

РАЗРАБОТКА НЕЙРОННОЙ СЕТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

И.В. Ромеро Рейес

Введение

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) - клеточная структура, образующая границу раздела между кровью системы кровообращения и тканью центральной нервной системы. Это естественное препятствие для ксенобиотиков, защищающее центральную нервную систему млекопитающих. Для многих лекарственных соединений точка приложения (мишень) скрыта за ним, в то время как основные формы введения в конечном итоге приводят к циркулированию лекарств в кровотоке. Экспериментальное определение проницаемости через ГЭБ является достаточно дорогой процедурой, и методы компьютерного прогнозирования, применённые на ранних стадиях конструирования лекарственных прототипов для центральной нервной системы (ЦНС), позволяют значительно удешевить процедуру. Существует 2 основных процесса, устанавливающих равновесные соотношения химических соединений в кровотоке и в спинномозговой жидкости. Это преимущественно пассивный транспорт вещества в ЦНС и обратный заброс специфическим транспортёром (Р-гликопротеином). Соотношение этих величин определяет проницаемость вещества через ГЭБ (величина $\log(ER)$).

В настоящей работе проводилось моделирование взаимодействия органических соединений с транспортером Р-гликопротеином для оценки проницаемости ГЭБ с использованием обучающих выборок веществ с известными данными о взаимодействии с Р-гликопротеином, с оценкой точности и предсказательной способности разработанной модели нейронной сети.

Методы

Согласно теореме Колмогорова любая непрерывная функция n аргументов представима в виде суперпозиции непрерывных функций одного аргумента и суммирования [1]. Отсюда видно, что данная функция имеет структуру нейронной сети с одним скрытым слоем. Классическая теорема Вейерштрасса говорит о том, что любую непрерывную функцию n переменных можно приблизить полиномом с любой степенью точности. Вместо многочленов (суперпозиции операции сложения и умножения) можно использовать суперпозиции сложения и практически произвольной непрерывной линейной функции одного аргумента [2].

Теорема (Горбань и др., 1998). Пусть X – компактное пространство, $C(X)$ – алгебра непрерывных на X вещественных функций, F – линейное подпространство в $C(X)$, замкнутое относительно нелинейной непрерывной функции ϕ , содержащее константу (1 принадлежит F) и разделяющее точки множества X . Тогда F плотно в $C(X)$.

Данная теорема представляет собой утверждение об универсальных аппроксимационных возможностях произвольной нелинейности: с помощью линейных операций и единственного нелинейного элемента ϕ можно спроектировать систему, вычисляющую любую непрерывную функцию с любой желаемой точностью.

Таким образом, для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера на основе данных о взаимодействии веществ с Р-гликопротеином и их физико-химических параметров была использована однонаправленная нейронная сеть с сигмоидальной функцией передачи в скрытом слое и линейной функцией передачи в выходном слое.

Обучение выбранной сети осуществлялось методом обратного распространения ошибок [3]. Также для минимизации среднеквадратичной ошибки сети использовался алгоритм Левенберга-Марквардта [4].

Данные представляют собой выборку известных субстратов белка Р-гликопротеина из 132 соединений, для которых была экспериментально определена величина $\log(ER)$. Для всех молекул была проведена генерация трёхмерных структур, расчёт частичных зарядов (метод Gasteiger-Huckel) и оптимизация структуры с использованием процедуры молекулярного докиривания [5] и молекулярной динамики [6]. Последняя была основой для расчёта изменений виртуальной энергии связывания комплексов методом ММ-GBSA [7]. Величина ММ-GBSA (и составляющие её 4 числа) характеризует в первую очередь величину транспорта из ЦНС в кровотоки, поэтому в качестве независимых переменных был добавлен и ряд простых параметров, характеризующих сами химические соединения: молекулярный вес, молекулярный объём, площадь поверхности молекулы и площадь полярной поверхности молекулы, суммы донорных и акцепторных факторов водородного связывания.

Таким образом, входной поток представлял собой набор их 11 значений, а выходной – одно значение $\log(ER)$. Число нейронов: в скрытом слое – 11, в выходном слое – 1.

Полученные результаты

Для моделирования нейронной сети использовался пакет MATLAB 2011b, а также был разработан программный пакет с использованием графических процессоров и технологии CUDA.

Набор данных был разбит на обучающее (66%), контрольное (17%) и тестовое (17%) множества.

В результате сконструированная нейронная сеть обучилась с коэффициентом корреляции $R=0.94$, показав на контрольном множестве $R=0.98$, для тестового множества коэффициент корреляции в целевыми значениями $R=0.96$.

Данная последовательная реализация была переписана на C++ и был разработан параллельный алгоритм. В процессе обучения сети варьировалось число нейронов в скрытой сети для выбора наиболее производительной структуры. Обучение при этом проводилось параллельно для каждой конфигурации сети на нескольких ГПУ с использованием технологии стримов. Одновременно был модернизирован алгоритм обучения сети на основе метода Левенберга-Маквардта, т.к. в его основе лежит перемножение матриц и нахождение обратной матрицы. Для перемножения матриц использовалась библиотека CUBLAS, разработанная NVIDIA. Дополнительно был реализован параллельный алгоритм обращения матрицы с использованием распределенной памяти на базе LU-разложения.

Расчеты проводились на гибридной вычислительной системе на базе серверной платформы HP Proliant G7 (AMD Opteron 6100) и вычислительной системы Tesla S2050. Параллельная реализация дала идентичный результат с реализацией на MATLAB. На этапе обучения при использовании только глобальной памяти ускорение по сравнению с последовательной реализацией на C++ составило 14 раз, использование локальной памяти дало дополнительное двукратное увеличение производительности. Таким образом, применение технологии ГПУ дало 29 кратное ускорение по сравнению с последовательной C++ версией. Вычисления проводились на одном вычислительном элементе Tesla S2050 и одном ядре процессора. При одновременном обучении нескольких нейронных сетей с последующим выбором наиболее оптимальной по критерию минимальной ошибки использовались все четыре вычислительных элемента Tesla S2050. В этом случае ускорение по сравнению с реализацией на MATLAB на 48 ядрах составило 742.

Заключение

В результате работы была сконструирована нейросетевая модель для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера. В качестве основы была взята однонаправленная нейронная сеть с обратным распространением ошибки. Выходные значения сети сильно коррелируют с целевыми значениями ($R=0.94$). На основе последовательного алгоритма была реализована параллельная версия этой модели с использованием графических процессоров. В результате ускорение вычислений составило 742 по сравнению с реализацией на MATLAB. Данная нейросетевая модель может быть использована для оценки величины $\log(ER)$ с достаточно высокой точностью. Использование этой методики позволит существенно удешевить экспериментальное определение проницаемости через ГЭБ и время расчетов при использовании графических процессоров.

ЛИТЕРАТУРА:

1. А.Н. Колмогоров О представлении непрерывных функций нескольких переменных в виде суперпозиции непрерывных функций одного переменного // Докл. АН СССР. 1958. Т. 114, № 5. С. 953–956
2. А.Н. Горбань, В.Л. Дунин-Барковский, А.Н. Кирдин, Е.М. Миркес, А.Ю. Новоходько, Д.А. Россиев, С.А. Терехов и др. Нейроинформатика. Новосибирск: Наука, 1998. С. 296
3. D.E. Rumelhart, G.E. Hinton, R.J. Williams Learning internal representations by error propagation // Vol. 1 of Computational models of cognition and perception, chap. 8. Cambridge, MA: MIT Press, 1986. Pp. 319–362
4. M. Hagan Training Feedforward Networks with the Marquardt Algorithm” / M. Hagan, M. Menhaj // IEEE Transactions on Neural Networks. – November 1994. –Vol. 5, No. 6. – P. 989-993
5. I.D. Kuntz et al. // J. Mol. Biol. 1982, V.161, P. 269
6. Amber 9, <http://www.ambermd.org>
7. P.A. Kollman et al., Accts. Chem. Res. 2000, 33, 889-897