

Geradores de homologia persistente e aplicações

Carlos Ronchi

Marcio Gameiro

13 de Novembro de 2019

Universidade de São Paulo

Introdução à homologia persistente

Módulos de persistência

Geradores ótimos

Desenvolvimento computacional de proteínas

Experimentos - Rocklin

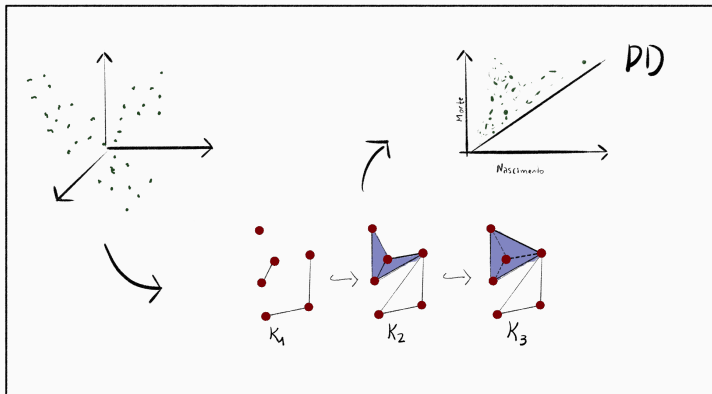
Experimentos - Sagar

Conclusão

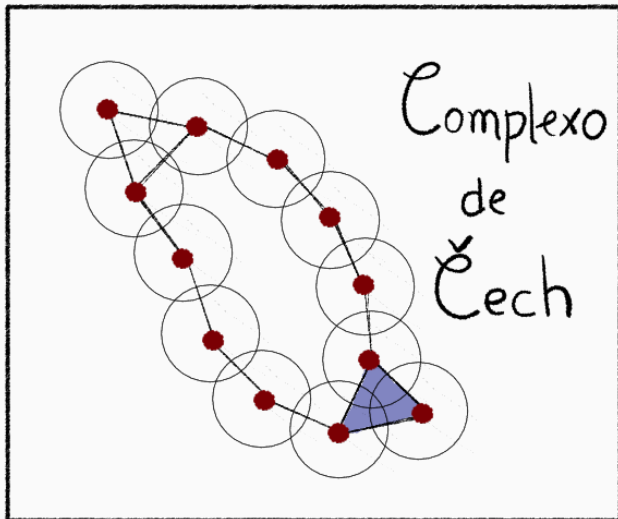
Referências

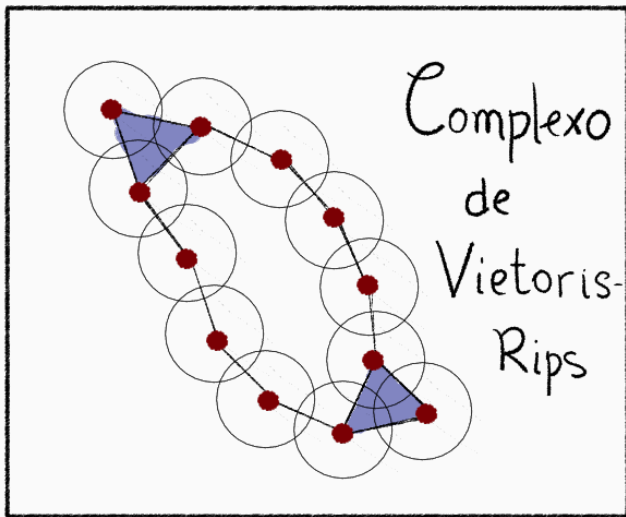
Introdução à homologia persistente

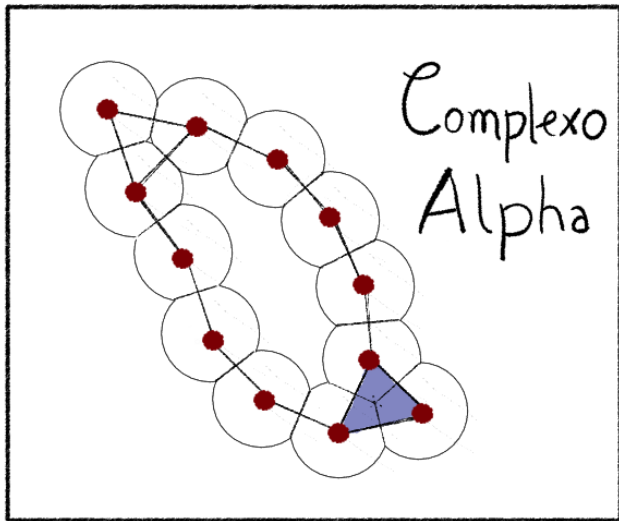
Primeiros Passos



Tipos de complexos







Seja $r > 0$ fixado, então

- $C^r(X) \subset V^r(X) \subset C^{2r}(X)$
- $A^r(X) \subset C^r(X)$

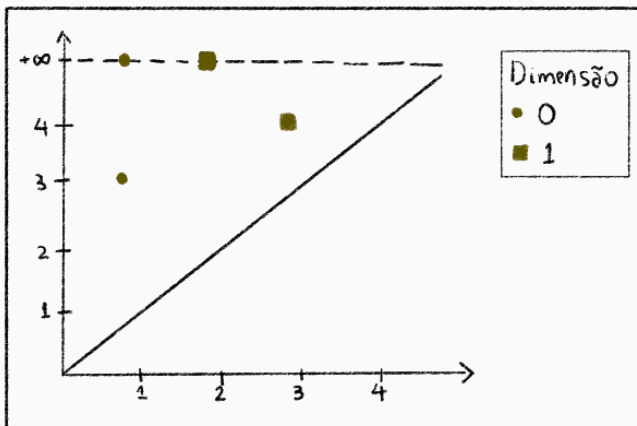
Para um complexo simplicial K fixado, definimos sua filtração como

$$K_1 \subset K_2 \subset \cdots \subset K_n = K,$$

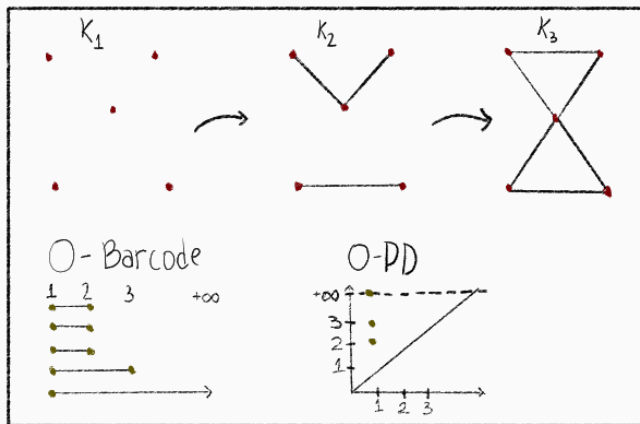
em que K_i é um complexo simplicial, para todo $i \in \{1, \dots, n\}$.

$$\text{Filtração} \rightarrow (H_m(K_1) \rightarrow H_m(K_2) \rightarrow \cdots \rightarrow H_m(K_n))$$

Diagrama de persistência



Exemplo



Módulos de persistência

Como podemos formalizar esse processo e garantir a existência do diagrama de persistência?

- Seja $T = \mathbb{R}$ um poset e $(V_t)_{t \in T}$ uma sequência de espaços vetoriais
- Sejam $v_t^s: V_s \rightarrow V_t$, $s, t \in T$ tais que

$$v_r^t \circ v_t^s = v_r^s.$$

Seja $J \subset T$ um intervalo, o módulo intervalar $\mathfrak{I} = \mathbf{k}^J$ é o \mathbf{T} -módulo de persistência com os espaços vetoriais

$$I_t = \begin{cases} \mathbf{k} & \text{se } t \in J \\ 0 & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

e as aplicações lineares

$$I_t^s = \begin{cases} id & \text{se } s, t \in J \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Sob quais condições temos que o módulo de persistência é decomponível?

Teorema

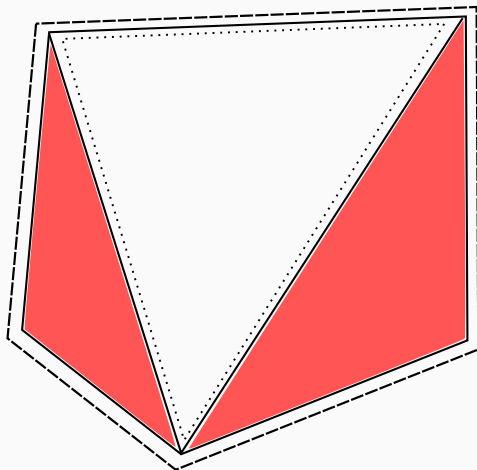
(Gabriel, Auslander, Ringel-Tachikawa, Webb, Crawley-Boevey) Seja \mathfrak{V} um módulo de persistência sobre $\mathbf{T} \subset \mathbb{R}$. Então \mathfrak{V} pode ser decomposto como uma soma direta de módulos intervalares sob as seguintes condições:

- *\mathbf{T} é um conjunto finito;*
- *cada V_t é um espaço vetorial de dimensão finita.*

Por outro lado, existe um módulo de persistência sob \mathbb{Z} que não admite uma decomposição intervalar.

Geradores ótimos

Quando os ciclos são ótimos?



Obtenção dos ciclos ótimos

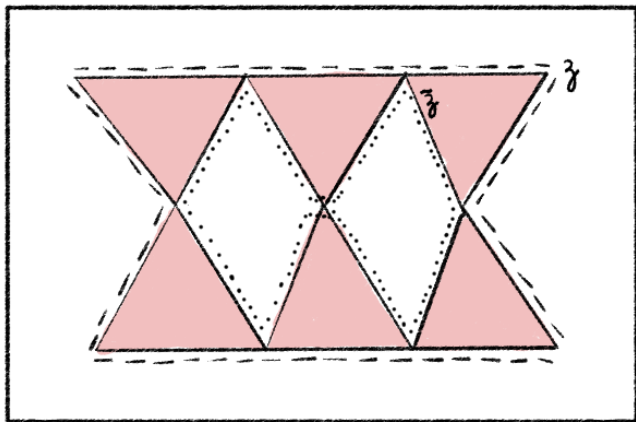
1: **procedimento** OPTIMIZE_CYCLE($z_j = g_j$)

2: Encontre uma solução ótima \tilde{z}_j para

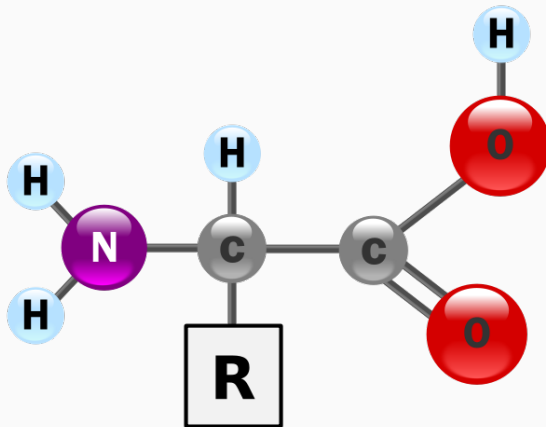
$$\begin{array}{ll} \text{minimize} & \|x\|_1 \\ \text{sujeito a} & \left\{ \begin{array}{l} x + By + \sum_{i \in \mathcal{L}_q(j), i < j} a_i \tilde{z}_i = z_j \end{array} \right. \end{array}$$

3: **retorna** \tilde{z}_j

4: **fim procedimento**

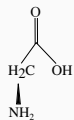


Desenvolvimento computacional de proteínas

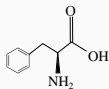


Fonte: Wikimedia Commons

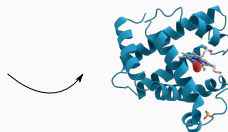
Enovelamento



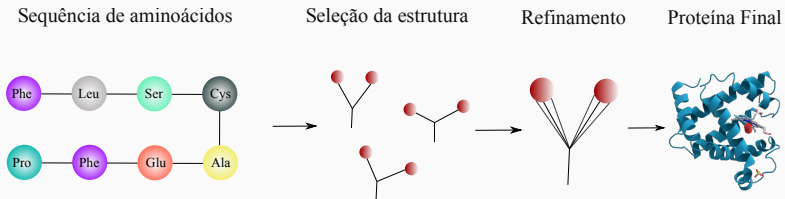
Glycine



Phenylalanine

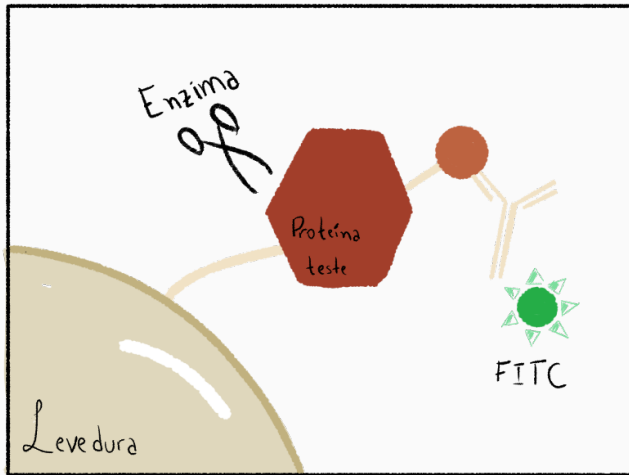


Proteínas simuladas

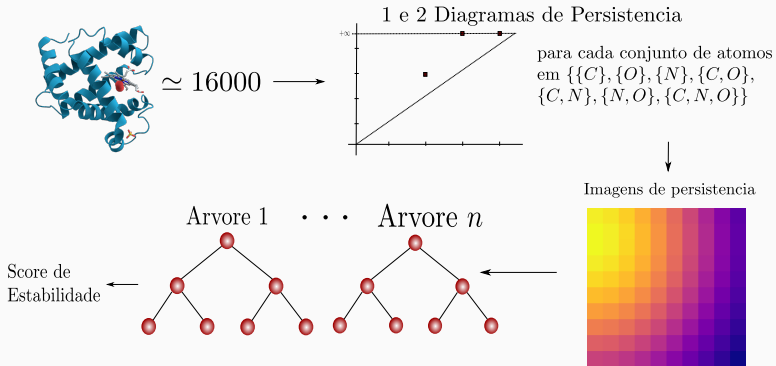


Experimentos - Rocklin

Estabilidade da proteína



Modelo	RMSE	Erro percentual (%)
Random Forest	0,419	11,381



Modelo	RMSE	Erro Percentual (%)
Regressão linear	0,5046	13,69
Random Forest I	0,4877	13,24
Random Forest II	0,4874	13,23
GBoost ótimo	0,4770	12,95
Modelo Rocklin ¹	0,419	11,381

Tabela 1: Variância: 0,7, Grid: 5x4.

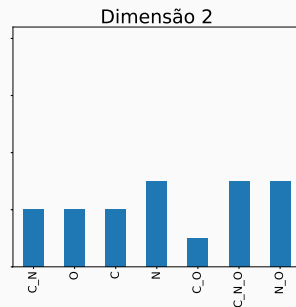
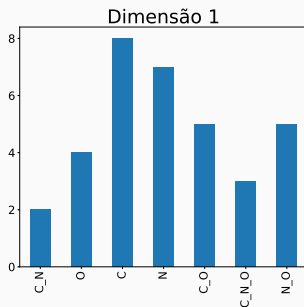
¹Science 14 Jul 2017:
Vol. 357, Issue 6347, pp. 168-175
DOI: 10.1126/science.aan0693



Figura 1: Dimensão 1



Figura 2: Dimensão 2



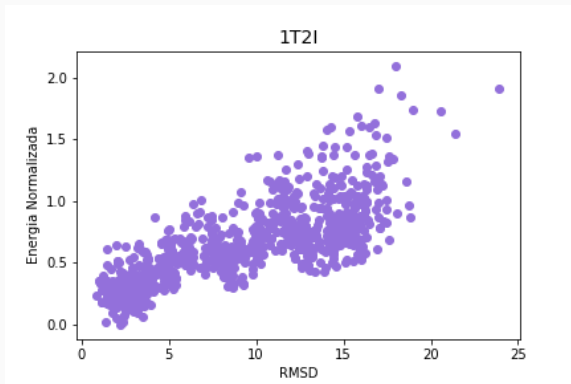
Experimentos - Sagar

Rosetta

- gera proteínas
- minimiza função de energia

fa_dun, fa_elec, fa_intra_rep, hbond_sc,
fa_rep, fa_sol, hbond_bb_sc, hbond_lr_bb,
hbond_sr_bb, omega, p_aa_pp, pro_close, rama.

Ranking de Energia



$$E_{i(norm)} = \frac{E_i - E_{\min}}{E_{95th} - E_{5th}},$$

Tabela 2: Rank mostrando as top 5 decoys dos experimentos com a proteína 1T2I.

Rank	Energia Normalizada	RMSD
1	0.000	2.233
2	0.023	1.37
3	0.025	2.395
4	0.057	2.004
5	0.061	2.356

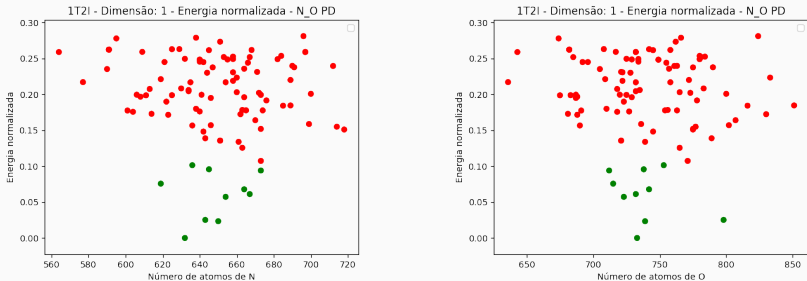


Figura 3: Soma dos átomos de nitrogênio (esquerda) e oxigênio (direita) que compõe os ciclos do 1º diagrama de persistência das decoys da proteína 1T2I.

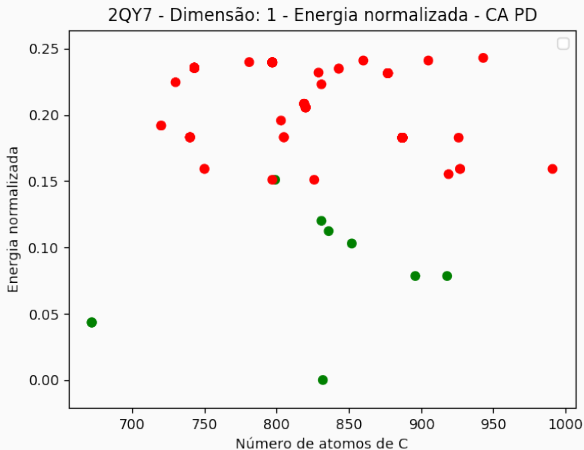


Figura 4: Soma dos átomos de carbono que compõem os ciclos do 1º diagrama de persistência das decoys da 2QY7.

Prevendo o RMSD

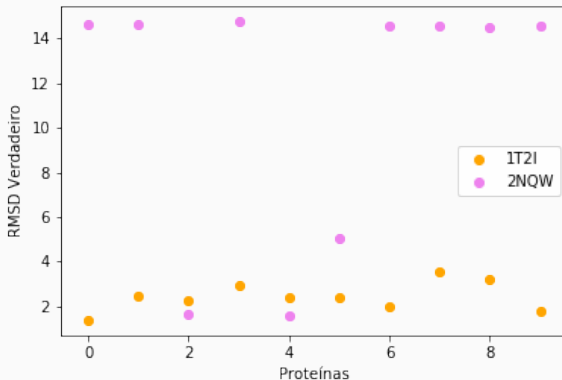


Figura 5: Valor do RMSD para cada decoy no top 10. Não existem falsos mínimos para a proteína 1T2I, enquanto isso existem 7 falsos mínimos para a proteína 2NQW.

Tabela 3: Melhores parâmetros para cada métrica para os regressores treinados nas imagens de persistência.

Métrica	Regressor	Pixel	Var.	Átomos ²	Score médio
R^2	Redes neurais	100	1,0	C	-5,780
MSE	Redes neurais	100	1,0	C	8,299
RMSE	Reg. lin c/ reg.	10	1,2	todo	2,599
Acur. Bin.	GBoost	10	0,6	N,O	0,657

²Átomos utilizados para calcular os diagramas de persistência. "todo"significa que todos os átomos menos os de hidrogênio foram usados para os PD's.

Tabela 4: Melhores regressores treinados com as propriedades das proteínas

Métrica	Regressor	Score médio
R^2	Random Forest II	-13,706
MSE	Random Forest II	10,113
RMSE	Random Forest II	2,707
Acurácia binária	Regressão lin. c/ reg.	0,586

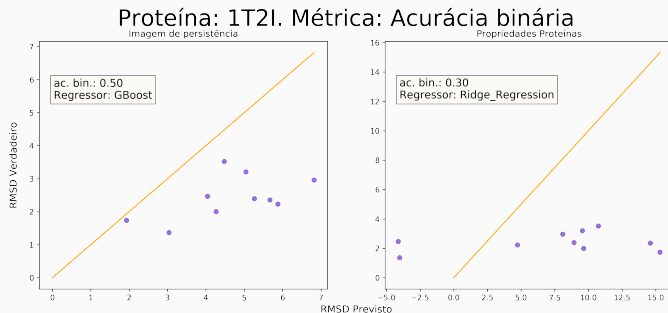


Figura 6: RMSD previsto x RMSD verdadeiro para o top 10 decoys da proteína 1T2I dados os regressores com a melhor acurácia binária no conjunto de validação. Na esquerda os valores para regressores treinados com PI's, já na esquerda com propriedades das proteínas.

Conclusão

- Análise topológica de dados é uma área flexível e que pode ser aplicada em proteínas;
- Muitas propriedades biológicas das proteínas podem ser detectadas pelos respectivos ciclos do diagrama de persistência.

- Marcio Gameiro

Agradecimentos

- Marcio Gameiro
- Konstantin Mischaikow
- Lun Zhang

Agradecimentos

- Marcio Gameiro
- Konstantin Mischaikow
- Lun Zhang
- Priscila Cavassin

Agradecimentos

- Marcio Gameiro
- Konstantin Mischaikow
- Lun Zhang
- Priscila Cavassin
- E a todos os amigos.

Referências

Referências

- [1] Zixuan Cang and Guo-Wei Wei. TopologyNet: Topology based deep convolutional and multi-task neural networks for biomolecular property predictions. *PLOS Computational Biology*, 13(7):e1005690, July 2017. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005690. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005690>.
- [2] Frédéric Chazal, Vin de Silva, Marc Glisse, and Steve Oudot. *The Structure and Stability of Persistence Modules*. Springer International Publishing, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-42545-0. URL <https://doi.org/10.1007/978-3-319-42545-0>.

- [3] Emerson G. Escolar and Yasuaki Hiraoka. Optimal cycles for persistent homology via linear programming. In *Optimization in the Real World*, pages 79–96. Springer Japan, sep 2015. doi: 10.1007/978-4-431-55420-2_5. URL https://doi.org/10.1007/978-4-431-55420-2_5.
- [4] Gabriel J. Rocklin, Tamuka M. Chidyausiku, Inna Goreshnik, Alex Ford, Scott Houlston, Alexander Lemak, Lauren Carter, Rashmi Ravichandran, Vikram K. Mulligan, Aaron Chevalier, Cheryl H. Arrowsmith, and David Baker. Global analysis of protein folding using massively parallel design, synthesis, and testing. *Science*, 357(6347): 168–175, jul 2017. doi: 10.1126/science.aan0693. URL <https://doi.org/10.1126/science.aan0693>.

- [5] Aliza Rubenstein, Kristin Blacklock, Hai Nguyen, David Case, and Sagar Khare. Systematic comparison of amber and rosetta energy functions for protein structure evaluation. 2018. doi: 10.26434/chemrxiv.5314828.v2.