

用于主动学习粗粒度分子表示的 的条件归一化流

Henrik Schopmans^{1,2} and Pascal Friederich^{*1,2}

¹Institute of Theoretical Informatics, Karlsruhe Institute of Technology, Kaiserstr. 12, 76131
Karlsruhe, Germany

²Institute of Nanotechnology, Karlsruhe Institute of Technology, Kaiserstr. 12, 76131
Karlsruhe, Germany

*Corresponding author: pascal.friederich@kit.edu

February 5, 2024

Abstract

对分子系统的玻尔兹曼分布进行有效采样是一项长期存在的挑战。最近，生成式机器学习方法（如归一化流）被用于直接学习玻尔兹曼分布，而不是生成分子动力学模拟，而无需样本。然而，这种方法容易受到模式崩溃的影响，因此通常不会探索完整的构型空间。在这项工作中，我们通过将问题分为两个层次，即细粒度和粗粒度自由度来解决这一挑战。以粗粒度空间为条件的归一化流在两个水平之间产生概率联系。为了探索构型空间，我们采用了具有主动学习的粗粒度模拟，这使我们能够更新流动并仅在必要时进行全原子势能评估。以丙氨酸二肽为例，我们表明，与当前最先进的机器学习方法相比，我们的方法获得了大约 15.9 到 216.2 的分子动力学模拟加速 4.5。

1 介绍

分子动力学 (MD) 模拟的粗粒度 (CG) 是一种强大的技术，可以桥接时间和长度尺度，而这些尺度通常无法在原子水平上进行研究。许多过程，特别是生物分子的大规模构象变化，如蛋白质的折叠，发生在微秒到秒的时间尺度上¹。由于全原子分子动力学模拟中使用的典型时间步长是 1-2 fs，覆盖这样的时间尺度目前在计算上非常昂贵，对于许多感兴趣的系统来说是不可行的。

自下而上的全原子模拟粗粒度引入了描述全原子描述的一个或多个原子的集体运动的有效位点。平均力势能 (PMF) 允许对 CG 系统进行仿真，并平均许多快速自由度，使 PMF 比全原子势能更平滑²。这允许使用比典型的全原子模拟更大的时间步长。自由度的减少与更大的时间步长相结合，允许以更长的仿真时间研究更大的系统。

在经典的 CG 力场旁边，如马提尼³ 或 UNICORN⁴

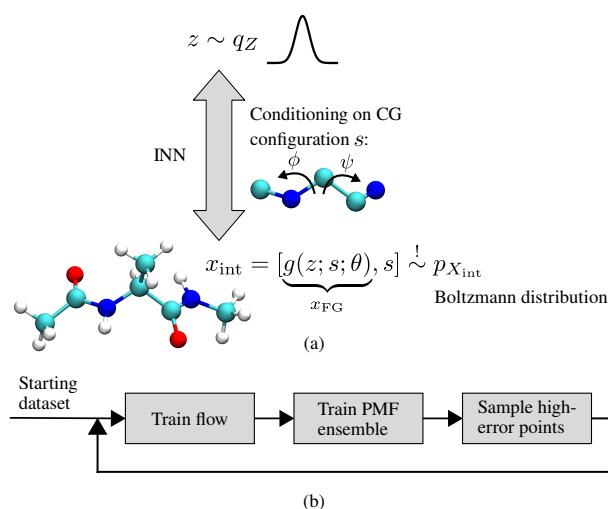


Figure 1: (a) 条件归一化流将潜在分布的潜在变量 z 转换为目标构型 x_{int} 条件是 CG 构型 s 。(b) 举例说明迭代的三步主动学习周期。

，机器学习 (ML) 模型已被成功地用于将 PMF 参数化为 CG 坐标的函数^{5,6,7,8}。通常，需要很长的、因此非常昂贵的全原子 MD 轨迹才能在 CG 水平上学习 PMF。尽管 CG 模型能够模拟更长的模拟时间，但它不太可能揭示全原子训练数据中不存在的新统计数据，例如有趣的跃迁和新的亚稳态。

在这项工作中，我们展示了如何使用主动学习 (AL) 来迭代优化 PMF，同时有效地探索 CG 级别的配置空间。这样就无需长时间的全原子模拟即可获得 PMF。为粗粒度仿真实施主动学习工作流程带来了关键挑战：无法直接评估 CG 空间高误差区域的 PMF 值，

需要通过对高误差 CG 配置中的全原子玻尔兹曼分布进行有条件采样来获得。² 表明，这可以使用受约束的 MD 模拟来实现。但是，这种方法仅限于小型系统，因为需要对每个高误差配置执行 MD 仿真。在这项工作中，我们使用基于条件归一化流的免仿真替代方案，在给定高误差 CG 配置的情况下对全原子能级进行采样。

² 表明，归一化流不仅可以用来自 MD 的样本进行训练，还可以在没有任何样本的情况下直接在损失函数中使用玻尔兹曼分布 $\sim \exp(-\frac{E(x)}{k_B T})$ (通过能量训练)。这允许对势能表面进行免仿真学习。最近，这个想法在其他研究中得到了扩展^{3,4}。然而，这种训练归一化流的形式通常会受到模式崩溃的影响。虽然有一些方法可以改善在没有样本的情况下训练时模式崩溃的趋势^{5,6}，尚未找到通用解决方案，特别是对于大型系统或具有非常大能量障碍的系统。预印本⁷ 使用条件归一化流程来执行粗粒度任务，而无需主动学习，但是没有可用的基准测试或实现细节。

我们通过开发由能量训练的归一化流来解决上述挑战，以产生以 CG 空间为条件的细粒度自由度。我们进一步展示了如何基于训练的条件归一化流，在 CG 空间中训练 PMF 模型的集合。我们从 PMF 集成中迭代采样新的高误差点，然后细化条件归一化流。由于玻尔兹曼分布的主要模态被封装在 CG 空间中，并且归一化流只学习条件的“软”细粒度自由度，因此我们避免了模态坍塌。

使用丙氨酸二肽和由二面角 ϕ 和 ψ 组成的二维 CG 空间，我们证明我们的方法生成了更高精度的 PMF 图，同时与运行全原子 MD 模拟相比，使用大约两个数量级的势能评估，与在没有样本的情况下学习玻尔兹曼分布的最先进的 ML 方法相比，⁸ 少了一个数量级。与 ⁹ 方法的 4.5 加速相比，我们的方法获得了大约 15.9 到 216.2 的分子动力学模拟速度。据我们所知，这是第一次在不使用昂贵的约束 MD 模拟来评估 PMF 的情况下演示 CG 方面的主动学习。我们相信，将这种方法扩展到更复杂的 CG 空间和分子系统将产生一种强大的技术，可以有效地产生粗粒度的电位和模拟。

2 背景

2.1 规范化流程

归一化流使用带有参数 θ 的变换 $x = g(z; \theta)$ ，将潜在概率分布变换 $q_Z(z)$ 例如，标准高斯 $\mathcal{N}(z; 0, \mathbf{I})$ 。变换后的概率密度 $q_X(x)$ 可以用变量的变化公式¹⁰ 表示：

$$q_X(x; \theta) = q_Z(f(x; \theta)) |\det J_{x \rightarrow z}| \quad (1)$$

$$\text{with the Jacobian } J_{x \rightarrow z} = \frac{\partial f(x; \theta)}{\partial x^T} \quad (2)$$

这需要 $g(z; \theta)$ 的倒数， $f(x; \theta) \equiv z = g^{-1}(x; \theta)$ 。参数化这种可逆函数（可逆神经网络，INN）的常用选择是耦合层的堆栈，其中输入 $x_{1:D}$ 的维度分为两部

分， $x_{1:d}$ 和 $x_{d+1:D}$ 。第一部分以第二部分为条件进行可逆变换，第二部分保持不变（详见 SI 第 ?? 节）。

流动的参数可以以这样一种方式进行训练，即生成的分布 $q_X(x; \theta)$ 近似于玻尔兹曼分布 $p_X(x)$ 。与大多数其他生成式机器学习方法相比，归一化流具有至关重要的优势，因为它们可以表达确切的概率密度。这允许使用正向 Kullback-Leibler 散度 (KLD) 的样本进行训练，也可以使用反向 KLD 进行无样本训练。¹¹

为了推导出这两种训练模式，我们首先定义以下概率分布：

- $q_Z(z)$ 是我们采样的潜在分布
- $q_X(x; \theta)$ 是生成的流分布
- $p_X(x) \sim \exp(-E(x)/(k_B T))$ 是目标玻尔兹曼分布，其中 $E(x)$ 是分子系统的能量，温度 T ，玻尔兹曼常数 k_B 。
- $p_Z(z; \theta)$ 是 INN 变换到潜在空间的玻尔兹曼概率

以身作则。 使用前向 KLD 作为损失函数，我们可以使用来自目标分布的样本来训练归一化流¹²：

$$\text{KL}_\theta [p_X \| q_X] = C - \int p_X(x) \log q_X(x; \theta) dx \quad (3)$$

$$= C - \mathbb{E}_{x \sim p_X} [\log q_Z(f(x; \theta)) + \log |\det J_{x \rightarrow z}|] \quad (4)$$

能量训练。 我们还可以使用反向 KLD 直接使用系统的目标能量函数来训练流动，而无需来自目标密度¹³ 的样本：

$$\text{KL}_\theta [q_Z \| p_Z] = C - \int q_Z(z) \log p_Z(z; \theta) dz \quad (5)$$

$$= C - \mathbb{E}_{z \sim q_Z} \left[\underbrace{\log p_X(g(z; \theta))}_{-\frac{1}{k_B T} E(g(z; \theta)) + C_1} + \log |\det J_{z \rightarrow x}| \right] \quad (6)$$

通过这种方式，人们从流动中采样并调整变换的权重以拟合玻尔兹曼分布。

2.2 粗粒度

粗粒度使用 CG 映射 $s = \xi(x)$ ， $s \in \mathbb{R}^m$ 将分子系统的原子坐标 $x \in \mathbb{R}^{3N}$ 组合成 $m < 3N$ 坐标。通常，坐标 s 是从线性变换 $\mathbb{R}^{3N} \rightarrow \mathbb{R}^{m=3M}$ 获得的。一种流行的选择是“切片”映射¹⁴，它仅使用 N 全原子坐标的选择 M 作为 CG 坐标，例如蛋白质中骨架原子的坐标。

¹最近，扩散模型也被用于没有样本的训练¹⁵。

在这里，我们将考虑一般的、潜在的非线性 CG 映射。²

我们的目标是构建一个平均力 (PMF) $U_{\text{pmf}}(s)$ ，可用于从 CG 空间采样，例如通过 Langevin 动力学或蒙特卡洛大都会 (MC)。为了确保 CG 构型空间的热力学一致性，我们需要^{??}？

$$U_{\text{pmf}}(s) \equiv -k_{\text{B}}T \ln \underbrace{\frac{\int p_X(x) \delta(s - \xi(x)) dx}{\int p_X(x) dx}}_{p^{\text{CG}}(s)} \quad (7)$$

由于方程 ?? 的形式，平均力的势能也称为 (条件) 自由能。

不幸的是，我们无法直接训练模型来预测平均力的潜力，因为训练标签无法直接获得。然而，我们可以使用投影到 CG 空间的全原子力， $h(x)$ 。对于给定的重心配置，这些投影力的期望值产生 PMF (重心平均力) 的负梯度，该梯度可以直接从公式 ??^{??} 中推导出：

$$-\nabla_s U_{\text{pmf}}(s) = \mathbb{E}_{x \sim p_X} [h(x) | \xi(x) = s] \quad (8)$$

如果使用“切片”CG 映射，则投影的全原子力 $h(x)$ 只是 CG 原子的全原子力。然而，人们也可以找到一个表达式 $h(x)$ 在其他情况下，即使在一般的非线性情况下也是如此^{??}。

计算等式 ?? 中的条件期望值并不简单。相反，人们可以证明，最小化替代损失^{??}？

$$\chi(W) = \langle \|h(x) + \nabla_s U_{\text{pmf}}(\xi(x); W)\|^2 \rangle_{x \sim p_X} \quad (9)$$

还可以产生权重为 W 的正确 U_{pmf} 。这称为多尺度力匹配。

最近展示了一种称为“流动匹配”的力匹配方法的替代方案，该方法使用直接在转换为 CG 空间的全原子 MD 样本分布上训练的归一化流动。然后，CG 表示的 PMF 由 $U_{\text{pmf}}(s) \equiv -k_{\text{B}}T \ln p^{\text{CG}}(s)$ 给出，其中 $p^{\text{CG}}(s)$ 可以使用方程 ?? 直接从归一化流中获得。

两种方法，多尺度力匹配和流动匹配，都需要来自玻尔兹曼分布的综合全原子数据集来训练 PMF。

3 方法

现在，我们展示了如何构建用于分子系统粗粒度的迭代主动学习工作流程，而无需执行冗长且昂贵的全原子模拟。

我们定义了一个内部坐标表示 $x_{\text{int}} = x_{\text{int}}(x) = [x_{\text{FG}}(x), \xi(x)]$ ([] 表示串联)，它将全原子笛卡尔坐标 x 拆分为细粒度坐标和粗粒度坐标。 x_{FG} 是重建给定

²低维非线性 CG 映射在文献中通常被称为集合变量。

s 所需的剩余细粒度坐标 $x x = x([x_{\text{FG}}, s])$ 。³ 在“切片”映射的情况下，这可以是原子坐标的简单拆分，但它也可以是实际的内部坐标表示，我们将其用于实验。

现在可以使用归一化流来参数化以 CG 坐标为条件的细粒度坐标的概率分布 (另见图 ??):

$$p(x_{\text{int}} | s) = q_{X_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta) \quad (10)$$

$$= q_Z(f(x_{\text{FG}}; s; \theta)) |\det J_{x_{\text{FG}} \rightarrow z}| \quad (11)$$

3.1 主动学习工作流程

我们从简短的全原子模拟中获得的初始数据集开始。这用于通过示例初始训练条件归一化流 (公式 ??)。起始数据集通常只覆盖系统完整配置空间的一小部分。⁴ 此外，起始数据集的 CG 配置 $s = \xi(x)$ 被用作主动学习工作流的初始数据集。然后，每个主动学习迭代都由以下步骤组成 (另见图 ?? b):

1. 我们首先通过能量训练条件归一化流。这可以使用空间 ⁵ $X = X_{\text{int}}$ 中的方程 ?? 中的损耗来执行，并对 INN 进行额外的调节 $s, x_{\text{FG}} = g(z; s; \theta)$ 。对于条件反射，我们使用在上一次 AL 迭代结束时添加的 N 高误差 CG 配置 (或从第一次迭代中的起始数据集添加)。此外，在每个纪元中，我们都会选择具有 $\gamma = 0.3$ 旧迭代中随机 CG 配置的 $\gamma \cdot N$ 。这稳定了先前迭代区域的流程，并提供了灵活性，在需要时仍可进行轻微调整。
2. 然后，我们训练一组 10 PMF 模型。获取 PMF 模型的训练策略在 Section ?? 中描述。
3. 在每次迭代的最后一步中，我们使用 Metropolis Monte Carlo (MC) 对 CG 空间中超过集成标准差定义阈值的点进行采样。我们通过 CG 空间中对高误差点周围的超球体进行均匀采样来均匀地展宽获得的高误差点。将拓宽的点添加到 AL 数据集中，其中 80% 用于训练，以及 20% 作为测试样品。

完成每次 AL 迭代后，如果使用测试数据集的前向 KLD 小于定义的阈值或 MC 采样的轨迹达到指定的最大长度，我们将停止主动学习工作流程。规范化流程仅在 AL 工作流开始时初始化一次，然后在 AL 迭代期间逐步更新。每次迭代都会重新初始化 PMF 集成。

通过能量训练归一化流动以匹配分子系统的玻尔兹曼分布可能很困难，因为高能构型，例如，由于原子之间的冲突，会产生非常高的损耗值 (方程式 ??)。这在训练开始时尤其成问题，但在训练后期也是如此，因为流动永远不会完全类似于玻尔兹曼分布，没有任何冲突。过往作品^{??} 通过使用正则化势能函数来缓

³如果势能是旋转和平移不变的，则不必重建方向和平移。

⁴当然，也可以使用两个不同最小值的起始数据集来更有效地在 CG 空间中找到过渡路径。

⁵在这里， $p_{X_{\text{int}}}(x_{\text{int}}) \sim \exp\left(\frac{-E(x([g(z; s; \theta), s]))}{k_{\text{B}}T}\right) |\det J_{x_{\text{int}} \rightarrow x}|$

解这个问题，该函数在阈值 E_{high} 上方应用对数并切断高于阈值的能量 E_{max} 。根据经验，我们发现，在我们的案例中，从每批样品中去除一些最高的损失值比能量正则化产生更稳定的实验。该过程是否也改善了非条件流的训练，可以在未来的工作中探索。

3.2 电网调节

如果选择的 CG 空间是低维的，也可以简单地均匀地覆盖 CG 空间，而不是运行建议的 AL 工作流程（参见 Section ?? 中的讨论）。因此，我们进一步展示了在 CG 空间中通过网格训练条件能量归一化流的结果。在这些实验中，我们再次首先在起始数据集上通过示例进行训练，然后使用网格的 CG 配置作为条件进行能量训练。

3.3 获得平均力的势能

获得粗粒度模拟的 PMF 通常使用力匹配或流动匹配来完成，如 Section ?? 中所述。由于训练流中的样本近似服从玻尔兹曼分布，因此我们可以使用力匹配来训练 PMF 模型。然而，在我们的场景中，由于我们可以访问条件归一化流 $q_{X_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta)$ 学习的概率分布，因此我们可以直接使用公式中的定义来获取 PMF 值 ??。我们将在 ?? 节中讨论这种方法的优点。正如我们在 SI 部分 ?? 中所示，我们可以使用以下期望值来表示 PMF：

$$U_{\text{pmf}}(s) = -k_{\text{B}}T \ln \mathbb{E}_z \left[\frac{p_{X_{\text{int}}}([g(z; s; \theta), s])}{q_{X_{\text{FG}}}(g(z; s; \theta) | s; \theta)} \right], \quad (12)$$

$$p_{X_{\text{int}}}(x_{\text{int}}) \sim \exp \left(-\frac{E(x([g(z; s; \theta), s]))}{k_{\text{B}}T} \right) |\det J_{x_{\text{int}} \rightarrow x}| \quad (13)$$

这使我们能够通过从条件归一化流中采样并评估潜力来获得给定 CG 配置 s 的 PMF $U_{\text{pmf}}(s)$ 。为了获得准确的 PMF 值，我们只需要在条件归一化流的分布和玻尔兹曼分布之间有足够重叠，因为方程 ?? 包括一种重新加权的形式。

在通过能量训练流动时，我们在 AL 数据集中保存每个 CG 配置的 $k = 30$ 个副本。每次在通过能量训练流动时，在批次中选择一个副本时，我们都会存储评估的势能和该副本的概率 $q_{X_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta)$ 。这意味着我们始终为每个 CG 配置存储最新的 $k = 30$ 样本。这使我们能够在每次主动学习迭代结束时训练一组 PMF 模型，而无需进行额外的势能评估。随后，可以使用此 PMF 集成对下一次迭代的新高错误配置进行采样。

我们想强调的是，也可以在不显式 ?? 中评估等式中的期望值的情况下训练 PMF 模型。这种方法使用替代损失函数来匹配自由能，并且可以使用多尺度力匹配证明的推广来推导。在 SI 部分 ?? 中对此进行

了更详细的讨论。在 SI 部分 ?? 中，我们进一步提出了方程 ?? 的替代方案，该公式以前已被 ?。虽然我们的方法获得了最准确的结果，但在未来的工作中需要对这两种方法进行系统比较。

4 实验

4.1 Müller-Brown 电位

我们首先在 2D Müller-Brown 势上测试 AL 工作流程⁷（图 ??（顶部，等值线）），以全局最小值开始探索。作为 CG 映射，我们使用 45° 旋转的坐标轴 $s = \xi(x) = x_1 - x_2$ （图中的蓝色轴 ??（上））。归一化流程描述了条件概率分布 $q_{S_{\perp}}(s_{\perp} | s; \theta)$ ，其中 $s_{\perp} = x_1 + x_2$ 是与 s 正交的“细粒度”坐标。这个相对简单的设置是我们方法的第一个概念验证。

由于大多数耦合层不能直接用于变换一维概率密度，因此我们不使用传统的归一化流，而是简单地使用以下条件变换来变换潜在分布 $z \sim \mathcal{N}(0, 1)$ ：

$$s_{\perp} = z \cdot \text{NN}_{\text{scale}}(s) + \text{NN}_{\text{mean}}(s) \quad (14)$$

在这里， NN_{scale} 和 NN_{mean} 是完全连接的神经网络。这种简单的变换足以获得平均力的准确势能，因为我们获得它的方法（Section ??）只需要流动分布与目标分布的重叠。

图 ?? 显示了 Müller-Brown 系统中 AL 实验的两个示例性迭代。可以看出，在最终迭代 8 之后，学习的 PMF（底部，红色）与地面实况 PMF（底部，黑色）几乎相同。

我们的 AL 实验需要对 CG 电位的 MC 步长进行 $(1.13 \pm 0.04) \times 10^5$ 势能评估，并获得 $(2.04 \pm 0.23) \times 10^{-4}$ PMF 的正向 KLD（进行了 16 次实验）。我们进一步将 AL 工作流程与传统的 CG 方法进行了比较，在传统的 CG 方法中，首先从电位中采样（这里使用 MC），然后提取 PMF。由于 Müller-Brown 系统的 CG 空间仅是一维的，因此这是使用 MC 仿真⁶中的 CG 配置直方图完成的。我们进行了 1×10^6 步的 MC 模拟，与我们的 AL 实验相比， 1.02×10^{-2} PMF 的 KLD 明显更大。这是由于 MC 仿真的收敛性差，因为该仿真长度仅产生零到几个跃迁（SI 中的更多详细信息）。与 1×10^6 步骤的“全原子”MC 模拟相比，AL 工作流程使用更少的势能评估来更准确地学习 PMF，使用更少的 10 倍。

4.2 丙氨酸二肽

现在，我们考虑一个更复杂的场景，我们使用 CG 空间 $s = (\phi, \psi)^{\text{T}}$ 探索 22 原子分子丙氨酸二肽的构型空间（参见图 ?? 了解分子的可视化和二面角 ϕ 和 ψ 的定义）。我们使用与 ? 相同的完全内部坐标表示，其中使用 $3 \cdot 22 - 6 = 60$ 内部坐标（键距、角度和二面

⁶在高维重心空间中，通常使用力匹配或流动匹配来获得 PMF，如 Section ?? 中所述。

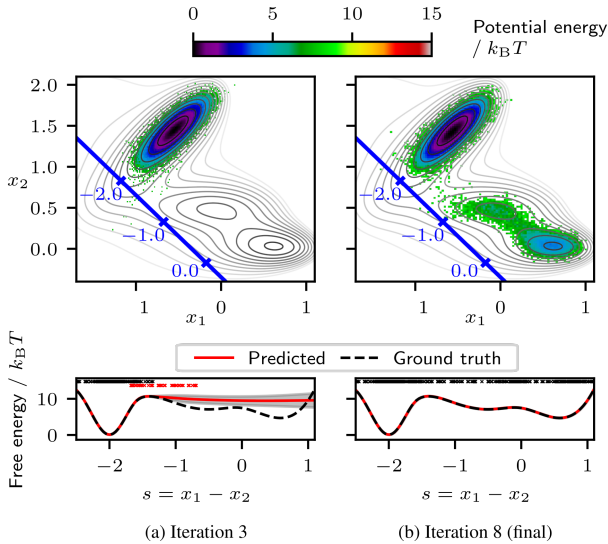


Figure 2: 应用于 Müller-Brown 系统的 AL 工作流程的两个示例性迭代的可视化。底部: PMF 及其标准偏差。先前 AL 迭代的训练点在 PMF 顶部标记为黑色“x”，当前 AL 迭代中添加的新高错误点标记为红色“x”。上图: PMF 级联采样和流动采样的反向映射势能 $\ln q_{S_{\perp}}(s_{\perp} | s; \theta) p^{\text{CG}}(s)$ 。蓝色轴表示 1D CG 坐标 s 。细粒度坐标 s_{\perp} 与 CG 坐标正交。请参阅 SI 中的图 ??，了解此实验所有迭代的可视化。

角) 来描述分子。这种表示服从势能函数的对称性，因为它对分子的平移和旋转是不变的。

条件归一化流参数化概率分布 $q_{x_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta)$ ，其中 x_{FG} 是剩余的 58 内部细粒度自由度。类似于 ??，我们使用由 12 个单调有理-二次样条耦合层构建的归一化流以残差网络为参数网络的 ? (详见 SI 部分 ??)。自由旋转键的二面角被视为圆坐标 ??。此外，使用每个周期变量 η 的周期表示 $(\cos \eta, \sin \eta)^{\top}$ 处理参数网络输入中的圆形坐标以及参数网络的周期性调节变量 ϕ 和 ψ 。在训练过程中，我们进一步过滤每个批次的手性，并且只对 L 型结构进行训练 ?。

图 ?? c-e 显示了应用于丙氨酸二肽的主动学习实验不同迭代的 PMF。数字 ?? b 显示了在 CG 空间中对 100×100 网格进行网格调节实验获得的 PMF。从视觉上可以看出，AL 最后一次迭代后得到的 PMF 和网格调节实验的 PMF 不仅与地面实况 PMF 相同 (图 ?? a)，但除此之外，还涵盖了在参考 MD 模拟中根本没有采样的区域。特别是在高能的过渡区域，例如，在 $\phi \approx 120^{\circ}$ ，我们获得的 PMF 图比地面实况 MD 数据集的 PMF 更加详细和完整，即使在 2.3×10^{10} 步之后，大部分高能区域也完全缺失。

为了定量比较我们的方法与以前方法的计算效率，我们分析了所有方法所需的步骤数。首先，Table ?? 包括 ? 中，使用 α 发散度与 $\alpha = 2$ 的退火重要性采

样 (Flow AIS Bootstrap) 直接训练能量归一化流，从丙氨酸二肽的构型空间中采样。这是目前唯一一篇成功学习丙氨酸二肽的玻尔兹曼分布的出版物，该文献使用没有模式坍塌的生成模型。此外，我们展示了两个 MD 模拟长度的测试数据集的单独 MD 模拟的 KLD。在 Table ?? 旁边，所有比较都在 Figure ?? 中进一步可视化。

与 Flow AIS Bootstrap ? 结果相比，我们的 AL 工作流程使用的势能评估减少了大约一个数量级，同时获得的 KLD 要小得多。网格调节实验显示了类似的结果，同时将最终的 Flow AIS Bootstrap KLD 的速度提高了近两个数量级。当运行 MD 模拟时，KLD 明显更高，即使使用 2-3 数量级的势能评估 (1×10^9) (另见图 ??)。如前所述，我们的方法在没有地面实况数据的区域也能生成 (准确的) PMF 图。这使得精确度增加的量化变得困难。因此，我们在固定精度 (KLD 值) 下量化了我们方法的加速: 在大约 9.1×10^8 个 MD 步骤 (参考) 后，达到 2.5×10^{-3} 的 KLD (Flow AIS Bootstrap)， 2×10^8 步骤中的 Flow AIS Bootstrap (4.5 加速)， 2.9×10^7 势能评估 + 2.8×10^7 CG MC 步骤 (15.9 加速)，并 4.2×10^6 电网调节步骤 (216.2 加速)。在这里，对于 AL 工作流程，我们慷慨地计算了一个 CG 步骤的成本等于一个全原子势能评估。我们在 Section ?? 中更详细地讨论了 CG 空间中的采样效率。我们假设我们的方法达到的精度高于可用的地面实况数据，使上述数字成为实际加速值的下限。

我们注意到，在我们在这里达到的精度下，报告的 KLD 不再是 PMF 精度增加的代表性指标，因为 (a) 它是对数的，因此 PMF 在高能区域的精度以负指数方式影响 KLD，以及 (b) 我们在 KLD 中没有任何良好的地面实况数据作为参考，特别是在那些高能量区域。这意味着我们无法定量测量我们的 PMF 是否比图 ?? a 中所示的 PMF 更准确，而对图 ?? e 和 ?? b 的目视检查清楚地表明，与 MD 衍生的地面实况相比，我们实现了显著改进的 PMF 图，而成本只是其中的一小部分。

5 讨论

全原子 MD 或由能量训练的归一化流动等方法难以正确描述分子系统的罕见过渡区域，因为它们玻尔兹曼分布中不经常采样。由于玻尔兹曼分布的条件采样，我们使用以 CG 坐标为条件的归一化流的方法规避了这个问题。这使得即使在非常高能量的区域也能正确描述 PMF。此外，与全原子模拟相比，使用所提出的 AL 工作流程，可以在 CG 空间的低维平滑 PMF 中更有效地探索构型空间。

我们需要强调的是，在我们的工作所涵盖的两个系统的低维 CG 空间中，人们可以简单地在网格上采样 CG 坐标，如表 ?? 所示。在更高维的 CG 空间中，其他对 CG 空间进行采样的方法而不是使用网格变得非常必要，例如，使用 Langevin 动力学或基于蒙特卡洛大都会的探索。正如 SI Section ?? 中详细讨论的那

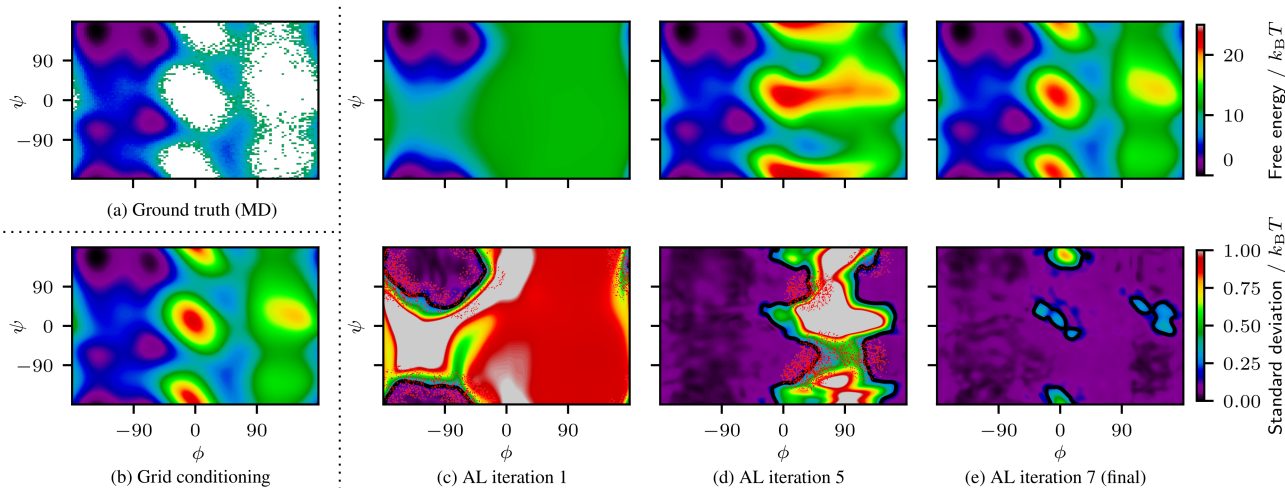


Figure 3: (a) MD 测试数据集中丙氨酸二肽的二面角 ϕ 和 ψ 的地面实况 PMF，步长为 $2.3e10$ 。(b) $2.4e7$ 步骤后电网调节实验的 PMF。(中-E) 丙氨酸二肽系统的三个示例性 AL 步骤。上图： ϕ 的 PMF 和 AL 迭代结束时的 ψ 。底部：PMF 的标准偏差。使用黑线绘制采样新点 ($0.2 k_B T$) 时标准差阈值的等值线。使用此迭代的 PMF 采样后新添加的点显示为红点。

Table 1: 丙氨酸二肽的实验结果。我们比较了不同方法的性能：Flow AIS Bootstrap⁷，两种不同长度的 MD 模拟、我们的主动学习工作流程和我们的网格调节实验 - 一次完全收敛，一次具有较少的 NO 评估。对于我们的实验，我们提供了 8 个实验的平均误差和标准误差。除了全原子势能评估外，AL 实验还需要 MC 步骤。

METHOD	POT. ENERGY EVALUATIONS	FORWARD KLD
FLOW AIS BOOTSTRAP	2×10^8	$(2.51 \pm 0.39) \times 10^{-3}$
MD	1×10^9	2.32×10^{-3}
MD	1×10^8	1.87×10^{-2}
AL (OURS)	$(3.35 \pm 0.10) \times 10^7$	$(9.29 \pm 0.24) \times 10^{-4}$
GRID COND. (OURS)	2.40×10^7	$(6.32 \pm 0.28) \times 10^{-4}$
GRID COND. (OURS)	4.85×10^6	$(1.68 \pm 0.13) \times 10^{-3}$

样，对于我们的丙氨酸二肽示例（其中隐含溶剂化能和力评估非常快），替代 PMF 模型可以比全原子水平更快地采样，因此效率更高。

未来，我们设想我们的方法将用于更复杂的系统和 CG 映射。这包括传统的 CG 映射，例如仅使用分子的骨架原子作为 CG 坐标，其中 Langevin 动力学可用于在 CG 空间中采样并找到新的高误差配置。虽然丙氨酸二肽的跃迁势垒相对较低，并且可以使用全原

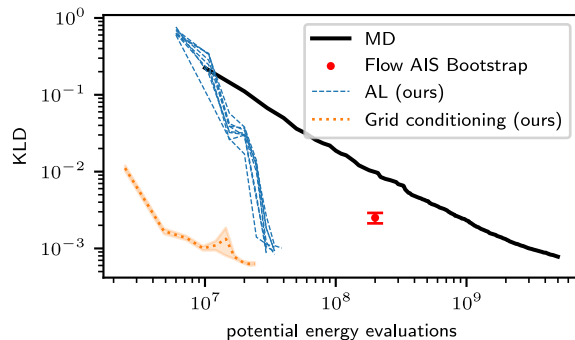


Figure 4: 丙氨酸二肽 PMF 的正向 KLD 作为势能评估次数的函数。对于网格调节和 Flow AIS Bootstrap，我们还显示了标准误差。

子 MD 进行充分采样，但将主动学习方法应用于具有较大能量势垒的系统将允许在相对低维的空间中有效地探索构型空间。当在全原子水平上使用密度泛函理论或其主动学习的 ML 替代物时，对低维 PMF 进行采样将比在全原子水平进行采样快得多。

此外，非常规的、非线性的 CG 映射，如蛋白质的回转半径或化学反应中的已知反应坐标，对于使用我们提出的方法对构型空间进行有效采样可能很有趣 - 无论是通过主动学习还是使用网格调节策略。这可以沿着感兴趣的集体变量生成准确的 PMF 曲线。[?] 已经展示了这个方向的初步结果，尽管缺少性能比较和

实现细节。如果全原子坐标不能以服从条件（回转半径就是这种情况）的方式直接重建，则需要引入一个额外的一致性损失项，以确保生成的构型 $\xi(x)$ 等于条件 s （参见⁷）。

为了将来将所展示的方法扩展到更大的系统，可以使用归一化流架构的一些最新进展^{???}，其中包括使用等变图神经网络的连续归一化流。摒弃这里使用的内部坐标表示，进一步允许在多个分子系统中使用一个条件归一化流。这将允许将预先训练的归一化流程和 CG 电位转移到新系统中，其中主动学习工作流程可用于在必要时进一步完善 CG 电位。

除了在主动学习工作流程中的应用外，即使在非主动学习场景（需要全面的全原子 MD 数据集）中，学习条件概率 $p(x_{FG} | s)$ 然后提取 PMF 的方法（参见第 ?? 节）在数据效率方面也可能比多尺度力匹配和流匹配更具优势。更多详细信息可以在 SI 部分中找到 ??。今后需要对这些方法进行系统比较。

6 结论

在这项工作中，我们展示了如何使用条件归一化流程来构建粗粒度模拟的主动学习工作流程。当用 22 原子分子丙氨酸二肽测试我们的方法时，我们证明了分子动力学模拟的加速速度约为 15.9 至 216.2，而目前最先进的方法的加速速度为 4.5⁷。与最先进的 ML 方法相比，我们使用大约一个数量级的势能评估获得了更高的准确性⁷。与执行全原子 MD 模拟以提取 PMF 的传统方法相比，我们实现了更高的精度，同时势能评估减少了两个数量级。

我们将我们的工作视为在分子系统的粗粒度空间中进行主动学习的潜力的首次证明。这是第一次，无需首先需要较长的全原子轨迹或受约束的 MD 模拟即可实现。我们的结果表明，如果能够构建一个包含分子系统主要模式的（潜在的非线性）低维 CG 空间，则条件归一化流可以有效地学习这种条件概率分布 - 如果 CG 空间是低维的，则可以均匀覆盖 CG 空间，或者使用探索性主动学习方法进行高维 CG 空间。我们相信，这将促进机器学习粗粒度潜力的效用和应用，并希望看到这方面的进一步发展。

endmcitethebibliography

References

- [1] J. Spiriti, H. Kamberaj and A. Van Der Vaart, *International Journal of Quantum Chemistry*, 2012, 112, 33–43.
- [2] J. Jin, A. J. Pak, A. E. P. Durumeric, T. D. Loose and G. A. Voth, *J. Chem. Theory Comput.*, 2022, 18, 5759–5791.
- [3] S. J. Marrink, L. Monticelli, M. N. Melo, R. Alessandri, D. P. Tieleman and P. C. T. Souza,

WIRES Computational Molecular Science, n/a, e1620.

- [4] A. Liwo, C. Czaplewski, A. K. Sieradzan, E. A. Lubecka, A. G. Lipska, Ł. Golon, A. Karczyńska, P. Krupa, M. A. Mozolewska, M. Makowski, R. Ganzynkiewicz, A. Giełdoń and M. Maciejczyk, *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 170, 73–122.
- [5] B. E. Husic, N. E. Charron, D. Lemm, J. Wang, A. Pérez, M. Majewski, A. Krämer, Y. Chen, S. Olsson, G. de Fabritiis, F. Noé and C. Clementi, *J Chem Phys*, 2020, 153, 194101.
- [6] S. Thaler, M. Stupp and J. Zavadlav, *Deep Coarse-grained Potentials via Relative Entropy Minimization*, 2022.
- [7] L. Zhang, J. Han, H. Wang, R. Car and W. E, *J. Chem. Phys.*, 2018, 149, 034101.
- [8] M. Majewski, A. Pérez, P. Thölke, S. Doerr, N. E. Charron, T. Giorgino, B. E. Husic, C. Clementi, F. Noé and G. De Fabritiis, *Machine Learning Coarse-Grained Potentials of Protein Thermodynamics*, 2022.
- [9] J. Wang, S. Olsson, C. Wehmeyer, A. Pérez, N. E. Charron, G. de Fabritiis, F. Noé and C. Clementi, *ACS Cent. Sci.*, 2019, 5, 755–767.
- [10] B. R. Duschatko, J. Vandermause, N. Molinari and B. Kozinsky, *npj Comput Mater*, 2024, 10, 1–12.
- [11] F. Noé, S. Olsson, J. Köhler and H. Wu, *Boltzmann Generators – Sampling Equilibrium States of Many-Body Systems with Deep Learning*, 2019.
- [12] A. H. Mahmoud, M. Masters, S. J. Lee and M. A. Lill, *J. Chem. Inf. Model.*, 2022, 62, 1602–1617.
- [13] L. I. Midgley, V. Stimper, J. Antorán, E. Mathieu, B. Schölkopf and J. M. Hernández-Lobato, *Thirty-Seventh Conference on Neural Information Processing Systems*, 2023.
- [14] L. I. Midgley, V. Stimper, G. N. C. Simm, B. Schölkopf and J. M. Hernández-Lobato, *The Eleventh International Conference on Learning Representations*, 2023.
- [15] L. Felardos, J. Hénin and G. Charpiat, *Designing Losses for Data-Free Training of Normalizing Flows on Boltzmann Distributions*, 2023.
- [16] L. Vaitl, K. A. Nicoli, S. Nakajima and P. Kessel, *Mach. Learn.: Sci. Technol.*, 2022, 3, 045006.

- J. Zhang, X. Lin, W. E and Y. Q. Gao, Machine-Learned Invertible Coarse Graining for Multiscale Molecular Modeling , 2023.
- L. Dinh, D. Krueger and Y. Bengio, NICE: Non-linear Independent Components Estimation , 2015.
- B. Jing, G. Corso, J. Chang, R. Barzilay and T. Jaakkola, Torsional Diffusion for Molecular Conformer Generation , 2023.
- W. Yang, C. Templeton, D. Rosenberger, A. Bittracher, F. Nüske, F. Noé and C. Clementi, ACS Cent. Sci. , 2023.
- W. G. Noid, J.-W. Chu, G. S. Ayton, V. Krishna, S. Izvekov, G. A. Voth, A. Das and H. C. Andersen, J. Chem. Phys. , 2008, 128 , 244114.
- E. Kalligiannaki, V. Harmandaris, M. A. Katsoulakis and P. Plecháč, The Journal of Chemical Physics , 2015, 143 , 084105.
- S. Izvekov and G. A. Voth, J. Phys. Chem. B , 2005, 109 , 2469–2473.
- J. Köhler, Y. Chen, A. Krämer, C. Clementi and F. Noé, Flow-Matching – Efficient Coarse-Graining of Molecular Dynamics without Forces , 2022.
- K. Müller and L. D. Brown, Theoret. Chim. Acta , 1979, 53 , 75–93.
- C. Durkan, A. Bekasov, I. Murray and G. Papamakarios, Neural Spline Flows , 2019.
- D. J. Rezende, G. Papamakarios, S. Racanière, M. S. Albergo, G. Kanwar, P. E. Shanahan and K. Cranmer, Normalizing Flows on Tori and Spheres , 2020.
- J. Köhler, L. Klein and F. Noé, Proceedings of the 37th International Conference on Machine Learning, 2020, pp. 5361–5370.
- V. G. Satorras, E. Hoogeboom and M. Welling, E(n) Equivariant Graph Neural Networks , 2022.
- D. P. Kingma and J. Ba, Adam: A Method for Stochastic Optimization , 2017.
- D.A. Case, H.M. Aktulga, K. Belfon, I.Y. Ben-Shalom, J.T. Berryman, S.R. Brozell, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, V.W.D. Cruzeiro, T.A. Darden, N. Forouzes, G. Giambasu, T. Giese, M.K. Gilson, H. Gohlke, A.W. Goetz, J. Harris, S. Izadi, S.A. Izmailov, K. Kasavajhala, M.C. Kaymak, E. King, A. Kovalenko, T. Kurtzman, T.S. Lee, P. Li, C. Lin, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, M. Machado, V. Man, M. Manathunga, K.M. Merz, Y. Miao, O. Mikhailovskii, G. Monard, H. Nguyen, K.A. O’Hearn, A. Onufriev, F. Pan, S. Pantano, R. Qi, A. Rahnamoun, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, S. Schott-Verdugo, A. Shajan, J. Shen, C.L. Simmerling, N.R. Skrynnikov, J. Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, J. Wang, H. Wei, X. Wu, Y. Wu, Y. Xiong, Y. Xue, D.M. York, S. Zhao, Q. Zhu and P.A. Kollman, Amber 2023 , University of California, San Francisco.
- P. Eastman, J. Swails, J. D. Chodera, R. T. McGibbon, Y. Zhao, K. A. Beauchamp, L.-P. Wang, A. C. Simmonett, M. P. Harrigan, C. D. Stern, R. P. Wiewiora, B. R. Brooks and V. S. Pande, PLOS Computational Biology , 2017, 13 , e1005659.
- V. Stimper, L. I. Midgley, G. N. C. Simm, B. Schölkopf and J. M. Hernández-Lobato, Alanine Dipeptide in an Implicit Solvent at 300K , 2022.
- V. Stimper, D. Liu, A. Campbell, V. Berenz, L. Ryll, B. Schölkopf and J. M. Hernández-Lobato, JOSS , 2023, 8 , 5361.
- E. Koblents and J. Míguez, Stat Comput , 2015, 25 , 407–425.
- M. Dibak, L. Klein, A. Krämer and F. Noé, Phys. Rev. Res. , 2022, 4 , L042005.

A 附录

A.1 获得平均力的势能

在这里，我们推导出用于训练 PMF 模型的正文的方程 ??。

我们从平均力势的定义开始：

$$U_{\text{pmf}}(s) = -k_{\text{B}}T \ln \left[\int_x \exp(-\beta E(x)) \delta(s - \xi(x)) \, dx \right] + C_0 \quad (15)$$

$$\stackrel{C_0=0}{=} -k_{\text{B}}T \ln \left[\int_x Z \cdot p_X(x) \delta(s - \xi(x)) \, dx \right] \quad (16)$$

$$= -k_{\text{B}}T \ln \left[\int_x \frac{q_{X_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta)}{q_{X_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta)} p_X(x) \, dx \right] + C_1 \quad (17)$$

$$\stackrel{C_1=0}{=} -k_{\text{B}}T \ln \left[\int_z q_Z(z) \frac{1}{q_{X_{\text{FG}}}(g(z; s; \theta) | s; \theta)} p_{X_{\text{int}}}([g(z; s; \theta), s]) \, dz \right] \quad (18)$$

$$= -k_{\text{B}}T \ln \mathbb{E}_{z \sim q_Z} \left[\underbrace{\frac{p_{X_{\text{int}}}([g(z; s; \theta), s])}{q_{X_{\text{FG}}}(g(z; s; \theta) | s; \theta)}}_{\equiv G_1(s, z)} \right] \quad (19)$$

在这里， $p_{X_{\text{int}}}(x_{\text{int}}) \sim \exp\left(-\frac{E(x_{\text{int}})}{k_{\text{B}}T}\right) |\det J_{x_{\text{int}} \rightarrow x}|$ 。

如果条件归一化流的分布与目标玻尔兹曼分布充分重叠，则该期望值可用于获得准确的 PMF 值，以训练 PMF 集成。

A.1.1 替代配方

在这里，我们描述了方程 ?? 的替代方法，即从条件归一化流中获得 PMF。同样，我们从 PMF 的定义开始：

$$U_{\text{pmf}}(s) = -k_{\text{B}}T \ln \left[\underbrace{\int_x \exp(-\beta E(x)) \delta(s - \xi(x)) \, dx}_{\equiv Z(s)} \right] + C \stackrel{C=0}{=} -k_{\text{B}}T \ln Z(s) \quad (20)$$

$$= \int_x \underbrace{\delta(s - \xi(x)) \frac{\exp(-\beta E(x))}{Z(s)}}_{p(x|s)} E(x) \, dx + k_{\text{B}}T \int_x \underbrace{\delta(s - \xi(x)) \frac{\exp(-\beta E(x))}{Z(s)}}_{p(x|s)} \ln \left[\underbrace{\frac{\exp(-\beta E(x))}{Z(s)}}_{p(x|s)} \right] \, dx \quad (21)$$

$$= \int_x p(x | s) E(x) \, dx + k_{\text{B}}T \int_x p(x | s) \ln p(x | s) \, dx \quad (22)$$

$$= \int_{x_{\text{int}}} p(x_{\text{int}} | s) E(x_{\text{int}}) \, dx_{\text{int}} + k_{\text{B}}T \int_{x_{\text{int}}} p(x_{\text{int}} | s) \ln p(x_{\text{int}} | s) \, dx_{\text{int}} \quad (23)$$

$$= \int_z q_Z(z) E(x(\underbrace{[g(z; s; \theta), s]}_{x_{\text{int}}})) \, dz + k_{\text{B}}T \int_z q_Z(z) \ln [q_{X_{\text{FG}}}(g(z; s; \theta) | s; \theta) \cdot |\det J_{x \rightarrow x_{\text{int}}}|] \, dz \quad (24)$$

$$= \mathbb{E}_{z \sim q_Z} \left[\underbrace{E(x(\underbrace{[g(z; s; \theta), s]}_{x_{\text{int}}})) + k_{\text{B}}T \ln [q_{X_{\text{FG}}}(g(z; s; \theta) | s; \theta) \cdot |\det J_{x \rightarrow x_{\text{int}}}|]}_{\equiv G_2(s, z)} \right] \quad (25)$$

此公式与 ? 使用的公式相同。与方程式相同 ?? , 它允许我们估计 CG 配置的 PMF $U_{\text{pmf}}(s)$ 使用条件规范化流 $q_{X_{\text{FG}}}(x_{\text{FG}} | s; \theta)$. 在实践中, 我们发现这个替代公式不如直接使用方程 ?? 有效。但是, 将来需要对不同的方法进行进一步的比较。

A.1.2 替代损失

在这里, 我们表明, 也可以在不显式评估公式 ?? 或公式 ?? 中的期望值的情况下获得 PMF。当使用均方误差损失时, 我们可以证明即使没有沿 z 收缩, 我们也将获得正确的 PMF。这类似于我们如何使用均方误差替代损失来估计多尺度力匹配中平均力的期望值。这种方法既可以应用于公式 ?? 中的期望值, 也可以应用于公式中的替代版本 ?? .

一般来说, 我们希望获得以下期望值:

$$H_i(s) = \mathbb{E}_{z \sim q_z} G_i(s, z) \quad (26)$$

然后, $U_{\text{pmf}}(s) = -k_B T \ln H_1(s)$ 版本 1, $U_{\text{pmf}}(s) = H_2(s)$ 替代版本 2。

我们可以制定一个代理损失来训练一个模型 $H(s; W)$, 参数 W 以匹配期望值:

$$\chi(W) = \langle [G_i(s, z) - H(s; W)]^2 \rangle_{s, z} \quad (27)$$

$$= \langle [G_i(s, z) - \langle G_i(s, z) \rangle_z + \langle G_i(s, z) \rangle_z - H(s; W)]^2 \rangle_{s, z} \quad (28)$$

$$= \underbrace{\langle [G_i(s, z) - \langle G_i(s, z) \rangle_z]^2 \rangle_{s, z}}_{\equiv \chi_{\text{Noise}}} + \underbrace{\langle [\langle G_i(s, z) \rangle_z - H(s; W)]^2 \rangle_{s, z}}_{\equiv \chi_{\text{Expectation}}} \quad (29)$$

$$+ \underbrace{2 \langle (G_i(s, z) - \langle G_i(s, z) \rangle_z) (\langle G_i(s, z) \rangle_z - H(s; W)) \rangle_{s, z}}_{\equiv \chi_{\text{Mixed}}} \quad (30)$$

可以看出, 替代损耗 χ 可以分解为三部分: 首先, 有一个噪声项 χ_{Noise} , 它与自由能模型参数无关 W 。这相当于我们在多尺度力匹配物镜[?] 中发现的噪声项。此外, 还有我们的主要目标 $\chi_{\text{Expectation}}$ 。这是我们实际需要的损失项, 因为它与期望值 $\langle G_i(s, z) \rangle_z H(s; W)$ 匹配。

我们现在必须证明混合项 χ_{mixed} 为零, 这是可能的, 因为 z 的分布与 s 无关:

$$\frac{\chi_{\text{mixed}}}{2} = \langle \langle G_i(s, z) \langle G_i(s, z) \rangle_z \rangle_s \rangle - \langle \langle \langle G_i(s, z) \rangle_z \langle G_i(s, z) \rangle_z \rangle_s \rangle \quad (31)$$

$$- \langle \langle G_i(s, z) H(s; W) \rangle_z \rangle_s + \langle \langle \langle G_i(s, z) \rangle_z H(s; W) \rangle_z \rangle_s \quad (32)$$

$$= 0 \quad (33)$$

正如人们所看到的, 即使没有明确地与 z 签订合同, 我们也可以获得 PMF。在实践中, 我们发现如果可能的话, 仍然应该进行收缩, 因为它可以显著降低噪音并使训练更容易。但是, 在不想多次评估流程中相同 CG 配置的情况下, 仍然可以使用均方误差来获得正确的 PMF。

A.2 可逆神经网络: 耦合层

如正文所述, 归一化流程需要一个可逆函数逼近器 (可逆神经网络, INN), 它可以由耦合层堆栈来构造。在这里, 输入 $x_{1:D}$ 的维度分为两部分, $x_{1:d}$ 和 $x_{d+1:D}$ 。第一部分以第二部分为条件进行元素变换, 而第二部分保持不变[?] :

$$x'_{1:d} = B(x_{1:d}; x_{d+1:D}), \quad (34)$$

$$x'_{d+1:D} = x_{d+1:D}. \quad (35)$$

如果 B 是可逆的 (单调的), 并且由于 $x_{d+1:D}$ 是不变的, 因此在向前和向后转换时会给出, 这会产生一个可逆的架构。这种耦合变换的雅可比矩阵是下三角形的, 因此可以使用雅可比矩阵的对角线元素有效地计算雅可比行列式[?]。

A.3 与多尺度力匹配和流量匹配的比较

除了主动学习工作流程之外，我们还想简要讨论此处描述的方法在非主动学习场景中训练 PMF 模型的可能应用，其中存在来自 MD 轨迹的训练数据。在这里，我们学习 $p(x_{\text{FG}} | s)$ 然后提取 PMF 的方法（参见第 ?? 节）与多尺度力匹配和流动匹配相比具有潜在优势。

多尺度力匹配需要大量的训练数据，因为需要充分覆盖过渡区域才能获得良好的梯度估计。如果不是这种情况，则 PMF 表面上明显的最小值在能量上出现偏差。流匹配通过不仅处理梯度信息来缓解此问题。 $p^{\text{CG}}(s)$ 是直接的（或间接的，在师生培训的情况下）[?] 从 CG 空间中训练数据的分布中学习。然而，这需要一个收敛良好的 MD 轨迹，其中不同的最小值被正确占据。否则，流程将学习这个错误的职业。

在我们这里描述的方法中，解决了多尺度力匹配和流动匹配的缺点。通过从训练数据中学习 $p(x_{\text{FG}} | s)$ ，人们不仅仅依赖于梯度信息。此外，由于 $p^{\text{CG}}(s)$ 不是直接从数据集中不同最小值的占用中获得的，因此这些占用不必在轨迹中完全收敛。我们只需要在感兴趣的区域（应该估计 PMF 的地方）有足够的训练数据来学习 $p(x_{\text{FG}} | s)$ 。通过这种方式，我们可以在非主动学习场景中使用我们的方法，其中存在 MD 轨迹形式的训练数据。更仔细地调查和比较不同方法之间的数据效率和准确性不是这项工作的重点，应该在未来的工作中进行调查。

A.4 Müller-Brown 电位

A.4.1 势能

Müller-Brown 电位由以下公式定义[?]（可视化见图 ??）：

$$E_{\text{MB}}(x_1, x_2) = \sum_{i=1}^4 A_i \exp \left[a_i (x_1 - \bar{x}_i)^2 + \right. \quad (36)$$

$$\left. b_i (x_1 - \bar{x}_i) (x_2 - \bar{y}_i) + c_i (x_2 - \bar{y}_i)^2 \right] \quad (37)$$

$$\text{with } A = (-200, -100, -170, 15); \quad a = (-1, -1, -6.5, 0.7) \quad (38)$$

$$b = (0, 0, 11, 0.6); \quad c = (-10, -10, -6.5, 0.7) \quad (39)$$

$$\bar{x} = \text{I}(1, 0, -0.5, -1); \quad \bar{y} = (0, 0.5, 1.5, 1). \quad (40)$$

我们使用 $\beta = \frac{1}{k_{\text{B}}T} = 0.1$ 来评估 PMF 并运行 AL 工作流程的 MC 采样。

由于 Müller-Brown 势位仅为二维，因此可以使用方程 ?? 的数值积分来简单地获得 CG 坐标 $s_{\perp} = x_1 - x_2$ 的真值 PMF。使用此地面实况 PMF，第 ?? 节中报告的正向 KLD 值已在以下范围内计算 $s \in [-2.5, 1.1]$ 使用 100 个点的网格。

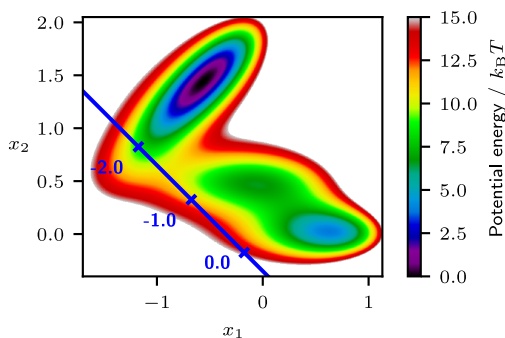


Figure 5: Müller-Brown 潜力。蓝色轴表示 1D CG 坐标 s 。细粒度坐标 s_{\perp} 与 CG 坐标正交。

A.4.2 启动数据集

为了形成 Müller-Brown 系统的初始起始数据集，我们使用一个简短的 MC 模拟，从电位的最小值开始 ($x_1 = -0.25$, $x_2 = 1.5$)。我们执行 500 个 MC 步骤，并采用尺度 0.2 的高斯建议分布。我们使用从此 MC 数据集中随机选择的 100 个唯一位置作为 AL 工作流程的起始数据集。

A.4.3 建筑

归一化流量 如正文所述，我们将以下一维变换与 Müller-Brown 系统的潜在分布 $z \sim \mathcal{N}(0, 1)$ 一起使用：

$$s_{\perp} = z \cdot \text{NN}_{\text{scale}}(s) + \text{NN}_{\text{mean}}(s) \quad (41)$$

子网 NN_{scale} 和 NN_{mean} 是完全连接的神经网络，具有层维度 $[1, 64, 64, 1]$ 和 sigmoid 隐藏层激活函数。我们使用基于 AL 工作流的起始数据集的标准定标器 $s' = \frac{s-\bar{s}}{\sigma_s}$ 来输入两个神经网络。

PMF (PMF) 为了预测 PMF 及其标准差，我们使用了 10 个全连接神经网络的集合，这些神经网络具有层维度 $[1, 64, 64, 1]$ 和 sigmoid 隐藏层激活函数。我们使用标准定标器 $s' = \frac{s-\bar{s}}{\sigma_s}$ 根据相应 AL 迭代的当前数据集计算得出。

为了提高集成多样性，我们使用平均值为 0 的高斯和标准差 ν 初始化集成中每个模型的权重和偏差。 ν 在集成中每个模型的 $[0.1, 3.0]$ 范围内均匀采样。

A.4.4 超参数

归一化流量 我们使用 Adam 优化器[?] 来训练归一化流。

在起始数据集上通过示例进行训练时，我们使用 16 的批处理大小和 5×10^{-4} 的学习率。

当通过能量训练流时，我们使用批大小为 8 的批处理大小和学习率为 5×10^{-3} 。我们进一步裁剪高于梯度范数 20 的梯度。第一次 AL 迭代按能量训练 12 个 epoch，所有后续迭代都使用 7 个 epoch。

PMF (PMF) 为了训练 PMF 集成，我们使用 Adam 优化器，学习率为 0.001，批量大小为 5。训练针对 1000 时期进行。

我们使用 bagging 策略来选择集成中每个模型的训练数据。

蒙特卡罗采样 我们在 CG 空间中执行蒙特卡罗采样，以找到新的高误差配置。我们使用尺度 0.1 的高斯提案分布和 $0.4 k_B T$ 的误差阈值。

在每次 AL 迭代中，我们使用 50 MC 轨迹并行搜索 1 高误差点。轨迹的最小长度为 10 步，在此之前我们不接受高误差配置。第一次 AL 迭代的轨迹从电位的全局最小值开始。后续迭代的所有轨迹都从前一次迭代的高错误配置开始。随后，使用 MC 采样的每个高误差点都会以均匀分布的宽度 1.0 进行展宽。

通过这种方式，我们为每个高误差配置采样 65 点，从而在每次 AL 迭代中 $1 \cdot 65 = 65$ 添加 CG 配置。由于每个 CG 配置在数据集中都有 30 个副本（请参阅 Section ??），因此会产生 1950 新点。随后，80% 用于在下次迭代中按能量进行训练，并 20% 用于计算测试损失。

如果任何轨迹达到 30000 步的长度，我们将停止主动学习工作流程。报告的 MC 步骤总数不包括由于达到最大指定长度而终止工作流的最终固定长度 MC 探索的步骤。

A.5 丙氨酸二肽

A.5.1 力场和地面实况模拟

我们使用带有 OBC GB/SA 的力场 AMBER ff96 进行隐式溶剂化[?] 用于归一化流训练期间的地面实况模拟和势能评估。使用 OpenMM 8.0.0 和参考平台进行能量评估和模拟[?]。所有模拟均在温度 300 K 下进行，包括迭代能量最小化（梯度下降），然后从获得的最小能量配置开始模拟。

作为地面实况测试数据集，我们使用了 ? 和 ?，这是使用副本交换 MD 模拟生成的，总共进行了 2.3×10^{10} 势能和力评估。该数据集用于计算 100×100 网格上 PMF 的前向 KLD（参见表中的 KLD 值 ??）。

除了这个测试数据集之外，我们还创建了一个额外的长度的 MD 轨迹 5 μ s 使用时间步长 1 fs (5×10^9 势能和力评估) 创建表 ?? 中的 MD 条目和图中的可视化 ??。

A.5.2 坐标变换

我们使用具有 $3 \cdot 22 - 6 = 60$ 内部坐标（键距、角度和二面角）的完全内部坐标表示。使用梯度下降获得的最小能量参考结构对内部坐标进行平移。此外，我们使用固定参数对内部坐标的尺度进行归一化，0.005 nm 键长为 rad，键角为 0.15 rad，二面角为 0.2 rad。圆形周期坐标（具有自由旋转二面角的坐标）未缩放。此内部坐标表示与 ϕ 使用的表示相同。

A.5.3 启动数据集

为了形成起始数据集，我们使用 50 ps 的短 MD 轨迹（50 000 势能评估）。此轨迹的每 10 帧用于起始数据集。

A.5.4 建筑

归一化流量 我们的架构与 ϕ ，它基于 normflows python 包[?] 构建。我们使用由 12 个单调有理-二次样条耦合层构建的归一化流[?]。单调有理-二次样条耦合层使用 K 箱中的单调递增有理-二次函数将区间 $[-B, B]$ 映射到 $[-B, B]$ 。

我们使用 $K = 8$ 箱，并在 $[-\pi, \pi]^2$ 范围内处理具有周期边界的自由旋转的二面角。对于这些，使用均匀的潜伏分布 $[-\pi, \pi]$ 。非周期坐标使用 $B = 5$ 、范围 $[-B, B]$ 之外的恒等映射和标准高斯潜在分布。

我们将两个连续的耦合层分组，以使用相反的掩码来定义身份和变换特征。在这样一对耦合层之后，我们将随机移位 $\pi \cdot U(0.5, 1.5)$ ，随后在 $[-\pi, \pi]$ 中包裹到具有周期性边界的坐标上。

每个耦合层都使用残差网络作为样条变换的参数网络。详细的架构如图所示^{??}。圆坐标（包括 CG 变量 ϕ 和 ψ ）使用每个周期变量 η 的周期表示 $(\cos(\eta), \sin(\eta))^T$ 。

我们发现，当不对 ϕ 的拓扑结构进行建模时，网格调节实验的训练更稳定，并且会产生更好的结果，并且在流中显式 ψ ，这就是为什么我们删除了周期性调节表示，而只是在 ϕ 和 ψ 上调节网格调节实验的流动。

PMF (PMF) 为了预测 PMF 及其标准差，我们使用了 10 个全连接神经网络的集合，这些神经网络具有层维度 $[4, 256, 128, 32, 1]$ 和 sigmoid 隐藏层激活函数。由于 ϕ 和 ψ 是 2π -periodic，我们使用输入表示 $(\cos \phi, \sin \phi, \cos \psi, \sin \psi)^T$ 。

A.5.5 超参数

归一化流量

- 示例训练：使用 Adam 优化器执行初始示例训练，学习率为 1×10^{-4} ，50 个周期的批量大小为 256。
- 能量培训：
 - 如 Section ^{??} 中所述，我们发现从每个批次中删除一些最高损失值可显著提高训练稳定性。因此，我们删除了最高的 5 损耗值。
 - 主动学习实验
 - * 具有批量大小 64 的 Adam 优化器
 - * 每次迭代中训练 50 个 epoch
 - * 在初始迭代的前 15 个 epoch（直接在通过示例训练之后）和所有后续 AL 迭代的前 11 个 epoch 中，学习率从 0 到 1×10^{-5} 线性预热。
 - * 在初始迭代的前 15 个周期（直接在通过示例训练之后）和第一个周期中具有值 100 的梯度范数裁剪 11 所有后续迭代的纪元。然后，使用值为 1000 的梯度范数裁剪。
 - 电网调节实验
 - * CG 网格点 (100x100) 的 80 个% 用于训练，20 个% 用于测试。
 - * 具有批量大小 64 的 Adam 优化器
 - * 总共 100 个时期的培训
 - * 在前 30 个时期，学习率从 0 年到 1×10^{-4} 年呈线性升温。
 - * 前 30 个时期的值为 100 的梯度范数裁剪，然后是 1000

PMF (PMF) 为了训练 PMF 集成, 我们使用 Adam 优化器, 学习率为 5×10^{-4} , 批量大小为 256。训练执行 1500 个时期。由于从流动中采样时可能存在原子冲突和数值不稳定^{??}, 在评估每个 CG 构型 s 的方程^{??} 时, 我们将期望值中 30 值的最高 3 裁剪为集合中的最小值。根据经验, 我们发现这种方法产生了非常准确的 PMF 值。

集成中的每个模型都会收到 80% AL 数据集中的当前训练数据进行训练, 其余 20% 用于测试。

蒙特卡罗采样 我们在 CG 空间中执行蒙特卡罗采样, 以找到新的高误差配置。我们使用尺度 0.1 的高斯提案分布和 $0.2 k_B T$ 的误差阈值。

在每次 AL 迭代中, 我们使用 200 MC 轨迹并行搜索 30 高误差点。我们使用在上一次 AL 迭代中发现的高误差点作为这些轨迹的起始配置 (第一次 AL 迭代的轨迹从全局最小值开始)。为了获得更均匀的 CG 空间覆盖, 我们首先从这些 30 配置中随机选择一个样本, 然后迭代选择到所有已选择点的欧几里得距离最大的点 - 直到我们总共采样了 15 点。

这些点中的每一个随后都会在半径为 0.6 rad 的圆圈中以均匀分布的方式展开。通过这种方式, 我们采样每个高错误配置 200 点, 在每次迭代中产生 $200 \cdot 15 = 3000$ 加分。由于每个 CG 配置在数据集中都有 30 个副本 (参见 Section ??), 因此会产生 90000 新点。80% 随后用于在下次迭代中按能量进行训练, 20% 用于计算测试损失。

如果任何轨迹达到 500000 步的长度, 我们将停止主动学习工作流程。报告的 MC 步骤总数不包括由于达到最大指定长度而终止工作流的最终固定长度 MC 探索的步骤。

此外, 如果在给定迭代中从测试数据集到学习的 PMF 的前向 KLD 小于 1×10^{-3} , 我们将停止主动学习 workflow。将来将所提出的方法应用于没有地面实况数据集的系统时, 将不得不完全依赖最大长度或其他更复杂的停止标准。

A.5.6 训练稳定性

如 Section ?? 中所述, 我们发现对于丙氨酸二肽, 从每批 64 个样品中去除 5 个最高损失值比能量正则化产生更稳定的实验。虽然这在大多数时候都能产生稳定的 AL 工作流程, 但在大约八分之一的 AL 实验中观察到小伪影 (见图 ??)。这些伪影以垂直线的形式出现, 大多数但并非总是在 $\phi \approx 40^\circ$ 。我们发现, 优化训练超参数以获得更稳定的实验有助于解决问题, 但在多次重复实验时并不能完全消除它。因此, 我们在丙氨酸二肽系统中用不同的随机种子共进行了 8 次 AL 实验, 以获得可靠的性能指标, 见表 ??。

在网格调节实验中, 我们观察到某些超参数选择的伪影相似, 但所提出的超参数不会出现伪影。

由于通常与这种伪影同时发生的 R 手性 (被过滤) 采样分子的数量会达到峰值, 因此我们怀疑伪影的出现是由于手性过滤的硬截止。这是所选 CG 映射的效果, 对于给定的 $\phi - \psi$ 配置, 它具有模糊的手性。如果以这样一种方式构造内部坐标表示, 即只能对 L-手性结构进行采样 (结合限制流动[?] 中相应自由度的采样范围), 则所描述的效应在未来应该是可以避免的。

A.5.7 性能分析

在这里, 我们比较了 AL 实验中 MC 模拟的性能与使用 OpenMM 运行全原子 MD 的性能。为此, 我们比较了图 ?? 中的评估次数与时间。正如人们所看到的, 需要超过 500 个 CPU 内核才能匹配 GPU 上 PMF 的采样速度——考虑到一个内核并行执行足够的轨迹。

正如正文中已经讨论过的, 在这个低维的 2D CG 空间中, 运行 AL 并不是绝对必要的, 因为人们可以简单地像在网格调节实验中所做的那样均匀地覆盖它。此外, OpenMM 中丙氨酸二肽的隐式溶剂模拟已经非常快, 导致仅评估一次 PMF 时执行时间相似。虽然在实践中, 与 MD 相比, GPU 并行化的性质仍然允许更快地对 PMF 进行采样, 但在进行评估需要更长时间的全原子系统时, 可以预期会有更大的差异。

在极端情况下, 使用更昂贵的方法, 例如在全原子侧进行密度泛函理论 (DFT) 计算, 对 CG 代理项进行采样将快许多数量级。当然, 也可以用全原子 ML 替代物代替 DFT, 并在全原子方面应用主动学习。但是, 在这种情况下, CG PMF 将具有更低的维度, 需要更少的内存, 并且具有更短的执行时间。此外, CG PMF 通常比全原子能量表面更光滑, 因此在运行时可以[?] 更大的时间步长, 例如 Langevin 动力学。

A.6 硬件资源

所有实验均在 NVIDIA A100 40 GB GPU 上进行。对于丙氨酸二肽的实验, 我们使用 18 个工人并行计算了真值 OpenMM 系统的能量和梯度。

不同实验的训练时间大致如下:

- Müller-Brown AL: 35 min
- 丙氨酸二肽 AL: 36 h
- 丙氨酸二肽网格调节: 18 h

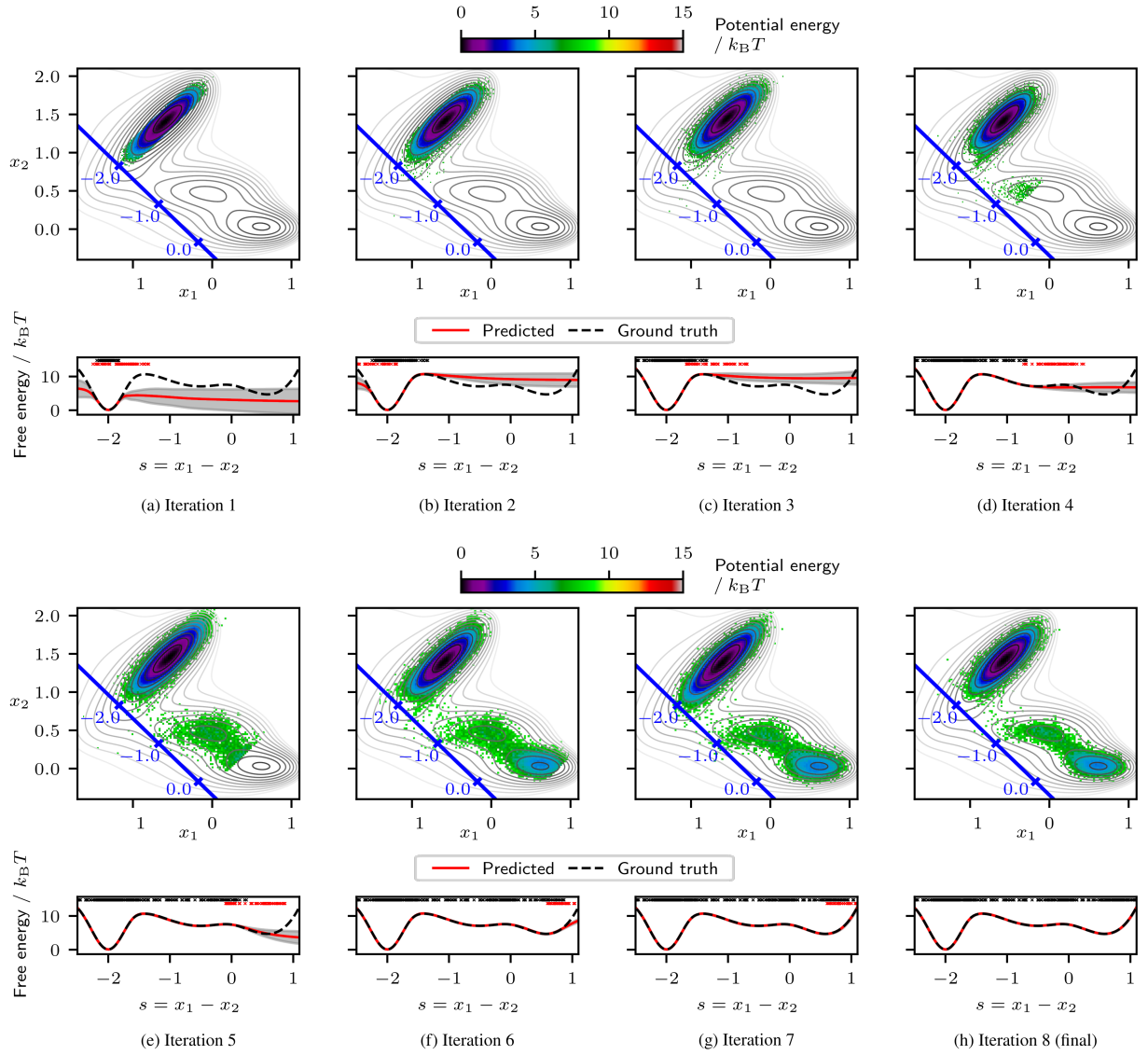


Figure 6: 应用于 Müller-Brown 系统的 AL 工作流程的所有迭代的可视化。底部: PMF 及其标准偏差。先前 AL 迭代的训练点在 PMF 顶部标记为黑色“x”, 当前 AL 迭代中添加的新高错误点标记为红色“x”。上图: PMF 级联采样和流动采样的反向映射势能 $\ln q_{S_{\perp}}(s_{\perp} | s; \theta) p^{\text{CG}}(s)$ 。

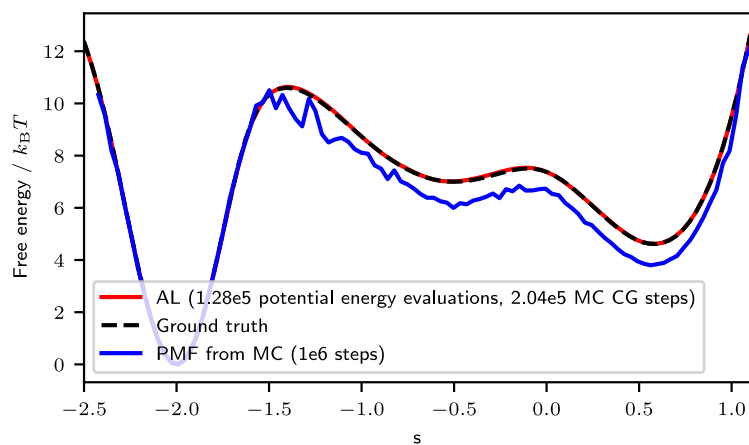


Figure 7: 使用 AL 实验获得的 PMF ?? (红色), 通过数值积分 (真值, 黑色), 以及来自具有 1×10^6 步的“全原子”MC 模拟 (蓝色)。来自“全原子”MC 仿真的 PMF 明显存在偏差, 而 AL 工作流程则产生了近乎完美的 PMF 估计值。

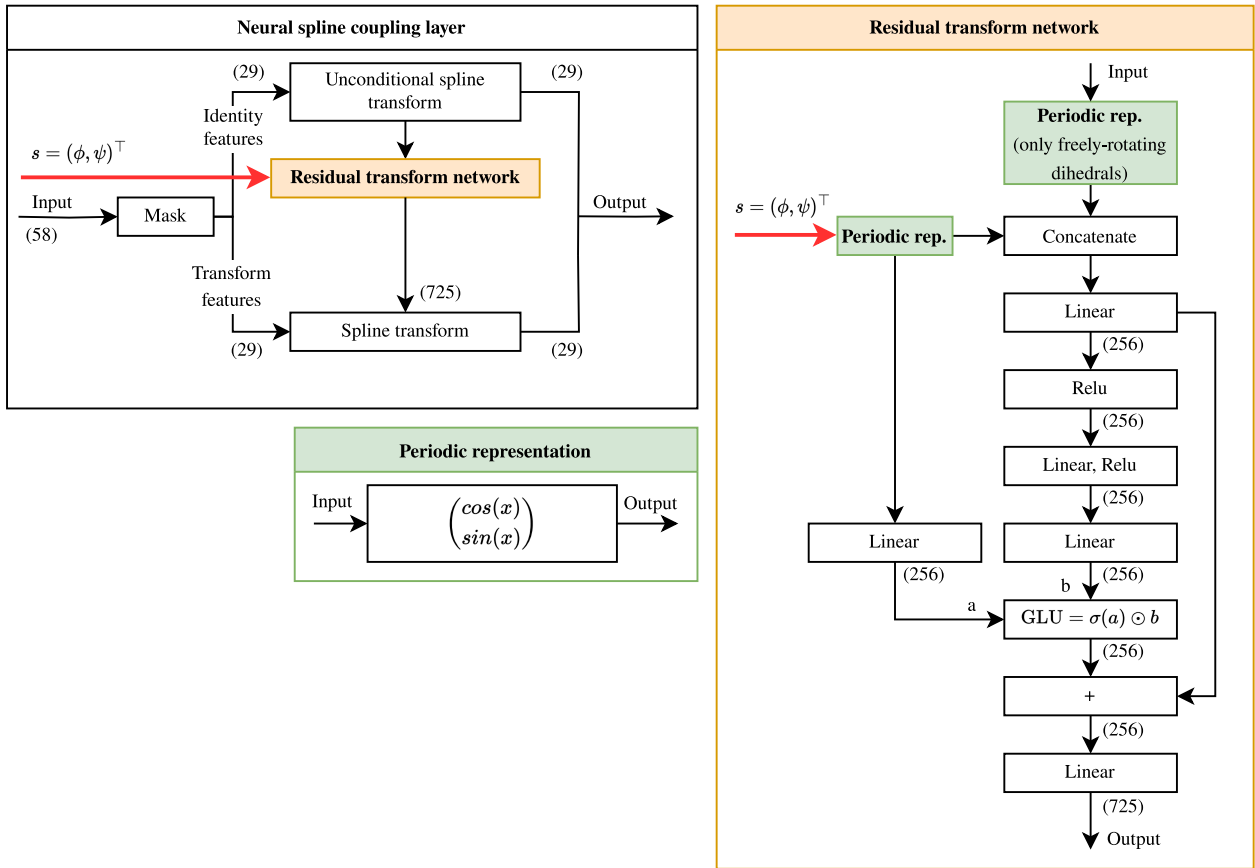


Figure 8: 用于丙氨酸二肽的神经样条偶联层的结构。每个耦合层的输入被分成两部分，其中恒等部分用于使用残差网络（橙色）计算变换部分的样条变换参数。所示架构与？中的架构非常相似。

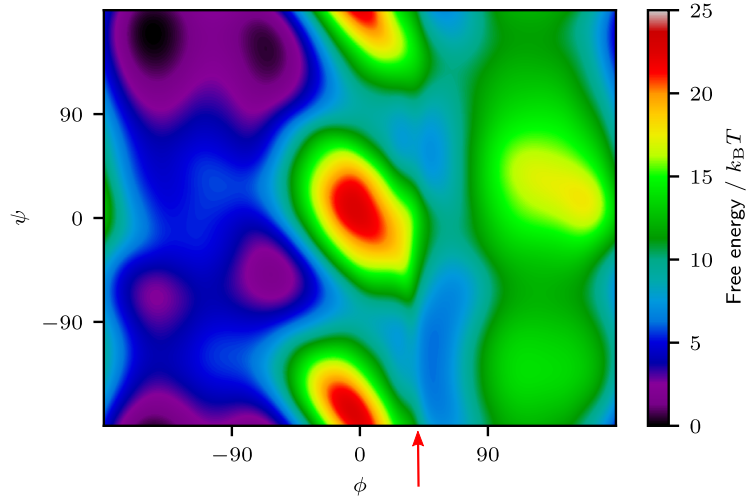


Figure 9: 在应用于丙氨酸二肽的主动学习工作流程期间出现在 PMF 中的小伪影 ($\phi \approx 40^\circ$ 处的垂直线)。

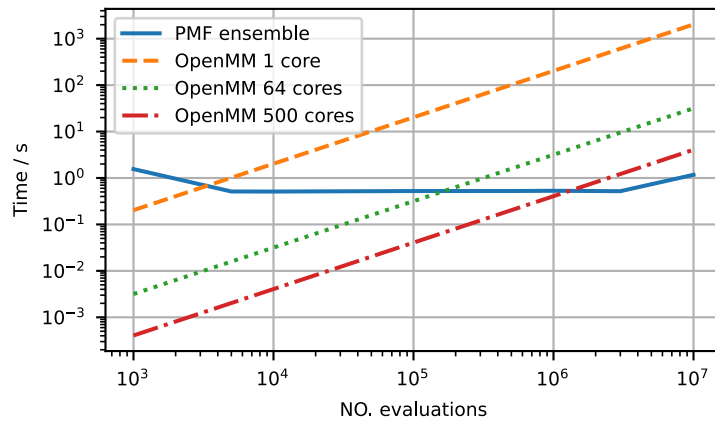


Figure 10: 基准测试，用于比较在 GPU 上使用 OpenMM 在 GPU 上评估 PMF 集成的时间以及在 CPU 内核上使用的目标势能和力。OpenMM 时间是在 Intel Xeon Platinum 8368 的单核上使用性能优化的 OpenMM CPU 平台评估的。基于这个时间，我们计算了更高核心数的时间，假设完美扩展。PMF 集成是在单个 NVIDIA A100 40 GB GPU 上评估的。

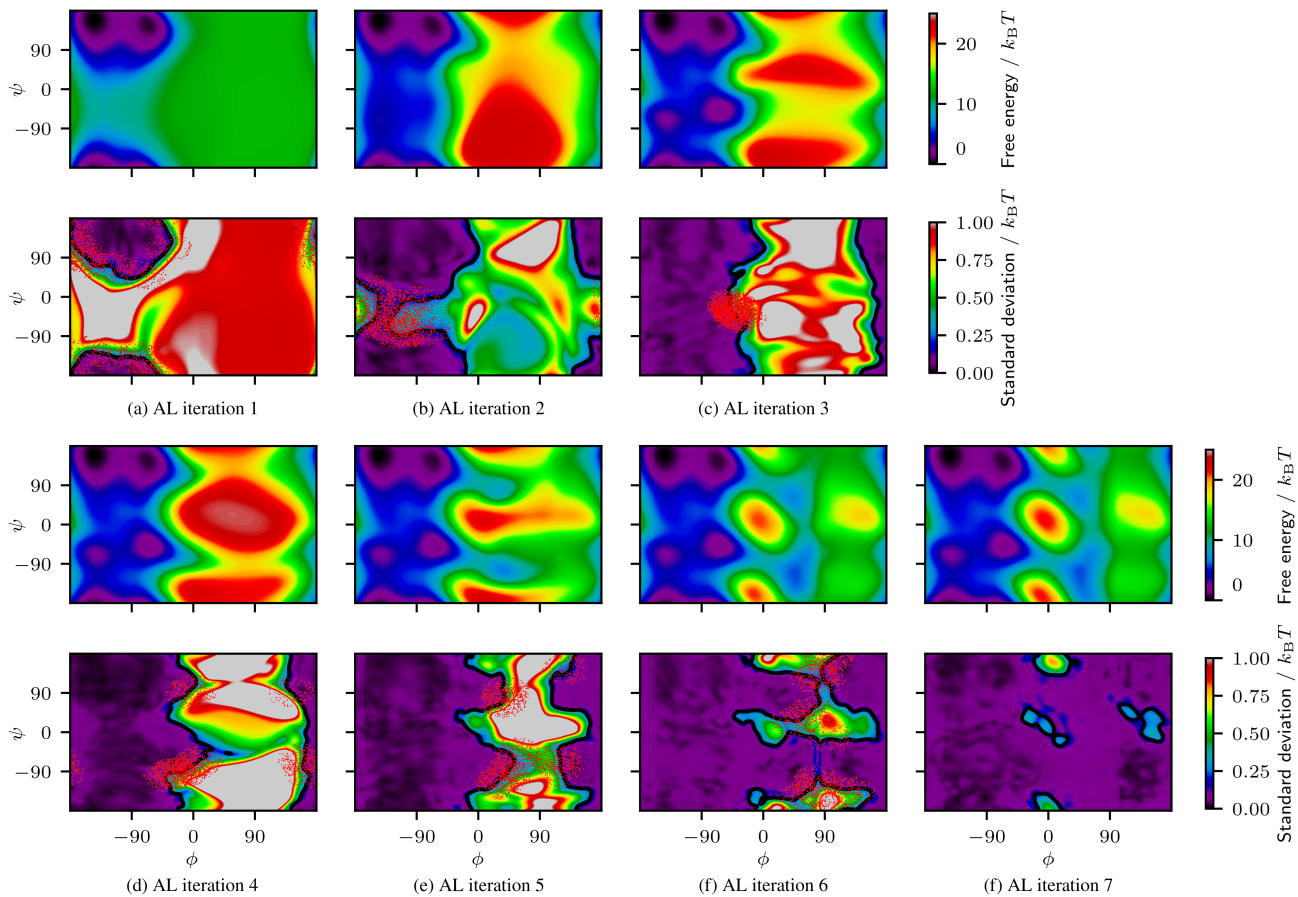


Figure 11: (A-F) 丙氨酸二肽系统的 AL 步骤。顶部： ϕ 和 PMF ψ 在迭代结束时。底部：PMF 的标准偏差。使用黑线绘制采样新点 ($0.2 k_B T$) 时标准差中阈值的等值线。使用此迭代的 PMF 采样后新添加的点显示为红点。