

# Порождающие и разделяющие модели для генерации новых лекарств

Попова Мария Сергеевна

Московский физико-технический институт  
Факультет управления и прикладной математики  
Кафедра интеллектуальных систем

Научный руководитель:  
д.ф.-м.н., н.с. ВЦ РАН В.В. Стрижов

Москва, 2017

# Задача

## Цель работы

Построение модели для генерации молекул с заданными свойствами

## Проблема

Процесс разработки нового лекарства является неэффективным и высок процент неудач на финальных стадиях испытаний из-за плохого отбора лекарст-кандидатов на вычислительной стадии.

## Задачи

- 1 Построение и обучение генеративной модели на обширной обучающей выборке
- 2 Построение и обучение разделяющей модели для предсказания желаемого свойства
- 3 Дообучение генеративной модели с помощью разделяющей модели как одной системы обучения с подкреплением.

## Цель работы

Построить модель для генерации лекарственно-подобных соединений с определёнными свойствами

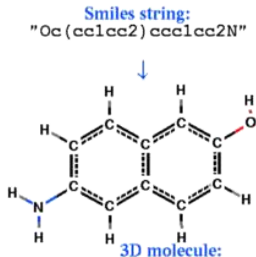
- 1 Количество химических соединений:
  - база ZINC:  $\sim 320M$  коммерчески доступных соединений
  - по оценкам существует  $\sim 10^{60}$  лекарственно подобных молекул, доступных для синтеза
- 2 Виртуальный скрининг
  - Поиск кандидатов среди уже известных молекул
- 3 *de novo* дизайн
  - создание новых молекул, которые бы обладали заранее заданными свойствами

## Существующие подходы

- Последовательность химических реакций – даёт путь синтеза, но ограничен
  - Генетические алгоритмы – низкий процент валидных молекул
  - Ручная модификация существующих молекул – неэффективна, так как не используется вычислительная мощность
- 
- Joulin, Armand, and Tomas Mikolov. "Inferring algorithmic patterns with stack-augmented recurrent nets." Advances in neural information processing systems. 2015.
  - Yu, Lantao, et al. "Seqgan: sequence generative adversarial nets with policy gradient." Thirty-First AAAI Conference on Artificial Intelligence. 2017.

# Представление молекул

Молекула представляется в виде строки специального вида  
 $s = s_1 s_2 \dots s_T$  – SMILES в алфавите  $\mathcal{A} = \{a_1, a_2, \dots, a_n\}$ :



- Алфавит  $\mathcal{A}$  состоит из латинских букв, цифр и скобок
- SMILES однозначно описывает состав и структуры молекулы химического вещества
- Получена путём вывода символов вершин молекулярного графа в порядке, соответствующем их обходу в глубину

# Постановка задачи

- Дан набор объектов  $\mathcal{S} = \{s_1, \dots, s_n\}$  – строк длины  $T$  из алфавита  $\mathcal{A} = \{a_1, a_2, \dots, a_m\}$ .
- Дана параметрическая модель  $G$ :

$$G(s_t = a | s_1 \dots s_{t-1}; \theta) = Pr(s_t = a | s_1 \dots s_{t-1}; \theta), \quad \theta \in \mathbb{R}^m, \quad a \in \mathcal{A}$$

- С помощью модели  $G$  можно генерировать новые SMILES строки:

$$\tilde{\mathcal{S}}(\theta) = \{\tilde{s}^1, \dots, \tilde{s}^l\}$$

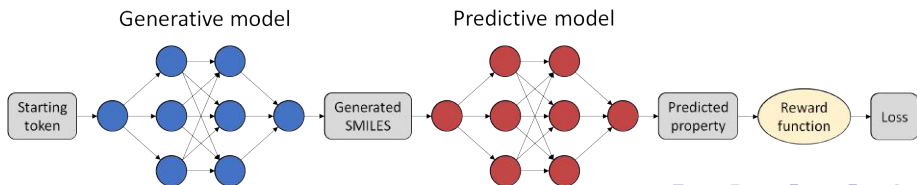
- Дана разделяющая модель  $D(s|\mathbf{w}) : \mathcal{A}^T \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^M$  для оценки числового свойства объекта  $s$  и числовая функция награды  $r : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ .
- Цель – найти такое значение вектора параметров, которое бы максимизировало следующую функцию:

$$\mathbb{E}[r(P(s)) | \theta] = \sum_{s \in \mathcal{A}^T} p(s | \theta) r(D(s)) \rightarrow \max_{\theta}$$

# Система обучения с подкреплением

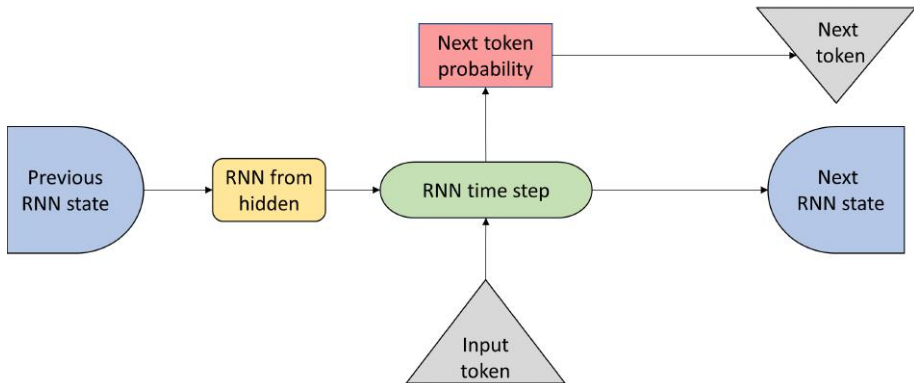
- Действие – сгенерировать символ  $s_t$
- Множество действий – алфавит SMILES  $\mathcal{A}$
- Состояние – сгенерированный префикс  $s_1 s_2 \dots s_t$
- Множество состояний – множество всех строк в алфавите SMILES  $\mathcal{A}$  с длинами от 0 до  $T$ ,  $\mathbb{A} = \{\mathcal{A}^t, t = 0, \dots, T\}$
- Среда – множество состояний  $\mathbb{A}$ , множество действий  $\mathcal{A}$  и вероятности перехода  $G(s_t = a | s_1 s_2 \dots s_{t-1})$
- Награда за сгенерированный SMILES –  $r(D(s_T))$

$$\mathbb{E}[r(D(s)) | \theta] = \sum_{s \in \mathcal{A}^T} p(s | \theta) r(D(s)) \rightarrow \max_{\theta}$$



# Порождающая модель $G$

- Рекуррентная нейронная сеть
- 500 Gate Recurrent Units
- Функция активации – гиперболический тангенс  $\tanh$





## Алгоритм обучения

- В момент времени 0 модель принимает на вход нулевой префикс
- В момент времени  $t$  модель принимает на вход префикс  $s_1 s_2 \dots s_t$  из обучающей выборки
- При переходе от  $t$  к  $t + 1$  модель предсказывает вероятность следующего символа  $s_{t+1}$ :

$$G(s_{t+1} = a | s_1 \dots s_t; \theta) = Pr(s_{t+1} = a | s_1 \dots s_t; \theta)$$

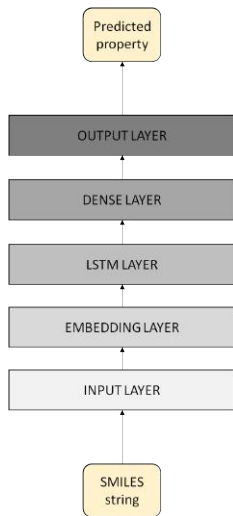
- Функция потерь

$$l(s_{t+1}) = - \sum_{a \in \mathcal{A}} [s_{t+1} = a] G(s_{t+1} = a | s_1 \dots s_t; \theta) \rightarrow \min_{\theta}$$

## Алгоритм генерации

- В момент времени  $t$  на вход сгенерированный префикс  $\tilde{s}_1 \tilde{s}_2 \dots \tilde{s}_t$

- Регрессионная модель для предсказания числового свойства молекулы по SMILES  $s$
- Функция ошибки – квадратичная.



## Цели

Имплементировать все описанные модели и подходы

Продемонстрировать работу подхода на нескольких примерах свойств

Исследовать и интерпретировать предложенные модели

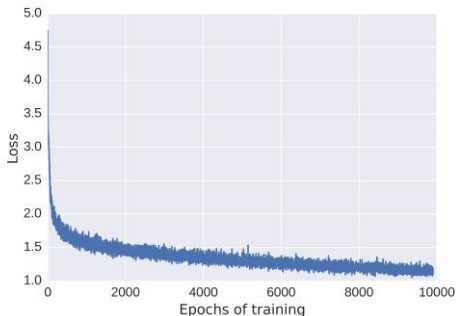
## Данные

- База данных из 1.5M лекарственно-подобных соединений ChEMBL в формате SMILES строк
- Экспериментальный датасет из 47K пар "SMILES-температура плавления"
- Экспериментальный датасет из 15K пар "SMILES-липофильность"
- Экспериментальный датасет из 15K пар "SMILES-биологическая активность"

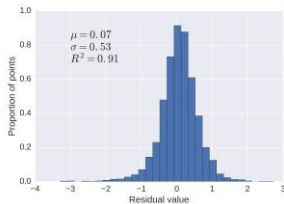
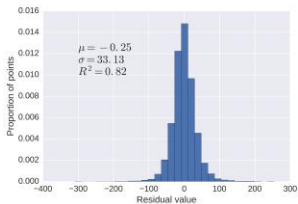
# Предобучение порождающей модели

Основываясь на 1.5M сгенерированных соединений:

- 0.1% совпадений с обучающей выборкой
- 9% некорректных SMILES строк
- Самая частая ошибка – незакрытое кольцо
- 4.7% совпадений с базой данных ZINC



# Обучение разделяющих моделей



(a) Температура плавления

(b) Липофильность

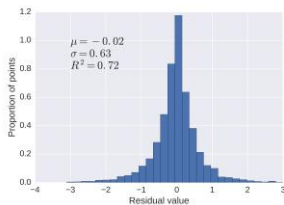
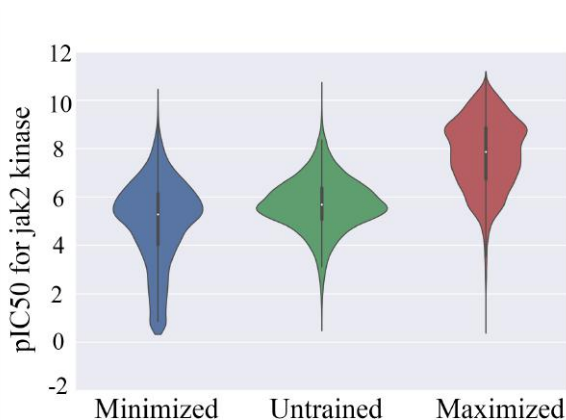


Рис.: Биоактивность

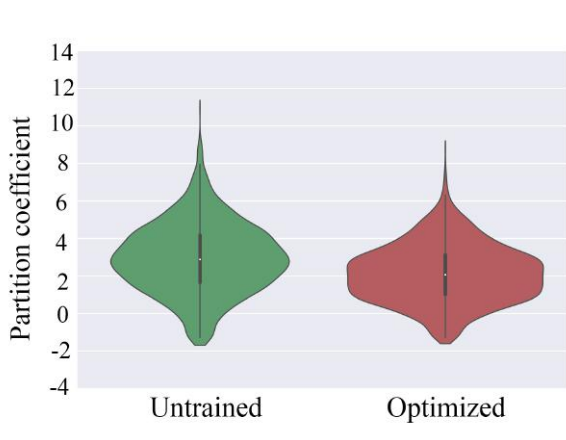
# Обучение с подкреплением: биоактивность

	Валидные молекулы	Среднее	ZINC	ChEMBL
до	91%	5.70	4.7%	1.5%
минимизация	60%	4.89	2.5%	1.0%
максимизация	45%	7.85	4.5%	1.8%



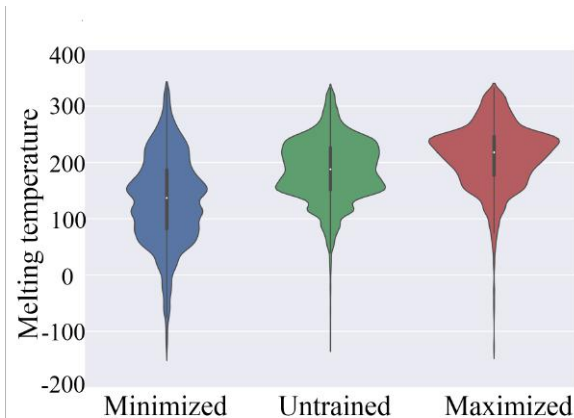
# Обучение с подкреплением: липофильность

	Валидные молекулы	Среднее	ZINC	ChEMBL
до	91%	3.63	4.7%	1.5%
оптимизация	70%	2.58	5.8%	1.8%



# Обучение с подкреплением: температура плавления

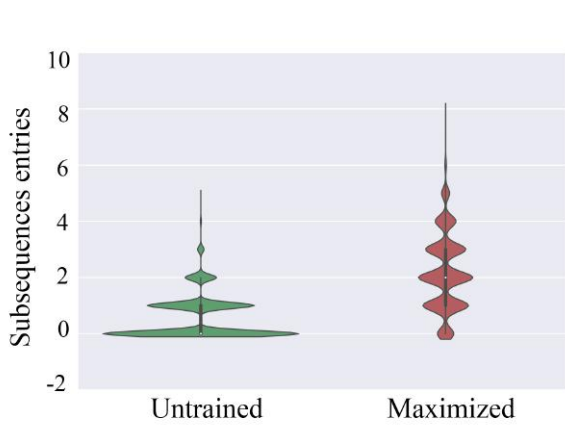
	Валидные молекулы	Среднее	ZINC	ChEMBL
до	91%	181.30	4.7%	1.5%
минимизация	31%	137.17	4.6%	1.6%
максимизация	53%	200.72	2.4%	0.9%





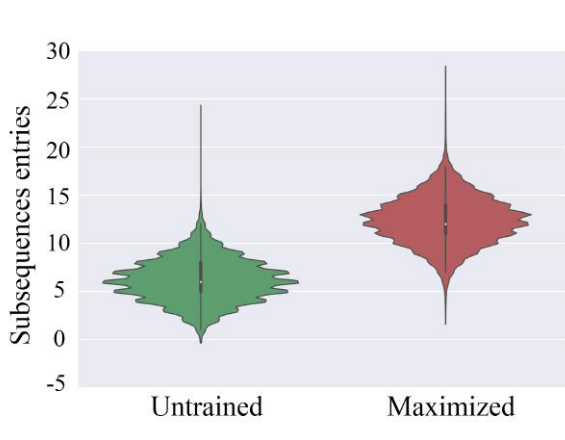
# Обучение с подкреплением: бензольные кольца

	Valid molecules	Mean value	ZINC	ChEMBL
до	91%	0.59	4.7%	1.5%
максимизация	83%	2.41	5.5%	1.6%

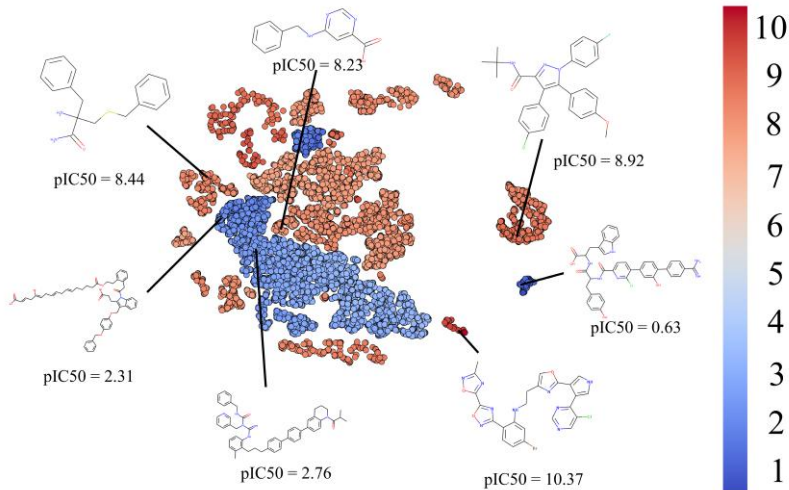


# Обучение с подкреплением: водородные заместители

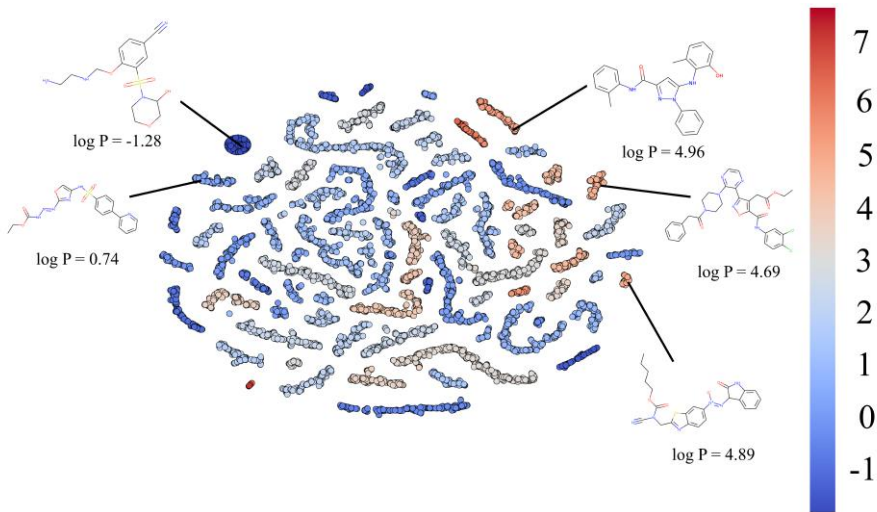
	Валидные молекулы	Среднее	ZINC	ChEMBL
до	91%	3.8	4.7%	1.5%
максимизация	80%	7.91	3.1%	0.7%



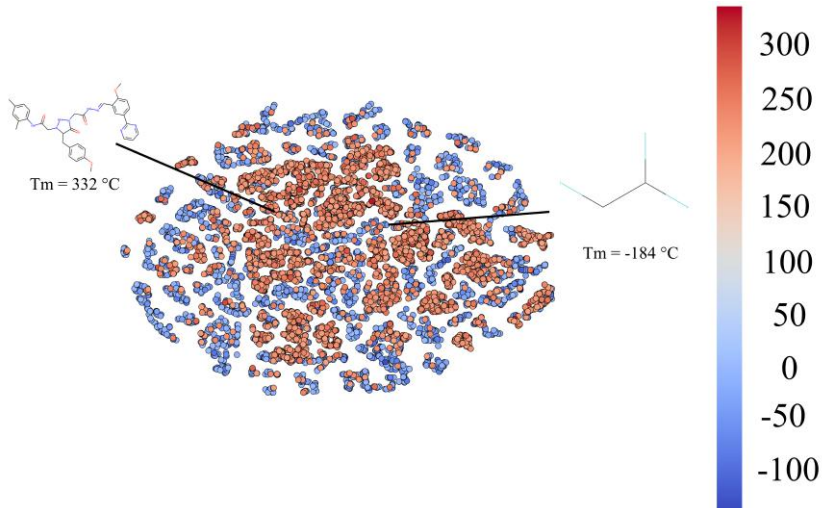
# TSNE проекции: биоактивность



# TSNE проекции: липофильность



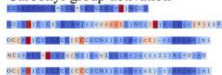
# TSNE проекции: температура плавления



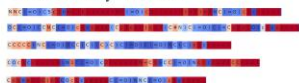
# Визуализация параметров порождающей модели

## a) Chemically-sensible neurons

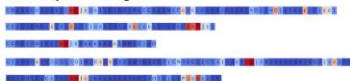
### Carbonyl group activation



### Aromatic moiety activation



### Heterocyclic Nitrogen

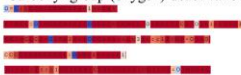


## b) Syntactic neurons

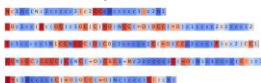
### Symbol after round brackets deactivation



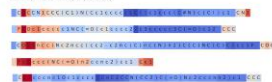
### Carbonyl group (oxygen) deactivation



### Aromatic moiety deactivation



### End of molecule



- Предложен новый алгоритм обучения генеративных моделей
- Предложена новый метод решения задачи *de novo* дизайна
- Задача молекулярного *de novo* дизайна сформулирована как задача обучения с подкреплением
- Проведены эксперименты, показывающие, что предложенный метод решает поставленную задачу