

Применение методологии искусственных нейронных сетей для анализа количественной связи структура-активность в ряду аналогов МК-801

Т.В. Мухина, С.О. Бачурин, С.Е. Ткаченко,
И.И. Баскин, В.А. Палюлин, Н.С. Зефирова

Институт физиологически активных веществ, Российская академия наук
Черноголовка, Московская обл., 142432, Россия

Аннотация. Исследована возможность использования искусственных нейронных сетей (ИНС) для предсказания блокирования входа кальция в клетку рядом аналогов соединения МК-801. Построена трехслойная нейронная сеть с сигмоидальной функцией активации нейронов в скрытом и выходном слоях, обучаемая при помощи метода обратного распространения ошибок с использованием обобщенного дельта-правила, а также таких методов минимизации ошибки, как adaptive learning rate, resilient propagation и квази-Ньютоновского метода второго порядка. Каждая структура была представлена набором фрагментных дескрипторов. Полученные нейросетевые модели имеют достаточно высокий коэффициент корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными значениями исследуемого свойства, что позволяет прогнозировать блокирование входа кальция для соединений исследованного ряда.

Abstract. The possibility of using artificial neural networks for predicting the blockage of calcium entry into cells by a set of MK-801 analogues was studied. A three-layered neural network with sigmoid activation function of neurons in the hidden and the output layers was built and trained by means of error backpropagation with generalized delta-rule, as well as other methods of error minimization, such as adaptive learning rate, resilient propagation, and quasi-Newton second-order method. Each chemical structure was represented by means of a set of substructural descriptors. All neural network models were obtained with high correlation coefficient between predicted and experimental values of the property under study, and this allows making predictions of the calcium entry blockage ability of MK-801 analogues.

Введение

Создание каждого нового лекарственного вещества - трудоемкий и дорогостоящий процесс, требующий многолетних усилий химиков, биологов и медиков. Очевидно, что любое сокращение такого скрининга приведет к значительной экономии средств и времени. Обычно уже после тестирования нескольких десятков соединений в каждом классе активных структур удается выявить закономерности, позволяющие с той или иной степенью достоверности предсказывать величину активности новых соединений, что позволяет отбирать для синтеза только наиболее перспективные с точки зрения прогноза структуры. В связи с этим разработка адекватных моделей для предсказания биологической активности новых, еще не синтезированных соединений (QSAR), имеет особое значение. Одно из наиболее важных направлений QSAR связано с применением искусственных нейронных сетей (ИНС) [1]. Использование этого подхода позволяет строить нелинейные модели, превосходящие по точности прогноза традиционные линейные регрессионные модели [2].

Целью настоящей работы является иллюстрация эффективности применения методологии ИНС для предсказания такого биологического свойства открытых аналогов соединения МК-801, как блокирование входа кальция в клетку (охарактеризованного величиной $\log IC_{50}$).

Методы

Блокада эксайтотоксического действия глутамата, связанного со входом в клетку ионов кальция, является одним из наиболее перспективных подходов для

лечения и профилактики ряда нейродегенеративных расстройств (таких как ишемия, болезнь Альцгеймера и т. д.) [3]. Несмотря на выраженные нейропротекторные свойства соединения МК-801 (хорошо известного как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов), его терапевтический эффект в экспериментах на клеточной культуре был существенно меньше из-за значительных побочных психотомиметических воздействий. В настоящей работе мы исследовали количественную связь структура-активность для ряда структурных аналогов МК-801, побочные эффекты которых могут быть существенно снижены благодаря более высокой подвижности их молекул [4]. Аналоги МК-801 (особенно дибензиламины) показали тенденцию ингибировать вызванный глутаматом захват Ca^{2+} . Эффект дибензиламинов существенно зависит от заместителя при атоме азота, что в определенных случаях приводит к значительному снижению захвата Ca^{2+} .

Построение модели структура-активность проводилось следующим образом. Выборка соединений с известными значениями активности, содержащая 40 соединений, подразделялась на обучающую и контрольную (10% всей выборки) выборки, в соответствии с [5]. Для каждой структуры вычислялись фрагментные дескрипторы, учитывающие наличие и количество различных фрагментов в молекуле молекулярной структуры. Выбор именно этого типа дескрипторов обусловлен тем, что именно на них удалось построить наилучшую модель. Расчет дескрипторов проводился с помощью блока FRAGMENT, входящего в состав программного комплекса NASA (Neural Approach to Structure-Activity), разработанного на химическом факультете МГУ. Рассчитывалось число подструктур в каждой из структур выборки, включая число цепей, циклов, бициклов, трициклов и ряда разветвленных фрагментов, что в достаточной степени отражает структурные особенности, определяющие активность молекул [6]. Затем из полученной совокупности дескрипторов исключались постоянные, маловариабельные и сильно коррелированные ($R=0.95$) между собой дескрипторы. В итоге было получено 300 дескрипторов. На оставшихся дескрипторах строилась модель, прогнозирующая способность которой проверялась с помощью контрольной выборки, включающей соединения, не участвовавшие в построении моделей.

Была построена трехслойная (псевдослой входных значений, скрытый слой и выходной слой) нейронная сеть прямого действия (feedforward). Входной псевдослой содержал 300 нейронов, соответствующих дескрипторам, и один псевдонеурон смещения (bias) с постоянной активностью. Скрытый слой содержал три нейрона и один псевдонеурон смещения. Выходной слой содержал один нейрон, выход которого соответствовал $\log IC_{50}$. В качестве функции активации нейронов в скрытом и выходном слоях использовалась сигмоидальная функция.

Обучение сети осуществлялось по алгоритму обратного распространения ошибок (backpropagation) [7] с помощью таких методов минимизации ошибки, основанных на применении градиентного спуска, как обобщенное дельта-правило (с постоянной скоростью обучения), adaptive learning rate (то же с переменной скоростью обучения) [8], resilient propagation (учитывающего только знак градиента) [9], а также квази-Ньютоновского метода второго порядка (алгоритм, предложенный Бройденом, Флетчером, Гольфарбом и Шанно [10]). Стандартный алгоритм backpropagation (обобщенного дельта-правила) осуществлялся при значениях момента и скорости обучения, равных 0.9 и 0.25, соответственно.

Сеть с обучением по алгоритму обобщенного дельта-правила с постоянной скоростью обучения была написана на языке C++ и MATLAB; остальные методы обучения реализованы на MATLAB.

Как значения входных дескрипторов, так и значения массива $\log IC_{50}$ масштабировались таким образом, чтобы они попадали в диапазон от 0.1 до 0.9. Ошибка обратного распространения рассчитывалась после каждой итерации. При инициализации нейросети значения синапсов выбирались случайным образом в диапазоне от -0.1 до $+0.1$. Для всех методов обучение было прервано после превышения количества итераций, когда начиналось «переучивание», и при этом в качестве модели было принято состояние нейросети с наименьшей ошибкой прогноза на контрольной выборке.

Результаты

Было показано, что прогнозирующая способность получаемой модели, как и количество итераций, при которых наступает «переучивание», существенно зависят от выбранного метода обучения. Наилучшие корреляции как на обучающей, так и контрольной выборках при меньшем количестве итераций по сравнению с обычным алгоритмом обобщенного дельта-правила можно получить при использовании Resilient propagation, а также методов второго порядка (например, квази-ньютоновских). Было также выяснено, что увеличение количества нейронов в скрытом слое приводит одновременно к ускорению обучения и уменьшению количества итераций, на котором начинает проявляться «переучивание» сети.

Данные результаты позволяют с достаточной уверенностью использовать полученную модель для прогнозирования блокирования входа кальция для соединений исследованного ряда. Таким образом, можно сделать общий вывод, что нейросетевое моделирование является приемлемым методом для прогнозирования биологической активности органических соединений и может быть успешно использовано для отбрасывания при скрининге соединений, спрогнозированная биологическая активность которых оказалась низкой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы поддержки инициативных проектов молодых ученых Российской академии наук.

Литература

1. И. И. Баскин, В. А. Палюлин, Н. С. Зефирова // Доклады Академии наук. 1993. Т. 333. С. 176-179.
2. И. И. Баскин, В. А. Палюлин, Н. С. Зефирова // Доклады Академии наук. 1993. Т. 332. С. 713-716.
3. M. P. Mattson, B. Cheng, D. Davis, K. Bryant, I. Lieberburg, R. E. Rydel. β -Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity // J. Neurosci. 1992. V. 12. P. 376-389.
4. L. J. M. J. Vanderschuren, A. N. M. Schoffelmeer, A. H. Mulder, T. J. De Vries. Trend Dizocilpine (MK801): use or abuse? // J. Pharm. Sci.. 1998. V. 19. P. 79-81.
5. I. I. Baskin, M. I. Skvortsova, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov. Quantitative Chemical Structure-Property/Activity Studies Using Artificial Neural Networks // Foundations of Computing and Decision Sciences. 1997. V. 22, No. 2. P. 107-116.
6. Н. С. Зефирова, Д. Е. Петелин, В. А. Палюлин, J. W. McFarland // Доклады Академии наук. 1992. Т. 327. С. 504-508.
7. J. Zupan. Introduction to Artificial Neural Network (ANN) Methods: What They Are and How to Use Them // Acta Chim. Slov. 1994. V. 41. P. 327-352.
8. M. T. Hagan, H. B. Demuth, M. H. Beale. Neural Network Design. Boston, MA: PWS Publishing, 1996.
9. M. Riedmiller and H. Braun. A direct adaptive method for faster backpropagation learning: The RPROP algorithm // Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks, 1993.
10. J. E. Dennis and R. B. Schnabel. Numerical Methods for Unconstrained Optimization and Nonlinear Equations. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1983.