



§ Optimizacija

- uvod
- metode koje ne koriste derivacije funkcije
- metode koje koriste derivacije funkcije
- globalne metode optimizacije

§ Optimizacija

uvod

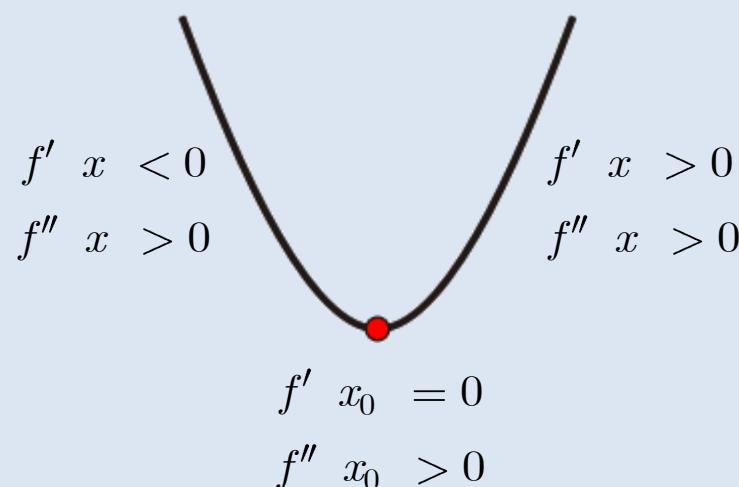
- optimizacija je određivanje **ekstrema** (minimuma ili maksimuma) realne funkcije sistematskim odabirom vrijednosti varijable
- cilj optimizacije je pronaći skup neovisnih varijabli koje će minimizirati ili maksimizirati vrijednost zadane funkcije (*npr. potencijalna energija je funkcija koordinata*)
- određivanje maksimuma funkcije $f(x)$ je isto što i određivanje minimuma funkcije $-f(x)$
- varijable koji se mogu mijenjati tijekom optimizacije se nazivaju **kontrolne varijable** (*npr. jedan torzijski kut u molekuli; ili aktivno mjesto u proteinu; ...*)
- ograničenja na dozvoljene vrijednosti varijable se nazivaju **uvjeti**



§ Optimizacija

■ uvod

- *stacionarna točka* x_0 funkcije je točka u kojoj je vrijednost prve derivacije jednaka nuli $f' |_{x_0} = 0$
- stacionarna točka može biti **minimum**, maksimum ili točka infleksije





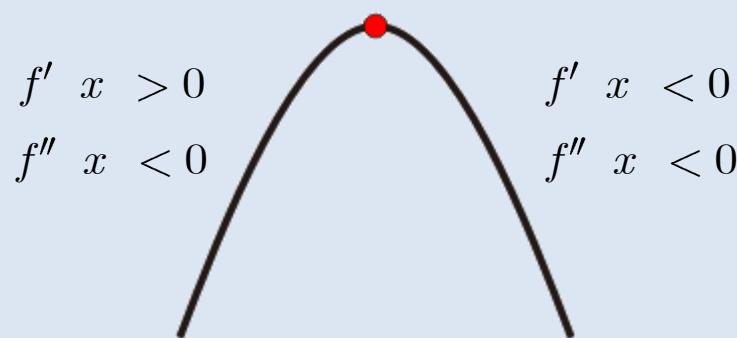
§ Optimizacija

uvod

- *stacionarna točka* x_0 funkcije je točka u kojoj je vrijednost prve derivacije jednaka nuli $f' \ x_0 = 0$
- stacionarna točka može biti minimum, **maksimum** ili točka infleksije

$$f' \ x_0 = 0$$

$$f'' \ x_0 < 0$$

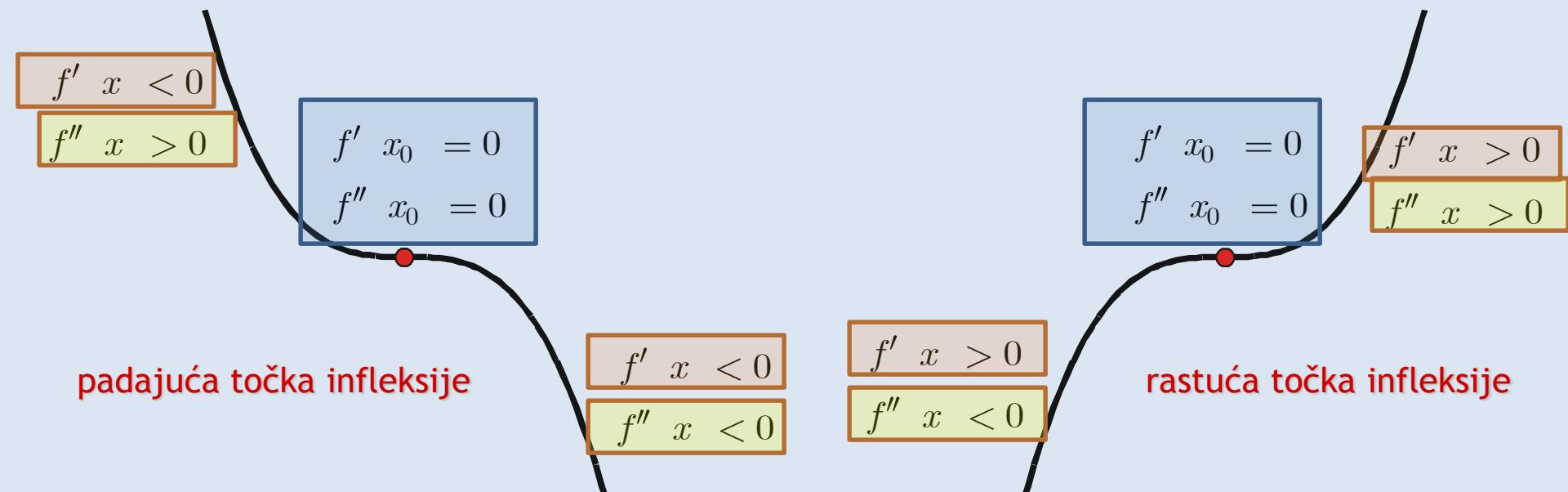




§ Optimizacija

uvod

- stacionarna točka x_0 funkcije je točka u kojoj je vrijednost prve derivacije jednaka nuli $f' |_{x_0} = 0$
- stacionarna točka može biti minimum, maksimum ili **točka infleksije**

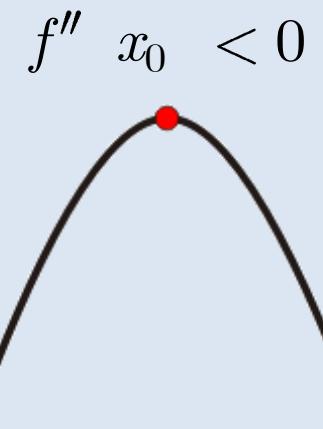
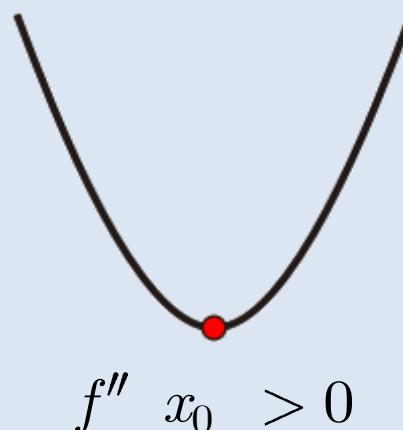




§ Optimizacija

■ uvod

- stacionarne točke koje su **minimumi** ili **maksimumi** funkcije nazivaju se *ekstremi funkcije* (mogu biti lokalni ili globalni)
- nužan uvjet** da stacionarna točka x_0 bude ekstrem je $f' \left|_{x_0} \right. = 0$
- dovoljan uvjet** da stacionarna točka x_0 bude ekstrem je $f'' \left|_{x_0} \right. \neq 0$





§ Optimizacija

■ uvod

- neka je $f' x_0 = 0, f'' x_0 = 0, \dots, f^n x_0 = 0$
- funkcija ima lokalni **minimum** u točki x_0 ako je n **neparan** i vrijedi

$$f^{n+1} x_0 > 0$$

- funkcija ima lokalni **maksimum** u točki x_0 ako je n neparan i vrijedi

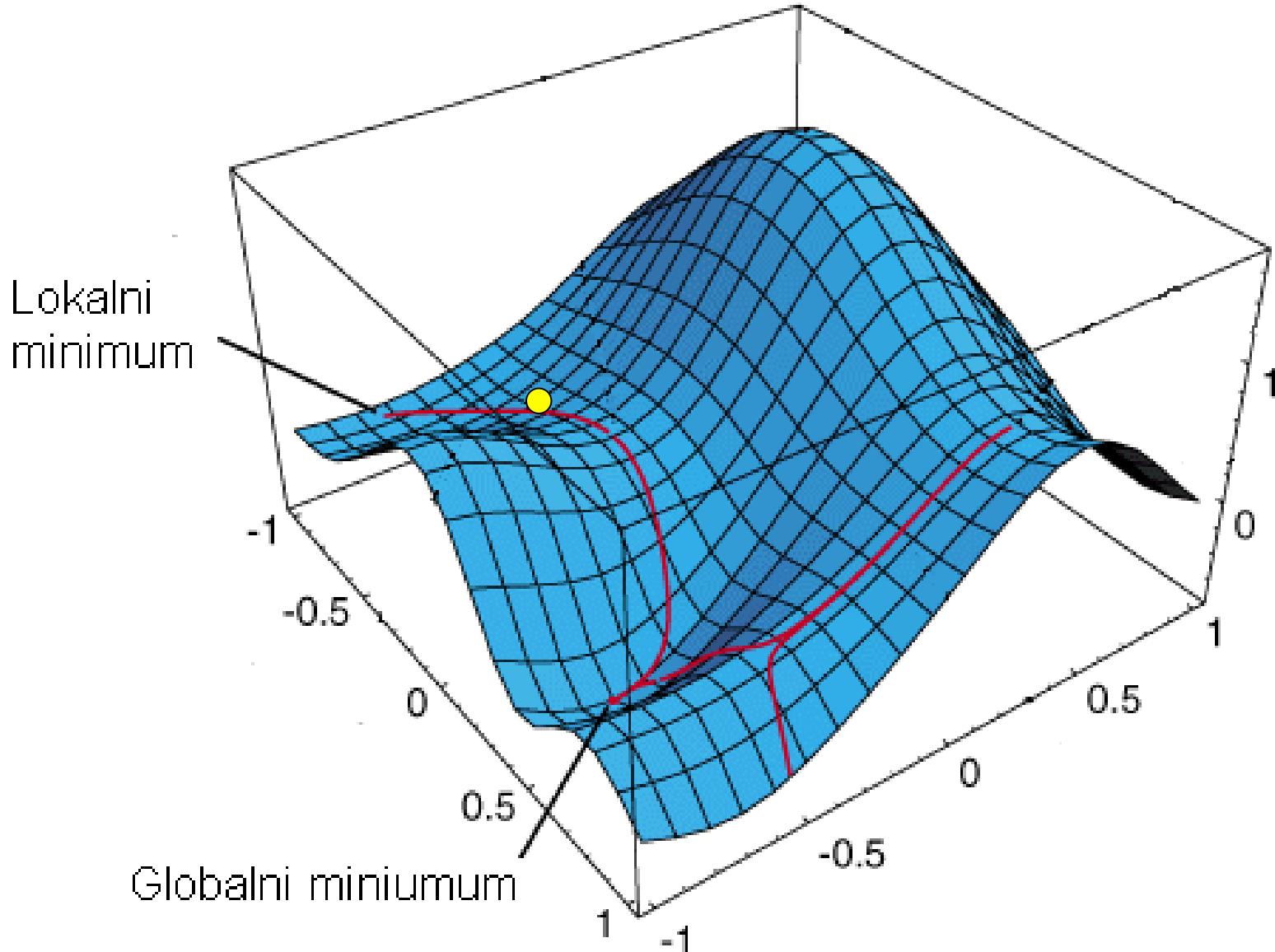
$$f^{n+1} x_0 < 0$$



§ Optimizacija

→ uvod

- **globalni minimum** je najmanja vrijednost funkcije na njenom području definiranosti (npr. energetski najstabilnija konformacija molekule)
- **globalni maksimum** je najveća vrijednost funkcije na njenom području definiranosti
- nije moguće konstruirati algoritam koji bi pronašao globalni ekstrem proizvoljne funkcije
- **lokalni minimum** je minimum funkcije u nekom intervalu koji ne mora, ali može biti globalni minimum
- **lokalni maksimum** je maksimum funkcije u nekom intervalu koji ne mora, ali može biti globalni maksimum



Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku (pričazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)

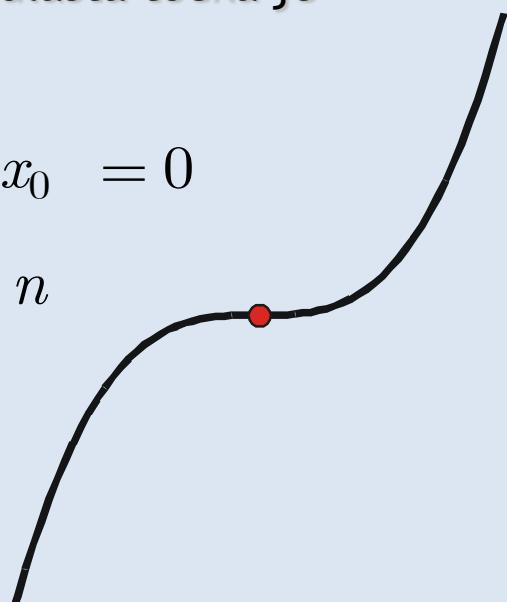


§ Optimizacija

uvod

- stacionarne točke koje nisu minimumi ili maksimumi funkcije nazivaju se *sedlaste točke funkcije*
- nužan uvjet da stacionarna točka x_0 bude sedlasta točka je $f' x_0 = 0$
- neka je $f' x_0 = 0, f'' x_0 = 0, \dots, f^n x_0 = 0$
- funkcija u točki x_0 ima sedlastu točku ako je n **paran** i vrijedi

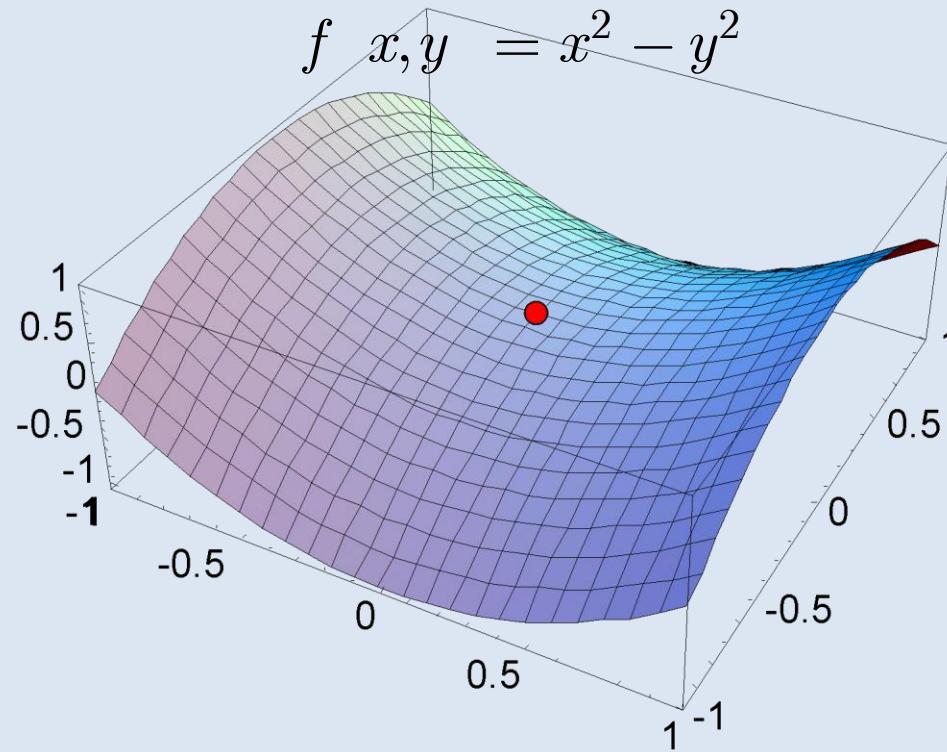
$$f^{[n+1]}(x_0) \neq 0$$





§ Optimizacija uvod

- sedlasta točka funkcije



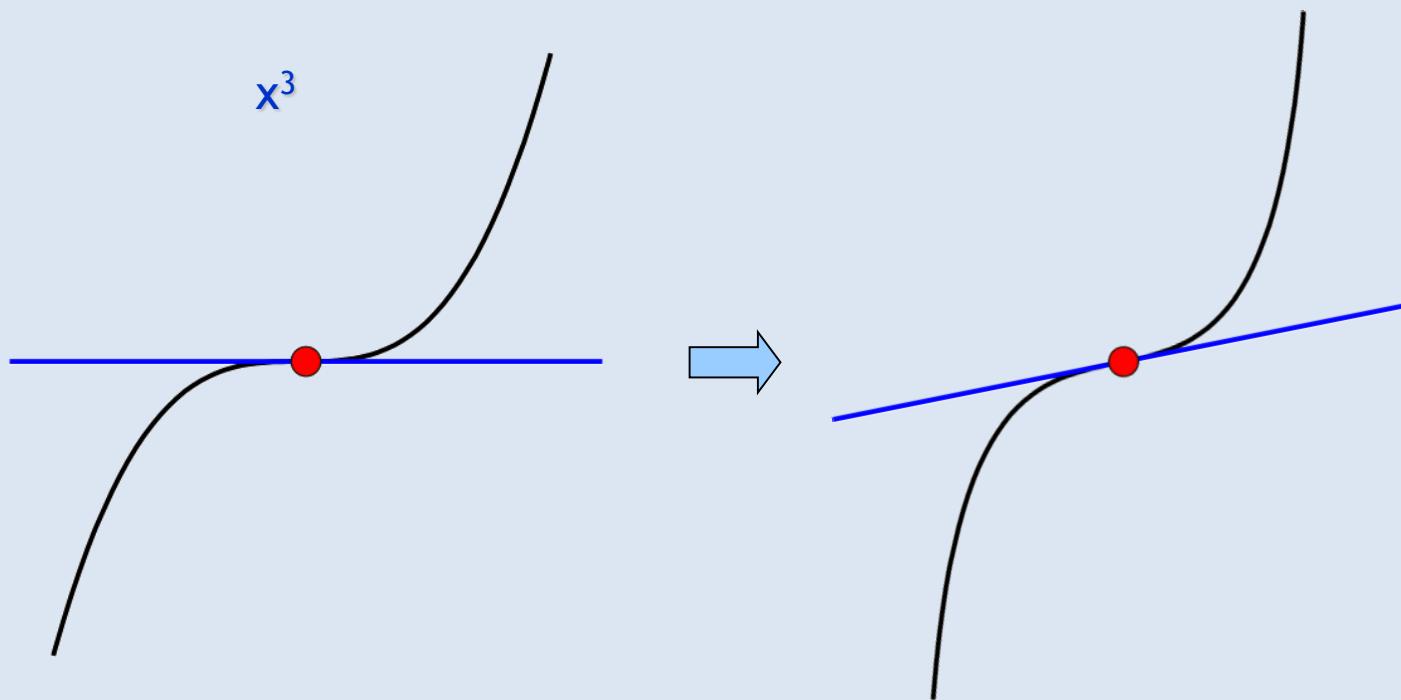
- Jednadžba tangencijalne ravnine u točki $(0,0)$ $z = 0$



§ Optimizacija

uvod

- funkcija može imati točku infleksije i u *nestacionarnoj točki funkcije*

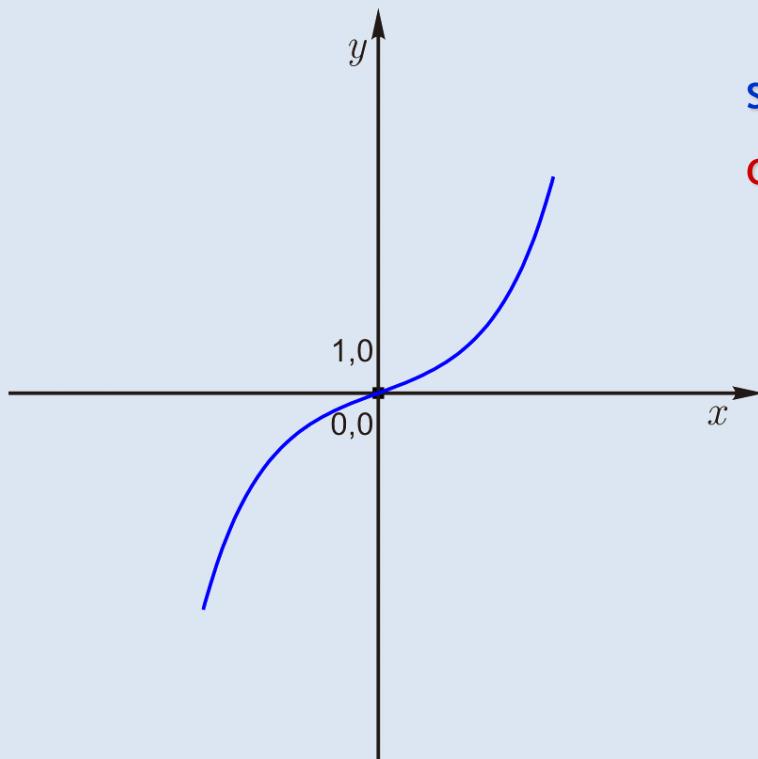




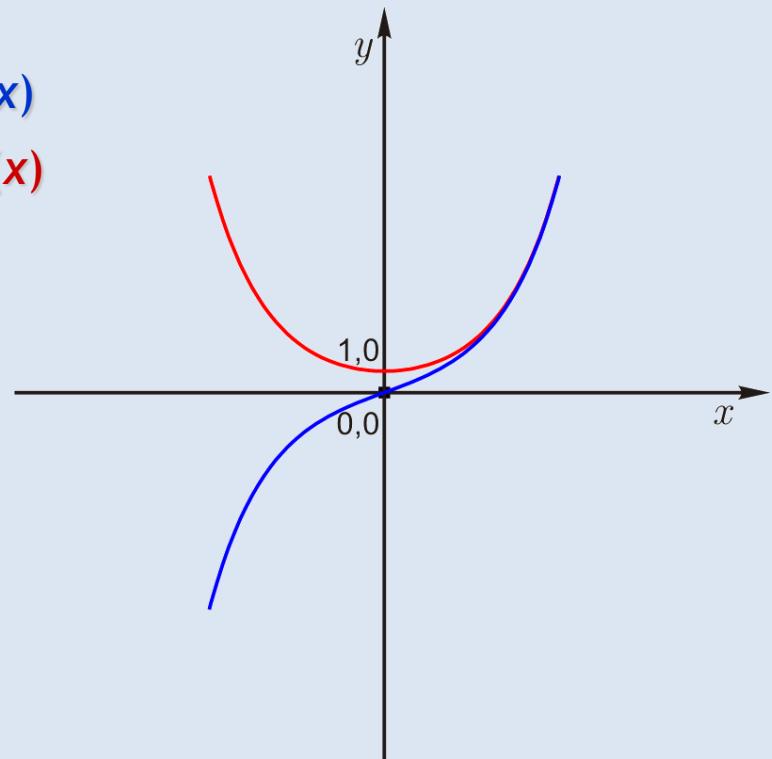
§ Optimizacija

uvod

- funkcija može imati točku infleksije i u *nestacionarnoj točki funkcije*



$\sinh(x)$
 $\cosh(x)$

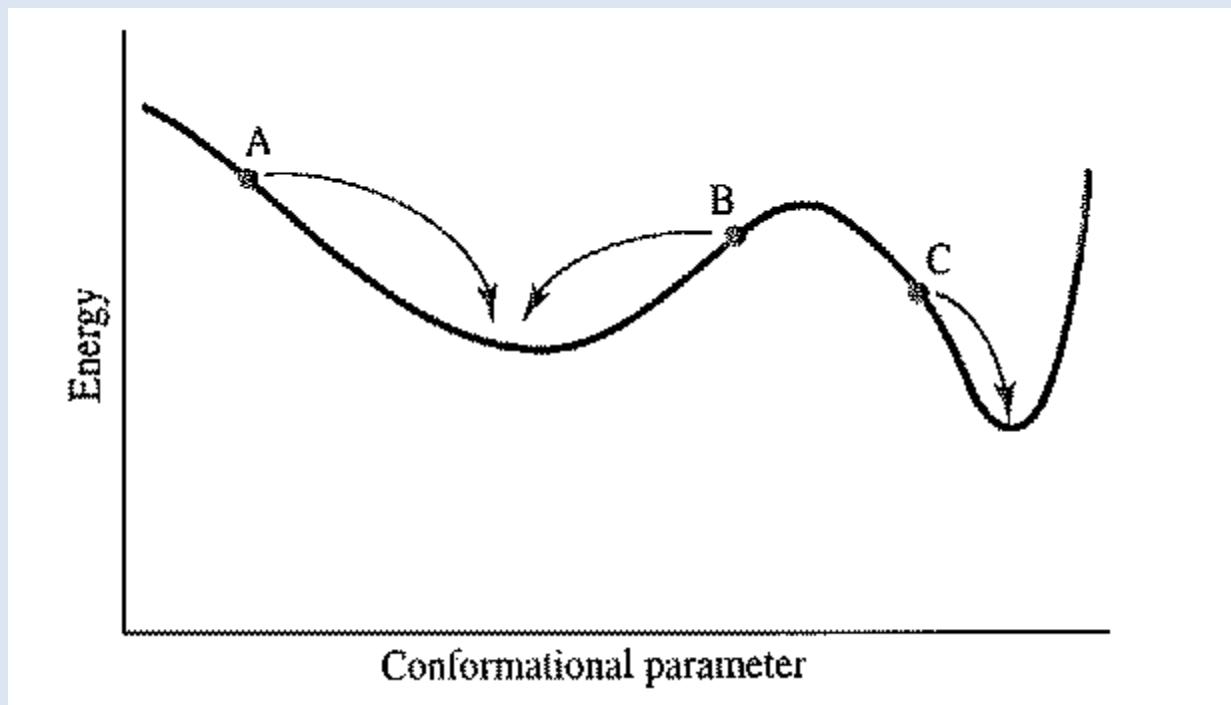


§ Optimizacija –METODE OPTIMIZACIJE

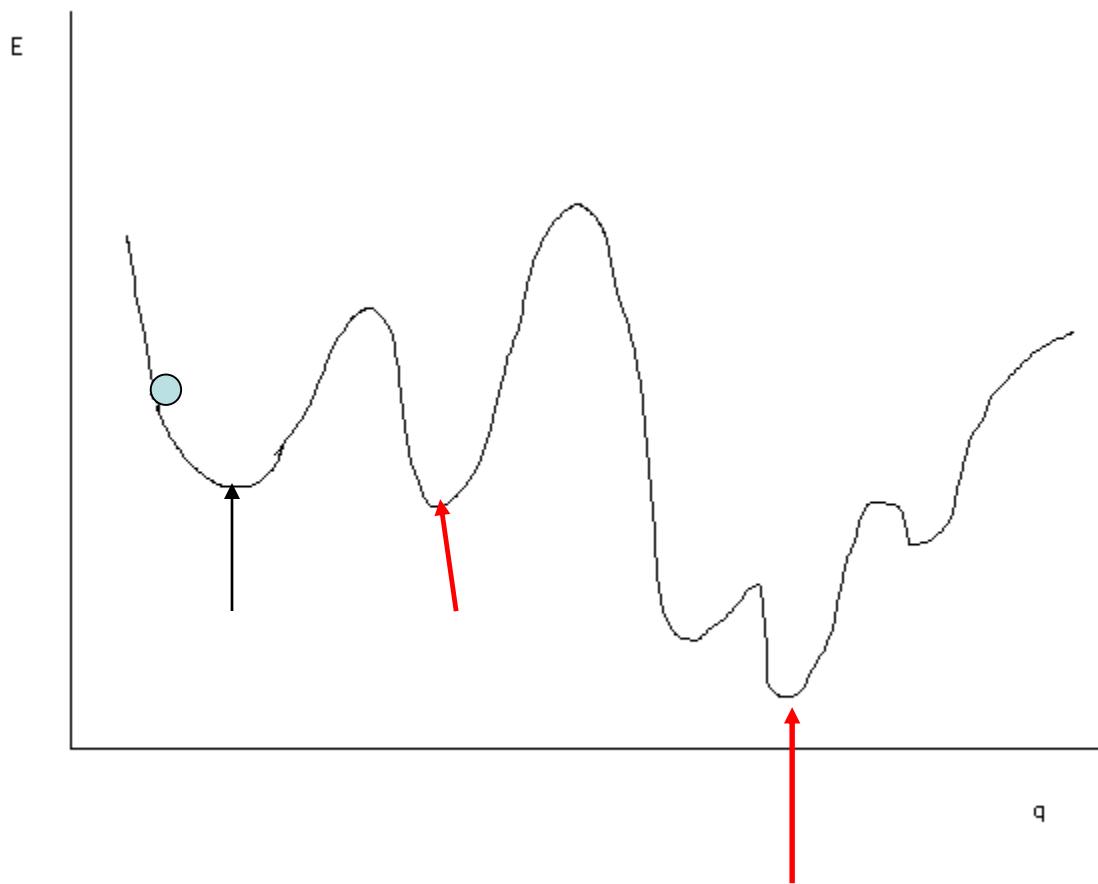
- kod jednostavne analitičke funkcije je jednostavno naći ekstrem
- kod **PPE molekule** koja je funkcija $3N$ koordinata u kartezijevom sustavu, odnosno $3N - 6$ internih koordinata, to je jako teško pa koristimo numeričke metode
- treba izabrati najbolju metodu i s obzirom na **brzinu i efikasnost**, ali i s obzirom na **preciznost i točnost**
- različite metode imaju prednosti mane, niti jedna nije savršena
- ovisi i o složenosti problema koji rješavamo (*npr. minimizacija proteina i male molekule nije ista*)
- metode koje koriste derivacije su bolje jer daju uvid i u izgled plohe potencijalne energije, ali ponekad nam to i ne treba ili ionako koristimo numeričku derivaciju pa nam taj podatak ne bi bio toliko koristan i radije izaberemo metodu koja ne koristi derivacije
- metoda koja je izvrsna za QM, ne mora biti dobra i za MM, i obrnuto!

§ Optimizacija –METODE OPTIMIZACIJE

- uvijek krećemo od početne točke i postepeno se približavamo minimumu
- minimizacijski algoritmi se kreću samo “nizbrdo” te će nas odvesti u lokalni minimum koji je u susjedstvu početnoj točki
- ukoliko želimo naći više minimuma metodom optimizacije, potrebno nam je više početnih točaka



nije moguće konstruirati algoritam koji bi pronašao globalni ekstrem proizvoljne funkcije





§ Optimizacija –METODE OPTIMIZACIJE

➤ metode koje ne koriste derivacije funkcije - **simpleks**

- *simpleks metoda* (metoda nultog reda)
- simpleks je geometrijska figura koja ima $N+1$ međusobno spojenih vrhova (N je dimenzionalnost funkcije)
- npr. za funkciju dvije varijable, simpleks će imati tri vrha
- simpleks algoritam nalazi minimum funkcije pomicući se slično gibanju amebe



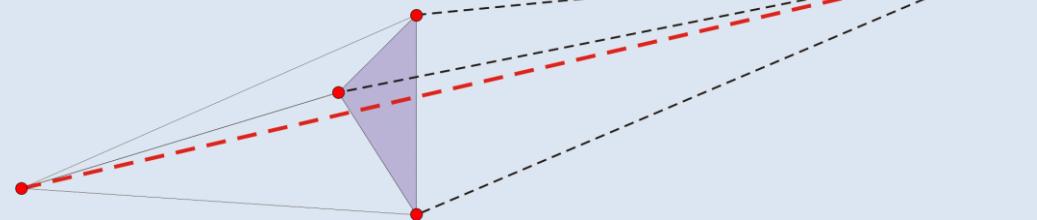
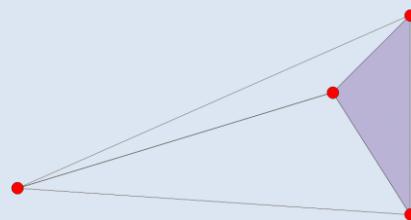
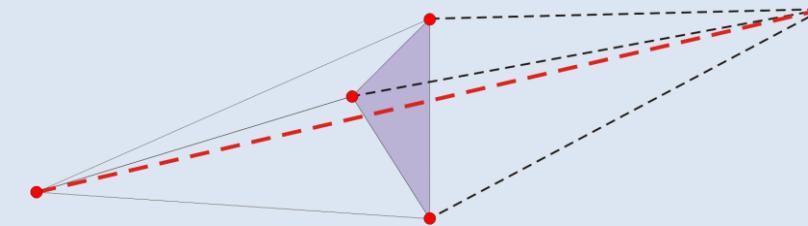
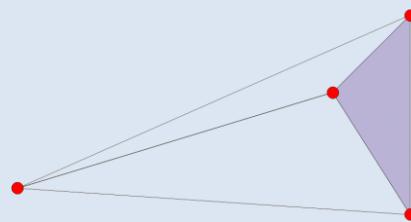
§ Optimizacija

- **metode koje ne koriste derivacije funkcije - simpleks**
 - postoje tri osnovna načina gibanja simpleksa u pokušaju generiranja nove točke koja ima manju funkciju vrijednost
 - 1. *refleksija* točke s najvećom funkcijском vrijednosti kroz nasuprotnu plohu simpleksa, ukoliko nova točka ima manju funkcijsku vrijednost od svih ostalih točaka uz refleksiju se može primjeniti i *ekspanzija*
 - 2. *kontrakcija* duž jedne dimenzije iz točke s najvećom funkcijском vrijednosti
 - 3. *kontrakcija* u svim smjerovima oko točke s najmanjom funkcijskom vrijednosti



§ Optimizacija

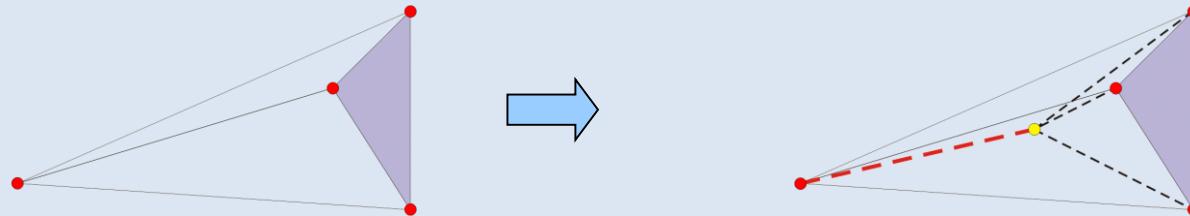
- metode koje ne koriste derivacije funkcije - **simpleks**
 - refleksija i ‘refleksija i ekspanzija’





§ Optimizacija

- metode koje ne koriste derivacije funkcije - **simpleks**
 - kontrakcija duž jedne dimenzije

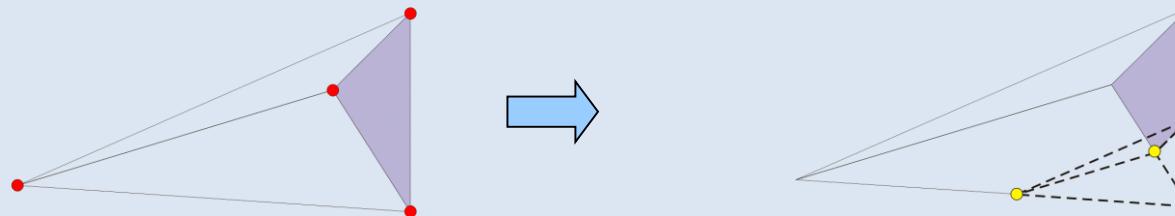




§ Optimizacija

metode koje ne koriste derivacije funkcije - **simpleks**

- kontrakcija u svim smjerovima oko točke s najmanjom funkcijskom vrijednosti



§ Optimizacija – PRIMJER SIMPLEKSA

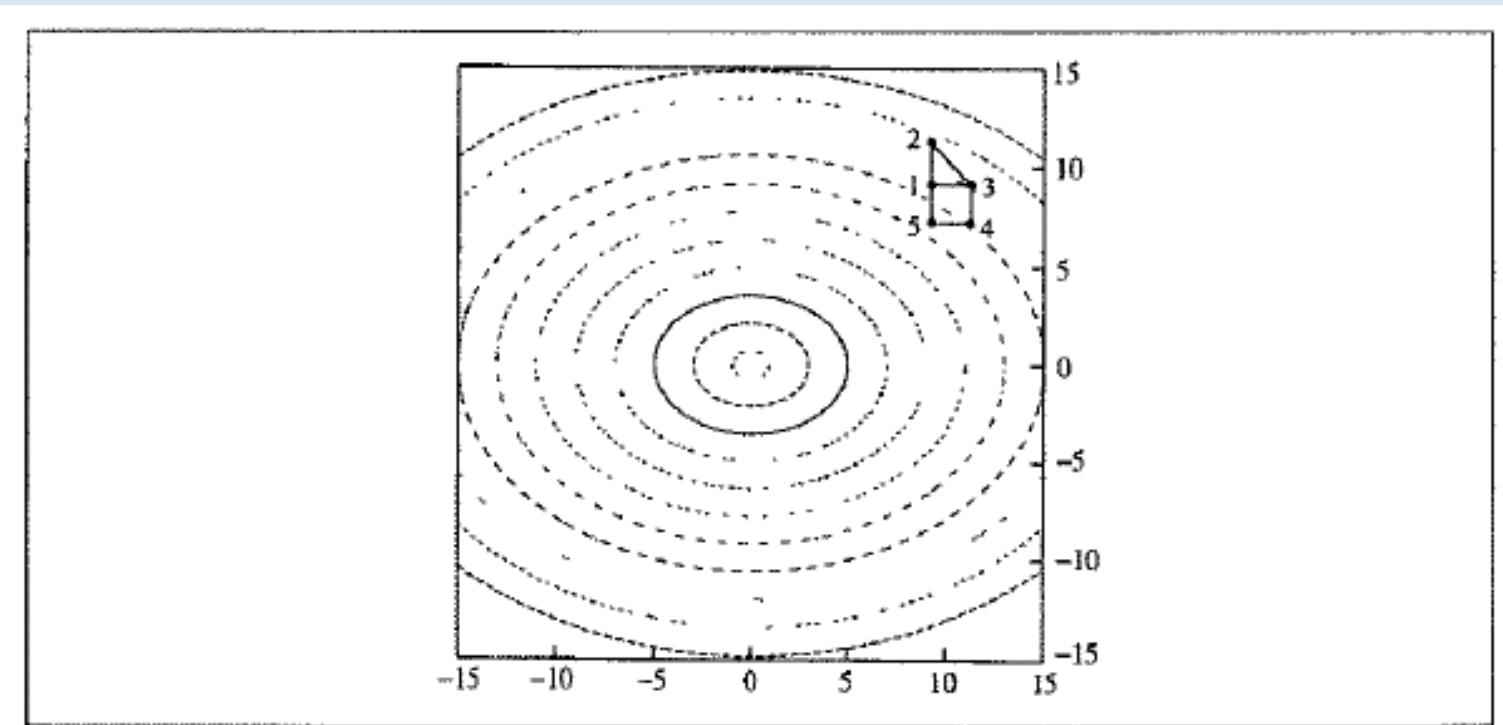


Fig. 5.5. The first few steps of the simplex algorithm with the function $x^2 + 2y^2$. The initial simplex corresponds to the triangle 123. Point 2 has the largest value of the function and the next simplex is the triangle 134. The simplex for the third step is 145.



§ Optimizacija

metode koje ne koriste derivacije funkcije - **simpleks**

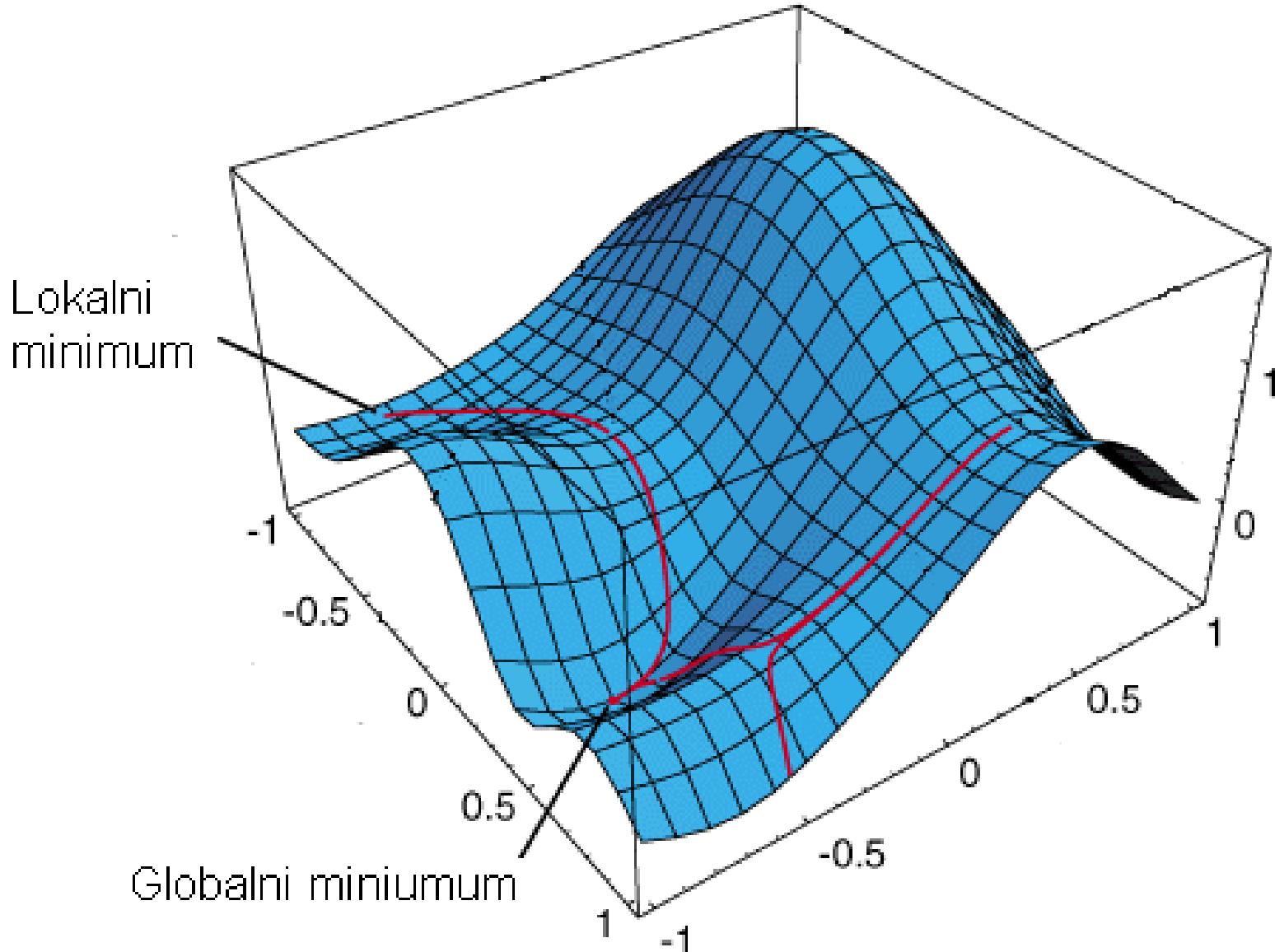
- za implementaciju simpleks metode prvo je potrebno generirati **točke početnog simpleksa**, početna konfiguracija sustava odgovara jednoj od tih točaka dok se ostale mogu generirati na razne načine, najčešće dodajući konstantni iznos po svakoj koordinati
- simpleks metoda je najkorisnija tamo gdje je **početna funkcijска vrijednost jako velika u odnosu na minimalnu vrijednost**
- metoda može biti prilično **zahtjevna računski** zbog velikog broja izračuna vrijednosti funkcije (samo početni simpleks zahtjeva $N+1$ vrijednosti)
- iz tih razloga simpleks metoda se obično koristi u kombinaciji s drugim minimizacijskim algoritmima - nakon nekoliko koraka sa **simpleks metodom** koristi se naprednija metoda optimizacije



§ Optimizacija

metode koje koriste derivacije funkcije

- objasni gradijent, odnosno funkciju više varijabli i njene derivacije
- **smjer prve derivacije** funkcije pokazuje gdje se minimum nalazi dok **iznos gradijenta** pokazuje strmost lokalnog nagiba funkcije
- **druga derivacija** funkcije pokazuje **zakriviljenost** funkcije, odnosno informacije koje se mogu iskoristiti za predviđanje promjene smjera funkcije (dakle kada će proći kroz minimum ili maksimum, odnosno stacionarnu točku)
- metode koje koriste derivacije funkcija se klasificiraju prema najvišem redu derivacije koja se koristi (npr. metode prvog reda koriste prve derivacije, dok metode drugog reda koriste i prve i druge derivacije funkcije)



Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku (pričazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)



§ Optimizacija

metode koje koriste derivacije funkcije

- kod metoda koje koriste derivacije funkcije korisno je funkciju zapisati u obliku Taylorovog reda oko neke točke x_k

$$f(x) = f(x_k) + (x - x_k) f'(x_k) + \frac{(x - x_k)^2}{2!} f''(x_k) + \dots$$

- za funkcije više varijabli, varijabla x se zamjenjuje vektorom \mathbf{x} dok se za derivacije koriste matrice!
- npr. ako je potencijalna energija $f(x)$ funkcija $3N$ Cartesiusovih koordinata, tada vektor \mathbf{x} ima $3N$ komponenti, a x_k odgovara trenutnoj konfiguraciji sustava (geometriji molekule)
- $f'(x_k)$ je gradijent, matrica dimenzija $3N \times 1$ s elementima $\frac{\partial f}{\partial x_i}$ odnosno vektor koji se označava se s \mathbf{g}_k , a elementi su mu derivacije funkcije po varijablama



§ Optimizacija

metode koje koriste derivacije funkcije

- $f''(x_k)$ je matrica dimenzije $3N \times 3N$, a njeni elementi su **druge parcijalne derivacije funkcije energije** s obzirom na koordinate x_i i x_j

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}$$

- ta matrica drugih derivacija naziva se **Hessian** ili matrica konstanti sila (engl. *force constant matrix*)
- Taylorov red za višedimenijski slučaj se može zapisati kao

$$f(x) = f(x_k) + (x - x_k)^T f'(x_k) + \frac{1}{2!} (x - x_k)^T f''(x_k) (x - x_k) + \dots$$

§ Optimizacija

☞ metode koje koriste derivacije funkcije

- funkcije koje se koriste u modeliranju rijetko su kvadratne funkcije te ekspanzija u Taylorov red i zadržavanje prva tri člana predstavlja **aproksimaciju**, ta aproksimacija je to bolja što smo bliže minimumu (*harmonijski i anharmonijski oscilator*)
- posljedica te aproksimacije su slijedeći mogući problemi:
- PROBLEM 1. minimizacija dane funkcije neće biti tako dobra kao što bi bila minimizacija kvadratne funkcije - u slučaju **kvadratne funkcije** metode optimizacije **drugog reda** daju rješenje u jednom koraku, kod modeliranja potrebna je iteracija!
- PROBLEM 2. ako smo daleko od minimuma, onda **harmonična aproksimacija** puno slabije vrijedi i metoda drugog reda bi mogla imati ozbiljnih problema u nalaženju minimuma te se preporuča korištenje **robusnije** metode



§ Optimizacija

metode prvog reda - metoda najstrmijeg spusta

- engl. *steepest descent method* ili *gradient descent*
- u metodi najstrmijeg spusta nove koordinate se dobivaju pomakom u smjeru paralelnom gradijentu funkcije što je analogno **hodanju (padanju) niz strminu**
- za funkciju energije koja ovisi o $3N$ Cartesiusovih koordinata **smjer** se reprezentira $3N$ dimenzijskim jediničnim vektorom s_k

$$s_k = -\frac{\mathbf{g}_k}{|\mathbf{g}_k|}$$

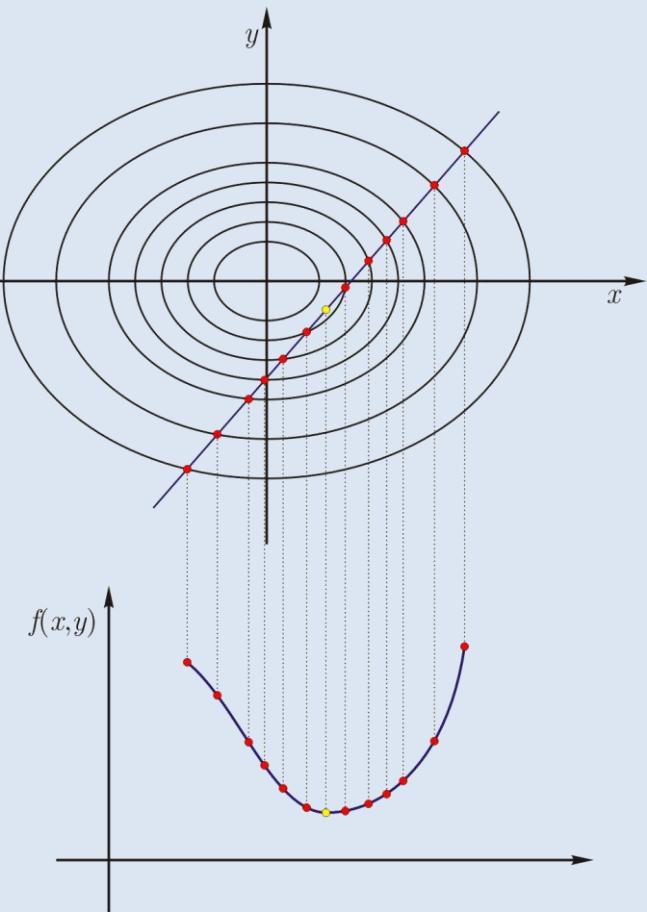
- nakon što je definiran smjer u kojem će doći do pomaka, potrebno je odrediti koliki će biti iznos pomaka
- iznos pomaka može biti *proizvoljan* ili je moguće provesti *linijsko pretraživanje*



§ Optimizacija

metode prvog reda - **metoda najstrmijeg spusta** - linijsko pretraživanje

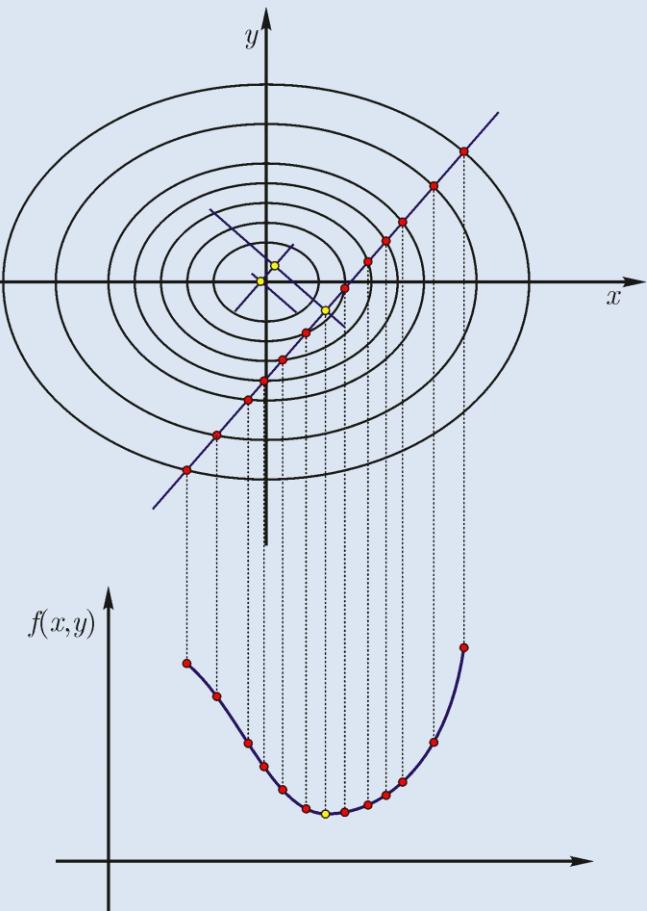
- smjer gradijenta od početne točke je duž plave linije
- donja slika predstavlja jednodimenzijski presjek prikazane površine
- potrebno je locirati minimum u tom jednodimenzijskom presjeku i onda pogledati smjer gradijenta u toj točki minimuma



§ Optimizacija

metode prvog reda - metoda najstrmijeg spusta - linijsko pretraživanje

- smjer gradijenta od početne točke je duž plave linije
- donja slika predstavlja jednodimenzionalni presjek prikazane površine
- potrebno je locirati minimum u tom jednodimenzionalnom presjeku i onda pogledati smjer gradijenta u toj točki minimuma





§ Optimizacija

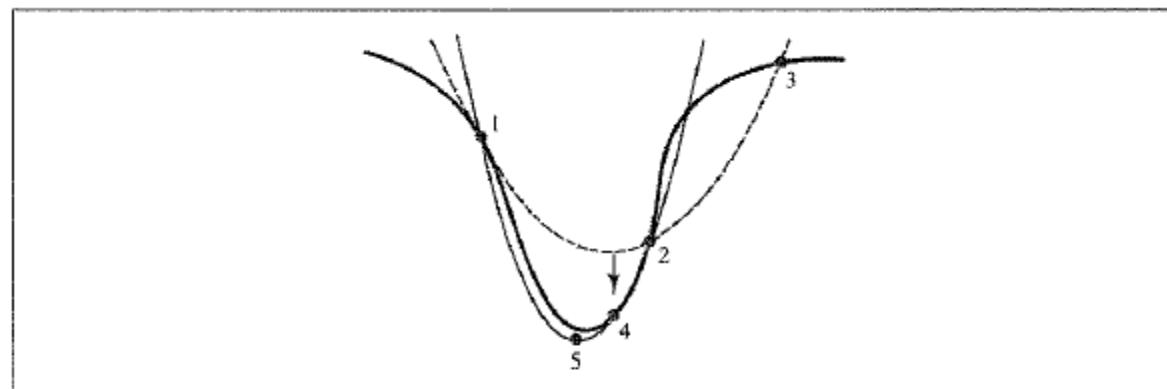
➤ **metoda najstrmijeg spusta - linijsko pretraživanje**

- svrha linijskog pretraživanja je pronalaženje minimuma duž određenog smjera tj. duž linije presjeka u višedimenziskom prostoru
- prvo je potrebno **izolirati minimum** u nekom segmentu zadane funkcije za što je potrebno pronaći **tri točke** duž linije takve da je vrijednost funkcije u središnjoj točki manja od vrijednosti u vanjskim točkama
- **ukoliko postoje tri takve točke, tada između dviju vanjskih točaka mora postojati barem jedan minimum funkcije**
- za pronađak minimuma mogu se iskoristiti iteracijski postupci

8 Optimizacija

metoda najstrmijeg spusta - linijsko pretraživanje

- linijsko pretraživanje je konceptualno lagan postupak, ali zahtjeva značajan broj izračuna funkcijskih vrijednosti
- alternativa je **interpolacija kvadratne funkcije kroz tri zadane točke**, diferenciranje te kvadratne funkcije (koje je moguće provesti analitički) daje aproksimacija minimuma duž linijskog presjeka
- minimum daje novu točku pa je opet moguće interpolirati kvadratičnu funkciju kroz tri nove točke
- **gradijent u točki minimuma dobivenoj linijskim pretraživanjem će biti okomit na prethodni smjer gradijenta**





§ Optimizacija

metoda najstrmijeg spusta - pristup proizvoljnog koraka

- obično se koristi ako je poznato da će linijsko pretraživanje računalno biti prezahtjevno
- nove koordinate se dobivaju pomicanjem duž jediničnog vektora gradijenta za **proizvoljan korak** λ_k

$$\boldsymbol{x}_{k+1} = \boldsymbol{x}_k + \lambda_k \boldsymbol{s}_k$$

- u većini aplikacija koje koriste metodu najstrmijeg spusta, λ_k ima predodređenu vrijednost; ukoliko prva iteracija vodi **smanjenju energije**, λ_k se **povećava** množenjem s nekom konstantom vrijednošću, npr. 1,1
- ukoliko sljedeći korak **poveća energiju**, λ_k se **reducira** množenjem s npr. 0,9

§ Optimizacija

➤ metode prvog reda - metoda najstrmijeg spusta

- prednosti: **robustna metoda**, izvrsna da nas približi minimumu
- nedostatci: u neposrednoj blizini minimuma može “plesati”, kad je oštar minimum potrebno je puno malih koraka, ...



§ Optimizacija

- **metode prvog reda - metoda konjugiranog gradijenta**
 - engl. *conjugate gradients method*
 - producira skup smjerova koji ne pokazuju oscilacijsko ponašanje kao metoda najstrmijeg spusta kod površina s blagim nagibom
 - u **metodi najstrmijeg spusta** su i gradijenti i smjerovi uzastopnih koraka ortogonalni, dok su u **metodi konjugiranog gradijenta** gradijenti uzastopnih koraka **ortogonalni**, a smjerovi uzastopnih koraka **konjugirani**
 - skup konjugiranih smjerova uzastopnih koraka ima svojstvo da će za **kvadratnu funkciju** od **N** varijabli, minimum biti dosegnut u **N** koraka



§ Optimizacija

metode prvog reda - metoda konjugiranog gradijenta

- u metodi konjugiranog gradijenta koordinate se pomiču u **smjeru** v_k koji se računa iz **trenutnog gradijanta** i **prethodnog vektora smjera** v_{k-1}

$$v_k = -g_k + \gamma_k v_{k-1}$$

- γ_k je **skalarna konstanta** definirana sljedećim izrazom

$$\gamma_k = \frac{g_k \cdot g_k}{g_{k-1} \cdot g_{k-1}}$$

- ove jednadžbe mogu se koristiti od **drugog iteracijskog koraka**; prvi iteracijski korak jednak je kao i u metodi najstrmijeg spusta

metode prvog reda - metoda konjugiranog gradijenta

- prednost u odnosu na SD je što **ne oscilira** kada se nađe u blizini oštrog minimuma
- postoji **puno modifikacija** CG metode
- izneseni algoritam je originalni **Fletcher-Reevesov algoritam**
- često se koristi **Polak-Ribierov algoritam** kod kojeg se skalarna konstanta računa na nešto malo drugačiji način što u nekim slučajevima rezultira efikasnijom optimizacijom



§ Optimizacija

metode drugog reda - Newton-Raphsonova metoda

- metode drugog reda koriste ne samo prve derivacije funkcije (gradijente) već i druge derivacije funkcije
- Newton-Raphsonova metoda je najjednostavnija metoda drugog reda
- Taylorov red oko točke x_k je

$$f(x) = f(x_k) + (x - x_k) f'(x_k) + \frac{(x - x_k)^2}{2!} f''(x_k) + \dots$$

$$f'(x) = f'(x_k) + (x - x_k) f''(x_k)$$

- ukoliko je funkcija kvadratna, tada će druga derivacija funkcije biti jednaka u svakoj točki, odnosno vrijedi

$$f''(x) = f''(x_k)$$



§ Optimizacija

metode drugog reda - Newton-Raphsonova metoda

- u točki minimuma $x = x_{\min}$ prva derivacija funkcije će biti jednaka nuli

$$f' \Big|_{x_{\min}} = 0$$

$$x_{\min} = x_k - \frac{f' \Big|_{x_k}}{f'' \Big|_{x_k}}$$

- za višedimenziju funkciju taj izraz postaje

$$x_{\min} = x_k - f''^{-1} \Big|_{x_k} f' \Big|_{x_k}$$

- f''^{-1} je inverzna matrica hessiana čije računanje može biti zahtjevno ukoliko sustav ima mnogo atoma

- Newton-Raphsonova metoda je prikladnija za funkcije s manje varijabli (npr. izračun energije za sustav s manje od 100 atoma)

➡ metode drugog reda - Newton-Raphsonova metoda

- za kvadratnu funkciju nalazi minimum u jednom koraku
- u praksi je potrebna iteracija jer funkcija nije kvadratna, odnosno to je aproksimacija
- kada smo **daleko od minimuma**, onda aproksimacija da je funkcija kvadratna je jako loša te **metoda postane nestabilna** (pogotovo ako Hessian nije pozitivan!)!

➡ metode drugog reda - **kvazi Newton-Raphsonove metode**

- s obzirom da je ponekad računalno zahtjevno računati matricu drugih derivacija u svakom koraku optimizacije, napravljene su **kvazi** N.-R. metode kod kojih se taj korak nastoji reducirati
- jedna od mogućnosti jest da se ista matrica drugih derivacija koristi za nekoliko sukcesivnih koraka
- kod nekih se u jednom koraku pomiče samo jedan atom te se tako Hessian sukcesivno gradi tijekom optimizacije

§ Optimizacija

■ iteracijski kriterij

- u većini slučajeva, optimizacija bi trajala "zauvijek" beskonačno se približavajući vrijednosti minimuma (ili maksimuma)
- stoga moramo nametnuti iteracijski kriterij koji određuje jesmo li "dovoljno" blizu minimuma (ili maksimuma) te možemo li zaustaviti iteraciju
- često korišteni iteracijski kriteriji: **energija, promjena u koordinatama, RMS gradijenta**

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{\mathbf{g}^T \mathbf{g}}{3N}}$$

§ Optimizacija

☞ odabir metode

- ne postoji savršena metoda
- odabir metode određuje veliki broj faktora, neki od njih su:
 - koliko daleko od minimuma se nalazi početna konformacija
 - koliko precizno želimo odrediti minimum
 - koliko je velik sustav koji istražujemo
 - koliko računalnog vremena smo spremni potrošiti
 - ...
- općenito, našeće je najbolje kombinirati više metoda na način da se najprije krene s robustnijim metodama, a zatim se primjenjuju sofisticirane metode

§ Optimizacija

■ globalne metode optimizacije

- traženje globalnog minimuma

§ Optimizacija

- ▶ globalne metode optimizacije - **sustavno pretraživanje**
(systematic search)

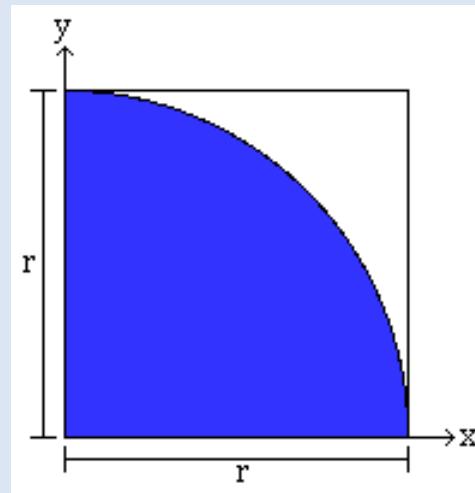
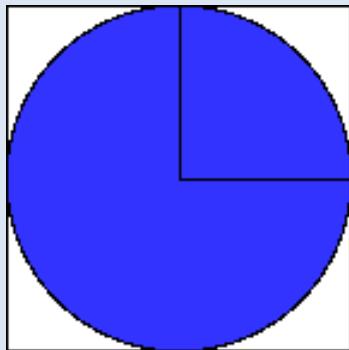


§ Optimizacija

▶ globalne metode optimizacije - **Monte Carlo metoda**

- ime su dobole prema gradu kocke i ruleta;
(generator slučajnih brojeva...)
- centralna ideja je da se generiranjem velikog broja slučajnih konfiguracija sustava odredi neko svojstvo
- temelj svake Monte Carlo simulacije su slučajni brojevi
- deterministički algoritmi koji produciraju niz brojeva sa svojstvima koja se približavaju pravim generatorima slučajnih brojeva
- raspodjela se vrši u $3N$ -dimenzijskom faznom prostoru;
nema raspodjele po količinama gibanja

Računanje broja Π s pomoću MC algoritma:



$$\frac{1/4\pi r^2}{r^2}$$

$$r = 1$$

$(x, y); x, y \in \text{intervalu } [0, 1]$

$$\sqrt{x^2 + y^2} \leq r - \text{pogodak}$$

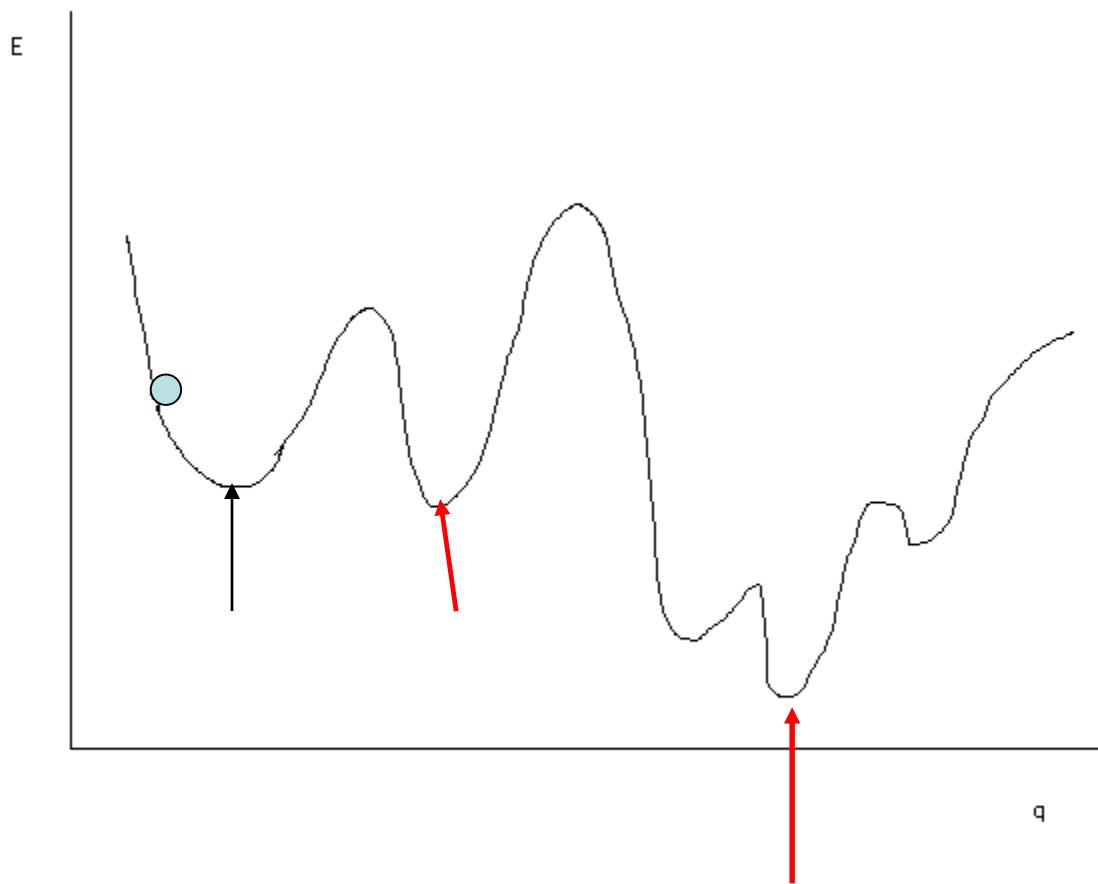
broj pogodaka/ukupan broj pok. = P-isječka/P-kvadrata

$$= \frac{1/4\pi r^2}{r^2} = \frac{1}{4}\pi$$

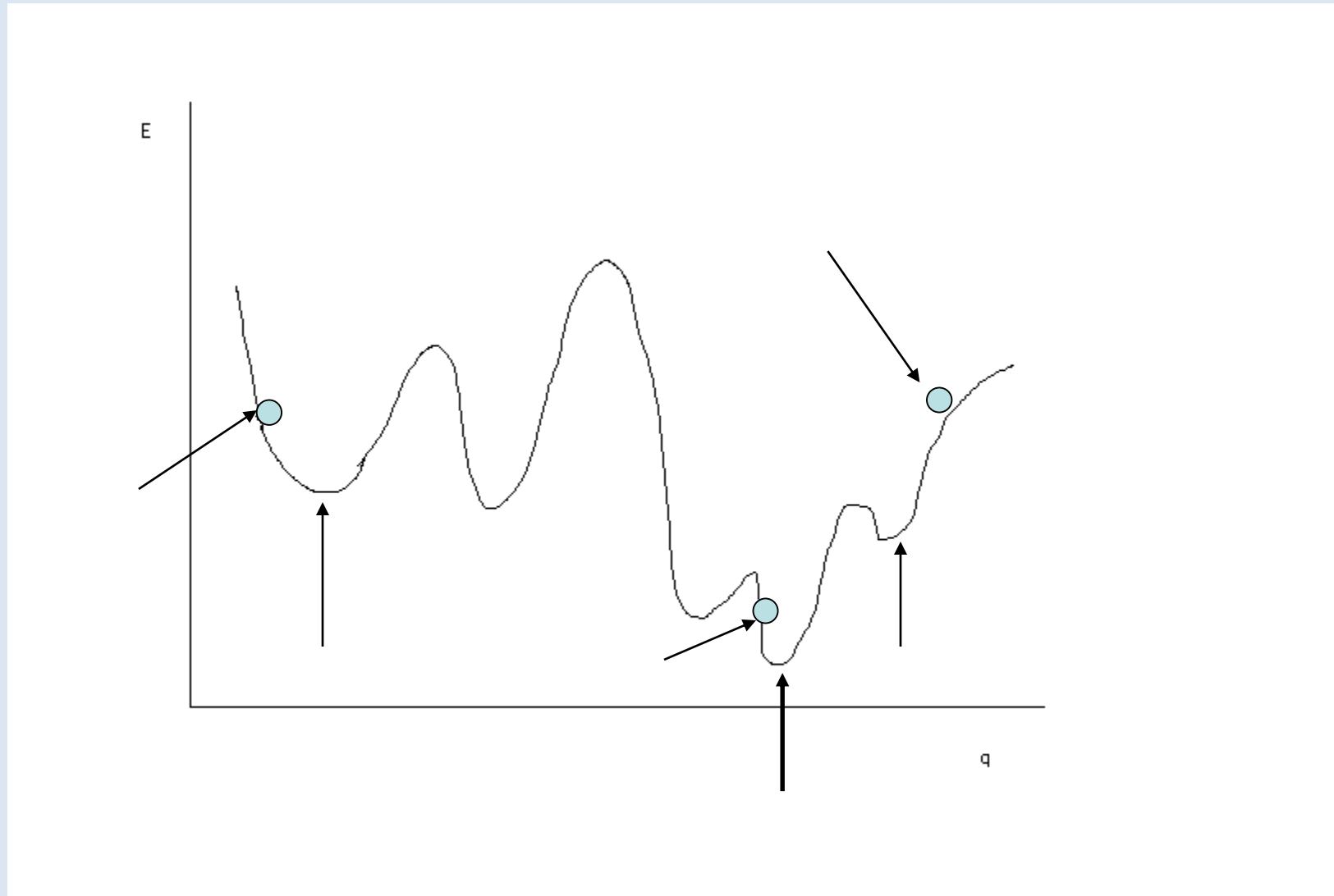
- ▶ globalne metode optimizacije - Monte Carlo Multipla Minimum metoda

MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA

- konformacijska pretraga gibljivih sustava s velikim brojem rotabilnih veza (poput biopolimera), pretstavlja izuzetno složen zadatak
- ploha potencijalne energije, odnosno konformacijski prostor takvih sustava je izuzetno složen i prepun energetskih barijera koje odvajaju pojedine konformacije
- stoihastičke metode, poput Monte Carlo metode, pokazalaze su se izuzetno korisne u takvim situacijama

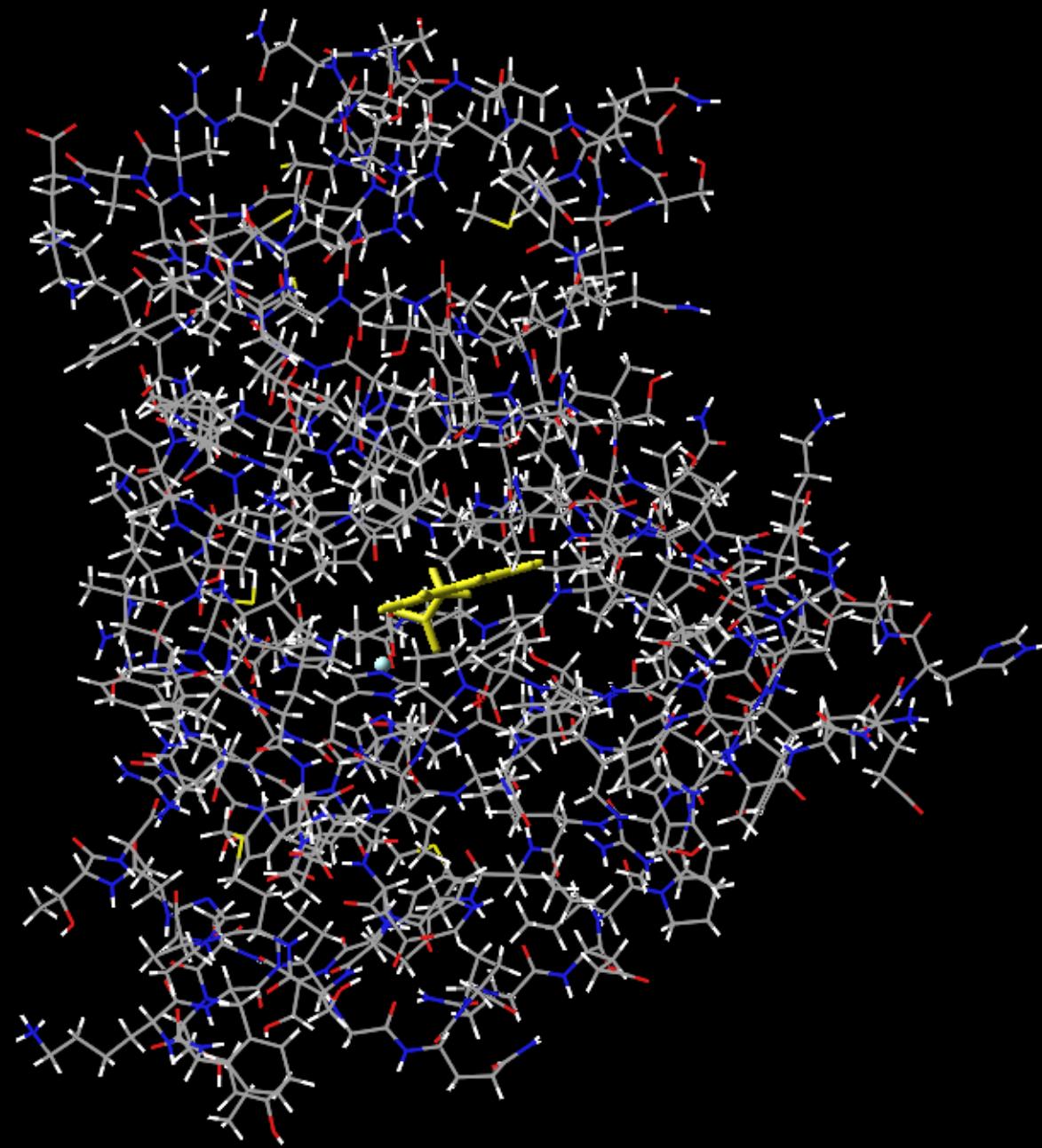


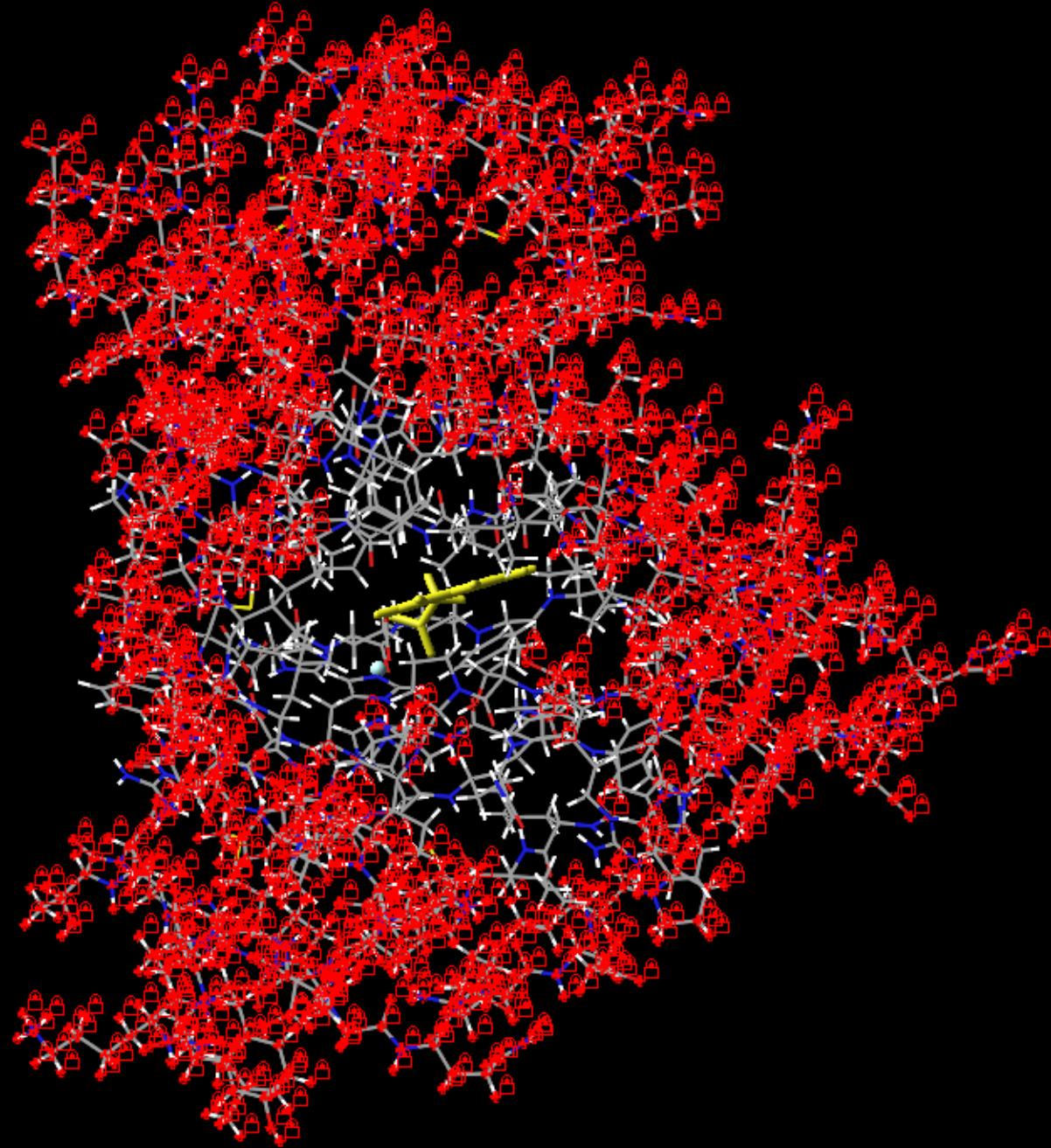
MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA

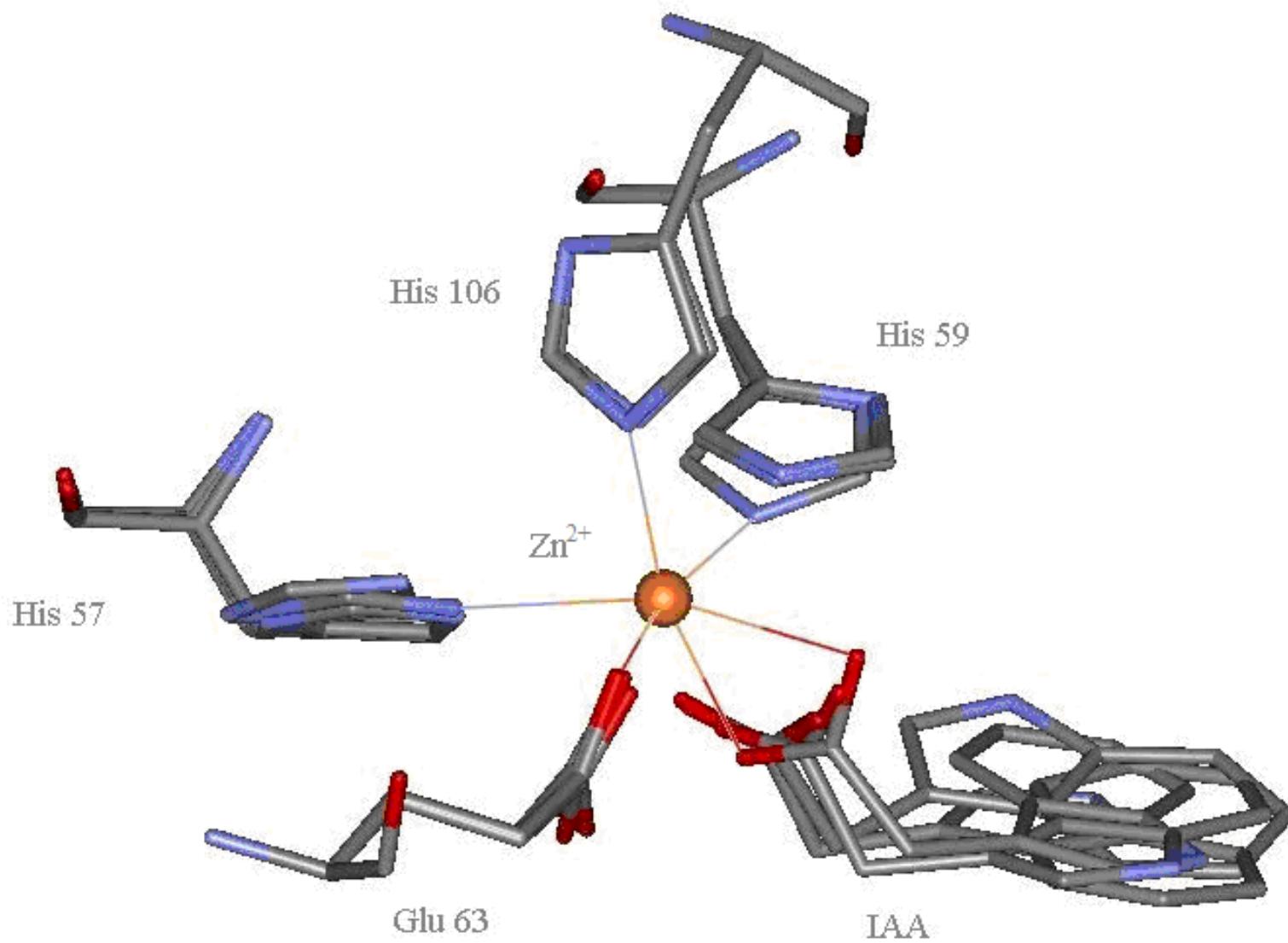


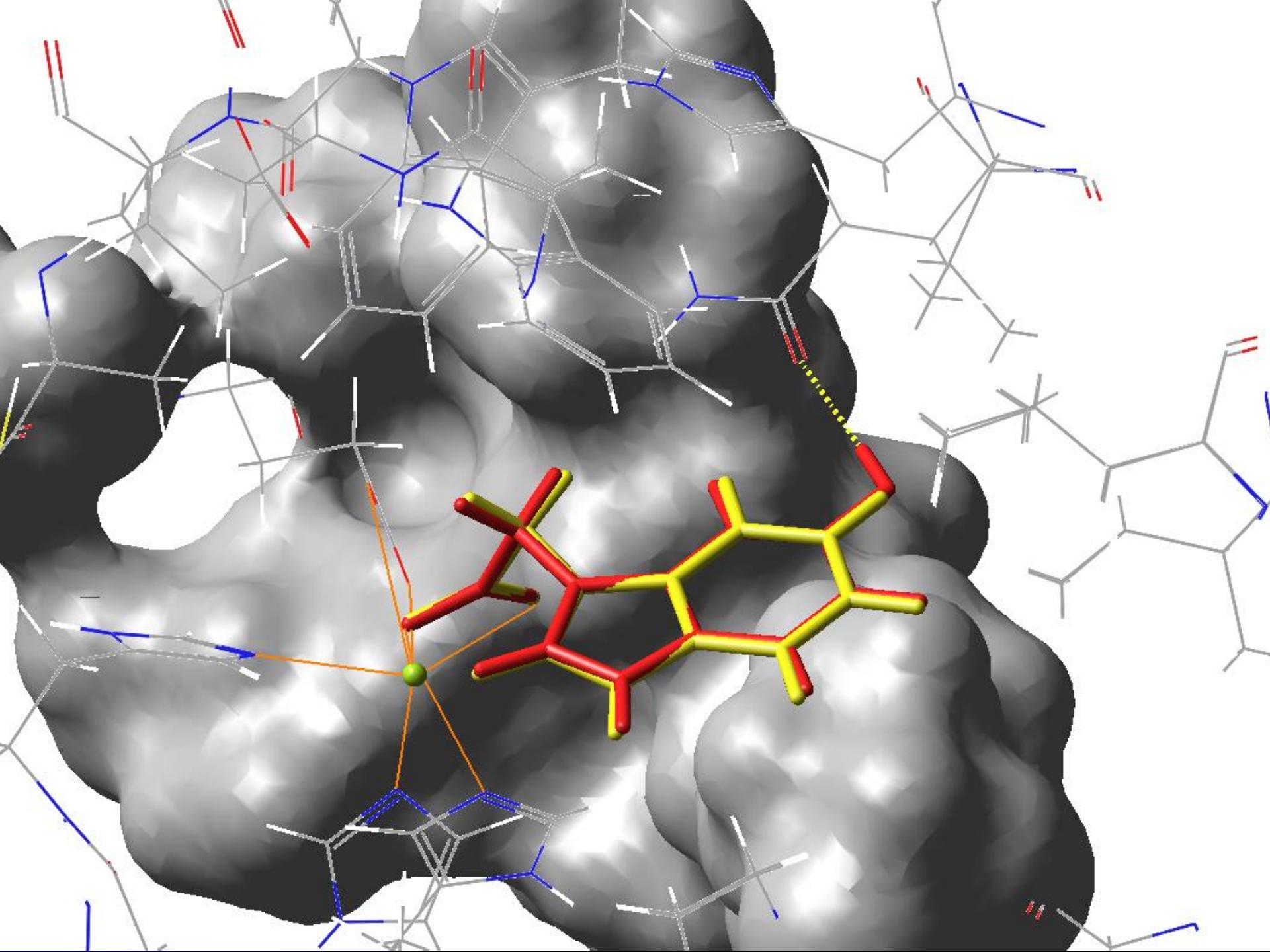
ISTRAŽIVANJE VEZANJA AUKSINSKIH MOLEKULA U VEZNO MJESTO ABP1 ALGORITMOM MONTE CARLO

- program MacroModel
- polje sila Amber
- algoritmi MCMM i MOLS
- ■ 1000 koraka
- otapalo tretirano kroz prostorno ovisnu dielektričnu konstantu









MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA

MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA:

- MC konformacijska pretraga razvijena s ciljem svladavanja ograničenja koje u MD predstavljaju **teško savladive energetske barijere** među pojedinim djelovima PPE
- **stohastička metoda** – temelji se na MC algoritmu
- vrlo je efikasna za pretraživanje konformacijskog prostora sustava s velikim brojem rotabilnih veza (**BIOMAKROMOLEKULE**)

MCMM

(Monte Carlo multiple minimum)

- puno efikasniji u fokusiranju na niskoenergetske djelove PPE
- jedan MC korak

PRAVILO:

Strukture generirane iz niskoenergetskih konformacija vrlo vjerojatno će i same rezultirati niskoenergetskim konformacijama nakon minimizacije.

Odabir početne strukture za slijedeći MC korak:

1. poslijednja nađena struktura
2. energetski najniža struktura
3. odabir s obzrom na energiju i učestalost nalaženja strukture

-broj internih koordinata koje se variraju u MC koraku može također biti nasumično izabran (preporučljivo)

- “energetic window”

