

На правах рукописи

Желтков Дмитрий Александрович

**Методы аппроксимации и оптимизации на основе тензорных
поездов и их приложения**

Специальность 1.2.2 —
«Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ»

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении науки Институте вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук.

Научный руководитель: **Тыртышников Евгений Евгеньевич**,
академик РАН, доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Жуков Виктор Тимофеевич**,
доктор физико-математических наук,
Федеральное государственное учреждение "Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук",
заведующий отделом, главный научный сотрудник

Рахуба Максим Владимирович,
кандидат физико-математических наук,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
доцент

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится 20 июня 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.455.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Института вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук по адресу: 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВМ РАН и на сайте <https://www.inm.ras.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью учреждения, просьба направлять по адресу: 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 8, учёному секретарю диссертационного совета 24.1.455.01.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.1.455.01,
д. ф.-м. н.

Бочаров Геннадий Алексеевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Современное развитие методов вычислительной математики во многом определяется необходимостью решать все более сложные задачи оптимизации, сложность которых характеризуется сразу несколькими факторами. Во-первых, эти задачи имеют большую размерность. Число переменных в них может достигать сотен и даже тысяч. Во-вторых, оптимизируемые функции оказываются невыпуклыми и обладают большим числом локальных экстремумов. Наконец, нередко хранение данных, определяющих значение функционала, предполагает использование различных вычислительных узлов, а сами вычисления становятся распределенными.

Все эти требования, представляющие значительные и зачастую непреодолимые трудности для классических методов, привели к созданию новых подходов в задачах невыпуклой оптимизации. Предложенный нами и изучаемый в настоящей диссертационной работе *метод глобальной оптимизации на основе тензорного ТТ-представления* является именно таким новым подходом. Новый метод, как показывает практика, весьма эффективен для обширного класса задач, обладающих дополнительной структурой. А именно, конструкция метода предполагает, что рассматриваемые нами функции многих переменных допускают специальное представление в виде тензоров малого тензорного ранга.

Опираясь на теоретический анализ, полученный в недавних работах Таунсенда, можно с уверенностью предположить, что такой малоранговый тензорный тип структуры широко распространён в задачах, связанных с современными приложениями, в том числе при решении задач аппроксимации и оптимизации.

Целью данной работы является построение метода оптимизации на основе тензорных поездов, теоретическое обоснование метода, разработка параллельных алгоритмов для методов крестовой интерполяции и полученного метода глобальной оптимизации, а также применение метода глобальной оптимизации к прикладным задачам.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Исследовать возможности построения метода глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.
2. Выполнить теоретический анализ разработанного метода.
3. Исследовать возможность адаптивного поиска рангов в ТТ-крестовом методе.
4. Разработать параллельные реализации методов крестовой интерполяции и метода глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.
5. Применить метод к различным прикладным задачам.

Научная новизна:

1. Впервые разработан метод глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.

2. Произведено частичное обоснование метода глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.
3. Предложен оригинальный способ адаптивного поиска ранга для ТТ-крестового метода.
4. Впервые произведён докинг с подвижным активным центром белка.

Практическая значимость работы заключается в создании открытой библиотеки параллельных методов крестовой интерполяции и глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработаны и реализованы параллельные крестовые методы.
2. Предложена стратегия адаптивного поиска рангов в ТТ-крестовом методе.
3. Предложен метод глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.
4. Приведено частичное обоснование метода глобальной оптимизации на основе тензорных поездов.
5. Метод глобальной оптимизации применён к ряду практических задач:
 - к задаче докинга белок-лиганд.
 - к задаче идентификации параметров моделей ВИЧ-инфекции на клеточном уровне.
 - к задаче оптимизации конфигурации антенн автомобильных радаров.

Достоверность Достоверность полученных результатов подкреплена согласованностью выводов аналитического исследования и численного моделирования.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на следующих мероприятиях:

1. Международная конференция “Современные проблемы прикладной математики и информатики (МРАМCS 2014)”, Дубна, Россия, 2014.
2. Всероссийская конференция “Тихоновские Чтения-2014”, Москва, Россия, 2014.
3. XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, Россия, 2016.
4. Международный симпозиум “21st European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship: Where Molecular Simulations Meet Drug Discovery”, Верона, Италия, 2016.
5. Всероссийская конференция “Ломоносовские чтения - 2017”, Москва, Россия, 2017.
6. Международная конференция “Суперкомпьютерные дни в России 2017”, Москва, Россия, 2017.
7. XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, Россия, 2018.

8. Всероссийская конференция “Ломоносовские чтения-2018”, Москва, Россия, 2018.
9. Международная Конференция “12th International Conference on Large-Scale Scientific Computations (LSSC’19)”, Созополь, Болгария, 2019.
10. Международный симпозиум “10th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources СМТПИ-2019”, Янина, Греция, 2019.
11. Всероссийская конференция “Тихоновские Чтения-2019”, Москва, Россия, 2019.

Личный вклад. Все результаты работы получены автором лично под научным руководством академика РАН, д.ф.-м.н., проф. Е.Е. Тыртышников. В работах, написанных в соавторстве, вклад автора диссертации в полученные результаты в части аналитического исследования, математического моделирования, численных методов и разработки комплекса программ является определяющим.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 16 печатных изданиях, удовлетворяющих требованиям ВАК [1—16], из них 13 — в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science или Scopus [4—16], 5 — в тезисах докладов. Зарегистрирована 1 программа для ЭВМ [17].

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения и 1 приложения. Полный объем диссертации составляет 94 страниц текста с 13 рисунками и 21 таблицами. Список литературы содержит 53 наименования.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, приводится обзор научной литературы по изучаемой проблеме, формулируется цель, ставятся задачи работы, излагается научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

В **первой главе** рассматриваются методы крестовой интерполяции матриц и тензоров (многомерных массивов). Такие методы обладают низкой сложностью и позволяют выполнять аппроксимацию матриц и тензоров используя лишь небольшое число их элементов.

Матричный крестовый метод позволяет строить приближение матрицы $A \in \mathbb{R}^{m \times n}$, используя $\mathcal{O}((m+n)r)$ её элементов, за $\mathcal{O}((m+n)r^2)$ операций, причём полученное приближение является квазиоптимальным.

Несмотря на низкую сложность крестового метода, в случае больших размеров матрицы аппроксимация может занимать существенное время. Ускорить метод в этих случаях можно с помощью параллельных вычислений. Простота и алгебраичность метода позволяют получить параллельный алгоритм, предлагаемый в диссертации.

Пусть число процессов равно p , приближение матрицы ищется в виде $A = UV$. Разобьём матрицы U и V при построение матричного крестового метода на p блоков: $U = [U_1^T \ U_2^T \ \dots \ U_p^T]^T$, $V = [V_1 \ V_2 \ \dots \ V_p]$, и будем хранить блоки U_k и V_k на k -м процессе. Распараллеливание матричного крестового метода на разделённой памяти [3] имеет вид:

1. Выберем в первом процессе случайный, ранее не выбранный столбец \tilde{j} .
2. Разошлём всем процессам информацию о номере столбца \tilde{j} , а также вычислим какой процесс хранит соответствующий столбец матрицы V . Разошлём также этот столбец всем процессам и обозначим его v .
3. Вычислим столбец $c^0 = A_j^{(k)} - U_k v$ каждым процессом и найдём в нем максимальный по модулю элемент. Здесь $A_j^{(k)}$ обозначена та часть столбца A_j , которая соответствует строкам, хранящимся процессом k .
4. Соберём позиции и величины максимальных по модулю элементов на первом процессе, выберем из них максимальный и отправим соответствующий номер строки i всем процессам.
5. Повторим аналогичную процедуру для выбора максимального по модулю элемента в строке i . В результате получим на первом процессе номер столбца j и значение максимального по модулю элемента \max .
6. Вычислим, на каком процессе хранится столбец j матрицы V , разошлём этот столбец всем процессам и обозначим его v .
7. Вычислим добавки к соответствующим блокам матриц U и V на каждом процессе:

$$u_{upd}^{(k)} = A^{j,(k)} - U_k v, v_{upd}^{(k)} = \frac{(A_i^{(k)} - u V_k)}{\max}, U_k = \begin{bmatrix} U_k & u_{upd}^{(k)} \end{bmatrix}, V_k = \begin{bmatrix} V_k \\ v_{upd}^{(k)} \end{bmatrix}.$$

8. Если достигнута требуемая точность $\|UV\|_F < |\max| \sqrt{(m-r)(n-r)}$, то завершаем работу алгоритма. В противном случае удаляем столбцы i и j из множеств ранее не выбранных столбцов I и J и переходим к шагу 2.

Отметим, что норму $\|UV\|_F$, необходимую для проверки критерия остановки, можно быстро и параллельно пересчитывать.

Приведённый алгоритм осуществляет $\mathcal{O}(r)$ обменов сообщениями с другими процессами, причём длина каждого сообщения не больше r . Параллельная сложность получившегося метода составляет $\mathcal{O}\left(\frac{m+n}{p}r^2 + rp\right)$ операций.

Перейдём к рассмотрению алгоритма интерполяции тензоров. Пусть $A = A(i_1, \dots, i_d) \in \mathbb{R}^{n_1 \times n_2 \times \dots \times n_d}$ — тензор. В данной работе изучаются методы построения приближения тензоров в формате тензорного поезда (Tensor Train, ТТ)

$$A(i_1, \dots, i_d) = \sum_{\alpha_1=1, \dots, \alpha_{d-1}=1}^{r_1, \dots, r_{d-1}} G_1(i_1, \alpha_1) G_2(\alpha_1, i_2, \alpha_2) \dots G_d(\alpha_{d-1}, i_d),$$

где G_i называются ядрами или вагонами тензорного поезда, а r_1, \dots, r_{d-1} – ТТ-рангами тензора.

С ТТ-представлением тесно связаны матрицы развёрток, которые получаются переупорядочиванием элементов тензора:

$$A_k(i_1 \dots i_k, i_{k+1} \dots i_d) = A(i_1, \dots, i_d).$$

В частности, ТТ-ранг r_k равен рангу матрицы A_k .

Метод ТТ-крестовой интерполяции заключается в последовательном нахождении номеров строк и столбцов матриц развёрток, стартуя со случайных (или выбранных из физических соображений) номеров. Сложность ТТ-крестового метода — $\mathcal{O}(dnr^3)$ арифметических операций, при этом метод использует лишь $\mathcal{O}(dnr^2)$ элементов тензора.

Однако, предложенный Е. Е. Тыртышниковым и И. В. Оселедцем алгоритм ТТ-крестовой интерполяции (ТТ-крестовый метод) требует, чтобы заранее были известны ранги приближения. В данной работе предлагается способ адаптивного нахождения рангов в ТТ-крестовом методе. Для этого используется матричный крестовый метод с адаптивным выбором ранга, а для аппроксимируемых матриц столбцы при проходе слева направо и строки при проходе справа налево выбираются с некоторым избытком. Опишем процедуру построения ТТ-крестового метода с адаптивным выбором рангов детально.

Пусть для каждой матрицы развёртки известны наборы индексов элементов тензора \tilde{J}_k , состоящие из “хороших” столбцов, в которых содержится матрица большого объёма. Изначально эти множества могут быть пустыми. Проход слева направо ТТ-крестового метода осуществляется последовательной работой с матрицами развёрток от A_1 до A_{d-1} :

1. Сформируем набор номеров строк I_k следующим образом. Для каждой точки $i = (i_1, \dots, i_d)$ из J_{k-1} добавим n_k номеров строк к I_k : $(i_1, \dots, i_{k-1}, 1) \dots (i_1, \dots, i_{k-1}, n_k)$. В этом множестве строк мы будем искать матрицу максимального объёма. Общее число строк в множестве I_k равно $r_{k-1}n_k$.
2. Формируем множество J_k следующим образом:
 - а) Для каждой точки $i = (i_1, \dots, i_d)$ из $\tilde{J}_{k-1} \cup \tilde{J}_k$ добавим к J_k столбец (i_{k+1}, \dots, i_d) .
 - б) Дополним J_k случайными столбцами так, чтобы общее число столбцов в J_k было не меньше числа строк в I_k .
3. Выполним матричную крестовую интерполяцию матрицы $A_k(I_k, J_k)$. Обозначим число узлов интерполяции как r_k . Строки и столбцы матрицы A_k , содержащие узлы интерполяции, обозначим как \hat{I}_k и \hat{J}_k , соответственно.
4. Запишем в качестве ТТ-ядра G_k представленную в виде тензора размеров $r_{k-1} \times n_k \times r_k$ матрицу $A_k(I_k, \hat{J}_k)A_k(\hat{I}_k, \hat{J}_k)^{-1}$.
5. В качестве матрицы G_d запишем матрицу $A_{d-1}(\hat{I}_{d-1}, :)$.

В результате прохода слева направо получаем тензор в формате тензорного проезда и улучшенные наборы точек интерполяции \tilde{J}_k . Проход справа налево осуществляется последовательной работой с матрицами развёрток от A_{d-1} до A_1 и аналогичен проходу слева направо для тензора B , индексы которого идут в обратном порядке:

$$B(i_1, \dots, i_d) = A(i_d, \dots, i_1). \quad (1)$$

Отметим, что в ТТ-формате легко посчитать разность между тензорами и норму тензора. Поэтому в ТТ-крестовом методе выполняются последовательно проходы справа налево и слева направо до тех пор, пока разность между двумя последовательными приближениями тензора не станет достаточно малой.

Была построена параллельная версия ТТ-крестового метода. Основное её отличие от последовательной состоит в том, что индексы столбцов и строк формируются параллельно на соответствующих процессах, и используется параллельная версия матричного крестового метода.

Вторая глава посвящена исследованию оптимизационных свойств матричного крестового метода для случая аппроксимации ранга 1. В этом случае крестовый алгоритм ищет большой по абсолютному значению элемент a_{ij} матрицы и строит приближение вида $c_j a_{ij}^{-1} r_i$, где c_j и r_i — это, соответственно, столбец и строка, содержащие a_{ij} .

Поиск такого элемента осуществляется с помощью специальной процедуры. Вначале задаётся случайный индекс столбца j_0 . Далее проводятся следующие итерации (k - номер итерации):

1. Рассматриваются элементы входной матрицы, соответствующие столбцу j_{k-1} . Среди них находится наибольший по модулю элемент, и его строчный номер обозначается как i_k :

$$|A_{i_k, j_{k-1}}| \geq |A_{i, j_{k-1}}|, \forall i.$$

2. Рассматриваются элементы входной матрицы, соответствующие строке i_k . Среди них находится наибольший по модулю элемент, и его столбцовый номер обозначается как j_k :

$$|A_{i_k, j_k}| \geq |A_{i_k, j}|, \forall j.$$

Итерации повторяются либо наперёд заданное число раз, либо до тех пор, пока не выполнится условие $i_k = i_{k-1}$ или $j_k = j_{k-1}$.

Будем предполагать, что рассматриваемая матрица является суммой матрицы ранга 1 и матрицы шума

$$A = \vec{u}\vec{v}^T + E, \vec{u} \in \mathbb{R}^m, \vec{v} \in \mathbb{R}^n; \|\vec{u}\|_2 = \|\vec{v}\|_2 = 1,$$

и что поэлементно абсолютная величина шума ограничена величиной $\delta := \|E\|_C$, а относительная - величиной $\varepsilon = \frac{\|E\|_C}{\|\vec{u}\vec{v}^T\|_C}$. Обозначим $\tilde{M} = 1 - 4\varepsilon$, $M = \frac{1 + \sqrt{1 - 8\varepsilon}}{2}$.

В работе доказаны следующие теоремы:

Теорема (О максимизации модуля крестовым методом при старте с выборки столбцов). Пусть вектор v равномерно распределён на единичной сфере. Пусть стартовый индекс столбца j_0 матричного крестового метода выбирается как столбец, содержащий наибольший по модулю элемент среди всех элементов первых s столбцов матрицы входных данных. Тогда:

1. После трёх шагов матричного крестового метода для индексов найденного элемента a_{i_1, j_1} выполнено, что $|u_{i_1} v_{j_1}| \geq \tilde{M}^2 \|uv^T\|_C$ с вероятностью не ниже:

$$1 - \sqrt{\frac{n}{\pi\alpha^2}} e^{-\frac{n(\alpha - \ln(1+\alpha))}{2}} - \left(4\|v\|_C \varepsilon \sqrt{\frac{2(1+\alpha)n}{\pi}} \right)^s.$$

2. Если найденный элемент a_{i_1, j_1} является максимальным по модулю и в соответствующей ему строке, и в соответствующем ему столбце матрицы входных данных, то $|u_{i_1} v_{j_1}| \geq M^2 \|uv^T\|_C$ с вероятностью не ниже:

$$1 - \sqrt{\frac{n}{\pi\alpha^2}} e^{-\frac{n(\alpha - \ln(1+\alpha))}{2}} - \left(\|v\|_C \frac{1 - \sqrt{1 - 8\varepsilon}}{2} \sqrt{\frac{2(1+\alpha)n}{\pi}} \right)^s.$$

Следствие. Если $\alpha = \frac{\sqrt{\pi}}{2} - 1$, $s = \beta \ln n$ и $\varepsilon \leq \frac{1}{8\|v\|_C \sqrt{n}}$, то утверждения теоремы выполнены с вероятностью не ниже

$$1 - \sqrt{n} e^{-\frac{n}{18}} - n^{-\beta \ln 2} = 1 - O(n^{-\beta \ln 2}).$$

Теорема (О максимизации модуля крестовым методом при старте со случайного столбца). Пусть $m = n$ (матрица A квадратная) и два вектора u, v выбраны случайно распределены на единичной сфере. Пусть каждый элемент матрицы E - независимая случайная величина, равномерно распределённая на отрезке $[-\delta, \delta]$. Тогда с вероятностью не ниже

$$1 - O\left(\left(\frac{n}{\ln n}\right)^{-k}\right)$$

выполнено:

1. Если найденный после k шагов метода элемент a_{i_k, j_k} является максимальным по модулю и в соответствующей ему строке и в соответствующем ему столбце матрицы входных данных, его содержащих, то $|u_{i_k} v_{j_k}| \geq M^2 \|uv^T\|_C$.
2. После $k + 3$ шагов матричного крестового метода для найденных индексов i_{k+3}, j_{k+3} выполнено, что $|u_{i_{k+3}} v_{j_{k+3}}| \geq \tilde{M}^2 \|uv^T\|_C$.

Третья глава посвящена детальному описанию построенного метода глобальной оптимизации на основе разложения в тензорный поезд. Приведём описание решаемой задачи.

Пусть требуется найти оптимум функционала $f(x)$ в некоторой области, являющейся d -мерным параллелепипедом. В этом случае по каждому направлению можно ввести сетку. Значения функционала на сетке образуют тензор $A(i_1, \dots, i_d) \in \mathbb{R}^{n_1 \times \dots \times n_d}$. Если сетка достаточно мелкая, а функционал непрерывен в окрестности оптимумов, то позиция и значения оптимального элемента тензора будут близки к позиции и значению оптимума функционала в исходной области (при оптимизации дискретного аргумента значения и позиции будут совпадать).

Однако, как и в случае ТТ-крестового метода, тензорная часть алгоритма глобальной оптимизации осуществляет поиск не любого оптимального элемента, а лишь максимального по модулю элемента. Поэтому важной частью метода глобальной оптимизации является выбор отображения исходной задачи в эквивалентную задачу максимизации модуля. Пусть исходно стоит задача глобальной оптимизации для функции $f(x)$ в d -мерном параллелепипеде. Введём отображение $g(y)$, преобразующее данную задачу в эквивалентную задачу поиска максимального по модулю элемента. Данный функционал может зависеть от найденного на начало итерации метода оптимума, то есть, вообще говоря, меняться от итерации к итерации. Также введём сетку на этом d -мерном параллелепипеде. Тензор значений функционала $g(f(x))$ на этой сетке обозначим через G (но не будем его вычислять).

Введём для каждой матрицы развёртки G_k множества индексов (если нет дополнительной информации о задаче – то исходно пустые множества) строк I_k и столбцов J_k , которые потенциально содержат большие элементы.

Тогда итерация метод глобальной оптимизации с рангом не более r_{max} выглядит следующим образом:

I. Последовательно для каждой матрицы развёртки $G_k, k = \overline{1 \dots d-1}$:

1. Сформируем множество индексов строк \hat{I}_k : в него войдут все индексы из I_k , а также для каждого мультииндекса $i_1 \dots i_{k-1} \in I_{k-1}$ добавим к множеству индексов все мультииндексы вида $i_1 \dots i_{k-1} i, i = \overline{1 \dots n_k}$. Кроме того, добавим в него индексы строк, содержащие наибольшие найденные элементы.
2. Сформируем множество индексов столбцов \hat{J}_k : в него войдут все индексы из J_k , а также для каждого мультииндекса $j_k \dots j_d \in J_{k-1}$ добавим к этому множеству мультииндекс $j_{k+1} \dots j_d$. Кроме того, добавим в него индексы строк, содержащие наибольшие найденные элементы.
3. Дополним, при необходимости, множество индексов \hat{J}_k случайными так, чтобы его мощность равна минимуму из $2|\hat{I}_k|$ и $n_{k+1} \dots n_d$.
4. Выполним крестовую интерполяцию подматрицы $G_k(\hat{I}_k, \hat{J}_k)$ с рангом не выше r_{max} .
5. Обозначим как I_k и J_k множества индексов строк и столбцов матрицы развёртки G_k , содержащие полученные узлы интерполяции. Также существенно ускоряет сходимость метода добавление в множества I_k и J_k индексов строк и столбцов, соответствующих ближайшим

точкам на сетке к точкам, полученным в результате локальной оптимизации узлов интерполяции, при наличии процедуры, осуществляющей быстрый локальный поиск оптимума функционала.

II. Выполним аналогичные операции для тензора \tilde{G} , который соответствует G с записанными в обратном порядке индексами:

$$\tilde{G}(i_d, \dots, i_1) = G(i_1, \dots, i_d),$$

где при формировании подматриц матриц развёрток будем использовать множества индексов строк $\tilde{I}_k = J_{d-k}$ и столбцов $\tilde{J}_k = I_{d-k}$.

Сложность итерации полученного метода составляет $\mathcal{O}(dnr_{max}^2)$ вычислений элементов, $\mathcal{O}(dnr_{max}^3)$ арифметических операций и $\mathcal{O}(dr_{max})$ локальных оптимизаций (если последние используются).

В диссертации также предлагается для уменьшения сложности использовать идею искусственного увеличения размерности. Кроме того, предлагается параллельная, в том числе по размерности тензора, версия алгоритма.

В четвёртой главе приведено описание численных экспериментов по применению построенного метода глобальной оптимизации на основе разложения в тензорный поезд к задаче докинга белок-лиганд.

Расчёт энергии связывания белка и лиганда (органической молекулы — кандидата в ингибиторы белка-мишени) является одной из ключевых задач применения компьютерного молекулярного моделирования для разработки новых лекарственных средств. Докинг — один из подходов в молекулярном моделировании. Он предполагает, что на многомерной энергетической поверхности системы белок-лиганд находится то положение лиганда, при котором потенциальная энергия этой системы минимальна.

Положение лиганда в активном центре белка обычно определяется методами рентгеноструктурного анализа закристаллизованного комплекса белок-лиганд, и соответствующие данные (положение лиганда в кристалле называют его нативным положением) помещаются в базу Protein Data Bank.

Для пары белок-лиганд обозначим через \mathbf{p} вектор параметров (размером, соответствующем числу степеней свободы), задающих положение лиганда. Каждому набору параметров \mathbf{p} отвечает определённое положение атомов, образующих лиганд, позиции атомов задаются вектором $\mathbf{x} = \mathbf{x}(\mathbf{p})$. Пусть энергия системы вычисляется как $\mathcal{E}_p(\mathbf{p}) = \mathcal{E}_x(\mathbf{x}(\mathbf{p}))$.

В зависимости от того, как устроен алгоритм оптимизации, его результатом будет набор из k положений лиганда, заданных либо в виде параметров $\{\hat{\mathbf{p}}_j\}_{j=1}^k$, либо в виде положений атомов $\{\hat{\mathbf{x}}_j\}_{j=1}^k$. Нативное положение лиганда в базе Protein Data Bank задаётся положением его атомов \mathbf{x}_N . Поскольку, вообще говоря, нативное положение не доставляет глобальный минимум функционалу \mathcal{E}_x , проведём локальную дооптимизацию энергии \mathcal{E}_x в окрестности нативного положения \mathbf{x}_N и получим положение атомов \mathbf{x}_{ON} , близкое к нативному.

Таблица 1 — Результаты работы программы докинга SOL-P на 3 комплексах белок-лиганд из Protein Data Bank с подвижными атомами.

PDB ID (число кручений)	Число подвижных атомов	Значение i_{NON}		
		$n = 2^{16},$ $r = 4$	$n = 2^{12},$ $r = 8$	$n = 2^{12},$ $r = 16$
1SQO (3)	0, 6, 15, 27, 35	1	1	1
3CEN (7)	0, 6	∞	∞	∞
	13	1	∞	17
	26	1	1	2
	48	2	2	1
4FT9 (5)	0	16	24	29
	6	17	21	21
	13	17	18	19
	25	15	15	15
	42	∞	∞	∞

Введём индекс i_{NON} , индекс ближайшего элемента к оптимизированному нативному \mathbf{x}_{ON} , то есть являющийся решением задачи

$$i_{NON} = \arg \min_{1 \leq i \leq k} i \quad \text{s.t.} \quad \|\mathbf{x}_{ON} - \hat{\mathbf{x}}_i\|_2 \leq 2\overset{\circ}{A},$$

если оно существует; иначе $i_{NON} = \infty$. Индексу i_{NON} можно дать следующую интерпретацию. Если они близки к 1, то найденный методом глобальной оптимизации минимум энергии системы белок-лиганд находится вблизи нативного положения.

В численных экспериментах энергия \mathcal{E}_x вычислялась в соответствии с силовым полем MMFF94 в вакууме без использования сетки потенциалов.

В более сложных моделях при связывании белка с лигандом некоторые его атомы могут прийти в движение, и число подвижных атомов увеличивает количество степеней свободы системы, а значит, и размерность энергетической поверхности. Например, если в комплексе белок-лиганд у лиганда 7 торсионных кручений, а у белка — 48 подвижных атомов, то у системы будет $6 + 7 + 48 \times 3 = 157$ степеней свободы. Столь многомерные задачи не удаётся решать такими методами как метод Монте-Карло в силу ограниченности вычислительных ресурсов. В то же время предложенный в диссертации метод глобальной оптимизации на основе ТТ-разложений остаётся эффективным даже при высоких размерностях [6; 11], поскольку сложность метода оптимизации на основе разложения в тензорный поезд зависит от числа размерностей тензора линейно.

Результаты работы программы SOL-P представлены в Таблице 1.

Пятая глава посвящена задаче идентификации параметров моделей ВИЧ-инфекции на клеточном уровне. Подобные модели характерны тем, что ряд их параметров невозможно измерить непосредственно. Поэтому для их поиска

применяют методы глобальной оптимизации, используя в качестве оптимизируемого функционала близость предсказываемых моделью измеримых величин к клиническим данным.

В общем случае модель на основе ОДУ может быть записана как задача Коши

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mathbf{y} &= F(\mathbf{y}(t), \mathbf{p}), \quad 0 < t \leq T, \\ \mathbf{y}(0) &= \mathbf{y}_0 \in \mathbb{R}^n, \quad \mathbf{p} \in \mathbb{R}^m, \\ \mathbf{z}(t) &= h(\mathbf{y}(t)) \in \mathbb{R}^k \end{aligned} \quad (2)$$

относительно n -мерной вектор-функции $\mathbf{y}(t)$ с m -мерным вектором параметров \mathbf{p} . Функция $h : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^k$ описывает проводимые измерения. Под клиническими данными в таком случае понимаются L измерений временного ряда $\{\hat{t}_l, \hat{\mathbf{z}}_l\}_{l=1}^L$, и задача идентификации ставится как задача минимизации функционала

$$\Phi(\mathbf{p}) = \sum_{l=1}^L \varphi(\hat{\mathbf{z}}_l, \mathbf{z}(\hat{t}_l; \mathbf{p})) \rightarrow \min_{\mathbf{p} \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^m}. \quad (3)$$

Рассматривались четыре модели ВИЧ-инфекции на клеточном уровне (полные формулировки моделей приведены в приложении к диссертации).

Первая модель [12] основана на модели инфекционного заболевания Марчука–Петрова и состоит из $n_1 = 19$ уравнений, которые описывают неинфицированные неспецифические клетки и антитела (всего 8 переменных), инфицированные неспецифические клетки (3 переменные), вирусные частицы (1 переменная), общее количество погибших клеток (1 переменная), неинфицированные ВИЧ-специфичные клетки (4 переменных), инфицированные ВИЧ-специфичные клетки (2 переменные). Описание данной модели включает 51 параметр, $m_1 = 32$ из которых требуется оценить.

Вторая рассматриваемая нами модель [5; 15] учитывает, что процесс активации и деления клеток при развитии иммунного ответа не является моментальным, и представляет собой аналогичную систему из $n_2 = 19$ ОДУ с запаздываниями. Величины запаздываний (5 штук) требует оценки, поэтому во второй модели всего 56 параметров, и $m_2 = 37$ должны быть оценены.

Третья модель описывает динамику так называемых регуляторных T -лимфоцитов. Она состоит из $n_3 = 7$ уравнений и имеет $m_3 = 18$ параметров для оценивания. Четвёртая модель [15] — вариант третьей модели с одним запаздыванием, то есть с $n_4 = 7$ уравнениями и $m_4 = 19$ параметрами.

Для проведения численных экспериментов были взяты конкретные числовые значения измерений, содержащие $L = 17$ измерений в разные моменты времени. При каждом вычислении функционала $\Phi(\mathbf{p})$ решается задача Коши (2) на отрезке $[0, t_L]$. Решение системы дифференциальных уравнений выполнялось с заданной точностью ε .

Минимизация функционала (3) проводилась с помощью 8 различных методов глобальной оптимизации. Среди них метод, разработанный в данной диссертации, и 7 методов из библиотеки NLOpt:

TT — метод на основе TT-разложения тензоров (разработан в диссертации),

CRS2 — метод контролируемого случайного поиска с локальной оптимизацией,

rMLSL — многоуровневый метод разбиения области на односвязные кластеры с псевдослучайными стартовыми точками,

qrMLSL — многоуровневый метод разбиения области на односвязные кластеры с квазислучайными стартовыми точками,

rMLSL + SBPLX — rMLSL с локальной оптимизацией методом Subplex,

qrMLSL + SBPLX — qrMLSL с локальной оптимизацией методом Subplex,

ISRES — улучшенная эволюционная стратегия стохастического ранжирования,

ESCH — эволюционный алгоритм.

Для всех методов было установлено ограничение на количество вычислений функционала $\Phi(\mathbf{p})$: 10^6 вычислений при интегрировании с точностью $\varepsilon = 10^{-6}$ или $\varepsilon = 10^{-4}$ и 10^7 вычислений при точности интегрирования $\varepsilon = 10^{-2}$. Также в ряде экспериментов проводилась локальная дооптимизация значений, найденных методами глобальной оптимизации. Для этого использовался симплекс-метод Нелдера–Мида.

Таблица 2 — Значения функционала $\Phi(\mathbf{p})$, полученные с помощью методов глобальной оптимизации для задачи оценки параметров в модели ВИЧ-инфекции.

Метод	Мод. 1	Мод. 1	Мод. 2	Мод. 2	Мод. 3	Мод. 4
ε	10^{-4}	10^{-4}	10^{-4}	10^{-2}	10^{-6}	10^{-6}
Дооптимизация	Нет	Да	Да	Да	Да	Да
TT	2.28	2.28	2.56	2.15	1.75	1.86
CRS2	2.47	2.47	5.06	2.47	19.76	18.47
rMLSL	2.64	2.50	3.20	2.63	3.69	4.44
qrMLSL	4.65	2.51	2.89	2.72	2.14	4.49
rMLSL+SBPLX	2.13	2.13	2.82	2.70	1.88	2.06
qrMLSL+SBPLX	2.22	2.22	3.00	2.46	1.91	1.93
ISRES	2.34	2.34	2.72	2.16	14.93	1.59
ESCH	3.49	3.49	4.38	2.56	3.41	2.05

Сравнительный анализ методов глобальной оптимизации представлен в Таблице 2. Он показывает, что предложенный в диссертации метод во всех 8 экспериментах показывает один из лучших результатов.

В **шестой главе** рассматривается применение метода глобальной оптимизации на основе разложения в тензорный поезд к задаче расстановки антенн

автомобильных радаров. От расположения антенных элементов на радаре зависит точность и однозначность определения нахождения объектов, поэтому это является важной задачей для развития беспилотного транспорта.

В трёхмерном случае модель сигнала, соответствующего отправляющей антенне tx и принимающей антенне rx может быть записана следующим образом

$$\vec{k}_{tx,rx} := \frac{2\pi}{\lambda}(\vec{a}_{tx} + \vec{b}_{rx}), k \in \mathbb{R}^3; \quad s_{tx,rx} = ce^{i(\vec{k}_{tx,rx} \cdot \vec{d})}.$$

В этом соотношении \vec{d} - трёхмерный вещественный вектор, заданный началом в точке геометрического положения автомобильного радара и концом в точке, соответствующей положению точечного объекта, $\vec{a}_{tx}, \vec{b}_{rx}$ - векторы, задающие положение передающей и принимающей антенны, λ - длина волны. При этом вид вектора \vec{s} не зависит от масштабирования \vec{d} , и можно предполагать $\|\vec{d}\|_2 = 1$, $d = (\cos \phi \cos \psi, \sin \phi \cos \psi, \sin \psi)$, где ϕ, ψ - неизвестные углы, соответствующие полярным координатам вектора направления \vec{d} .

С помощью введённого определения вектора \vec{s} фазовых задержек задача распознавания объектов ставится следующим образом. Предполагается, что известна зашумленная версия вектора $\vec{s} = \vec{s} + \vec{n}$. Требуется с наименьшей ошибкой найти соответствующие исходному \vec{s} угловые параметры (α в одномерном случае, ϕ, ψ в двумерном случае).

Желаемым свойством векторов фазовых задержек является “непохожесть” векторов $\vec{s}(\phi_1, \psi_1), \vec{s}(\phi_2, \psi_2)$, соответствующих различным углам направления. Кроме того, на практике интересен случай большого числа объектов, т.е. случай, в котором измерения имеют вид

$$\vec{s} = \sum_k \vec{s}(\phi_k, \psi_k) + \vec{n},$$

где $k > 1, k \ll n_{tx} \times n_{rx}$.

Введём на пространстве параметров двумерную сетку $\{\phi_1, \phi_2 \dots \phi_M\} \times \{\psi_1, \psi_2 \dots \psi_N\}$ для достаточно больших M, N и запишем соответствующие векторы фазовых задержек в виде матрицы

$$Z = [\vec{s}(\phi_1, \psi_1) \quad \vec{s}(\phi_2, \psi_1) \quad \dots \quad \vec{s}(\phi_N, \psi_1) \quad \vec{s}(\phi_1, \psi_2) \quad \dots \quad \vec{s}(\phi_N, \psi_M)].$$

Тогда в качестве функционала оптимизации позиций антенн $\vec{a}_{tx}, \vec{b}_{rx}$ предлагается использование числа обусловленности матрицы Z :

$$f(\vec{a}_1 \dots \vec{a}_{tx}, \vec{b}_1 \dots \vec{b}_{rx}) = \frac{\sigma_{tx,rx}(Z)}{\sigma_1(Z)} \rightarrow \max.$$

Здесь предполагается, что $MN \gg n_{tx}n_{rx}$, таким образом, функционал оценивает линейную независимость строк матрицы Z .

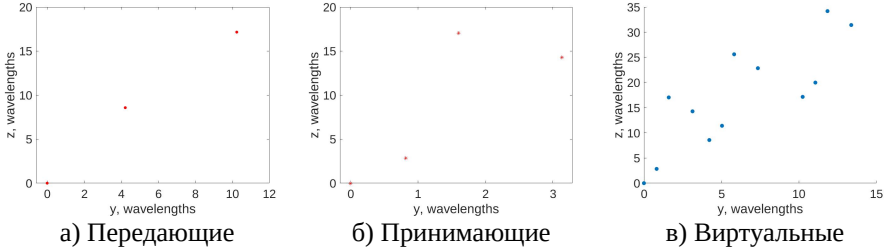


Рис. 1 — Оптимизированная по f конфигурация антенн 3×4

В качестве альтернативного способа оценки качества расстановки антенн можно использовать функционал, который показывает, насколько отличаются в худшем случае от вектора фазовых задержек для некоторых фиксированных углов (в рассматриваемом случае $\phi = \psi = 0$) векторы фазовых задержек для всех углов вне некоторой окрестности зафиксированных углов:

$$g(\vec{a}_1 \dots \vec{a}_{tx}, \vec{b}_1 \dots \vec{b}_{rx}) = \max_{|\phi| > \phi_0 \text{ или } |\psi| > \psi_0} |e^T \vec{s}(\phi, \psi)|,$$

где e – вектор, все компоненты которого равны 1, то есть вектор фазовых задержек для $\phi = \psi = 0$.

Подход, основанный на минимизации функционала g , позволяет контролировать баланс между точностью и однозначностью оценки углов, причём для каждого из углов в отдельности.

Для оптимизации данных функционалов был использован предложенный в данной работе метод глобальной оптимизации на основе ТТ-разложения.

На рисунках 1 и 3 приведены полученные в результате оптимизации функционалов f и g соответственно расположения антенн для конфигурации из 3 передающих и 4 принимающих антенн. На рисунках 2 и 4 приведены соответствующие им диаграммы направленности радаров.

Отметим, что использование функционала g позволяет (за счёт выбора ϕ_0, ψ_0) регулировать точность каждого угла независимо. Так, в оптимизированной конфигурации 3×4 существенно снижена точность определения угла возвышения (который менее важен для автомобильных радаров), но повышена точность определения азимута и существенно улучшена однозначность определения углов.

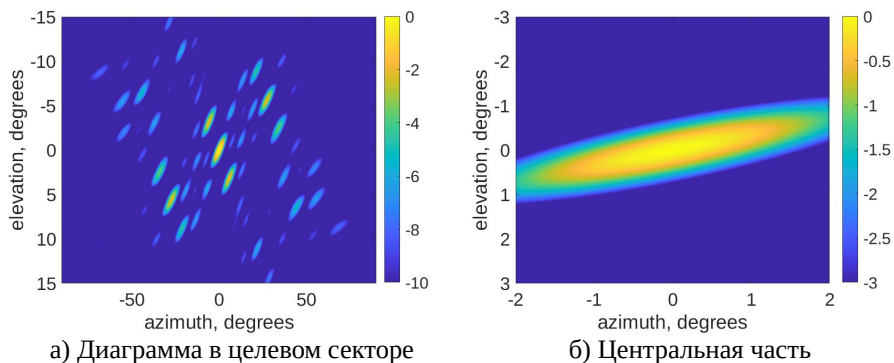


Рис. 2 — Диаграмма направленности оптимизированной по f конфигурации антенн 3×4

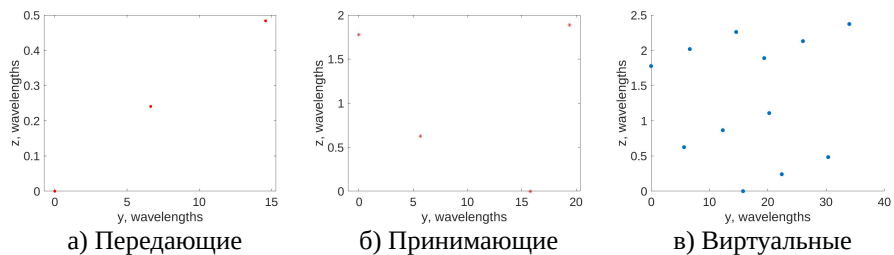


Рис. 3 — Оптимизированная по g конфигурация антенн 3×4

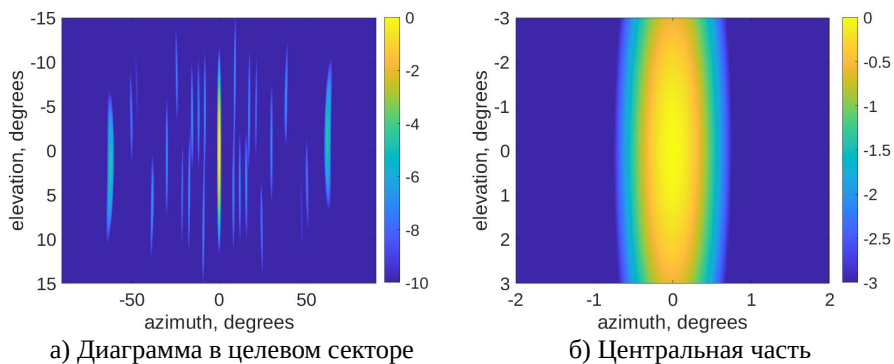


Рис. 4 — Диаграмма направленности оптимизированной по g конфигурации антенн 3×4

В **заклучении** приведены основные результаты работы.

Основные результаты работы

1. Разработан и реализован метод глобальной оптимизации на основе тензорных разложений.
2. Приведено частичное обоснование метода глобальной оптимизации на основе тензорных разложений.
3. ТТ-метод глобальной оптимизации применён к ряду прикладных задач, в которых он показал высокую эффективность.
4. Разработаны параллельные алгоритмы крестовой интерполяции.
5. Предложена стратегия адаптивного поиска ранга для ТТ-крестового метода.
6. Проведены численные эксперименты, подтверждающие высокую надёжность и эффективность реализованных методов.

Публикации автора по теме диссертации

1. *Желтков, Д. А.* Увеличение размерности в методе докинга на основе тензорных поездов / Д. А. Желтков, Е. Е. Тыртышников // Вычислительные методы и программирование. — 2013. — Т. 14. — С. 292—294.
2. TTDock: метод докинга на основе тензорных поездов / Д. А. Желтков [и др.] // Вычислительные методы и программирование. — 2013. — Т. 14. — С. 279—291.
3. *Желтков, Д. А.* Параллельная реализация матричного крестового метода / Д. А. Желтков, Е. Е. Тыртышников // Вычислительные методы и программирование. — 2015. — Т. 16, № 3. — С. 369—375.
4. Evaluation of the docking algorithm based on tensor train global optimization / I. V. Oferkin [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Математическое моделирование и программирование. — 2015. — Т. 8, № 4.
5. *Zheltkova, V. V.* Modelling HIV infection: model identification and global sensitivity analysis / V. V. Zheltkova, D. A. Zheltkov, G. A. Bocharov // Matematicheskaya Biologiya i Bioinformatika. — 2019. — Т. 14, № 1. — С. 19—33.
6. Tensor train global optimization: Application to docking in the configuration space with a large number of dimensions / A. V. Sulimov [и др.] // Russian Supercomputing Days. — Springer. 2017. — С. 151—167.
7. Docking of oligopeptides / A. Sulimov [и др.] // Russian Chemical Bulletin. — 2019. — Т. 68, № 9. — С. 1780—1786.
8. *Zheltkov, D.* Global optimization based on TT-decomposition / D. Zheltkov, E. Tyrtyshnikov // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2020. — Т. 35, № 4. — С. 247—261.

9. Fast and accurate finite-difference method solving multicomponent Smoluchowski coagulation equation with source and sink terms / A. P. Smirnov [и др.] // *Procedia Computer Science*. — 2016. — Т. 80. — С. 2141—2146.
10. Tensor train versus Monte Carlo for the multicomponent Smoluchowski coagulation equation / S. A. Matveev [и др.] // *Journal of Computational Physics*. — 2016. — Т. 316. — С. 164—179.
11. Evaluation of the novel algorithm of flexible ligand docking with moveable target-protein atoms / A. V. Sulimov [и др.] // *Computational and structural biotechnology journal*. — 2017. — Т. 15. — С. 275—285.
12. Tensor based approach to the numerical treatment of the parameter estimation problems in mathematical immunology / V. V. Zheltkova [и др.] // *Journal of Inverse and Ill-posed Problems*. — 2018. — Т. 26, № 1. — С. 51—66.
13. *Stefonishin, D. A. Tensors in modelling multi-particle interactions / D. A. Stefonishin, S. A. Matveev, D. A. Zheltkov // International Conference on Large-Scale Scientific Computing. — Springer. 2019. — С. 173—180.*
14. *Zheltkov, D. A. Global Optimization Algorithms Using Tensor Trains / D. A. Zheltkov, A. Osinsky // International Conference on Large-Scale Scientific Computing. — Springer. 2019. — С. 197—202.*
15. Application of the global optimization methods for solving the parameter estimation problem in mathematical immunology / V. V. Zheltkova [и др.] // *International Conference on Large-Scale Scientific Computing. — Springer. 2019. — С. 203—209.*
16. Supercomputer docking with a large number of degrees of freedom / A. Sulimov [и др.] // *SAR and QSAR in Environmental Research*. — 2019. — Т. 30, № 10. — С. 733—749.
17. *Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. TTDock / Д. А. Желтков [и др.] ; ИВМ РАН. — № 2013613257 ; заявл. 17.06.2013 ; опубл. 17.06.2013, 2013613257 (Рос. Федерация).*

Желтков Дмитрий Александрович

Методы аппроксимации и оптимизации на основе тензорных поездов и их приложения

Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. физ.-мат. наук

Подписано в печать ____ . ____ . ____ . Заказ № _____

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.

Типография _____