



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

**SCHOOL OF SCIENCE
DEPARTMENT OF INFORMATICS AND TELECOMMUNICATION**

**POSTGRADUATE PROGRAM
"INFORMATION TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND BIOLOGY"**

MASTER THESIS

**DeepFoldit - A Deep Reinforcement Learning Neural
Network Folding Proteins**

Dimitra N. Panou

Supervisors: **Dr. Martin Reczko**, Staff research scientist professor level at the Biomedical Sciences Research Center 'Alexander Fleming' and Technical Coordinator at 'ELIXIR' Greece
Elias Manolakos, Professor at Department of Informatics and Telecommunications of National and Kapodistrian University of Athens

ATHENS

DECEMBER 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**DeepFoldit - Νευρωνικό δίκτυο βαθιάς ενισχυτικής
μάθησης για την αναδίπλωση πρωτεϊνών**

Δήμητρα Ν. Πάνου

Επιβλέποντες: **Δρ. Martin Reczko**, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α' Ερευνητικού Κέντρου Βιοϊατρικών Επιστημών 'Αλέξανδρος Φλέμινγκ'
Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019

MASTER THESIS

DeepFoldit - A Deep Reinforcement Learning Neural Network Folding Proteins

Dimitra N. Panou

SRN: ΠΙΒ0175

Supervisors:

Dr. Martin Reczko, Staff research scientist professor level at the Biomedical Sciences Research Center 'Alexander Fleming' and Technical Coordinator at 'ELIXIR' Greece

Elias Manolakos, Professor at Department of Informatics and Telecommunications of National and Kapodistrian University of Athens

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Dr. Martin Reczko, Staff research scientist professor level at the Biomedical Sciences Research Center 'Alexander Fleming' and Technical Coordinator at 'ELIXIR' Greece

Elias Manolakos, Professor at Department of Informatics and Telecommunications of National and Kapodistrian University of Athens

Stavros Perantonis, Research Director at Institute of Informatics and Telecommunications of National Center for Scientific Research "Demokritos"

December 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

DeepFoldit - Νευρωνικό δίκτυο βαθιάς ενισχυτικής μάθησης για την αναδίπλωση πρωτεϊνών

Δήμητρα Ν. Πάνου

A.M.: ΠΙΒ0175

Επιβλέποντες: **Δρ. Martin Reczko**, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α' Ερευνητικού Κέντρου Βιοϊατρικών Επιστημών 'Αλέξανδρος Φλέμινγκ'
Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ **Δρ. Martin Reczko**, Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α' Ερευνητικού Κέντρου Βιοϊατρικών Επιστημών 'Αλέξανδρος Φλέμινγκ'
Ηλίας Μανωλάκος, Καθηγητής Τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Σταύρος Περαντώνης, Διευθυντής Ερευνών του τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος"

Δεκέμβριος 2019

ABSTRACT

Despite considerable progress, ab initio protein structure prediction remains unsolved. A crowdsourcing approach is the online puzzle video game Foldit [1], that provided several useful results that matched or even outperformed algorithmically computed solutions [2]. Using Foldit, the WeFold [3] crowd had several successful participations in the Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction. Based on the recent Foldit standalone version [4], we trained a deep reinforcement neural network called DeepFoldit to improve the score assigned to an unfolded protein, using the Q-learning method [5] with experience replay. The thesis is focused on model improvement through hyperparameter tuning. We examined various model architectures and hyperparameters for the learning algorithm. We ended up with a model that achieved better accuracy than our first model. The new model's hyper-parameters boosted its performance and improved its ability to generalize. Initial results show that given a set of small unfolded training proteins, DeepFoldit quickly learns action sequences that improve the score both on the training set and on novel test proteins. This is important as improving the game score means obtaining a better folding, taking us one step closer to the solution. Our approach combines the intuitive user interface of Foldit with the efficiency of deep reinforcement learning.

SUBJECT AREA: Protein Folding

KEYWORDS: ab initio protein structure prediction, Reinforcement Learning, Deep Learning, Convolution Neural Networks, Q-learning with experience replay, Foldit

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά τη σημαντική πρόοδο, η πρόβλεψη δομής πρωτεϊνών από την πρωτεϊνική ακολουθία (*ab initio*) παραμένει ένα άλυτο πρόβλημα. Μια καλή προσέγγιση αποτελεί το ηλεκτρονικό παζλ παιχνίδι Foldit [1], το οποίο παρείχε στην επιστημονική κοινότητα αρκετά χρήσιμα αποτελέσματα, αντίστοιχα ή ακόμα και καλύτερα από τις μέχρι τώρα υπολογιστικές λύσεις [2]. Χρησιμοποιώντας το Foldit, το κοινό του WeFold [3] είχε αρκετές επιτυχημένες συμμετοχές στην κριτική αξιολόγηση τεχνικών πρόβλεψης δομής των πρωτεϊνών. Βασιζόμενοι στην πρόσφατη έκδοση του Foldit, Folditstandalone [4], εκπαιδεύσαμε ένα νευρωνικό δίκτυο βαθιάς ενισχυτικής μάθησης, το DeepFoldit, για να βελτιώσει τη βαθμολογία που δίνεται σε μια ξεδιπλωμένη πρωτεΐνη, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Q-learning [5] με επανάληψη εμπειρίας (*experience replay*). Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώνεται στη βελτίωση του μοντέλου πρόβλεψης μέσω της ρύθμισης υπερπαραμέτρων. Η παρούσα διπλωματική επικεντρώνεται στη βελτιστοποίηση του μοντέλου μάθησης μέσω της ρύθμισης των υπερπαραμέτρων. Εξετάσαμε διάφορες υλοποιήσεις, χρησιμοποιώντας διαφορετικές αρχιτεκτονικές μοντέλων και μεταβάλλοντας τις τιμές των υπερπαραμέτρων. Καταλήξαμε σε ένα μοντέλο που επιτυγχάνει καλύτερη ακρίβεια από την αρχική υλοποίηση. Ενισχύθηκε έτσι η απόδοση με το νέο μοντέλο και βελτιώθηκε η ικανότητά του για γενίκευση. Τα αρχικά αποτελέσματα δείχνουν ότι, δεδομένης μιας σειράς μικρών ξετυλιγμένων ευθύγραμμων πρωτεϊνικών μορίων για εκπαίδευση, το DeepFoldit μαθαίνει γρήγορα τις ακολουθίες δράσης που βελτιώνουν τη βαθμολογία τόσο στα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία εκπαίδευσης (*training set*), όσο και στις νέες δοκιμαστικές πρωτεΐνες (*test set*). Αυτό είναι σημαντικό καθώς η βελτίωση της βαθμολογίας του παιχνιδιού σημαίνει την επίτευξη μιας καλύτερης αναδίπλωσης, το οποίο μας φέρνει ένα βήμα πιο κοντά στην λύση. Η προσέγγισή μας συνδυάζει την έξυπνη διεπαφή του Foldit με τη δύναμη της βαθιάς ενισχυτικής μάθησης.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Αναδίπλωση πρωτεϊνών

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Πρόβλεψη τρισδιάστατης δομής πρωτεϊνών, Ενισχυτική Μάθηση, Βαθεία Μάθηση, Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα, Αλγόριθμος Q-learning με βαθιά ενίσχυση μάθησης, Foldit