



基于机器学习和深度学习的抗菌肽预测研究进展

耿浩宸^{1,*}

¹北京工商大学, 计算机与人工智能学院, 北京 100048

学术编辑: Shenglun Yi; 收稿日期: 2024-04-12; 录用日期: 2024-06-07; 发布日期: 2024-06-15

*通讯作者: 耿浩宸, haochengeng@st.btbu.edu.cn

文章引用

耿浩宸. 基于机器学习和深度学习的抗菌肽预测研究进展. 人工智能前沿与应用, 2024, 1(1): 54–68.

Citation

Geng, H. (2024). Advances in Antimicrobial Peptide Prediction Based on Machine Learning and Deep Learning. Frontiers and Applications of Artificial Intelligence, 1(1), 54–68.

© 2024 The Author(s). This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

摘要

随着抗生素耐药性问题的日益严峻, 全球对新型药物的需求急剧增加。抗菌肽, 作为一种具有广谱抗菌活性的天然肽类物质, 展现出对抗耐药性细菌的潜力。然而, 传统的抗菌肽发现方法耗时耗力且效率低下, 难以满足迅速发展的医疗需求。近年来, 机器学习和深度学习技术在生物信息学和序列分析中的应用为抗菌肽的高效预测和设计提供了新的解决方案。本文综述了机器学习和深度学习在抗菌肽预测中的应用, 从抗生素耐药性问题引出抗菌肽的重要性, 介绍了抗菌肽预测的挑战, 以及基于机器学习和深度学习的预测模型和性能评估。尽管面临诸多挑战, 二者在抗菌肽研究中的应用仍具有巨大潜力, 有望为解决抗生素耐药性问题提供新的策略。

关键词: 人工智能, 深度学习, 机器学习, 抗菌肽, 预测

Advances in Antimicrobial Peptide Prediction Based on Machine Learning and Deep Learning

Haochen Geng^{1,*}

¹School of Computer and Artificial Intelligence, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China

Academic Editor: Shenglun Yi; Submitted: 2024-04-12; Accepted: 2024-06-07; Published: 2024-06-15

*Correspondence Author: Haochen Geng, haochengeng@st.btbu.edu.cn

Abstract

As antibiotic resistance intensifies globally, the demand for novel drugs has surged dramatically. Antimicrobial peptides (AMPs), natural peptide substances with broad-spectrum antibacterial activities, have shown potential in combating resistant bacteria. However, traditional methods of discovering AMPs are time-consuming, labor-intensive, and inefficient, unable to meet the rapidly evolving medical needs. In recent years, the application of machine learning and deep learning in bioinformatics and sequence analysis has provided new solutions for the efficient prediction and design of AMPs. This paper reviews the applications of machine learning and deep learning in AMP prediction, highlighting the significance of AMPs in the context of antibiotic resistance. It discusses the challenges of AMP prediction and the predictive models and performance evaluations based on machine learning and deep learning technologies. Despite numerous challenges, the use of these technologies in AMP research holds significant potential and promises to offer new strategies to address antibiotic resistance issues.

Keywords: Artificial Intelligence, Deep Learning, Machine Learning, Antimicrobial Peptides

1 引言

抗生素作为 20 世纪的重要发现改变了医学，拯救了无数病人的生命。但是，在使用这些药物的同时，耐药性菌株也迅速出现。比如假单胞菌属、肠杆菌属、窄嗜单胞菌属对头孢唑林这一种药物的耐药率就分别为 94.98%、94.00%、96.49%[1]。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的数据显示，在我国仅门诊感冒抗生素的使用率就高达 75%，这远远高于国际上 30% 的标准 [2]。如果耐药性进一步提升，据估计到了 2050 年，每年死亡人数就会达到 1000 万 [3]。面对这一挑战，寻找能够解决抗生素耐药问题的新型药物变得尤为迫切，而抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMPs) 因其独特的抗菌机制和广泛的抗微生物活性，被视为应对耐药性危机有希望的解决方案。

人类第一次发现抗菌肽是在 1980 年，Steiner、Boman 等人 [4] 从天蚕蛹中使用离子交换纯化分离提纯了蛋白质 P9A 和 P9B。这两种蛋白质对大肠杆菌和其他几种革兰阴性细菌具有潜在的抗菌活性，进而将其命名为天蚕素 (cecropins)。抗菌肽是一类天然存在的、由 15 至 50 个氨基酸残基组成的小分子多肽，普遍存在于动植物及微生物的免疫系统中，对抵御外来病原体入侵起到关键作用。这些分子通过破坏病原体细胞膜的完整性 [5]、干扰细胞壁构建 [6] 或抑制 DNA、RNA 的合成 [7] 等方式，对广泛的病原体（包括细菌、真菌、病毒及原生动物等）展示出抗微生物活性。抗菌肽不仅因其对抗日益严重的抗生素耐药性问题提供了潜在的解决方案而具有重要的生物医学价值，而且还展现了良好的热稳定性和对真核细胞的低毒性 [8]，为药物开发提供了优势。

随着研究的深入，传统的基于生物实验和经验分析的方法由于人工成本高昂和效率低下等原因逐渐不能满足新型抗菌肽发现的需求 [9]。在此背景下，机器学习技术，作为深度学习的前身和基础，通过算法和统计模型的应用，使计算机系统能够基于数据进行学习和改进；深度学习技术通过模拟人脑的神经网络结构来从大量数据中自动提取特征，使得加速抗菌肽的发现过程。这种技术不仅降低了研究难度和成本，也为解决抗生素耐药问题和开发新型抗感染治疗手段开辟了新的道路。

本综述采用了文献回顾的方法，旨在全面梳理和评估机器学习和深度学习技术在抗菌肽发现和功能预测当中的运用。通过详细分析从 2010 年到 2023 年间发表的文献，我们汇总了领域内的主要成就技术进展以及面临的挑战。文章的目的是提供一个清晰的视角，从基本的科学研究到它们在现实世界的实际应用，展示这些先进的计

算技术是如何帮助人们发现新的抗菌肽。此外，我们也将讨论这些技术在提高预测准确性、降低计算成本以及加速药物研发进程中的具体应用，从而为抗生素耐药性的问题提供可行的解决策略。

2 机器学习和深度学习预测模型

在机器学习和深度学习的前沿，预测抗菌肽的研究正以前所未有的速度推进，这得益于二者的模型在数据处理和模式识别方面的显著能力。这些模型能够从复杂的生物序列数据中学习，揭示与抗菌活性相关的深层次特征，从而为识别潜在的新型抗菌肽提供了强大的工具。

2.1 传统机器学习模型

为了高效准确地预测和分类 AMPs，多个研究团队利用机器学习技术开发了不同的计算模型。这些模型主要采用了如支持向量机 (SVM)、随机森林 (RF)、判别分析 (DA) 等机器学习算法。SVM 是一种监督学习方法，用于分类和回归分析；RF 是一种集成学习方法，通过构建多棵决策树来提高预测的准确性；DA 是一种统计分类技术，用于找出不同类别或群组之间的差异。这些方法的应用不仅加速了 AMPs 的发现过程，也为理解其作用机制提供了新的视角。

Lata 等 [10] 利用支持向量机技术开发了一个名为 AntiBP2 的模型，用于预测和分类抗菌肽。他们通过分析抗菌肽的 N 端和 C 端特定残基的偏好性，以及整个肽段的氨基酸组成，来进行抗菌肽的预测。在 AMPscanner 数据集 [11] 上，模型展示了 87.91% 的敏感度，90.80% 的特异度，89.37% 的准确率，0.7876 的 MCC 以及 89.36% 的 AUC-ROC，表明该模型能有效预测和分类抗菌肽，对于抗生素抗性菌株的研究具有重要价值。Xiao 等 [12] 开发了一个名为 iAMP-2L 的两级多标签分类器，用于识别抗菌肽及其功能类型。该模型采用了模糊 K 最近邻 (FKNN) 算法与伪氨基酸组成 (PseAAC)，结合五种物理化学属性来特征化 PseAAC 的组成部分。特别地，该模型在预测 AMP 和 AMP 功能类型识别中均展现出良好的性能，敏感度 97.72%、特异性 86.74%、准确率 92.23%、MCC 为 0.8446，证明了其在抗微生物肽识别和功能分类方面的有效性和优势。Meher [13] 等开发了一个基于支持向量机的计算方法名为 iAMPpred。该方法通过整合抗菌肽的组成、物理化学和结构特征到伪氨基酸组成中，并利用了支持向量机的非参数学习技术进行抗菌肽的预测。在 iAMP-2L 数据集 [12] 中展示了 0.91 的 MCC，98% 的 AUC-ROC，99% 的 AUC-PR。在 AMPscanner 数据集 [11] 中展示了 89.33% 的敏感度，87.22% 的特异度，88.27% 的准确率，0.7656 的 MCC，以及 94.44% 的 AUC-ROC。Porto 等 [14] 利用支持向量机模型开发了一种针对含半胱氨酸稳定肽的抗菌活性预测方法 CS-AMPPred。模型基于五种序列描述符： α -螺旋和环形成的指数，以及平均净电荷、疏水性和灵活性的平均值。在径向展示了 94.67% 的敏感度，85.33% 的特异度，90.00% 的准确率，以及 0.80 的 MCC。Chung 等 [15] 通过支持向量机和决策树等算法，构建了用于预测抗菌肽及其功能活性的模型 AMPfun。在抗革兰阴性菌时展示了 85.63% 的敏感度、65.22% 的特异度、74.06% 的准确率、0.5086 的 MCC，以及 85.90% 的 AUC-ROC。这些数据表明了模型在抗菌肽识别和分类任务上的有效性，尽管特异度略低，但高敏感度和 AUC-ROC 值确保了模型具有较好的识别能力。Thomas 等 [16] 创建了 CAMP 数据库，收集了 3782 个抗微生物肽 (AMPs) 序列，并开发了基于随机森林 (RF)、支持向量机 (SVM) 和判别分析 (DA) 的机器学习算法来预测 AMPs。这些模型在测试数据集上的准确率分别为 93.2% (RF)、91.5% (SVM) 和 87.5% (DA)。CAMP 数据库旨在促进对 AMPs 序列与其活性和特异性关系的研究，提供了一个有价值的资源，以支持 AMPs 在治疗中的应用和研究。Bhadra 等 [17] 提出了 AmPEP，一种基于随机森林算法的抗菌肽预测模型，依据氨基酸属性的分布模式进行。利用包含 3268 个 AMP 和 166791 个非 AMP 序列的大型数据集，通过 10 折交叉验证评估了不同正负样本比例下 19 种 RF 分类器。最优模型在 1:3 的数据比例下表现出高精度 (96%)、0.9 的 MCC、0.99 的 AUC-ROC，展示了机器学习预测抗菌肽的能力。

在抗菌肽的预测和分类任务中，多种传统机器学习方法已被成功应用。其中，支持向量机 (SVM)、随机森林

(RF) 和判别分析 (DA) 等算法广泛用于处理复杂的生物数据。这些方法的优点在于它们能够有效地处理工业应用中的非线性问题 [47–52]，并在有限的样本数据中仍能提供较高的准确性和稳定性。

支持向量机 (SVM) 通常用于分类问题，通过最大化决策边界的边距来提高分类性能。例如，AntiBP2 模型就显示了良好的敏感度和特异性。随机森林 (RF) 是一种集成学习技术，通过构建多个决策树来提高预测的准确性，如 AmPEP 模型所示，该模型在大型数据集上展现了高精度。判别分析 (DA) 通过识别不同类别间的差异来分类，有效用于简化复杂的分类问题，例如 Thomas 等开发的模型有着较高准确率。

尽管这些传统机器学习方法 [53–61] 在抗菌肽研究中取得了显著成果，它们也存在一些局限性。首先，这些方法通常需要人工设计特征，这不仅耗时而且可能因专业知识限制而影响特征的选择。其次，当遇到非常大的数据集时，这些算法可能会遇到计算效率和处理能力的挑战。此外，这些模型的解释性可能不如新兴的深度学习模型，尤其是在生物医学领域，因为科学家们往往需要理解模型的决策过程来进行科学假说的验证。

因此，尽管传统机器学习方法在预测和分类抗菌肽方面具有一定的有效性，但为了解决这些限制并进一步提高模型的性能和解释性，研究者开始转向更为复杂的深度学习技术 [62–72]。深度学习模型能够自动从数据中学习特征，不需要复杂的预处理或特征工程，从而可能提供更优的预测效果和更深的生物学洞见。

2.2 深度学习模型

2.2.1 卷积神经网络 (CNN)

卷积神经网络 (CNN) 是一种多层网络结构的学习算法 [18]，卷积计算是其基本的运算，网络结构一般分为特征提取阶段和分类识别阶段，具体来讲，包括卷积层和池化层等 (如图 1 所示)。CNN 对平移、扭曲和缩放具有一定程度的不变性，显示出强大的鲁棒性和容错能力。这些特点使 CNN 在处理图像、视频、语音和文本数据时能够有效降低网络的复杂度，减少训练参数数量，从而提高训练效率。在抗菌肽预测方面，CNN 能够从序列数据中自动学习到复杂的模式，识别出对分类有决定性意义的特征，从而提高预测的准确性和效率 [19]。

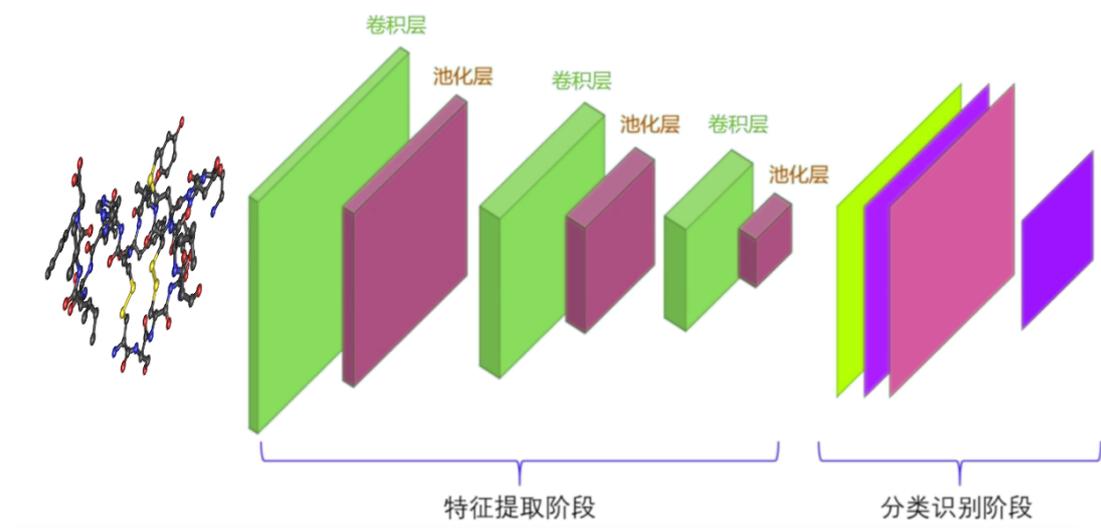


图 1. CNN 神经网络结构图

2020 年, YAN 等 [20] 发布了 Deep-AmPEP30 模型。它是一种基于深度学习的方法, 旨在预测短链抗菌肽。该方法结合了卷积神经网络 (CNN) 和一种简化的氨基酸组成 (RAAC) 特征集, 以提高预测性能。Deep-AmPEP30 在模型 MLACP 的数据集上表现出较传统机器学习方法更高的准确性, 包括 76.60% 的敏感度, 77.66% 的特异度, 77.13% 的准确率, 以及 0.5426 的 MCC。此外, 通过应用 Deep-AmPEP30 筛选候选抗菌肽, 并通过实验验证发现了一种具有强抗菌活性的新肽。这种新发现的抗菌肽命名为 P3, 其氨基酸序列为 FWELWKFLKSLWSIFPRRRP,

长度为 20 个氨基酸残基。P3 显示出对枯草芽孢杆菌和副溶血性弧菌的强抗菌活性，其效力与氨苄青霉素相当。2023 年，Xu 等 [21] 基于卷积神经网络的两阶段计算框架开发的 iAMPCN，旨在识别抗菌肽及其功能类型。这个模型采用了独特的编码方案，包括一位热编码 (one-hot encoding)、BLOSUM62 编码、AAIndex 编码和 PAAC 编码来表示肽序列。在第一阶段，模型利用这些编码方案将肽序列转换为数值矩阵，然后应用 CNN 进行特征提取和学习。在第二阶段，模型对提取的特征进行分类，以预测抗菌肽及其特定的功能活性。该框架的开发充分利用了多种类型的氨基酸信息，以增强模型对抗菌肽的识别能力。通过结合综合的训练和独立测试数据集，iAMPCN 在预测抗菌肽及其功能活性方面展现出优越的性能。这种两阶段方法不仅提高了预测的准确性，还为抗菌肽的功能分类提供了一种有效的计算工具数据。此外，Bileschi[22] 在 2022 年研制的 ProtCNN 是一个基于卷积神经网络的模型，旨在通过不对齐的氨基酸序列直接预测蛋白质的功能注释。该模型采用了卷积残差网络 (ResNet)，引入了扩展的卷积操作来有效处理未对齐的蛋白质序列数据。这种方法让模型能够在不显著增加参数数量的情况下，学习序列的局部和全局信息。ProtCNN 通过将输入序列映射到低维特征向量，然后应用线性变换预测每个候选输出类的置信分数，实现对蛋白质功能的准确预测。该模型在 Pfam 数据库上的注释任务中，展现了超越现有基于对齐方法的高准确性，有效地注释了未知家族的序列。尽管 ProtCNN 模型并非专门设计用于预测抗菌肽，其在蛋白质功能注释方面的应用却暗示了其对识别和发现抗菌肽具有潜在价值。抗菌肽，作为一类具有明确生物活性的小分子蛋白质，其功能和活性通常与其氨基酸序列的特定模式紧密相关。因此，利用 ProtCNN 这样的深度学习模型，能够在未经对齐的广泛蛋白质序列数据中，识别出具有潜在抗菌活性的新型抗菌肽。

2.2.2 基于 Transformer 模型

Transformer 算法是一种基于自注意力机制 (Self-Attention) 的模型，它能够处理序列数据，并且不依赖于先前的序列操作 (如图 2 所示)。Transformer 有更高的并行化效率，这使得它在处理文本和其他序列数据时更为有效。与 CNN 相比，它可以并行输入而非一一输入并存储好位置关系，提高效率减少存储 [23]。

Lee 等 [24] 利用 Transformer (BERT) 架构开发的 AMP-BERT，旨在通过深度学习技术改进抗菌肽的识别和功能预测。该模型通过对肽序列进行编码和分类，能够准确地区分抗菌肽与非抗菌肽，并对它们可能的抗菌活性进行预测。与其他方法相比，AMP-BERT 展现了更高的预测性能，如在 AMPscanner 数据集 [11] 上，AMP-BERT 有着 87.60% 的敏感度，63.52% 的特异度，76.04% 的准确率。AMP-BERT 不仅提高了预测抗菌肽的准确性，还通过其注意力机制提供了对预测过程的深入理解。Cao 等 [25] 结合 Transformer (BERT)、序列生成对抗网络 (SeqGAN)、多层感知机 (MLP) 技术研发了抗菌肽模型。他们还运用了 AlphaFold2 进行结构预测，并通过分子动力学 (MD) 模拟来评估肽的稳定性。在独立测试集上，该方法的敏感度为 95.06%，特异度为 88.04%，准确率为 88.05%，展示了该模型在抗菌肽设计领域的优异性能。其中，发现氨基酸序列为 DTFGRRCRRWAAALGACRR 的 A-222 肽对多种细菌显示出显著的抗菌活性，进一步证明了深度学习在加速抗菌肽发现方面的潜力。Xing 等 [26] 利用了基于 BERT 特征提取方法开发了一种新型的抗菌肽预测模型，命名为 iAMP-Attenpred。作者把预处理后的氨基酸序列作为“词”输入到 BERT 预训练模型进行特征编码，然后将特征输入到 CNN-BiLSTM-Attention 的组合模型中，以更好地区分特征。最后，使用一个平坦化层和多个全连接层进行最终的 AMPs 分类。作者选用了 iAMP-2L 的数据集 [12] 进行了多次交叉验证。模型展示了 97.91% 敏感性，98.81% 特异性，98.63% 精确率，0.9677 的 MCC。这进一步证明了使用 BERT 方法捕获肽序列的有效特征信息并结合多个深度学习模型对于预测抗菌肽是有效和有意义的。Xu 等 [27] 利用 BERT 的深度语言理解能力和 Text-CNN 技术的文本分类精度开发了一种高效的抗菌肽识别模型，旨在提高抗菌肽序列的自动识别准确性。通过在模型 iAMP-2L 的数据集 [12] 上的应用，该模型展示了 98.91% 的敏感度、96.69% 的特异度、97.77% 的准确率以及 0.9557 的 MCC。这一成果为抗菌肽的研究提供了一种新颖且有效的识别工具，有助于

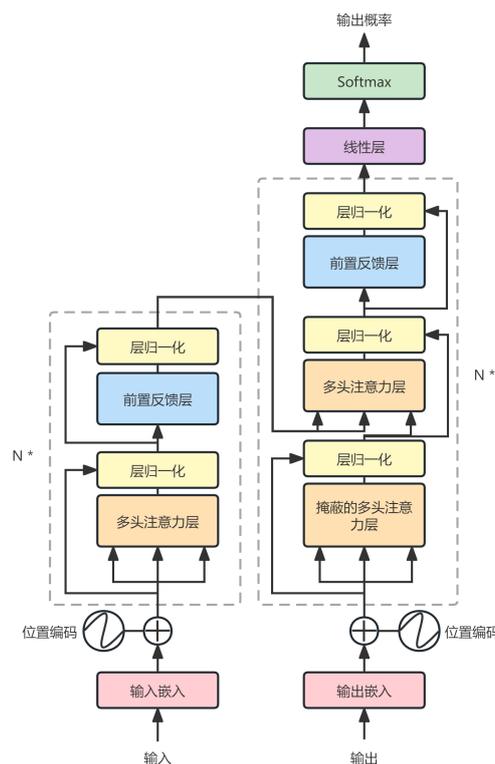


图 2. Transformer 模型结构图

加速抗菌肽的发现和应用研究。Zhang 等 [28] 基于 BERT 的模型开发了一种新的抗菌肽识别算法。他们首先在 UniProt 蛋白质数据库中预训练 BERT 模型，然后在六个具有较大差异的 AMP 数据集上进行微调 and 评估并使用不同的词汇分割方法对肽链进行试验。在模型 iAMP-2L 的数据集 [12] 上，采用词汇分割方法并设置 $k=1$ ，即将序列切分为长度为 1 的子序列进行处理时，模型展示了 99.02% 的敏感度，96.41% 的特异度，97.72% 的准确率，以及 0.9547 的 MCC。这种精细化的词汇分割策略突显了模型在精确识别抗菌肽方面的显著优势，表明了即使在处理极其细节的序列信息时，模型也能保持高度的性能表现。

另外，一直限制抗菌肽发展的一个问题是抗菌肽的溶血问题。由于收集到的溶血数据较少，目前溶血预测模型较少 [29]。Salem 等 [30] 通过转移学习方法并基于大型 Transformer 开发了一个深度学习模型，名为 AMPDeep，用于预测抗菌肽的溶血活性。他们首先利用一个大型的预训练的变换器模型 (Prot-BERT-BFD)，在大量的蛋白质片段上进行预训练，以获取有用的蛋白质序列知识。接着，为了解决训练数据量小的挑战，他们通过转移学习对肽进行选择性的微调，并在训练过程中冻结了部分模型参数，减少训练的参数数量。在 RNN-Hem 数据集上，AMPDeep 模型展示了 79.97% 的准确率，0.8324 的 MCC。这些结果表明，AMPDeep 在溶血活性预测方面优于之前的方法，突出了深度学习和转移学习在提高抗菌肽设计精度中的潜力。

2.2.3 循环神经网络 (RNN) 以及长短期记忆网络 (LSTM)

循环神经网络 (RNN) 是深度学习中一类用于处理序列数据的网络，特别擅长处理时间序列或连续数据流的任务。RNN 的核心特点是它们在模型内部维持一个自我更新的状态，允许它们将过去的信息传递到当前的处理过程中。这种能力使得 RNN 理想用于语言模型、文本生成、语音识别和其他需要考虑数据时间依赖性的应用 (如图 3 所示)。然而，标准 RNN 在处理长期依赖问题时表现不佳。这是因为在训练过程中，RNN 可能遇到梯度消失或梯度爆炸的问题，这使得网络难以学习和保留长时间序列中的信息。为了克服这一挑战，长短期记忆

网络 (LSTM) 被提出。LSTM 是一种特殊类型的 RNN, 设计用来解决标准 RNN 在处理长期依赖时遇到的困难。与传统 RNN 相比, LSTM 的主要优点是它可以学习长期依赖信息, 依靠其独特的门控机制, 包括遗忘门、输入门和输出门。这些门控制着网络的记忆, 使 LSTM 能够在需要时保留或忘记信息, 从而有效地处理序列数据中的长距离依赖问题, 改善了梯度消失的问题 [31]。

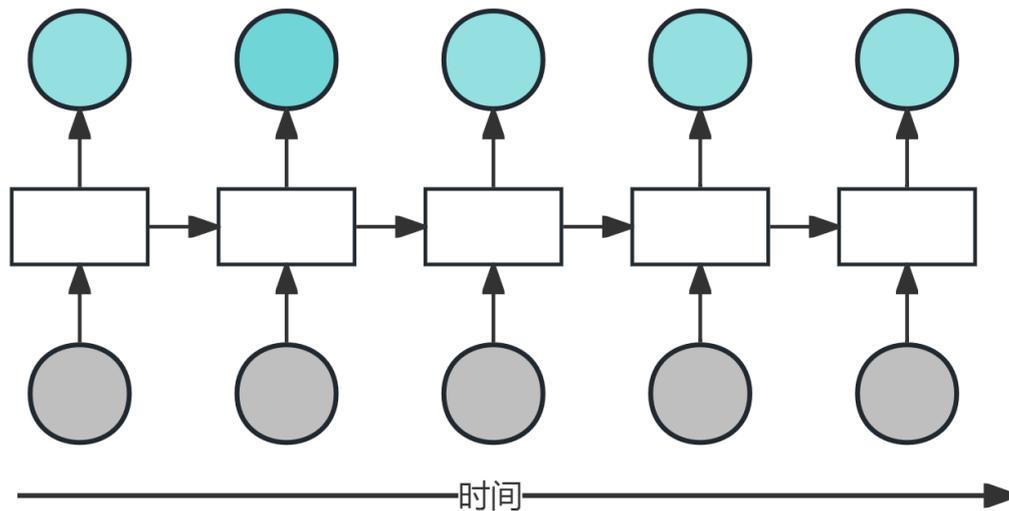


图 3. RNN 神经网络结构图

Hamid 等 [32] 结合 RNN 和词嵌入技术 (Word2vec) 来预测新的抗菌肽, 从而克服了基于序列相似性搜索在发现低复杂性和高变异性的抗菌肽序列方面的局限性。在性能上, 展示的召回率和 F1 均高于传统模型, 展现了其优越性。Wang [33] 等人开发了一种基于增强双向长短期记忆网络 (EBiLSTM) 的深度学习模型 AMP-EBiLSTM, 旨在准确预测抗菌肽。通过结合多种特征提取方法, 如二进制轮廓特征 (BPF) 和伪氨基酸组成 (PSEAAC), 该模型在 AMP-11053 数据集上的五折交叉验证中表现出色, 特异性为 96.54%, 准确率达到 96.85%。此外, 该模型在外部验证集 AMP-2211 上也展现了良好的泛化能力。这些结果表明, AMP-EBiLSTM 模型在抗菌肽预测方面优于传统的深度学习和集成学习模型, 展现了深度学习在生物分子研究中的潜力和应用价值。Garlick 等 [34] 利用了长短期记忆网络 (LSTM) 和双向 LSTM (BiLSTM) 模型来设计和分类新的抗菌肽, 特别是针对大肠杆菌 (*E. coli*)。通过贝叶斯超参数优化技术来训练和优化这些模型, 研究团队能够生成具有潜在抗菌活性的新抗菌肽序列。例如, 模型版本 4 展示了 93.8% 的敏感度, 96.9% 的特异度和 95.3% 的准确率, 展示了模型的强大性能。Nagarajan 等 [35] 利用通过分析已知抗菌肽序列中氨基酸残基的排列和频率, 他们生成了 10 种肽, 并对它们进行了实验测试, 发现这些肽具有广谱抗菌活性。特别是, 他们发现 NN2_0050 和 NN2_0018 对多重耐药临床分离株, 包括大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、克雷伯菌属肺炎菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌等具有活性。Youmans 等 [36] 采用了长短期记忆网络、随机森林 (RF) 算法和 k-最近邻 (kNN) 算法来分类抗菌和非抗菌肽。这些方法在一个含有抗菌肽和假定非抗菌肽的相同数据集上进行了比较。在原始数据集上, 包含二级结构的 LSTM 模型取得了 95.79% 的准确率和 0.9095 的 MCC 值。这些结果表明, LSTM 模型在抗菌肽的分类任务中表现优异, 凸显了循环神经网络在处理序列数据时的有效性。Li 等 [37] 开发的 AMPLify 模型采用深度学习技术, 特别是结合了双向长短期记忆网络、多头自注意力机制 (MHSDPA), 以及上下文注意力 (CA) 层来预测抗菌肽 (AMPs)。模型通过集成学习进一步提升性能, 采用了二元交叉熵作为损失函数, Adam 算法用于权重优化, 同时应用了 Dropout 技术防止过拟合。模型展示了 92.93% 的敏感度、

94.49%的特异度、93.71%的准确率，突显其在抗菌肽识别任务上的高效性和准确性。Lin等[38]利用长短期记忆网络开发了一个模型，使得模型能够有效处理序列数据，捕捉肽序列的长距离依赖性。通过这种方法，模型能够从序列中学习复杂的模式，提高识别AMPs的准确性。在iAMP-2L数据集[12]中，模型展示了98.15%的敏感度，94.23%的特异度，96.16%的准确率，以及0.9122的MCC。

模型除了单独使用以外也可以结合使用。Mao[39]等开发了AMPTrans-lstm模型，结合了长短期记忆网络(LSTM)和Transformer模型，用于设计新型抗微生物肽。该模型通过在大数据集上进行预训练和微调，成功生成了具有高度多样性和新颖性的抗菌肽候选物。性能评估通过交叉验证显示了96%的敏感度，95%的特异度，96%的准确率，0.91的MCC。这些结果表明AMPTrans-lstm能够有效地生成具有潜在抗微生物活性的新型肽序列。Li等[40]开发了名为AMPpred-MFA的模型，采用堆叠架构、多重特征和多头注意力机制，基于双向长短期记忆网络(LSTM)和卷积神经网络(CNN)对抗菌肽(AMPs)进行识别。AMPpred-MFA展示了94.6%的敏感度、94.1%的特异度、94.3%的准确率、0.886的MCC。这些结果突出了AMPpred-MFA在识别抗菌肽方面的优异性能，尤其是在整合多重特征和多头注意力机制以提高预测准确性和解释能力方面的创新应用。

2.2.4 其他深度学习模型

深度神经网络(DNN)是一种模拟人脑的多层结构来实现特征抽取和数据表示的模型。通过将连续的特征并置在一起，深度神经网络能够构建高维特征，以充分揭示特征之间的相关性。这种方法能够逐级抽取信息特征，从而逐步形成适合模式分类的特征表示[41]。Veltri等[11]开发了一个深度神经网络模型AMPscanner。此模型旨在通过自动提取序列特征来改善AMP的识别性能，从而无需手动构建特征。此外，作者还探索了通过减少氨基酸种类来有效识别AMP的可能性，即通过减少氨基酸字母表来保持良好的AMP识别准确性。模型展示了96.48%的敏感度、92.13%的特异度、91.01%的准确率、0.8204的MCC、89.89%的AUC-ROC。这些结果表明，所提出的DNN模型在识别抗菌肽方面具有显著的优势，尤其是在处理复杂序列特征和识别模式方面的能力上超过了传统方法。Dua等[42]探索了多种深度神经网络架构，以改进抗微生物肽(AMP)的识别。作者采用不同的序列表示方法和网络层结构，包括卷积层、最大池化层、长短期记忆层，并引入了注意力机制。其中DNN-Conv2模型在AMPscanner数据集上的多个性能指标上显示出优于或等同于原始DNN模型的性能：准确率为92.6%，AUROC值为0.972。图卷积网络(GCN)是一种深度学习方法，专门用于处理图结构数据，具有强大的特征表征能力[43]。与传统的CNN不同，CNN主要处理规则的网格数据，GCN能够在图上进行操作，捕捉复杂的图结构特征。Sun等[44]开发了一个基于图卷积神经网络(GCN)的框架，名为LABAMPsGCN，用于识别乳酸菌抗菌肽。通过构建一个包含氨基酸、二肽、三肽及其关系的异质图，并通过GCN学习图的权重，实现了对抗菌肽的识别。在两个训练数据集上应用10折交叉验证，准确率分别达到了91.63%和93.79%，在一个独立测试数据集上，准确率分别为91.30%和92.91%，这些结果高于其他机器学习和GNN算法，展示了该方法在乳酸菌抗菌肽预测方面的优越性能。

2.3 传统机器学习与深度学习的结合

传统机器学习算法通常需要人工设计特征，在处理复杂的生物序列时可能会限制模型的表现力和泛化能力，深度学习模型往往需要大量的标记数据和显著的计算资源，且在模型解释性方面可能不如传统机器学习算法。面对这些挑战，研究人员开始探索将深度学习和传统机器学习技术结合起来，旨在互补各自的不足，以实现更高效、更准确的生物信息学预测模型(如图4所示)。

Xiao等[45]开发了一种名为iAMP-CA2L的新型CNN-BiLSTM-SVM分类器，该分类器基于细胞自动机图像，用于识别抗菌肽及其功能类型。该模型通过结合卷积神经网络、双向长短期记忆网络(BiLSTM)和支持

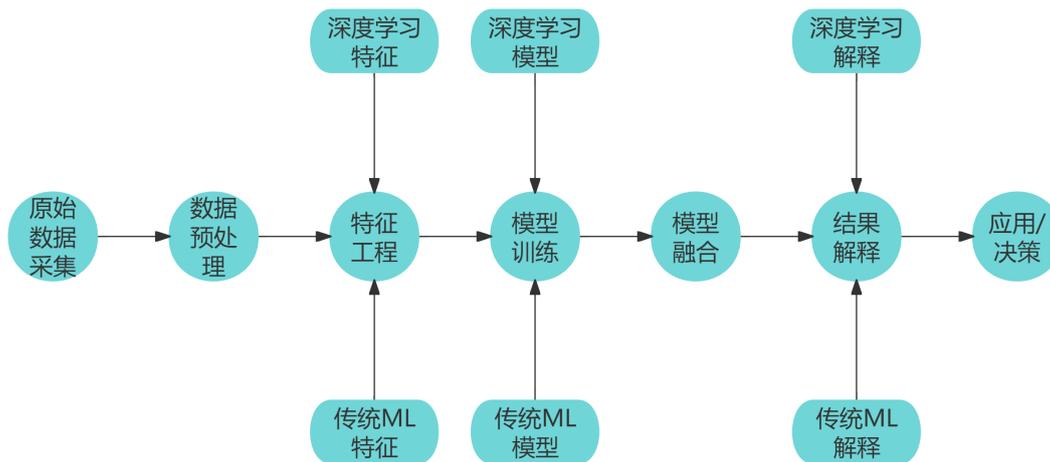


图 4. 传统机器学习与深度学习结合的工作流程

向量机 (SVM)，实现了对抗菌肽序列的高效特征提取和分类。在 iAMP-2L 数据集 [12] 上，该模型的第一层展示了 94.58% 的敏感度，91.61% 的特异度，93.08% 的准确率，以及 0.8620 的 MCC。Sharma 等 [46] 提出的 AniAMPpred，利用一维卷积神经网络深度学习架构并嵌入 word2vec 来处理动物肽序列，捕捉序列数据中的局部模式和特征。接着采用 SVM 进行分类学习。在测试集上，模型的准确率高达 96.35%，体现了深度学习和传统机器学习技术结合的力量。

3 对比分析

在本综述中，我们细致探讨了基于机器学习和深度学习的不同模型在预测抗菌肽方面的应用。这些模型通过从生物序列数据中学习，揭示了与抗菌活性相关的深层次特征，显示出在抗菌肽预测研究中的巨大潜力。但由于它们在测试集选择、模型结构以及训练方法等方面的差异，各自的性能表现存在差异。特别是由于某些模型采用的测试集并未公开，这为直接比较它们的性能带来了挑战。因此，我们重点比较了在相同测试集，即 iAMP-2L 和 AMPscanner 上评估的模型，以便于更公平、更一致的性能对比。值得注意的是，图 5 中 iAMPpred 模型的敏感度、特异度和准确率数据未被列出。这一情况是因为 iAMPpred 模型的初衷是通过计算 AUC-ROC 和 AUC-PR 来验证模型的性能，其研发者主要关注模型在整体性能指标上的表现，而非单独的分类阈值下的表现。

表 1. 使用 iAMP-2L 测试集的模型性能对比

模型名称	使用方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	MCC	AUC-ROC (%)	AUC-PR (%)
iAMP-2L[12]	KNN	97.72	86.74	92.23	0.8446	-	-
iAMPpred[13]	SVM	-	-	-	0.91	98	99
iAMP-Attenpred[26]	BERT	97.91	98.81	98.63	0.9677	-	-
Xu 等人研发的模型 [27]	BERT	98.91	96.69	97.77	0.9557	-	-
Zhang 等人研发的模型 [28]	BERT	99.02	96.41	97.72	0.9547	-	-
Lin 等人研发的模型 [38]	LSTM	98.15	94.23	96.16	0.9122	-	-
iAMP-CA2L[45]	CNN+LSTM+SVM	94.58	91.61	93.08	0.8620	-	-

iAMP-Attenpred 模型 [26] 高特异性、高准确率以及较高的 MCC 表明该模型具备以下几个主要优势：该模型使用 BERT 预训练模型来处理预处理后的氨基酸序列，这是一种强大的特征提取方法。BERT 模型能够理解序列中每个氨基酸的上下文关系，这对于理解复杂的生物序列结构非常重要。通过这种方式，模型可以捕捉到隐藏在序列深层的生物信息，这些信息对于精确预测 AMPs 是关键；iAMP-Attenpred 模型不仅使用了单一的深

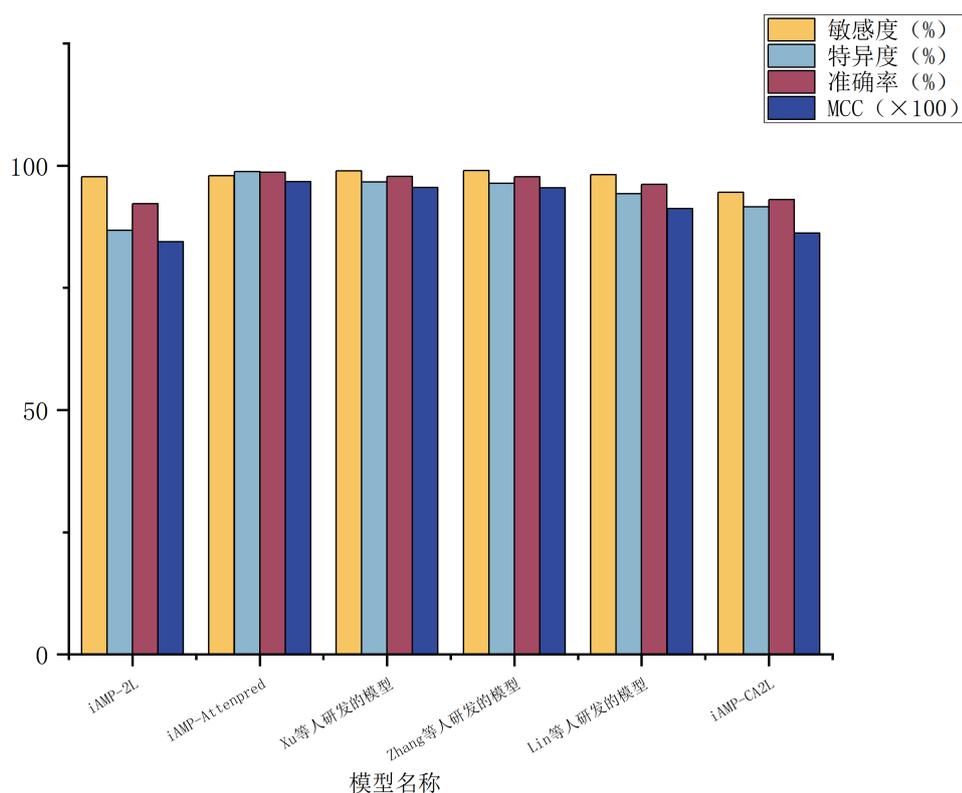


图 5. 使用 iAMP-2L 测试集的模型性能对比

度学习结构，而是结合了卷积神经网络（CNN）、双向长短期记忆网络（BiLSTM）和注意力机制。这种组合模型可以从不同的角度理解序列数据。其中 CNN 可以有效地捕捉局部模式，BiLSTM 强于处理序列数据中的时间或序列依赖性，可用来捕获序列中的长距离依赖关系。注意力机制使模型在序列的不同部分分配不同的重要性，从而更加关注对分类最关键的部分；使用平坦化层和多个全连接层进行最终的 AMPs 分类，这确保了从深度网络中提取的特征被有效地用于最终的分类任务。此外，采用 iAMP-2L 数据集进行的多次交叉验证不仅提高了模型的鲁棒性，也确保了结果的可靠性和泛化能力。Zhang 等人 [28] 开发的基于 BERT 的抗菌肽识别模型表现出非常高的敏感度，以下因素共同作用，使得模型在敏感度方面表现出色：使用 $k=1$ 的词汇分割方法，即将序列切分为长度为 1 的子序列，这种方法使得模型能够在最基本的氨基酸级别上进行学习和识别。这种精细化的特征提取策略有助于捕获序列中的微妙差异和重要信号，从而提高模型对实际抗菌肽的识别敏感度；BERT 模型的强大特征编码能力，加上单个氨基酸级别的分析，模型可以更准确地识别出哪些特征是抗菌肽以提高敏感度。

表 2. 使用 AMPscanner 测试集的模型性能对比

模型名称	使用方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	MCC	AUC-ROC (%)
AMPscanner[11]	DNN	96.48	92.13	91.01	0.8204	89.89
AntiBP2[10]	SVM	87.91	90.80	89.37	0.7876	89.36
iAMPpred[13]	SVM	89.33	87.22	88.27	0.7656	94.44
AMP-BERT[24]	BERT	87.60	63.52	76.04	-	-

根据对比,使用BERT算法的模型在iAMP-2L测试集上显示出较高的性能。然而,在AMPscanner测试集上,DNN算法的AMPscanner模型表现较好,达到了96.48%的敏感度、92.13%的特异度、91.01%的准确率和0.8204的MCC。这说明不存在一种普遍适用的最佳模型,而是根据预测任务的具体需求,选择最合适的模型变得至关重要。所以,模型的选择需要综合考虑多个因素,包括但不限于数据的特性、预测任务的复杂性以及模型的可解释性。

4 结语

本文探讨了抗菌肽预测模型的当前状况和发展前景。首先简单介绍了抗菌肽及其抗菌原理,接着介绍了机器学习和深度学习的抗菌肽预测模型,最后对比分析了模型性能。

然而,尽管这些模型在抗菌肽预测方面取得了进展,但仍面临一系列挑战。抗菌肽的溶血性问题是一个重要的安全性考量,因为溶血性强的肽可能会破坏人体红细胞,限制了其临床应用。此外,机器学习模型的表现力和泛化能力容易受到特征选择和模型复杂度的限制,而深度学习模型则依赖大量标注数据和计算资源。

随着人工智能技术的不断进步和生物医学领域数据的日益丰富,我们有理由相信,未来抗菌肽预测模型将更加精准和实用。这不仅能加速发现新型抗生素,还有望为抗击耐药性微生物提供更有效的解决方案。尽管道路充满挑战,但随着科学技术的发展和研究方法的创新,抗菌肽研究的未来充满希望。

创新说明

本论文在探讨抗菌肽预测领域的研究中做出了重要贡献。通过综述机器学习和深度学习在该领域的应用,论文引出了抗生素耐药性问题并凸显了抗菌肽在解决这一问题中的关键作用。

在介绍抗菌肽预测的挑战时,不仅关注了数据稀缺性和样本不平衡等常见问题,还深入剖析了预测模型需要克服的复杂生物学特征和序列结构。与此同时,论文不仅仅介绍了传统机器学习方法在抗菌肽预测中的应用,还强调了深度学习技术在该领域的崭新应用和巨大潜力。

参考文献

- [1] 文细毛, 任南, 徐秀华, et al. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及耐药性分析. 中华医院感染学杂志, 2002, (04): 4-7.
- [2] 胡燕, 白继庚, 胡先明, et al. 我国抗生素滥用现状、原因及对策探讨. 中国社会医学杂志, 2013, 30(02): 128-30.
- [3] O'NEILL J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist*, 2014.
- [4] STEINER H, HULTMARK D, ENGSTRÖM Å, et al. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature*, 1981, 292(5820): 246-8.
- [5] MATSUZAKI K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2009, 1788(8): 1687-92.
- [6] ANDERSSON D I, HUGHES D, KUBICEK-SUTHERLAND J Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resistance Updates*, 2016, 26: 43-57.
- [7] HANEY E F, PETERSEN A P, LAU C K, et al. Mechanism of action of puuroindoline derived tryptophan-rich antimicrobial peptides. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2013, 1828(8): 1802-13.
- [8] 李冠楠, 夏雪娟, 隆耀航, et al. 抗菌肽的研究进展及其应用. 动物营养学报, 2014, 26(01): 17-25.
- [9] 刘索奇. 基于深度学习的多标签抗菌肽预测研究, 2023.

- [10] LATA S, MISHRA N K, RAGHAVA G P S. AntiBP2: improved version of antibacterial peptide prediction. *Bmc Bioinformatics*, 2010, 11.
- [11] VELTRI D, KAMATH U, SHEHU A. Deep learning improves antimicrobial peptide recognition. *Bioinformatics*, 2018, 34(16): 2740-7.
- [12] XIAO X, WANG P, LIN W Z, et al. iAMP-2L: A two-level multi-label classifier for identifying antimicrobial peptides and their functional types. *Analytical Biochemistry*, 2013, 436(2): 168-77.
- [13] MEHER P K, SAHU T K, SAINI V, et al. Predicting antimicrobial peptides with improved accuracy by incorporating the compositional, physico-chemical and structural features into Chou's general PseAAC. *Scientific Reports*, 2017, 7.
- [14] PORTO W F, PIRES A S, FRANCO O L. CS-AMPPred: An Updated SVM Model for Antimicrobial Activity Prediction in Cysteine-Stabilized Peptides. *Plos One*, 2012, 7(12).
- [15] CHUNG C R, KUO T R, WU L C, et al. Characterization and identification of antimicrobial peptides with different functional activities. *Briefings in Bioinformatics*, 2020, 21(3): 1098-114.
- [16] THOMAS S, KARNIK S, BARAI R S, et al. CAMP: a useful resource for research on antimicrobial peptides. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38: D774-D80.
- [17] BHADRA P, YAN J L, LI J Y, et al. AmPEP: Sequence-based prediction of antimicrobial peptides using distribution patterns of amino acid properties and random forest. *Scientific Reports*, 2018, 8.
- [18] 孙志军, 薛磊, 许阳明, et al. 深度学习研究综述. *计算机应用研究*, 2012, 29(08): 2806-10.
- [19] 周飞燕, 金林鹏, 董军. 卷积神经网络研究综述. *计算机学报*, 2017, 40(06): 1229-51.
- [20] YAN J L, BHADRA P, LI A, et al. Deep-AmPEP30: Improve Short Antimicrobial Peptides Prediction with Deep Learning. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2020, 20: 882-94.
- [21] XU J, LI F Y, LI C, et al. iAMPCN: a deep-learning approach for identifying antimicrobial peptides and their functional activities. *Briefings in Bioinformatics*, 2023, 24(4).
- [22] BILESCHI M L, BELANGER D, BRYANT D, et al. Using deep learning to annotate the protein universe. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(6): 932-+.
- [23] 任欢, 王旭光. 注意力机制综述. *计算机应用*, 2021, 41(S1): 1-6.
- [24] LEE H, LEE S, LEE I, et al. AMP-BERT: Prediction of antimicrobial peptide function based on a BERT model. *Protein Science*, 2023, 32(1).
- [25] CAO Q S, GE C, WANG X J, et al. Designing antimicrobial peptides using deep learning and molecular dynamic simulations. *Briefings in Bioinformatics*, 2023, 24(2).
- [26] XING W, ZHANG J, LI C, et al. iAMP-Attenpred: a novel antimicrobial peptide predictor based on BERT feature extraction method and CNN-BiLSTM-Attention combination model. *Briefings in bioinformatics*, 2023, 25(1).
- [27] XU X, YANG C, SHU K, et al. An antibacterial peptides recognition method based on BERT and Text-CNN. *Sheng wu gong cheng xue bao = Chinese journal of biotechnology*, 2023, 39(4): 1815-24.
- [28] ZHANG Y, LIN J Y, ZHAO L M, et al. A novel antibacterial peptide recognition algorithm based on BERT. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(6).
- [29] 朱尤卓, 刘红玉, 游宇豪, et al. 深度学习在抗菌肽药物研究中的应用进展. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(04): 374-80.
- [30] SALEM M, ARSHADI A K, YUAN J S. AMPDeep: hemolytic activity prediction of antimicrobial peptides using transfer learning. *Bmc Bioinformatics*, 2022, 23(1).
- [31] GERS F A, SCHRAUDOLPH N N, SCHMIDHUBER J. Learning precise timing with LSTM recurrent networks. *Journal of Machine Learning Research*, 2003, 3(1): 115-43.
- [32] HAMID M N, FRIEDBERG I. Identifying antimicrobial peptides using word embedding with deep recurrent neural

- networks.*Bioinformatics*, 2019, 35(12): 2009-16.
- [33] WANG Y D, WANG L Y, LI C Q, et al. AMP-EBiLSTM: employing novel deep learning strategies for the accurate prediction of antimicrobial peptides.*Frontiers in Genetics*, 2023, 14.
- [34] WANG C, GARLICK S, ZLOH M. Deep Learning for Novel Antimicrobial Peptide Design.*Biomolecules*, 2021, 11(3).
- [35] NAGARAJAN D, NAGARAJAN T, ROY N, et al. Computational antimicrobial peptide design and evaluation against multidrug-resistant clinical isolates of bacteria.*Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(10): 3492-509.
- [36] YOU MANS M, SPAINHOUR C, QIU P. Long Short-Term Memory Recurrent Neural Networks for Antibacterial Peptide Identification; proceedings of the Biological Ontologies and Knowledge Bases Workshop at IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (IEEE BIBM), Kansas City, MI, F Nov 13-16, 2017 [C]. 2017.
- [37] LI C K, SUTHERLAND D, HAMMOND S A, et al. AMPlify: attentive deep learning model for discovery of novel antimicrobial peptides effective against WHO priority pathogens.*Bmc Genomics*, 2022, 23(1).
- [38] LIN J Y, ZENG X X, ZUO Y, et al. A Deep Neural Network for Antimicrobial Peptide Recognition; proceedings of the IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), San Diego, CA, F Nov 18-21, 2019 [C]. 2019.
- [39] MAO J S, GUAN S H, CHEN Y Q, et al. Application of a deep generative model produces novel and diverse functional peptides against microbial resistance.*Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2023, 21: 463-71.
- [40] LI C J, ZOU Q, JIA C Z, et al. AMPpred-MFA: An Interpretable Antimicrobial Peptide Predictor with a Stacking Architecture, Multiple Features, and Multihead Attention .*Journal of Chemical Information and Modeling*, 2023.
- [41] 余凯, 贾磊, 陈雨强, et al. 深度学习的昨天、今天和明天. *计算机研究与发展*, 2013, 50(09): 1799-804.
- [42] architectures: A case study on improving antimicrobial peptide recognition; proceedings of the Proceedings of the 12th international conference, F, 2020 [C].
- [43] 葛尧, 陈松灿. 面向推荐系统的图卷积网络. *软件学报*, 2020, 31(04): 1101-12.
- [44] SUN T J, BU H L, YAN X, et al. LABAMPsGCN: A framework for identifying lactic acid bacteria antimicrobial peptides based on graph convolutional neural network.*Frontiers in Genetics*, 2022, 13.
- [45] XIAO X, SHAO Y T, CHENG X, et al. iAMP-CA2L: a new CNN-BiLSTM-SVM classifier based on cellular automata image for identifying antimicrobial peptides and their functional types. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(6).
- [46] SHARMA R, SHRIVASTAVA S, SINGH S K, et al. AniAMPpred: artificial intelligence guided discovery of novel antimicrobial peptides in animal kingdom.*Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(6).
- [47] Fang, F. A. N. G., Tan, W., & Liu, J. Z. (2005). Tuning of coordinated controllers for boiler-turbine units. *Acta Automatica Sinica*, 31(2), 291-296.
- [48] Wang, W., Liu, J., Zeng, D., Fang, F., & Niu, Y. (2020). Modeling and flexible load control of combined heat and power units. *Applied Thermal Engineering*, 166, 114624.
- [49] Liu, J., Song, D., Li, Q., Yang, J., Hu, Y., Fang, F., & Joo, Y. H. (2023). Life cycle cost modelling and economic analysis of wind power: A state of art review. *Energy Conversion and Management*, 277, 116628.
- [50] Fang, F., Zhu, Z., Jin, S., & Hu, S. (2020). Two-layer game theoretic microgrid capacity optimization considering uncertainty of renewable energy. *IEEE Systems Journal*, 15(3), 4260-4271.
- [51] Liu, J., Zeng, D., Tian, L., Gao, M., Wang, W., Niu, Y., & Fang, F. (2015). Control strategy for operating flexibility of coal-fired power plants in alternate electrical power systems. *Proceedings of the CSEE*, 35(21), 5385-5394.
- [52] Fang, F., & Xiong, Y. (2014). Event-driven-based water level control for nuclear steam generators. *IEEE Transactions on Industrial electronics*, 61(10), 5480-5489.
- [53] Wang, N., Fang, F., & Feng, M. (2014, May). Multi-objective optimal analysis of comfort and energy management

- for intelligent buildings. In The 26th Chinese control and decision conference (2014 CCDC) (pp. 2783-2788). IEEE.
- [54] Lv, Y., Lv, X., Fang, F., Yang, T., & Romero, C. E. (2020). Adaptive selective catalytic reduction model development using typical operating data in coal-fired power plants. *Energy*, 192, 116589.
- [55] Fang, F., & Wu, X. (2020). A win-win mode: The complementary and coexistence of 5G networks and edge computing. *IEEE Internet of Things Journal*, 8(6), 3983-4003.
- [56] Lv, Y., Fang, F. A. N. G., Yang, T., & Romero, C. E. (2020). An early fault detection method for induced draft fans based on MSET with informative memory matrix selection. *ISA transactions*, 102, 325-334.
- [57] Fang, F., Jizhen, L., & Wen, T. (2004). Nonlinear internal model control for the boiler-turbine coordinate systems of power unit. *PROCEEDINGS-CHINESE SOCIETY OF ELECTRICAL ENGINEERING*, 24(4), 195-199.
- [58] Han, Y., Wang, Y., Li, H., & Li, X. (2014, November). Data-aware DRAM refresh to squeeze the margin of retention time in hybrid memory cube. In 2014 IEEE/ACM International Conference on Computer-Aided Design (ICCAD) (pp. 295-300). IEEE.
- [59] Wu, B., Wang, C., Wang, Z., Wang, Y., Zhang, D., Liu, D., ... & Hu, X. S. (2020). Field-free 3T2SOT MRAM for non-volatile cache memories. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, 67(12), 4660-4669.
- [60] Ma, X., Wang, Y., Wang, Y., Cai, X., & Han, Y. (2022). Survey on chiplets: interface, interconnect and integration methodology. *CCF Transactions on High Performance Computing*, 4(1), 43-52.
- [61] Hamdioui, S., Pouyan, P., Li, H., Wang, Y., Raychowdhur, A., & Yoon, I. (2017, November). Test and reliability of emerging non-volatile memories. In 2017 IEEE 26th Asian Test Symposium (ATS) (pp. 175-183). IEEE.
- [62] Li, W., Wang, Y., Li, H., & Li, X. (2019, January). P3M: a PIM-based neural network model protection scheme for deep learning accelerator. In Proceedings of the 24th Asia and South Pacific Design Automation Conference (pp. 633-638).
- [63] Wang, Y., Deng, J., Fang, Y., Li, H., & Li, X. (2017). Resilience-aware frequency tuning for neural-network-based approximate computing chips. *IEEE Transactions on Very Large Scale Integration (VLSI) Systems*, 25(10), 2736-2748.
- [64] Qu, S., Li, B., Wang, Y., Xu, D., Zhao, X., & Zhang, L. (2020, July). RaQu: An automatic high-utilization CNN quantization and mapping framework for general-purpose RRAM accelerator. In 2020 57th ACM/IEEE Design Automation Conference (DAC) (pp. 1-6). IEEE.
- [65] Li, C., Wang, Y., Liu, C., Liang, S., Li, H., & Li, X. (2021). GLIST: Towards in-storage graph learning. In 2021 USENIX Annual Technical Conference (USENIX ATC 21) (pp. 225-238).
- [66] Zhao, X., Wang, Y., Liu, C., Shi, C., Tu, K., & Zhang, L. (2020, July). BitPruner: Network pruning for bit-serial accelerators. In 2020 57th ACM/IEEE Design Automation Conference (DAC) (pp. 1-6). IEEE.
- [67] Liu, B., Chen, X., Wang, Y., Han, Y., Li, J., Xu, H., & Li, X. (2019, January). Addressing the issue of processing element under-utilization in general-purpose systolic deep learning accelerators. In Proceedings of the 24th Asia and South Pacific Design Automation Conference (pp. 733-738).
- [68] Wang, C., Wang, Y., Han, Y., Song, L., Quan, Z., Li, J., & Li, X. (2017, January). CNN-based object detection solutions for embedded heterogeneous multicore SoCs. In 2017 22nd Asia and South Pacific design automation conference (ASP-DAC) (pp. 105-110). IEEE.
- [69] Xu, D., Chu, C., Wang, Q., Liu, C., Wang, Y., Zhang, L., ... & Cheng, K. T. (2020, October). A hybrid computing architecture for fault-tolerant deep learning accelerators. In 2020 IEEE 38th International Conference on Computer Design (ICCD) (pp. 478-485). IEEE.
- [70] Liu, C., Chu, C., Xu, D., Wang, Y., Wang, Q., Li, H., ... & Cheng, K. T. (2021). HyCA: A hybrid computing architecture for fault-tolerant deep learning. *IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems*,

41(10), 3400-3413.

- [71] Chen, W., Wang, Y., Yang, S., Liu, C., & Zhang, L. (2020, March). You only search once: A fast automation framework for single-stage dnn/accelerator co-design. In 2020 Design, Automation & Test in Europe Conference & Exhibition (DATE) (pp. 1283-1286). IEEE.
- [72] Wang, Y., Li, H., & Li, X. (2017). A case of on-chip memory subsystem design for low-power CNN accelerators. *IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems*, 37(10), 1971-1984.



耿浩宸 2022 年入学北京工商大学计算机科学与技术专业。研究方向为人工智能与机器学习、网络安全以及计算机视觉等。

Haochen Geng enrolled in the Computer Science and Technology major at Beijing Technology and Business University in 2022. His research interests include artificial intelligence, machine

learning, network security, and computer vision.