

Метод совмещения изображений криоэлектронной микроскопии на основе вычисления преобразования Фурье-Бесселя с помощью проекционного метода

Н.А. Аношина¹, Д.В. Сорокин¹

¹ *Лаборатория математических методов обработки изображений, факультет вычислительной математики и кибернетики, Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Россия*

Аннотация

Выравнивание проекций в криоэлектронной микроскопии одиночных частиц является важным шагом в получении трехмерной модели высокого разрешения. Для решения данной задачи необходим метод, с помощью которого можно быстро обработать тысячи картинок. В данной работе предложен подход, основанный на вычислении преобразования Фурье-Бесселя с помощью проекционного метода, а именно разложения преобразования Ганкеля по его собственным функциям – функциям Лагерра.

Предложенный проекционный метод позволяет существенно ускорить вычисление параметров совмещения. Были проведены эксперименты на реальных и синтетических данных для оценки качества работы предложенного метода на изображениях с различным уровнем шума. Также было проведено сравнение с существующими подходами. По результатам экспериментов, разработанный метод показал высокое качество совмещения на сильно зашумленных данных, а также существенное ускорение по сравнению с исходным алгоритмом совмещения на основе преобразования Фурье-Бесселя.

Ключевые слова

Криоэлектронная микроскопия, метод совмещения изображений, выравнивание проекций частиц в крио-ЭМ, преобразование Фурье-Бесселя, преобразование Ганкеля, проекционный метод, функции Лагерра.

Cryo-Electron Microscopy Image Registration Using Projection Method for Fourier-Bessel Transform Computation

N.A. Anoshina¹, D.V. Sorokin¹

¹ *Laboratory of Mathematical Methods of Image Processing, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Projection alignment in single particle cryo-electron microscopy is an important step of obtaining a high-resolution three-dimensional model. To solve this problem, one needs a method that can quickly process thousands of projection images. In this paper, we propose a single particle cryo-electron microscopy image registration approach based on the calculation of the Fourier-Bessel transform using the projection method, namely, the expansion of the Hankel transform into a series of its eigen functions - the Laguerre functions.

The proposed projection method significantly speeds up the calculation of the registration parameters. The proposed approach was evaluated on the real and synthetic data with different level of noise and compared to the existing approaches. The experiments showed that the proposed

ГрафиКон 2023: 33-я Международная конференция по компьютерной графике и машинному зрению, 19-21 сентября 2023 г., Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук, г. Москва, Россия

EMAIL: n.anoshina@cs.msu.ru (Н.А. Аношина); dsorokin@cs.msu.ru (Д.В. Сорокин)
ORCID: 0009-0004-7831-6256 (Н.А. Аношина); 0000-0003-3299-2545 (Д.В. Сорокин)



© 2023 Copyright for this paper by its authors.
Use permitted under Creative Commons License Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

approach has a high registration quality especially for noisy data. In addition, the proposed algorithm significantly accelerates the computations compared to the original registration method based on Fourier-Bessel transform.

Keywords

Image registration, cryo-electron microscopy, cryo-EM particle alignment, Fourier-Bessel transform, Hankel transform, projection method, Laguerre functions.

1. Введение

Криоэлектронная микроскопия (крио-ЭМ) [1] является одной из широко развивающихся в последние годы технологий изучения строения различных биологических структур, таких как вирусы, рибосомы, митохондрии, белковые комплексы и пр. Данная технология позволяет получать трехмерные модели исследуемого объекта в атомарном разрешении (до нескольких Ангстрем). Основной особенностью технологии является колоссально низкое отношение сигнала к шуму (SNR).

Суть метода крио-ЭМ заключается в построении трехмерных моделей частиц по набору их проекций, полученных с помощью электронного микроскопа. Данная процедура называется криоэлектронной микроскопией одиночных частиц [2]. Здесь изображения получены при криогенных температурах в результате взаимодействия одинаковых частиц образца с пучком электронов. Каждое такое изображение содержит большое количество идентичных частиц, которые ориентированы различным образом и расположены хаотично. Общий алгоритм состоит из следующих шагов (рисунок 1). Сначала, мы получаем микроскопическое изображение, содержащее большое количество случайно расположенных проекций идентичных экземпляров частиц исследуемого объекта. Затем, с помощью компьютерных методов локализации проекций и их кластеризации из общего изображения вырезаются фрагменты, содержащие ровно одну проекцию исследуемой структуры, которые затем разделяются по группам. Каждая группа содержит изображения проекций, которые одинаково ориентированы в 3Д пространстве и отличаются друг от друга поворотом и смещением в плоскости проекции. Количество групп и количество изображений внутри одной группы задается индивидуально для разных частиц и зависит во многом от отношения сигнала к шуму исходных изображений, полученных с помощью электронного микроскопа [2]. Далее, применяя методы совмещения изображений, происходит выравнивание проекций внутри одного класса и их усреднение. Это позволяет повысить отношение сигнала к шуму и улучшить разрешение проекций. Количество проекций, которые необходимо выровнять составляет сотни, а то и тысячи на одну частицу.

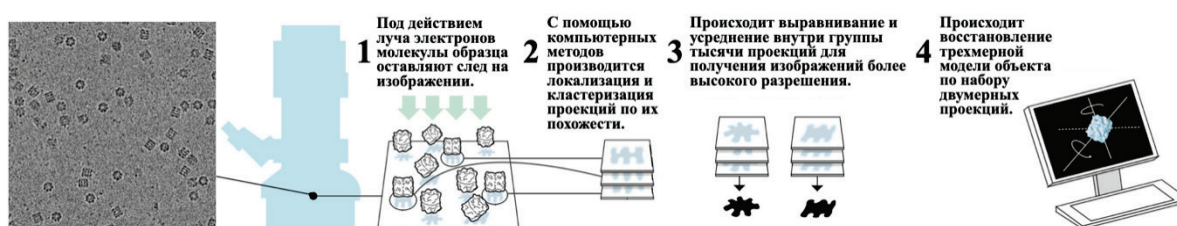


Рисунок 1 – Криоэлектронная микроскопия одиночных частиц: общая схема работы

За последние годы было разработано множество различных методов, позволяющих улучшить отдельные этапы технологии крио-ЭМ одиночных частиц [3]. Данная работа посвящена разработке метода для выравнивания изображений отдельных проекций для последующего усреднения. Математически, данная задача является задачей жесткого совмещения двумерных изображений.

Для решения задачи совмещения изображений существуют различные подходы [4]. Классические методы основаны на поиске параметров совмещения (угол поворота и двумерный вектор смещения) в пространственной области, что в большинстве случаев представляет из себя вычислительно затратный итеративный поиск. Другая группа классических методов включает в себя поиск параметров совмещения в частотном пространстве и использует различные

модификации преобразования Фурье [1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Помимо этого, за последние годы появились методы, которые решают задачу выравнивания совместно с задачей кластеризации [12, 13]. Метод, представленный в [13], использует итеративный поиск параметров совмещения, и из-за этого является очень времязатратным. Также были разработаны различные комплексы программного обеспечения (ПО), в которых реализованы процедуры выравнивания частиц и их усреднение [14, 15, 16]. Наиболее популярным является [15], где авторы используют метод максимального правдоподобия для решения задачи двумерной классификации и выравнивания проекций.

Также существует группа методов, которые частично или полностью пропускают процедуры кластеризации и выравнивания частиц. В [12] авторы предложили использовать некоторое представление изображения, которое инвариантно к поворотам. Таким образом, опуская процесс кластеризации и применяя классификацию проекций по положению в пространстве, выравнивание частиц производится только для изображений и их ближайшими по ориентации в пространстве соседями. Это позволяет существенно снизить время обработки данных и улучшить точность полученных усредненных проекций. В [17] предложили получать проекции с более высоким отношением сигнала к шуму, которые обычно получены путем усреднения выровненных проекций, прямо из исходных наблюдений, минуя этап кластеризации и совмещения. Несмотря на преимущество этих методов, они показали свою эффективность лишь для частных случаев.

Большинство методов, разработанных за прошедшее десятилетие, являются аналитическими. Применение методов машинного обучения и нейронных сетей в задаче выравнивания и классификации частиц не является актуальным в виду того, что основная цель разработки новых методов в области крио-ЭМ – это увеличение скорости обработки данных, в том числе усреднения проекций, и увеличения качества восстановленной трехмерной модели. Однако, они широко применяются для других задач в рамках крио-ЭМ одиночных частиц. Например, в [18] авторы используют сверточную нейронную сеть для уменьшения количества шума на изображениях крио-ЭМ.

В данной работе предложен метод выравнивания частиц, являющийся существенным улучшением метода [11]. Предложенный подход основан на вычислении функции корреляции с помощью преобразования Фурье-Бесселя. Результаты исследований на наборах данных с различным соотношением сигнал-шум (SNR) показали, что такой метод устойчив к шуму и позволяет получать точные результаты даже при низких показателях SNR. В отличие от [11], где преобразование Фурье-Бесселя вычисляется с помощью вычисления интеграла стандартным дискретным способом, в данной работе предложен метод вычисления преобразования Фурье-Бесселя с помощью проекционного вычисления преобразования Ганкеля. Такое вычисление преобразования Ганкеля не только улучшает результат совмещения, но и существенно ускоряет метод. Для демонстрации эффективности работы, предложенный метод был протестирован на синтетических и реальных наборах данных. Помимо этого, проведено сравнение предложенного метода с исходным методом [11] и подходом из работы [7].

2. Постановка задачи

Задача совмещения изображений для выравнивания проекций в крио-ЭМ одиночных частиц ставится следующим образом. Дана пара изображений, одно из которых называется фиксированным f , другое подвижным g . Требуется найти такое преобразование $M_{\theta,x,y}$:

$$f \approx M_{\theta,x,y}(g),$$

где θ – искомый угол поворота, (x,y) – искомый вектор смещения. Обычно, в качестве фиксированного изображения выступает всегда одно и то же эталонное изображение, которым может быть либо усредненная на предыдущих итерациях проекция, либо сгенерированное с помощью проектирования трехмерной модели на плоскость изображение, либо просто случайно выбранное изображение из группы проекций, которые необходимо привести к одному виду.

3. Метод

Обычно, преобразование жесткого совмещения $M_{\theta,x,y}$ можно представить как композицию поворота R_θ и смещения $T_{x,y}$, задаваемого тремя параметрами θ, x, y :

$$M_{\theta,x,y} = T_{x,y} \circ R_\theta.$$

Однако, преобразование $M_{\theta,x,y}$ также можно представить через два вращения и смещение вдоль фиксированной оси:

$$M_{\theta,x,y} = \hat{M}_{\varphi,\rho,\psi} = R_\varphi \circ T_{\rho,0} \circ R_\psi = T_{\rho\cos\varphi,\rho\sin\varphi} \circ R_{\varphi+\psi} = M_{\varphi+\psi,\rho\cos\varphi,\rho\sin\varphi}.$$

Далее, перейдя к композиции двух преобразований $\hat{M} = \hat{M}_1 \circ \hat{M}_2$, где $\hat{M}_{\varphi_i,\rho_i,\psi_i}$, $i = 1,2$ и зафиксировав величину смещения $\rho_1 = \rho_2 = b$ (b выбирается как половина максимально возможного смещения), можно перейти к заданию преобразования M через тройку углов (ξ, η, ω) (рисунок 2). Подробности данного перехода даны в работе [11].

Таким образом, для вычисления жесткого преобразования между двумя изображениями f и g достаточно задать параметр b и найти тройку (ξ, η, ω) . Ниже описано, каким образом можно найти данные углы с помощью вычисления корреляционной функции на основе преобразований Фурье-Бесселя.

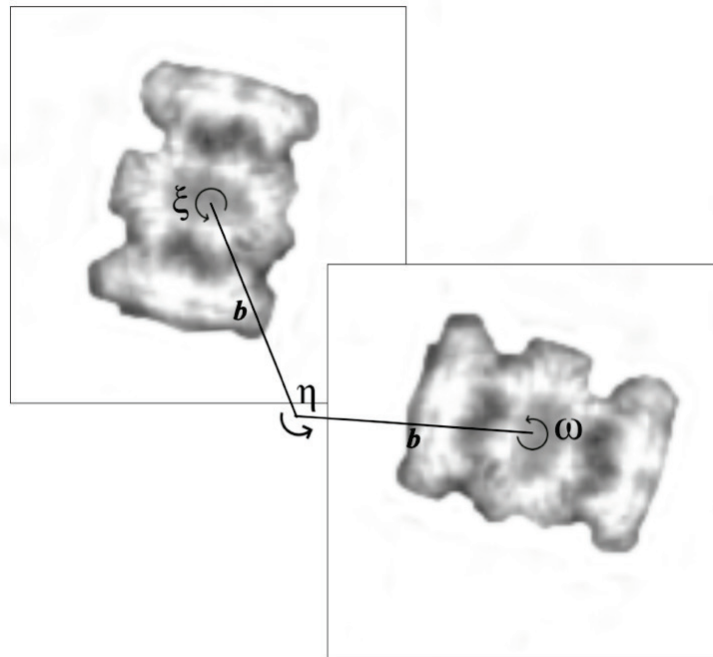


Рисунок 2 – Схема работы метода на основе преобразования Фурье-Бесселя

3.1. Преобразования Ганкеля и Фурье-Бесселя

Преобразование Ганкеля порядка α определяется следующим образом:

$$H_\alpha[z(x)] = \tilde{z}_\alpha(u) = \int_0^\infty z(x) J_\alpha(ux) x dx, \quad H_\alpha: L_2[0, \infty) \rightarrow L_2[0, \infty), \quad (1)$$

где J_α — функция Бесселя первого рода порядка $\alpha \geq 0$.

Пусть функция f задана в полярных координатах $f = f(r, \lambda)$, тогда преобразованием Фурье-Бесселя функции f называется [19]:

$$F_m(x) = \int_0^\infty \hat{f}_m(u) J_m(ux) u du = H_m[\hat{f}_m(u)], \quad \forall x \geq 0, \quad (2)$$

где $\hat{f}_m(u)$ – преобразование Фурье функции f вдоль угловой оси полярных координат для фиксированного радиуса u :

$$\hat{f}_m(u) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(u, \theta) e^{-im\theta} d\theta. \quad (3)$$

3.2. Метод совмещения на основе преобразования Фурье-Бесселя

Ниже кратко описан метод совмещения на основе преобразования Фурье-Бесселя, более подробное его изложение можно найти в [11]. Пусть $f(r, \lambda)$ и $g(r, \lambda)$ – заданные в полярных координатах исходные изображения, которые необходимо совместить, $F_m(x)$ и $G_m(x)$ – преобразования Фурье-Бесселя для f и g соответственно. Тогда функция корреляции от трех углов определяется так:

$$c(\xi, \eta, \omega) = 2\pi \sum_{m, h, m'} e^{i(m\xi + h(\eta + \varepsilon) + m'\omega)} \times \int_0^\infty J_{m-h}(bx) J_{h-m'}(bx) F_m(x) \overline{G_{m'}(x)} x dx, \quad (4)$$

где ε – маленький угол для того, чтобы избежать повторяющихся значений в семплировании угла η . Авторы предлагают зафиксировать это значение равным $\pi/(2k)$. Затем производится замена индексов и переменных для удобства вычислений:

$$\begin{aligned} h &= h_1 + m', & m &= m_1 + h = m_1 + h_1 + m' \\ \eta' &= \xi + \eta, & \omega' &= \xi + \eta + \omega \end{aligned}$$

В результате функция корреляции $c(\xi, \eta, \omega)$ преобразуется в функцию $c'(\xi, \eta', \omega')$, преобразование Фурье которой выражается следующим образом:

$$\hat{T}(m_1, h_1, m') = 2\pi e^{i(h_1 + m')\varepsilon} \int_0^\infty F_{m_1 + h_1 + m'}(x) \overline{G_{m'}(x)} J_{m_1}(bx) J_{h_1}(bx) x dx. \quad (5)$$

Здесь $\overline{G_{m'}(x)}$ обозначает комплексное сопряжение.

Так, вычислив обратное преобразование Фурье для (5) получим функцию корреляции, положение максимального значения которой соответствует искомым параметрам. Эффективность данного метода в том, что процедура совмещения пары изображений сведена к однократному вычислению обратного преобразования Фурье. Также в формуле (5) некоторые значения под интегралом, а именно преобразования Фурье-Бесселя $F_{m_1 + h_1 + m'}(x)$, $\overline{G_{m'}(x)}$ и функции Бесселя $J_{m_1}(bx)$, $J_{h_1}(bx)$ могут быть вычислены однократно и затем переиспользоваться.

Для того, чтобы определить количество точек для вычисления интегралов в (2), (3) и (5), а также области изменения порядков функций Бесселя m_1 , h_1 и m' , нужно задать следующие параметры:

- Радиус изображения, т.е. радиус круговой области, внутри которой полностью содержится объект интереса на обоих изображениях.
- Среднее количество пикселей на точку семплирования.
- Значение максимально возможного расстояния, на которое может быть сдвинут объект.

Все остальные значения, используемые в дискретизации интегралов, могут быть выведены из представленных.

4. Проекционный метод с использованием функций Лагерра для преобразования Фурье-Бесселя

Ниже предложен способ ускорения метода совмещения на основе Фурье-Бесселя путем применения проекционного метода с использованием функций Лагерра для вычисления преобразования Ганкеля в (2).

Построим проекционный метод вычисления преобразования Ганкеля (1) [20], используя систему собственных функций данного преобразования – функций Лагерра [21]. Нормированные функции Лагерра определены следующим образом:

$$\psi_n^\alpha(x) = \frac{1}{\sqrt{n! \Gamma(n + \alpha + 1)}} x^{\alpha/2} e^{-x/2} L_n^\alpha(x), \quad L_n^\alpha(x) = (-1)^n x^{-\alpha} e^x \frac{d}{dx^n} (x^{n+\alpha} e^{-x}), \quad (6)$$

где $L_n^\alpha(x)$ – полином Лагерра, $n = 0, 1, \dots$

Функции Лагерра $\psi_n^\alpha(x^2)$ являются собственными функциями преобразования Ганкеля на полупрямой:

$$H_\alpha[\psi_n^\alpha(x^2)] = \int_0^\infty \psi_n^\alpha(x^2) J_\alpha(ux) x dx = (-1)^n \psi_n^\alpha(u^2), \quad n = 0, 1, \dots \quad (7)$$

Перейдем к ортонормированной системе функций $\{\hat{\psi}_n^\alpha(x)\}$: $\hat{\psi}_n^\alpha(x) = \sqrt{2x} \psi_n^\alpha(x^2)$. Пусть

$$\hat{H}_\alpha[z(x)] = \int_0^\infty z(x) J_\alpha(ux) \sqrt{ux} dx, \quad (8)$$

тогда

$$H_\alpha[z(x)] = \int_0^\infty z(x) J_\alpha(ux) x dx = \frac{1}{\sqrt{u}} \int_0^\infty (z(x) \sqrt{x}) J_\alpha(ux) \sqrt{ux} dx = \frac{1}{\sqrt{u}} \hat{H}_\alpha[z(x) \sqrt{x}], \quad (9)$$

где H_α – оператор преобразования Ганкеля на полупрямой (1), а функции $\hat{\psi}_n^\alpha(x)$ являются собственными функциями оператора \hat{H}_α :

$$\begin{aligned} \hat{H}_\alpha[\hat{\psi}_n^\alpha(x)] &= \int_0^\infty \hat{\psi}_n^\alpha(x) J_\alpha(ux) \sqrt{ux} dx = \int_0^\infty \sqrt{2x} \psi_n^\alpha(x^2) J_\alpha(ux) \sqrt{ux} dx = \\ &= \sqrt{2u} H_\alpha[\psi_n^\alpha(u^2)] = \sqrt{2u} (-1)^n \psi_n^\alpha(u^2) = (-1)^n \hat{\psi}_n^\alpha(u). \end{aligned} \quad (10)$$

Таким образом, для вычисления преобразования Фурье-Бесселя, являющегося преобразованием Ганкеля от функции $\hat{f}_m(u)$ (2) достаточно выполнить разложение данной функции в ряд по функциям Лагерра:

$$(\hat{f}_m(u) \sqrt{u}) = \sum_{n=0}^{N-1} c_n \hat{\psi}_n^m(u), \quad c_n = \int_0^\infty (\hat{f}_m(u) \sqrt{u}) \hat{\psi}_n^m(u) du, \quad n = 0, \dots, N-1,$$

а далее, используя уравнения (2), (9), (10) и вычисленные коэффициенты разложения c_n , можно получить преобразование Фурье-Бесселя:

$$\begin{aligned} F_m(x) &= H_m[\hat{f}_m(u)] = \frac{1}{\sqrt{x}} H_m[\hat{f}_m(u) \sqrt{u}] = \frac{1}{\sqrt{x}} H_m \left[\sum_{n=0}^{N-1} c_n \hat{\psi}_n^m(u) \right] = \\ &= \frac{1}{\sqrt{x}} \sum_{n=0}^{N-1} c_n H_m[\hat{\psi}_n^m(u)] = \frac{1}{\sqrt{x}} \sum_{n=0}^{N-1} (-1)^n c_n \hat{\psi}_n^m(x). \end{aligned} \quad (11)$$

Ключевым шагом данного метода является выбор параметра N , от которого зависит точность восстановления преобразования Фурье-Бесселя.

Главным преимуществом вычисления преобразования Фурье-Бесселя с помощью проекционного метода в данной работе является существенное ускорение вычислений. В рассуждениях ниже предполагается, что значения функций Бесселя и функций Лагерра вычислены заранее на необходимых сетках и переиспользуются. Так, при вычислении $F_m(x)$ по формуле (2) необходимо выполнить $O(K^2)$ умножений, где K – это количество точек в сетке по координатам u и x (считаем его одинаковым). При вычислении $F_m(x)$ проекционным методом по формуле (11), необходимо посчитать N коэффициентов разложения c_n , для вычисления каждого из которых требуется порядка $O(K)$ умножений, а также посчитать взвешенную сумму из (11). Таким образом, общее количество операций имеет порядок $O(N * K)$, что дает существенное ускорение, при значении N существенно меньшем, чем K . В экспериментах, проведенных в данной работе $N = 40$, $K = 256$, а общее ускорение для совмещения пары изображений составило 3.75 раза.

5. Результаты

В данном разделе приведены результаты работы предложенного метода. Для тестирования метода были проведены различные эксперименты с синтетическими и реальными данными криоэлектронной микроскопии. Данные представляют собой набор проекций одной пространственной ориентации, которые необходимо выровнять между собой. Мы сравнили полученные результаты предложенного алгоритма с корреляционным методом [7], а также с исходным методом на основе преобразования Фурье-Бесселя [11].

5.1. Эксперименты с синтетическими данными

Для того, чтобы количественно оценить ошибку метода в поиске параметров, было сгенерировано два набора данных (рисунок 3), используя алгоритм, предложенный в работе [22]. Полученные проекции затем поворачивали на случайный угол в диапазоне $[-180^\circ, 180^\circ]$, и смещали на случайный вектор длины до 10 пикселей. Было сгенерировано 100 изображений для двух проекций разных моделей. При синтезе проекций был использован различный уровень шума, соответствующий следующим значениям отношения сигнала к шуму (SNR): $[0.1, 0.5, 1.0, 2.0]$.

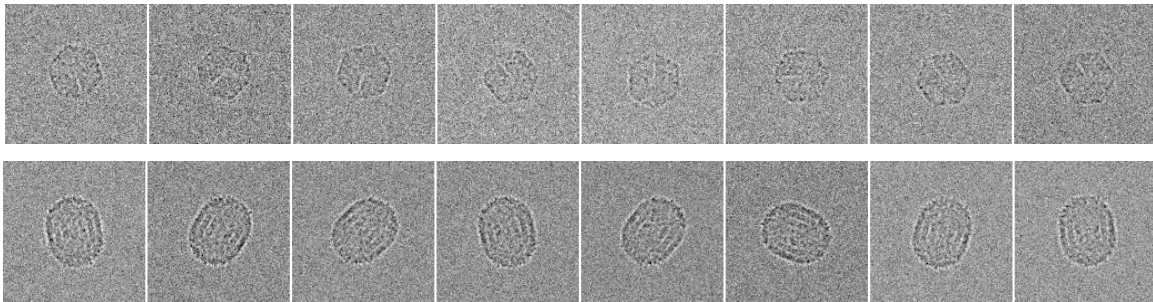


Рисунок 3 – Примеры изображений проекций из синтетических наборов данных с SNR=0.5

Для оценки работы метода найденные значения угла поворота и вектора смещения были сравнены с заданными при создании набора данных значениями (*ground truth* или *GT*). Ошибка угла поворота определена как $e_\theta = |\theta_{gt} - \theta|$ в градусах, где θ_{gt} – заданный угол поворота, θ – найденный угол поворота. Ошибка вектора смещения вычислена так $e_d = \|d_{gt} - d\|$, где $d_{gt} = (x_{gt}, y_{gt})$ – заданный вектор смещения и $d = (x, y)$ – найденный вектор смещения. Мы не учитывали ошибку, равную 180 градусам, поскольку выбранные проекции частицы являются симметричными и трудноразличимыми. Было проведено сравнение предложенного метода с методами, указанными ранее, для каждого значения SNR. Результаты проведенных экспериментов приведены на рисунке 4 и в таблице 1. Также на рисунке 5 приведен график зависимости ошибок найденных параметров от уровня шума (SNR).

По результатам экспериментов можно сделать вывод, что предложенный проекционный метод не уступает по качеству методу на основе преобразования Фурье-Бесселя и имеет более высокую скорость вычисления (общее ускорение в среднем в 3.75 раз). В сравнении с корреляционным методом, предложенный подход более устойчив к большому уровню шума, что соответствует низкому отношению сигнала к шуму (SNR=0.1), и имеет меньшую ошибку в нахождении угла поворота. Однако для вектора смещения при высоком отношении сигнала к шуму, а именно при SNR=2.0 ошибка предложенного метода, как и метода на основе Фурье-Бесселя больше в сравнении с корреляционным методом. Это может быть связано с тем, что количество точек в вычислении трехмерной функции корреляции по осям, соответствующим углам, отвечающим за смещение объекта, в три раза меньше, чем количество точек для параметра, соответствующего углу поворота. В сравнении с методом на основе преобразования Фурье-Бесселя предложенный подход показал большую ошибку в нахождении вектора смещения для всех уровней шума.

Это связано с тем, что худшая ошибка по смещению определена подбором параметров, который был сделан для оптимизации ошибки поворота, который имеет большее практическое значение, т. к. больше влияет на размытие при усреднении проекций.

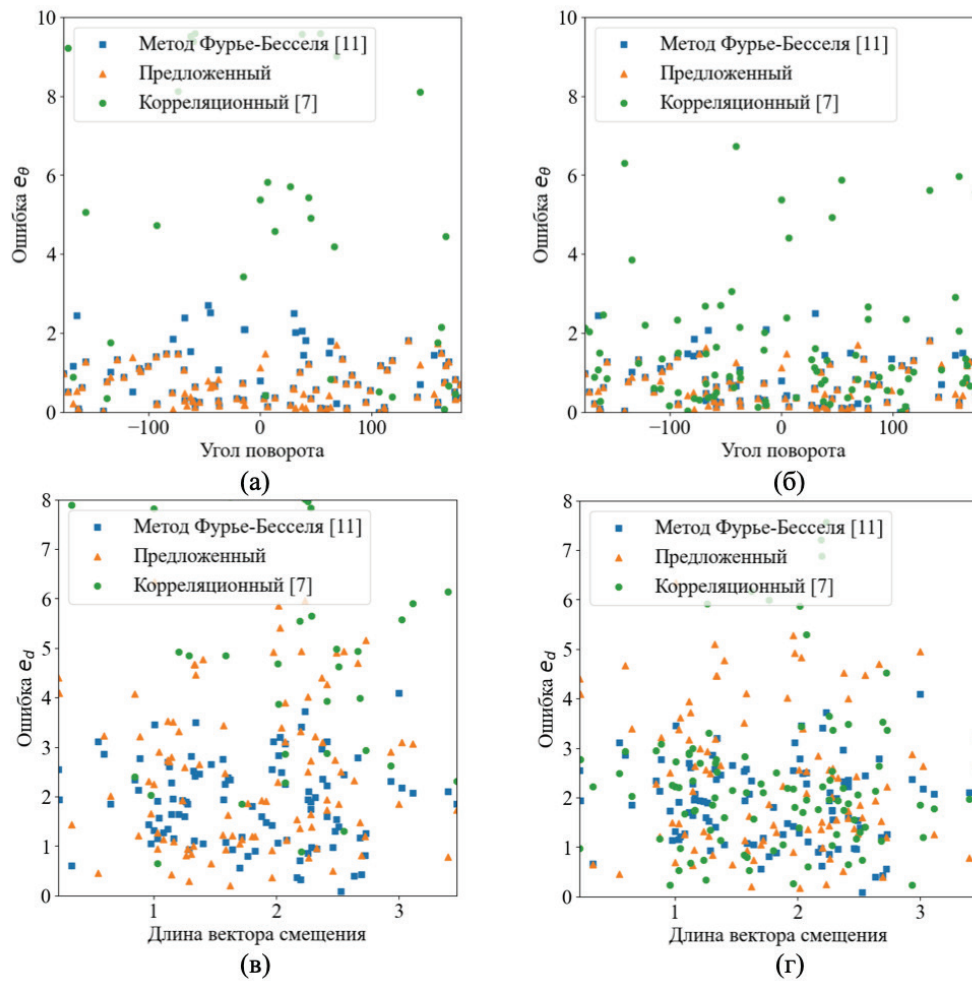


Рисунок 4 – Ошибки найденных параметров для разного уровня шума $SNR = 0.1$ (слева) и $SNR = 1.0$ (справа): угла поворота e_θ (на графиках а и б) и длины вектора смещения e_d (на графиках в и г) для предложенного метода, метода Фурье-Бесселя и корреляционного

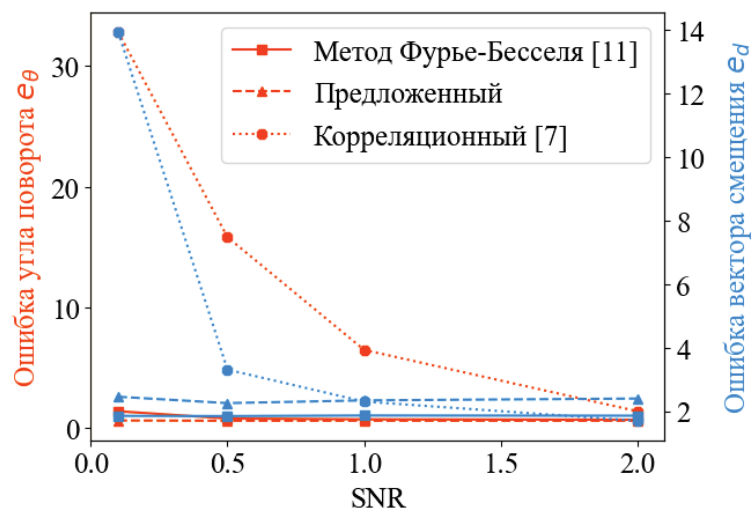


Рисунок 5 – Ошибки угла поворота e_θ и длины вектора смещения e_d для разных значений уровня шума (SNR)

Таблица 1 – Сравнение работы метода на синтетических данных с разным уровнем шума (SNR)

| SNR | Методы | Модель 1 | | Модель 2 | |
|-----|--------------------------|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| | | Средняя ошибка угла поворота e_θ | Средняя ошибка вектора смещения e_d | Средняя ошибка угла поворота e_θ | Средняя ошибка вектора смещения e_d |
| 0.1 | Предложенный метод | 0.63 | 2.45 | 0.56 | 2.58 |
| | Метод Фурье-Бесселя [11] | 1.4 | 1.85 | 0.58 | 2.05 |
| | Корреляционный метод [7] | 32.82 | 13.94 | 46.7 | 20.38 |
| 0.5 | Предложенный метод | 0.61 | 2.25 | 0.59 | 2.67 |
| | Метод Фурье-Бесселя [11] | 0.8 | 1.84 | 0.59 | 1.95 |
| | Корреляционный метод [7] | 15.82 | 3.40 | 2.37 | 2.2 |
| 1.0 | Предложенный метод | 0.62 | 2.33 | 0.57 | 2.74 |
| | Метод Фурье-Бесселя [11] | 0.72 | 1.86 | 0.56 | 1.97 |
| | Корреляционный метод [7] | 6.48 | 2.29 | 1.22 | 2.06 |
| 2.0 | Предложенный метод | 0.61 | 2.39 | 0.58 | 2.76 |
| | Метод Фурье-Бесселя [11] | 0.69 | 1.85 | 0.58 | 1.92 |
| | Корреляционный метод [7] | 1.4 | 1.69 | 1.07 | 1.84 |

5.2. Эксперименты с реальными данными

Также был проведен эксперимент выравнивания набора реальных данных. Здесь был использован набор данных из банка данных электронной микроскопии (EMDB [23]). Данный набор состоит из 50 проекций Icosahedral Bacillus stearotherophilus pyruvate dehydrogenase E2 core [24]. На рисунке 6(а) представлены несколько проекций набора данных до совмещения. Мы взяли 1-ую, 8-ую, 15-ую, 22-ую, 29-ую, 36-ую, 43-ью и 50-ую проекцию из набора для иллюстрации. Все проекции в наборе приводились к первому изображению в наборе. На рисунке 6(б) изображен результат совмещения предложенным методом и корреляционным методом (рисунок. 6(в)).

Все проекции были выровнены относительно первого изображения в наборе (соответствует крайнему левому кадру). Крайнее правое изображение в каждом ряду соответствует усредненной проекции по всему набору из 50 изображений после выравнивания. Корреляционный метод [7], метод на основе преобразования Фурье-Бесселя [11] и предложенный метод выдают сравнимые результаты, если проанализировать полученные усредненные проекции.

Все методы определенно улучшают качество усредненного изображения и уточняют внутренние детали частицы. Анализируя визуальные результаты на реальных данных и величину ошибки на синтетических данных, можно сделать вывод, что предложенный метод работает быстрее метода на основе преобразования Фурье-Бесселя [11], не теряя при этом в качестве. В сравнении с корреляционным методом, предложенный подход является более точным.

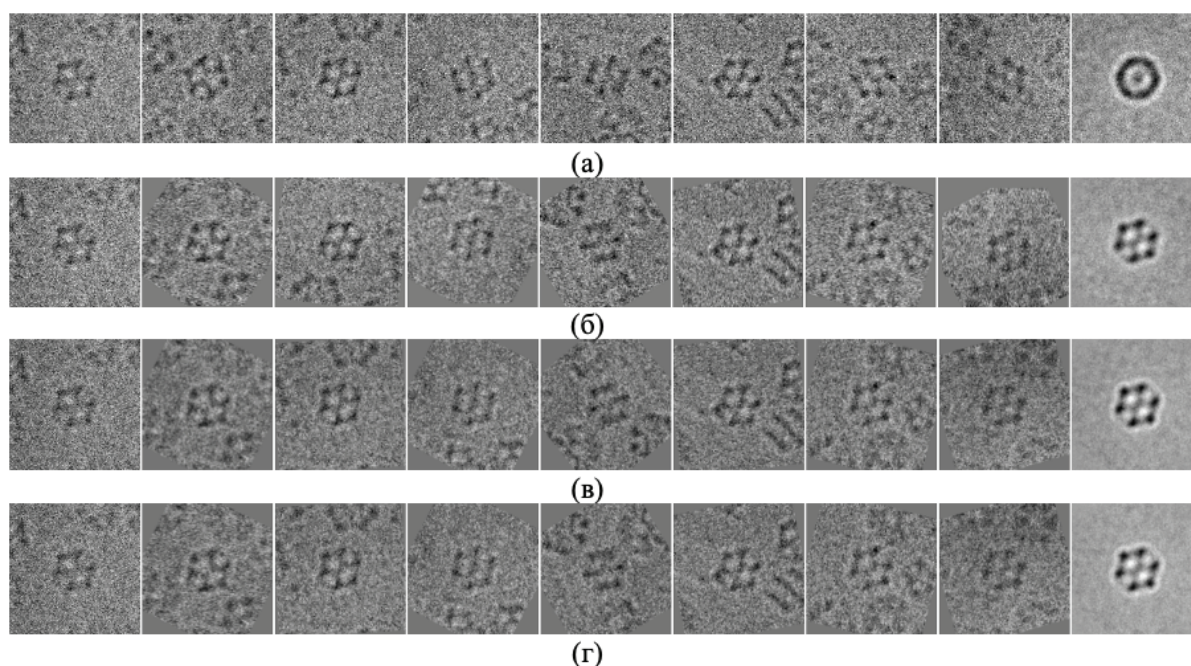


Рисунок 6 – Применение предложенного и корреляционного методов к реальному набору данных из базы EMDB. (а) Подмножество проекций из набора до совмещения. (б) Результат работы корреляционного метода [7]. (в) Результат работы метода на основе преобразования Фурье-Бесселя [11]. (г) Результат работы предложенного метода

6. Заключение

В данной работе был предложен метод на основе преобразования Фурье-Бесселя и проекционного вычисления преобразования Ганкеля. Предложенный подход был разработан для выравнивания двумерных проекций в криоэлектронной микроскопии одиночных частиц. Описанный метод является существенным улучшением метода [11] с точки зрения вычислительной эффективности и при этом без потери в качестве совмещения. Нахождение искомых параметров сводится к однократному вычислению трехмерной корреляции в Фурье-пространстве с помощью проекционного метода вычисления преобразований Фурье-Бесселя и вычислению обратного преобразования Фурье для перехода в координатное пространство. Результаты проведенных экспериментов на синтетических и реальных данных продемонстрировали эффективность разработанного метода и его устойчивость к большому уровню шума, характерному для изображений крио-ЭМ. В продолжение проделанной работы планируется уменьшить ошибку в поиске вектора смещения, а также дополнительно ускорить вычисление преобразования Ганкеля в преобразовании Фурье-Бесселя, применив быстрый проекционный метод.

7. Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда No22-21-00125.

8. Список источников

- [1] P. Penczek, M. Radermacher, J. Frank, Three-dimensional reconstruction of single particles embedded in ice, *Ultramicroscopy* 40 (1992) 33–53.
- [2] Cheng, Y., Grigorieff, N., Penczek, P. A., Walz, T., A primer to single-particle cryo-electron microscopy, *Cell*, 161 (2015) 438-449.

- [3] J. L. Vilas, J. M. Carazo, C. O. S. Sorzano, Emerging themes in cryoem single particle analysis image processing, *Chemical Reviews* 122 (2022) 13915–13951.
- [4] L. Joyeux, P. A. Penczek, Efficiency of 2D alignment methods, *Ultramicroscopy* 92 (2002) 33–46.
- [5] C. A. Wilson, J. A. Theriot, A correlation-based approach to calculate rotation and translation of moving cells, *IEEE Transactions on Image Processing* 15 (2006) 1939–1951.
- [6] M. Guizar-Sicairos, S. T. Thurman, J. R. Fienup, Efficient subpixel image registration algorithms, *Optics letters* 33 (2008) 156–158.
- [7] N. A. Anoshina, A. S. Krylov, D. V. Sorokin, Correlation-based 2D registration method for single particle cryo-em images, in: 2017 Seventh International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA), IEEE, 2017, pp. 1–6.
- [8] X. Wang, Y. Lu, J. Liu, A fast image alignment approach for 2D classification of cryo-em images using spectral clustering, *Current Issues in Molecular Biology* 43 (2021) 1652–1668.
- [9] Z. Yang, P. A. Penczek, Cryo-em image alignment based on nonuniform fast Fourier transform, *Ultramicroscopy* 108 (2008) 959–969.
- [10] Y. Cong, J. A. Kovacs, W. Wriggers, 2D fast rotational matching for image processing of biophysical data, *Journal of structural biology* 144 (2003) 51–60.
- [11] J. A. Kovacs, R. Abagyan, M. Yeager, Fast Bessel matching, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* 4 (2007) 84–95.
- [12] Z. Zhao, A. Singer, Rotationally invariant image representation for viewing direction classification in cryo-em, *Journal of structural biology* 186 (2014) 153–166.
- [13] Z. Yang, J. Fang, J. Chittuluru, F. J. Asturias, P. A. Penczek, Iterative stable alignment and clustering of 2D transmission electron microscope images, *Structure* 20 (2012) 237–247.
- [14] A. Punjani, J. L. Rubinstein, D. J. Fleet, M. A. Brubaker, CryoSPARC: algorithms for rapid unsupervised cryo-em structure determination, *Nature methods* 14 (2017) 290–296.
- [15] S. H. Scheres, RELION: implementation of a Bayesian approach to cryo-em structure determination, *Journal of structural biology* 180 (2012) 519–530.
- [16] N. Grigorieff, FREALIGN: high-resolution refinement of single particle structures, *Journal of structural biology* 157 (2007) 117–125.
- [17] C. Ma, T. Bendory, N. Boumal, F. Sigworth, A. Singer, Heterogeneous multireference alignment for images with application to 2D classification in single particle reconstruction, *IEEE Transactions on Image Processing* 29 (2019) 1699–1710.
- [18] E. Palovcak, D. Asarnow, M. G. Campbell, Z. Yu, Y. Cheng, Enhancing the signal-to-noise ratio and generating contrast for cryo-em images with convolutional neural networks, *IUCrJ* 7 (2020) 1142–1150.
- [19] N. I. Vilenkin, *Special functions and the theory of group representations*, volume 22, American Mathematical Soc., 1978.
- [20] D. Sorokin, A. Krylov, Laguerre projection method for finite Hankel transform of arbitrary order, *Moscow University Computational Mathematics and Cybernetics* 34 (2010) 149–156.
- [21] Суетин П.К., Классические ортогональные многочлены, Наука, 1976.
- [22] Аношина Н.А., Сагиндыков Т.Б., Сорокин Д.В., Метод синтеза реалистичных данных крио-электронной микроскопии одной частицы и крио-электронной томографии, in: *GraphiCon 2017*, 2017, pp. 243–247.
- [23] Electron microscopy data bank. URL: <https://www.ebi.ac.uk/emdb/>
- [24] P. B. Rosenthal, R. Henderson, Optimal determination of particle orientation, absolute hand, and contrast loss in single-particle electron cryomicroscopy, *Journal of Molecular Biology* 333 (2003) 721–745.