Оценка качества прогнозирования структуры белка с использованием графовых свёрточных нейронных сетей

Северилов Павел

Московский физико-технический институт
Факультет управления и прикладной математики
Кафедра интеллектуальных систем

Научный руководитель д.ф.-м.н. В. В. Стрижов

Москва,
2020 г.

Анализ спектра графовых свёрток

Проблема

Последовательность аминокислот сворачивается в нативную структуру белка. Моделируется структура, в которую произойдет сворачивание. Вычислительно дорого определить качество смоделированной структуры по отношению к нативной.

Задача оценки качества структуры (Quality Assessment)

На основе данных о смоделированной структуре построить регрессию на значение качества структуры. Для решения задачи проводятся соревнования CASP.

Предлагается

Методами спектральной теории графов проанализировать спектр графовой свёртки. Применить графовые свёрточные нейронные сети к задаче Quality Assessment.

Литература

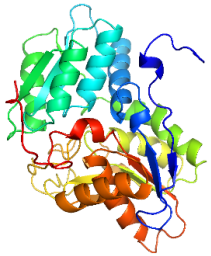
Работы по графовым свёрточным нейронным сетям

- *Kipf T. N., Welling M.* Semi-Supervised Classification with Graph Convolutional Networks // Proceedings of the 5th International Conference on Learning Representations, 2017
- *Wu Z., Pan S., Chen F., Long G., Zhang C., Yu P. S.* A Comprehensive Survey on Graph Neural Networks // IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, 2020

Работы по Quality Assessment

- *Derevyanko G., Grudinin S., Bengio Y., Lamoureux G.* Deep convolutional networks for quality assessment of protein folds // Bioinformatics (Oxford, England), 2018
- *Pagès G., Charmettant B., Grudinin S.* Protein model quality assessment using 3D oriented convolutional neural networks // Bioinformatics (Oxford, England), 2019

Оценка качества смоделированной структуры белка

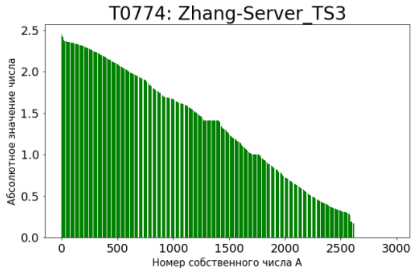


Нативная структура

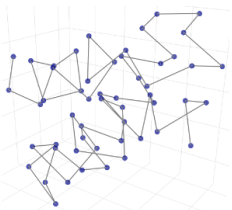
Истинный CAD-score $\mathbf{y}$

$\|\hat{\mathbf{y}} - \mathbf{y}\|_2^2 \to \min$

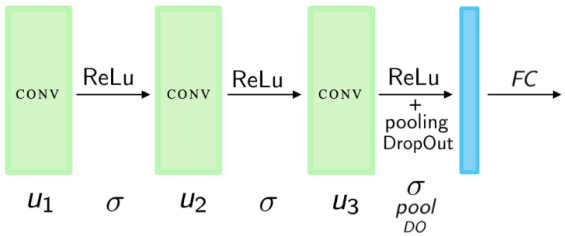
Смоделированная структура .pdb



Спектральный анализ $\mathbf{A}$



Матрица смежности $\mathbf{A}$, Матрица координат атомов $\mathbf{X}$



Спрогнозированный CAD-score $\hat{\mathbf{y}}$

$$\mathbf{U}_k = \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}}\tilde{\mathbf{A}}\tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}}\mathbf{X}\mathbf{W}$$

Общая схема эксперимента

Постановка задачи регрессии CAD-score

- Дана выборка

$$\mathfrak{D} = \{\mathbf{x}_i, y_i\}_{i=1}^{m},$$

где $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^{n_i \times 3}$ – молекулы, каждая из которых описана множеством 3-мерных координат всех ее n_i атомов, $y_i \in \mathbb{R}$ – оценка близости смоделированной и нативной структуры белка $\mathrm{CAD}_{\mathrm{score}}$.

- Рассмотривается множество графовых свёрточных нейронных сетей

$$\{\mathbf{f}_k : (\mathbf{w}, \mathbf{X}) \to \hat{\mathbf{y}} \mid k \in \mathfrak{K}\},$$

где $\mathbf{w} \in \mathbb{W}$ – параметры модели, $\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{f}(\mathbf{X}, \mathbf{w}) \in \mathbb{R}^m, \mathbf{X} = \bigcup_{i=1}^{m} \mathbf{x}_i$.

- Функция ошибки

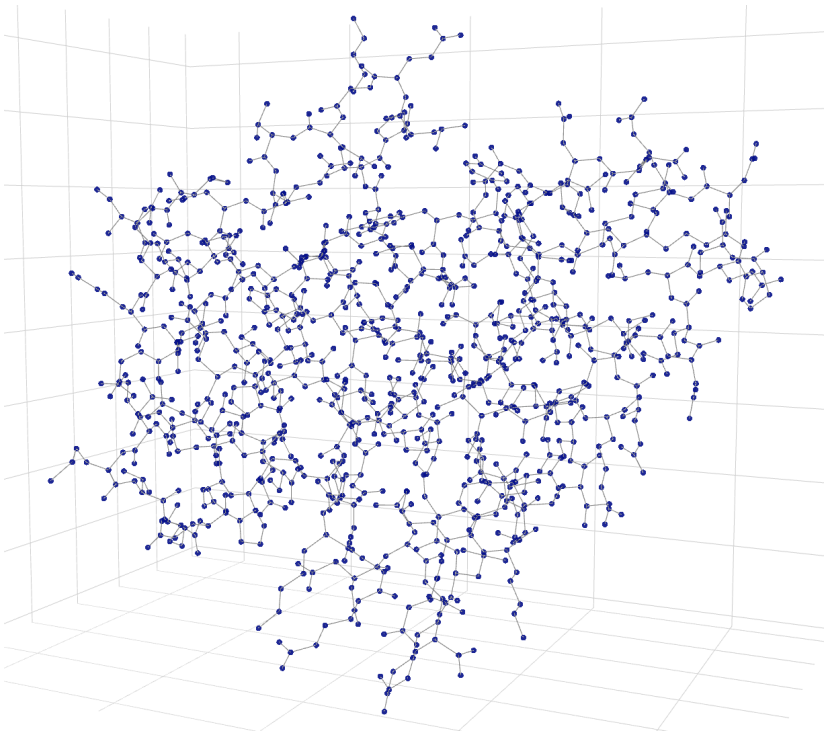
$$\mathfrak{L}(\mathbf{y}, \mathbf{X}, \mathbf{w}) = \|\hat{\mathbf{y}} - \mathbf{y}\|_2^2 .$$

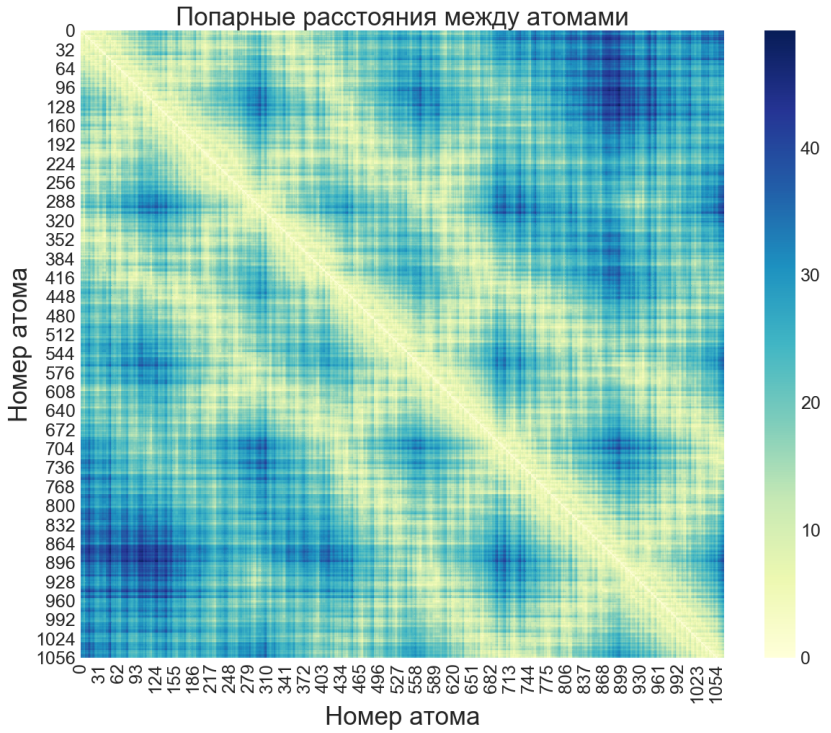
- Решается задача оптимизации:

$$\mathbf{w}^* = \underset{\mathbf{w} \in \mathbb{W}}{\operatorname{argmin}} \big(\mathfrak{L}(\mathbf{w})\big).$$

Матрицы смежности графов молекул

Наличие связи между атомами молекулы вычисляется согласно химическим законам.





Трехмерное представление с помощью координат **X** и полученной матрицы смежности **A** и попарные расстояния между атомами модели BAKER-ROSETTASERVER_TS3 для нативной структуры T0870 из набора данных CASP12

Графовые свёртки

Графовый Лапласиан

Матрица $\mathbf{L} = \mathbf{I}_n - \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}}\mathbf{A}\mathbf{D}^{-\frac{1}{2}}$, где $\mathbf{A}$ – матрица смежности графа $\mathbf{G}$, $\mathbf{D}$ – диагональная матрица степеней вершин, $\mathbf{D}_{ii} = \sum_j (\mathbf{A}_{ij})$.

Спектральное разложение

$\mathbf{L} = \mathbf{U}\mathbf{\Lambda}\mathbf{U}^{\mathsf{T}}$, где $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ – матрица собственных векторов, $\mathbf{\Lambda} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ – диагональная матрица собственных значений.

Графовое преобразование Фурье

для вектора признаков всех вершин $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ задается

$$\mathscr{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{U}^{\mathsf{T}}\mathbf{x} \equiv \hat{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n,$$

обратное графовое пребразование Фурье: $\mathscr{F}^{-1}(\hat{\mathbf{x}}) = \mathbf{U}\hat{\mathbf{x}}$.

Графовые свёртки

Теорема о свёртках

Преобразование Фурье свёртки двух сигналов является покомпонентным произведением их преобразований Фурье, т.е.

$$\mathscr{F}(\mathbf{f} * \mathbf{g}) = \mathscr{F}(\mathbf{f}) \odot \mathscr{F}(\mathbf{g}).$$

Применяя теорему, определяем спектральную свёртку на графах для сигнала $\mathbf{x}$ и фильтра $\mathbf{g} \in \mathbb{R}^n$ как

$$\mathbf{x} * \mathbf{g} = \mathscr{F}^{-1}(\mathscr{F}(\mathbf{x}) \odot \mathscr{F}(\mathbf{g})) = \mathbf{U}\left(\mathbf{U}^{\mathsf{T}}\mathbf{x} \odot \mathbf{U}^{\mathsf{T}}\mathbf{g}\right) = \mathbf{U}\mathbf{g}_\theta\mathbf{U}^{\mathsf{T}}\mathbf{x},$$

где $\mathbf{g}_\theta = diag\left(\mathbf{U}^{\mathsf{T}}\mathbf{g}\right)$ – спектральные коэффициенты фильтра. Аппроксимируя $\mathbf{g}_\theta$ с помощью полиномов Чебышёва $\mathbf{T}_k(\mathbf{x})$, получаем

$$\boxed{\mathbf{x} * \mathbf{g} = \sum_{k=0}^{K} \theta_k \mathbf{T}_k(\tilde{\mathbf{L}})\mathbf{x}},$$

где

$\tilde{\mathbf{L}} = 2\frac{\mathbf{L}}{\lambda_{\mathbf{max}}} - \mathbf{I}_n, \mathbf{T}_k(\mathbf{x}) = 2\mathbf{x}\mathbf{T}_{k-1}(\mathbf{x}) - \mathbf{T}_{k-2}(\mathbf{x}), \mathbf{T}_0(\mathbf{x}) = 1, \mathbf{T}_1(\mathbf{x}) = \mathbf{x}.$

Свёрточный слой

Приняв $\lambda_{\max} \approx 2$, $K = 1$ и $\theta = \tilde{\theta}_0 = -\tilde{\theta}_1$, получаем

$$\mathbf{x} * \mathbf{g} \approx \tilde{\theta}_0 \mathbf{x} + \tilde{\theta}_1 (\mathbf{L} - \mathbf{I}_n)\mathbf{x} = \tilde{\theta}_0 \mathbf{x} - \tilde{\theta}_1 \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{A} \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{x} = \theta \left(\mathbf{I}_n + \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{A} \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \right) \mathbf{x}.$$

Трюк перенормировки: $\tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{A} + \mathbf{I}_n$, $\tilde{\mathbf{D}}_{ii} = \sum_j \tilde{\mathbf{A}}_{ij}$.

$$\boxed{\mathbf{U} = \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}} \tilde{\mathbf{A}} \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X} \mathbf{W}}$$

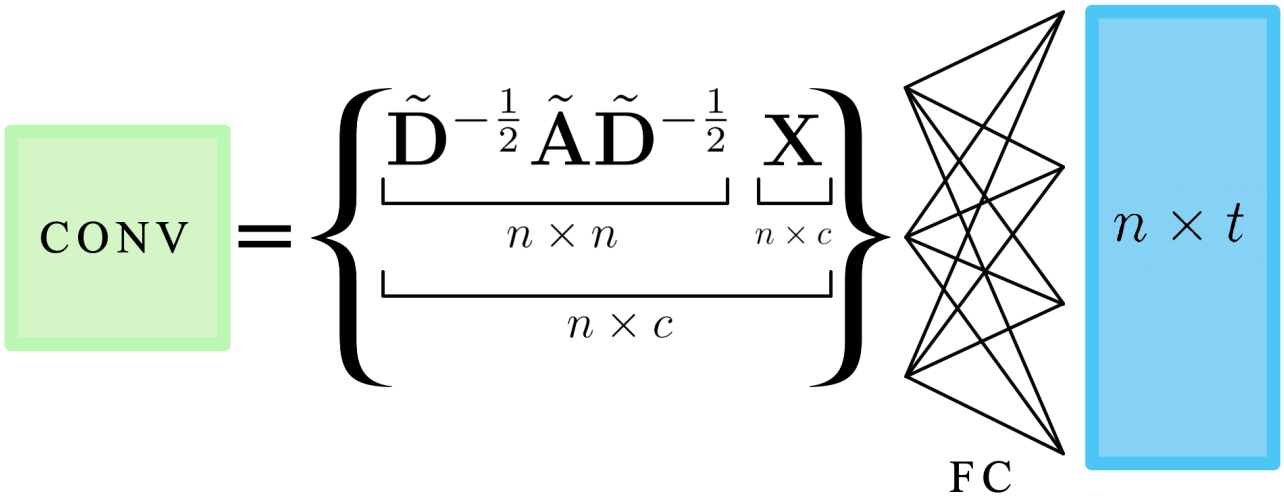
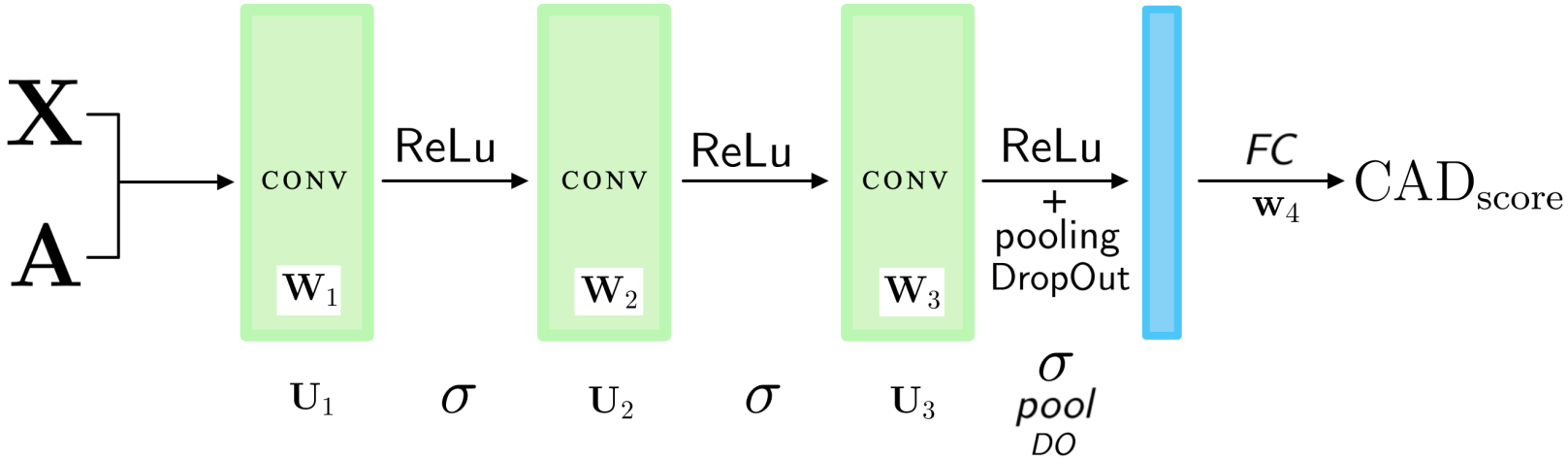


Схема свёртки графа с матрицей **X**, t – число фильтров в свёртке, FC – полносвязный слой. Синий прямоугольник – выходная матрица

Модель нейронной сети



Структура графовой свёрточной нейронной сети, использованной в данной работе

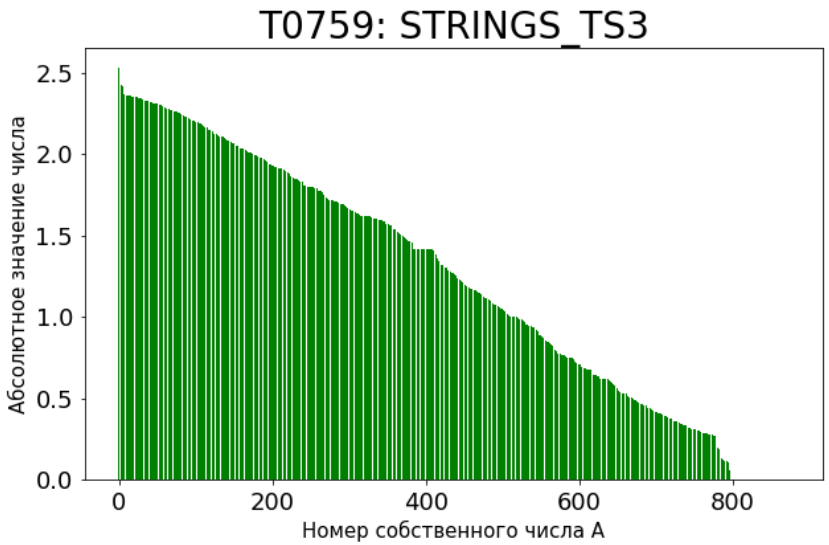
Преобразование $f : \mathbf{X} \to \mathrm{CAD}_{\mathrm{score}}$ полученной нейросети

$$f = \langle \mathbf{w}_4, \mathrm{DO} \circ \mathrm{pool} \circ \sigma\left(\mathbf{U}_3\right) \circ \sigma\left(\mathbf{U}_2\right) \circ \sigma\left(\mathbf{U}_1\right) \rangle,$$

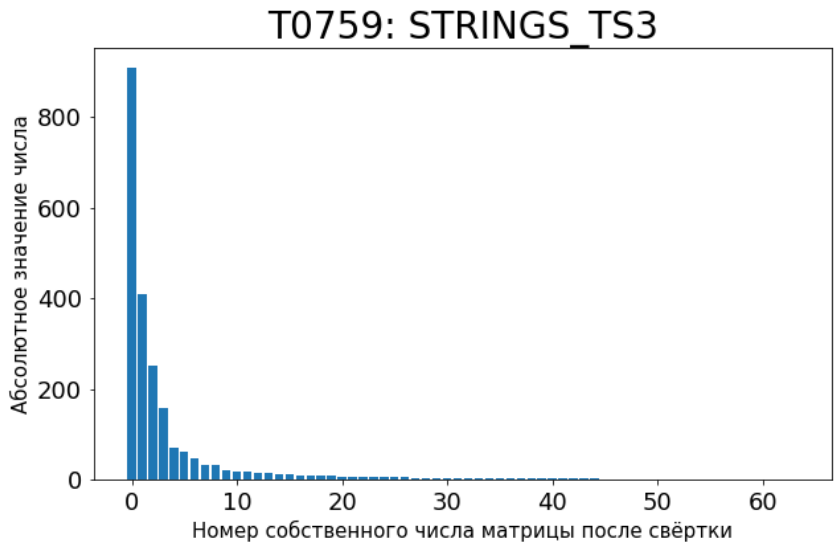
где $\mathbf{U}_k = \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}} \tilde{\mathbf{A}} \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{X} \mathbf{W}_k$, DO – дропаут, pool – максимум по всем узлам графа.

Собственные числа матриц $\mathbf{A}, \mathbf{U}_k$

Для примера взята смоделированная структура STRINGS_TS3 для нативной T0759. Здесь $\mathbf{U}_k$ – матрица после прохождения свёртки.



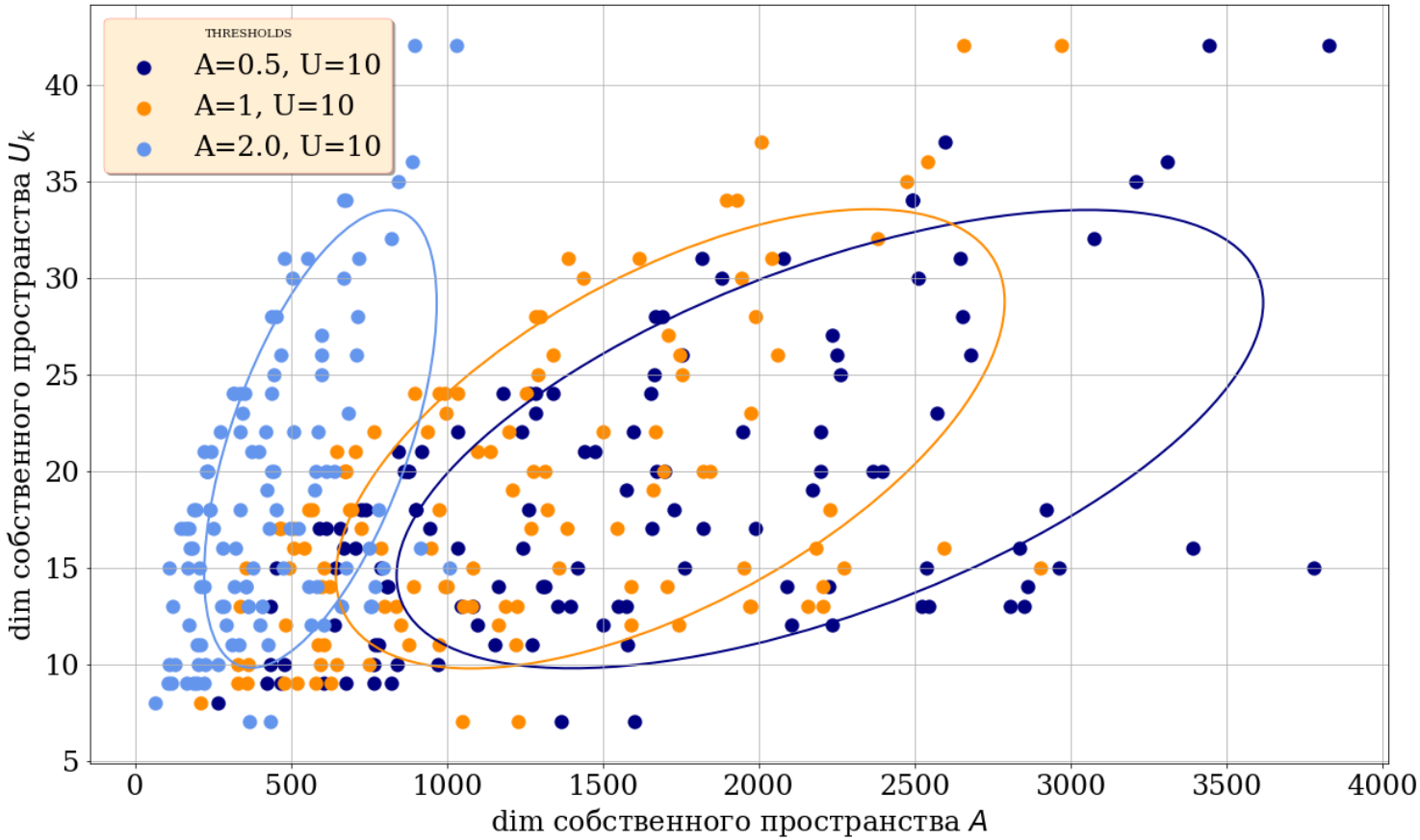
Собственные числа матрицы $\mathbf{A}$



Собственные числа матрицы $\mathbf{U}_k$

Собственное пространство матриц смежности $\mathbf{A}, \mathbf{U}_k$

Количество собственных чисел матриц $\mathbf{A}, \mathbf{U}_k$, превосходящих порог. Рассмотрены разные значения порогов A, U, соответствующих собственным числам до и после прохождения свёртки.



Вычислительный эксперимент

Наборы данных

Набор	Нативные структуры	Модели структур	Разбиение
CASP 9	117	35963	Train, Validation
CASP 10	103	15450	
CASP 11	84	12291	
CASP 12	37	5501	Test

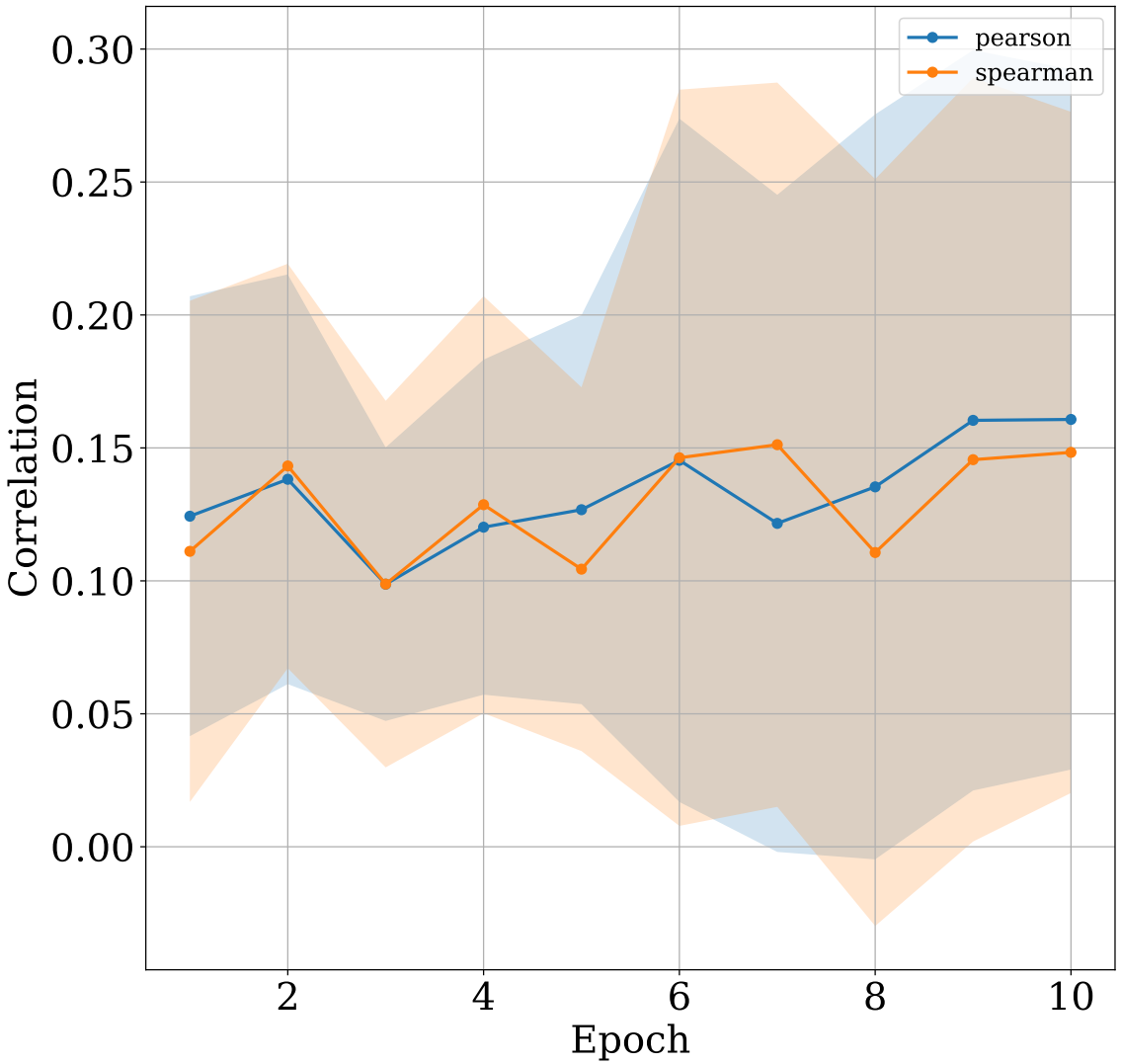
При обучении нейросети анализируются усредненные по T нативным структурам коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена

$$R = R(\mathbf{y}, \hat{\mathbf{y}}) = \frac{1}{T}\sum_{i=1}^{T} R_i^{\text{target}} = \frac{1}{T}\sum_{i=1}^{T} \text{PEARSON}(\mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{y}}_i)$$

$$\rho = \rho(\mathbf{y}, \hat{\mathbf{y}}) = \frac{1}{T}\sum_{i=1}^{T} \rho_i^{\text{target}} = \frac{1}{T}\sum_{i=1}^{T} \text{SPEARMAN}(\mathbf{y}_i, \hat{\mathbf{y}}_i)$$

Результаты обучения на 10 эпохах

Графики корреляций Пирсона и Спирмена стабилизируются



Сравнение с существующими методами Quality Assessment

Модель	Spearmann ρ	Pearson R
ProQ3D	0.801	0.750
VoroMQA	0.803	0.766
SBROD	0.685	0.762
Ornate	**0.828**	**0.781**
SpectralQA (данная работа)	0.746	0.647

Сравнение корреляции Пирсона и Спирмена существующих современных алгоритмов с моделью SpectralQA на данных CASP12

Выносится на защиту

Полученные результаты

- Предложено решение задачи Quality Assessment с использованием графовых сверток
- Проведен анализ графовых свёрток на задаче Quality Assessment
- Полученная модель дает качество, сравнимое с качеством альтернативных моделей

Дальнейшие исследования

- Использовать другие существующие улучшения спектральных свёрток (CayleyNet, Adaptive Graph Convolution Network)
- Учесть дополнительные химические свойства атомов
- Учесть в матрице смежности расстояния между атомами

К публикации

Северилов П.А., Стрижов В.В. Оценка качества прогнозирования структуры белка с использованием графовых свёрточных нейронных сетей // Computational and Applied Mathematics, 2020