Modeling and Simulation 建模与仿真, 2022, 11(2), 346-357
Published Online March 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/mos
https://doi.org/10.12677/mos.2022.112031

Hans汉斯

基于遗传算法神经网络的抗乳腺癌候选药物优化建模

辜承梁，毛翊丞，吴雅南

上海理工大学机械工程学院，上海

收稿日期：2022年1月14日；录用日期：2022年3月7日；发布日期：2022年3月15日

摘　要

乳腺癌已经成为危害全球女性健康的主要癌症之一。拮抗ERα活性的化合物可能是治疗乳腺癌的候选药物，本文通过对1974个与ERα的生物活性有关的化合物进行研究，对分子描述符进行斯皮尔曼等级相关性分析，为了降低变量之间相关性对结果的影响，还需进行系统聚类分析，提取其中20个对ERα的生物活性影响最大的分子描述符。采用遗传算法优化的BP神经网络建立出ERα生物活性定量预测模型，再利用支持向量机SVM算法构建化合物ADMET性质分类预测模型，最后利用多目标优化思想结合遗传算法寻优，得出了使抗乳腺癌药物具有最优效果的分子描述符及其取值。

关键词

抗乳腺癌药物优化，聚类分析，BP神经网络，遗传算法，支持向量机，多目标优化

Optimization Modeling of Anti-Breast Cancer Drug Candidate Based on Genetic Algorithm Neural Network

Chengliang Gu, Yicheng Mao, Ya'nan Wu

School of Mechanical Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Mar. 7th, 2022; published: Mar. 15th, 2022

Abstract

Breast cancer has become one of the major cancers endangering women's health all over the

文章引用: 辜承梁, 毛翊丞, 吴雅南. 基于遗传算法神经网络的抗乳腺癌候选药物优化建模[J]. 建模与仿真, 2022, 11(2): 346-357. DOI: 10.12677/mos.2022.112031

world. Compounds antagonizing the activity of ERα may be candidates for the treatment of breast cancer. In this paper, 1974 compounds related to the biological activity of ERα were studied, and spearman rank correlation analysis of molecular descriptors was conducted. In order to reduce the influence of the correlation between variables on the results, systematic cluster analysis was also needed. Twenty molecular descriptors with the greatest influence on the biological activity of ERα were extracted. Using genetic algorithm to optimize the BP neural network to build out ERα bioactive quantitative prediction model, using support vector machine SVM algorithm to construct compound ADMET properties classification prediction model, finally using combined optimization genetic algorithm, the molecular descriptors and their values for the optimal effect of anti-breast cancer drugs were obtained.

Keywords

Anti-Breast Cancer Drug Optimization, Cluster Analysis, BP Neural Network, Genetic Algorithm, Support Vector Machine, Multi-Objective Optimization

1. 引言

乳腺癌是威胁着全世界女性健康的一种常见恶性肿瘤。它已经成为目前世界上致死率较高的癌症之一[1]。全球每年有 52.2 万人死于乳腺癌疾病，其中发达国家的发病率高于欠发达国家[2]。雌激素受体活性 α (Estrogen receptors alpha, Erα)是治疗乳腺癌的重要指标[3]，对于能够抑制其活性的化合物都有可能成为治愈乳腺癌的候选药物。药物不仅要有一定的活性，而且其药代动力学性质和安全性(简称 ADMET)也必须得到一定的保障。

新药物的产生不可避免地需要兼顾建立化合物结构和生物活性模型和药代动力学性质的分类预测模型。这两个模型的建立也为后续优化药物生物活性和药代动力学性质打下了基础，使得研发人员在药物研发过程中具有更加灵活的自主性[4]。

本文根据 Erα 拮抗药物的相关数据信息，利用基于遗传算法优化的神经网络建立化合物生物活性的定量预测模型，利用支持向量机 SVM 建立 ADMET 性质的分类预测模型，以此可作为优化 Erα 拮抗剂的生物活性和 ADMET 性质的预测的手段。本文数据来自 2021 年华为杯中国研究生数学建模竞赛 D 题，数据集为含有 1974 个化合物对 Erα 的生物活性数据、1974 个化合物的 729 个分子描述符信息、1974 个化合物的 5 种 ADMET 性质的数据。

2. ERα 生物活性的定量预测模型

为了从 1974 个化合物中找到能够显著影响药物活性的化合物，首先对数据集进行预处理，将各个化合物的 ERα 生物活性绘制散点图，通过绘制散点图，可剔除与 ERα 生物活性无关，或影响极小的分子描述符，其部分分子描述散点分布图如图 1 所示，可以看出 nAcid、ALogp2、nB 等含量对化合物 ERα生物活性并不敏感，应该予以剔除，对所有分子描述符进行处理后，再对化合物进行异常值处理，将不满足正态分布的自变量利用拉伊达准则去异，异常值处理流程图(图 2)如下所示：

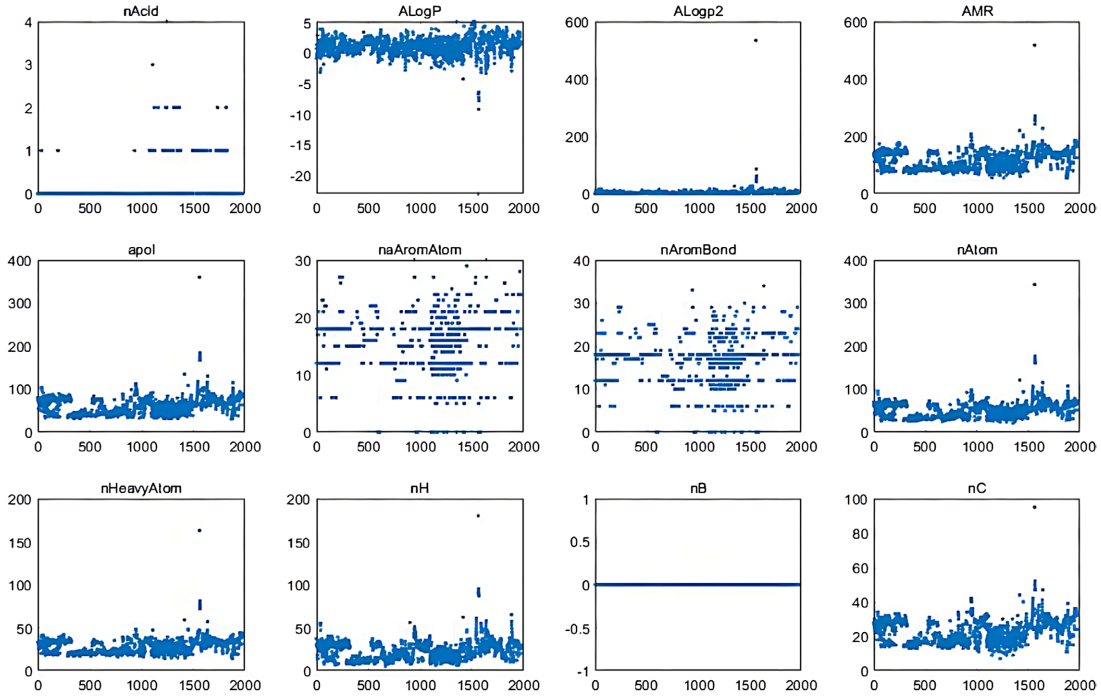


Figure 1. Scatter plot of partial molecular descriptor variables
图 1. 部分分子描述符变量散点图

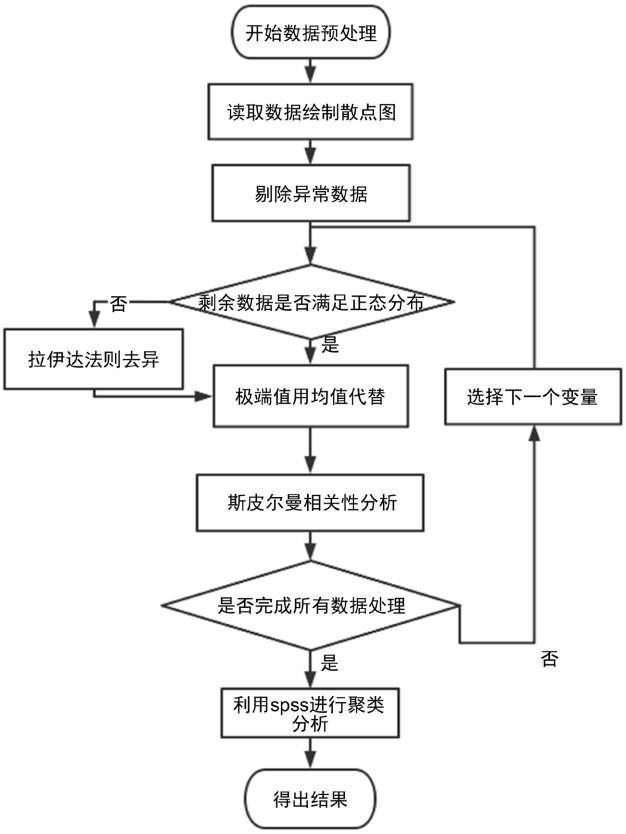


Figure 2. Abnormal data processing flow chart
图 2. 异常数据处理流程图

2.1. 斯皮尔曼相关性分析及系统聚类

上述数据预处理中表明，分子描述符数据并不符合正态分布，根据这一特点，本题选择斯皮尔曼等级相关系数来分析各分子描述符对 ERα 生物活性的影响大小。

斯皮尔曼等级相关性系数反映两个变量之间的依赖性，用单调方程评价变量之间的相关性表示变量之间的关系强弱。其公式如下：

$$\rho = 1 - \frac{6\sum d_i^2}{n\left(n^2 - 1\right)}$$

式中：d_i 表示两个变量之间的差值，n 表示样本大小。

由上述计算方法得出分子描述符变量 ERα 的生物活性值的相关性系数，如下图(图 3)所示为相应的斯皮尔曼等级相关系数频率直方图：

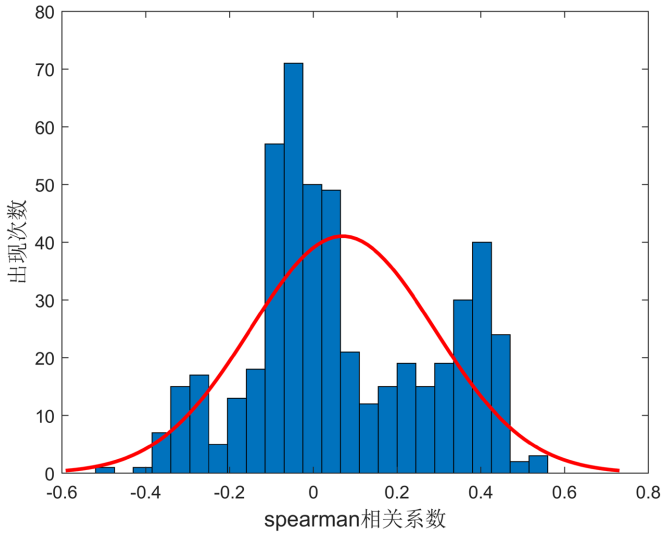


Figure 3. Spearman rank correlation coefficient frequency histogram
图 3. 斯皮尔曼等级相关系数频率直方图

相关性显著性检验没有明确的规则限制，可以按照以下取值范围进行相关性强弱判断：

$|\rho| \in [0.8,1]$ 变量极强相关

$|\rho| \in [0.6,0.8]$ 变量强相关

$|\rho| \in [0.4,0.6]$ 变量中等相关

$|\rho| \in [0.2,0.4]$ 变量弱相关

$|\rho| \in [0,0.2]$ 变量极弱相关或者变量不相关

为了降低变量之间相关性，提升数据信息含量，在等级相关性分析的基础上，选出相关性系数绝对值大于 0.4 的前 60 个变量。再将这 60 个相关性系数较高的变量进行系统聚类分析，依据变量之间较大的距离作为类距将 60 个分子描述符变量分成 20 类，对每一类中的分子描述符按照斯皮尔曼等级相关性系数排名，选出每组中相关性最大一个变量。通过聚类分析和斯皮尔曼等级相关性排序，能得出对 ERα 生物活性影响最大且变量间相关性较小的前 20 个分子描述符，完成了从 729 个分子描述符到 20 个分子描述符的筛选降维，以此作为 ERα 生物活性预测模型的自变量，提高了模型训练的效率，且通过剔除无关变量，保证了预测、优化模型搭建的准确性，最后选出的二十个分子描述符变量如表 1 所示。

Table 1. 20 molecular descriptors after clustering optimization
表 1. 聚类优化后的 20 个分子描述符

序号	分子描述符名称
1	MDEC-23
2	MLogP
3	LipoaffinityIndex
4	nC
5	CrippenLogP
6	maxsOH
7	AMR
8	ATSp5
9	SwHBa
10	ATSp4
11	ATSp2
12	ATSp1
13	SP-5
14	apol
15	minsssN
16	C2SP2
17	minsOH
18	fragC
19	SaaCH
20	VP-5

2.3. 基于遗传算法优化的 BP 神经网络预测模型

2.3.1. BP 神经网络预测模型

BP 神经网络是一种前馈神经网络，通过反向传播误差不断调整权重与偏置量，使得误差逐渐减小，得到一个接近正确值的最终结果。当训练集足够大、神经网络学习完成时得到的误差较小即可认为输入与输出之间的模型建立完成。本小节将训练集、测试集以 7:3 的比例进行分配，隐含层神经元个数设置为 33 个，其神经网络输入输出层关系图(图 4)如下：

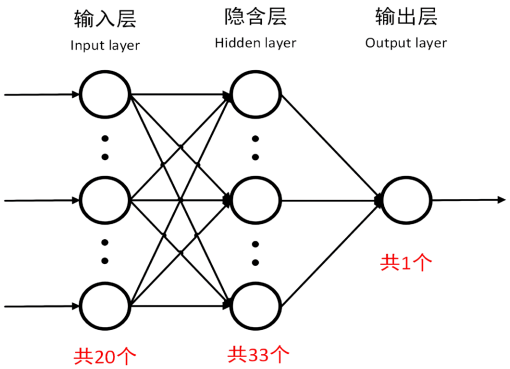


Figure 4. Neural network I/O layer diagram
图 4. 神经网络输入输出层关系图

2.3.2. 遗传算法优化

往往 BP 神经网络容易陷入局部最优解，使得求解误差大，求解精度降低，遗传算法借鉴了生物进化的理论，将问题编码，类似于进化论里面的基因。而染色体则由基因组成。通过染色体的选择、变异、交叉的运算过程，多次迭代直至输出优质结果。这里使用遗传算法优化 BP 神经网络的初始权值和阈值，以神经网络输出的误差为种群适应度，可得到更为精确地拟合模型，图 5 为遗传算法优化的 BP 神经网络(GABP)的原理图。

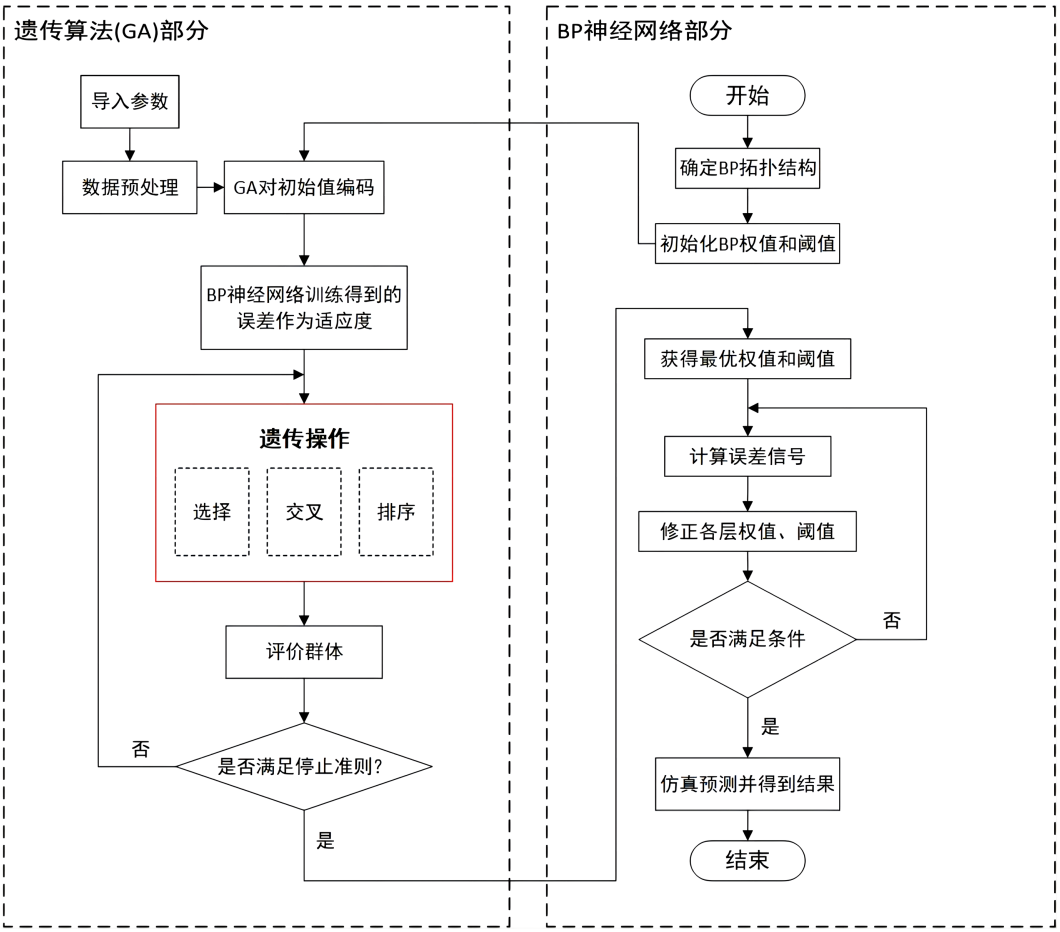


Figure 5. Schematic of neural network optimized by genetic algorithm
图 5. 遗传算法优化的神经网络原理图

经过多次试验，迭代数为 200、种群数为 30 的模型训练效果较好，训练效率高。得到如下神经网络拟合图(图 6)及回归分析图(图 7)：将两者结合起来不仅能够发挥遗传算法全局搜索的优势，而且保留了 BP 神经网络广泛映射的特点。

通常用神经网络结果的均方误差(MSE)和真实值 R 来判断神经网络模型的预测精度。均方误差(MSE)是预测值和真实值之差的平方和的平均值，MSE 值越小，该模型的预测精度就越高。真实值 R 反映了预测模型的拟合程度，R 越接近 1 效果越好。由模型预测结果图可以看出预测折线图和期望折线图的走势基本一致，并且数值距离较近。根据回归分析图(图 7)可得误差分析结果可得训练集相关度 R = 0.88468，测试集相关度 R = 0.81827，总体相关度 R = 0.79296，均方误差为 0.5092，得到了较好的预测结果。

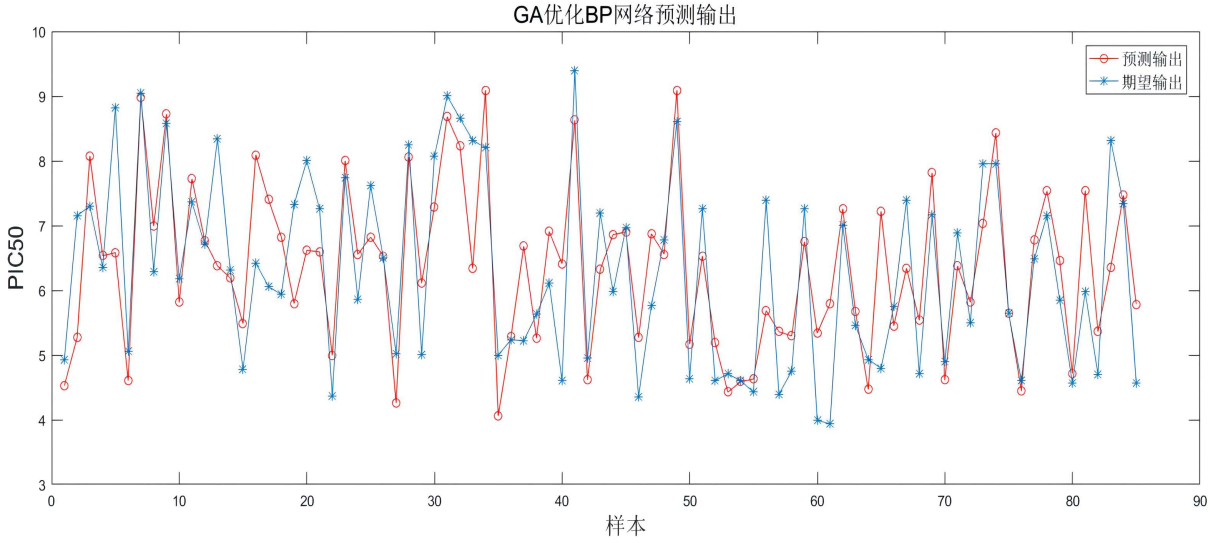


Figure 6. Fitting diagram of GABP neural network
图 6. GABP 神经网络拟合图

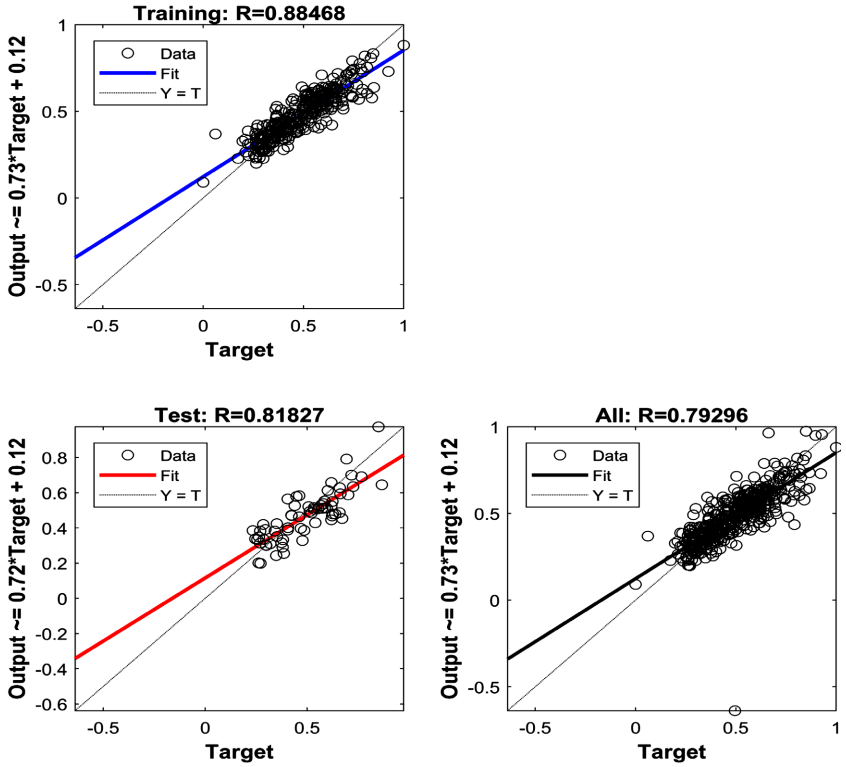


Figure 7. Regression diagram
图 7. 回归分析图

3. 基于支持向量机(SVM)的 ADMET 性质分类预测模型

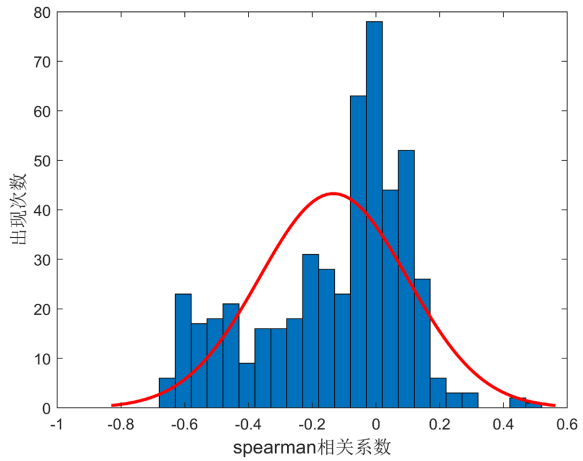
本小节需要以化合物 Caco-2、CYP3A4、hERG、HOB、MN 的 729 个分子描述符为数据集，对药代动力学性质(ADMET)进行预测。其中 5 个药代动力学性质的取值都为 0 或 1，是典型的二分类模型，支持向量机作为优秀的二分类器，其借助凸优化理论可以很好的解决二分法问题。

支持向量机的主要思想是：建立一个最优决策超平面，使得该平面两侧距离该平面最近的两类样本之间的距离最大化，从而对分类问题提供良好的泛化能力。对于一个多维的样本集，系统随机产生一个超平面并不断移动，对样本进行分类，直到训练样本中属于不同类别的样本点正好位于该超平面的两侧，满足该条件的超平面可能有很多个，SVM 正式在保证分类精度的同时，寻找到这样一个超平面，使得超平面两侧的空白区域最大化，从而实现对线性可分样本的最优分类。

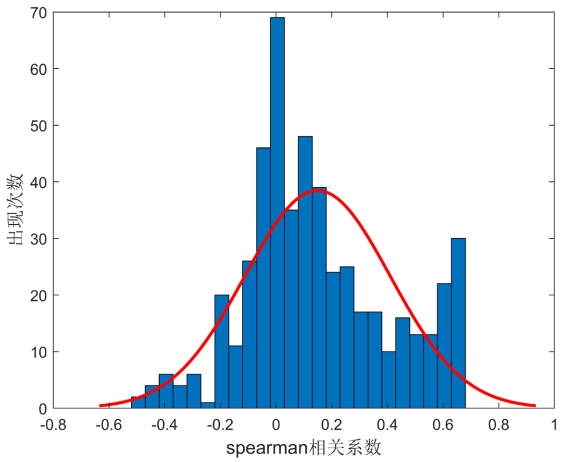
为了建立药代动力学性质与分子描述符之间的关系模型，首先对 729 个变量进行降维处理。由于本题的建模需要找出的是分子描述符之间分别与五个药代动力学性质的关系，这就使得在降维过程中必须考虑每个化合物对应的分子描述符与每个药代动力学性质的相关性。因此，针对五个药代动力学性质分别利用进行了 5 次相关性分析，下图分别是分子描述符对应的 Caco-2、CYP3A4、hERG、HOB、MN 的等级相关系数频谱图(图 8)，再将相关系数高的分子描述符进行聚类分析。

采用系统聚类分析，分成 20 个不同的类，并在每一个类中选取相关性系数较高的一个，选出的 5 组模型变量带入 SVM 中进行二分类。

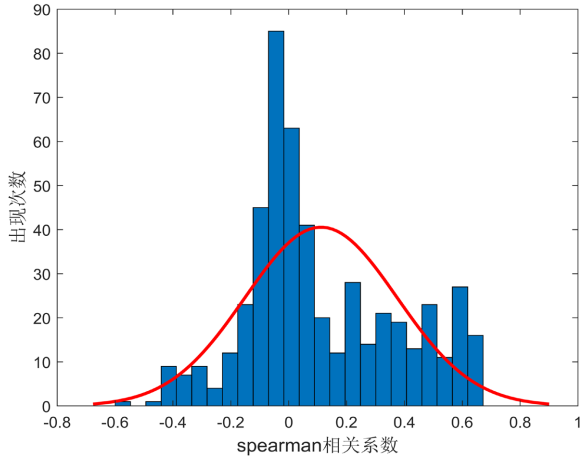
对经过聚类分析优化得出的利用 SVM 支持向量机，可以得出五种 ADMET 性质(Caco-2，CYP3A4，hERG，HOB，MN)的测试集准确度分别为 86.7%，95.2%，82.4%，90.4%，92.3%，利用 SVM 能够较为准确的预测所需的输出值。



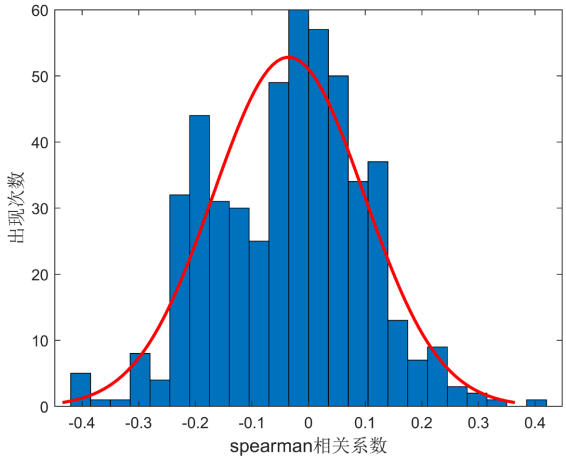
(a) Caco-2



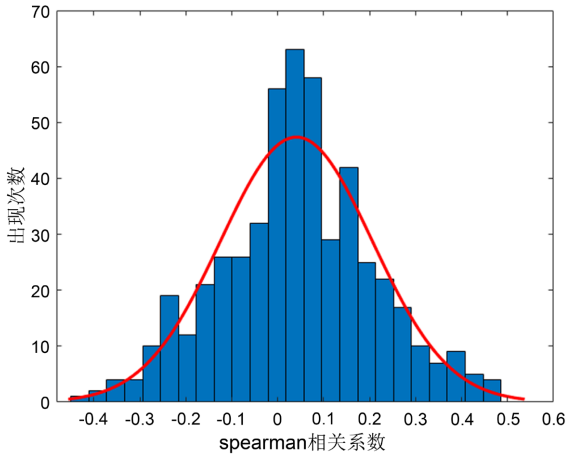
(b) CYP3A4



(c) hERG



(d) HOB



(e) MN

Figure 8. Spearman rank correlation coefficient frequency histogram
图 8. Spearman 等级相关系数频谱图

4. 多目标优化及神经网络遗传算法函数极值寻优

4.1. 多目标优化问题

本小节优化目标为，寻找并阐述化合物的哪些分子描述符，能够使化合物对抑制 ERα 具有更好的生物活性，同时具有更好的 ADMET 性质(给定的五个 ADMET 性质中，至少三个性质较好)，并给出分子描述符的取值或取值范围。

由于 ADMET 性质与药物活性指标 pIC50 为两个需要优化的条件，是多目标优化问题，通常来说多目标优化问题需要选择一个目标优先予以满足，已知 pIC50 值越大越好，而 ADMET 性质有五类性质，需要同时满足多项，参考多目标优化思想，以同时满足三个及以上 ADMET 性质的优化目标为优先目标。

为了验证该目标的正确性，本文通过 MATLAB 筛选出同时满足三个及三个 ADMET 性质的样本(“M”，“T”为毒性指标，为 0 时表现较好)。从 1974 个样本中，选出了 632 个样本作为满足多条 ADMET 性质条件的样本集。其中满足 5 个性质都好的样本有 11 个，满足 4 个性质都好的样本有 177 个，满足 3 个性质较好地有 444 个。可以看出，同时满足 5 个条件的样本个数只占样本的 0.5%，满足 4 个性质的样本占 8.9%，而满足 3 个性质的样本占 22.4%，总体概率不到 33%，而药物活性指标 pIC50 较好(假设 pIC50 > 8)的概率达到了 74.5%，由此可得出结论：应以满足 ADMET 性质为优先目标。从而将双目标优化问题转化为单目标优化问题。

4.2. 遗传算法函数极值寻优

本小节同样可以利用遗传算法进行神经网络遗传算法函数极值寻优，主要分为 BP 神经网络训练拟合和遗传算法极值寻优两步，神经网络训练拟合根据寻优函数的特点构建合适的 BP 神经网络，用非线性函数的输出数据训练 BP 网络，训练后的 BP 神经网络就可以预测函数输出。

化合物对 Erα 的生物活性值(用 IC50 表示，为实验测定值，单位是纳米(nm)，值越小代表生物活性越大，对抑制 Erα 活性越有效)；pIC50 (即 IC50 值的负对数，该值通常与生物活性具有正相关性，即 pIC50 值越大表明生物活性越高)，以 pIC50 作为遗传算法极值寻优目标，把训练后的 BP 神经网络预测结果作为个体适应度值，通过选择、交叉和变异操作寻找函数的全局最优值及对应输入值。因为之前搭建的 GABP 神经网络预测模型对 pIC50 预测效果较好，可以利用第一小节选出的能影响 pIC50 变化的 20 个化

合物，以及第二小节的 GABP 神经网络模型为本节的神经网络函数，把预测结果为遗传算法中的适应度，带入遗传算法寻优。

观察 Erα 的生物活性值 IC50 可知，实验中对 IC50 的测量值精度最高为 0.1 nm，相应的其负对数 pIC50 的取值范围应为(0, 10]，以适应度值越大为目标进行优选，神经网络训练结束后，可以利用遗传算法寻找该非线性函数的最大值。遗传算法的迭代次数是 50 次，种群规模是 20，交叉概率为 0.5，变异概率为 0.2，采用浮点数编码，个体长度为 20，优化过程中最优个体适应度值变化曲线如下图 9 所示，本小节优化原理图如图 10 所示。

遗传算法得到的最优个体适应度值(即 pIC50 活性)为 9.93，最优个体为即为分子描述符最优取值，结果如下表 2。

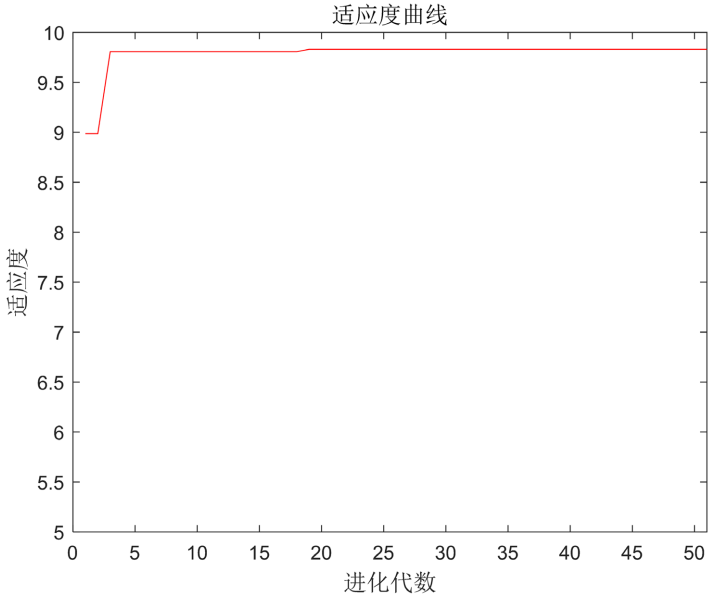


Figure 9. Genetic algorithm to optimize the fitness curve
图 9. 遗传算法寻优适应度曲线

Table 2. Molecular descriptors and their value ranges
表 2. 分子描述符及其取值范围

描述符	取值(保留两位小数)
C2SP2	14.28
SwHBa	13.38
nT6Ring	3.03
MLogP	3.11
MDEC-23	27.62
CrippenLogP	4.56
MDEC-22	11.89
minsssN	1.98
VP-5	3.66
fragC	1990.61

Continued

SP-6	106.19
nHCsatu	3632.75
BCUTp-1h	12.32
maxsOH	10.70
SsOH	9.50
MLFER_A	0.83
LipoaffinityIndex	12.47
SwHBa	14.45
SHmisc	0
SaaS	24.54

将得出的预测结果与实验中(pIC50 = 9.86)结果最好的化合物组合的取值范围，分别在同一量纲下进行对比，得到了如下图所示的实验最优解与预测解的对比折线图(图 10)，横坐标为 20 个分子描述符，纵坐标为其取值。从下图可以看出，预测结果与实验所得最优结果相差不大，且由于其差异性，得到了更优的预测值，体现了优化预测模型的正确性，及遗传算法寻优结果的准确性。

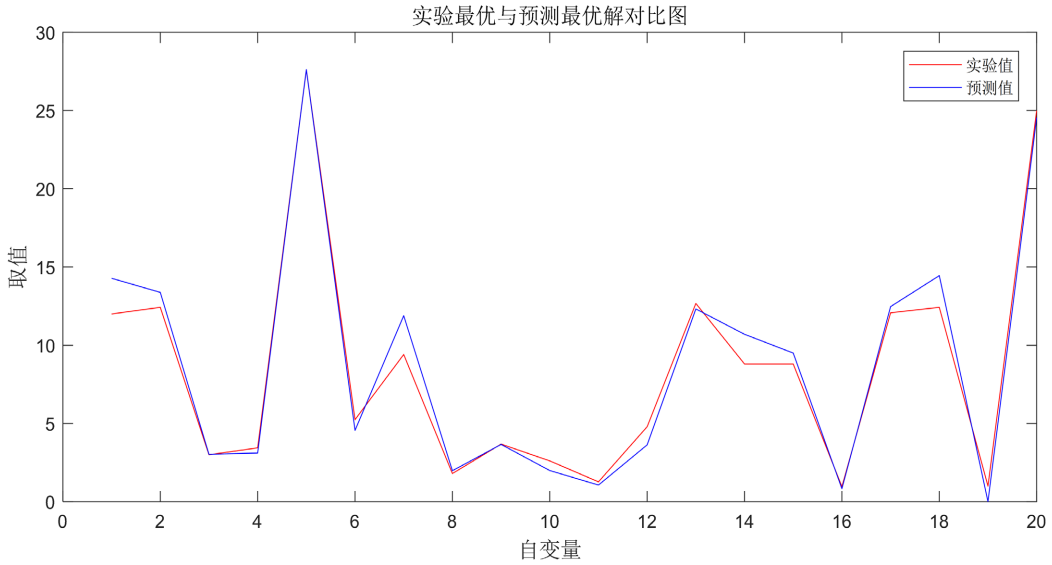


Figure 10. Comparison diagram of experimental optimal solution and predicted solution
图 10. 实验最优解与预测解对比图

5. 总结与分析

本文根据通过系统聚类及相关性分析得出的 20 个主要分子描述符，利用遗传算法优化的 BP 神经网络模型对 ERα 的生物活性进行了预测，利用支持向量机模型对药物活性值(ADMET)进行了预测，得到了较好的优化效果，最后利用遗传算法优化 GABP 神经网络，以预测值 pIC50 为适应度目标，进行遗传算法寻优，找出了能同时满足 pIC50 值较大，ADMET 性质较好的分子描述符取值范围。通过本文的模型搭建，能得出以下结论：

1) 从 729 个分子描述符中选择出了 20 个对 ERα 的生物活性影响较大的分子描述符为 MDEC-23、

MLogP、LipoaffinityIndex、nC 等。

2) 通过建立遗传算法优化的 GABP 神经网络模型，对 BP 神经网络模型阈值进行择优，最后得到训练集相关度 R = 0.88468，测试集相关度 R = 0.81827，总体相关度 R = 0.79296，均方误差为 0.5092，得到了较好的预测结果。

3) 对于二分类目标，利用 SVM 支持向量机对 ADMET 五种性质进行预测，得出五种性质的预测准确率分别为 86.7%，95.2%，82.4%，90.4%，92.3%。

4) 利用多目标优化思想，将多目标优化问题转换成单目标优化问题，再将前几小节选出的 20 个分子描述符和 GABP 神经网络模型，与遗传算法加以结合，以预测结果为适应度，得到 50 次迭代后的最优适应度(即 pIC50 活性)为 9.93，其分子描述符的取值范围见表 2。再将实验值与预测值进行对比，验证了遗传算法寻优模型的准确性。

参考文献

[1] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.

[2] Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R.M., *et al*. (2017) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Year for 32Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, **3**, 524-548. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688

[3] Giuliano, A.E., Ballman, K.V., McCall, L., *et al.* (2017) Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **318**, 918-926. https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470

[4] Martincorena, I., Raine, K.M., Gerstung, M., *et al.* (2017) Universal Patterns of Selection in Cancer and Somatic Tissues. *Cell*, **171**, 1029-1041. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.042