Extraction de cœurs de structures et reconnaissance de repliements de protéines

Projet GENOTO3D , ACI Masse de données

Khalid Benabdeslem*, Gilbert Deléage** et Christophe Geourjon**

*PRISMa, Université Lyon 1

**IBCP-CNRS/U. Lyon1

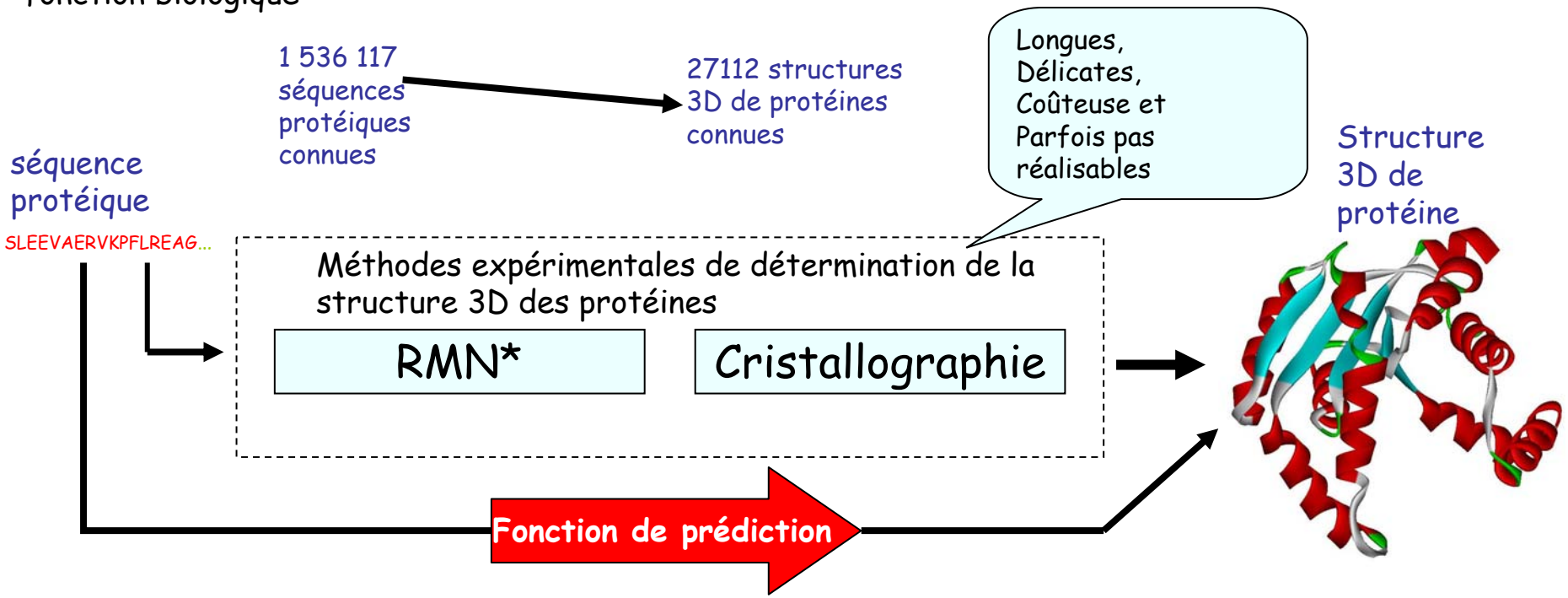
Nancy , Le 24/11/2006

Partenaires GENOTO3D: LORIA-IBCP-LIRMM-IRISA-LIF-INRA

Problématique générale

Contexte biologique

Exploitation fonctionnelle des informations provenant des grands programmes de séquençage des génomes: passe par la connaissance de la structure 3D des protéines. Cette structure 3D conditionne la fonction biologique



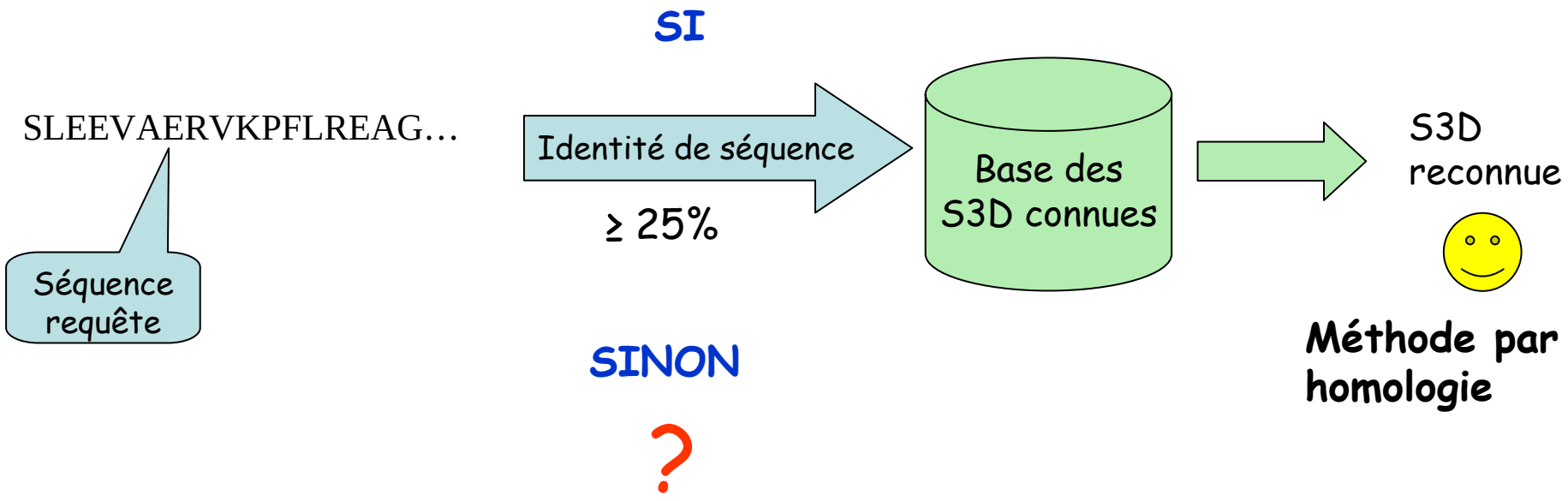
Problème centrale en biologie permettant d'aborder des grandes questions ouvertes en traitement de données séquentielles

RMN*: Résonance magnétique nucléaire

Prédiction de la structure 3D

Problématique informatique

- Volume des données : Important
- Nature des données : Séquentielles
- Fonction de prédiction (F): Complexe et non linéaire



Solution envisagée

Système prédictif modulaire à base d'apprentissage

Système de prédiction

Démarche

1) Extraction hiérarchique des cœurs structuraux à partir de familles de protéines (**ASCE**: Automatic structural cores extraction)

2) Alignement sur les cœurs structuraux

3) Reconnaissance de repliements: Modélisation et apprentissage

Extraction des cœurs structuraux
Méthodologie

Objectif

-Construction d'un noyau pour chaque famille de structures à partir de la base des ≤ 25% d'identité

Démarche

- Classification CATH : Correspondance entre différentes tables de différents fichiers
- Alignement structural : CE (Combinatorial Extension), matrice de dissimilarités
- CAH : dendogramme à partir de la matrice
- Sélection des cœurs : Calcul de RMSDs locaux

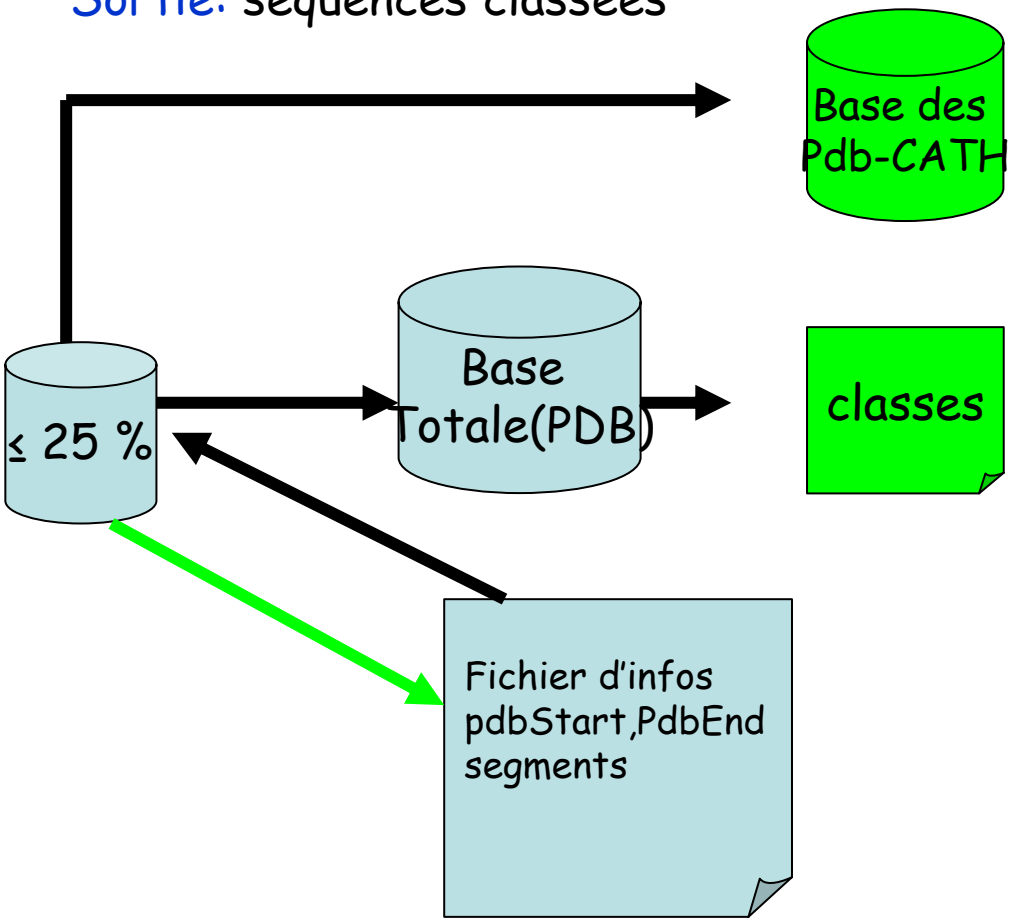
Extraction des cœurs structuraux
Classification CATH (1)

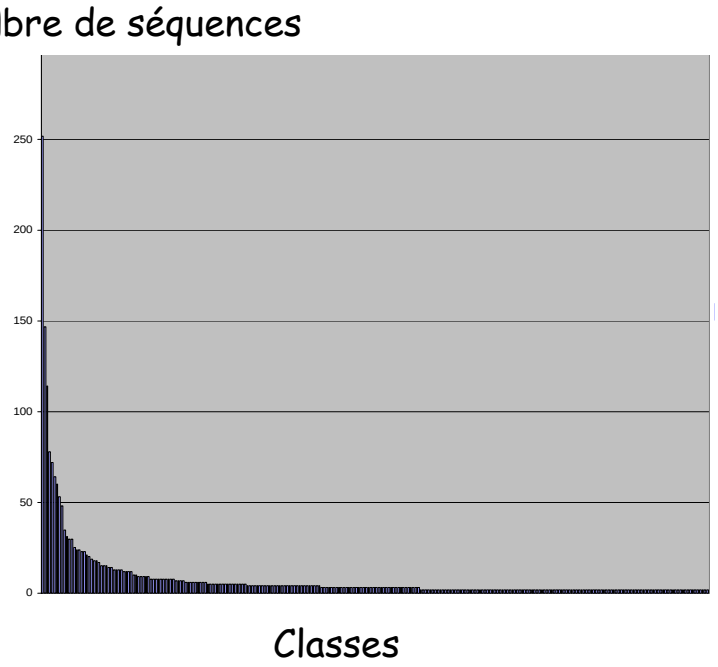
Entrée: Base de séquences de ≤ 25 % d'identité

Sortie: séquences classées

~ 10000 séquences

~ 200 classes

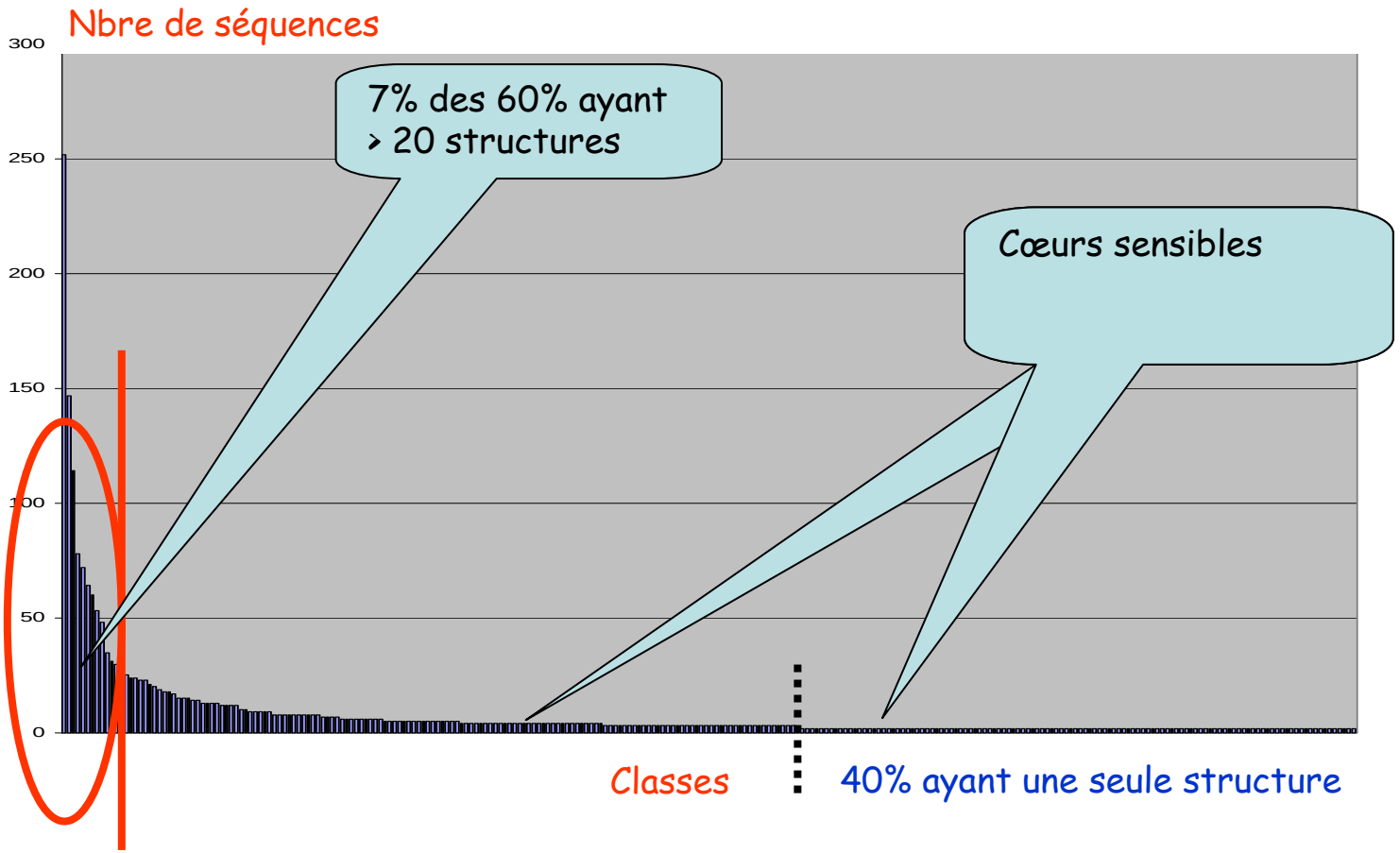




Extraction des cœurs structuraux
Classification CATH (2)

~ 10000 structures

~ 200 classes

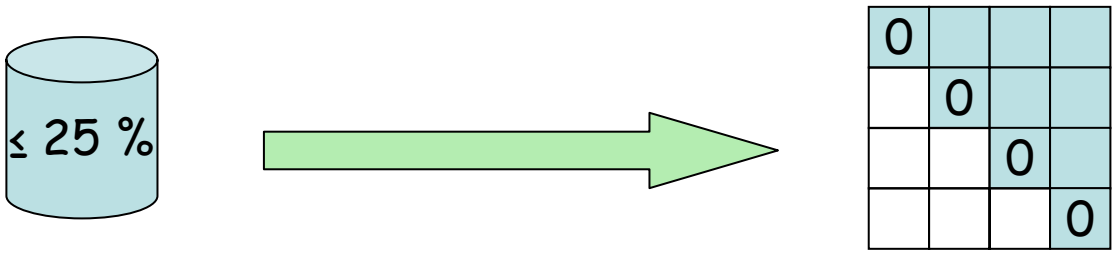


Extraction des cœurs structuraux
Alignement structural

Entrée: Famille de structures

Sortie: Matrice de dissimilarités structurales

Outil: CE (Z-Score, Rmsd, % de gaps, % identité de séquences, Alignement de séquences issu de l'alignement structural, matrice de Rotation - Translation



Règles: Si et Sj appartiennent à la même classes ssi:

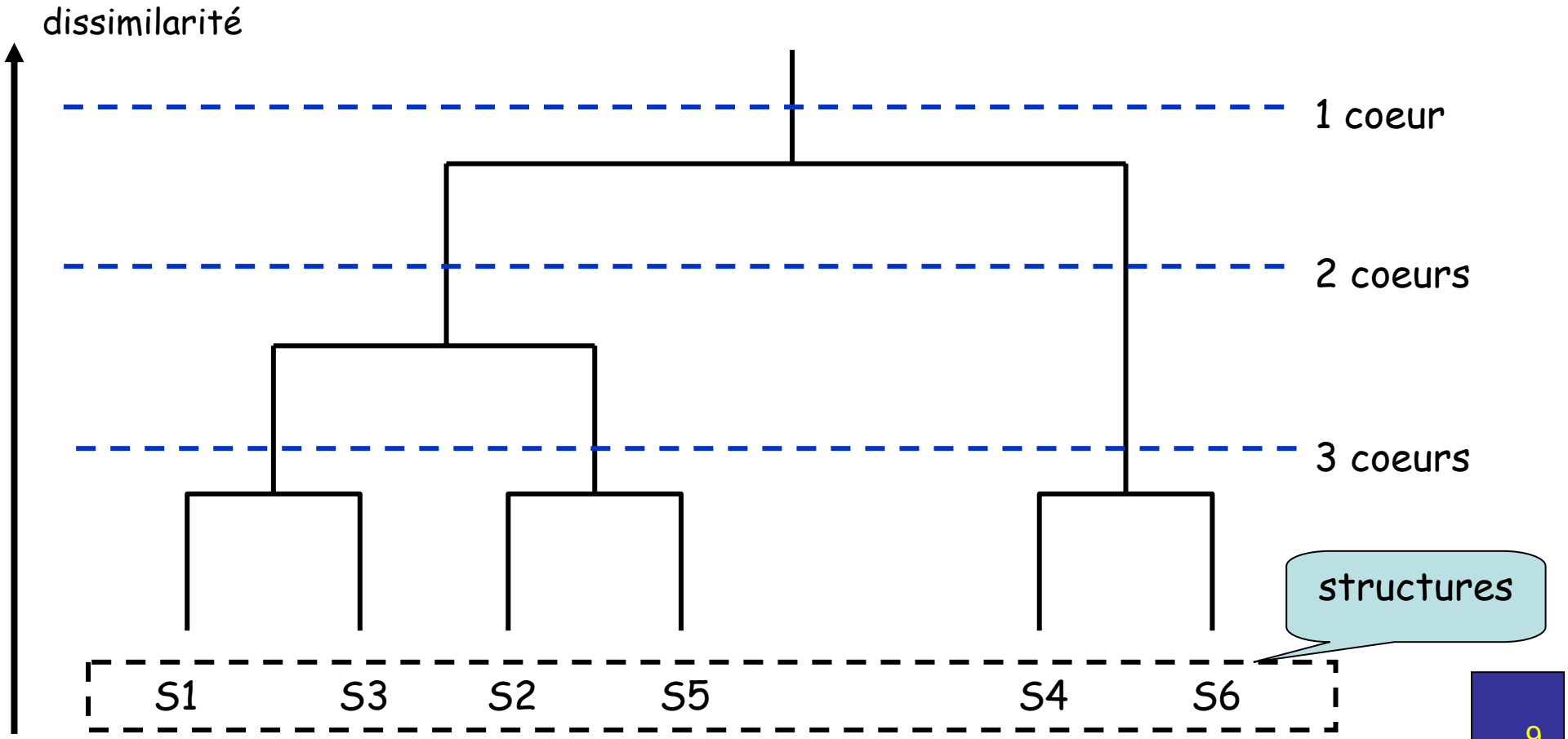
Z-Score ≥ 4.6 Ou

Z-Score < 4.6 Et Rmsd(Si,Sj) ≤ 2 Å

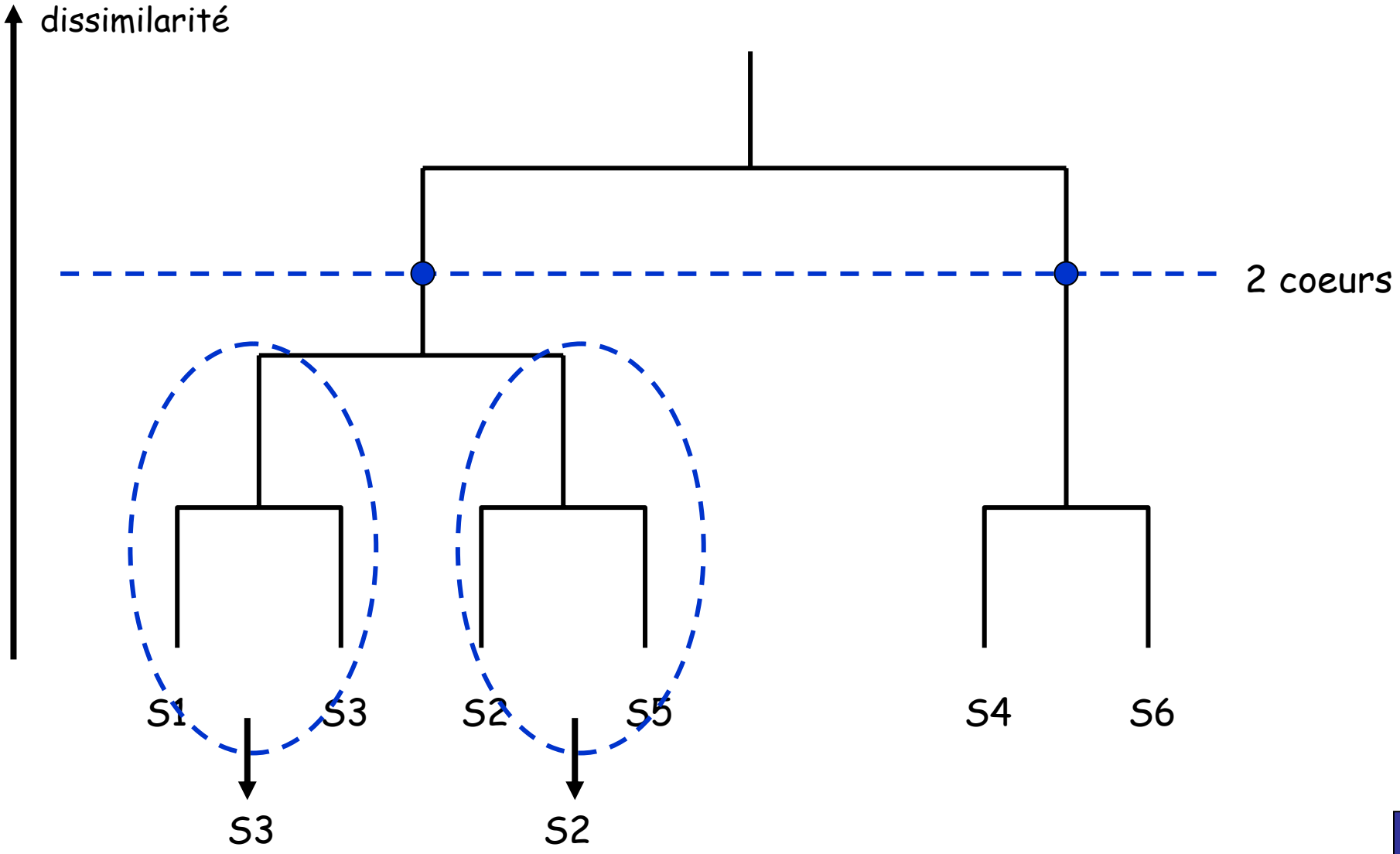
Extraction des cœurs structuraux
CAH - Principe

Entrée: Matrice de dissimilarités

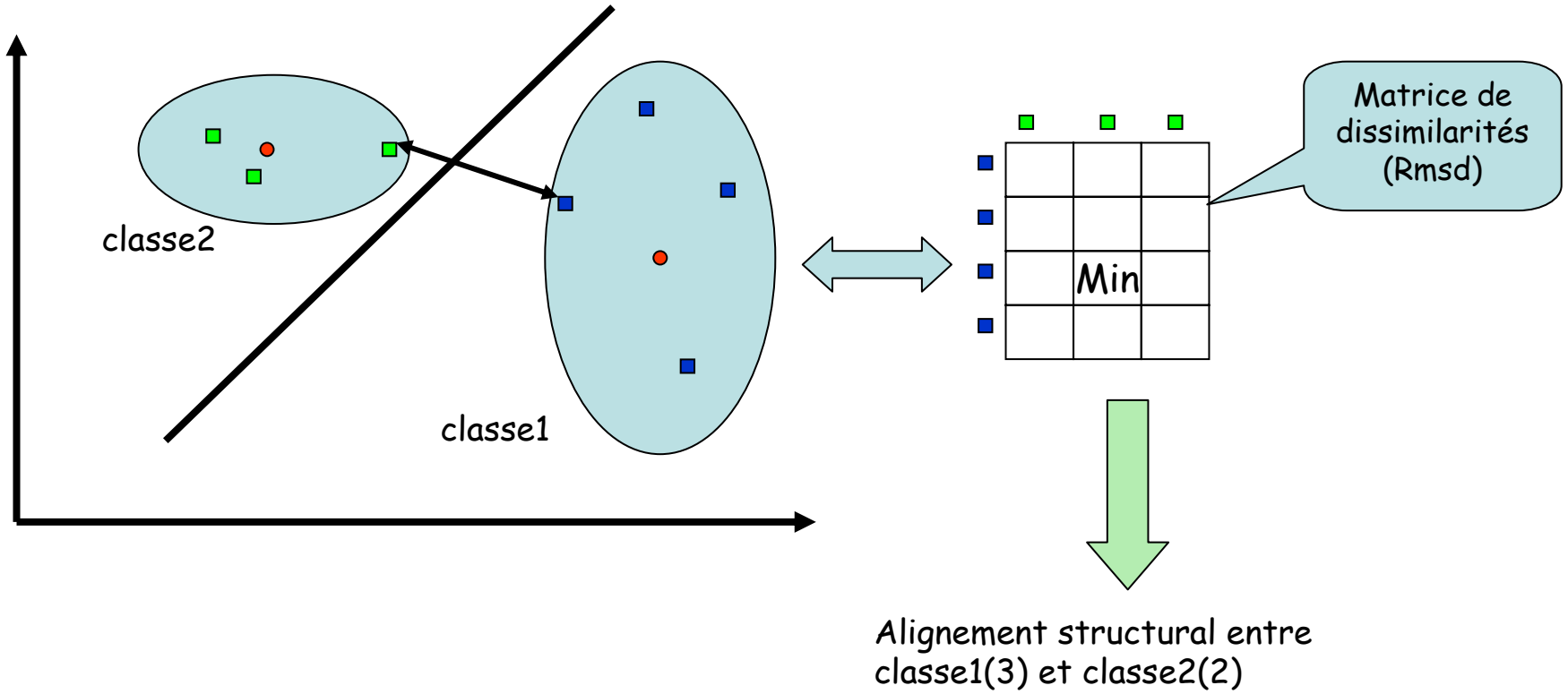
Sortie: Dendogramme



Extraction des cœurs structuraux
CAH - Élection



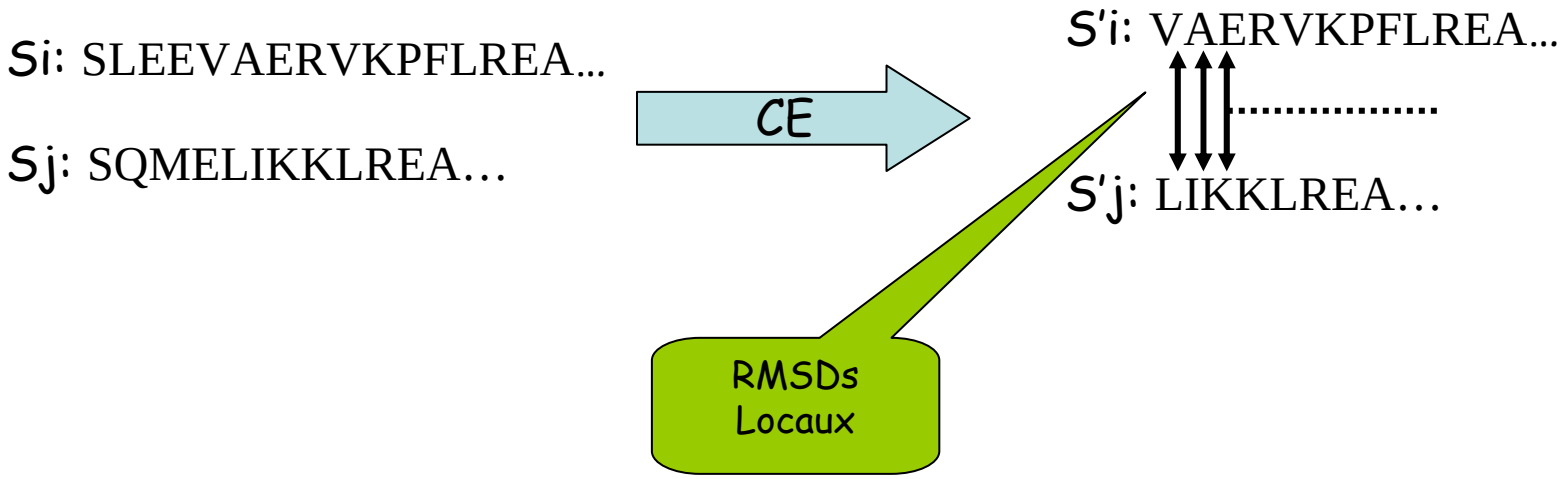
Extraction des cœurs structuraux
CAH – Élection - Stratégie



Extraction des cœurs structuraux
Sélection de composantes

Entrée: structures élues (Si, Sj)

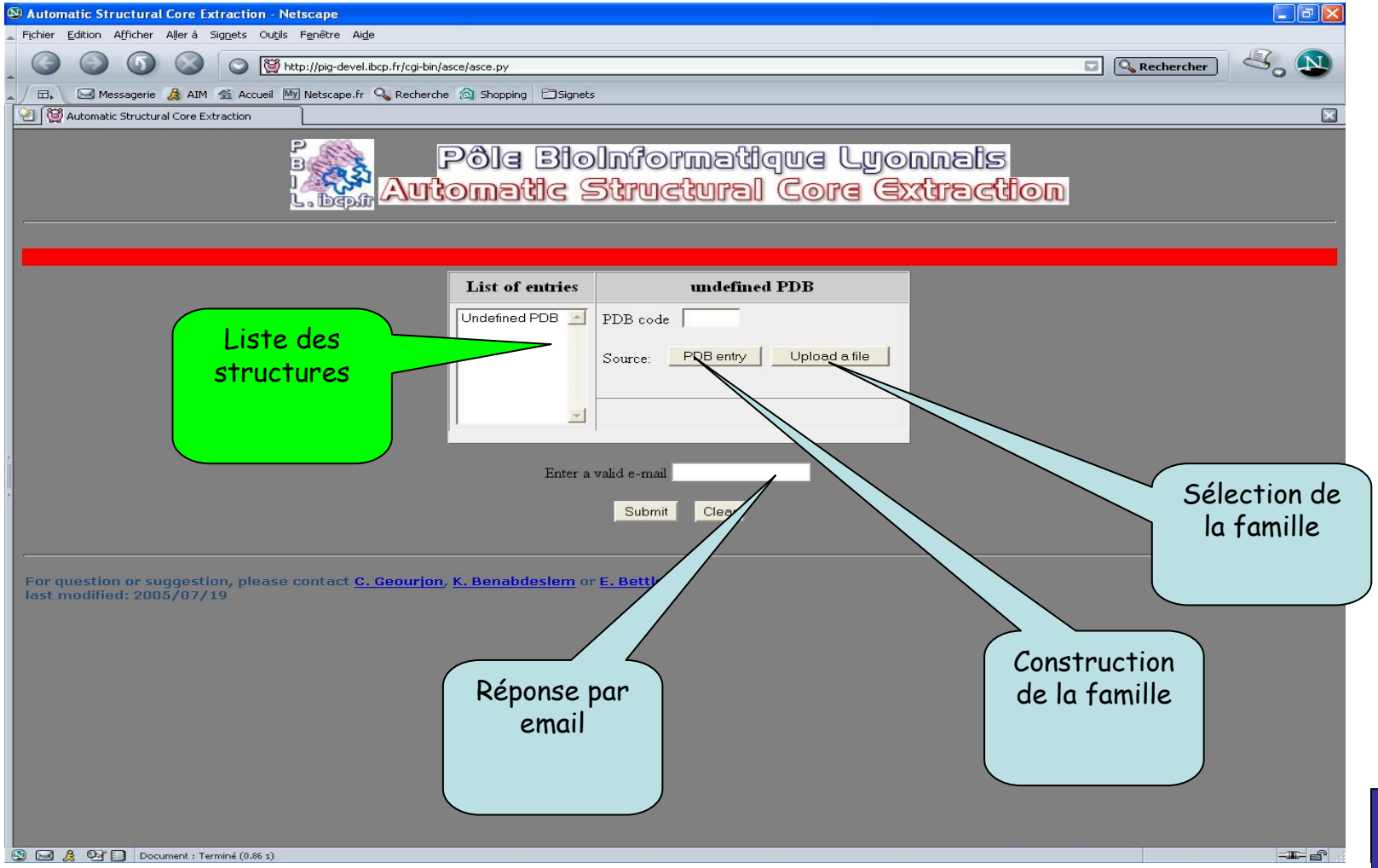
Sortie: Alignement structural optimal



(Application Web) ASCE: Automatic structural cores extraction

http://pig-pbil.ibcp.fr/cgi-bin/asce/asce

C. Geourjon, K. Benabdeslem et E.bettler



Extraction des cœurs structuraux
Exemple

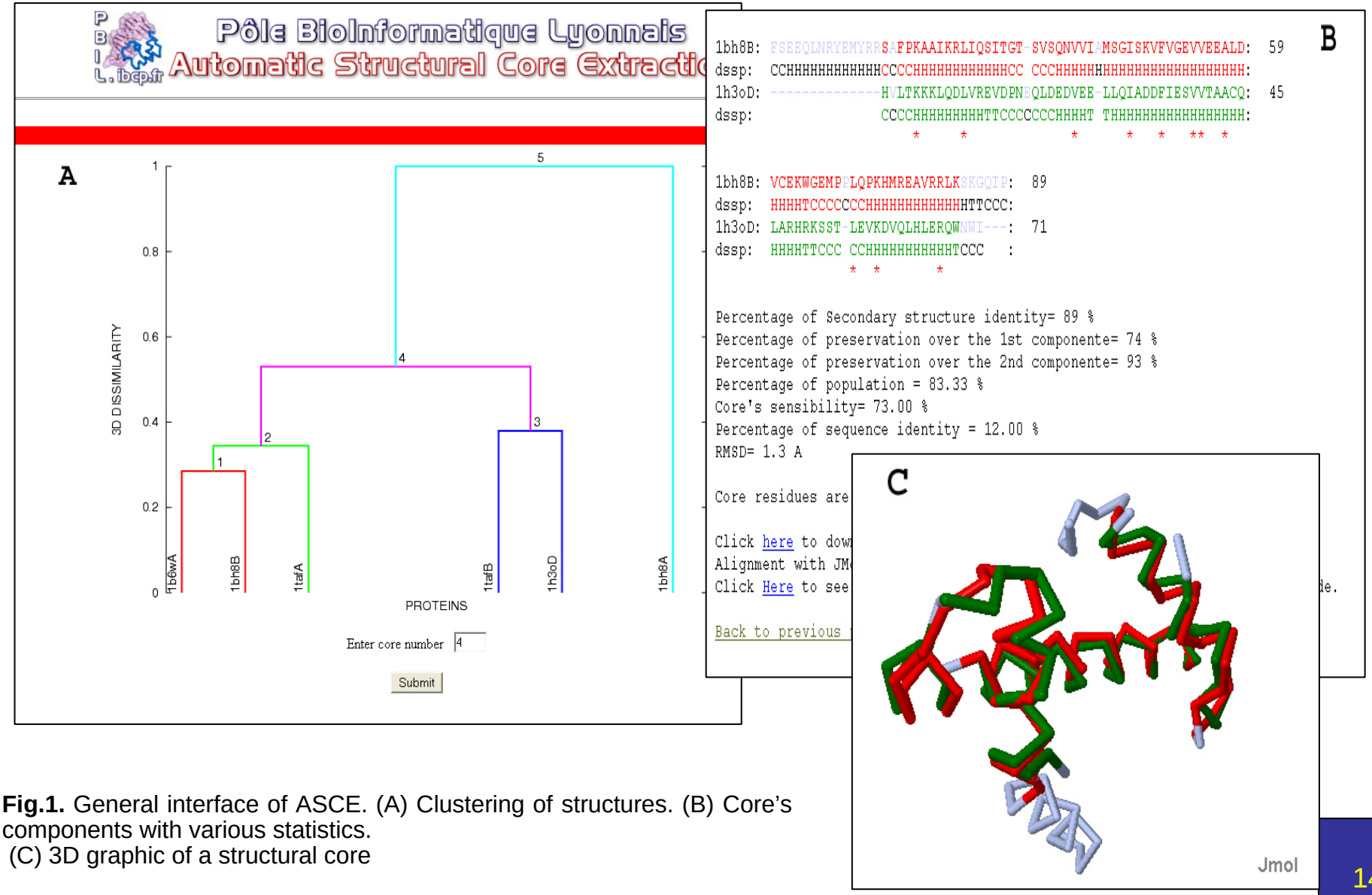


Fig.1. General interface of ASCE. (A) Clustering of structures. (B) Core's components with various statistics.
(C) 3D graphic of a structural core

Système de prédiction

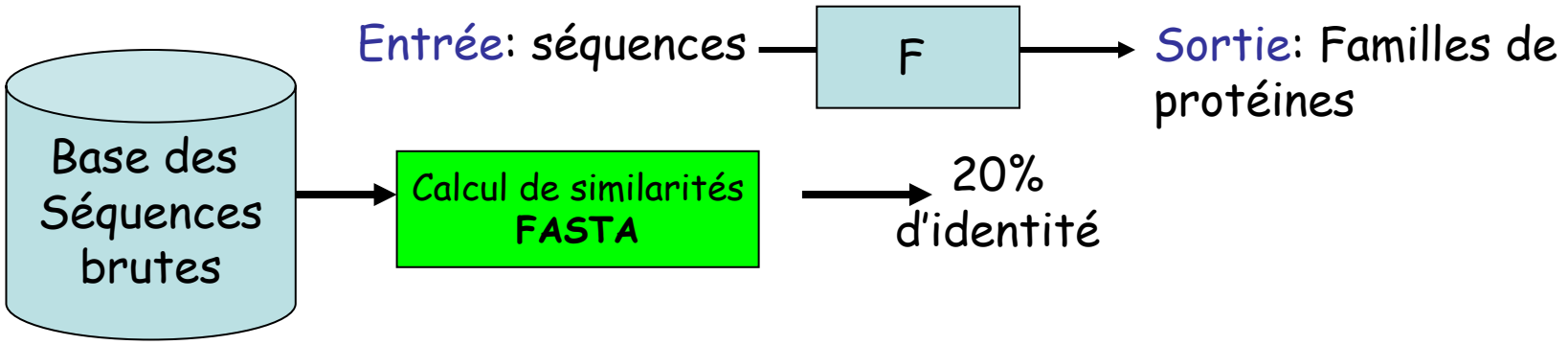
Démarche

1) Extraction hiérarchique des cœurs structuraux à partir de familles de protéines (**ASCE**: Automatic structural cores extraction)

2) Alignement sur les cœurs structuraux

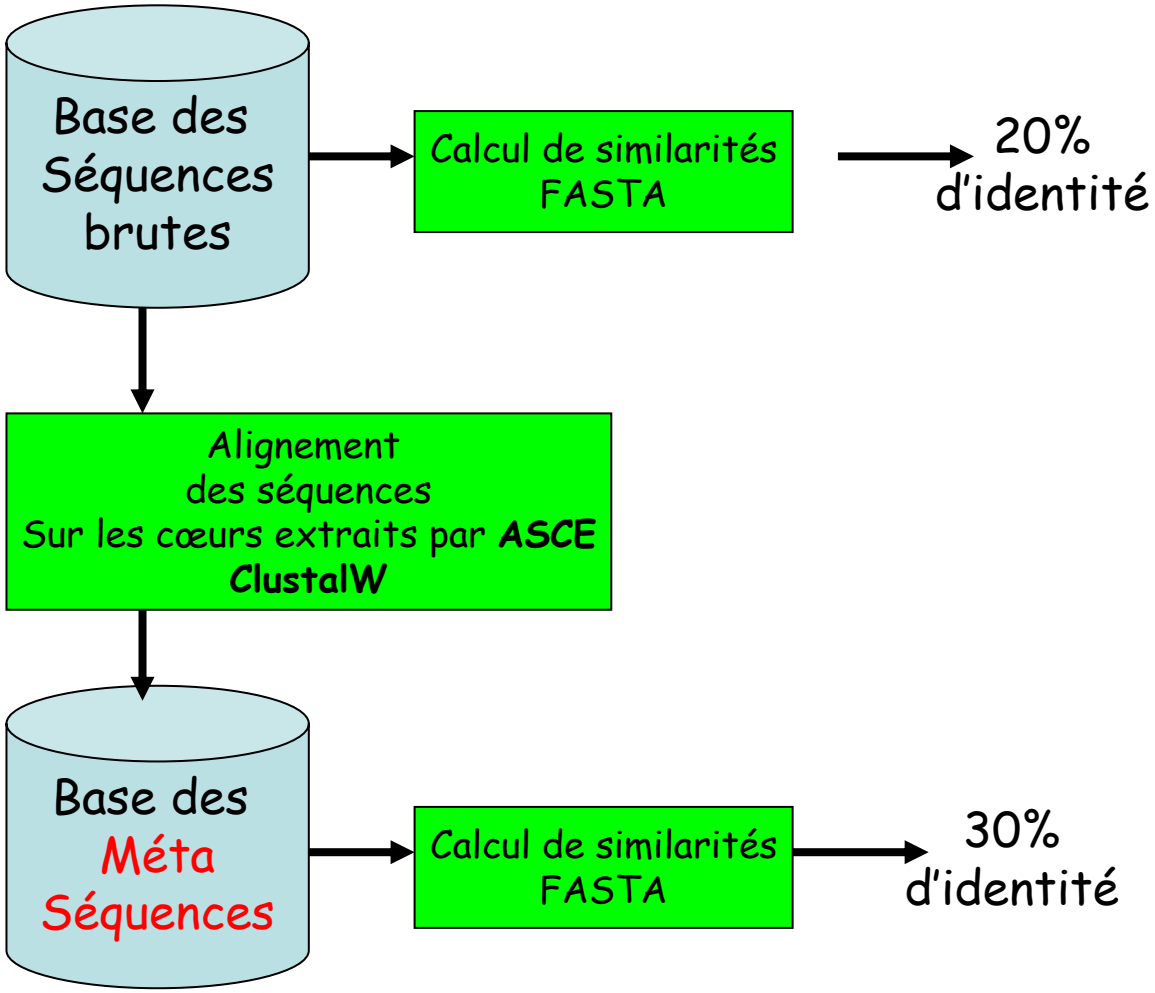
3) Reconnaissance de repliements: Modélisation et apprentissage

Alignement sur les cœurs



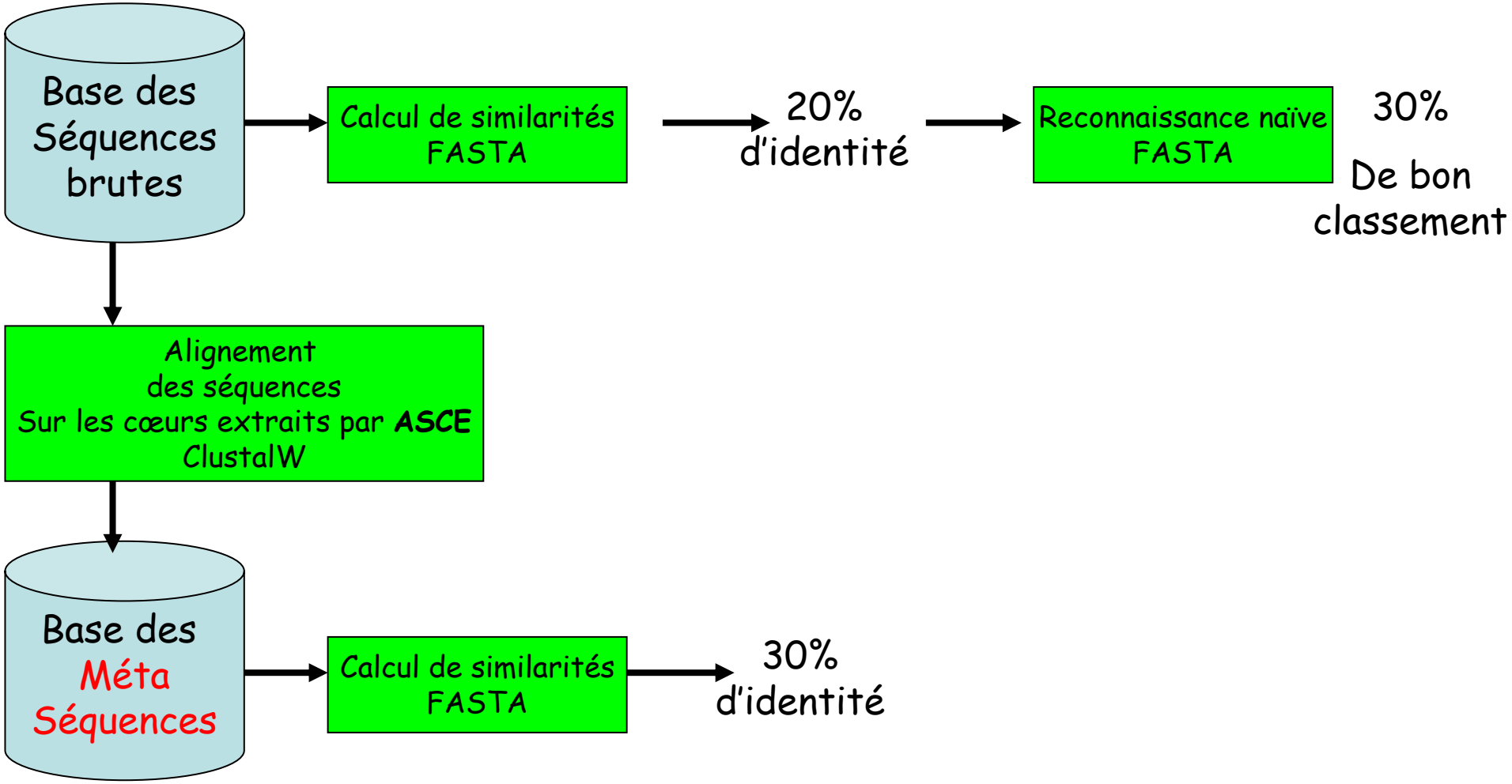
Pearson W. R. (1990) Rapid and Sensitive Sequence Comparison with FASTP and FASTA, Methods in Enzymology 183, 63 - 98

Alignement sur les cœurs

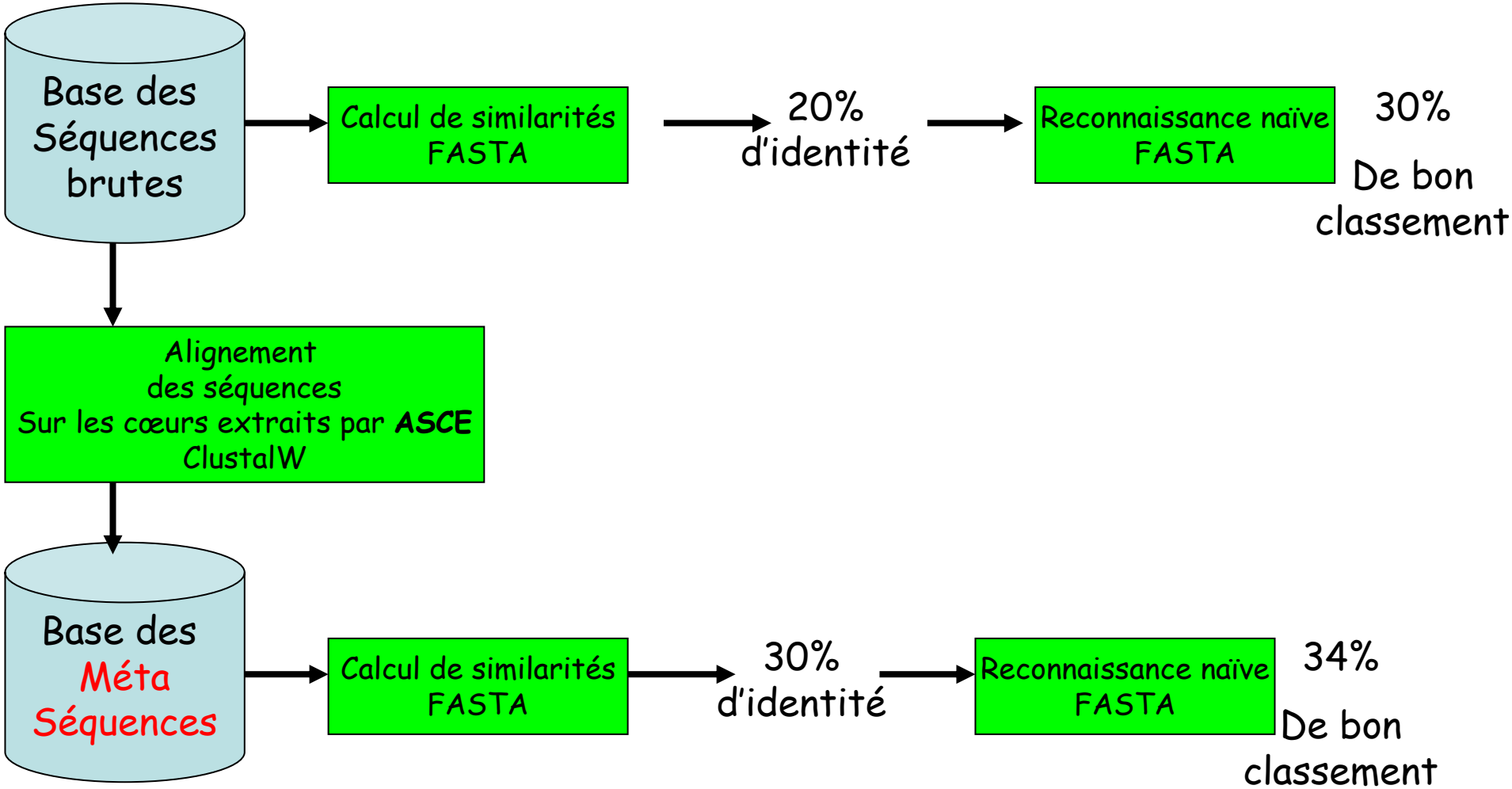


Thompson JD, Higgins DG & Gibson TJ (1994) CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res*, 22, 4673-4680

Alignement sur les cœurs



Alignement sur les cœurs



Système de prédiction

Démarche

1) Extraction hiérarchique des cœurs structuraux à partir de familles de protéines (**ASCE**: Automatic structural cores extraction)

2) Alignement sur les cœurs structuraux

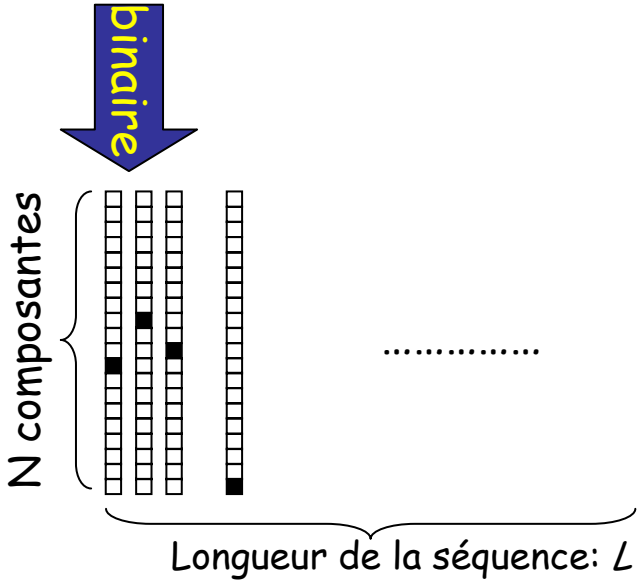
3) Reconnaissance de repliements: Modélisation et apprentissage

Prédiction

Codage matriciel & modélisation neuronale

Sortie: ***Classes***: *Familles de proteines (F_i)*

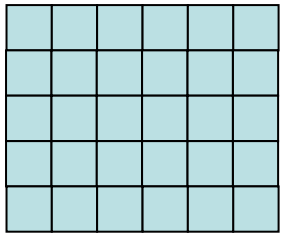
Entrée: X: $x_1, x_2, \ldots x_i, \ldots, x_N$ *(Meta séquence: avec des gaps)*



matriciel

Matrice COV_X modélisant la séquence

$N \times N$

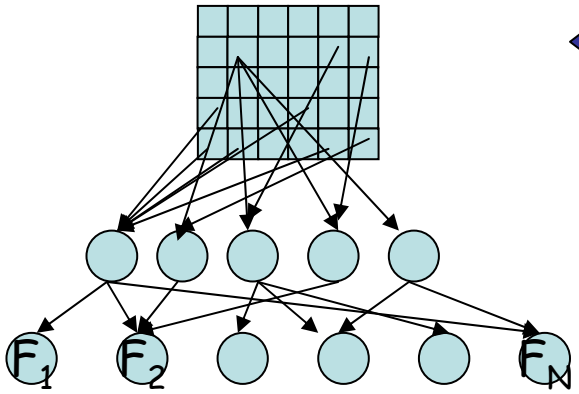


$$Cov_X = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \bar{x})(x_i - \bar{x})^T$$

dynamique

$$Cov^*_X = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\lambda^{N-i}(x_i - \bar{x})(x_i - \bar{x})^T, 0 < \lambda < 1$$

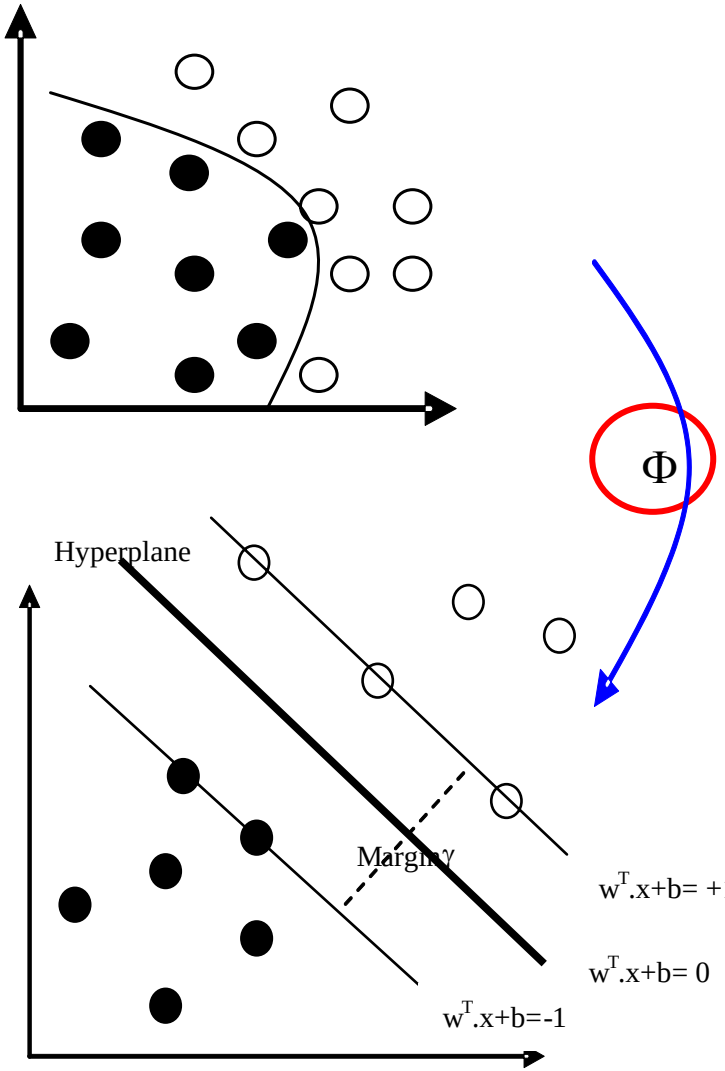
modélisation



Prédiction

Méthodes à noyaux (SVM): Principe général

SVM Bi-Classe



Données

x(un exemple d'apprentissage), X {l'ensemble d'apprentissage}

$y_i \in$ {-1, +1} (Les étiquettes des deux classes}

Fonction de décision

$$\sum_{i=1}^{n} w_i x_i + b = 0 \qquad \text{(HP: } W. \textbf{(1)})$$

$$y(x) = signe(\sum_{i=1}^{p} w_i x_i + b) = signe(\sum_{j=1}^{|X|} \alpha_j y_j k(x, x_j) + b) \qquad \textbf{(2)}$$

Apprentissage

Pour chaque x_j de X

$$M(x_j) = y_j(\frac{W}{\|W\|} x_j + \frac{b}{\|W\|}) \qquad \text{La marge de } x_j \text{ . } \textbf{(3)}$$

$$M(X) = \min_j M(x_j) \qquad \text{La marge de } X \text{ . } \textbf{(4)}$$

$$W = \arg MaxM(X)$$

$$Maximiser \sum_j \alpha_j - \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j k(x_i, x_j)$$

$$s.t. \alpha_i \geq 0, \sum_j \alpha_j = 0$$

Prédiction multi-classes

Principe

Problèmes multi-classes

Méthode One.vs.All → K classes => K SVMs

Méthode One.vs.One →K classes => K(K-1)/2 SVMs

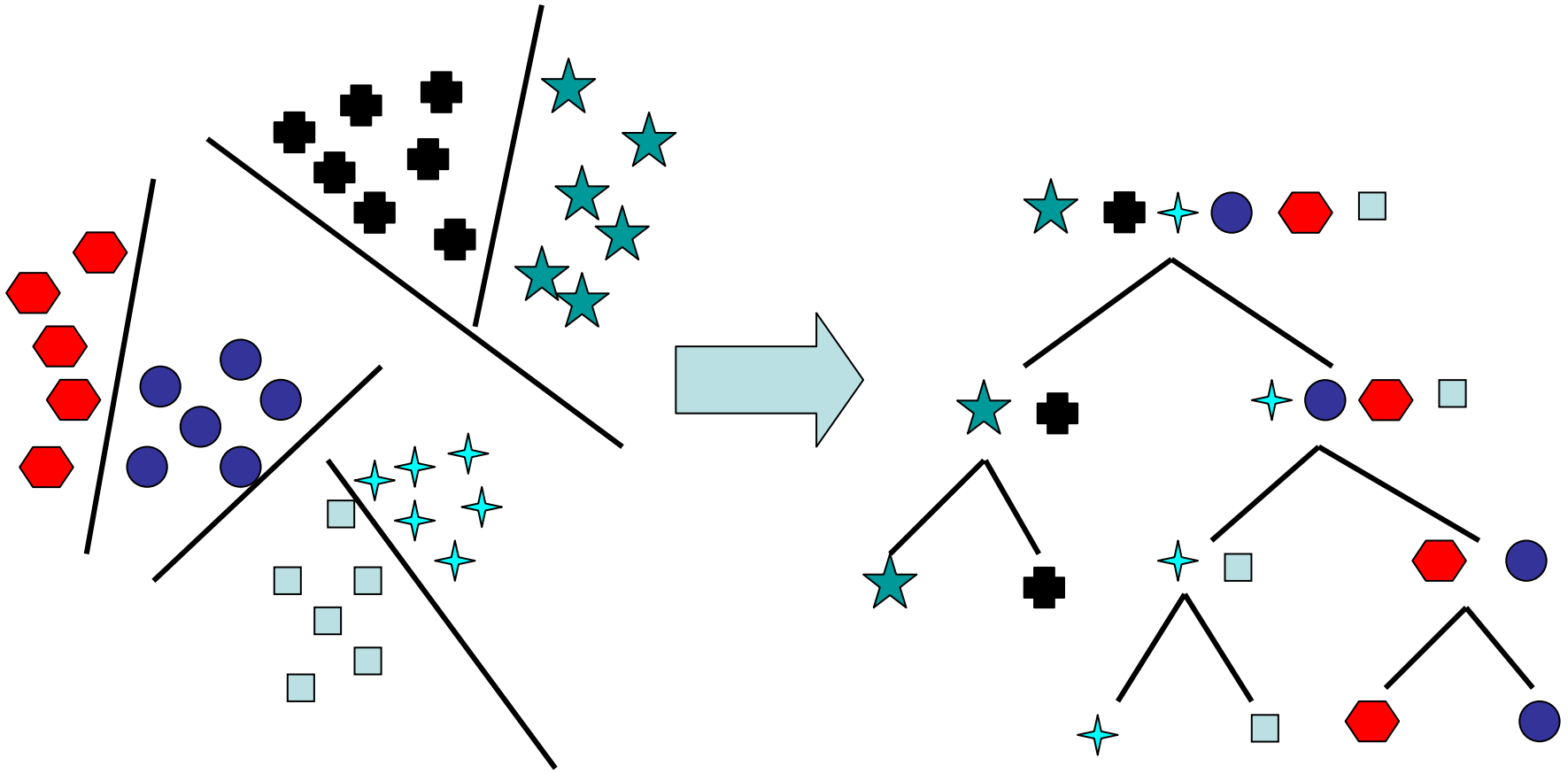
Prédiction multi-classes

Principe

Problèmes multi-classes

Méthode One.vs.All → K classes => K SVMs

Méthode One.vs.One →K classes => K(K-1)/2 SVMs



Prédiction multi-classes

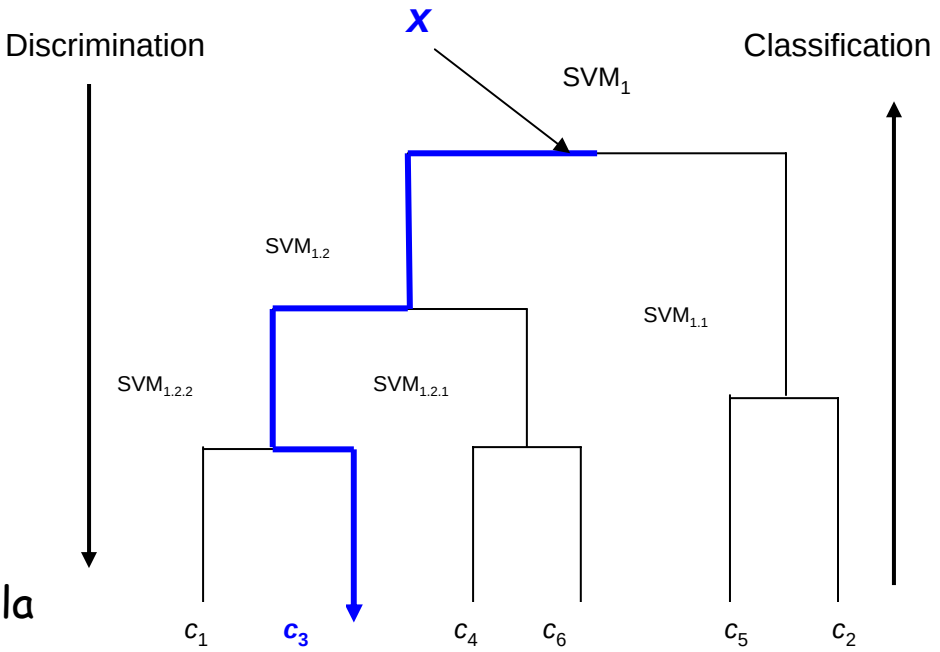
Modèle proposé (CAH+SVM= DSVM*)

Décomposition Hiérarchique (DSVM)

Soit une base d'apprentissage $x_1, x_2, \ldots, x_n$ classifiés en *k* classes , $c_1, c_2, \ldots, c_k$

→ Principe

1) Calcul de *k* centres de gravités des *k* classes
2) CAH sur les *k* classes => Taxonomie
3) Distribution de (k-1) SVMs sur les nœuds de la taxonomie



Avantages

- *Un nombre optimal de SVMs*
- *Une Trace de reconnaissance*
- *Complexité réduite de reconnaissance*

Perspective:

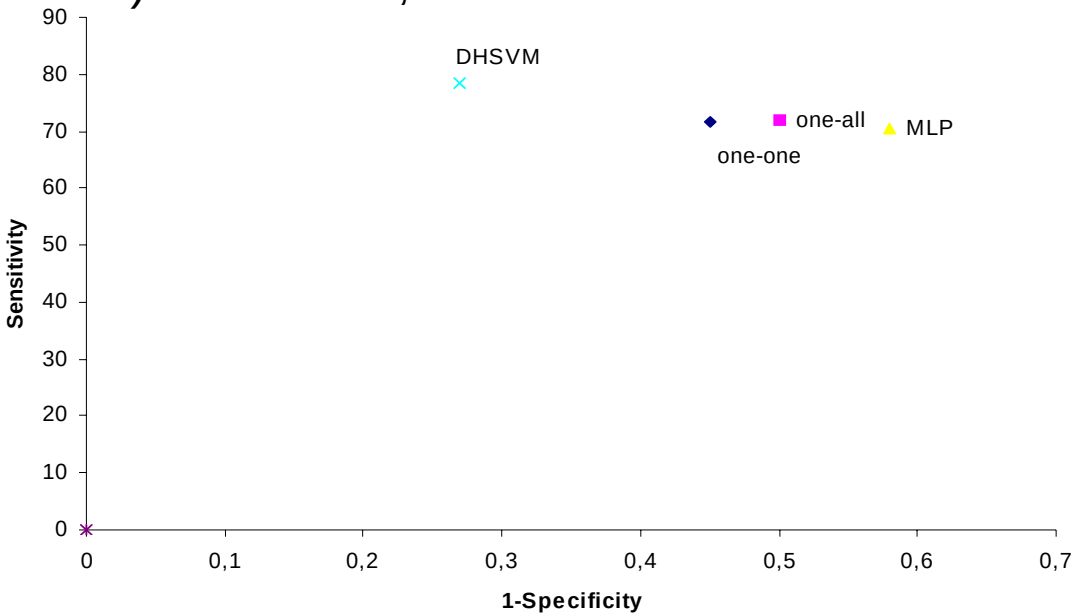
Développement d'un noyau dynamique de la racine vers les feuilles

*K.Benabdeslem and Y.Bennani. "Dendogram based SVM for multi-class classification". Journal of Computing and Information Technology, **CIT**, 14, 2006, 4, 291–297

Prédiction

Résultats: bioinformatique et Autres

>3800 séquences, (21 × 21) “variables” , 100 classes.



Problems	#examples	#variables	#classes	One-against-one	One-against-all	MLP	DSVM
Iris	150	4	3	**97.333**	**96.667**	**92.48**	**97.619**
Glass	214	9	6	**71.495**	**71.963**	**70.340**	**76.76**
Letter	15.000	16	26	**97.98**	**97.88**	**85.236**	**98.012**

ftp://ftp.ics.uci.edu/pub/machine-learning-databases/

Conclusion

Publications et Logiciels

- **K. Benabdeslem**, G.Deléage and C.Geourjon. **Bioinformatics**."Structural cores extraction for fold recognition improvement". (Soumis)
- **K. Benabdeslem** and Y.Bennani. "Dendogram based SVM for multi-class classification". Journal of Computing and Information Technology, **CIT**, 14, 2006, 4, 291–297
- **K. Benabdeslem**, G. Deléage et C. Geourjon. **BIO-EGC'06**."Alignement structural et classification hiérarchique pour l'extraction des coeurs structuraux". Atelier: Extraction et gestion de connaissances appliquées aux données biologiques dans le cadre de la conférence EGC 2006, pp.09-17,Lille, Janvier 2006.
- **K. Benabdeslem**, G. Deléage and C. Geourjon. **ECCB'05**. "A Neural Network System based on Structural Alignment and Clustering for Proteins Fold Recognition". European conference on Computational biology, pp.85-88, Madrid, September 2005.
- **K. Benabdeslem**, C. Geourjon, Y. Guermeur et N. Sapay. **ASTI'05**. "Apprentissage automatique: Application à la prédiction de la structure secondaire et tertiaire des protéines". Communication sur invitation présentée dans la session thématique: Bioinformatique II, p.34, Clermont-Ferrand, Octobre 2005.
- **K. Benabdeslem**, G. Deléage and C. Geourjon. **JOBIM05**. "Cores extraction based Neural Network Model for Proteins fold recognition". Journées ouvertes en biologie, informatique et mathématiques, pp.341-347, Lyon, July 2005.

•Un serveur Web(**ASCE**) d'extraction des coeurs structuraux des protéines a été développé

http://pig-pbil.ibcp.fr/cgi-bin/asce/asce

•Une première version de **DSVM** pour la discrimination multi-classes est disponible dans **(http://www710.univ-lyon1.fr/~kbenabde/)**

Partenaires

GENOTO3D

LORIA – Projet MODBIO

Y. Darcy

Y. Guermeur

IBCP - LBRS

K. Benabdeslem

G. Deléage

C. Geourjon

N. Sapay

LIF - BDAA

F. Denis

C. Capponi

L. Ralaivola

C. Magnan

IRISA – Projet Symbiose

F. Coste

R. Andonov

N. Yanev

J. Nicolas

G. Kerbellec

I. Jacquemin

P. Veber

A. Leroux

Y. Mescam

LIRMM - MAB

L. Bréhélin

O. Gascuel

E. Duprat

INRA – MIG

J. Martin

J-F. Taly

G. Collet

A. Marin

K. Zimmerman

J-F. Gibrat