

Monte Carlo Tree Search pour la Chimie et la Biologie

Tristan CAZENAVE, LAMSADE, Université Paris Dauphine - PSL

Résumé

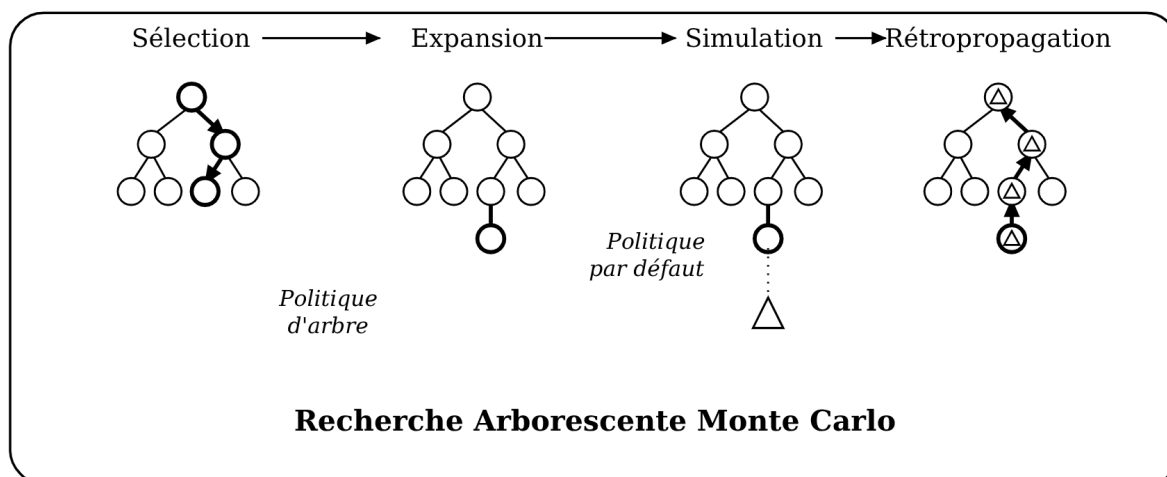
Ce document explore les applications de la recherche Monte Carlo Tree Search (MCTS) dans les domaines de la chimie et de la biologie. Il couvre des sujets tels que la modélisation des réseaux de régulation génétique, la rétrosynthèse, la découverte de médicaments et la conception d'ARN. Ces travaux montrent que les algorithmes basés sur MCTS offrent des solutions efficaces à des problèmes complexes dans ces domaines.

Introduction

La recherche Monte Carlo Tree Search (MCTS) est une méthode de planification décisionnelle qui a initialement été développée pour les jeux informatiques, notamment le jeu de Go. Depuis, elle a été appliquée à divers problèmes complexes, allant des jeux à des processus décisionnels dans des environnements réels. Ce document examine les applications de MCTS dans la chimie et la biologie, en mettant l'accent sur des algorithmes avancés tels que GRAVE, Nested Monte Carlo Search et Nested Rollout Policy Adaptation.

Fondements algorithmiques

Les algorithmes employés ici descendent d'une lignée bien établie. La recherche arborescente Monte-Carlo a été introduite par Coulom [1], puis dotée d'une politique d'arbre rigoureuse avec UCT [2] ; on en trouvera une synthèse dans [3]. Pour le jeu de Go, l'heuristique RAVE [4] a apporté un gain décisif, généralisée ensuite par GRAVE [5]. Pour les problèmes à un joueur et l'optimisation combinatoire, la recherche imbriquée NMCS [6] et l'adaptation imbriquée de politique NRPA [7] — généralisée en GNRPA [8] par l'ajout d'une température et d'un biais — constituent le socle des méthodes utilisées dans cet article. C'est cette même famille d'algorithmes, couplée à l'apprentissage profond, qui a permis à AlphaGo [9] puis AlphaZero [10] de dépasser le niveau humain, avant que ses principes ne soient transposés à des problèmes scientifiques.



Applications de MCTS

1. Modélisation des réseaux de régulation génétique

La modélisation des réseaux de régulation génétique (GRN) est essentielle pour comprendre les interactions biologiques. L'extension de l'heuristique GRAVE à des espaces d'actions et d'états continus (cGRAVE) permet d'identifier les paramètres des GRN hybrides. Une stratégie de décomposition des actions et une politique sélective basée sur des contraintes améliorent les performances de l'algorithme [11].

2. Rétrosynthèse

La rétrosynthèse consiste à identifier les réactions chimiques nécessaires pour synthétiser une molécule cible à partir de précurseurs disponibles. Des algorithmes tels que NMCS et Greedy Best First Search surpassent les performances de l'outil AiZynthFinder basé sur MCTS. Ces approches permettent de trouver des voies de synthèse plus efficaces et de résoudre des problèmes complexes en un temps réduit [12].

3. Découverte de médicaments

Le développement de nouveaux médicaments peut être accéléré grâce à des outils comme DrugSynthMC, qui utilise NMCS pour générer des molécules de type médicament. Ce système produit des milliers de structures chimiques interprétables par seconde, respectant les règles de Lipinski et favorisant la solubilité et la non-toxicité [13].

4. Conception d'ARN

La conception d'ARN, ou problème de repliement inverse de l'ARN, est un défi combinatoire complexe. L'algorithme Montparnasse, basé sur la méthode GNRPA, a permis de résoudre les problèmes les plus difficiles du benchmark Eterna en moins d'une journée [14]. Cette avancée ouvre des perspectives pour la conception de structures 3D d'ARN [15].

Conclusion

La recherche Monte Carlo Tree Search et ses variantes offrent des solutions prometteuses pour des problèmes complexes en chimie et en biologie. Ces algorithmes permettent de modéliser des systèmes biologiques, de découvrir des médicaments, de concevoir des molécules et de résoudre des problèmes de rétrosynthèse. Plusieurs directions se dégagent. Pour la conception d'ARN, le passage de la structure secondaire à la structure tertiaire — la conception d'ARN 3D — constitue un défi majeur : il s'agit de guider la recherche imbriquée par des modèles de repliement et des fonctions d'énergie tridimensionnelles, afin de produire des séquences se repliant vers une géométrie cible et non vers une simple structure en points-parenthèses. La rétrosynthèse, quant à elle, a la structure d'une recherche ET/OU — une molécule est synthétisable s'il existe une réaction dont tous les précurseurs le sont : les algorithmes de résolution de jeux, comme proof-number search ou l'analyse rétrograde, conçus pour prouver la valeur des jeux combinatoires, offrent ainsi une voie naturelle pour explorer et certifier les arbres de synthèse. Plus largement, le couplage de ces algorithmes de recherche avec l'apprentissage machine ouvre la voie à des outils de conception assistée en chimie et en biologie.

Abstract

This paper explores the applications of Monte Carlo Tree Search (MCTS) in the fields of chemistry and biology. It covers topics such as the modeling of gene regulatory networks, retrosynthesis, drug discovery, and RNA design. These works show that MCTS-based algorithms provide effective solutions to complex problems in these domains.

Introduction

Monte Carlo Tree Search (MCTS) is a decision-making planning method that was originally developed for computer games, in particular the game of Go. Since then, it has been applied to a variety of complex problems, ranging from games to decision-making processes in real-world environments. This paper examines the applications of MCTS in chemistry and biology, with an emphasis on advanced algorithms such as GRAVE, Nested Monte Carlo Search, and Nested Rollout Policy Adaptation.

Algorithmic foundations

The algorithms used here descend from a well-established lineage. Monte Carlo tree search was introduced by Coulom [1], then endowed with a principled tree policy through UCT [2]; a survey can be found in [3]. For the game of Go, the RAVE heuristic [4] brought a decisive gain, later generalized by GRAVE [5]. For single-player problems and combinatorial optimization, nested search (NMCS) [6] and Nested Rollout Policy Adaptation (NRPA) [7] — generalized into GNRPA [8] by the addition of a temperature and a bias — form the basis of the methods used in this article. It is this same family of algorithms, coupled with deep learning, that enabled AlphaGo [9] and then AlphaZero [10] to surpass human level, before its principles were transposed to scientific problems.

Applications of MCTS

1. Modeling of gene regulatory networks

Modeling gene regulatory networks (GRNs) is essential for understanding biological interactions. Extending the GRAVE heuristic to continuous action and state spaces (cGRAVE) makes it possible to identify the parameters of hybrid GRNs. An action-decomposition strategy and a constraint-based selective policy improve the algorithm's performance [11].

2. Retrosynthesis

Retrosynthesis consists in identifying the chemical reactions needed to synthesize a target molecule from available precursors. Algorithms such as Nested Monte Carlo Search and Greedy Best First Search outperform the MCTS-based AiZynthFinder tool. These approaches make it possible to find more efficient synthesis routes and to solve complex problems in less time [12].

3. Drug discovery

The development of new drugs can be accelerated through tools such as DrugSynthMC, which uses NMCS to generate drug-like molecules. This system produces thousands of interpretable chemical structures per second, satisfying Lipinski's rules and favoring solubility and non-toxicity [13].

4. RNA design

RNA design, or the inverse RNA folding problem, is a complex combinatorial challenge. The Montparnasse algorithm, based on the GNRPA method, solved the hardest problems of the Eterna benchmark in less than a day [14]. This advance opens up prospects for the design of 3D RNA structures [15].

Conclusion

Monte Carlo Tree Search and its variants offer promising solutions to complex problems in chemistry and biology. These algorithms make it possible to model biological systems, discover drugs, design molecules, and solve retrosynthesis problems. Several directions emerge. For RNA design, moving from secondary to tertiary structure — 3D RNA design — is a major challenge: the goal is to guide the nested search with folding models and three-dimensional energy functions, so as to produce sequences that fold into a target geometry rather than into a mere dot-bracket structure. Retrosynthesis, for its part, has the structure of an AND/OR search — a molecule is synthesizable if there exists a reaction whose precursors are all synthesizable: game-solving algorithms such as proof-number search or retrograde analysis, designed to prove the value of combinatorial games, thus offer a natural way to explore and certify synthesis trees. More broadly, coupling these search algorithms with machine learning paves the way for computer-aided design tools in chemistry and biology.

[1] "Efficient Selectivity and Backup Operators in Monte-Carlo Tree Search", Rémi Coulom. Computers and Games (CG 2006). 2006.

[2] "Bandit Based Monte-Carlo Planning", Levente Kocsis, Csaba Szepesvári. ECML 2006.

[3] "A Survey of Monte Carlo Tree Search Methods", Cameron Browne et al. IEEE Transactions on Computational Intelligence and AI in Games. 2012.

[4] "Monte-Carlo Tree Search and Rapid Action Value Estimation in Computer Go", Sylvain Gelly, David Silver. Artificial Intelligence. 2011.

[5] "Generalized Rapid Action Value Estimation", Tristan Cazenave. IJCAI 2015.

[6] "Nested Monte-Carlo Search", Tristan Cazenave. IJCAI 2009.

[7] "Nested Rollout Policy Adaptation for Monte Carlo Tree Search", Christopher D. Rosin. IJCAI 2011.

[8] "Generalized Nested Rollout Policy Adaptation", Tristan Cazenave. Monte Carlo Search at IJCAI 2020 ; Springer CCIS 1379, 2021.

[9] "Mastering the Game of Go with Deep Neural Networks and Tree Search", David Silver et al. Nature. 2016.

[10] "A General Reinforcement Learning Algorithm that Masters Chess, Shogi and Go through Self-Play", David Silver et al. Science. 2018.

[11] "Improving continuous Monte Carlo Tree Search for identifying parameters in hybrid Gene Regulatory Networks", Romain Michelucci, Denis Pallez, Tristan Cazenave, Jean-Paul Comet. PPSN 2024.

[12] "Comparing Search Algorithms on the Retrosynthesis Problem", Milo Roucairol, Tristan Cazenave. Molecular Informatics. 2024.

[13] "DrugSynthMC: An Atom-Based Generation of Drug-like Molecules with Monte Carlo Search", Milo Roucairol, Alexios Georgiou, Tristan Cazenave, Filippo Prischi, Olivier E. Pardo. Journal of Chemical Information and Modeling. 2024

[14] "The Montparnasse Algorithm for RNA Design", Tristan Cazenave. Arxiv 2026.

[15] "BeeRNA: tertiary structure-based RNA inverse folding using Artificial Bee Colony", Mehyar Mlaweh, Tristan Cazenave, Ines Alaya. AAAI 2026 Workshop AI in Drug Discovery.