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 фолдинг. Вычислительно дорого определеить качество смоделированной структуры по отношению к нативной.

Задача предсказания качества структуры (Quality Assessment)

Вычисляется численная мера сходства смоделированной и нативной структур белка. Необходимо построить на основе данных о смоделированной структуре регрессию на численное качество структуры. Для задачи проводятся соревнования CASP.

Предлагается

Проанализировать спектр графовой свёртки и применить к задаче Quality Assessment графовые свёрточные нейронные сети, основанные на спектральной теории графов.

Литература

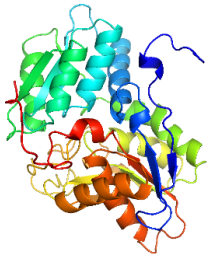
Работы по графовым свёрточным нейронным сетям

- *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
- *Baldassarre F., Menéndez Hurtado D., Elofsson A., Azizpour H.* GraphQA: Protein model quality assessment using graph convolutional network // Submitted to Bioinformatics, 2020

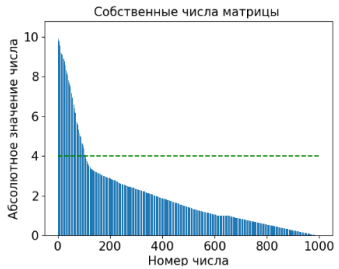
Общий слайд



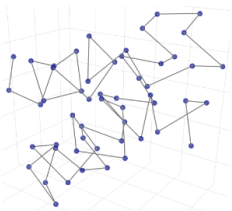
Смоделированная структура .pdb

Истинный CAD-score $\mathbf{y}$

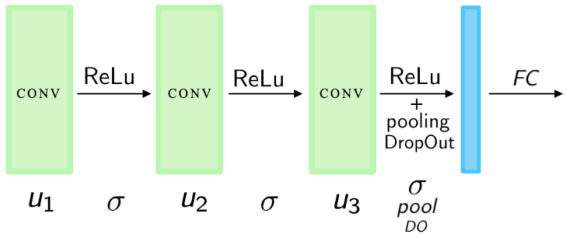
$$\|\hat{\mathbf{y}} - \mathbf{y}\|_2^2 \to \min$$



Спектральный анализ $\mathbf{A}$



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



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

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

Общая схема эксперимента

Постановка задачи регрессии

- 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 предсказанной и реальной структуры белка $\text{CAD}_{\text{score}}$.
- 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:
$$\mathbf{w}^* = \underset{\mathbf{w} \in \mathbb{W}}{\operatorname{argmin}} \big(\mathfrak{L}(\mathbf{w})\big)$$

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, спектральная свёртка на графах определяется 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:

$$\mathbf{I}_n + \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{A} \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}} \to \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}} \tilde{\mathbf{A}} \tilde{\mathbf{D}}^{-\frac{1}{2}}, \text{ где } \tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{A} + \mathbf{I}_n, \ \tilde{\mathbf{D}}_{ii} = \sum_j \tilde{\mathbf{A}}_{ij}.$$

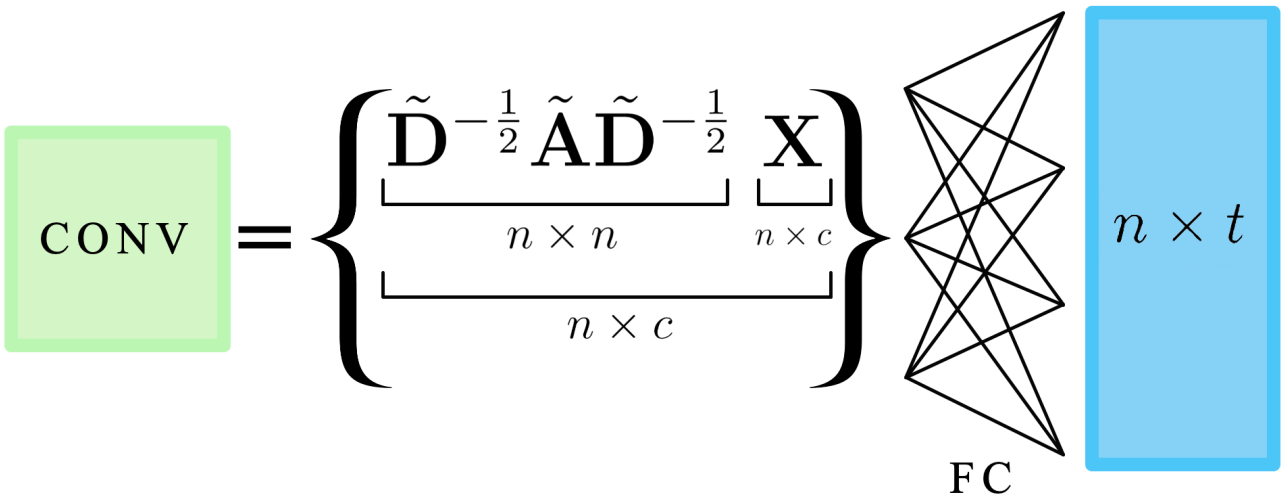
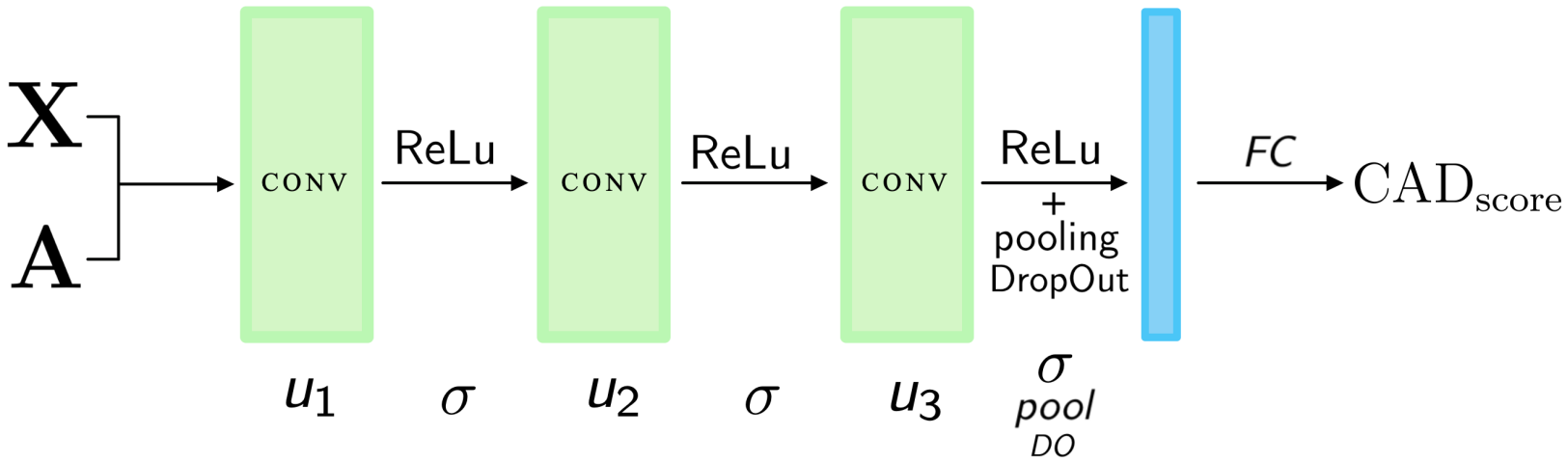


Схема свёртки графа с матрицей X, t – число фильтров в свёртке, FC – полносвязный слой. Синий прямоугольник – выходная матрица

Модель нейронной сети

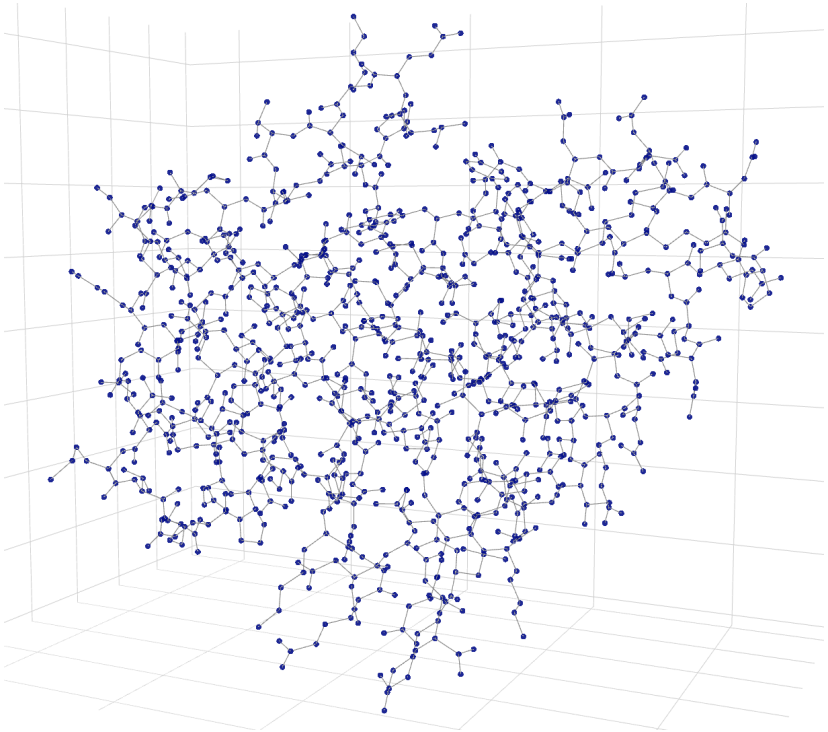


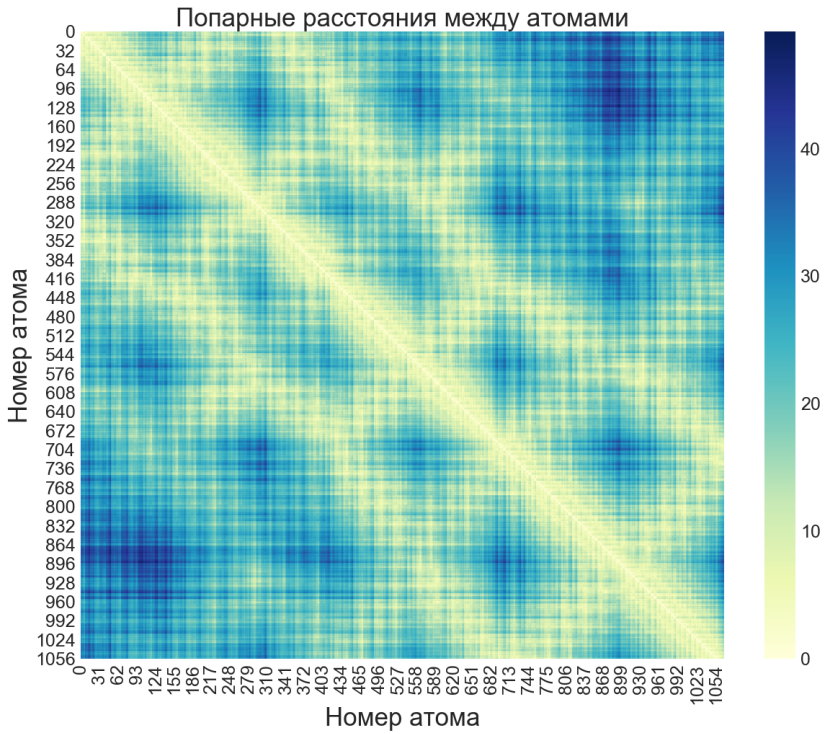
Схематическое представление архитектуры свёрточной нейронной сети, использованной в данной работе

$$f = FC \circ DO \circ pool \circ \sigma \circ u_3 \circ \sigma \circ u_2 \circ \sigma \circ u_1$$

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

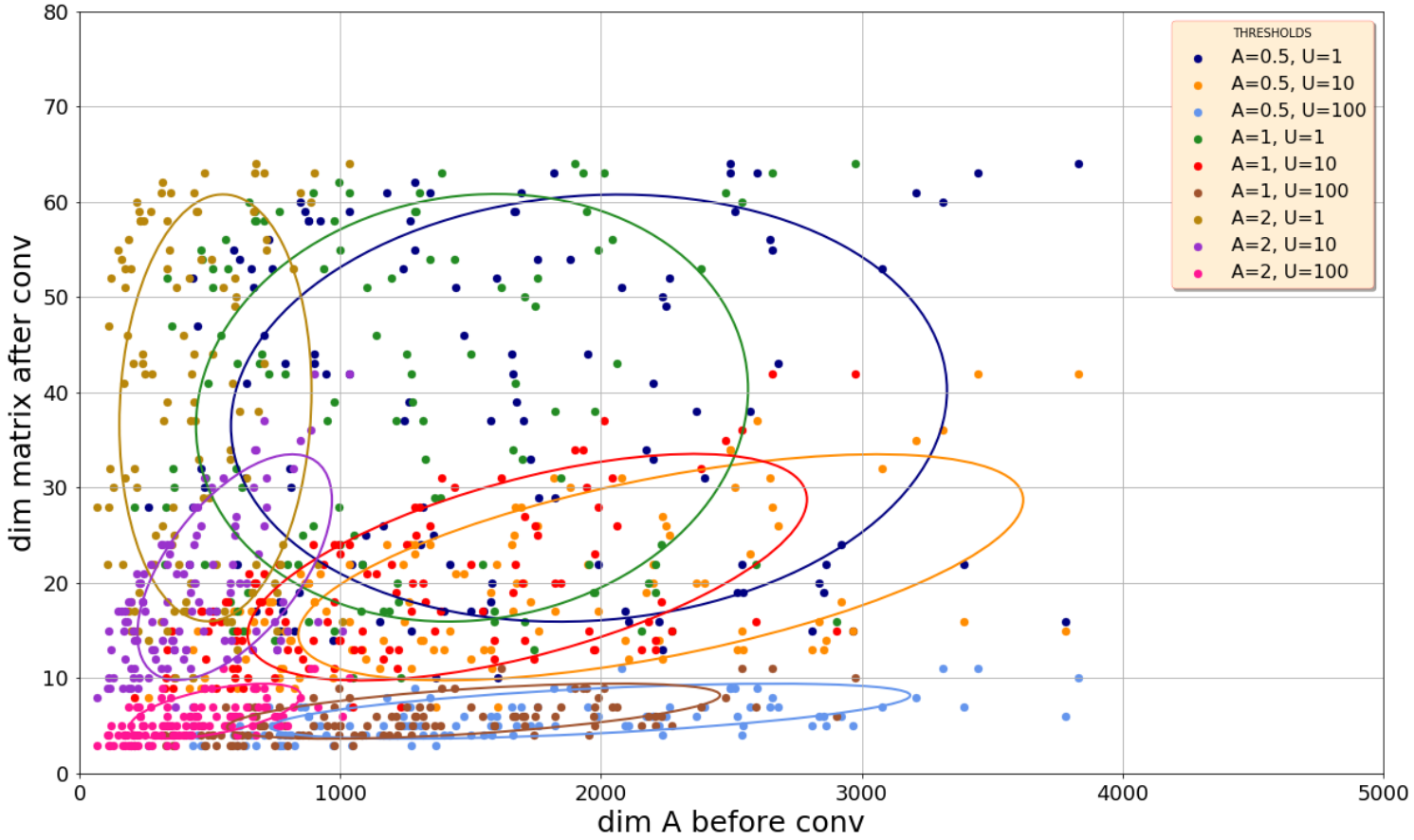
Матрицы смежности графов молекул





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

Собственное пространство матриц смежности A



Собственое пространство

Вычислительный эксперимент

Набор	Нативные структуры	Модели структур	Разбиение
CASP 7	95	24183	Train, Validation
CASP 8	123	36176	
CASP 9	117	35963	
CASP 10	103	15450	
CASP 11	84	12291	
CASP 12	37	5538	Test

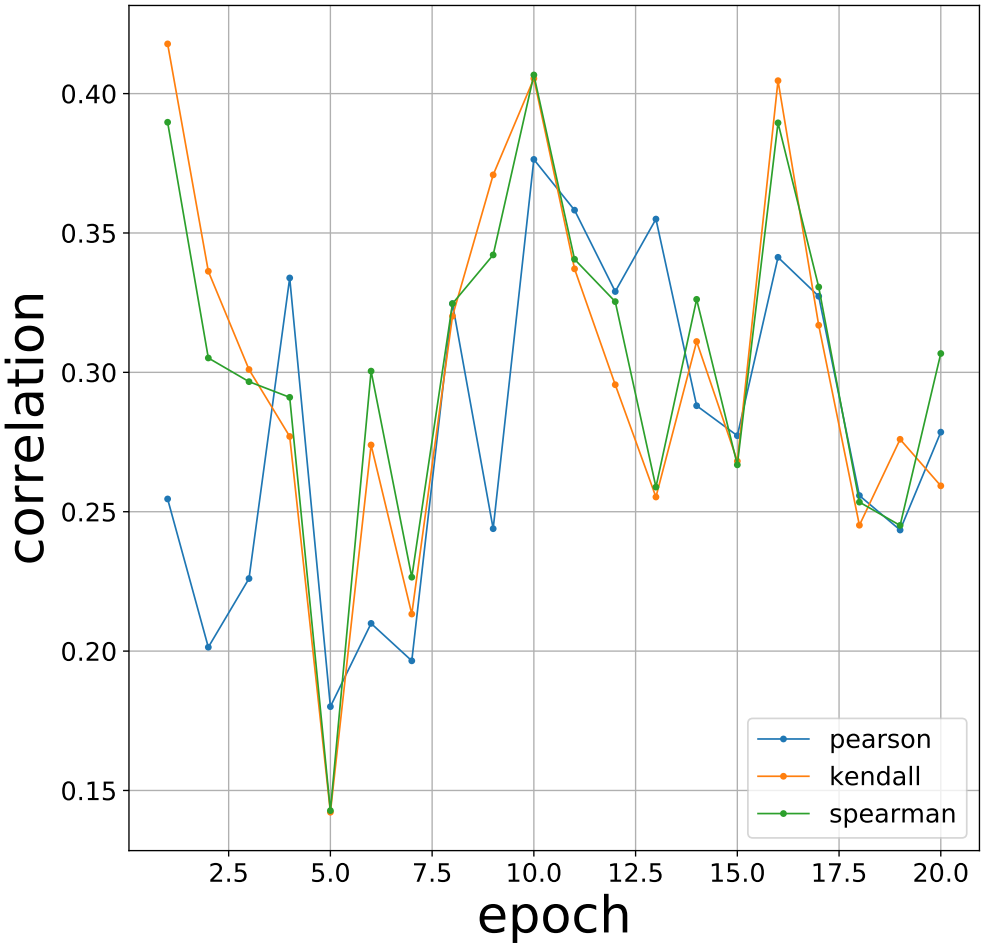
Наборы данных

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 *xx* 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 (МОЯ)	**0**	**0**

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

Выносится на защиту

Полученные результаты

- Проведен анализ графовых свёрток на задаче Quality Assessment
- Метод дает качество, сравимое с остальными современными методами
- Эксперименты в работе показывают новые направления в задаче Quality Assessment

Дальнейшие исследования

- Использовать другие существующие улучшения спектральных свёрток (CayleyNet, Adaptive Graph Convolution Network)
- Учесть дополнительные химические свойства атомов
- Учесть в матрице смежности не только наличие связи, но и расстояния между атомами при наличии связи

К публикации

Северилов П.А., Стрижов В.В. НАЗВАНИЕ