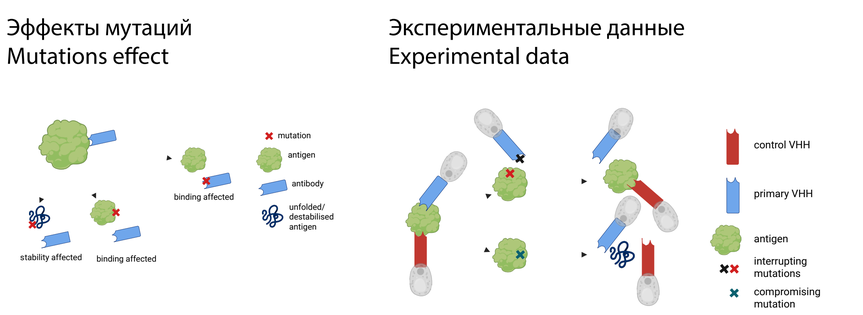
Foundational protein deep learning models have limited ability to predict the effect of mutations on binding and stability of proteins

Фундаментальные модели глубокого обучения для белков обладают ограниченными возможностями в прогнозировании влияния мутаций на связывание и стабильность белков

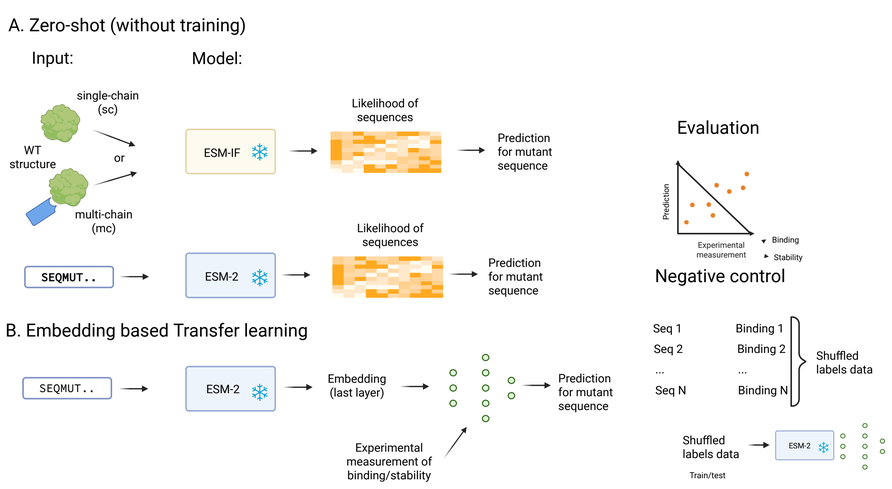
INTRODUCTION



Взаимодействие антиген-антитело является ключевым для работы адаптивной иммунной системы. Различные мутации обоих компонентов иммунного взаимодействия могут по-разному менять его.
В данной работе мы исследовали применимость фундаментальных белковых моделей машинного обучения (ESM-IF, ESM-2, DASM) для предсказания эффектов мутаций на силу связывания и стабильность антител (VHH) и антигенов. Развитие и улучшение этих моделей могут открыть большие перспективы в молекулярной иммунологии и инженерии.

Antigen-antibody interactions are crucial for the functioning of the adaptive immune system. Mutations in both components of this immune interaction can alter it in different ways.
In this study, we investigated the applicability of foundational protein machine learning models (ESM-IF, ESM-2, DASM) to predicting the effects of mutations on the binding strength and stability of antibodies (VHH) and antigens. Developing and improving these models may open up significant opportunities in molecular immunology and engineering.

METHODS



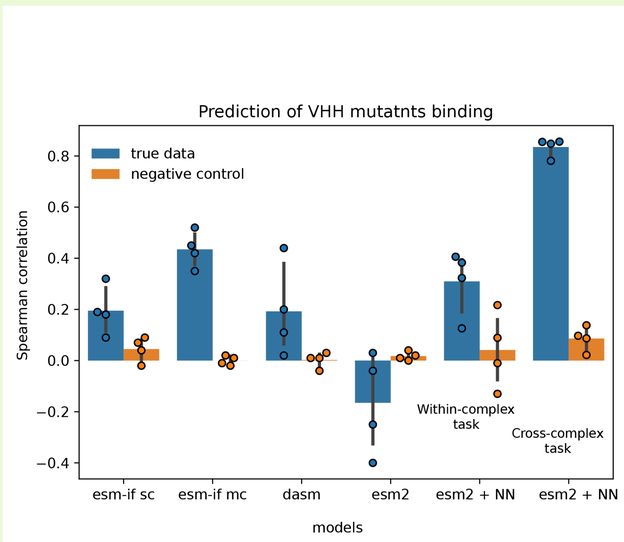
Модели: ESM2, ESM-IF, DASM (только для VHH)
- без обучения
- с добавлением нейронной сети, дообученной на экспериментальных данных. Архитектура сети: 2 слоя (64, 32)

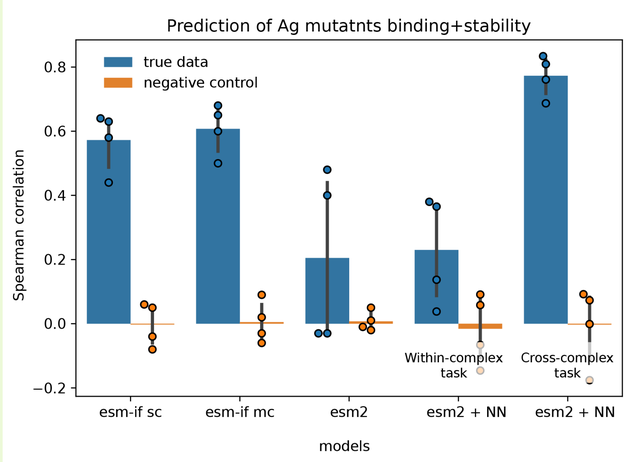
Схема трансферного обучения:
- обучение на одном комплексе и тестирование на новых мутациях в том же комплексе (*within-complex*)
- обучение на трёх комплексах и тестирование на новом комплексе (*cross-complex*)

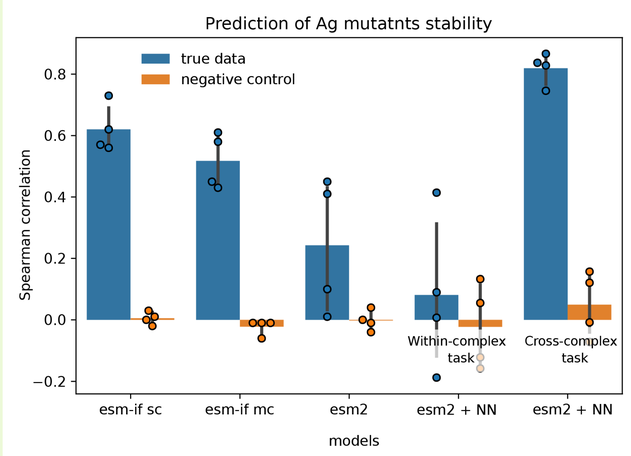
Models: ESM-2, ESM-IF, DASM (VHH only)
- Without training
- With an additional neural network trained on experimental data. Network architecture: 2 layers (64, 32)

Transfer-learning setup:
- Training on one complex and testing on unseen mutations within the same complex (*within-complex*)
- Training on three complexes and testing on one unseen complex (*cross-complex*)

RESULTS







На основе всех результатов для улучшения машинным обучением была выбрана модель ESM-2, так как во время всех испытаний она показывала наименьшие значения и лучше всего соответствовала формату доступных данных для тренировки.

ESM-IF без дообучения превосходит другие модели в предсказании эффектов мутаций на связывание
Использование структуры комплекса антитело-антиген улучшает предсказание ESM-IF (ESM-IF mc)
ESM-2 без дообучения показывает наименьшую точность
Дообученный ESM-2 хорошо предсказывает новые мутации в комплексах, использованных при обучении (within-complex), но хуже обобщается на новые комплексы (cross-complex)
ESM-IF лучше предсказывает связывание, чем стабильность антигена (ANOVA p-value 0.0205)
Модель ESM-2 увеличивает свою способность предсказания на бОльшую величину для VHH, чем антигенов (связывание + стабильность)
В результате тренировки модель ESM-2 уменьшает свою способность к предсказанию стабильности антигенов

ESM-IF outperforms other models in predicting the effects of mutations in zero-shot setting
Using the antibody–antigen complex structure improves ESM-IF predictions (ESM-IF mc)
ESM-2 shows the lowest performance in zero-shot setting
An additional neural network trained on ESM-2 embeddings accurately predicts new mutations within training complexes (within-complex), but generalizes less well to new complexes (cross-complex)
ESM-2 model increases its prediction power by a greater amount for VHHs than for antigens (binding + stability)
As a result of transfer learning, ESM-2 model decreases its ability to predict antigen stability

CONCLUSION

Фундаментальные белковые модели пока слабо предсказывают эффект мутаций на связывание и стабильность
При трансферном обучении улучшение наблюдается только для частично известных моделью белков, но улучшкние предсказания на новыех комплексах не происходит
Модели специализированы по-разному: одни лучше предсказывают связывание, чем стабильность, у других разницы нет

Current protein foundation models show limited ability to predict the effects of mutations on binding and stability
During transfer learning we observe improved performance only for partially seen proteins, with no generalization to unseen complexes
Model suitability is task-dependent: some predict binding better than stability, while others show no difference

School of molecular and theoretical biology

Sabancı Üniversitesi

UNIVERSITY OF OSLO

Created with BioRender Poster Builder