

---

# À la recherche du minimum global: exploration de SEP par des méthodes Monte-Carlo

## *Exploration et Optimisation*

**Romuald Poteau**

LPCNO, IRSAMC, UPS, Toulouse

[romuald.poteau@irsamc.ups-tlse.fr](mailto:romuald.poteau@irsamc.ups-tlse.fr)

[www.ressources-pedagogiques.ups-tlse.fr/cpm](http://www.ressources-pedagogiques.ups-tlse.fr/cpm)

**Réseau Français de Chimie Théorique**

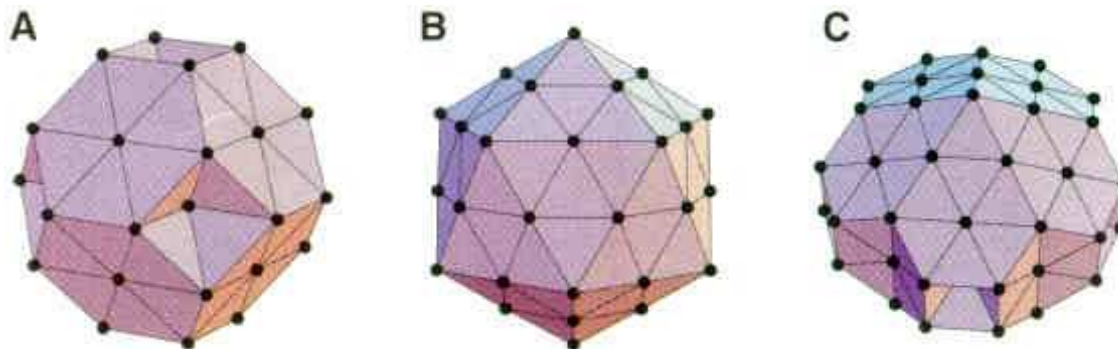
---

EXPLORATION DES SEP

# A/ GÉNÉRALITÉS

# Intérêt ?<sup>a</sup>

- Recherche de la solution optimale d'un problème d'optimisation est important dans plusieurs domaines :
  - prédiction de la structure de molécules, protéines, solides
  - design de micro-circuits électroniques
  - recherche des trajectoires optimales des avions autour d'un aéroport (couloirs aériens)
- La structure native d'une protéine est liée à son minimum absolu sur une hypersurface d'énergie potentielle (SEP)
- Il existe de nombreux minima sur une SEP ( $n_{minima}$  augmente de façon exponentielle)  
Exemple : agrégats de Lennard-Jones  $LJ_n$  ;  $LJ_{55} \rightarrow 10^{10}$  minima

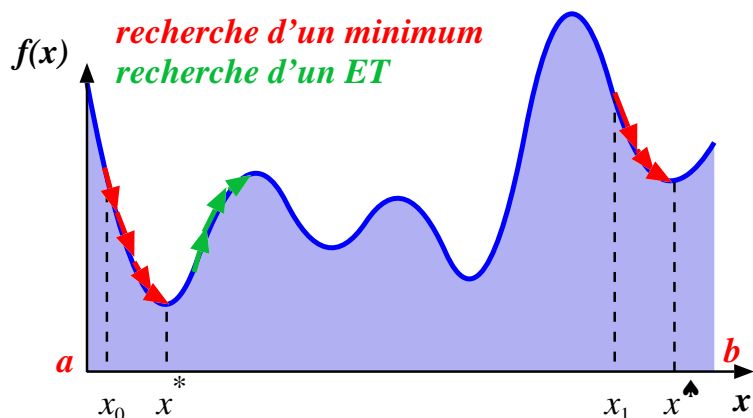


**A** :  $LJ_{38}$  ; **B** :  $LJ_{55}$  ; **C** :  $LJ_{75}$

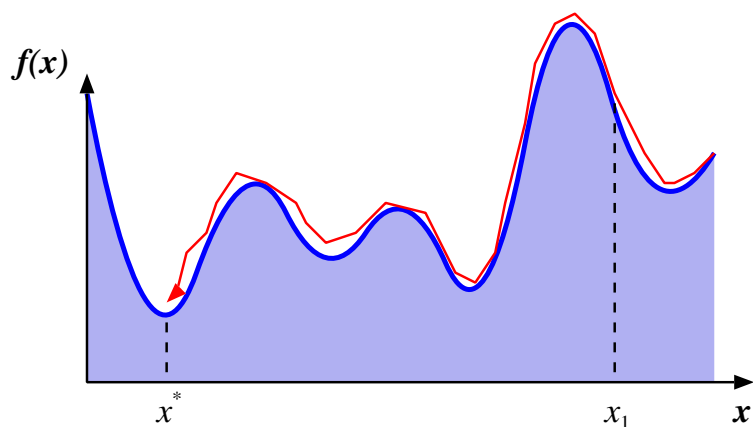
- Trouver la géométrie optimale sans faire d'*a priori* = **optimisation globale**. Problème très difficile
- Cas des molécules de dimension modeste : on établit quelques hypothèses de géométrie probables et on relaxe de façon à calculer l'énergie optimale des structures les plus proches de ces hypothèses = **optimisation locale**

# Méthodes locales et globales

## Algorithme de recherche locale



## Dynamique moléculaire



Molécules de petite taille :



on a souvent une idée précise de la géométrie d'une molécule (connaissance chimique, intuition, structure RX)

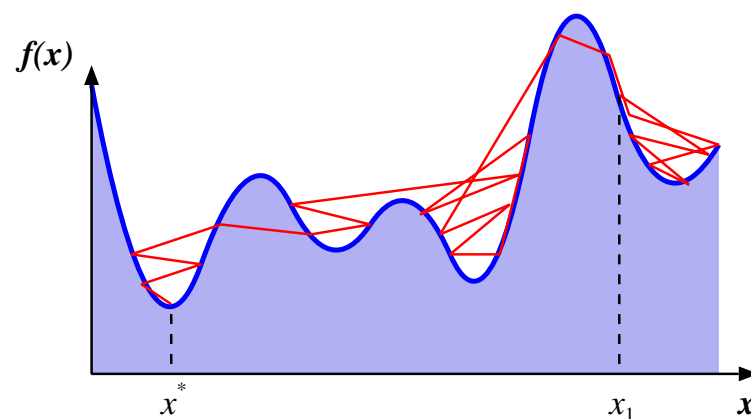


minimum : en général peu d'hypothèses structurales raisonnables



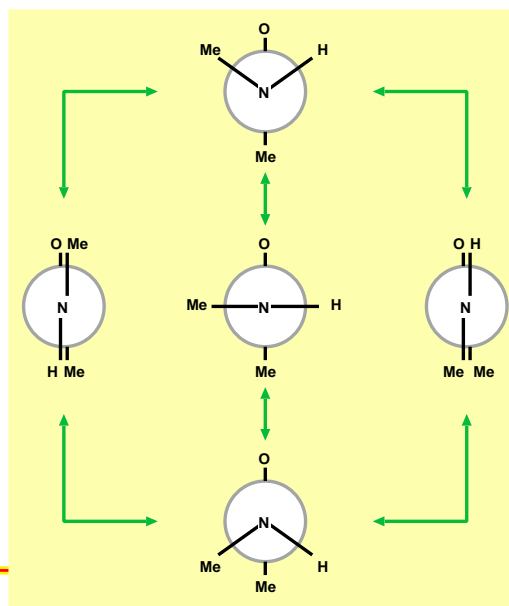
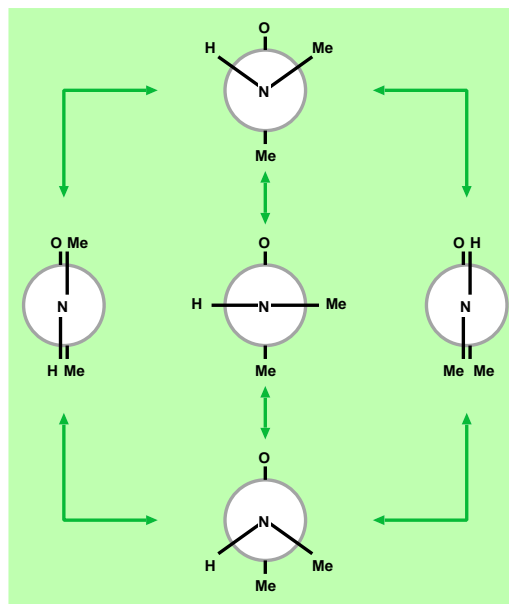
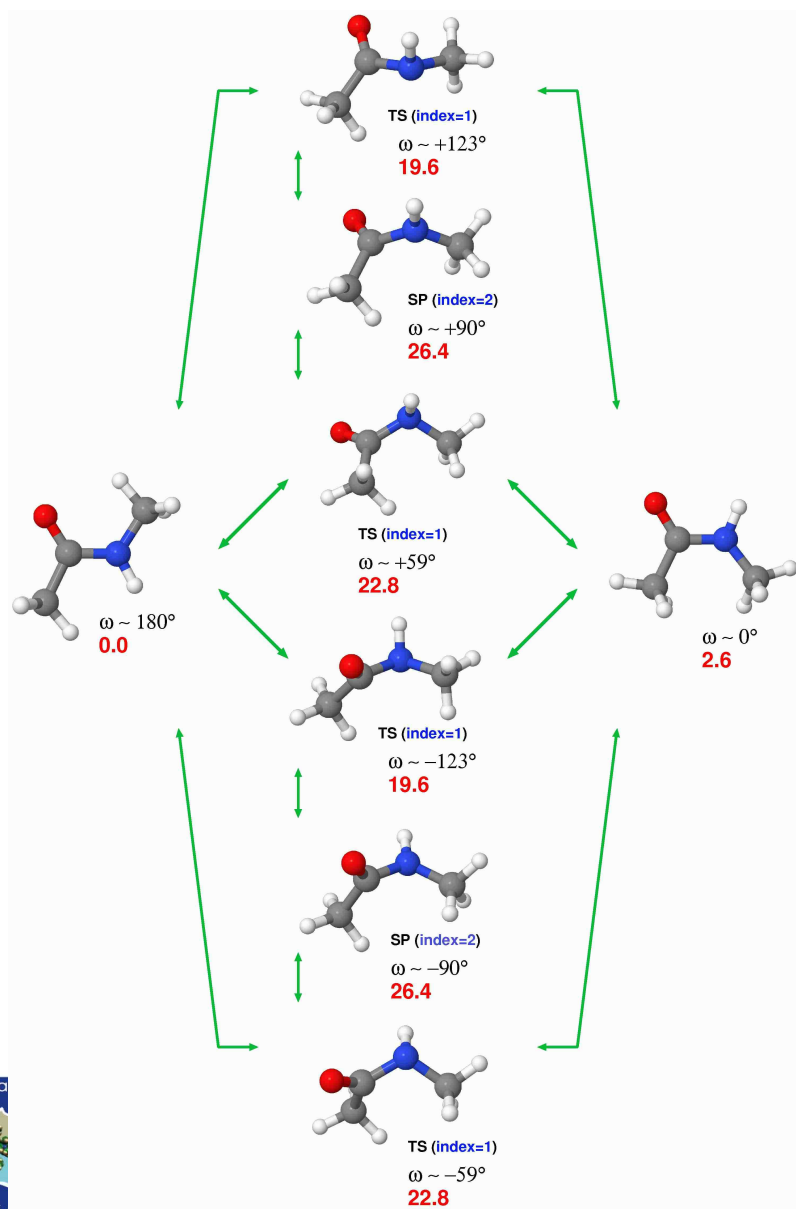
ET : plus difficile à trouver

## Algorithme stochastique de recherche globale



# Petites molécules $\Rightarrow$ exploration exhaustive SEP facile ?

## ■ Cas du NMA : nombreux points stationnaires



B3PW91/6-31G(d,p)

Énergies libres

Barrières un peu surestimées  
(TS<sub>|123°|</sub> : err  $\sim 3\text{kcal.mol}^{-1}$ )

optimisation sans symétrie

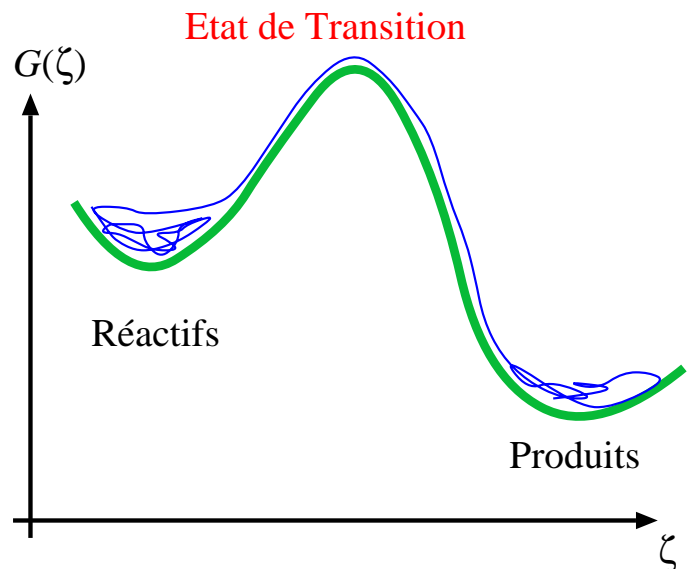
TS = état de transition (point-selle d'ordre 1)

SP = point-selle

TS : pyramidalisation de N

<sup>a</sup>V. Villani, G. Alagona, C. Ghio,  
*Mol. Eng.* **8** (1999) 135

# Passage par un état de transition = événement rare



$$\mathcal{P}(R \rightarrow P) \sim 1/\tau_{tr} \sim$$

$$\nu_0 \exp(-E_a/k_B T)$$

$$\tau_{tr} \sim \tau_{vib} \exp(E_a/k_B T)$$

$\nu_0$  = Nbre de tentatives/unité de temps

$E_a$  = énergie d'activation

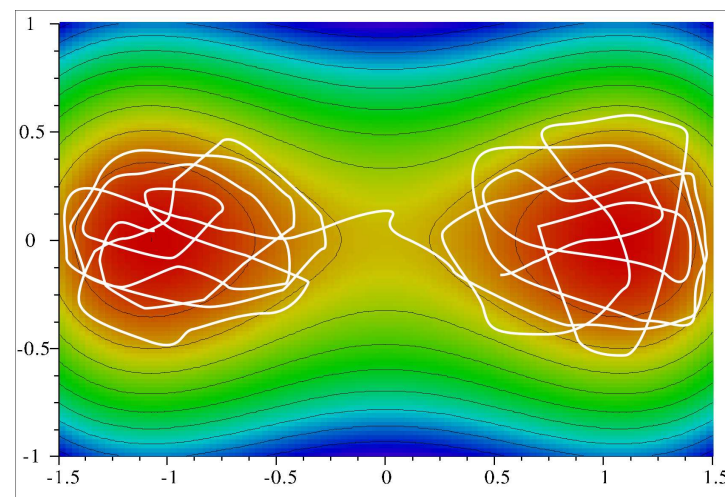
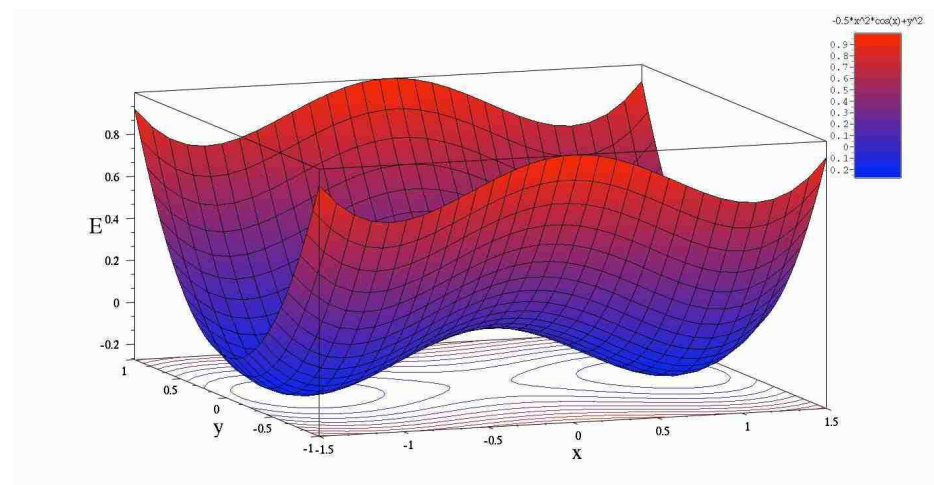
$$\tau_{vib} = 10^{-13} \text{ s}$$

$$E_a = 2 \text{ eV (barrière faible !)}$$

$$T = 300 \text{ K}$$

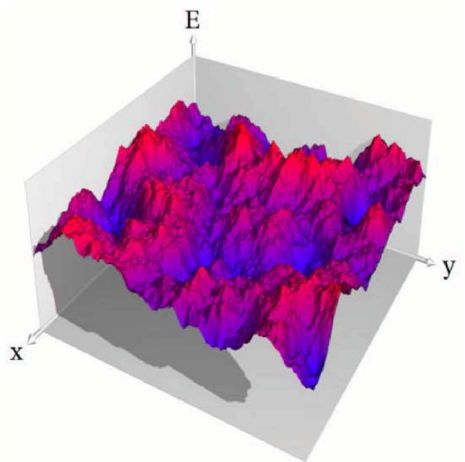
$$\tau_{tr} \sim 10^{20} \text{ s} = 1 \text{ Tan}$$

Inutile de gaspiller du CPU...

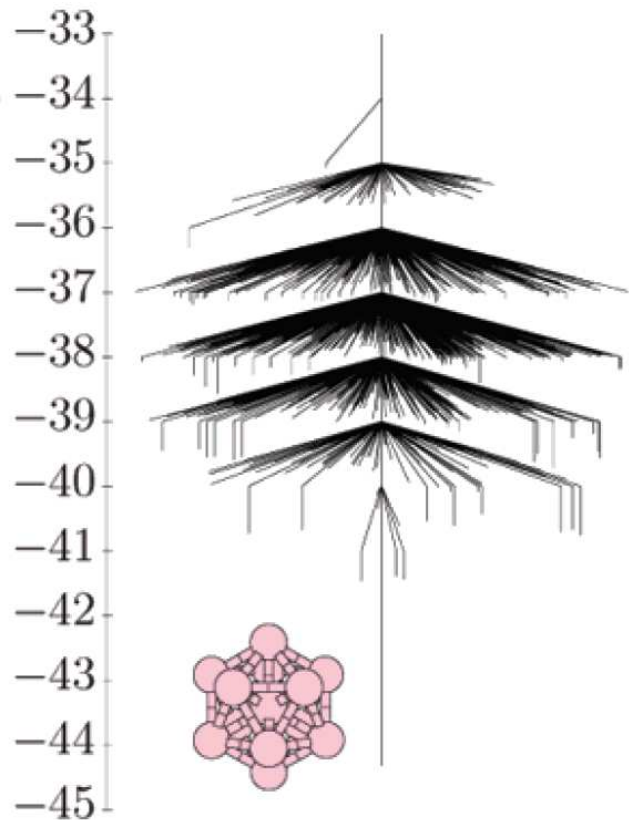
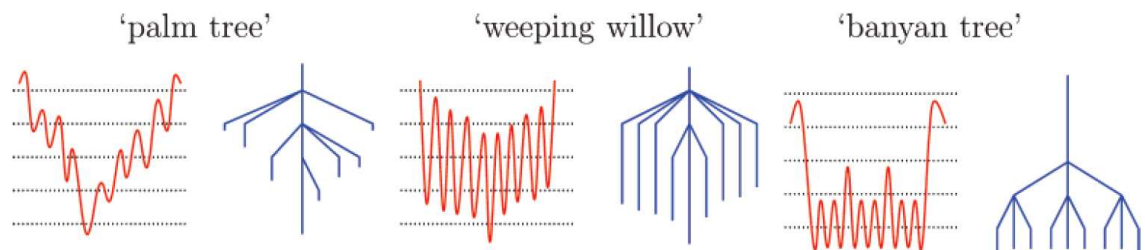


Trajectoire

# Paysages d'énergie potentielle



## ■ SEP 1D & graphes de discontinuité<sup>a</sup>



**LJ<sub>13</sub>** - 1467 minima locaux

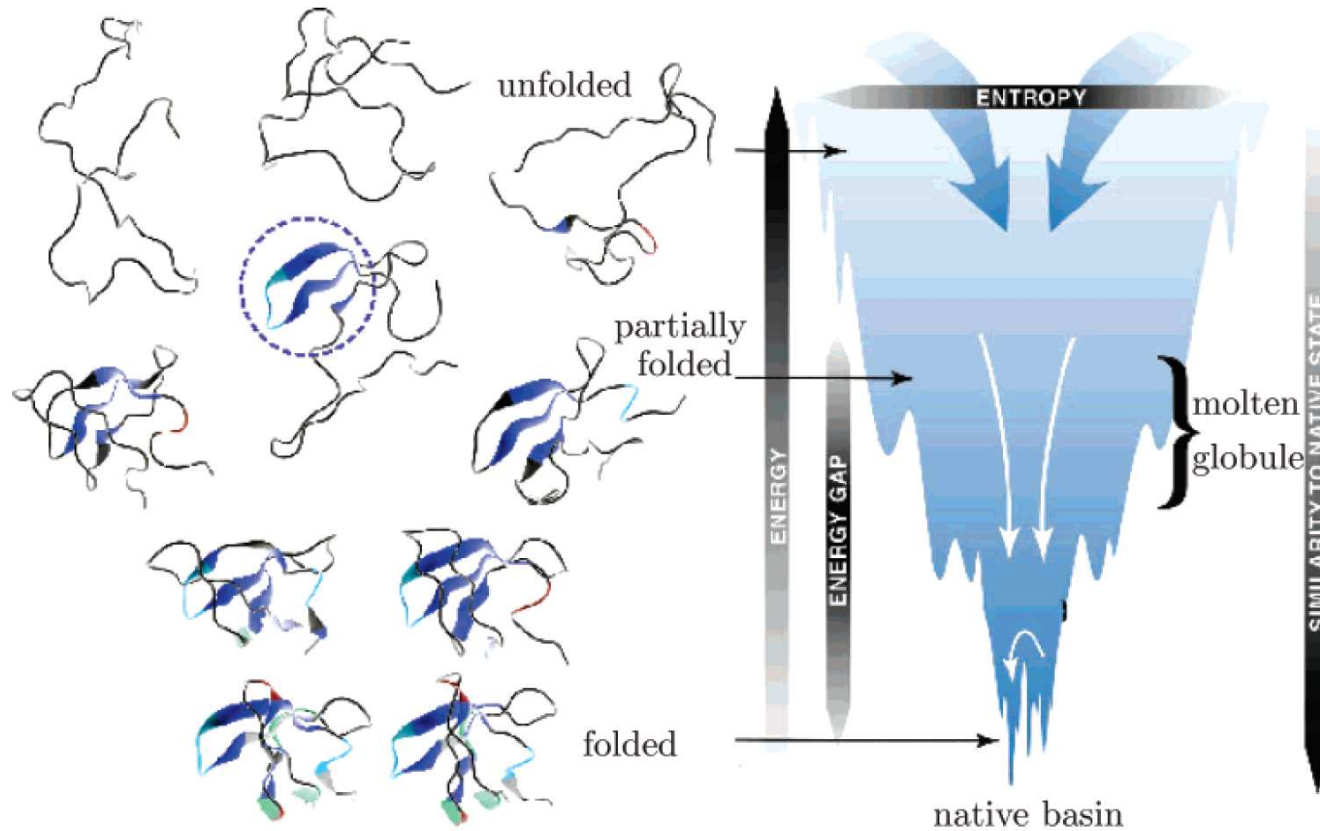
<sup>a</sup>D. J. Wales, T. V. Bogdan *J. Phys. Chem. B* **110** (2002) 20765

$$V = 4\epsilon \sum_{i < j} \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$



# Paysages d'énergie potentielle

## ■ Repliement de protéine<sup>a,b</sup>



structure en forme d'entonnoir<sup>c</sup> de la SEP

<sup>a</sup>D. J. Wales, T. V. Bogdan *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 20765

<sup>b</sup>Levinthal, *Mossbauer Spectroscopy in Biological Systems : Proceedings of a meeting held at Allerton House, Monticello, Illinois University of Illinois Press* (1969) Pages 22-24

<sup>c</sup>J.N. Onuchik, Z. Luthey-Schulten, P.G. Wolynes, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **48** (1997) 545



# B/ MÉTHODES MONTE-CARLO



N. Metropolis et S. Ulam, "The Monte-Carlo method",  
*J. Am. Stat. Assoc.* **44** (1949) 335

# Un exemple simple

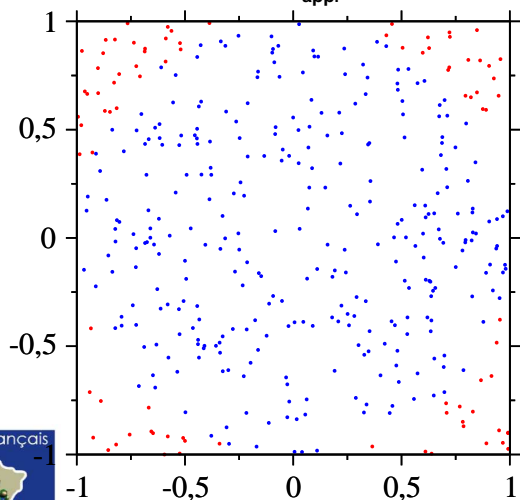
## ■ Application : calcul de $\pi$

- valeur approchée
- tirage de nombres  $x$  et  $y$  au hasard dans l'intervalle  $[-1,+1]$
- si  $\sqrt{x^2 + y^2} < 1$ , alors le point  $M(x, y)$  appartient au disque de rayon 1
- proba d'obtenir un point dans le disque :

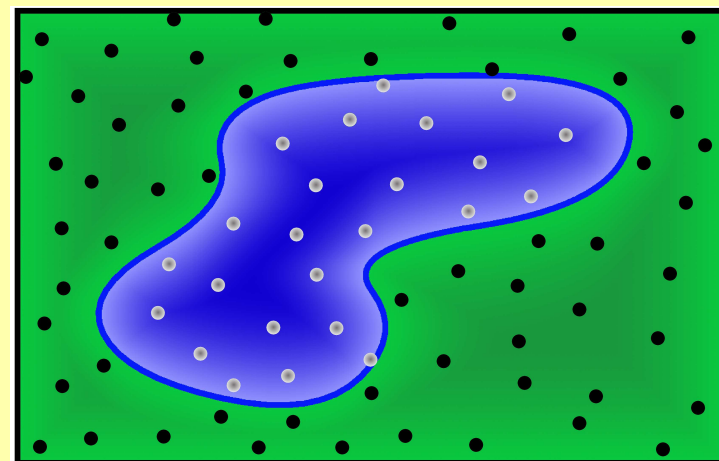
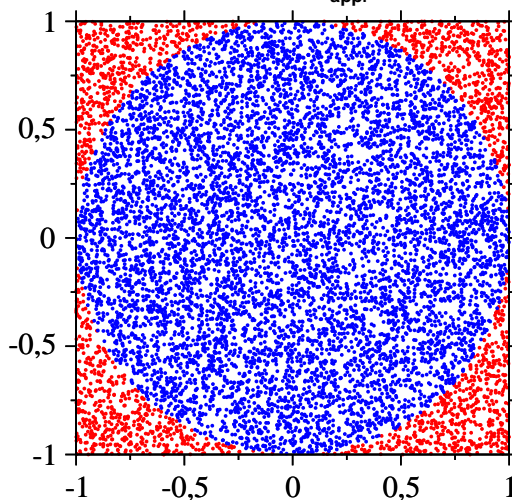
$$\frac{\text{aire}_D}{\text{aire}_C} = \frac{\pi r^2}{(2r)^2} = \frac{\pi}{4} = \frac{N_D}{N_T}$$

d'où  $\pi = 4N_D/N_T$

400 points ;  $\pi_{\text{appr}}=3.1300$



10000 points ;  $\pi_{\text{appr}}=3.1660$



idem détermination, à coups de boulets,  
de la superficie d'un lac par l'armée

# MC et calcul d'intégrales<sup>a</sup>

Une intégrale peut être facilement calculée en Monte-Carlo (points  $x_i$  tirés au sort dans l'intervalle  $[a,b]$ ) :

$$I = \int_a^b f(x) dx \approx \frac{b-a}{N} \sum_{i=1}^N f(x_i)$$

1D : façon peu précise de calculer une intégrale si on compare à la méthode des trapèzes

mais on peut montrer que MC prend l'avantage dans un espace à  $D$  dimensions ( $\epsilon$  = erreur) :

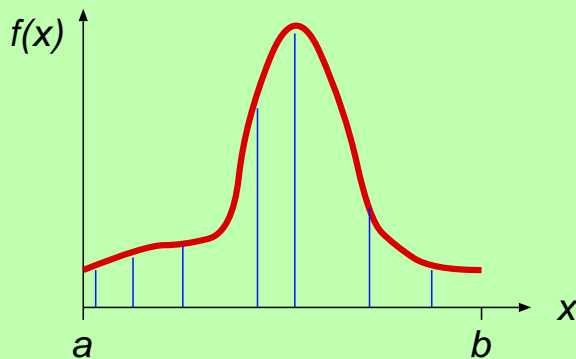
$$\epsilon_{\text{trapeze}} \propto N^{-3/D} ; \quad \epsilon_{\text{MC}} \propto N^{-1/2}$$

$$N^{-3/D} > N^{-1/2} \Leftrightarrow D > 6$$

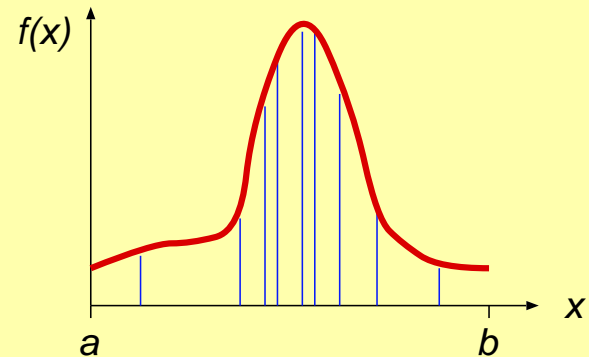
Méthodes Monte-Carlo très efficace pour l'évaluation d'intégrales dans des espaces de grande dimension

## ■ Echantillonnage

Considérons le cas suivant :



Pas astucieux d'échantillonner de façon uniforme



$$I = \frac{b-a}{N} \sum_{i=1}^N \frac{f(x_{i/w})}{w(x_{i/w})}$$

distribution de probabilité  $w(x)$  = biais  
( $x_{i/w}$  = point biaisé)

# Méthode Metropolis Monte-Carlo<sup>a</sup>

- Probabilité de trouver un système dans un microétat  $i$  d'énergie  $E_i$ , à volume  $V$ , température  $T$ , nombre de particules  $N$  constants :

$$\mathcal{P}_i = \frac{\exp(-\beta E_i)}{Q(N, V, T)}$$

avec  $\beta = 1/k_B T$  ;  $Q(N, V, T)$  = fonction de partition =  $\sum_i \exp(-\beta E_i)$

- Valeur moyenne d'un opérateur  $\hat{A}$  :

$$\langle A \rangle = \sum_i \mathcal{P}_i A_i = \frac{1}{Q} \sum_i \exp \left[ -\frac{E_i}{k_B T} \right] A_i$$

où  $A_i$  est la valeur physique de  $A$  pour l'état  $i$  ( $\langle \psi_i | \hat{A} | \psi_i \rangle$ ).

## ■ Calcul de $\langle A \rangle$ en MC<sup>b</sup>

choix aléatoire de  $M$  états :

$$A_M = \frac{\sum_i \exp[-\beta E_i] A_i}{\sum_i \exp[-\beta E_i]}$$

Dans la limite où  $M \rightarrow \infty$ ,  $A_M \rightarrow \langle A \rangle$



problème : le nombre d'états croît exponentiellement avec  $N$



$\langle A \rangle$  est souvent dominé par un faible nombre d'états  $\Rightarrow$  nécessité d'introduire un biais dans l'échantillonnage

<sup>a</sup>N. Metropolis *et al.*, *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 1087

<sup>a</sup>K. Binder, D. W. Heermann, *Monte-Carlo simulations in statistical physics*, Springer-Verlag (1992)

# Méthode Metropolis Monte-Carlo

## ■ Introduction d'un biais : échantillonnage de Boltzmann

$$A_M = \frac{\sum_i \exp[-\beta E_i] A_i / \mathcal{P}_i}{\sum_i \exp[-\beta E_i] / \mathcal{P}_i}$$

Choix simple et naturel pour l'expression du biais :  $\mathcal{P}_i \propto \exp(-\beta E_i)$

$$\text{d'où : } A_M = \frac{\sum_i A_i / \mathcal{P}_i}{M}$$

c'est-à-dire qu'au lieu de choisir des configurations au hasard en les pondérant par  $\exp(-\beta E)$ , elles sont choisies avec une probabilité  $\exp(-\beta E)$  et sommées de façon identique

Reste à trouver une procédure qui réalise l'échantillonnage des configurations  $\mathbf{R}_i$  d'énergie  $E_i$   
Algo de Metropolis = construire un état  $\mathbf{R}_{i+1}$  à partir de l'état précédent  $\mathbf{R}_i$  via une probabilité de transition appropriée  $W(\mathbf{R}_i \rightarrow \mathbf{R}_{i+1}) = \text{processus de Markov}$  (construction d'une chaîne de Markov)

### ■ “trajectoires” Monte-Carlo = ballade aléatoire (random walk) biaisée dans l'espace des configurations

1. Départ d'une configuration initiale  $\mathbf{R}_0$ , facteur de Boltzmann =  $\exp(-\beta E_0)$
2. Choisir et accepter une nouvelle configuration  $\mathbf{R}_{\text{essai}}$ , d'énergie  $E_{\text{essai}}$  avec une probabilité de transition  $W_{0 \rightarrow \text{essai}}$
3. Calculer la valeur de l'opérateur  $\hat{A}$  considéré ; revenir au point 2 (nouveau pas MC)

# Méthode Metropolis Monte-Carlo

## ■ Condition de microréversibilité (principle of detailed balance)

- Dans la limite où  $M \rightarrow \infty$ , la fonction de distribution  $\mathcal{P}_i \rightarrow \mathcal{P}_i^{\text{eq}}$ , distribution d'équilibre :

$$\mathcal{P}_i^{\text{eq}} = \frac{\exp(-\beta E_i)}{Q(N, V, T)}$$

- Condition suffisante est d'imposer la condition de microréversibilité :

$$\mathcal{P}_i^{\text{eq}} W(\mathbf{R}_i \rightarrow \mathbf{R}_{i+1}) = \mathcal{P}_{i+1}^{\text{eq}} W(\mathbf{R}_{i+1} \rightarrow \mathbf{R}_i)$$

$$\text{càd : } \frac{W(\mathbf{R}_i \rightarrow \mathbf{R}_{i+1})}{W(\mathbf{R}_{i+1} \rightarrow \mathbf{R}_i)} = \frac{\mathcal{P}_{i+1}^{\text{eq}}}{\mathcal{P}_i^{\text{eq}}} = \exp[-\beta (E_{i+1} - E_i)]$$

On s'est débarrassé de la fonction de partition  $Q(N, V, T)$  en écrivant que la probabilité pour aller d'un état  $i$  vers un état  $i + 1$  est la même que la probabilité pour aller d'un état  $i + 1$  vers l'état  $i$

- Un processus Metropolis Monte-Carlo est une succession de 2 étapes :
  1. à partir d'une configuration  $\mathbf{R}_i$  on tire au hasard une configuration  $\mathbf{R}_{i+1}$  avec une probabilité  $\pi_{i \rightarrow i+1}$
  2. cette nouvelle configuration est acceptée avec une probabilité  $\text{acc}(i \rightarrow i + 1)$

On en déduit donc la probabilité de transition  $W(\mathbf{R}_i \rightarrow \mathbf{R}_{i+1}) = \pi_{i \rightarrow i+1} \times \text{acc}(i \rightarrow i + 1)$

- on choisit  $\pi_{i \rightarrow i+1} = \pi_{i+1 \rightarrow i}$ , d'où : 
$$\frac{W(\mathbf{R}_i \rightarrow \mathbf{R}_{i+1})}{W(\mathbf{R}_{i+1} \rightarrow \mathbf{R}_i)} = \frac{\text{acc}(i \rightarrow i + 1)}{\text{acc}(i + 1 \rightarrow i)} = \exp[-\beta (E_{i+1} - E_i)]$$

# Méthode Metropolis Monte-Carlo

## ■ Algorithme de Metropolis

- distribution de Boltzmann :  $\mathcal{P}_k \propto \exp(-\beta E_k)$
- choix d'une nouvelle configuration d'essai  $\mathbf{R}_{k_{\text{essai}}}$  avec une probabilité de transition  $W_{k-1 \rightarrow k_{\text{essai}}}$ , telle que :

$$\frac{W_{k-1 \rightarrow k_{\text{essai}}}}{W_{k_{\text{essai}} \rightarrow k-1}} = \exp[-\beta(E_{k_{\text{essai}}} - E_{k-1})] = \frac{\text{acc}(k-1 \rightarrow k_{\text{essai}})}{\text{acc}(k_{\text{essai}} \rightarrow k-1)} \quad (1)$$

- **Algo de Metropolis :**

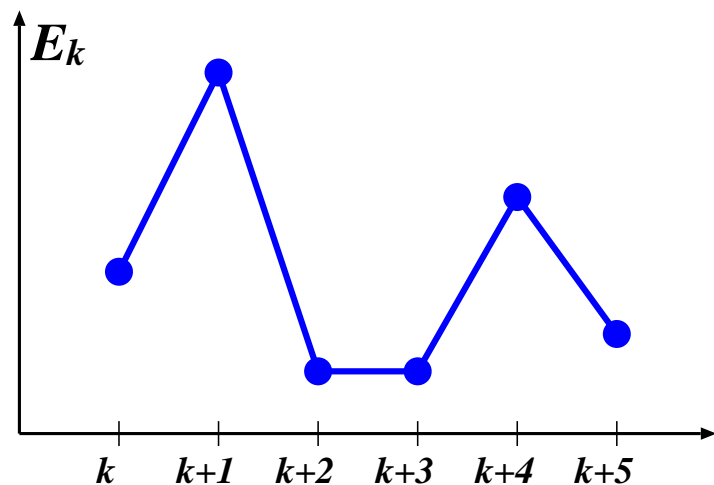
$$\begin{aligned} \text{acc}(k-1 \rightarrow k_{\text{essai}}) &= \exp[-\beta(E_{k_{\text{essai}}} - E_{k-1})] && \text{si } E_{k_{\text{essai}}} > E_{k-1} \\ &= 1 && \text{si } E_{k_{\text{essai}}} \leq E_{k-1} \end{aligned} \quad (2)$$

càd nouvelle configuration d'essai systématiquement acceptée si  $E \searrow$  et même éventuellement si  $E \nearrow$

- $\mathbf{R}_k = \mathbf{R}_{k_{\text{essai}}}$  si configuration acceptée
- $\mathbf{R}_k = \mathbf{R}_{k-1}$  si configuration refusée
- Calcul de l'opérateur :  $A = \frac{1}{k+1} \sum_{i=1}^{k+1} A(\mathbf{R}_i)$
- Remarque : il est facile de vérifier que (2) respecte la condition (1)



# Méthode Metropolis Monte-Carlo



*“trajectoire” Monte-Carlo*

Une moyenne MC ( $A = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M A(\mathbf{R}_i)$ ) est faite sur l'ensemble des configurations de la chaîne de Markov, même s'il n'y a pas de changement d'état (comme ici entre  $k+2$  et  $k+3$ )

# Méthode Metropolis Monte-Carlo

## ■ Implantation de l'algorithme de Metropolis en pratique

Simulation d'un système constitué d'un ensemble d'atomes en équilibre à une température  $T$ . On engage un processus de modification des coordonnées des atomes. Soit  $k$  une étape quelconque de ce processus, caractérisée par une géométrie  $\mathbf{R}_k$  :

- énergie du système =  $E_k$  = fonction coût
- faible modification de la géométrie ; énergie du système =  $E_{k+1}$  ;  $\Delta E = E_{k+1} - E_k$  ; géométrie =  $\mathbf{R}_{k+1}$
- accepte-t-on toutes les modifications ?
  - si  $\Delta E \leq 0 \longrightarrow$  la géométrie est acceptée
  - si  $\Delta E > 0 \longrightarrow$  traitement probabiliste, la probabilité d'acceptation est conditionnée par le facteur de Boltzmann  $\text{acc}(\Delta E) = \exp(-\Delta E/k_B T)$ . Un nombre aléatoire  $\eta$  appartenant à l'intervalle  $\{0, 1\}$  est tiré au hasard :
    - si  $\text{acc}(\Delta E) > \eta$  alors la géométrie est acceptée
    - si  $\text{acc}(\Delta E) \leq \eta$  alors la géométrie est refusée, càd  $\mathbf{R}_{k+1} \leftarrow \mathbf{R}_k$

Algorithme de Metropolis = simulation d'un déplacement des atomes dans un bain thermique à une température  $T$

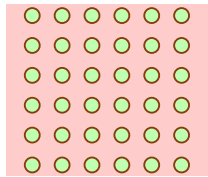
Distribution boltzmanienne des géométries  $\mathbf{R}$ .

# C/ RECUIT SIMULÉ MC ET VARIANTES

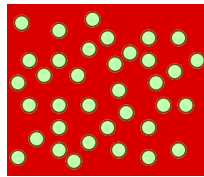
# Principe

algorithme basé sur le processus physique de refroidissement d'un liquide ou de cristallisation d'un métal

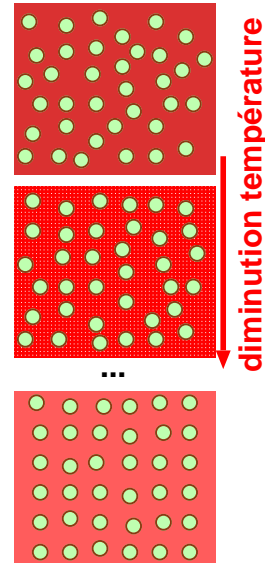
méthode basée sur un déplacement aléatoire des atomes  
= méthode **Monte-Carlo**



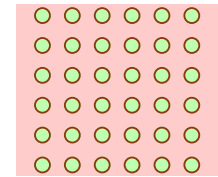
1-cristal ordonné



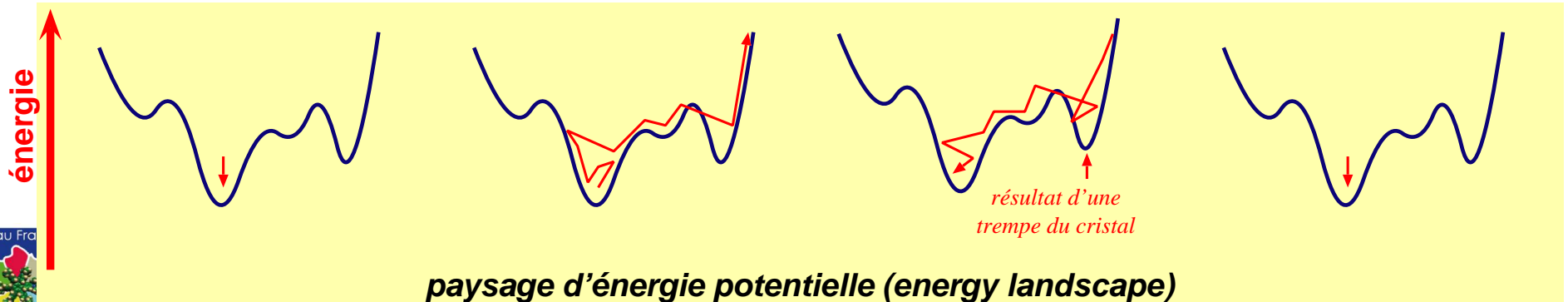
2-chauffage à la température  $T_0$  ;  
déplacement aléatoire des atomes à  $T_0$



3-étapes de refroidissement lent  
( $T = T - \Delta T$ ) ;  
déplacement aléatoire des atomes à  $T - \Delta T$



4-optimisation locale =  
trempe



# Algorithme

- Basé sur le processus physique de refroidissement d'un liquide ou de cristallisation d'un métal<sup>a, b</sup>.
- Utilisation de l'algorithme de Metropolis pour générer une chaîne de Markov sur la SEP, à  $T$  donné  
*Chaîne de Markov* = séquence de géométries variées dans l'espace des coordonnées
- Par extension, algo de refroidissement lent d'un système moléculaire
  1. géométrie de départ de la molécule
  2. température de départ du processus fixée à une valeur élevée ( $T_0$ )
  3. algorithme de Metropolis à  $T_0$  (phase de thermalisation)
  4. diminution de la température
    - (a)  $T_i = T_{i-1} - \Delta T$  (premier pas :  $T_1 = T_0 - \Delta T$ )
    - (b) ou bien :  $T_i = tT_{i-1}$  ;  $t$  = facteur constant (typ. 0.8)
  5. algorithme de Metropolis à  $T_i$  (nombre de pas MC fixé)
  6. baisser la température selon le pt. 4. On itère 4→5→6 tant que de nombreux déplacements d'atomes ont lieu (en général, mouvements gelés quand  $T$  très basse)
- Refroidissement → le système devient de plus en plus ordonné, jusqu'à atteindre l'état de plus basse énergie, c-à-d le minimum global
- $\text{acc}(\Delta E) = \min[1, \exp(-\Delta E/k_B T)]$   
favorise les mouvements qui mènent à  $\searrow E$ , mais permet aussi des mouvements qui  $\nearrow E$

<sup>a</sup>S. Kirkpatrick, C.D. Gelatt, M.P. Vecchi, *Science* **220** (1983) 671

<sup>b</sup>W.H. Press, S.A. Teukolsky, W.T. Vetterling, B.P. Flannery, *Numerical Recipes*, Cambridge University Press (1992) Chapitre 10 Exploration SEP – p. 20/41

# Exemples

## ■ Algorithme général - Cas du voyageur de commerce <sup>a</sup>

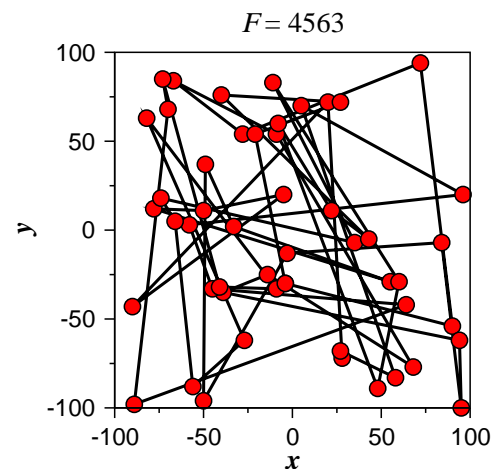


### Quel est le trajet le plus court ?

- Nombre de permutations =  $N_{\text{villes}}!$   $\Rightarrow$  impossibilité d'énumérer tous les trajets pour trouver le plus court
- Problème de minimisation
- Plusieurs minima locaux  $\Rightarrow$  méthodes locales inopérantes

Fonction coût

$$F = \sum_{i=1}^{N_{\text{villes}}} \sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2 + (y_{i+1} - y_i)^2}$$



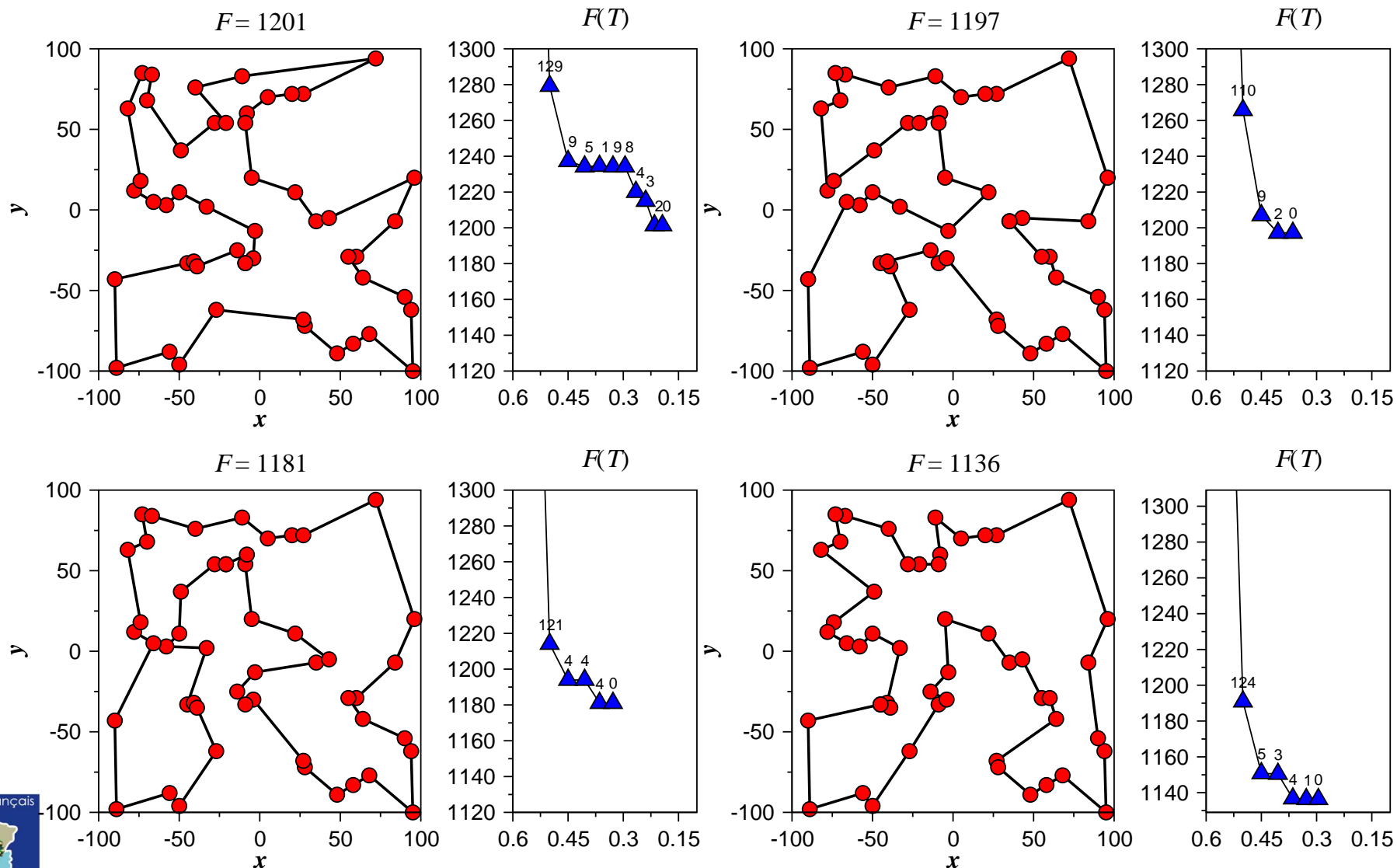
*Trajet au hasard*

<sup>a</sup>W.H. Press, S.A. Teukolsky, W.T. Vetterling, B.P. Flannery, *Numerical Recipes*, Cambridge University Press (1992) Chapitre 10

# Exemples

## ■ Algorithme général - Cas du voyageur de commerce (suite)

On fait varier la “graine (seed)” du générateur de nombres aléatoires



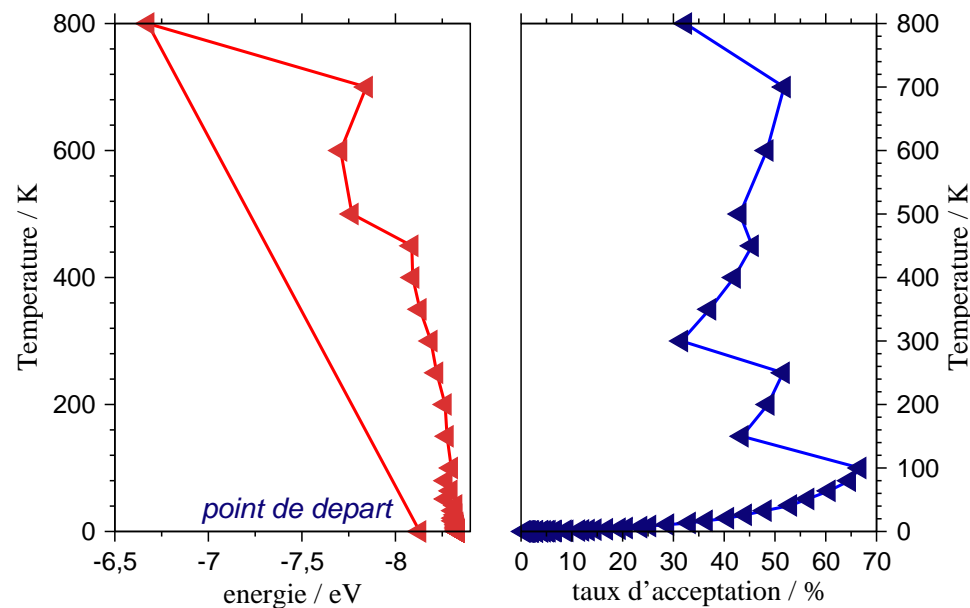
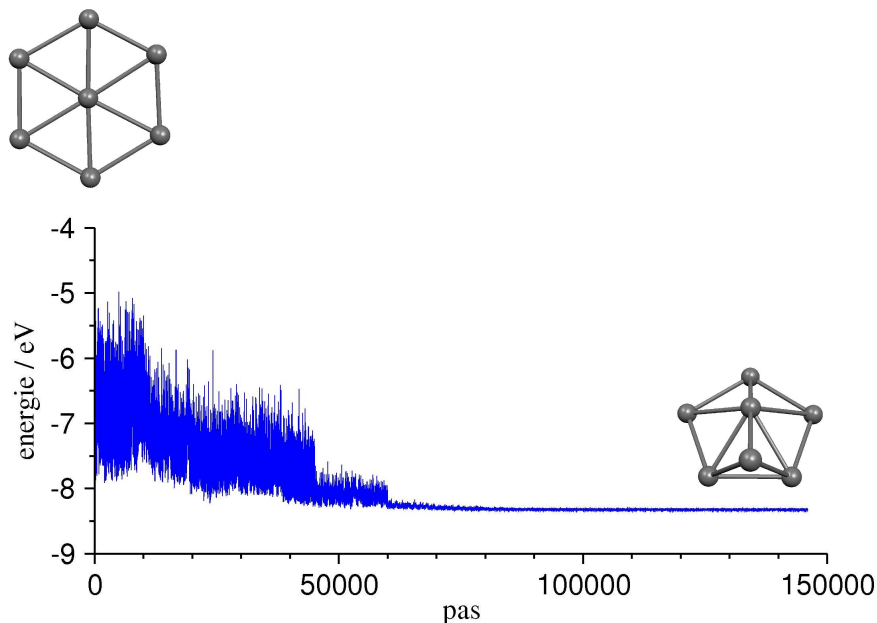


# Exemples

## ■ Une application au domaine moléculaire : les agrégats métalliques<sup>a</sup>

Exemple : Ag<sub>7</sub> - *Point de départ* = fragment de réseau hc

*Arrivée* : pyramide à base pentagonale avec une facette couverte



***Est-ce la géométrie la plus stable ? Aucune assurance<sup>b</sup>***

Il faudrait que  $\beta \rightarrow \infty$  de façon très lente

**Il faut faire plusieurs simulations, et comparer les énergies**

<sup>a</sup>R. Poteau, F. Spiegelmann, *Phys. Rev. B* **45** (1992) 1878 ; R. Poteau, J.L. Heully, F. Spiegelmann, *Z. Phys. D* **40** (1997) 479

On n'en est pas loin : le minimum global est une bipyramide à base pentagonale

## Scheduling patrol boats and crews for the Royal Australian Navy

MET Horn<sup>1\*</sup>, H Jiang<sup>2</sup> and P Kilby<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*CSIRO Mathematical and Information Sciences, Canberra ACT, Australia;* <sup>2</sup>*University of Cambridge, Cambridge;* and <sup>3</sup>*Australian National University, Canberra ACT, Australia*

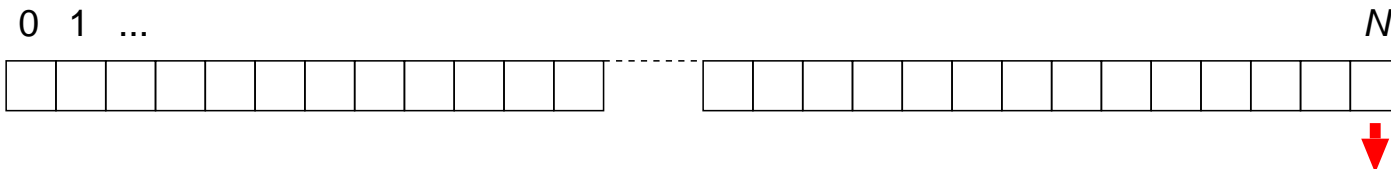
The Royal Australian Navy's Patrol Boat Force carries out essential tasks in the surveillance, policing and defence of Australia's coastal waters. To help the Navy make efficient use of a new generation of boats, the authors have developed optimization procedures to schedule the activities of the boats and their crews. The procedures—embodied in a software system called CBM ('Crews, Boats, Missions')—use simulated annealing and specialized heuristic techniques within a multi-stage problem-solving framework. Tests show that CBM is reliable in terms of solution quality, and flexible with respect to the range of scheduling conditions applied. CBM has proved valuable to the Navy as an investigatory tool, and it is planned that it should be adapted for operational use, as part of a decision support system to aid in the ongoing management of patrol boat operations.

*Journal of the Operational Research Society* (2007) **58**, 1284–1293. doi:10.1057/palgrave.jors.2602300  
Published online 6 September 2006

**Keywords:** heuristics; military; multi-objective; optimization; planning; scheduling; metaheuristics; simulated annealing; penalty methods

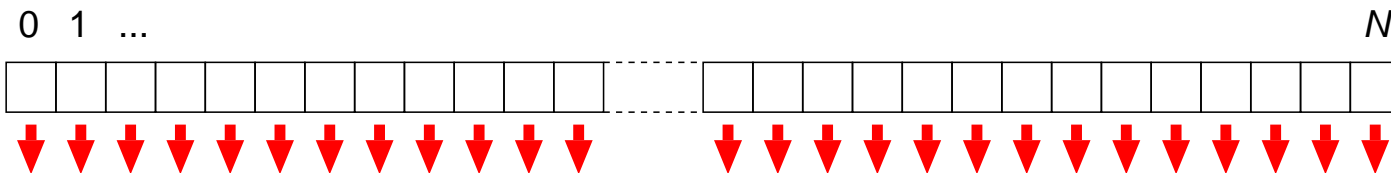
# Recherche du minimum global seulement ?

- longueur de la chaîne de Markov augmentée à chaque pas MC



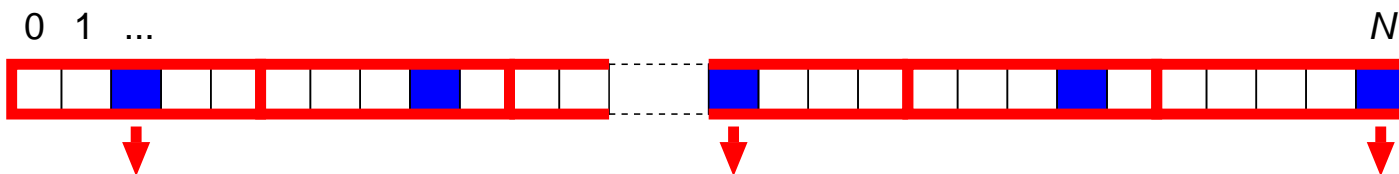
- 🔴 à la fin de la simulation MC, géométrie  $N$  = minimum global (en principe ; affinage de l'optimisation par une trempe = optimisation locale)

- 🔴 il est possible d'identifier des **minima locaux** en réalisant une trempe de chaque point de la chaîne de Markov



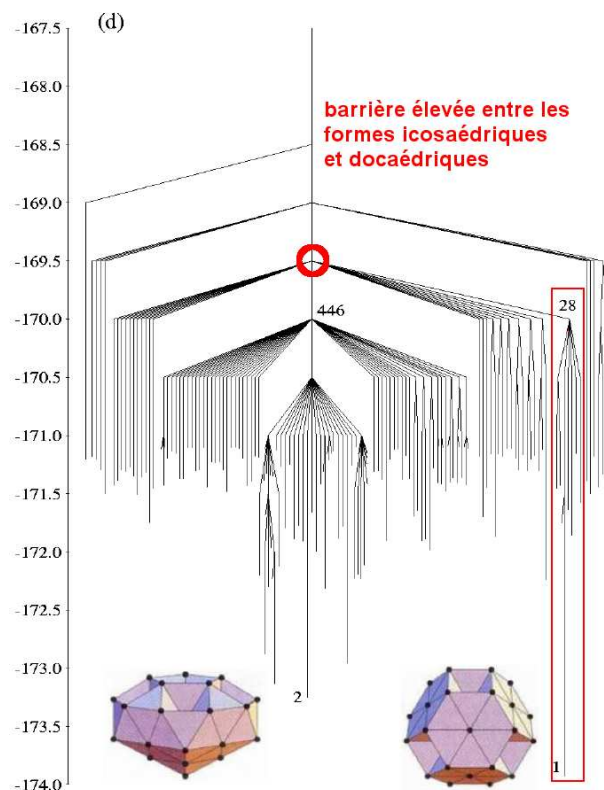
procédure coûteuse ; peu de différences entre 2 points consécutifs de la chaîne de Markov  $\Rightarrow$  2 tranches consécutives mènent souvent au même minimum (même “*catchment basin*”)

- Stratégie :
  - “temporal clustering”<sup>a</sup> : choisir la structure la plus stable tous les  $n_{\text{local}}$  points consécutifs
  - filtrer les structures réellement différentes
  - procédure de trempe sur les structures retenues



# Basin-hopping

## ■ Attardons-nous sur LJ38 : topographie de la SEP<sup>a</sup>



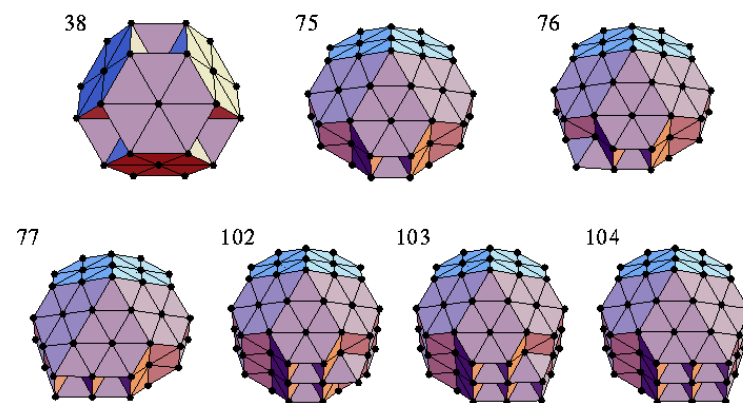
2 zones distinctes sur la SEP, séparées par une barrière élevée

la topographie de la SEP peut jouer un rôle déterminant sur la facilité de détermination du minimum global

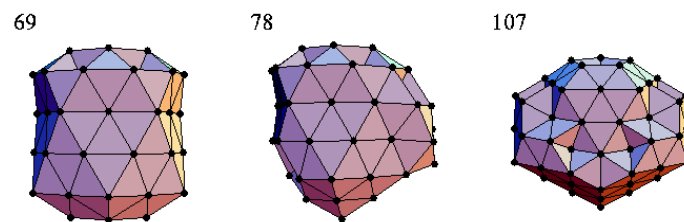
## ■ Compétition<sup>b</sup>

La majorité de l'espace des configurations est dominé par des structures icosadriques

Seuls quelques minima globaux sont non-icosadriques



## ■ Succès : structures inédites



# Simulated tempering

---

- Recuit simulé MC permet d'échapper d'un minimum local
- rien ne garantit qu'on n'aboutit pas dans un autre minimum local (durée limitée de la simulation MC)

## ■ Principe

- façon de surmonter ce problème = **simulated tempering**<sup>a,b</sup> → probabilité de franchir une barrière augmentée de façon artificielle par une ballade aléatoire (random walk) dans l'espace des températures discrétisé  $T_k \in \mathbf{T} = \{T_1, T_2, \dots, T_n\}$ 
  - choix d'une température initiale  $T_i \in \mathbf{T}$  et d'une géométrie initiale  $R_0$
  - ballade à  $T_i$  dans l'espace des configurations
  - au bout de plusieurs milliers de pas MC, choix d'une nouvelle température  $T_{i+1}$  ou  $T_{i-1}$  dans  $\mathbf{T}$

---

<sup>a</sup>E. Marinari, G. Parisi, *Europhys. Lett.* **19** (1992) 451

<sup>b</sup>A. P. Lubartsev, A. A. Martsinovski, S. V. Shevkunov, P. N. Vorontzov, *J. Chem. Phys.* **96** (1992) 1776

# Simulated tempering

## ■ Évolution de la température

au bout de plusieurs milliers de pas MC, choix d'une nouvelle température  $T_{i+1}$  ou  $T_{i-1}$  dans  $\mathbf{T}$

si choix de  $T_{i+1}$  ( $> T_i$ !) alors on augmente la possibilité d'échapper à un minimum local

● critère d'acceptation ou de rejet de  $T_{i\pm 1}$  = extension du critère de Metropolis

$$\text{acc}(\mathbf{R}, \beta_i \rightarrow \beta_{i\pm 1}) = \exp[-(\beta_{i\pm 1} - \beta_i)E(\mathbf{R})] \exp[g(\beta_i) - g(\beta_{i\pm 1})]$$

où  $g(\beta)$  contrôle la distribution des températures

● forme de  $g(\beta)$  ? Pas de forme générale, mais “reflète les propriétés du système étudié”

● supposons qu'on dispose d'une forme pour  $g(\beta)$  :

● calculer  $\Delta g_{i,i+1} = g(\beta_{i+1}) - g(\beta_i)$  et  $\Delta g_{i,i-1} = g(\beta_i) - g(\beta_{i-1})$

● si  $\Delta g_{i,i\pm 1} < 0$ , alors accepter la nouvelle température  $\beta_{i\pm 1}$

● sinon, tirer un nombre  $\eta \in [0, 1]$  au sort :

si  $\exp(-\Delta g_{i,i\pm 1}) \geq \eta$  accepter la nouvelle température  $\beta_{i\pm 1}$

si  $\exp(-\Delta g_{i,i\pm 1}) < \eta$  rejeter la nouvelle température  $\beta_{i\pm 1}$

# Simulated tempering

## ■ Commentaires

- Méthode pour accroître l'efficacité d'une exploration de PES par une augmentation ou diminution périodique de la température
- Forme pour  $g(\beta)$  inconnue  $\Rightarrow$  méthode éclipsée par la méthode d'échange des répliques (**replica exchange method**)
- Méthode dans l'espace des températures discrétisé  $T_k \in \mathbf{T} = \{T_1, T_2, \dots, T_n\}$ 
  - énergie généralisée :  $E(\mathbf{R}, k) = \beta_k E(\mathbf{R}) - g(\beta_k)$
  - mauvais choix de  $g(\beta_k) \Rightarrow$  ballade aléatoire confinée dans un sous-espace

## ■ Proposition pour un choix de $g(\beta_n)^a$

$$\mathcal{P}(\mathbf{R}, \beta_m \rightarrow \beta_n) = \exp[-(\beta_n - \beta_m)E(\mathbf{R})] \exp[-(g(\beta_n) - g(\beta_m))]/Q$$

càd :  $\mathcal{P}(\mathbf{R}, \beta_m \rightarrow \beta_n) = \exp[-\Delta E_{m,n}]$

où :  $\Delta E_{m,n} = (\beta_n - \beta_m)E(\mathbf{R}) - [g(\beta_n) - g(\beta_m)]$

- soient  $E_n = \langle E(\beta_n) \rangle$  et  $E_m = \langle E(\beta_m) \rangle$ ,  
**càd obtenus par de courtes simulations à  $T_n$  et  $T_m$**

$$\Delta E_{m,n} \approx (\beta_n - \beta_m)E_m - [g(\beta_n) - g(\beta_m)]$$

$$\Delta E_{n,m} \approx (\beta_m - \beta_n)E_n - [g(\beta_m) - g(\beta_n)]$$

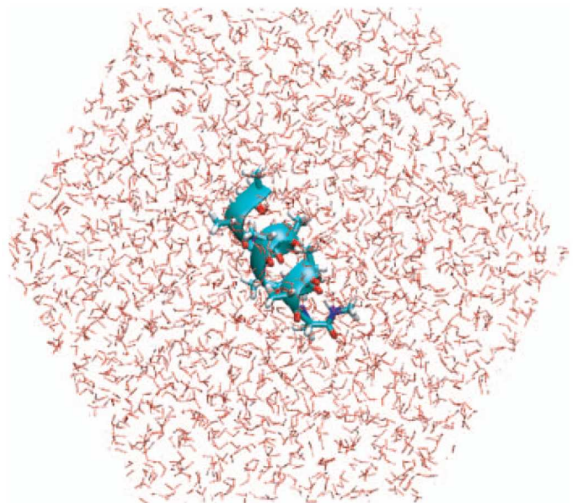
- microréversibilité entre les 2 probas  $\mathcal{P} \Rightarrow$   
 $\Delta E_{m,n} = \Delta E_{n,m}$   
d'où :

$$g(\beta_n) - g(\beta_m) \approx (\beta_n - \beta_m) \frac{E_m + E_n}{2}$$



# Simulated tempering

## ■ Application<sup>a</sup>



*Polypeptide Ala<sub>10</sub> dans un solvant explicite*

10 températures [296K-332K ; 4K]

Dynamique moléculaire

<sup>a</sup>S. Park, V. S. Pande, *Phys. Rev. E* **76** (2007) 016703

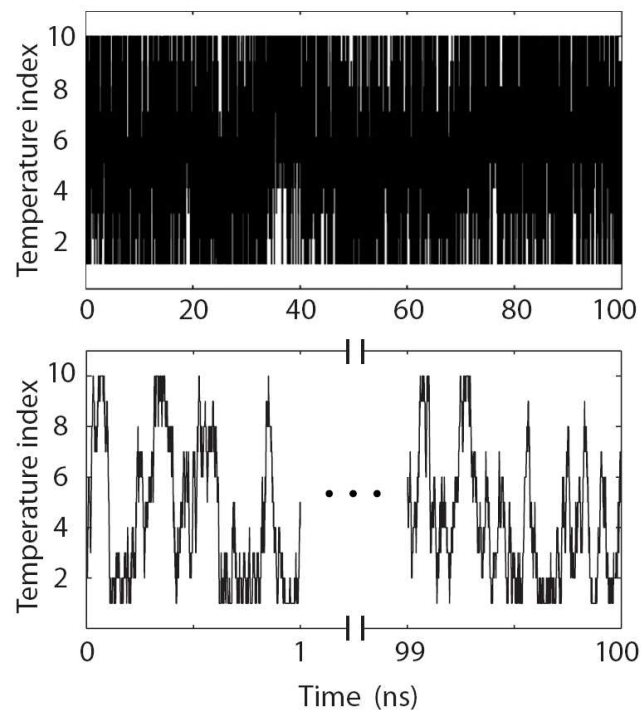


FIG. 3. Change of temperature during the simulated tempering run. Top: the entire course. Bottom: the first and the last nanosecond.

Ala<sub>10</sub> évolue entre forme hélicoïdale et pelote

# La méthode d'échange des répliques (REM)<sup>a,b</sup>

## ■ Principe

- Appelée aussi “parallel tempering”
- Le temps nécessaire pour échapper du bassin d'attraction d'un minimum local augmente lorsque  $T$  décroît
- “Simulated tempering” = permet de faire un échantillonnage des structures à température modérée
- Principe de REM :
  - discrétisation de l'échelle des températures (élevée à faible)
  - $M$  copies sans interactions du système original dans l'ensemble canonique à  $M$  températures différentes  $T_m$  ( $m \in [1, M]$ )
    - $\Leftrightarrow$  1 réplique par température
    - $\Leftrightarrow M$  simulations indépendantes
  - échange de 2 répliques possible, relativement au coût induit par cet échange sur le système global
  - avantage par rapport au “simulated tempering” : pas de fonction  $g$

<sup>a</sup>C.J. Jeyar, E. A. Thompson, *J. Am. Stat. Assoc.* **90** (1995) 909

<sup>b</sup>K. Hukushima, K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **65** (1996) 1604

# La méthode d'échange des répliques (REM)

## ■ Méthode

- Un état dans l'ensemble des températures  $\{\beta\} = \{\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m\}$  est spécifié par  $\{\mathbf{R}\} = \{\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_m\}$
- La distribution de probabilité de trouver  $\{\mathbf{R}\}$  dans l'ensemble  $\{\beta\}$  devient :

$$\mathcal{P}(\{\mathbf{R}, \beta\}) = \prod_{m=1}^M \mathcal{P}^{\text{eq}}(\mathbf{R}_m, \beta_m)$$

où :  $\mathcal{P}^{\text{eq}}(\mathbf{R}_m, \beta_m) = \frac{\exp(-\beta_m E_m)}{Q(N, V, T)}$

- On introduit une probabilité d'échange de 2 structures  $\mathbf{R}_k$  et  $\mathbf{R}_l$  = probabilité d'échange de 2 répliques aux températures  $\beta_k$  et  $\beta_l$   
 $= W(\mathbf{R}_k, \beta_k \rightarrow \mathbf{R}_l, \beta_l)$

- La condition de microréversibilité s'écrit :

$$\begin{aligned} & \mathcal{P}(\dots; \mathbf{R}_k, \beta_k; \dots; \dots; \mathbf{R}_l, \beta_l; \dots) W(\mathbf{R}_k, \beta_k \rightarrow \mathbf{R}_l, \beta_l) \\ &= \mathcal{P}(\dots; \mathbf{R}_l, \beta_k; \dots; \dots; \mathbf{R}_k, \beta_l; \dots) W(\mathbf{R}_l, \beta_k \rightarrow \mathbf{R}_k, \beta_l) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{d'où : } \frac{W(\mathbf{R}_k, \beta_k \rightarrow \mathbf{R}_l, \beta_l)}{W(\mathbf{R}_l, \beta_k \rightarrow \mathbf{R}_k, \beta_l)} &= \frac{\mathcal{P}(\dots; \mathbf{R}_l, \beta_k; \dots; \dots; \mathbf{R}_k, \beta_l; \dots)}{\mathcal{P}(\dots; \mathbf{R}_k, \beta_k; \dots; \dots; \mathbf{R}_l, \beta_l; \dots)} \\ &= \frac{\mathcal{P}^{\text{eq}}(\mathbf{R}_l, \beta_k) \mathcal{P}^{\text{eq}}(\mathbf{R}_k, \beta_l)}{\mathcal{P}^{\text{eq}}(\mathbf{R}_k, \beta_k) \mathcal{P}^{\text{eq}}(\mathbf{R}_l, \beta_l)} = \frac{\exp(-\beta_k E_l) \exp(-\beta_l E_k)}{\exp(-\beta_k E_k) \exp(-\beta_l E_l)} \\ &= \exp[-(\beta_l - \beta_k)(E_k - E_l)] \end{aligned}$$

# La méthode d'échange des répliques (REM)

## ■ Algorithme

- Chaque réplique évolue simultanément et indépendamment pendant quelques pas MC
- L'échange de 2 configurations  $\mathbf{R}_k$  et  $\mathbf{R}_l$  est testé et accepté suivant le schéma suivant :
  - Soit  $\Delta = \Delta\beta\Delta E = (\beta_l - \beta_k)(E_k - E_l)$
  - **Algo de Metropolis :**

$$\begin{aligned} \text{acc}(k \rightarrow l) &= \exp[-\Delta] && \text{si } \Delta > 0 \\ &= 1 && \text{si } \Delta < 0 \end{aligned}$$

## ■ Exemple : auto-assemblage d'hélices transmembranaires de bactériorhodopsine<sup>a</sup>

- **REM-MC**
- **Configuration de départ :** configuration géométrique aléatoire de 7 hélices transmembranaires (163 AA en tout)
- **Arrivée :** même arrangement des hélices que la forme native
- **Calcul de l'énergie :** MM (code CHARMM)
- **Conclusion :** interaction hélice-hélice = rôle moteur dans la formation de la structure native de la bactériorhodopsine
- 32 températures (200K  $\rightarrow$  5000K)
- REM tous les 50 pas MC
- 32 structures prises le long d'un random walk à 8000K (5 000 000 pas MC en tout)

<sup>a</sup>H. Kokubo, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* **392** (2004) 168

# La méthode d'échange des répliques (REM)

■ Exemple : auto-assemblage  
d'hélices transmembranaires de  
bactériorhodopsine - énergies

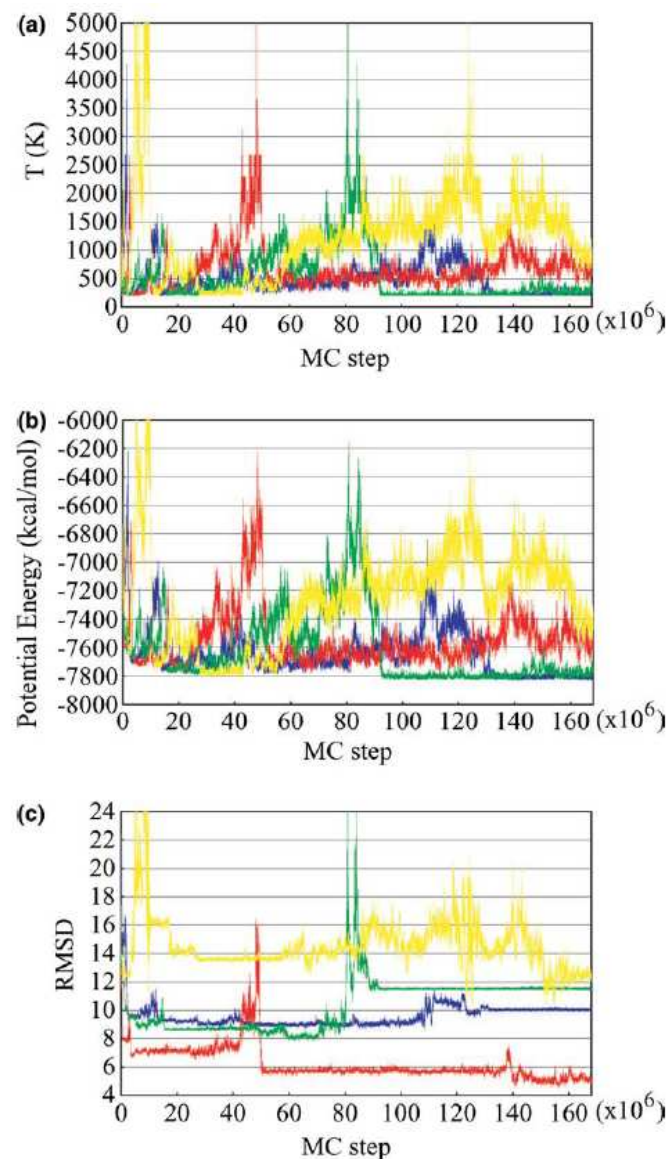


Fig. 2. Time series of temperature exchange (a), total potential energy (b) and RMSD (in Å) with respect to all  $C_{\alpha}$  atoms from the PDB structure (PDB code: 1C3W) for Replicas 6 (blue), 14 (red), 19 (green) and 25 (yellow). These four replicas correspond to those in Fig. 1.

# La méthode d'échange des répliques (REM)

## ■ Exemple : auto-assemblage d'hélices transmembranaires de bactériorhodopsine - structures

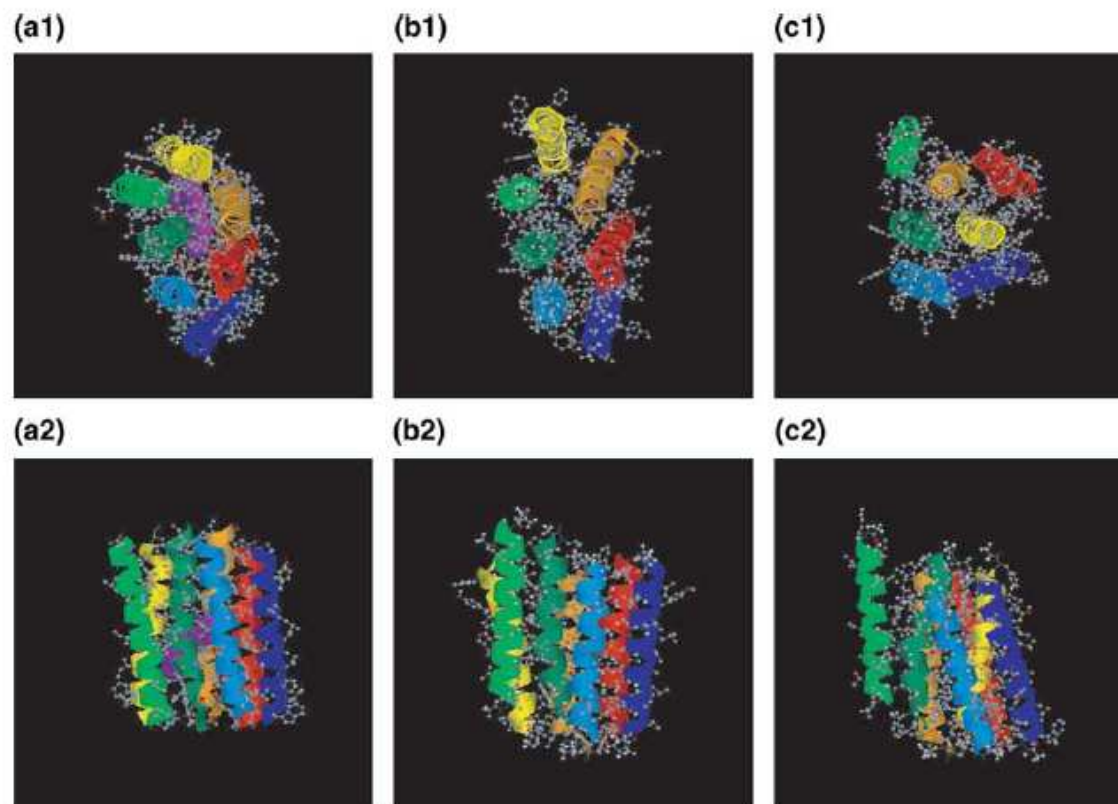


Fig. 4. (a) The PDB structure (PDB code: 1C3W) with retinal. (b) The smallest RMSD configuration that was obtained by the REM simulation. (c) The global-minimum-energy configuration that was obtained by the REM simulation. (a1) and (a2), (b1) and (b2), and (c1) and (c2) are the same structures viewed from different angles (from top and from side), respectively. Purple-color atoms in (a) represent the retinal. (a) was drawn by eliminating the loop regions and lipids from the PDB file. The RMSD from the native configuration of (a) is 4.42 Å (b) and 10.06 Å (c) with respect to all  $C_{\alpha}$  atoms. The color of the helices from the N terminus is as follows: Helix A (blue), Helix B (aqua), Helix C (green), Helix D (yellow-green), Helix E (yellow), Helix F (orange) and Helix G (red). The figures were created with RasMol [20].



# La méthode d'échange des répliques (REM)

## ■ Formulation Dynamique Moléculaire

- $N$  atomes de masses  $M_I$ , de coordonnées  $\mathbf{q}^N \equiv \{\mathbf{q}_I\}$  et de quantité de mouvement  $\mathbf{p}^N \equiv \{\mathbf{p}_I\}$
- Hamiltonien du système :  $H(\mathbf{q}^N, \mathbf{p}^N) = K(\mathbf{p}^N) + E(\mathbf{q}^N)$   
où :  $K(\mathbf{p}^N) = \sum_{I=1}^N \frac{\mathbf{p}_I^2}{2M}$
- Dans l'ensemble canonique, à la température  $T$ , chaque état  $x = (\mathbf{q}^N, \mathbf{p}^N)$ , décrit par  $H(\mathbf{q}^N, \mathbf{p}^N)$  a une probabilité proportionnelle au facteur de Boltzmann :  
 $W_B(x; T) = \exp[-\beta H(\mathbf{q}^N, \mathbf{p}^N)]$
- Energie cinétique moyenne :  $\langle K(\mathbf{p}^N) \rangle_T = \frac{3}{2} N k_B T$
- Principe de REM :
  - discrétisation de l'échelle des températures
  - $M$  copies sans interactions du système original dans l'ensemble canonique à  $M$  températures différentes  $T_m$  ( $m \in [1, M]$ )  
 $\Leftrightarrow$  1 réplique par température



# D/ ALGORITHME GÉNÉTIQUES

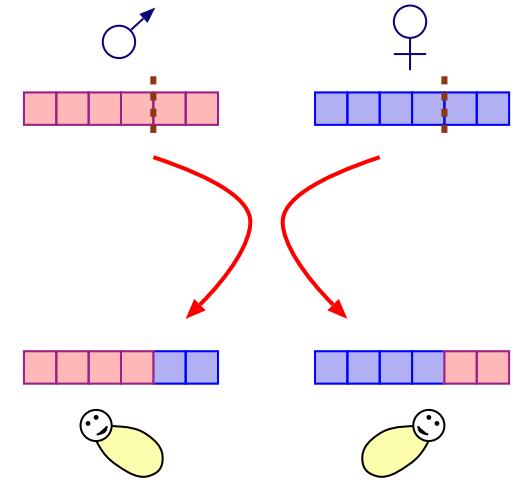
# Opt. globale : Algorithmes génétiques<sup>a</sup>

## ■ Principe

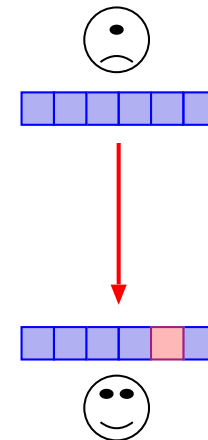
- Définition d'un codage de chaque individu
  - le plus simple : codage binaire
  - molécules : coordonnées cartésiennes de chaque atome
- Définition d'une population initiale d'individus, générés aléatoirement
  - répartie uniformément sur tout le domaine de recherche
  - concentrée dans un sous-domaine
- Définition des opérateurs de diversification de la population et d'exploration de l'espace des états
  - croisement  $\hat{C}$
  - mutation  $\hat{M}$
- Paramètres initiaux
  - taille de la population
  - nombre total de générations
  - probabilité d'application des opérateurs  $\hat{C}$  et  $\hat{M}$

*Aspects stochastiques*

## ■ Deux opérations principales



*croisement* ( $\hat{C}(P_1, P_2) \rightarrow E_1, E_2$ )



*mutation* ( $E \leftarrow \hat{M}(E)$ )

# Opt. globale : Algorithmes génétiques

## ■ L'algorithme de base

### 1-Initialisation

génération d'une population initiale  $\Pi_0$

### 2-Sélection

individus de  $\Pi_i$  tirés au sort, avec une probabilité de sélection proportionnelle à la performance de chaque individu

→ population intermédiaire  $\Pi'_i$

### 3-Croisement

2 parents appartenant à  $\Pi'_i$  sont choisis ; une procédure de croisement  $\hat{C}_k$  est tirée au sort

→ 2 enfants, envoyés dans la population  $\Pi''_i$

*cette étape de croisement peut être répétée plusieurs fois entre des individus différents de  $\Pi'_i$*

### 4-Mutation

$\hat{M}_k$  appliquée à des individus de  $\Pi''_i$ , avec une probabilité d'application de l'ordre de 10%

### 5-Création d'une nouvelle génération

À la fin de cette étape, les individus de  $\Pi''_i$  sont intégrés dans  $\Pi_i$ , à condition qu'ils puissent remplacer des individus dont la performance leur est inférieure

→  $\Pi_{i+1}$

### 6-Evaluation & Test d'arrêt

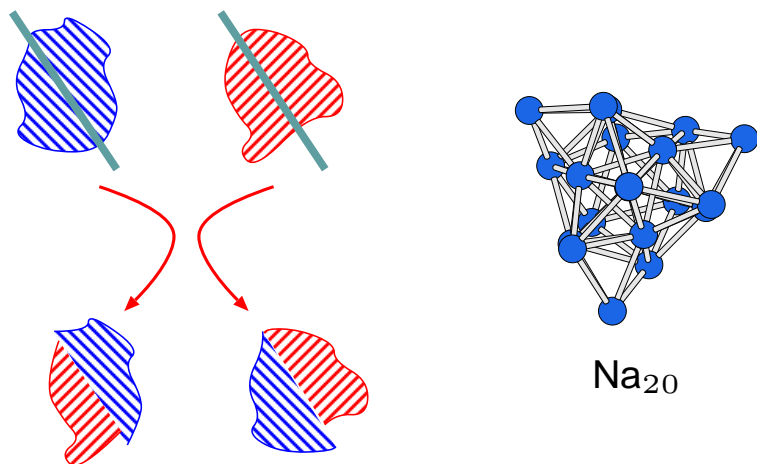
évaluation de la performance de chaque individu appartenant à la population courante  $\Pi_i$

**STOP ou CONTINUER** (nbre max de générations ou bien pas d'amélioration de la population)

# Opt. globale : Algorithmes génétiques

## ■ Schéma de croisement

spécifique du le type d'édifice moléculaire



Croisement dans le cas de l'optimisation de structures compactes de type agrégat

## ■ Une des premières applications à l'optimisation de géométrie de molécules<sup>a</sup>

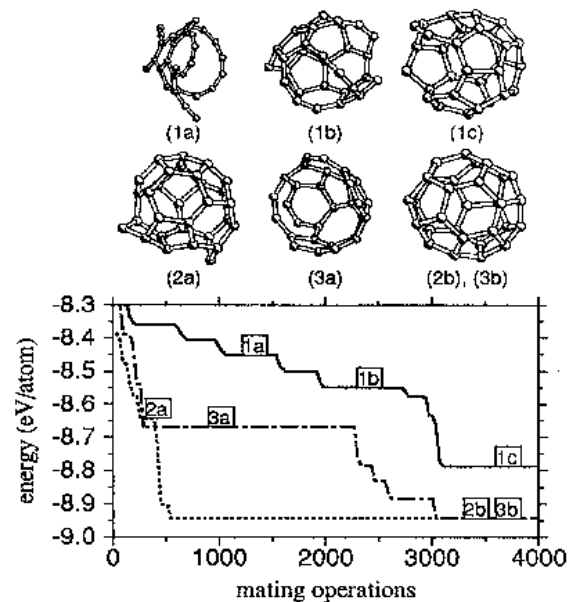


FIG. 3. Running the genetic algorithm on C<sub>30</sub>. The solid line shows the lowest energy structure when the algorithm is run with no mutation ( $\mu = 0$ ) for an ecology that failed to find the minimum energy configuration (a fullerene cage) within 4000 genetic operations. The structures (1a)–(1c) are present in the population at the times indicated. The structure (1c) resulting after 4000 genetic operations is a cage, and is eventually reduced to the perfect fullerene cage even with  $\mu = 0$ . The broken lines illustrate two  $\mu = 0.05$  ecologies which arrive at the perfect cage (2b) via distinct routes (2a), (3a).