



Консенсусное ансамблевое нейросетевое моделирование ингибиторов Na^+/H^+ обменника 1 типа в ряду циклических гуанидинов

Гниденко Марина Геннадьевна

студентка 6 курса медико-биологического факультета

Васильев П.М., Гурова Н.А., Муравьева В.Ю., Гурова В.В.

Волгоград 2017

Цель:



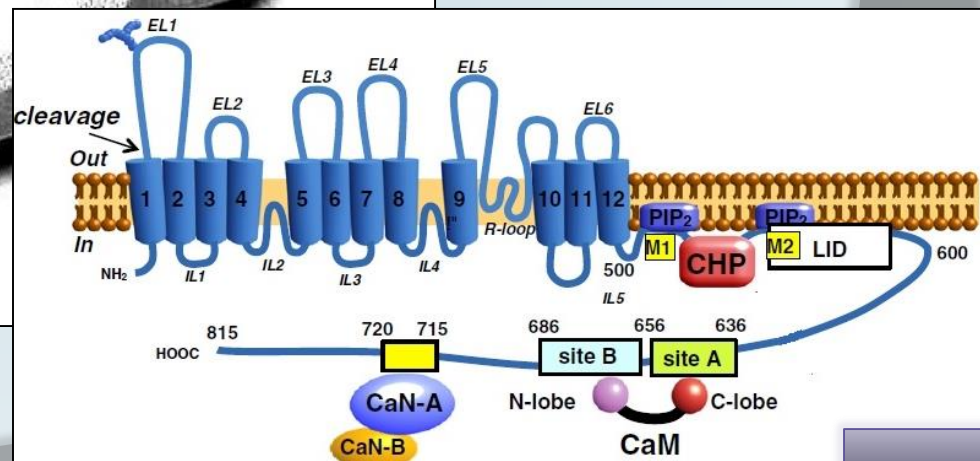
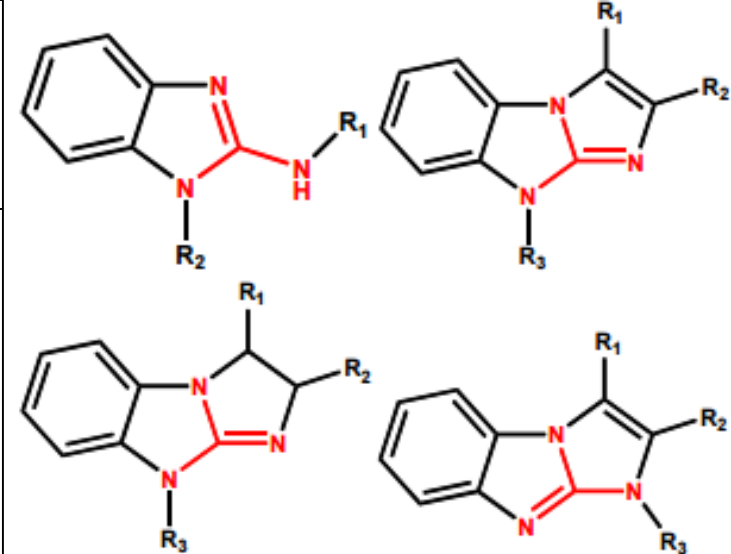
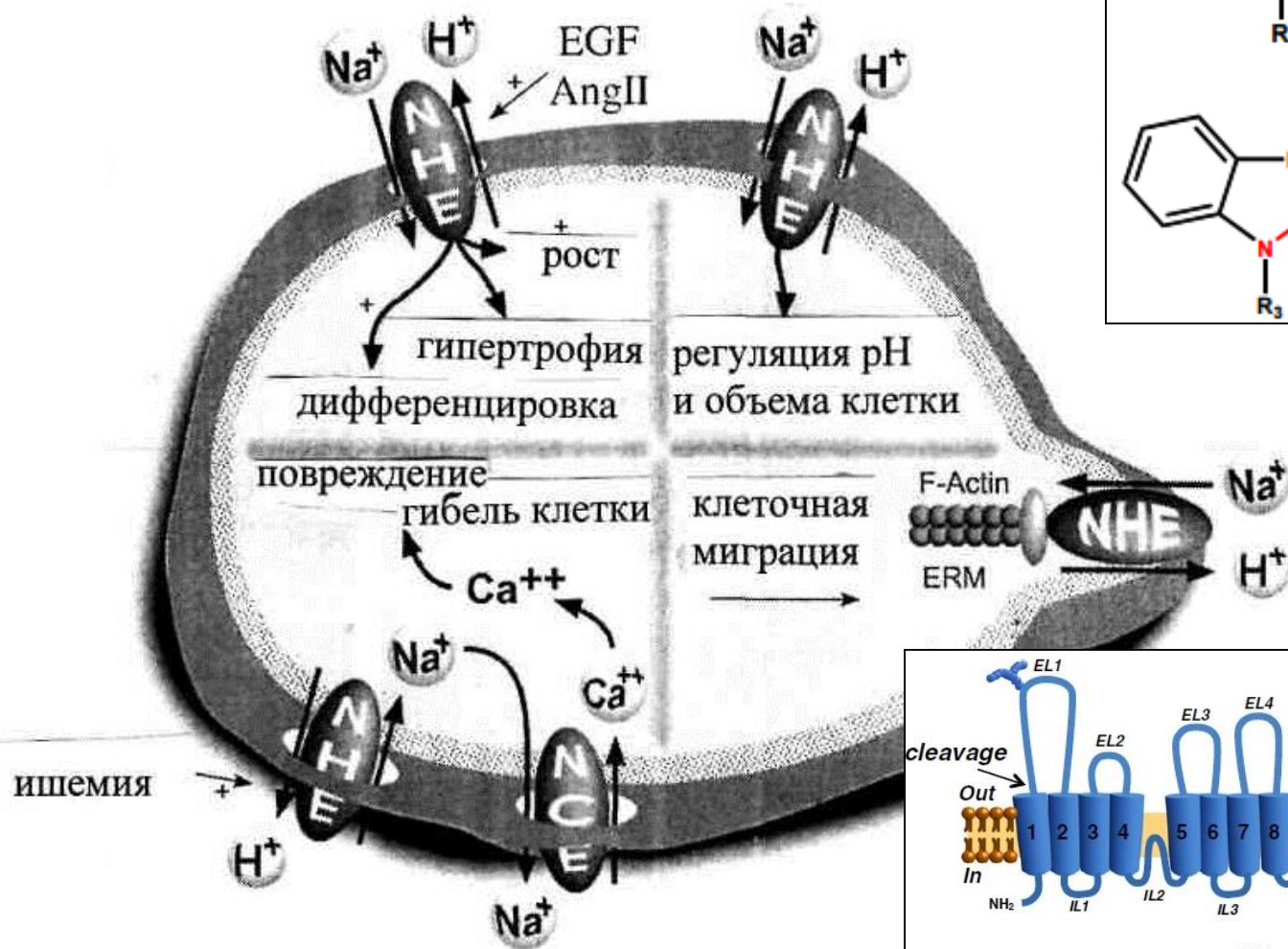
Применение методики консенсуса ансамблей искусственных нейронных сетей для выявления зависимости между квантово-химическими параметрами и NHE-1 ингибирующей активностью циклических гуанидинов



Основные положения:

- ❑ Точность консенсусного ансамблевого прогноза существенно выше точности прогноза с использованием ансамблей нейросетей по отдельности.
- ❑ Гуанидин-центрированные электронные параметры позволяют выполнять QSAR-анализ для любых структур, содержащих гуанидиновый фрагмент.

Функции NHE-1





Кластерный анализ

- Выполнялся среди 79 экспериментально изученных в концентрации 10^{-8} М производных циклических гуанидинов методом k-средних.
- Определено три кластера: высоко-, умеренно- и низко-активных соединений.

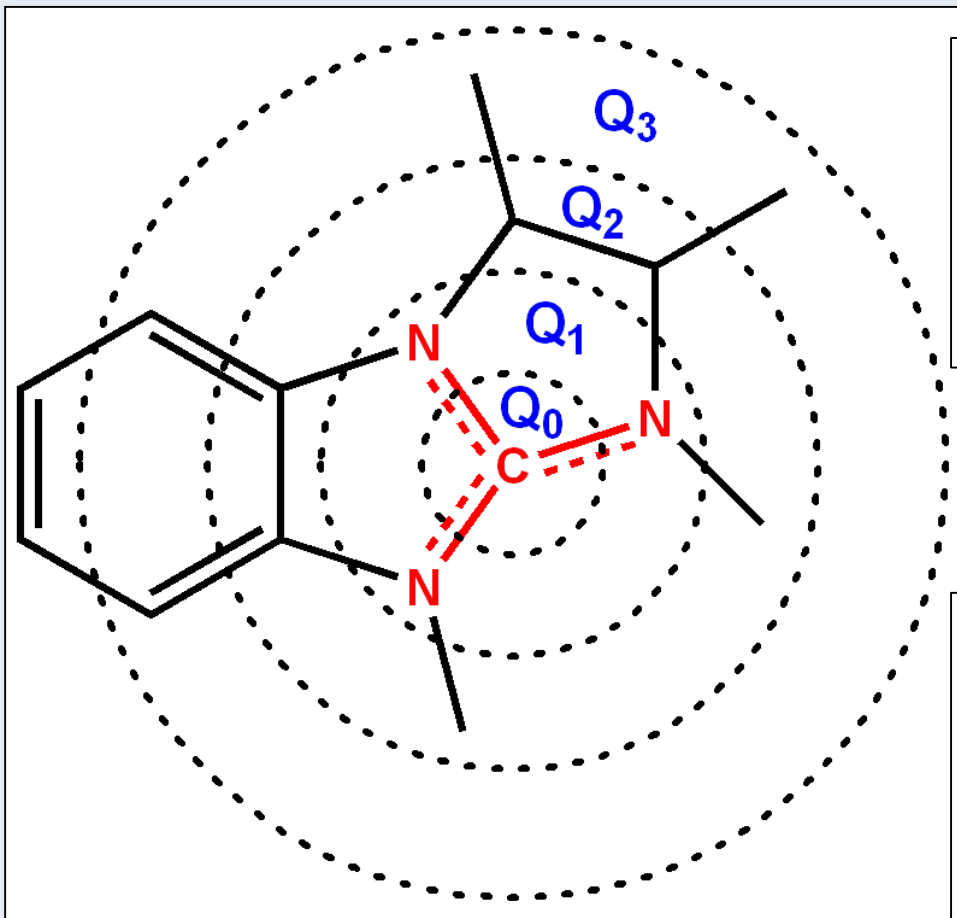


Схема расчета гуанидин-центрированных электронных параметров

**Заряды на атомах
рассчитывали методом
AM1 в программе
HyperChem 8.0.**

**В качестве независимых
переменных
использовали суммарные
заряды 0-7 окружения
углеродного атома
гуанидинового фрагмента
 Q_0 - Q_7 .**

Нейросетевое моделирование проводили в программе Statistika8.0, архитектура сети – многослойный перцептрон MLP.

SANN - Automated Network Search (ANS): NetWorks NHE(10-8) v01 correct

Active neural networks

Net. ID	Net. name	Training perf.	Test perf.	Validation ...	Algorithm	Error funct.
6	MLP 8-7-2	70,833333	73,333333	73,333333	BFGS 1	SOS
7	MLP 8-7-2	70,833333	73,333333	73,333333	BFGS 1	SOS
8	MLP 8-7-2	70,833333	73,333333	73,333333	BFGS 1	SOS
9	MLP 8-7-2	70,833333	73,333333	73,333333	BFGS 1	SOS
10	MLP 8-7-2	70,833333	73,333333	73,333333	BFGS 1	SOS
11	MLP 8-7-2	70,833333	73,333333	73,333333	BFGS 1	SOS

Quick | MLP activation functions | Weight decay

Activation functions:

Hidden neurons

- ☒ Identity
- ☒ Logistic
- ☒ Tanh
- ☒ Exponential
- ☒ Sine

Output neurons

- ☒ Identity
- ☒ Logistic
- ☒ Tanh
- ☒ Exponential
- ☒ Sine

Train

Go to results

Save networks

Data statistics

Summary

Cancel

Options

При моделировании задавалось 5 вариантов сэмплинга с объемами обучающей-тестовой-валидационной выборок 60-20-20%.

 SANN - Data selection: NetWorks NHE(10-8) v01 correct

Quick | Sampling

Sampling method

☐ Random:

Train sample size (%): 80

☒ Test sample size (%): 20

☒ Validation sample size (%): 0

Seed for sampling: 1000

☒ Sampling variable:

 Training sample Train1-train

 Testing sample Train1-test

 Validation sample Train1-val

OK

Cancel

 Options

MD deletion

☒ Casewise

☐ Mean substitution

☐ None

 Case selection

 Case weights

13 Train1	14 Train2	15 Train3	16 Train4	17 Train5
train	val	test	train	train
train	train	val	test	train
train	train	train	val	test
test	train	train	train	val
val	test	train	train	train
train	val	test	train	train
train	train	val	test	train
train	train	train	val	test
test	train	train	train	val
val	test	train	train	train
train	val	test	train	train
train	train	val	test	train
train	train	train	val	test
test	train	train	train	val
val	test	train	train	train
train	val	test	train	train



Для каждого варианта сэмплинга программой рассчитывалось 500 сетей, затем осуществлялся автоматический отбор 100 наиболее адекватных, из которых по совокупности точности обучения, тестирования и валидации выбирались 5 лучших, для которых проводили оценку точности на объединенной выборке.



Прогноз уровня активности новых соединений выполняли на основе простого консенсуса 5 прогнозных оценок, полученных на 5 ансамблях, каждый из 5 нейросетей.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
Code	Level_h	Out-01-Ens	Conf-01-Ens	Out-02-Ens	Conf-02-Ens	Out-03-Ens	Conf-03-Ens	Out-04-Ens	Conf-04-Ens	Out-05-Ens	Conf-05-Ens	Ind1	Ind2	Ind3	Ind4	Ind5	Cons
RU-1199	high	high	0,5638	inact	0,6246	high	0,6697	high	0,6011	high	0,5408	1	0	1	1	1	1
AZH-0056	high	high	0,6650	high	0,5138	inact	0,6474	inact	0,5584	inact	0,5658	1	1	0	0	0	0
RU-1355	high	high	0,5297	inact	0,6209	high	0,7032	high	0,5714	high	0,6484	1	0	1	1	1	1
RU-1390	high	high	0,5424	inact	0,6254	high	0,6638	high	0,6703	inact	0,5410	1	0	1	1	0	1
AZH-0054	high	inact	0,5157	high	0,5498	high	0,7037	high	0,5751	high	0,6594	0	1	1	1	1	1
RU-0295	high	inact	0,6337	inact	0,6801	inact	0,6460	inact	0,7083	high	0,5092	0	0	0	0	1	0
AZH-0053	high	high	0,5992	high	0,6135	high	0,5866	high	0,5578	high	0,7029	1	1	1	1	1	1
RU-0013	high	inact	0,6666	inact	0,6276	inact	0,5467	inact	0,5346	inact	0,6973	0	0	0	0	0	0
AZH-0055	high	high	0,5216	inact	0,5416	high	0,7031	inact	0,5394	inact	0,5490	1	0	1	0	0	0
RU-1369	high	inact	0,6890	inact	0,6768	high	0,7103	inact	0,5985	high	0,5511	0	0	1	0	1	0
RU-1200	high	high	0,5367	inact	0,6303	high	0,6658	high	0,5540	high	0,6789	1	0	1	1	1	1
RU-0273	high	inact	0,6894	inact	0,6795	inact	0,6477	inact	0,6617	inact	0,6780	0	0	0	0	0	0
AZH-0063	high	high	0,7659	high	0,6672	high	0,7081	high	0,5969	high	0,6228	1	1	1	1	1	1
RU-0505	high	inact	0,6706	inact	0,6654	high	0,5733	high	0,6713	high	0,6464	0	0	1	1	1	1
RU-1191	high	inact	0,6608	inact	0,6782	inact	0,6385	inact	0,6495	inact	0,5672	0	0	0	0	0	0
RU-1190	high	inact	0,6702	inact	0,6789	inact	0,5943	inact	0,6769	inact	0,7150	0	0	0	0	0	0
RU-0720	high	inact	0,6297	inact	0,6901	inact	0,6300	inact	0,7519	inact	0,6806	0	0	0	0	0	0
RU-0284	inact	inact	0,6646	inact	0,6770	inact	0,6524	inact	0,6268	inact	0,5764	1	1	1	1	1	1
AZH-0062	inact	high	0,6436	inact	0,5174	inact	0,6931	inact	0,6366	inact	0,6525	0	1	1	1	1	1
RU-0376	inact	inact	0,6402	inact	0,6770	inact	0,7327	inact	0,6849	inact	0,6741	1	1	1	1	1	1
RU-0067	inact	inact	0,6488	inact	0,6765	inact	0,7128	inact	0,6985	inact	0,6584	1	1	1	1	1	1
RU-0474	inact	inact	0,6647	inact	0,6771	inact	0,6539	inact	0,6789	inact	0,6595	1	1	1	1	1	1
RU-0036	inact	inact	0,7004	inact	0,6184	inact	0,6903	high	0,6442	inact	0,5663	1	1	1	1	1	1



Результаты:

- Точность прогноза выраженной NHE-1 ингибирующей активности:

средняя по ансамблям

$F_0=89.5\%$, $F_a=95.7\%$, $F_n=77.8\%$;

консенсусного ансамблевого прогноза

$F_0=93.6\%$, $F_a=100\%$, $F_n=81.5\%$.



Результаты:

- ◎ По прогнозу отобранны и экспериментально изучены 13 новых производных циклических гуанидинов.
- ◎ Все 13 веществ в эксперименте показали выраженную NHE-1 ингибирующую активность.

Выводы



- Построена консенсусная ансамблевая нейросетевая квантово-химическая QSAR-модель для поиска ингибиторов Na^+/H^+ обменника среди циклических гуанидинов, точность которой существенно превышает точность отдельных нейросетей.
- Модель показала высокую эффективность в направленном поиске новых NHE-1 ингибиторов.

The image features a large bronze statue of a woman holding a sword aloft, standing on a grassy hill. In the foreground, there are vibrant pink and red roses. The sky is blue with scattered white clouds. Overlaid on the right side of the image is the Russian text "Благодарю за внимание!" in a large, white, bold font with a blue reflection effect.

Благодарю за
внимание!