы к решению прямой спектроскопической задачи (mol2spec) существуют и неплохо работают
- Обратную спектроскопическую задачу ЯМР (spec2mol) в общем случае решать без участия человека до сих не умеют

ПРОБЛЕМА:

Существующие генеративные подходов искусственного интеллекта, не позволяют на основе только предложенных спектров ЯМР неизвестного химического соединения генерировать молекулярный граф, описывающий его строение.

Цель и задачи исследования

Целью предлагаемого исследования является поиск универсальных подходов для автоматизированной интерпретации спектров ЯМР. Успешное достижение поставленной цели позволит получить ответ на **вопрос** «Как на основе экспериментальных спектров ЯМР соединения без участия квалицированного специалиста получить молекулярный граф, отражающий структурную формулу данного вещества?»

Объект исследования: взаимосвязь между строением химического соединения и его спектрами ЯМР

Предмет исследования: методические основы de novo генерации химических структур на основе входных спектральных данных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Сбор и подготовка набора данных, содержащего не менее миллиона экспериментальных спектров ЯМР для органических соединений, на основе текстовых данных, представленных в научных публикациях.

2. Выбор подхода для эмбеддинга формул химических соединений, представленных в полученном наборе данных, для дальнейшего использования в машинном обучении.

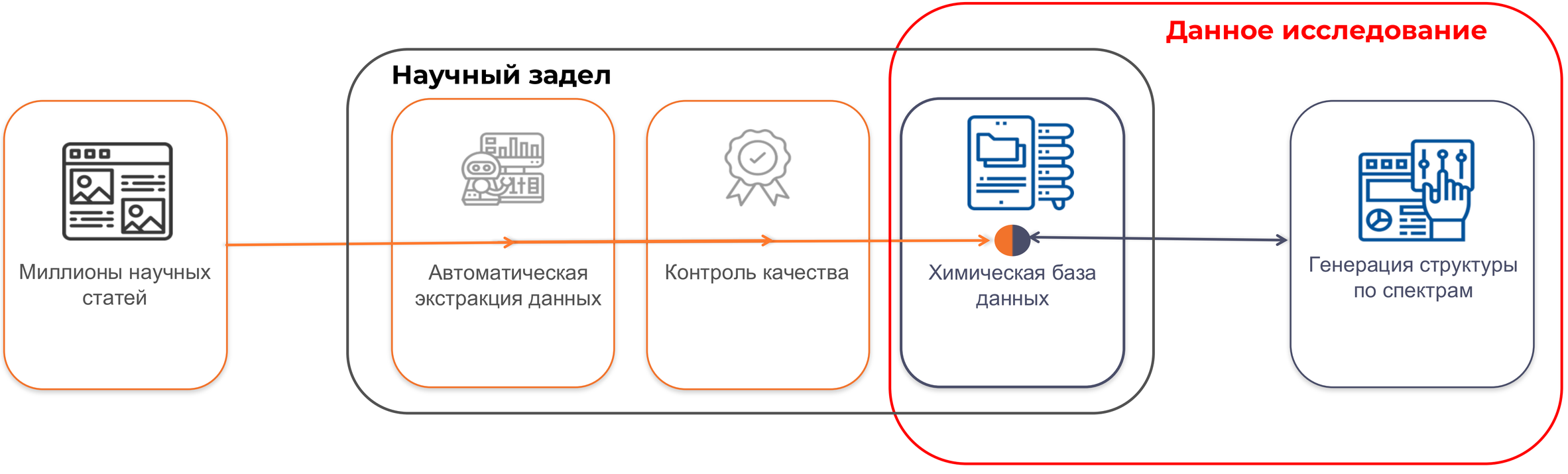
3. Использование собранного набора данных и представленных в научной литературе подходов, основанных на применении графовых нейронных сетей, для обучения нейросети, решающей прямую спектроскопическую задачу (предсказание спектров ЯМР на основе строения исходного соединения)

4. Разработка архитектуры и обучение на основе собранного набора данных генеративной нейросети, способной решать обратную спектроскопическую задачу, то есть генерировать набор молекулярных графов на основе введенных спектральных данных.

5. Тестирование предсказательной способности полученной генеративной нейросети, выявление классов химических соединений, для которых разработанные подходы демонстрируют наилучшую и наихудшую эффективность и итеративная доработка архитектуры и гиперпараметров модели для улучшения качества предсказания.

Исследовательская гипотеза

Адаптация известных подходов генеративного искусственного интеллекта к области химии позволит на основе большого массива экспериментальных **спектральных данных, приведенных в научных публикациях, построить генеративную модель, определяющую строение ранее не известного химического соединения на основе его спектров ЯМР.**



Источники данных

База данных OdanChem (https://www.odanchem.org)

- Содержит сведения о более чем шести миллионах спектров ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, ^{19}F и др.
- Данные получены парсингом научных статей в области органической химии

В ходе работы над ВКР была проведена дополнительная очистка данных

Текущий датасет включает спектры ЯМР ^{13}C для 1271885 органических соединений.

Датасет постоянно обновляется.

Методология исследования

Mol2Spec

Часть методов для решения обратной спектроскопической задачи требует возможности быстрого решения прямой (Mol2Spec).

Возможные подходы:

1) Графовая нейронная сеть. Выполнено, неидеально работает, но достаточно устойчива.

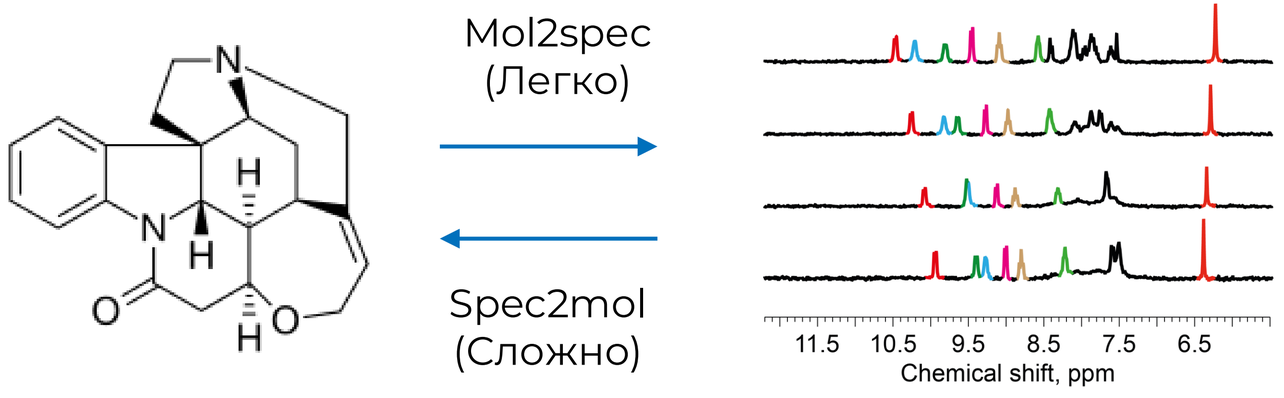
2) Трансформерная архитектура, текущее решение в ходе разработки

Spec2Mol

1) Марковский процесс принятия решения на основе Монте Карло поиска по дереву и графовой нейронной сети для итеративной генерации структуры соединения.

Гипотеза проверена, работает, но ограничено и требует дополнительной разметки данных

2) Трансформерная архитектура (два примера в литературе, обученные на синтетических данных) – в настоящее время в разработке (обучение на экспериментальных данных)



Апробация исследования

Представленные доклады на конференциях:

- The 9th European Conference on Molecular Magnetism, ECMM2024, устный доклад «Exploring Molecular Magnets with Paramagnetic NMR Spectroscopy», Краков, Польша, 14 – 18 июля 2024
- 3rd Asian Conference on Molecular Magnetism (ACMM III), устный доклад "Paramagnetic NMR Spectroscopy for Molecular Magnets", Пусан, Южная Корея, 1 – 4 сентября 2024

Оба доклада имели отношение к интерпретации спектров ЯМР относительно узкого класса органических соединений, в состав которых входит парамагнитных ион металла, в том числе – с использованием методов машинного обучения.

Планируемое участие в конференциях в 2024 году:

- 21st European Magnetic Resonance Congress (EUROMAR 2025), Оулу, Финляндия, 6 – 10 июля 2025 (планируется подача тезисов на устный доклад по результатам, полученным при работе над ВКР).
- 9th International Conference on Molecular Magnetism (ICMM), Бордо, Франция, 27 – 31 октября 2025 (планируется подача тезисов на устный доклад по результатам, полученным при работе над ВКР).
- 67-я Всероссийская научная конференция МФТИ (даты в данный момент неизвестны), секция кафедры физической химии функциональных материалов (доклад аспиранта МФТИ, выполняющего под моим руководством диссертационное исследование, связанное с темой ВКР)

ПЛАНЫ НА 3 СЕМЕСТР

Использование собранного набора данных и представленных в научной литературе подходов, основанных на применении графовых нейронных сетей, а также трансформеров, для обучения модели, решающей прямую спектроскопическую задачу (предсказание спектров ЯМР на ядрах ^{13}C на основе строения исходного соединения)

Результат: программный код и веса модели, позволяющей предсказывать спектры ЯМР на ядрах ^{13}C на основе молекулярной структуры в форматах SMILES и MOL.

Разработка архитектуры и обучение на основе собранного набора данных генеративной нейросети, способной решать обратную спектроскопическую задачу, то есть генерировать набор молекулярных графов на основе введенных спектральных данных.

Результат: программный код и веса модели, позволяющей предсказывать набор молекулярных структур, соответствующих поданным на вход спектрам ЯМР.

ПЛАНЫ НА 4 СЕМЕСТР

Тестирование предсказательной способности полученной генеративной нейросети, выявление классов химических соединений, для которых разработанные подходы демонстрируют наилучшую и наихудшую эффективность и итеративная доработка архитектуры и гиперпараметров модели для улучшения качества предсказания.

Результат: дообученная модель для решения обратной спектроскопической задачи, описание границ ее применимости для определения строения органических соединений на основе спектров ЯМР.

Публикация полученных результатов

Результат: две статьи в журналах, индексируемых в WoS и Scopus. Целевые журналы: Chemical Science (IF 7.6), Analytical Chemistry (IF 8.0), Journal of Physical Chemistry Letters (IF 5.7)

Написание ВКР

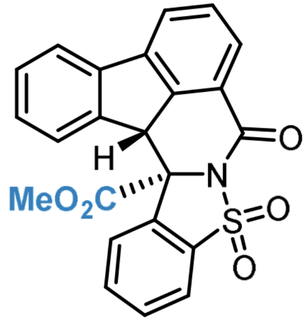
Список литературы

В данный момент список литературы включает 48 источников, в том числе:

1. Y. Guan, S. V. Shree Sowndarya, L. C. Gallegos, P. C. St. John, R. S. Paton, Chem. Sci. 2021, 12, 12012–12026.
2. Z. Yang, M. Chakraborty, A. D. White, Chem. Sci. 2021, 12, 10802–10809.
3. **Y. Kwon, D. Lee, Y.-S. Choi, M. Kang, S. Kang, J. Chem. Inf. Model. 2020, 60, 2024–2030.**
4. B. Sridharan, M. Goel, U. Deva Priyakumar, Chemical Communications 2022, 58, 5316–5331.
5. J. Zhang, K. Terayama, M. Sumita, K. Yoshizoe, K. Ito, J. Kikuchi, K. Tsuda, Science and Technology of Advanced Materials 2020, 21, 552–561.
6. **B. Sridharan, S. Mehta, Y. Pathak, U. D. Priyakumar, J. Phys. Chem. Lett. 2022, 13, 4924–4933.**
7. S. Devata, B. Sridharan, S. Mehta, Y. Pathak, S. Laghuvarapu, G. Varma, U. Deva Priyakumar, Digital Discovery 2024, 3, 818-829.
8. **L. Yao, M. Yang, J. Song, Z. Yang, H. Sun, H. Shi, X. Liu, X. Ji, Y. Deng, X. Wang, Anal. Chem. 2023, 95, 5393–5401.**

МФТИ

Спасибо за внимание!



3b

3b, Prepared according to the general procedure in 0.1 mmol scale, 82% yield, 34 mg, white solid, m.p. 240-243°C, flash column with a petroleum ether/ethyl acetate eluent (gradient 3:1). **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.24 (s, 3H); **^{13}C {^{1}H} NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 166.4, 161.7, 143.8, 142.0, 140.8, 139.9, 135.3, 134.1, 131.6, 131.0, 130.2, 128.9, 128.2, 126.3, 126.2, 125.8, 125.1, 124.9, 122.5, 121.6, 116.7, 73.3, 53.6, 52.8; **HPLC:** CHIRALPAK IA, *n*-hexane/isopropanol = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, UV = 254 nm, t_R = 23.7 min (major), 26.5 min (minor), 96% ee. **Optical rotation**: $[\alpha]^{25}_D$ = +185 (c = 1.0 in EtOAc); **HRMS (ESI) m/z**: $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{23}H_{15}NNaNO_5S^+$ 440.0563; Found 440.0562.

Выявленные тренды

Переход от случайного поиска возможных структур, основанного на методе Монте Карло, к подходам, учитывающим «химическую логику» за счет использования практик, используемых для обработки естественного языка (например, BART).

Увеличение количества спектральных данных, используемых для обучения и валидации модели, однако до сих пор большая часть таких данных – синтетическая (получена путем квантовохимических расчетов)

Гипотеза на основе обнаруженных трендов: адаптация известных подходов генеративного искусственного интеллекта к области химии позволит на основе большого массива спектральных данных, приведенных в научных публикациях, построить генеративную модель, определяющую строение ранее не известного химического соединения на основе его спектров ЯМР.

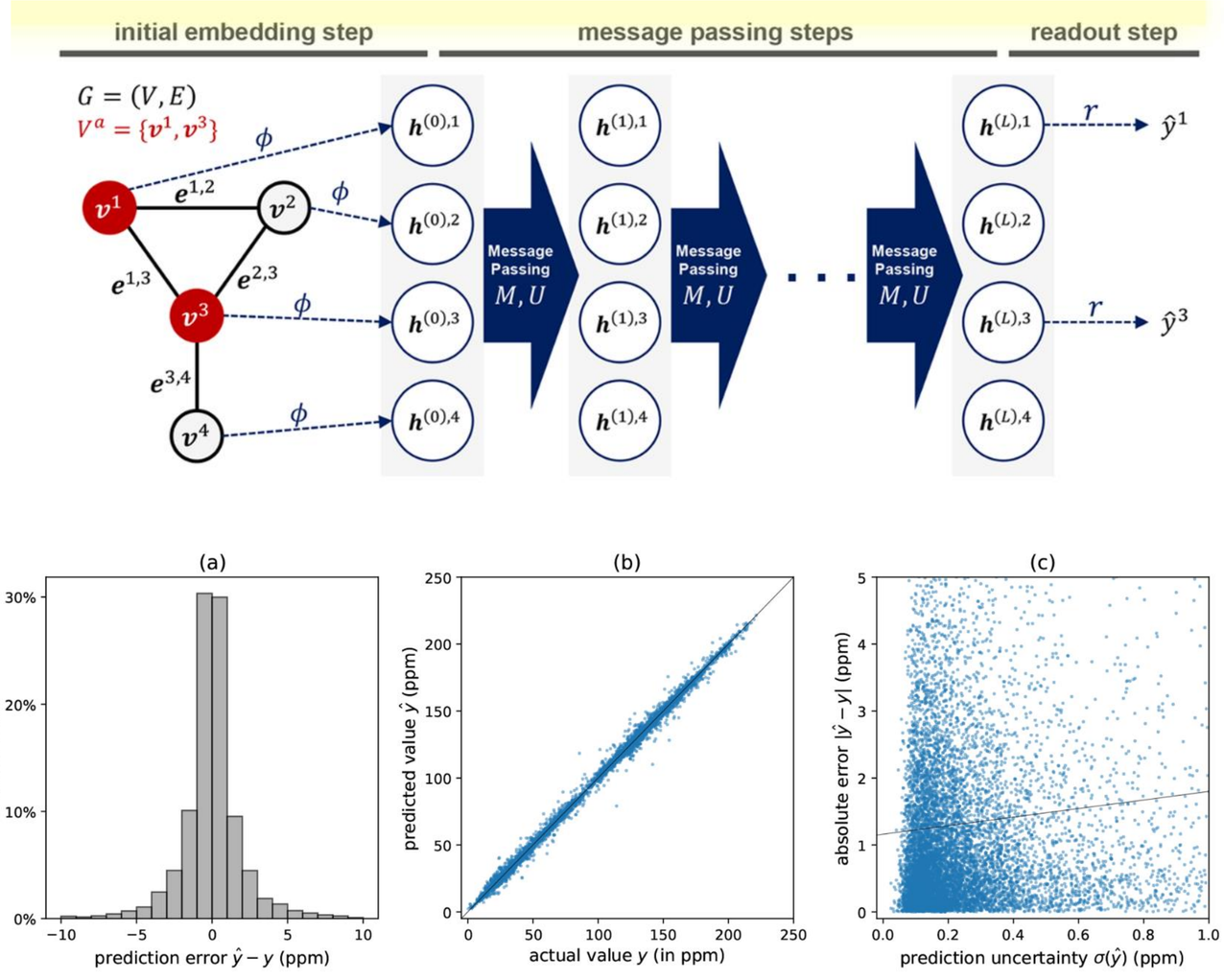
GNN для Mol2Spec

Kwon, Y., Lee, D., Choi, Y.-S., Kang, M. & Kang, S. Neural Message Passing for NMR Chemical Shift Prediction. J. Chem. Inf. Model. 60, 2024–2030 (2020).

Хороший алгоритм, который на вход принимает строение соединения и на выходе выдает спектры ЯМР. Очень хорошая сходимость для спектров ^{13}C, чуть худшая – для протонов (ожидаемо). Валидировали по большой базе, работает для широкого класса соединений.

Плюсы: готовые веса модели есть на github, можно использовать в нашей модели для валидации данных.

Минусы: протонные спектры предсказываются не идеально, нет информации о мультиплетности сигналов и значении констант спин-спинового взаимодействия.



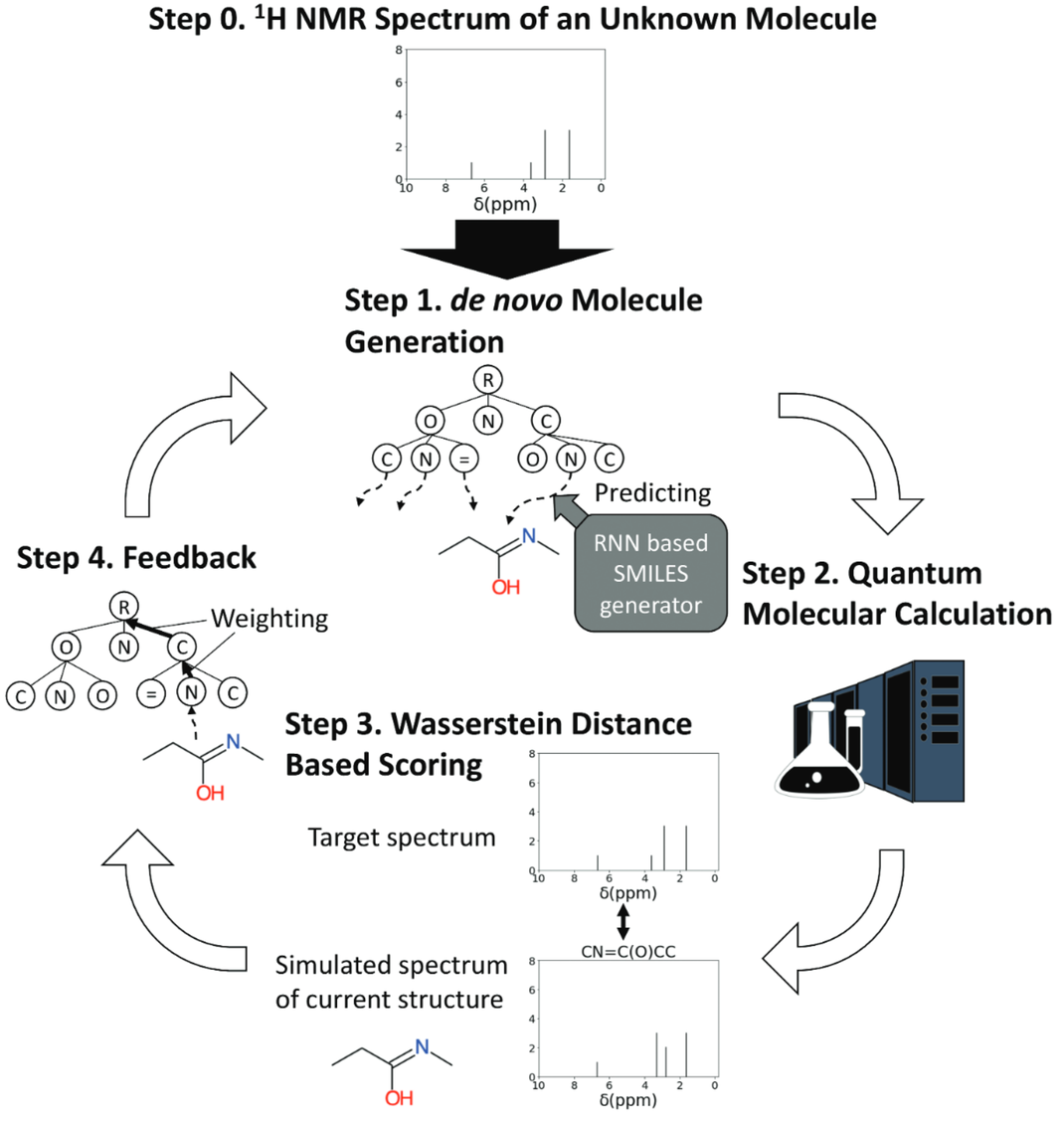
Генерация с использованием DFT

Zhang, J. *et al.* NMR-TS: de novo molecule identification from NMR spectra. *Science and Technology of Advanced Materials,* **21**, 552–561 (2020).

Краткое описание: на основе комбинация метода Монте Карло с рекуррентной нейронной сетью генерировали массив химических структур. Дальше использовали DFT для расчета спектров 1H ЯМР, из результатов скоринга корректировали веса генерирующей сети и повторяли цикл до достижения сходимости входного и рассчитанного спектра.

Плюсы: предложен рабочий подход для *de novo* генерации структур, работает даже для протонных спектров (правда, тут есть ряд сомнений – не учитываются константы спин-спинового взаимодействия, например, и их зависимость от использованной рабочей частоты спектрометра).

Минусы: протестировали только на девяти молекулах, и сработало на шести! Очень долгая процедура генерации, использование квантовохимических расчетов не только в ходе подготовки данных для обучения, но и непосредственно в цикле генерации – невозможно представить использование в реальной жизни.



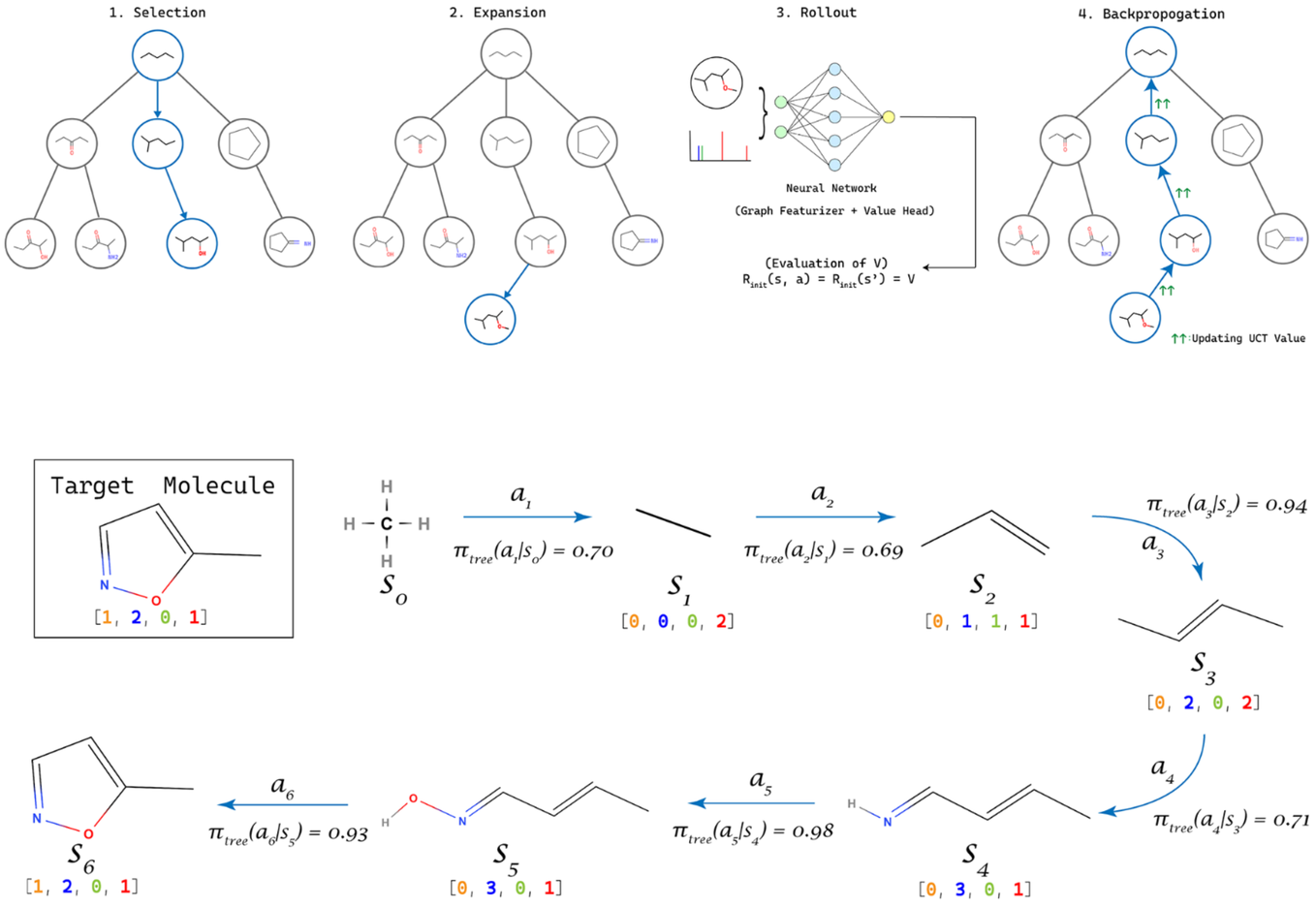
Поиск Монте-Карло по дереву

Sridharan, B., Mehta, S., Pathak, Y. & Priyakumar, U. D. Deep Reinforcement Learning for Molecula Inverse Problem of Nuclear Magnetic Resonance Spectra to Molecular Structure. *J. Phys. Chem Lett.* **13**, 4924–4933 (2022).

Краткое описание: обратную спектральную задачу описали как Марковский процесс принятия решения, использовали комбинацию метода Монте Карло и графовой нейронной сети для итеративной генерации структуры соединения, соответствующего исходным спектрам.

Плюсы: неплохо работало на больших молекулах. Тестирование на относительно большой базе данных

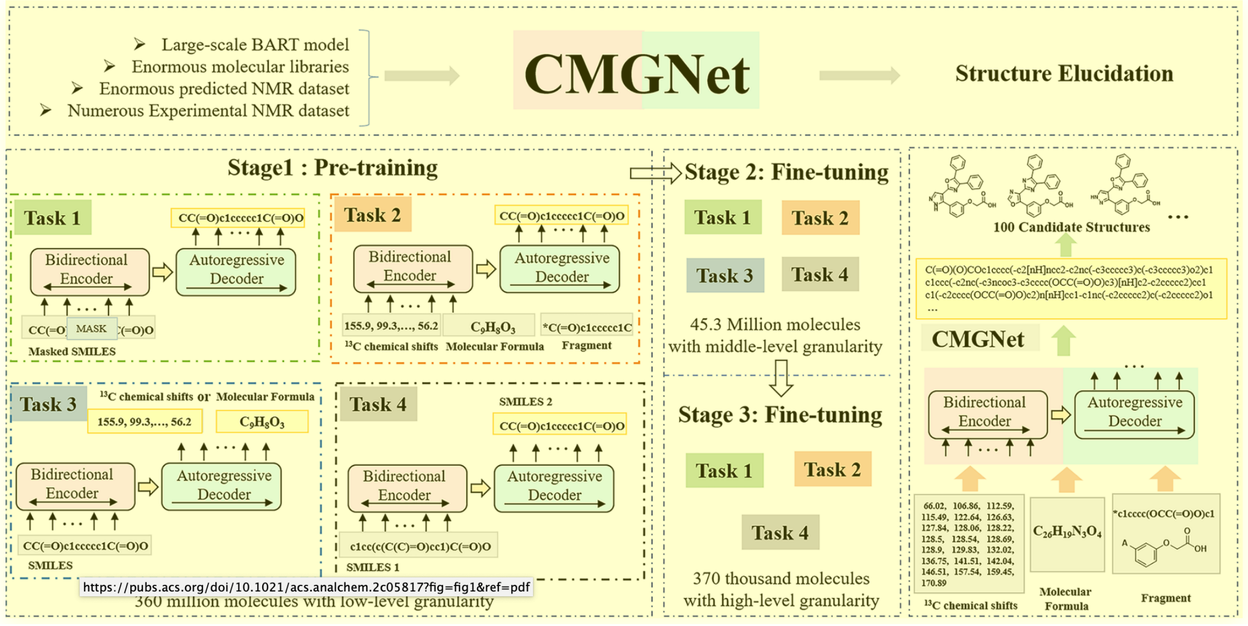
Минусы: по-прежнему процесс предсказания занимает время, сопоставимое с временем, которое потребуется специалисту чтобы решить задачу традиционными методами.



Трансформеры для генерации

Yao, L. *et al.* Conditional Molecular Generation Net Enables Automated Structure Elucidation Based on 13C NMR Spectra and Prior Knowledge. *Anal. Chem.* **95**, 5393–5401 (2023).

Краткое описание: на основе базы спектров ^{13}C ЯМР была обучена модель CMGNet, позволяющая на основе брутто формулы, химических сдвигов ^{13}C и информации о фрагментах, имеющихся в составе молекулы, генерировать библиотеку возможных соединений, которые могли бы обладать указанным спектров. Модель использовала BART (bidirectional and autoregressive transformer), обучение состояло из трех основных этапов. На этапе предварительного обучения использовали обширную библиотеку структур (360 миллионов) в формате SMILES (без спектральных данных), на этапе первичного обучения использовали библиотеку с 45.3 миллионами структур и спектров (рассчитанных с использованием DFT), на финальном этапе дообучения использовали небольшую библиотеку экспериментальных спектров на 370 тысяч соединений.



Плюсы: предложен рабочий подход для de novo генерации структур

Минусы: модель обучали в основном на синтетических данных, **экспериментальных спектров было очень мало**. Слишком много соединений-лидеров, из которых затем нужно будет еще выбирать подходящее. Необходимость знания брутто-формулы и строения фрагментов, без этой информации метрики падают в два раза.