

М. В. СПРИНДЖУК ¹⁾, В. В. КУКАРЦЕВ ^{2,3)}, А. В. НОЗДРАЧЕВА ⁴⁾, А. П. КОНЧИЦ ⁵⁾, А. С. ВЛАДЫКО ⁶⁾,
В. И. БЕРНИК ⁷⁾, Е. И. СУКАЧ ⁸⁾

ОЦЕНОЧНЫЕ ФУНКЦИИ МОДЕЛЕЙ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА БЕЛКОВ: КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В БИОИНФОРМАТИКЕ

¹⁾ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь

²⁾ Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева
г. Москва, Российская Федерация

³⁾ Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана
г. Москва, Российская Федерация

⁴⁾ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика
Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, г. Москва

⁵⁾ Институт леса Национальной академии наук Беларуси
г. Гомель, Республика Беларусь

⁶⁾ Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии
государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»
г. Минск, Республика Беларусь

⁷⁾ Институт математики Национальной академии наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь

⁸⁾ Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины
г. Гомель, Республика Беларусь

Аннотация. В обзорной статье представлена обобщенная интегрированная классификация оценочных (скоринговых функций) молекулярного докинга моделей взаимодействия белков. Приводится описание различных видов таких оценочных функций, рассматриваются отдельные релевантные вопросы биофармацевтики, медицинской кибернетики, вычислительной биологии и биофизики, прикладной математики. Статья может быть интересна широкому кругу читателей, в том числе для ученых различных специальностей, инженеров-программистов, разрабатывающих автоматизированные системы обработки биоинформации, для преподавателей-лекторов по данной тематике, для магистрантов и аспирантов по специальностям биоинформатики, системного анализа, системы медицинского назначения и теоретических основ информатики.

Ключевые слова: молекулярный докинг, медицинская кибернетика, вычислительная биология, геномика, распознавание образов, искусственный интеллект, биоинформатика, вычислительный анализ, прикладная математика, компьютерные системы медицинского назначения, приборостроение и метрология

Введение, актуальность и терминология

Компьютерные методы, применяемые для разработки, перепрофилирования [1–4], исследования новых лекарственных средств, подразделяются на методы изучения лигандов и на так называемые структурные (рис. 1–3). Методы, основанные на исследовании лиганд, требуют объекта активных лигандов и используют модели количественной зависимости структура-активность (QSAR, Quantitative structure–activity relationship), фармакофор (в широком смысле слова это ансамбль характеристик целевых структур, взаимодействие которых подвергается изучению и анализу) и химическое сходство для прогнозирования новых соединений. Структурные методы требуют трехмерной структуры рецептора и лигандов, а открытие новых активных соединений основано на определении физических взаимодействий между рецептором и небольшими молекулами с образованием биологически активного комплекса [5–7].



Рисунок 1. Сферы применения технологий искусственного интеллекта в биофармацевтике



Рисунок 2. Области применения технологий искусственного интеллекта для изучения структурной биоинформатики протеинов

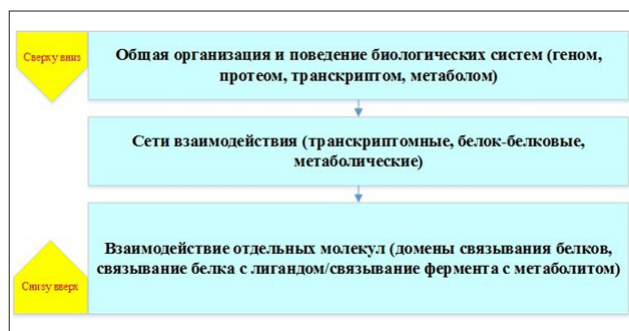


Рисунок 3. Организация сфер исследования биоинформатики белковых комплексов

Одной из областей применения моделей молекулярного докинга взаимодействия белков является тема изучения устойчивости микробов к антибиотикам. Такая резистентность микроорганизмов представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения. Ассоциируемые с этим феноменом высокие показатели заболеваемости и смертности главным образом имеют причины неправильного назначения антибиотиков и широко распространенного бесконтрольного использования антибиотиков. Поэтому поиск стратегий борьбы с лекарственной устойчивостью имеет важное значение и высокую актуальность сегодня. Информационные технологии активно применяются для вышеуказанной медицинской проблемы.

Программное обеспечение молекулярного докинга (МД) основано на двух основных компонентах: алгоритме конформационного поиска и оценочной функции (ОФ) (рис. 4, 5) [8].

Сравнивать программное обеспечение для докинга достаточно проблемно, так как сайты связывания и процессы распознавания имеют уникальные особенности, которые в конечном итоге делают взаимодействия белок-лиганд специфичными, что может потребовать индивидуального анализа (для конкретных мишеней или связанных рецепторов).

Молекулярный докинг (МД) [9] и виртуальный скрининг (ВС) [10–12] – это современные эффективные инструменты для выявления новых кандидатов в лекарственные препараты, обладающих антагонисти-

ческой активностью в отношении ферментов или белковых рецепторов, имеющих медицинское и биологическое значение. Докинг прогнозирует и ранжирует конформации лиганда для конкретной мишени [8].



Рисунок 4. Разработанная, интегрированная современная классификация оценочных функций моделей молекулярного докинга, расширено с использованием источника [13]



Рисунок 5. Компоненты характеристики эффективности оценочных функций моделей молекулярного докинга [14].

Оценочные функции (рис. 4, 5) представляют собой вычислительные методы, широко применяемые при разработке структурно-ориентированных лекарств для оценки взаимодействий белок-лиганд. Большой набор оценочных (скоринговых) функций был опубликован с начала 1990-х годов [15]. Возможность подсчета баллов является основным элементом виртуального скрининга [16]. Докинг белков с белками является ключом к пониманию того, как белки работают вместе. Алгоритмы вычислительного докинга предсказывают трехмерную структуру комплекса, используя данные о трехмерных структурах отдельных белков.

Подсчет очков проводится для выявления конформаций, сходных с нативной структурой. Хорошая ОФ должна правильно и эффективно оценивать модели, близкие к нативным, и присваивать низкие оценки к ненативным конформациям. Задача на подсчет очков определяется в конкурсе под названием CAPRI (Critical Assessment of Prognostic Interaction, критическая оценка прогнозирования взаимодействий) [17]. Надежность молекулярного докинга зависит от точности применяемых ОФ, которые могут направлять и

определять положения лигандов, когда их генерируются тысячи. ОФ может использоваться для определения режима связывания и точного местоположения лиганда, прогнозирования аффинности (меры прочности) связывания и идентификации потенциальных лекарственных средств для заданной белковой мишени. Таким образом, как наиболее важный компонент молекулярного докинга, ОФ имеют три доминирующие функции: первая – определение способа связывания и места связывания лиганда с белком; второй – предсказание абсолютного сродства связывания между белком и лигандом при оптимизации отведения; третья – виртуальный скрининг, который может идентифицировать потенциальные лекарственные средства для данного комплекса белка-мишени путем поиска в большой базе данных лигандов [18].

Метрики сравнительного анализа и характеристик оценочных функций

Стандартные бенчмарки (проверенные стандартные эталоны) имеют решающее значение для объективного изучения и характеристики ОФ (рис. 5), обеспечивая воспроизводимый и надежный способ сравнения различных методов. PDBbind [19], DUD-E[20], DEKOIS 2.0 [19] являются примерами широко используемых бенчмарков для анализа функций ОФ. Для количественной оценки эффективности ОФ учитываются эффективность прогнозирования позиций конформации, классификации «активный/неактивный» и прогнозирования сродства. ОФ обычно сами оцениваются по четырем аспектам, связанным с тремя вышеупомянутыми целями ОФ.

Сила докинга: способность ОФ определять нативный режим связывания как наиболее правильное ранжированное решение. Среднеквадратичное отклонение (СКО) является наиболее часто используемой метрикой для характеристики эффективности ОФ. Скрининговая сила: способность ОФ правильно отличать активные соединения от неактивных молекул. Тест скрининговой силы не требует, чтобы скоринговая функция правильно предсказывала абсолютную аффинность связывания. Скрининговая сила обычно количественно оценивается с помощью *больцмановского* усиления дискриминации рабочих характеристик приёмника и фактора обогащения.

Ранжирующая мощность: способность ОФ правильно ранжировать соединения в соответствии с их аффинностями связывания с одним и тем же целевым белком. Коэффициент корреляции Спирмена и τ у Кендалла – метрики, широко используемые для оценки ранжирующей мощности ОФ.

Прогностическая эффективность ОФ может различаться в разных экспериментах по бенчмаркингу из-за таких факторов, как: состав набора данных, структурное качество белок-лиганд комплексов, уровень опыта исследователей, проводящих эксперименты, и детали протокола вычислений [14].

Поскольку в большинстве исследований бенчмаркинга оценочные функции оцениваются на нескольких сотнях комплексов, небольшие различия в коэффициенте корреляции Спирмена, например, между 0,05 и 0,15, не имеют явной статистической значимости. Таким образом, для надежного сравнения методологий стыковки и оценочных функций требуются более крупные бенчмаркинговые наборы, состоящие из высококачественных структур комплексов белок-лиганд [14].

Физические оценочные функции

Физические ОФ имеют в основе алгоритмы на основе вычислений моделей силовых полей и квантовой механики. Классическая ОФ на основе силового поля вычисляет энергию связи путем накопления ван-дер-ваальсовского и электростатического взаимодействия между парами атомов белок-лиганд, который учитывает вклад энтальпии (это сумма внутренней энергии термодинамической системы и произведения ее давления и объема) в энергию. Поскольку он пренебрегает энтропией (это научная концепция, которая чаще всего ассоциируется с состоянием беспорядка, случайности или неопределенности) и эффектом растворителя, производительность ОФ на основе силового поля недостаточно хороша. Таким образом, ОФ на основе силового поля улучшается за счет включения торсионной энтропии лигандов и эффекта сольватации/десольватации (в водном растворе это гидратация/дегидратация), описываемого явными и неявными моделями растворителя [18].

Оценочные функции, основанные на знаниях

Оценочные функции, основанные на знаниях, получают желаемые парные потенциалы из трехмерных структур большого набора комплексов белок-лиганд, используя обратный статистический принцип Больцмана. Предполагается, что частота различных пар атомов на разных расстояниях связана с взаимодействием двух атомов и преобразует частоту в зависящий от расстояния потенциал средней силы. Самым большим преимуществом применения ОФ, основанных на знаниях, является снижение стоимости вычислений и повышение точности прогнозирования по сравнению с физическими и эмпирическими ОФ [18].

Однако ОФ, основанным на знаниях, проблематично найти эталонное состояние. В настоящее время существуют две классические стратегии определения эталонного состояния. Одна из них – аппроксимация эталонного состояния случайным распределением пар атомов в наборе обучающих данных; другая представляет элемент коррекций, основанный на первой стратегии для повышения точности и достоверности ОФ, основанной на знаниях, такой как алгоритм коррекции объемного коэффициента, основанный на физических процессах и явлениях итеративный вычислительный метод.

Эмпирические оценочные функции

Эмпирические ОФ [21–27] отражают сродство связывания комплекса путем суммирования основных энергетических факторов для связывания белок-лиганд, таких как водородные связи, гидрофобные эффекты, стерические столкновения и т. д. Обычно используется обучающий набор с известными сродствами связывания для оптимизации весов энергетических факторов для эмпирических ОФ с помощью линейного регрессионного анализа. Эмпирические ОФ изучаются по двум основным направлениям исследований. Одно из направлений – как применить большой и высококачественный набор обучающих данных для оптимизации белок-лигандных структур; другое направление – как выбрать подходящие энергетические условия с помощью пошаговых переменных и систематического отбора в отношении целевого белка. В настоящее время эмпирические ОФ обычно реализуются в программных системах докинга белков и лигандов. Хотя эмпирические ОФ разлагают сродство связывания белок-лиганд на несколько отдельных энергетических характеристик, подобно ОФ, основанному на физических процессах, как правило, они используют гибкую и интуитивную функциональную форму, отличную от использования устоявшихся моделей, которые имеют ОФ, основанные на таких физических вычислениях. Эти ОФ эффективны для прогнозирования сродства связывания, положения лиганда и виртуального скрининга с низкими вычислительными затратами, однако они плохо подходят для описания взаимосвязей между сродством связывания и кристаллоидными элементами и сталкиваются с проблемами двойного счета.

Оценочные функции на основе машинного обучения

В отличие от классических ОФ с предполагаемой математической функциональной формой, ОФ на основе машинного обучения [28–31] используют различные вычислительные методы машинного обучения, такие как машины опорных векторов, случайные леса, регрессии, дискриминантные модели, бустинг и пакетирование, кластеризация и различные нейронные сети, включая сложные архитектуры глубокого обучения. Хотя, согласно данным современной научной литературы, ОФ на основе машинного обучения превосходили классические ОФ, они довольно редко напрямую включаются в программное обеспечение для докинга, но обычно используются для повторной его оценки. Причина такого решения заключается в том, что ОФ на основе машинного обучения зависят от наборов обучающих данных. Если белок и лиганд в моделировании стыкуются с помощью классического программного обеспечения для докинга, а затем стыкованная структура анализируется с помощью ОФ машинного обучения, возможно, что точность докинга будет значительно улучшена.

Глубокое обучение

По сравнению с функциями оценки, описанными выше, функция оценки глубокого обучения способна извлекать признаки вместе с процессом подбора параметров модели к доступным данным. Модель сверточной нейронной сети – одна из популярных моделей глубокого обучения для ОФ. Эту модель можно применять для классификации связывания лекарственных средств и прогнозирования аффинности прямого связывания. В настоящее время продемонстрировано, что модель сверточной нейронной сети более эффективна, чем классические методы машинного обучения, хотя она становится чрезвычайно трудоемкой по мере увеличения узлов и глубины сети. Более того, поскольку глубокие нейронные сети сильны в разработке многозадачных классификаторов или регрессоров, они могут прогнозировать сродство связывания белка с лигандом и исследовать активные лиганды из неактивных. Как глубокое обучение, так и основанные на физике, эмпирические и основанные на знаниях ОФ обычно используются в ряде опубликованных исследований. Эти ОФ были успешно включены в популярное программное обеспечение для докинга, такое как DOCK, SYBYL, Discovery Studio, Schrodinger, Autodock, AutodockVina (преимущественно основанные на физике ОФ) и многие другие. Однако, поскольку у каждого ОФ есть очевидные недостатки, программное обеспечение для докинга не может работать идеально во всех аспектах. ОФ, основанные на физических процессах, являются мощными инструментами прогнозирования свободной энергии, однако работают достаточно медленно.

Обзоры литературы и опросы показывают, что методы глубокого обучения показали себя значительно лучше классических методов для шести наборов данных, а именно CAPRI Scoreset v2022 (как сложных, так и простых комплексов), BM4, Dockground, PDB-2023 и MaSIF-test. Программный инструмент PIsToN показал самое высокое значение AUC (площадь под кривой) для четырех из шести наборов данных, в то время как GNN-DOVE превзошел своих конкурентов для Dockground. Почти для всех наборов данных методы, основанные на глубоком обучении, превосходили конкурирующие классические методы. Для наборов данных CAPRI Score Refined, BM4 и PDB-2023 у PIsToN было наибольшее количество результатов в верхних рейтингах для прогнозов top 1, top 10, top 25, top 100 и top 200, за исключением одного значения, когда HADDOCK [20] показал себя лучше других методов с 94 % попаданий для прогнозов top 25 только с набором данных BM4. Однако PIsToN отстает от своего конкурента dMaSIF с точки зрения измерения времени выполнения из-за этапа предварительной обработки. PIsToN предварительно вычисляет характеристики сетки поверхности двух белков, участвующих в создании комплекса, чтобы зафиксировать топологические взаимосвязи и геометрию их поверхностей.

Гибридные мультикомпонентные оценочные функции

Учитывая, что классические оценочные функции имеют свои преимущества и ограничения, для повышения точности ОФ обычно используется объединение различных функций оценки (*гибридные консенсусные ОФ*). Примерами гибридных ОФ являются MultiScore, GFscore [32], SeleX-CS [33], VoteDock [34]. Гибридные ОФ объединяют различные индивидуальные оценки с помощью стратегий консенсуса, таких как голосование по числу, число по числу, ранг по числу, средний ранг, линейная комбинация и т. д. Гибридные ОФ, вероятно, будут работать лучше, чем автономные единичные ОФ. Причина может заключаться в том, что объединение разнородных типов оценочных функций может компенсировать недостатки каждого из них. Однако такие функции подсчета баллов, очевидно, требуют больше времени. По этой причине исследования функций оценки на основе машинного обучения стали в настоящее время актуальной областью исследований. Точность прогнозирования для ОФ, основанных на машинном обучении, можно повысить, увеличив набор обучающих данных. Поскольку из академических и промышленных областей будет поступать все больше структурных и интерактивных данных, мы считаем, что ОФ машинного обучения имеют потенциал доминировать над ОФ будущего. PIsToN (Protein Interfaces with Transformer Network – протеиновые интерфейсы с трансформаторной сетью) является одним из самых успешных с точки зрения точности и эффективности и новейшим среди современных инструментов на основе глубокого обучения. PIsToN вырезает и изолирует пары участков из интерфейса, по одному для каждого взаимодействующего белка. Затем информация с каждого участка преобразуется в многоканальные изображения, где каждый канал представляет одну из характеристик взаимодействия, включая относительную доступную площадь поверхности, кривизну, заряд, электростатику и гидрофобность. Использование модуля, называемого ViT (Vision Transformer), отличает его от других методов. Встраивание, произведенное ViT, затем объединяется с «гибридными» эмпирическими энергетическими терминами, включая Ван-дер-Ваальса, электростатику и десольватацию, что позволяет ему изучать характеристики сложных энергий связи.

Наконец, модель множественного внимания группирует энергетические характеристики и свойства интерфейса в несколько групп, каждая из которых содержит независимую сеть трансформаторов. Эти независимые сети объединяются в преобразователь-кодер для оценки комплексов как собственных или не собственных ложных сигналов.

Графовые нейронные сети – это новый метод обработки данных, представляющий собой набор архитектур глубокого обучения для работы с данными, которые можно представить в виде графа. Подавляющее большинство графовых нейронных сетей делятся

на три категории (сверточные, внимания и передачи сообщений).

Граф (V, E) состоит из набора вершин $v_i \in V$ и набора ребер $e_{ij} \in E$, соединяющих вершины. Характеристики x связаны с вершинами (и, необязательно, ребрами), и такие характеристики впоследствии обновляются следующим образом [35]:

$$h_u = \phi\left(x_u, \bigoplus_{v \in \mathcal{N}_u} \psi(x_u, x_v)\right), \quad (1)$$

где ϕ и ψ – обучаемые функции (часто обучаемые аффинные преобразования с функциями активации), где $\bigoplus$ представляет собой инвариантную к перестановкам функцию, позволяющую агрегировать признаки, такие как сумма, среднее значение и максимум по соседству $\mathcal{N}_u$ узла u . ψ – функция передачи сообщений (которая может быть обобщена для включения также признаков ребер), в то время как ϕ – функция обновления вершин. Также можно изучать признаки ребер, введя скрытое представление h_{uv} для ребер [35].

Поскольку молекулы можно естественным образом представить в виде графов, где узлы графов представляют различные атомы, а ребра графа представляют химические связи между такими атомами, графовые нейронные сети хорошо подходят для применения в области химии [35].

Консенсусная оценка и переоценка

Хорошо известно, что каждая функция оценки имеет свои сильные и слабые стороны. Способом улучшения результатов сверх уровня, который может быть получен с помощью одной оценочной функции, является использование методологии, называемой консенсусной оценкой.

Оценочные функции так называемого консенсуса объединяют различные ОФ, присваивая различные веса вкладу различных альтернатив, чтобы улучшить различение активных и неактивных элементов в виртуальном скрининге. Несколько исследований продемонстрировали, что применение ОФ консенсуса может уменьшить количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также виртуального скрининга.

В ходе так называемой повторной оценки позиций (конформации), сгенерированные программой докинга, оцениваются с целью поиска благоприятных конформаций и ранжируются для выбора наиболее удачных совпадений. Однако расчет сродства связывания является неопределенным из-за внутренних проблем, связанных с упрощенными условиями оценки. Одним из способов решения этой проблемы является использование более строгих энергетических расчетов после процесса докинга, хотя это ограничено чрезмерными вычислительными затратами для больших химических библиотек. Таким образом, результаты, полученные после докинга, можно переоце-

нить и/или отфильтровать с использованием различных функций оценки, которые оценивают различные характеристики.

Программное обеспечение XScore и DSX обычно используется для переоценки моделей молекулярного докинга: XScore вычисляет сродство связывания заданных молекул лиганда, связанных с целевым белком, с помощью эмпирической функции, которая включает взаимодействия Ван-дер-Ваальса, водородные связи, а также гидрофобные и деформационные члены. DSX – компьютерная программа, имеющая ОФ, основанную на знаниях, позволяющая оценивать интересующие комплексы белок-лиганд и визуализировать вклады оценок на атом, что является интуитивно понятным способом узнать о различиях между предполагаемыми геометриями лигандов или узнать о важности определенных областей связывания. Для определения того, какие соединения, по прогнозам, будут связываться с мишенью, можно использовать как первичные, так и пересчитанные баллы.

Тран-Нгуен и др. [36] недавно провели сравнение четырех ОФ для повторного измерения положений докинга высоконадежного набора данных скрининга, охватывающего несколько фармацевтических целей. Они обнаружили, что переоценка, основанная на упрощенных ОФ на знаниях, например, измерение отпечатков пальцев взаимодействия, по-видимому, работает лучше, чем современные методы машинного обучения, что показывает важность использования методов переоценки для адекватного обнаружения наиболее мощных связующих веществ. Недавние исследования продемонстрировали, что использование подходов машинного обучения для переоценки результатов докинга значительно повышает производительность структурных моделей, а ансамбли функций переоценки повышают точность прогнозирования. Они пришли к выводу, что использование эмпирических данных для оценки прогнозов докинга является ключевым фактором для улучшения прогнозирования взаимодействий белок-лиганд при разработке лекарственных препаратов.

Таким образом, методы переоценки могут повысить точность результатов докинга, а не сам докинг, являющимся единственным фильтром перед экспериментом. Однако переоценка результирующих позиций, полученных в AutoDock4 [37–39] с помощью XScore [40,41] или DSX [42], улучшила способность модели различать связывающих и не связывающих людей. В нескольких исследованиях использование стратегий консенсуса увеличило площадь под ROC-кривой, что указывает на улучшение дискриминации активных соединений по сравнению с приманками. Методы нормализованного отношения баллов (NSR, Normalized Scores Ratio), ранжирования по числу (RBN, Range Based on Number), ранжирования по рангу (RBR, Range Based on Range) и Z-оценки превосходят любое индивидуальное программное обеспечение для докинга.

Заключение

Не существует универсальной идеальной ОФ, которая могла бы хорошо работать для любого вычисления молекулярного докинга. Таким образом, исследователям приходится разрабатывать ОФ для конкретной цели, используя арсенал возможностей современной математики, биофизики и кибернетики. Новые классы характеристик (межмолекулярные характеристики, характеристики, связанные только с лигандами и белками) могут быть использованы для улучшения производительности ОФ. Эффективность скрининга многозадачной ОФ существенно выше, чем у однозадачной нейронной сети. Разрыв в производительности между двумя функциями гораздо меньше для задач докинга и подсчета очков, с небольшим преимуществом при традиционном подходе с одной задачей. Рост производительности будет гораздо более значительным, если данные оценки, скрининга и докинга будут более разнообразными и объемными.

Значительным фактором, влияющим на различия в производительности, могут быть инструменты докинга и итоговое качество моделей докинга, используемых для обучения моделей. Различные методы используют различные инструменты докинга для создания моделей докинга для своих инструментов оценки. Характеристики состава и качества данных играют решающую роль в определении общей эффективности модели, поскольку они напрямую влияют на способность модели улавливать значимые закономерности и делать точные прогнозы.

Общая эффективность различных ОФ сопоставима при различении активных и ложных целей. Однако результаты могут существенно различаться в зависимости от типа мишени и лиганда. Например, ChemScore [43] дает значительно лучшие результаты, за ним следует Vina [44, 45]. Из-за недостаточной точности функций подсчета баллов лучшие решения типичной кампании виртуального скрининга включают в себя большое количество соединений, которые при экспериментальном тестировании не связываются прочно с мишенью (т.е. дают ложноположительные результаты). В целом было показано, что точность различных программ докинга и функций оценки зависит от конкретного изучаемого белка-мишени и типа лигандов. Связывающие карманы в разных белках различаются по размеру, полярности, доступности растворителя, составу аминокислотных остатков и, что наиболее важно, по количеству, типу и ориентации специфических доступных групп взаимодействия. Лиганды могут существенно различаться по размеру, длине, полярности и гидрофобности, количеству вращающихся связей, количеству возможных доноров или акцепторов водорода и т. д. Сочетание этих особенностей приводит к тому, что перед программой докинга могут стоять совершенно разные задачи, и лучшее решение для решения одной проблемы не обя-

зательно будет лучшим решением для решения другой проблемы.

Среди всех классических алгоритмов и инструментов оценки моделей докинга белков AP-PISA оказался наиболее эффективным методом во всех восьми наборах данных. В отличие от других классических методов, которые в основном рассматривают потенциалы на уровне остатков, AP-PISA переоценивает уточненные модели докинга, используя комбинацию атомных и остаточных потенциалов, что помогает более точно определять почти нативные позиции.

Однако AP-PISA модель опирается исключительно на потенциальные характеристики, но включение энергетических характеристик может повысить производительность за счет использования эмпирических и основанных на знаниях характеристик [17].

По метрике AUC (Area under Curve – площадь под кривой) метод CP-PIE оказался вторым лучшим классическим методом и лучшим по ранжирующей способности. CP-PIE эффективно отфильтровывает маловероятные позиции докинга перед выполнением ресурсоемких вычислений. Он отбрасывает неправильно стыкованные структуры, измеряя область перекрытия между белками в каждой модели докинга. Один из вы-

водов, который можно сделать, заключается в том, что на этапе уточнения удаление позиций, которые далеки от правильных, может иметь решающее значение для точной оценки моделей докинга [17].

Известно, что AP-PISA (Atomic Potential Protein Interfaces, Surfaces and Assemblies) и CP-PIE (Coarse-grained Potentials – Protein Interaction Energy) относятся к числу известных классических функций для распознавания правильных моделей белковых комплексов. AP-PISA – оценка на основе атомных потенциалов, учитывающая расположение и свойства отдельных атомов белка. CP-PIE – крупнозернистая (упрощенная) оценка, основанная на вычислении энергии белкового взаимодействия и учете площади перекрытия взаимодействующих молекул.

Поскольку структурная биоинформатика и молекулярное моделирование продолжают развиваться благодаря технологиям искусственного интеллекта и глубокому обучению, в частности, крайне важно оценивать как классические, так и подходы глубокого обучения с использованием различных наборов данных и конкретных предварительно выбранных целей, чтобы в итоге обеспечить последовательное, эффективное и справедливое сравнение результатов моделирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ugbaja S.C., Mushebenge A.G.-A., Kumalo H., Ngcobo M., Gqaleni N. Potential benefits of in silico methods: A promising alternative in natural compound's drug discovery and repurposing for HBV therapy. *Pharmaceuticals*. 2025;18(3):419. <https://doi.org/10.3390/ph18030419>.
2. Tanoli Z., Fernández-Torras A., Özcan U.O., Kushnir A., Nader K.M., Gadiya Y., et al. Computational drug repurposing: Approaches, evaluation of in silico resources and case studies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2025;24(7):521–542. <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01164-x>.
3. Kalsi P., Jain P., Goyal G., Sharma H. In silico drug repurposing approach to predict most effective HAART for HIV drug resistance variants prevalent in the Indian HIV-positive population. *AIDS Reviews*. 2024;26(3):93–101. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.24000010>.
4. Hussein D., Almatrafi A., Gomaa M., Alhowsawi A., Almustafa S., Alsaihaty H., et al. In silico drug repurposing using molecular docking and dynamics to target the protein interaction between the SARS-CoV-2 S-glycoprotein and the ACE2 receptor. *F1000Research*. 2024;12:1452. <https://doi.org/10.12688/f1000research.131508.2>.
5. Bhaskar V., Kumar S., Sujathan Nair A., Gokul S., Rajappan Krishnendu P., Benny S., et al. In silico development of potential InhA inhibitors through 3D-QSAR analysis, virtual screening and molecular dynamics. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2025;43(3):1329–1351. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2291549>.
6. Moulishankar A., Sankaranarayanan M., Thirugnanasambandam S., Dhamotharan J., Mohanradja D., Sivakumar P.M. Identification of novel DNA gyrase inhibitor by combined pharmacophore modeling, QSAR analysis, molecular docking, molecular dynamics, ADMET and DFT approaches. *Acta Tropica*. 2024;260:107460. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107460>.
7. Agarwal S., Verma E., Kumar V., Lall N., Sau S. Iyer Arun K., et al. An integrated computational approach of molecular dynamics simulations, receptor binding studies and pharmacophore mapping analysis in search of potent inhibitors against tuberculosis. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2018;83:17–32. <http://hdl.handle.net/2263/66564>.
8. Blanes-Mira C., Fernández-Aguado P., de Andrés-López J., Fernández-Carvajal A., Ferrer-Montiel A., Fernández-Ballester G. Comprehensive survey of consensus docking for high-throughput virtual screening. *Molecules*. 2023;28(1):175. <https://doi.org/10.3390/molecules28010175>.
9. Drakontaeidi A., Pontiki E.A. Review on molecular docking on HDAC isoforms: Novel tool for designing selective inhibitors. *Pharmaceuticals*. 2023;16(12):1639. <https://doi.org/10.3390/ph16121639>.
10. Scior T., Bender A., Tresadern G., Medina-Franco J.L., Martinez-Mayorga K., Langer T. Recognizing pitfalls in virtual screening: A critical review. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2012;52(4):867–881. <https://doi.org/10.1021/ci200528d>.

11. Lavecchia A., Di Giovanni C. Virtual screening strategies in drug discovery: A critical review. *Current Medicinal Chemistry*. 2013;20(23):2839–2860. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990001>.
12. Murugan N.A., Podobas A., Gadioli D., Vitali E., Palermo G., Markidis S. A review on parallel virtual screening softwares for high-performance computers. *Pharmaceutics*. 2022;15(1). <https://doi.org/10.3390/ph15010063>.
13. Shirali A., Stebliankin V., Shi J., Narasimhan G. A comprehensive survey of scoring functions for protein docking models. *bioRxiv*. 2023.12.29.573663. <https://doi.org/10.1101/2023.12.29.573663>.
14. Guedes I.A., Pereira F.S., Dardenne L.E. Empirical scoring functions for structure-based virtual screening: applications, critical aspects, and challenges. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1089. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01089>.
15. Liu, J., Wang, R. Classification of current scoring functions. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2015;55(3):475–482. <https://doi.org/10.1021/ci500731a>.
16. Balamurugan S., Krishnan A.T., Goyal D., Chandrasekaran B., Pandi B. *Computation in Bioinformatics: Multidisciplinary Applications*. John Wiley & Sons; 2021.
17. Shirali A., Stebliankin V., Karki U., Shi J., Chapagain P., Narasimhan G. A comprehensive survey of scoring functions for protein docking models. *BMC Bioinformatics*. 2025;26:25. <https://doi.org/10.1186/s12859-024-05991-4>.
18. Li J., Fu A., Zhang L. An overview of scoring functions used for protein-ligand interactions in molecular docking. *Interdisciplinary Sciences Computational Life Sciences*. 2019;11(2):320–328. <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>.
19. Boeckler F.M., Bauer M.R., Ibrahim T.M., Vogel S.M. Use of DEKOIS 2.0 to gain insights for virtual screening. *Journal of Cheminformatics*. 2014;6(Suppl 1):O24. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-S1-O24>.
20. Cleves A.E., Jain A.N. Structure- and ligand-based virtual screening on DUD-E(+): performance dependence on approximations to the binding pocket. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2020;60(9):4296–4310. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00115>.
21. Eldridge M.D., Murray C.W., Auton T.R., Paolini G.V., Mee R.P. Empirical scoring functions: I. The development of a fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 1997;11(5):425–445. <https://doi.org/10.1023/A:1007996124545>.
22. Murray C.W., Auton T.R., Eldridge M.D. Empirical scoring functions. II. The testing of an empirical scoring function for the prediction of ligand-receptor binding affinities and the use of Bayesian regression to improve the quality of the model. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 1998;12(5):503–519. <https://doi.org/10.1023/A:1008040323669>.
23. Wang R., Lai L., Wang S. Further development and validation of empirical scoring functions for structure-based binding affinity prediction. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2002;16(1):11–26. <https://doi.org/10.1023/A:1016357811882>.
24. de Azevedo Jr. W.F., Dias R. Evaluation of ligand-binding affinity using polynomial empirical scoring functions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16(20):9378–9382. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.08.014>.
25. Dias R., Timmers L.F., Caceres R.A., de Azevedo Jr. W.F. Evaluation of molecular docking using polynomial empirical scoring functions. *Current Drug Targets*. 2008;9(12):1062–1070. <https://doi.org/10.2174/138945008786949450>.
26. Korb O., Stutzle T., Exner T.E. Empirical scoring functions for advanced protein-ligand docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2009;49(1):84–96. <https://doi.org/10.1021/ci800298z>.
27. Liu Z., Malone B., Yuan C. Empirical evaluation of scoring functions for Bayesian network model selection. *BMC Bioinformatics*. 2012;13(Suppl 15):S14. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-S15-S14>.
28. Zulhafiz N.A., Teoh T.C., Chin A.V., Chang S.W. Drug repurposing using artificial intelligence, molecular docking, and hybrid approaches: A comprehensive review in general diseases vs Alzheimer's disease. *Comput Methods Programs Biomedicine*. 2025;261:108604. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2025.108604>.
29. Fujimoto K.J., Minami S., Yanai T. Machine-learning- and knowledge-based scoring functions incorporating ligand and protein fingerprints. *ACS Omega*. 2022;7(22):19030–19039. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02822>.
30. Guedes I.A., Barreto A.M.S., Marinho D., Krempser E., Kuenemann M.A., Sperandio O., et al. New machine learning and physics-based scoring functions for drug discovery. *Scientific Reports* 2021;11(1):3198. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82410-1>.
31. Bitencourt-Ferreira G., Rizzotto C., de Azevedo Junior W.F. Machine learning-based scoring functions, development and applications with SANdReS. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(9):1746–1756. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200515101820>.
32. Betzi S., Suhre K., Chetrit B., Guerlesquin F., Morelli X. GFScore: A general nonlinear consensus scoring function for high-throughput docking. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2006;46(4):1704–1712. <https://doi.org/10.1021/ci0600758>.
33. Bar-Haim S., Aharon A., Ben-Moshe T., Marantz Y., Senderowitz H. SeleX-CS: A new consensus scoring algorithm for hit discovery and lead optimization. *Journal of Chemical Information*. 2009;49(3):623–633. <https://doi.org/10.1021/ci800335j>.
34. Plewczynski D., Lazniewski M., von Grotthuss M., Rychlewski L., Ginalski K. VoteDock: Consensus docking

method for prediction of protein-ligand interactions. *Journal of Computational Chemistry*. 2011;32(4):568–581. <https://doi.org/10.1002/jcc.21642>.

35. Meli R., Morris G.M., Biggin P.C. Scoring functions for protein-ligand binding affinity prediction using structure-based deep learning: A review. *Frontiers in Bioinformatics*. 2022;2:885983. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2022.885983>.

36. Tran-Nguyen V.-K., Bret G., Rognan D. True accuracy of fast scoring functions to predict high-throughput screening data from docking poses: The simpler the better. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021;61(6):2788–2797. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00292>.

37. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 2009;30(16):2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.

38. Bitencourt-Ferreira G., Pinto V.O., de Azevedo Jr. W.F. Docking with AutoDock4. In: de Azevedo Jr. W. (eds) *Docking Screens for Drug Discovery. Methods in Molecular Biology*, Volume 2053. Humana, New York; 2019. pp. 125–148. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_9.

39. Santos-Martins D., Solis-Vasquez L., Tillack A.F., Sanner M.F., Koch A., Forli S. Accelerating AutoDock4 with GPUs and gradient-based local search. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2021;17(2):1060–1073. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c01006>.

40. Obiol-Pardo C., Rubio-Martinez J. Comparative evaluation of MMPBSA and XSCORE to compute binding free energy in XIAP-peptide complexes. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2007;47(1):134–142. <https://doi.org/10.1021/ci600412z>.

41. Pencheva T., Soumana O.S., Pajeva I., Miteva M.A. Post-docking virtual screening of diverse binding pockets: Comparative study using DOCK, AMMOS, X-Score and FRED scoring functions. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(6):2622–2628. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.025>.

42. Neudert G., Klebe G. DSX: A knowledge-based scoring function for the assessment of protein-ligand complexes. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2011;51(10):2731–2745. <https://doi.org/10.1021/ci200274q>.

43. Wang W.J., Huang Q., Zou J., Li L.L., Yang S.Y. TS-Chemscore, a Target-Specific Scoring Function, Significantly Improves the Performance of Scoring in Virtual Screening. *Chemical Biology & Drug Design*. 2015;86(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12470>.

44. Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A.F., Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021;61(8):3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.

45. Lu H., Wei Z., Wang C., Guo J., Zhou Y., Wang Z., et al. Redesigning Vina@QNLN for ultra-large-scale molecular docking and screening on a Sunway supercomputer. *Frontiers in Chemistry*. 2021;9:750325. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.750325>.

M. V. SPRINDZUK ¹⁾, V. V. KUKARTSEV ^{2,3)}, A. V. NOZDRACHEVA ⁴⁾, A. P. KONCHITS ⁵⁾, A. S. VLADYKO ⁶⁾,
V. I. BERNIK ⁷⁾, E. I. SUKACH ⁸⁾

SCORING FUNCTIONS OF MOLECULAR PROTEIN DOCKING MODELS: CLASSIFICATION AND APPLICATION IN BIOINFORMATICS

¹⁾ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus

²⁾ Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy
Moscow, Russian Federation

³⁾ Bauman Moscow State Technical University
Moscow, Russian Federation

⁴⁾ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician
N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁵⁾ Institute of Forestry of the National Academy of Sciences of Belarus
Gomel, Republic of Belarus

⁶⁾ Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology,
state institution “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”
Minsk, Republic of Belarus.

⁷⁾ Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus

⁸⁾ Francisk Skorina Gomel State University
Gomel, Republic of Belarus

Abstract. *This review article presents a generalized, integrated classification of scoring functions for molecular docking of protein interaction models. It describes various types of scoring functions and reports relevant issues in biopharmaceuticals, medical cybernetics, computational biology and biophysics, applied mathematics. This article may be of interest to a wide range of readers, including scientists from various fields, software engineers, developing automated bioinformation processing systems, lecturers on relevant topics, graduate and postgraduate students in bioinformatics, systems analysis, medical software systems research.*

Keywords: *molecular docking, medical cybernetics, computational biology, genomics, pattern recognition, artificial intelligence, bioinformatics, computational analysis, applied mathematics, medical computer systems, scoring software tools, hardware and software engineering*

Спринджук М. В.

Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси (ОИПИ НАН Беларуси), ул. Сурганова, 6, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.

Кандидат технических наук, старший научный сотрудник ОИПИ НАН Беларуси.

M. V. Sprindzuk

United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (UIIP NAS Belarus), Sarganova St., 6, 220072, Minsk, Republic of Belarus.

PhD (Technical Sciences, Informatics, Engineering), Senior Researcher at the United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus.

E-mail: stepanenkomatvei@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9500-2954>

Tel: +375 33 682 57 55

Кукарцев В. В.

Российский государственный аграрный университет — МСХА им. К. А. Тимирязева, г. Москва, Российская Федерация

Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана, г. Москва, Российская Федерация.

Кандидат технических наук, доцент.

V. V. Kukartsev

Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (RSAU-MTAA), Moscow, Russian Federation.

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

PhD (Technical Sciences, Informatics, Engineering), Associate Professor.

E-mail: vlad_saa_2000@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6382-1736>

Ноздрачева А. В.

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, г. Москва.

Кандидат медицинских наук, доцент.

A. V. Nozdracheva

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

PhD in Medical Sciences, Associate Professor.

E-mail: nozdracheva0506@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8521-1741>

Кончиц А. П.

Институт леса Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Республика Беларусь.

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.

A. P. Konchits

Institute of Forestry of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus.

PhD in Biology, Leading Researcher.

E-mail: konchits@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8823-0630>

Владыко А. С.

Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь.

Доктор медицинских наук. Внештатный научный консультант.

A. S. Vladyko

Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology State Institution "Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health", Minsk, Republic of Belarus.

Doctor of Medical Sciences. Freelance Scientific Consultant.

<https://orcid.org/0000-0001-6927-5043>

Берник В. И.

Институт математики Национальной академии наук Беларуси, ул. Сурганова, 11, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.

Доктор физико-математических наук, профессор. Главный научный сотрудник отдела теории чисел.

V. I. Bernik

Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Surganova St., 11, 220072, Minsk, Republic of Belarus.

Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor. Chief Researcher of the Department of Number Theory.

E-mail: bernik@im.bas-net.by

<https://orcid.org/0000-0001-8096-1079>

Сукач Е. И.

Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, г. Гомель, Республика Беларусь.

Кандидат технических наук, доцент.

E. I. Sukach

Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Republic of Belarus.

PhD (Technical Sciences, Informatics, Engineering), Associate Professor.

E-mail: eisukach@gsu.by

E-mail: elena.sukach@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3693-1494>

Исследование выполнено при поддержке грантов ISTC PRI50, Advancing Data Integration, AI-Based Image Analysis, and Genomic Research in Belarus, а также государственных научных программ ОИПИ НАН Беларуси.