研究论文

《国家科学评论》XX: nsr˙sample, 年份 doi: https://doi.org/10.1093/nsr/XXXX

arXiv:2301.01946v3 [physics.bio-ph] 9 Apr 2024

信息科学

EPR-Net：通过变分力投影公式构建非平衡势能景观

赵越[1],张伟[2，3，*]和李铁军[1，4，5，*]

摘要

我们提出了 EPR-Net，这是一种新颖且有效的深度学习方法，旨在解决生物物理学中的一个关键挑战：为高维非平衡稳态（NESS）系统构建势能景观。EPR-Net 利用了一个精妙的数学事实：在加权内积空间中，所需的负势梯度正是底层动力学驱动力的正交投影。值得注意的是，我们的损失函数与稳态熵产生率（EPR）密切相关，从而能够同时进行景观构建和熵产生率估计。我们针对小噪声系统引入了一种增强的学习策略，并以统一的方式将框架扩展到包含降维和状态依赖扩散系数的情形。在基准问题上的比较评估表明，与现有方法相比，EPR-Net 具有更高的准确性、更好的有效性和鲁棒性。我们将该方法应用于具有挑战性的生物物理学问题，例如 8 维极限环和 52 维多稳态问题，获得了准确的解，并从所构建的景观中得到有趣的洞见。凭借其灵活性和强大能力，EPR-Net 为生物物理学中的多种景观构建问题提供了有前景的解决方案。

[1]北京大学数据科学中心，北京 100871，中国；[2]柏林扎伊斯研究所，柏林 14195，德国；[3]柏林自由大学数学与计算机科学系，柏林 14195，德国；[4]北京大学 LMAM 与数学科学学院，北京 100871，中国；[5]北京大学机器学习研究中心，北京 100871，中国

*通讯作者。电子邮箱: wei.zhang@fu-berlin.de; tieli@pku.edu.cn。

收稿： XX XX 年份；**修订：** XX XX 年份；**录用：** XX XX 年份

关键词： 高维势能景观、非平衡系统、熵产生率、降维、深度学习

引言

自20世纪50年代 Waddington 提出著名的细胞发育景观隐喻以来， [1],为非平衡生化反应系统构建势能景观，一直被视为理论生物学中的一个重要问题，因为它能为理解生物过程的复杂动力学机制提供深刻的图景。近几十年来，这一问题在生物物理学和应用数学领域都引起了广泛关注。迄今为止，人们已提出多种方法，以合理地实现 Waddington 的景观隐喻；其与计算生化反应系统中的最优表观遗传转换路径和转换速率之间的联系，也得到了广泛研究。详情请参见 [2–13] 及其中的参考文献，综述请参见 [14–18] 。总体而言，这些方案可分为两类：（T1）势的构建有限噪声区间内的景观 [2–5] 以及 (T2) 零噪声极限下准势的构建 [6–8]。

对于低维系统（即维度小于 4），势能景观可通过数值方法计算：一是采用基于网格的方法求解福克-普朗克方程（FPE），直至近似达到稳态解，如 (T1) 类方案 [3,19], ；二是求解哈密顿–雅可比–贝尔曼（HJB）方程，例如采用有序迎风法 [20]或最小作用量类方法 [8]，如 (T2) 类方案。然而，将这些方法应用于高维系统时，会受到维数灾难的困扰。尽管基于平均场近似的方法能够为某些典型系统的势能景观提供半定量描述 [4,21], ，但在实际应用中，人们仍然倾向于采用直接且通用的方法。在这方面，近期已有开创性工作，

© 作者 年份。由牛津大学出版社代表中国科学出版传媒股份有限公司出版。本文为开放获取文章，依据知识共享署名许可协议 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 发布；该协议允许在正确引用原始作品的前提下，不受限制地再利用、传播和以任何媒介形式复制。

这些工作利用深度神经网络（DNN），直接构建高维势能景观；依据的是 (T1) 情形下势能景观函数所满足的稳态黏性哈密顿–雅可比–贝尔曼方程 [22,23], ，或是 (T2) 情形下力场的逐点正交分解 [24]。

尽管这些研究在方法上取得了显著进展，但这些方法仅基于求解 HJB 方程，因此可能会遇到数值困难：在 (T2) 情形下，非黏性哈密顿–雅可比–贝尔曼方程的弱解可能不唯一；在 (T1) 情形下，小噪声下的解可能具有奇异性。与此同时， [22–24] 中考虑的损失函数本质上属于物理信息神经网络（PINN）形式 [26], ，因此通常是非凸的，在训练过程中可能会遇到棘手的局部极小值问题。

在这项工作中，我们提出了一种简单而高效的深度神经网络方法，用于构建具有中等或小噪声的 (T1) 类型高维非平衡稳态（NESS）系统的势能景观。该方法与非平衡统计力学密切相关，具有良好的变分结构和优异的数值性能，因此是景观构建方法中一种具有竞争力且前景广阔的方法。我们的主要贡献如下。

(1) 提出熵产生率（*EPR*）损失。我们引入了凸EPR损失函数，揭示了它与统计物理学中熵产生率的联系，并提出了利用退火技术构建的增强版本。

(2) 降维。当约化变量已给定时，我们提出了一种简单的降维策略。有趣的是，针对原始变量的降维形式与EPR框架具有统一的表述。即使系统的扩散系数为常数或随变量变化，这一结论仍然成立。

(3) 成功应用于高维系统。我们成功地将该方法应用于若干具有挑战性的高维生物系统，包括一个八维（8D）细胞周期模型 [4] 和一个 52 维多稳态系统 [27]。我们的结果揭示了所构建景观中比平均场近似通常所能呈现的更精细的结构；不过我们也承认，平均场近似并不受随机微分方程模拟中潜在挑战的限制——模拟不受随机微分方程模拟中潜在挑战的限制。

总之，EPR-Net为生物物理学中的各类景观构建问题提供了一种前景广阔的解决方案。其优美的数学结构及其与非平衡统计物理学的联系，也使它成为一个独特的研究对象，值得未来进一步开展理论和数值探索。

EPR框架

本节概述整个EPR框架，包括其原始表述、物理解释、凸性以及增强型EPR版本。

概述

考虑一个遍历随机微分方程 (SDE)

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{x}(t)}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}(t)) + \sqrt{2D}\,\dot{\boldsymbol{w}}, \quad \boldsymbol{x}(0) = \boldsymbol{x}_0, \quad (1)$$

其中 $\boldsymbol{x}_0 \in \mathbb{R}^d$, $\boldsymbol{F}: \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}^d$ 是光滑的驱动力， $\dot{\boldsymbol{w}} = (\dot{w}_1, \ldots, \dot{w}_d)^\top$ 是 d维时间高斯白噪声，满足$\mathbb{E}\dot{w}_i(t) = 0$和 $\mathbb{E}[\dot{w}_i(t)\,\dot{w}_j(s)] = \delta_{ij}\delta(t-s)$，其中 $i,j = 1,\ldots,d$ 以及 $s, t \geq 0$。常数$D > 0$ 表示噪声强度，它通常与系统的温度 T成正比。我们用 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})$ 表示其稳态概率密度函数（PDF）。

遵循 [3], 中的 (T1) 类提议，我们将 (1) 的势定义为 $U = -D\ln p_{\mathrm{ss}}$，并将定义域 Ω 内的稳态概率流定义为 $\boldsymbol{J}_{\mathrm{ss}} = p_{\mathrm{ss}}\boldsymbol{F} - D\nabla p_{\mathrm{ss}}$。为简单起见，我们假设该定义域要么是 $\mathbb{R}^d$，要么是一个 d维超矩形。稳态概率密度函数 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})$ 满足福克-普朗克方程（FPE）

$$-\nabla\cdot(p_{\mathrm{ss}}\boldsymbol{F}) + D\Delta p_{\mathrm{ss}} = 0, \quad \text{in } \Omega, \qquad (2)$$

并假设渐近边界条件 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x}) \to 0$ as $|\boldsymbol{x}| \to \infty$ when $\Omega = \mathbb{R}^d$，或反射边界条件 $\boldsymbol{J}_{\mathrm{ss}}\cdot\boldsymbol{n} = 0$ when $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ 是一个 d 维超长方体时，其中 $\boldsymbol{n}$ 是单位外法向量。两种情况下，我们都有 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x}) \geq 0$ and $\int_\Omega p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})\,\mathrm{d}\boldsymbol{x} = 1$。

这里我们通过图 **1** 展示 EPR 工作流程的主要内容。如图 **1a** 所示，我们的首要目标是构建式 (1) 中定义的能量景观 $U = -D\ln p_{\mathrm{ss}}$。借助我们提出的增强型熵产生率方法，我们首先对所考虑的随机微分方程进行模拟，直至达到稳态，以获取样本点（图 **1** 中完整的“随机微分方程模拟”列

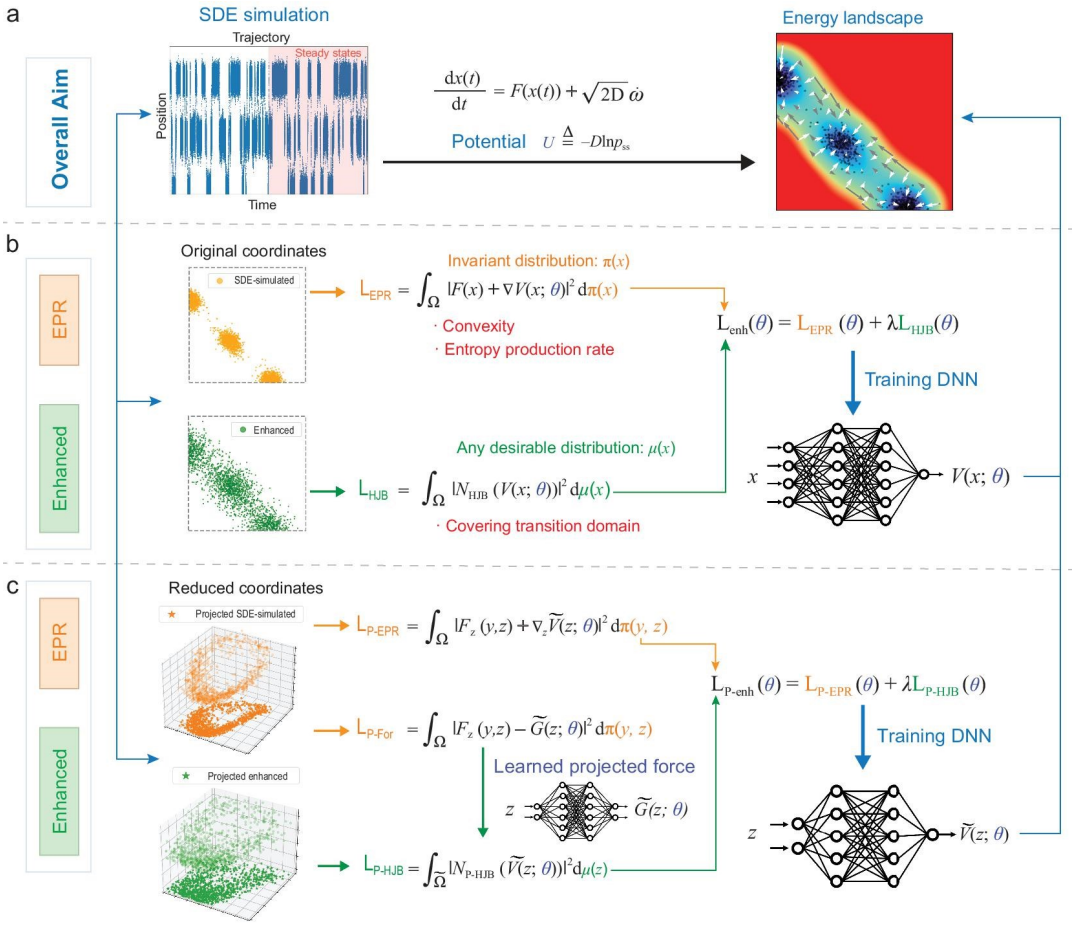


图1. 通过增强型EPR工作流程构建能量景观。(a) 主要目标是构建由系统稳态分布定义的能量景观。(b) 使用原始变量，通过EPR框架构建高维能量景观。(c) 使用预先设定的约化变量，通过EPR构建降维能量景观。

）。随后，我们训练一个表示势 U的神经网络来构建景观，即使面对具有挑战性的高维场景也能适用。首先，我们介绍熵产生率损失 L_{EPR} （图**1b** 中间列），该损失具有凸性优势，且其最小值与熵产生率相重合。接下来，我们提出增强型 EPR 损失 L_{enh}，旨在更有效地涵盖转移域。此外，整体方法还可轻松扩展至降维问题（图 **1c**）；如图 **1b** 所示，EPR 框架采用统一的形式，但针对投影变量及相应的损失函数 $L_{P\text{-}EPR}$ 和 $L_{P\text{-}enh}$。

熵产生率损失

为寻求一种适用于高维应用的有效方法，我们采用神经网络近似 $U(\boldsymbol{x})$，本文的核心思想是通过使用损失函数训练深度神经网络来学习 U

$$L_{EPR}(V) = \int_\Omega |\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) + \nabla V(\boldsymbol{x};\theta)|^2 \, d\pi(\boldsymbol{x}), \quad (3)$$

其中，$V := V(\boldsymbol{x};\theta)$ 是一个参数为 θ [28] 的神经网络函数，且 $d\pi(\boldsymbol{x}) = p_{ss}(\boldsymbol{x})\,d\boldsymbol{x}$。为证明 (3)，我们注意到，对于任意函数 W 满足正交关系

$$\int_\Omega \big(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) + \nabla U(\boldsymbol{x})\big) \cdot \nabla W(\boldsymbol{x}) \, d\pi(\boldsymbol{x}) = 0, \quad (4)$$

这由福克-普朗克方程 (2)、简单的分部积分以及相应的边界条件（BC）得出。方程 (4) 表明，在以 π 加权的内积下，对于所有可能的 W，$\boldsymbol{F} + \nabla U$ 都垂直于由 ∇W 构成的空间 G。等价地，在以 π 加权的内积下，$-\nabla U$ 是驱动力 $\boldsymbol{F}$ 在 G 上的正交投影，这意味着 U 是损失函数 (3) 的唯一极小化解（相差一个常数）。详细推导见补充信息（SI）A 节

。我们注意到，相关思想已应用于分子系统的粗粒化 [29,30] 以及机器学习中的生成建模 [31,32]。然而，据我们所知，此前从未有人考虑过使用式 (3) 中的损失来构建非平衡稳态系统的势。

事实上，对任意平方可积函数 f, g，在 Ω 上定义 π-加权内积为

$$(f, g)_\pi := \int_\Omega f(\boldsymbol{x}) g(\boldsymbol{x}) \, \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \tag{5}$$

相应的 L^2_π-范数 $\|\cdot\|_\pi$ 定义为$\|f\|^2_\pi := (f, f)_\pi$，由此得到一个希尔伯特空间 L^2_π（例如参见 [33, 第二章1]）。式（4）表明，最小化熵产生率损失可在 π-加权内积下，将 $\boldsymbol{F}$ 正交投影到函数梯度空间 G。该空间由任意W对应的函数梯度 ∇W构成。在式（4）中取 $W = U$，得到

$$\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) = -\nabla U(\boldsymbol{x}) + \boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}), \text{ such that } (\nabla U, \boldsymbol{l})_\pi = 0. \tag{6}$$

不过，我们指出，这种正交性仅在 L^2_π-内积意义下成立，而非逐点意义下成立。此外，正交关系（4）和（6）可以如下理解。利用式（6），关系（4）等价于对任意 W 有 $\int_\Omega \boldsymbol{l} \cdot \nabla W d\pi = 0$。分部积分得 $\nabla \cdot (\boldsymbol{l}\, \mathrm{e}^{-U/D}) = 0$，这等价于 $\nabla U \cdot \boldsymbol{l} + D\nabla \cdot \boldsymbol{l} = 0$。当 $D \to 0$ 时，我们便得到逐点正交性；计算准势时采用的正是这种正交性，见 [24]。用数学语言来说，式（6）可理解为 L^2_π 中而非 L^2 空间中的霍奇型分解。

为了在数值计算中使用（3），我们将关于未知量 π 的系综平均（3）替换为从（1）采样得到的数据的经验平均:

$$\widehat{\mathrm{L}}_{\mathrm{EPR}}(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \left| \boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}_i) + \nabla V(\boldsymbol{x}_i; \theta) \right|^2. \tag{7}$$

此处 $(\boldsymbol{x}_i)_{1 \le i \le N}$ 可以是从不同初始化出发的 N 条独立轨迹在终止时刻（T）的状态，也可以是单条长轨迹截至时刻T沿途等间隔采样的时间序列，其中$\mathsf{T} \gg 1$。在这两种情况下，只要T 足够大，式（1）中随机微分方程的遍历性就能保证式（7）是式（3）的良好近似 [34]。在本文的数值实验中，我们采用前一种方法，通过 PyTorch 的自动微分计算式（7）中两者的梯度（分别相对于 $\boldsymbol{x}$） V 以及损失本身的梯度（相对于 θ） [35]。鉴于由于涉及对 π的近似，我们在补充信息 B 节对式（3）进行了正式的稳定性分析，以确保其可靠性和稳健性。此外，在下一小节中，我们将阐述 EPR 的优势，尤其是其在**凸性**以及与熵产生率相关的**物理解释**方面的优势。

物理解释与凸性

（3）的最小损失记为 $\mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}(U)$，具有明确的物理解释。在接下来的讨论中，我们将说明，该最小熵产生率损失恰好与非平衡稳态理论中定义的稳态熵产生率一致。根据 [36,37], ，我们有关于（1）中熵产生的重要恒等式:

$$D \frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t} = e_p(t) - h_d(t). \tag{8}$$

这里，$S(t) := -\int_\Omega p(\boldsymbol{x}, t) \ln p(\boldsymbol{x}, t) \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}$ 是概率密度函数 $p(\boldsymbol{x}, t)$ 在时刻 t 的熵，e_p 是熵产生率（EPR）

$$e_p(t) = \int_\Omega |\boldsymbol{F} - D\nabla \ln p|^2 \, p(\boldsymbol{x}, t) \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}, \tag{9}$$

而 h_d 是热耗散率

$$h_d(t) = \int_\Omega \boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) \cdot \boldsymbol{J}(\boldsymbol{x}, t) \, \mathrm{d}\boldsymbol{x}, \tag{10}$$

概率流为 $\boldsymbol{J}(\boldsymbol{x}, t) := p(\boldsymbol{x}, t)(\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) - D\nabla \ln p(\boldsymbol{x}, t))$，对应时刻 t。当 $D = k_B T$ 时，上述公式在统计物理学中具有明确的物理意义。

根据式 (3) 中的损失和式 (9) 的稳态，我们得到恒等式

$$\begin{aligned} \mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}(U) &= \int_\Omega |\boldsymbol{J}_{\mathrm{ss}}|^2 \frac{1}{p_{\mathrm{ss}}} \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} \\ &= \int_\Omega |\boldsymbol{F} - D\nabla \ln p_{\mathrm{ss}}|^2 \, p_{\mathrm{ss}} \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} = e_p^{\mathrm{ss}}, \end{aligned} \tag{11}$$

其中，$\boldsymbol{J}_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})$ 是稳态概率流，e_p^{ss} 表示非平衡稳态系统 (1) 的稳态熵产生率 (EPR) [3,36,37]。因此，最小化式 (3) 等价于逼近稳态**熵产生**率。这一对应关系为我们的方法命名为“EPR-Net”提供了依据。

熵产生率损失具有一个很好的性质：它在 V 上严格凸（相差一个常数），即

$$\mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}(V_\omega) < (1 - \omega) \, \mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}(V_0) + \omega \, \mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}(V_1) \tag{12}$$

对于任意满足$\nabla(V_0 - V_1) \not\equiv 0$的 $0 < \omega < 1$ 和 V_0，V_1，其中 $V_\omega := (1 - \omega)V_0 + \omega V_1$。

通过直接计算即可轻松验证式（12）。这种严格凸性保证了临界点 V（除一个常数外）的唯一性，并在某些假设 [38]下为训练过程的快速收敛提供了理论保证。正如数值比较部分所述，这也可能有助于 EPR 在训练过程中获得更好的收敛表现。

增强型 EPR 损失

将关系 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})=\exp(-U(\boldsymbol{x})/D)$ 代入 (2)，得到黏性 HJB 方程

$$\mathcal{N}_{\mathrm{HJB}}(U) := -\boldsymbol{F}\cdot\nabla U + D\Delta U - |\nabla U|^2 + D\nabla\cdot\boldsymbol{F} = 0 \tag{13}$$

其中，当 $\Omega=\mathbb{R}^d$ 时，满足渐近边界条件 $U\to\infty$ as $|\boldsymbol{x}|\to\infty$；或者，当 Ω 是一个 d 维超矩形时，在 $\partial\Omega$ 上满足反射边界条件 $(\boldsymbol{F}+\nabla U)\cdot\boldsymbol{n}=0$，两种情况分别如上所述。与物理信息神经网络的框架相同，[26], (13) 启发我们构造 HJB 损失

$$\mathrm{L}_{\mathrm{HJB}}(V)=\int_{\Omega}\left|\mathcal{N}_{\mathrm{HJB}}(V(\boldsymbol{x};\theta))\right|^2\mathrm{d}\mu(\boldsymbol{x}), \tag{14}$$

其中 μ 是任意理想分布。通过适当选择 μ，该损失能够使用更好地覆盖定义域 Ω 的样本数据，并且与 (3) 中的损失结合后，在 D 较小时可改善训练结果。具体而言，对于较小的 D，我们提出如下形式的增强损失

$$\widehat{\mathrm{L}}_{\mathrm{enh}}(\theta)=\widehat{\mathrm{L}}_{\mathrm{EPR}}(\theta)+\lambda\widehat{\mathrm{L}}_{\mathrm{HJB}}(\theta), \tag{15}$$

其中，$\widehat{\mathrm{L}}_{\mathrm{EPR}}(\theta)$ 定义于式（7），$\widehat{\mathrm{L}}_{\mathrm{HJB}}(\theta)=\frac{1}{N'}\sum_{i=1}^{N'}|\mathrm{N}_{\mathrm{HJB}}(V(\boldsymbol{x}_i';\theta))|^2$ 是利用独立数据集（$\boldsymbol{x}_i'$）对式（14）进行的近似，该数据集$_{1\le i\le N'}$通过以更大的 $D'>D$对式（1）的轨迹进行采样获得。权重参数 $\lambda>0$用于平衡式（15）中两项的贡献。尽管其取值可根据系统特性进行调整，但在我们的数值实验中观察到，当 λ取值范围较宽时，该方法仍表现良好。需要指出的是，所提出的策略具有通用性且易于调整。例如，也可以使用包含更多过渡区域样本的数据（$\boldsymbol{x}_i'$）$_{1\le i\le N'}$，或在式（15）中使用对损失（14）的某种改进 [22]。我们还在补充信息 E 节进一步阐释了增强型EPR的动机。

能量景观构建结果

本节通过二维基准示例，展示增强型EPR优于单独使用 HJB 损失，也优于归一化流（NF）。归一化流是一类用于密度估计的生成模型，利用可逆变换在复杂数据分布与简单潜在分布之间进行映射 [39], 。随后，我们将增强型EPR应用于三维洛伦兹模型和一个 12 维高斯混合模型，以展示其在高维空间中构建能量景观的有效性。值得一提的是，已有研究探索了不同于我们方法的其他势构造方法，适用于极限环 [40] 和洛伦兹系统 [41] 。

二维基准示例

在本小节中，我们对二维基准问题进行比较分析。这些问题包括一个玩具模型、一个呈现极限环的二维生物系统 [3], 以及一个二维多稳态系统 [5], 。训练细节、其他结果和问题设定请参见补充信息 F.1-F.4 节。

构建景观

势函数 $V(\boldsymbol{x};\theta)$ 通过一个由三个隐藏层组成、采用 tanh 激活函数的前馈神经网络架构进行近似。每个隐藏层包含 20 个隐藏状态。随后，我们将增强损失定义为

$$\mathrm{L}_{\mathrm{enh}}=\lambda_1\mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}+\lambda_2\mathrm{L}_{\mathrm{HJB}}, \tag{16}$$

其中，λ_1 和 λ_2 应进行选择，以平衡相应的损失项。在补充信息 F.1 节中，我们对 λ_1 进行了敏感性分析，结果表明，我们的方法在各种情形下均具有稳健性和有效性。

如图 2a-c 所示，我们首先展示 EPR框架下构建良好的景观。这些景观包括获得的势 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$、力的分解，以及从模拟的不变分布中得到的样本点。在玩具模型（图 2a）中，势函数梯度（白色箭头）直接指向相应的吸引子；而在极限环模型（图 2b）中，力场的非梯度部分（灰色箭头）呈逆时针旋转，在三稳态动力学模型（图 2c）中，则表现为从中间的吸引子分流并回流至另外两个吸引子的流动。

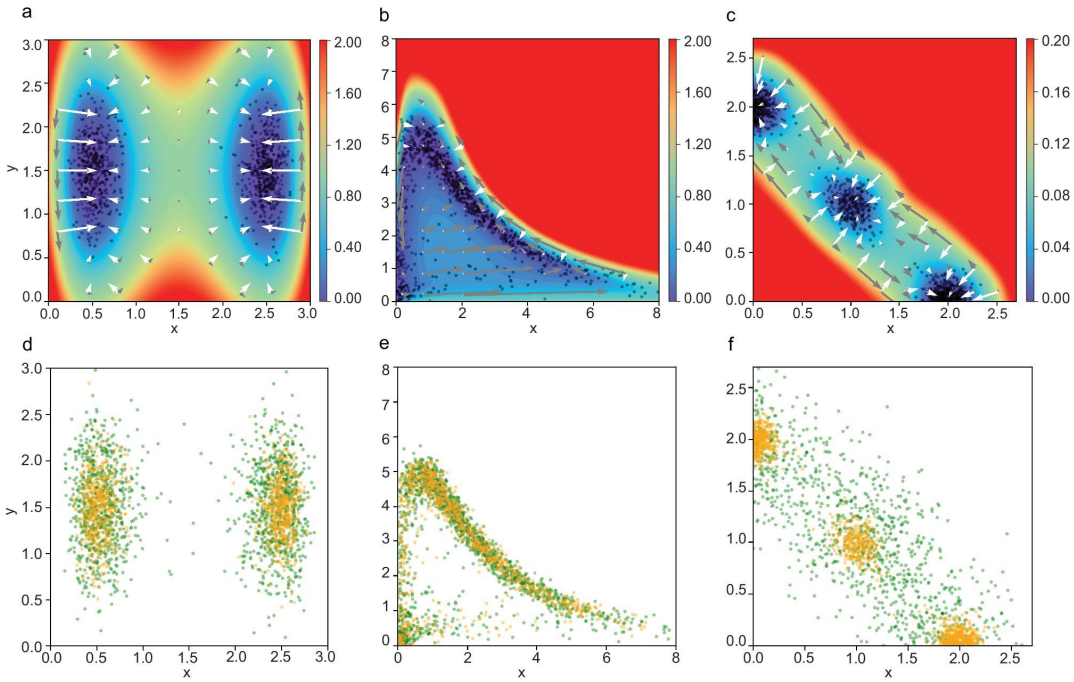


图2. 在 EPR框架下求解的二维基准示例。(a-c) 学习到的势 V $(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 的填充等高线图：(a) 通过熵产生率损失 (3) 学习的玩具模型，(b) 生化振荡网络模型 [3] 和 (c) 通过增强损失 (15) 学习的三稳态细胞发育模型 [5]，。力场 $\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x})$ 分解为梯度部分 $-\nabla \mathrm{V}\,(\boldsymbol{x};\,\theta^*)$（白色箭头）和非梯度部分 $\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x})\ +\nabla \mathrm{V}\,(\boldsymbol{x};\,\theta^*)$（灰色箭头）。箭头长度对应向量的大小。实心圆点表示来自模拟不变分布的样本。(d-f) 随机微分方程模拟样本 $(\boldsymbol{x}_i)_{1\leq i\leq \mathrm{N}}$（黄色点）和增强样本 $(\boldsymbol{x}'_i)_{1\leq i\leq \mathrm{N}'}$（绿色点）。(d) D $=0.1$，其中增强样本是在 D′ $=2$D 条件下生成的。(e) D $=0.1$，其中增强样本通过在随机微分方程模拟样本上添加幅度为 $\sigma=0.05$ 的高斯扰动得到。(f) D $=0.01$，其中增强样本是在 D′ $=10$D 条件下生成的。

如图 2d-f 所示，用于生成改进样本的数据增强技术具有灵活性。我们展示了获取这些样本的几种选择，包括通过扩散系数 $D'>D$ 生成扩散性更强的样本，或引入标准差为 σ 的高斯扰动。我们在补充信息 F.1 节中对数据增强进行了更全面的分析，证明增强型EPR对增强样本变化具有稳健性。具体而言，在图 2 中，我们对玩具模型使用 $D'=2D$，对多稳态问题使用 $D'=10D$，对极限环问题使用 $\sigma=0$。05。我们对 SDE 模拟数据集 $(\boldsymbol{x}_i)_{1\leq i\leq N}$ 和增强数据集 $(\boldsymbol{x}'_i)_{1\leq i\leq N'}$ 采用相同的规模，记为 $N=N'$。

数值比较

接下来，我们对增强型EPR、仅求解HJB以及归一化流的性能进行定量且全面的比较。对于玩具模型，真实解可通过解析方法求得（见补充信息F.2节）；对于另外两个二维示例，我们通过在精细矩形网格上采用分片双线性有限元法离散稳态FPE，计算参考解，并使用最小二乘求解器求解所得的稀疏线性方程组（利用归一化条件 $\int_\Omega p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})\mathrm{d}\boldsymbol{x}=1$ 来确定加法常数）。训练完成后，我们将势的最小值平移至原点，并使用相对均方根误差（rRMSE）和相对平均绝对误差（rMAE）衡量其准确性：

$$\mathrm{rRMSE}=\sqrt{\frac{\int_{\mathcal{D}}|V(\boldsymbol{x};\theta^*)-U_0(\boldsymbol{x})|^2\,\mathrm{d}\boldsymbol{x}}{\int_{\mathcal{D}}|U_0(\boldsymbol{x})|^2\mathrm{d}\boldsymbol{x}}},\quad(17)$$

$$\mathrm{rMAE}=\frac{\int_{\mathcal{D}}|V(\boldsymbol{x};\theta^*)-U_0(\boldsymbol{x})|\,\mathrm{d}\boldsymbol{x}}{\int_{\mathcal{D}}|U_0(\boldsymbol{x})|\mathrm{d}\boldsymbol{x}},\quad(18)$$

在定义域 D $=\{\boldsymbol{x}\in\Omega|U_0(\boldsymbol{x})\leq 20D\}$ 上，其中 U_0 表示参考解。

我们在表**1**中详细比较了二维问题。我们的实验通过多种增强样本分布 $\mu(\boldsymbol{x})$ 单独求解 HJB，并将最优结果作为表中的代表性条目报告。为公平比较增强型EPR与独立HJB，我们保持网络训练配置一致。此

表 1 。 不同方法的比较。我们报告 5 个随机种子下的均值和标准差。最佳结果以粗体突出显示。

问题	方法	相对均方根误差	rMAE
玩具，D=0.1	增强型EPR	**0.028**±0.010	**0.026**±0.010
	仅使用 HJB 损失	0.034±0.016	0.029±0.014
	归一化流	0.124±0.016	0.082±0.011
玩具，D=0.05	增强型EPR	**0.054**±0.020	**0.048**±0.019
	仅 HJB 损失	0.191±0.218	0.160±0.179
	归一化流	0.239±0.040	0.174±0.034
多稳态	增强型EPR	**0.067**±0.047	**0.066**±0.049
	仅使用 HJB 损失	0.249±0.015	0.228±0.011
	归一化流	0.202±0.029	0.133±0.017
极限环	增强型EPR	**0.070**±0.016	**0.063**±0.020
	仅 HJB 损失	0.231±0.048	0.140±0.021
	归一化流	0.384±0.021	0.267±0.013

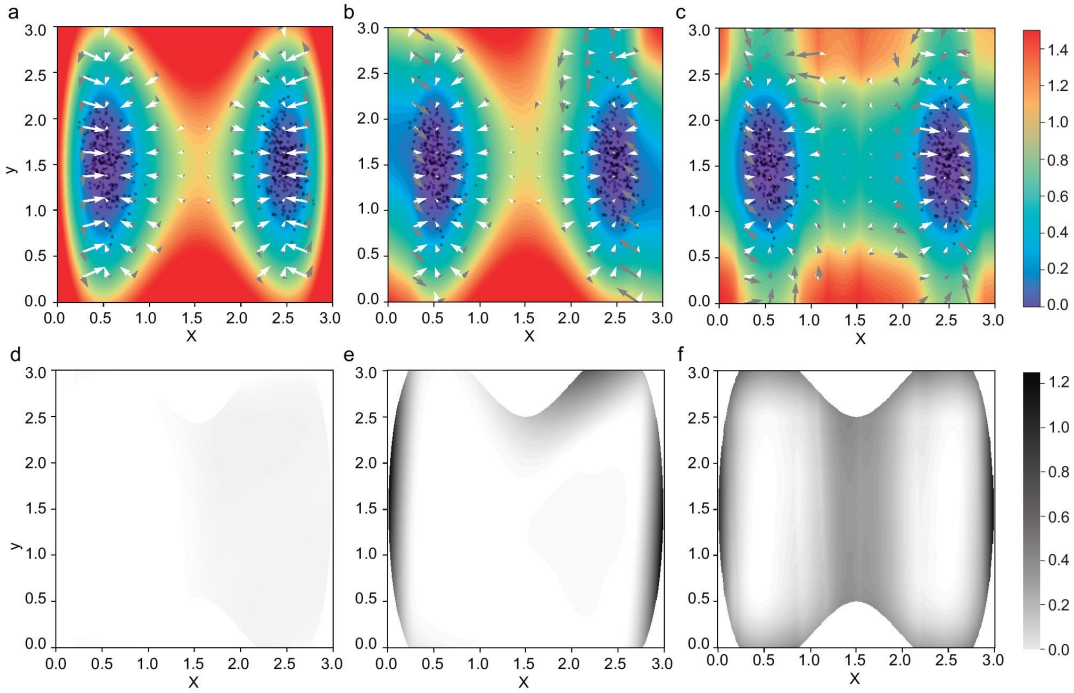


图 3. 对比 (a,d) 增强型EPR、(b,e) 单独使用 HJB 损失以及 (c,f) 归一化流学习得到的模型。(a-c) 当 $D = 0.05$ 时，玩具模型的势 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 的填充等高线图。力场 $\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x})$ 分解为梯度部分 $-\nabla V(\boldsymbol{x};\theta^*)$（白色箭头）和非梯度部分（灰色箭头）。箭头的长度表示向量的大小。实心圆点表示从模拟不变分布中抽取的样本。高能区域 $\{\boldsymbol{x}|V(\boldsymbol{x}) \geq 30D\}$中的结果未显示，因为它们与动力学的相关性较低。(d-f) 以不同方式构建的学习到的势的绝对误差。

外，补充信息 F.1 节中对 λ_1 和 $\mu(\mathbf{x})$的详细分析，凸显了增强型EPR在性能和鲁棒性方面的优势。对于流模型，我们采用与增强型EPR相同的随机微分方程模拟数据集。表 1 中列出的指标得出了同样一致的结果，进一步证实了增强型EPR在所有问题上优于其他方法。

我们进一步展示学习到的势

图 3a-c 展示了在 $D = 0.05$ 条件下，二维玩具模型采用不同方法得到的景观。此外，我们在图 3d-f 中绘制了学习到的势与参考解之间的绝对误差。这些图表明，增强型EPR中的误差始终较小。相比之下，单独使用 HJB 和 NF 得到的误差可能非常大，从而导致结果不理想且平滑度有限。基于这项研究和我们的数值经验，增强型EPR的优势包括

相较于单独使用 HJB 损失的方法和 NF，增强型EPR的优势可概括为以下几点。

• 准确性。如表 1 所示，就相对均方根误差和相对平均绝对误差指标而言，增强型 EPR 的准确性优于单独使用 HJB 损失和归一化流方法。从图 3 中还可以看出，与另外两种方法相比，增强型 EPR 所呈现的整体景观与模拟样本及真实/参考解更加一致。力的分解结果也显示出更好的匹配效果。单独使用 HJB 损失和归一化流所学习到的势在样本边缘附近往往较为粗糙、不平滑（图 3b 和 c）。与增强型 EPR 和单独使用 HJB 损失相比，归一化流能够捕捉高概率区域，但未能显式利用动力学信息，因此表现最差。

• 鲁棒性。如图 3b 所示，若没有 EPR 损失的引导，单独最小化 HJB 损失并不能很好地逼近真实解，也无法与启发式选取的分布紧密匹配。使用 HJB 单独求解玩具模型且参数为 D =0.05 时，结果中观察到的显著方差是由一个异常严重的离群值造成的。然而，采用所引入的设置时，增强型 EPR 始终能给出可靠的近似结果。这证明了增强型 EPR 损失具有鲁棒性。关于所选参数 λ_1 以及增强样本分布 μ（$\boldsymbol{x}$）的详细分析，请参阅补充信息 F.1 节。

•效率。 我们的数值实验表明，增强型 EPR比仅使用 HJB 损失的方法收敛更快。例如，在 $D = 0.05$ 的玩具模型中，增强型EPR在 2000 个训练轮次内达到相对均方根误差 0.088 ± 0.083 和相对平均绝对误差 0.075 ± 0.070；而仅使用 HJB 损失进行训练，即使经过 3000 个训练轮次，也无法达到同等的准确性。正如我们所分析的，这种效率可能归因于熵产生率损失的严格凸性。关于这一推测的相关理论依据可见于 [38]。

• 单一 *EPR* 的性能。我们指出，仅依靠熵产生率损失的 singleEPR（在式 (15) 中令 $\lambda = 0$ ）仍能在相对较小的 $D = 0.05$ 下给出可接受的结果。其相对均方根误差和相对平均绝对误差分别为 0.103±0.075 和 0.087±0.063，也足够小。在极限环问题中，单一 EPR 的表现不如在玩具模型和多稳态问题中理想，因为在非梯度力极大的定义域内，样本要少得多，如图 2b 所示。不过，只要样本能够有效覆盖该定义域，单一 EPR 损失就能取得有竞争力的性能。

三维洛伦兹系统

我们将景观构建方法应用于具有各向同性时间高斯白噪声的三维洛伦兹系统 [42]，即系统（1），其中$\boldsymbol{F} = (F_x, F_y, F_z)$，且

$$F_x(x, y, z) = \beta_1(y - x), \tag{19}$$
$$F_y(x, y, z) = x\,(\beta_2 - z) - y, \tag{20}$$
$$F_z(x, y, z) = xy - \beta_3 z, \tag{21}$$

其中 $\beta_1 = 10, \beta_2 = 28$，且 $\beta_3 = \frac{8}{3}$。我们加入强度为 $D = 1$ 的噪声。 [23]也研究过这一模型，其中 $D = 20$。我们通过向随机微分方程模拟数据（$\boldsymbol{x}_i$）$_{1\le i\le N}$添加标准差为 $\sigma = 5$ 的高斯噪声，得到增强数据（$\boldsymbol{x}_i'$）$_{1\le i\le N'}$，其中 $N = N'$ =10000。我们使用增强型EPR（16）直接训练三维势能 V（$\boldsymbol{x}$；θ），其中 $\lambda_1 = 10.0, \lambda_2 = 1.0$；采用 Adam，学习率为 0.001，批量大小为 2048。图 4a 展示了景观的切片视图，学习得到的三维势能与模拟样本吻合良好。

十二维多稳态系统

为进一步验证 EPR-Net 在高维场景下的有效性，我们在 $\mathbb{R}^{12}$ 中构建了一个具有两个中心的高斯混合模型（GMM），其真实解可表示为 $U_0(\boldsymbol{x}) = -D\log\, p_0(\boldsymbol{x})$，其中$p_0(\boldsymbol{x}) = w_1 p_1(\boldsymbol{x}) + w_2 p_2(\boldsymbol{x})$，且 $p_i(\boldsymbol{x}) = Z_i^{-1}\exp\left(-(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{\mu}_i)^T \Sigma_i^{-1}(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{\mu}_i)/2\right), i = 1, 2$，归一化因子为 Z_i。参数取值为 $w_1 = 0.6$, $w_2 = 0.4$, $\boldsymbol{\mu}_1$ =(1.2, 2.0, 0.6,1.5, 0.9, 1.5,1.5, 0.9, 1.2, 1.2, 0.5, 1.8)$^\top$, $\boldsymbol{\mu}_2$ =(1.8,1.4, 0.8, 0.9,0.9, 1.5, 2.0, 1.0, 1.6, 1.0,0.7, 1.4)$^\top$, $\Sigma_1 = 0.04I$，以及 $\Sigma_2 = 0.02I$。

为进行评估，我们首先从已知的高斯混合模型分布中抽取 10,000 个点，并计算学习到的 12D 势 $V(\boldsymbol{x};\ \theta^*)$ 与真实势 $U_0(\boldsymbol{x})$ 之间的相对误差。所得 rRMSE 和 rMAE 分别为 0.054 和 0.051，

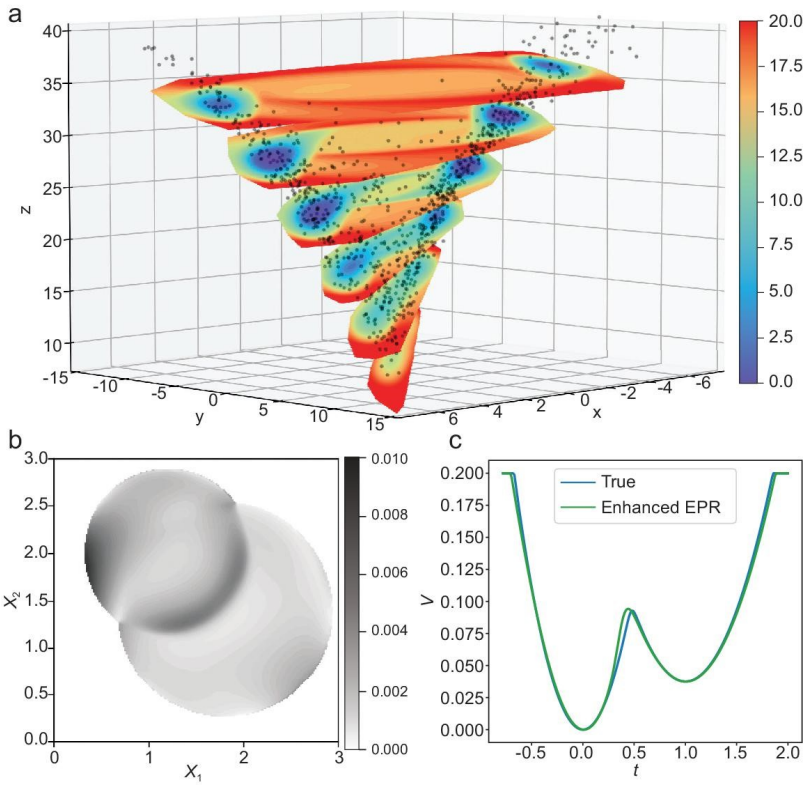


图4. 增强型EPR构建的景观。(a) 洛伦兹系统中学习得到的三维势能 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 的切片。实心圆点为模拟不变分布的样本。(b) 基于条件概率 $p_0(\boldsymbol{x}|x_1,x_2)$，$U_0(\boldsymbol{x})$ 与学习得到的解 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 之间绝对误差的累积量。(c) 沿直线 $\boldsymbol{x}(t)=t\,\boldsymbol{\mu}_1+(1-t)\boldsymbol{\mu}_2$ 学习得到的12维势能 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$，其中 $\boldsymbol{\mu}_1,\boldsymbol{\mu}_2$ 是12维高斯混合中两个分量的均值。

这表明学习到的势具有很高的准确性。此外，我们将这个12D问题的前两个维度记为 (x_1, x_2)，并从相应的条件分布 $p_0(\boldsymbol{x}|x_1, x_2)$ 中抽取样本。如图4b所示，我们基于条件分布计算 $U_0(\boldsymbol{x})$ 与学习到的解 $V(\boldsymbol{x})$ 之间绝对误差的累积度量，表示为 $\int|U_0(\boldsymbol{x})-V(\boldsymbol{x})|p_0(\boldsymbol{x}|x_1, x_2)\mathrm{d}\boldsymbol{x}$。值得注意的是，该积分始终低于0.01，这凸显了我们的方法在有效定义域内产生的误差可以忽略不计。此外，对比势垒高度（BH）进一步验证了我们方法的精确性：两个势垒高度的相对误差均小于5%。由于协方差矩阵为对角矩阵，鞍点恰好位于经过 $\boldsymbol{\mu}_1$ 和 $\boldsymbol{\mu}_2$ 的直线上，因此我们可以直接比较势垒高度。如图4c所示，真实切片线与计算得到的切片线吻合良好。更多详情请参阅补充信息F.5节。

降维

将上述方法应用于高维问题时，为了可视化结果并获得物理洞见。为简单起见，我们考虑线性情形，并稍微滥用一下记号，令 $\boldsymbol{x}=(\boldsymbol{y},\boldsymbol{z})^\top$，其中 $\boldsymbol{z}=(x_i,x_j)\in\mathbb{R}^2$包含两个感兴趣变量的坐标，而 $\boldsymbol{y}\in\mathbb{R}^{d-2}$ 对应其余的 $d-2$ 个变量。定义域 Ω（可以是 $\mathbb{R}^d$，也可以是一个 d 维超矩形）可分解为 $\Omega=\Sigma\times\widetilde{\Omega}$，其中 $\Sigma\subseteq\mathbb{R}^{d-2}$ 和 $\widetilde{\Omega}\subseteq\mathbb{R}^2$分别是 $\boldsymbol{y}$ 和 $\boldsymbol{z}$的定义域。也可以自动选择线性约化变量，并将其扩展到具有一般定义域的非线性约化变量 [43,44]。在当前设定下，约化势为

$$\widetilde{U}(\boldsymbol{z})=-D\ln\widetilde{p}_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{z})=-D\ln\int_\Sigma p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{y},\boldsymbol{z})\,\mathrm{d}\boldsymbol{y},\tag{22}$$

~并且可以证明，U 使损失函数最小：

$$L_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V})=\int_\Omega\left|\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y},\boldsymbol{z})+\nabla_z\widetilde{V}(\boldsymbol{z};\theta)\right|^2\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y},\boldsymbol{z}),\tag{23}$$

其中，$\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y},\ \boldsymbol{z})\in\mathbb{R}^2$ 是力场 $\boldsymbol{F}=(\boldsymbol{F}_y,\ \boldsymbol{F}_z)^\top$ 的 $\boldsymbol{z}$ 分量。

此外，可以像式（15）那样推导出一种增强损失，可用于~D较小的系统。为此，我们注意到 U 满足投影后的

HJB方程

$$\mathcal{N}_{\text{P-HJB}}(\widetilde{U}) := -\widetilde{\boldsymbol{F}}\cdot\nabla_{\boldsymbol{z}}\widetilde{U} + D\Delta_{\boldsymbol{z}}\widetilde{U} - |\nabla_{\boldsymbol{z}}\widetilde{U}|^2 + D\nabla_{\boldsymbol{z}}\cdot\widetilde{\boldsymbol{F}} = 0, \quad (24)$$

~满足渐近边界条件 $U \to \infty$ 当 $|z| \to \infty$ 时，或 ~ ~ ~满足反射边界条件（$\boldsymbol{F} + \nabla_z U$）· $\widetilde{\boldsymbol{n}} = 0$ 在 $\partial\Omega$ 上，其中 $\widetilde{\boldsymbol{F}}(\boldsymbol{z}) := \int_\Sigma \boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{z})$ 是使用条件分布 $\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{z}) = p_{\text{ss}}(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})/\widetilde{p}_{\text{ss}}(\boldsymbol{z})\,\mathrm{d}\boldsymbol{y}$ 定义的投影力，而 $\widetilde{\boldsymbol{n}}$ de-~表示 $\partial\Omega$ 上的单位外法向量。基于式（24），我们可以构造投影HJB损失

$$\mathrm{L}_{\text{P-HJB}}(\widetilde{V}) = \int_{\widetilde{\Omega}} \left|\mathcal{N}_{\text{P-HJB}}(\widetilde{V})\right|^2 \mathrm{d}\mu(\boldsymbol{z}), \quad (25)$$

~其中 μ 是 Ω 上任意合适的分布，并且~$\boldsymbol{F}$ 在式（24）中通过预先训练一个深度神经网络并使用损失进行学习

$$\mathrm{L}_{\text{P-For}}(\widetilde{\boldsymbol{G}}) = \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z}) - \widetilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{z}; \theta)\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z}). \quad (26)$$

数值计算中使用的整体增强损失（16）包含两项，分别是基于两组不同样本数据对（23）和（25）的经验估计。推导详情请参阅补充信息C节，Ferrell细胞周期模型的实验请参阅补充信息G.1节 [45]，八维 [4] 和五十二维 [27] 模型的详情及更多结果请参阅补充信息G.2和G.3节。

八维细胞周期：约化势

随后，我们将降维方法应用于八维细胞周期模型 [4],，构建其景观；该模型同时包含一个极限环和一个稳定平衡点。在此情况下，我们根据 [4]，选取CycB（细胞周期蛋白B）和Cdc20（退出蛋白）作为约化变量。如图5a和b所示，约化势的剖面和力的强度都与投影样本的密度吻合良好。此外，我们从图5b中对高维动力学向二维的投影获得了一些重要见解。一个显著特征是，由投影力~$\boldsymbol{G}(\boldsymbol{x}; \theta^*)$诱导的极限环（外侧红圈）与直接从高维空间投影得到的极限环（黄色圆圈）略有不同；这种差异是轻微还是中等，取决于极限环附近的样本密度高低。当$D > 0$时，这种差异在降维过程中自然会出现，因为用于~计算 $\boldsymbol{G}(\boldsymbol{x}; \theta^*)$的分布 $\pi(\boldsymbol{y}|\boldsymbol{z})$并非狄拉克 δ分布，而是沿极限环宽度不一的扩散分布；当 $D \to 0$时，这种差异便会消失。另一个特征是，我们意外地发现外侧极限环内出现了一个额外的稳定极限环（内侧红圈）和一个稳定点（中心的红点）。尽管它们在高维空间中并不存在且与生物学无关，这两个极限集的存在让人联想到平面动力系统理论中的Poincar´e–Bendixson定理 [46, 第10章。6],，该定理描述了将含有极限环的系统降维至二维平面时的一种常见现象。请注意，该定理并不保证此类不动点的稳定性；它们可能稳定、不稳定，甚至是鞍点，另一个案例见补充信息G.1。由于该模型中中心区域的势景观相对平坦，这两个极限集的出现是此模型所特有的。此外，~靠近 V 的鞍点（绿色星号）处，沿极限环方向存在势垒，而沿Cdc20方向存在局部势阱；这表征了生物学上的周期路径主要经过的区域。最后，极限环外局部吸引域的放大图展示了其复杂的螺旋结构（图5c）；此前基于平均场近似的研究 [4]尚未揭示这一结构。

五十二维多稳态系统：高维势和约化势

我们比较了构建约化势的两种方法。一种方法是先通过（26）学习约化力 ~$\boldsymbol{G}(\boldsymbol{z}; \theta^*)$，然后在 $\boldsymbol{z}$ 空间中用增强型EPR构建景观 $V(\boldsymbol{z}; \theta^*)$~。另一种方法是先通过增强型EPR构建高维势 $V(\boldsymbol{x}; \theta^*)$，然后对其进行约化（见补充信息 C.1 节）。为进行比较，我们将该方法应用于一个由52维常微分方程描述的基因干细胞调控网络 [27], 并按照 [27]的建议，选取GATA6（一种主要的分化标志基因）和NANOG（一种主要的干细胞标志基因）作为约化变量 $\boldsymbol{z}$。我们将激活 x_i 的指标集合定义为A_i，将抑制 x_i的指标集合定义为R_i；相应的关系定义为 [27]中所示的52维节点网络。对于 $i = 1, \ldots\ldots 52$,

$$F_i(\boldsymbol{x}) = -kx_i + \sum_{j\in\mathcal{A}_j} \frac{ax_j^n}{S^n + x_j^n} + \sum_{j\in\mathcal{R}_j} \frac{bS^n}{S^n + x_j^n}, \quad (27)$$

其中 $a = 0.37$、$b = 0.5$、$k = 1$、$S = 0.5$，以及 $n = 3$。我们选择噪声强度 $D = 0.02$，并关注定义域 $\Omega = [0, 3]^{52}$。

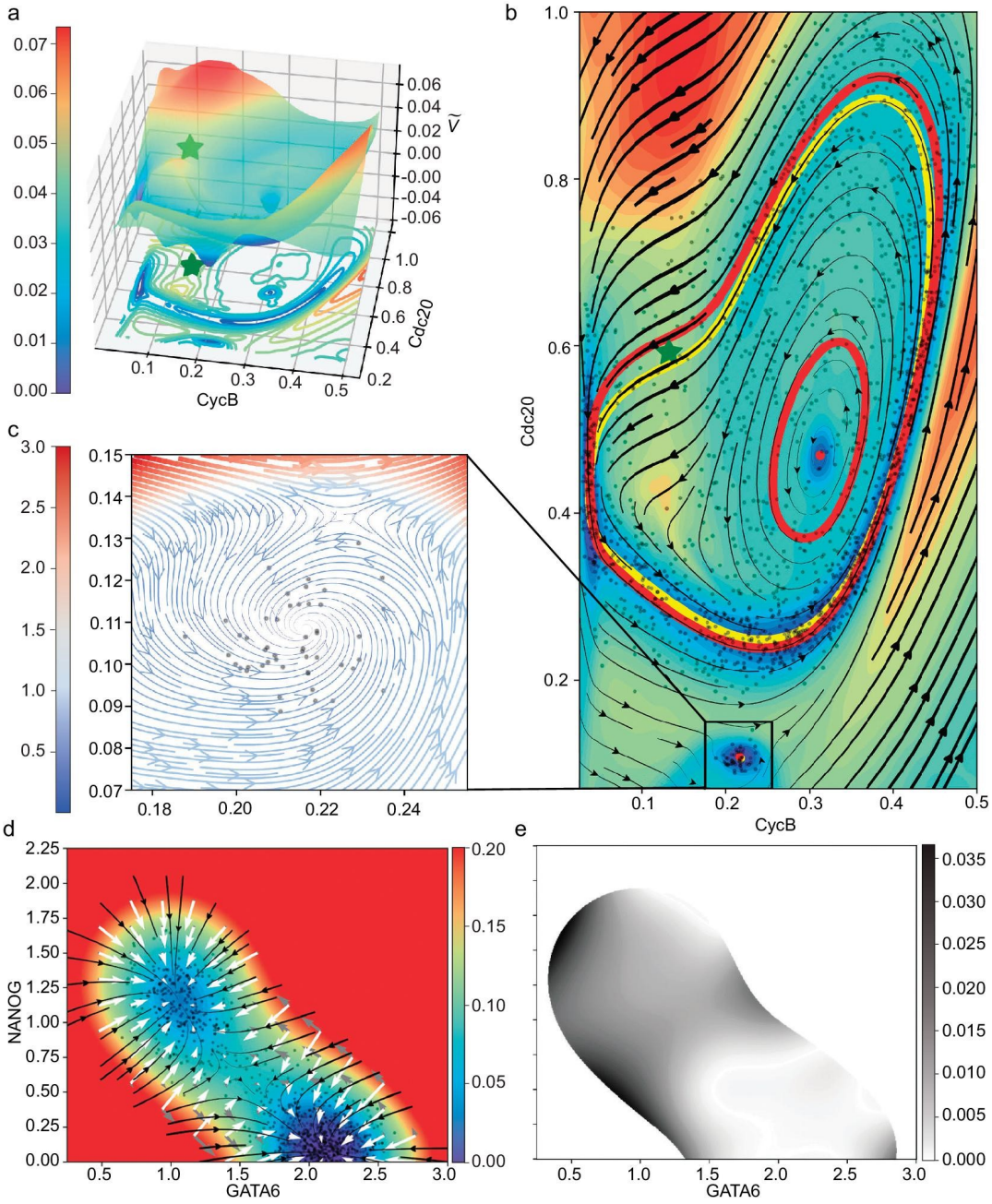


图 5. 高维系统的降维。(a-c) 八维细胞周期模型。(a) 约化势能景观 $\widetilde{V}$ 及其投影等高线。位于 (0.13, 0.59) 的绿色星形标记表示 $\widetilde{V}$ 的鞍点。(b) 投影样本点、投影力场 $\widetilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{x};\,\theta^*)$ 的流线，以及 $\widetilde{V}(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 的填色等高线图。两个红色圆圈和两个红点（分别靠近 (0.22, 0.11) 和 (0.31, 0.47)）表示投影力场的稳定极限集。黄色圆圈表示原始高维极限环的投影。(c) (b) 中方形定义域的放大图，展示稳定点周围 $\widetilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 流线的详细螺旋结构。(d 和 e) 五十二维多稳态系统。(d) 通过增强型EPR学习得到的 52 维双阱模型的投影力 $\widetilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{z};\,\theta^*)$ 和势 $\widetilde{V}_1(\boldsymbol{z};\,\theta^*)$。(e) 以不同方式构建的约化势的绝对误差，即 $|\,\widetilde{V}_1(\boldsymbol{z};\,\theta^*) - \widetilde{V}_2(\boldsymbol{z};\,\theta^*)\,|$。

如图 5d 所示，投影力 $\tilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 展示了约化动力学$\tilde{}$，构建的势 $V_1(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 与 SDE模拟样本吻合良好。$\tilde{V}_1(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 是通过先求得投影力$\tilde{}$后学习得到的，而 $V_2(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 则是从增强型EPR预先计算的高维 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$中约化得到的。图 5e 展示了$\tilde{}$ $|\tilde{V}_1(\boldsymbol{z};\theta^*) - V_2(\boldsymbol{z};\theta^*)|$ 的绝对误差灰度图，支持通过不同方法学习得到的两个势的一致性。将 $V_1(\boldsymbol{z};\theta^*)$视为参考解$\tilde{}$时，我们得到 rRMSE 0.113 和 rMAE 0.097。相对误差较小，表明这两种构建约化势的方法在定量上是一致的，尽管难以判断哪种方法更准确。这也间接支持了学习得到的高维势 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 的可靠性。与均场方法 [27] 相比，所得景观的剖面更平滑、也更精细。

讨论与结论

EPR-Net 的公式可以轻松扩展到状态依赖扩散系数的情形。考虑 Itˆo 随机微分方程

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{x}(t)}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) + \sqrt{2D}\sigma(\boldsymbol{x})\,\dot{\boldsymbol{w}},\ \boldsymbol{x}(0) = \boldsymbol{x}_0, \quad (28)$$

其中扩散矩阵 $\sigma(\boldsymbol{x}) \in \mathbb{R}^{d\times m}$ 以及一个 m维时间高斯白噪声 $\dot{\boldsymbol{w}}$。我们假设 $m \geq d$ 且矩阵 $a(\boldsymbol{x}) := (\sigma\sigma^{\top})(\boldsymbol{x})$ 满足 $\boldsymbol{u}^{\top}a(\boldsymbol{x})\boldsymbol{u} \geq c_0|\boldsymbol{u}|^2$ 对所有$\boldsymbol{x}$，$\boldsymbol{u} \in \mathbb{R}^d$均成立，其中 $c_0 > 0$ 为正常数。通过与前文类似的推导，我们再次可以证明，式（28）的高维景观函数 U 使 EPR 损失最小

$$\mathrm{L}_{\text{V-EPR}}(V) = \int_{\Omega} |\boldsymbol{F}^{v}(\boldsymbol{x}) + a(\boldsymbol{x})\nabla V(\boldsymbol{x})|^2_{a^{-1}}\ \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}), \quad (29)$$

其中 $\boldsymbol{F}^{v}(\boldsymbol{x}) = \boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) - D\nabla\cdot a(\boldsymbol{x})$，且 $|\boldsymbol{u}|^2_{a^{-1}} := \boldsymbol{u}^{\top}a^{-1}(\boldsymbol{x})\boldsymbol{u}$ 对 $\boldsymbol{u} \in \mathbb{R}^d$成立。我们在补充信息D节中给出了式（29）的推导细节，并将式（28）–（29）的数值研究留待未来工作。

总而言之，我们已经证明，与一些现有方法相比，EPR 在基准测试和真实生物学示例中的构建方法、适用性和优越性。下面我们作最后几点说明。首先，关于在 (3) 中使用稳态分布 $\pi(\boldsymbol{x})$，以及在 EPR-Net 中通过随机微分方程 (1) 的长时间序列对其进行近似，我们强调，对 π 的采样近似能够自然地捕捉势函数的重要部分，而采样区域之外的景观在实践中并非那么重要。其次，如图 2 和表 1 所示，我们发现，直接将密度估计方法（DEM）（例如归一化流） [39], 应用于采样的时间序列数据，无法得到准确性令人满意的势景观。我们推测，DEM 的这一不足源于其过于通用，而且与 (3) 相比，它没有明确利用力场信息。最后，我们指出，在降维方法中，我们根据现有的生物物理学先验知识选择约化变量。我们的方法还展现出扩展至纳入状态依赖扩散系数的能力。通过引入分子模拟中已收集变量的识别这一思想，也可以研究一般非线性约化变量的自动选择。

总之，我们提出了 EPR-Net，这是一种简单而有效的深度神经网络方法，用于构建非平衡稳态系统的非平衡势景观。得益于其变分结构以及与其他类型损失函数相结合的灵活性，该方法既优雅又稳健。未来的研究将进一步把降维扩展至非线性约化变量，并对状态依赖扩散系数的情形开展数值研究。此外，我们正积极考虑将该方法应用于单细胞RNA测序数据；这类数据涉及维度极高的系统，通常缺乏解析的常微分方程表述。我们将在后续研究中探讨这一问题。

方法

详细方法见补充材料。代码可通过 https://github.com/yzhao98/EPR-Net 获取。

致谢

我们感谢李春和教授、Xiaoliang Wan 教授和马宇飞博士所提供的有益讨论。本研究的计算工作在北京大学高性能计算平台上完成。

经费支持

T.L. 和 Y.Z. 感谢中国国家自然科学基金（11825102 和 12288101）以及中国科学技术部（2021YFA1003301）的支持。

W.Z. 的工作得到了德国研究联合会（DFG）的支持，资助来自德国卓越战略（德国柏林数学研究中心 MATH+ 的组成部分，项目编号 EXC-2046/1，390685689），以及 DFG 的 CRC 1114 项目“复杂系统中的尺度级联”（项目编号 235221301）。

作者贡献

Y.Z.、W.Z. 和 T.L. 设计了研究；Y.Z. 开展了研究；Y.Z.、W.Z. 和 T.L. 撰写了论文。

利益冲突声明。无。

参考文献

1. Waddington C. 基因的策略，1957年。2. Ao P. 随机微分方程中的势：一种新颖的构造。*J. Phys. A-Math. Gen.*2004；**37**：L25。3. Wang J、Xu L 和 Wang E. 非平衡网络的势能景观与通量框架：生化振荡的鲁棒性、耗散与相干性。《美国国家科学院院刊》2008；**105**：12271。4. Wang J、Li C 和 Wang E. 势能景观和通量景观量化出芽酵母细胞周期网络的稳定性与鲁棒性。《美国国家科学院院刊》 2010；**107**：8195。5. Wang J、Zhang K、Xu L 等。量化发育与分化过程中的沃丁顿景观和生物学路径。《美国国家科学院院刊》 2011；**108**：8257。6. Zhou J、Aliyu M、Aurell E 等。复杂多稳态系统中的准势景观。*J. R.Soc., Interface* 2012年；**9**：3539。7. Ge H 和 Qian H. 无细致平衡的非梯度动力学景观：稳定极限环与多个吸引子。*Chaos* 2012年；**22**：023140。8. Lv C、Li X、Li F 等。构建由内禀噪声驱动的基因开关系统的能量景观。*PLoSONE*2014年；**9**：e88167。9. Shi J、Aihara K、Li T 等。增殖效应下细胞分化的能量景观分解。*Nat. Sci. Rev.*2022年；**9**：nwac116。10. Maier RS 和 Stein DL. 不可逆系统的逃逸问题。《物理评论*E*》1993；**48**：931。11. Aurell E 和 Sneppen K. 表观遗传学作为首次离开问题。*Phys. Rev. Lett.*2002；**88**：048101。12. Sasai M 和 Wolynes P. 随机基因表达作为多体问题。《美国国家科学院院刊》 2003；**100**：2374。13. Roma DM、O’Flanagan RA、Ruckenstein AE等。表观遗传开关的最优路径。《物理评论*E*》2005；**71**：011902。14. Ferrell JEJ. 双稳态、分岔与 Waddington 的表观遗传景观。*Curr. Biol.* 2012；**22**：R458。15. Wang J. 非平衡动力系统的景观与通量理论及其在生物学中的应用。*Adv. Phys.*2015；**64**：1。16. Zhou P 和 Li T. 多稳态系统景观的构建：势能景观、准势、A 型积分及其他. 《化学物理学杂志》2016年; 144: 094109. 17. Yuan R, Zhu X, Wang G 等. 癌症作为进化塑造的稳健内禀状态：关键问题综述. 《物理学进展报告》2017年; 80: 042701. 18. Fang X, Kruse K, Lu T 等. 生物学中的非平衡物理学. 《现代物理评论》2019年; 91: 045004. 19. Li C, Hong T 和 Nie Q. 基于核心回路量化上皮-间质转化的景观和动力学路径. 《物理化学化学物理》2016年; 18: 17949–56. 20. Cameron M. 求解非梯度随机微分方程的准势. 《物理学D辑》2012年; 241: 1532. 21. Li C 和 Wang J. 景观与通量揭示哺乳动物细胞周期的新全局视角及其物理量化. 《美国国家科学院院刊》 2014年; 111: 14130. 22. Lin B, Li Q 和 Ren W. 使用深度学习计算随机扰动动力系统的不变分布. 《科学计算杂志》2022年; 91: 77. 23. Lin B, Li Q 和 Ren W. 从含噪数据计算高维不变分布. 《计算物理学杂志》2023年; 474: 111783. 24. Lin B, Li Q 和 Ren W. 一种计算准势的数据驱动方法. 《机器学习研究论文集》，第二届数学与科学机器学习年会第145卷（2021）652. 25. Crandall MG 和 Lions PL. Hamilton-Jacobi 方程的黏性解. 《美国数学会会刊》 1983 年 ; 277: 1. 26. Raissi M, Perdikaris P 和 Karniadakis GE. 物理信息神经网络：用于求解涉及非线性偏微分方程的正问题和逆问题的深度学习框架. 《计算物理学杂志》2019年; 378: 686. 27. Li C 和 Wang J. 量化人类干细胞网络分化与重编程的细胞命运决策：景观和生物学路径. 《公共科学图书馆·计算生物学》2013年; 9: e1003165. 28. Goodfellow I, Bengio Y 和 Courville A. 《深度学习》2016年. 29. Zhang L, Han J, Wang H 等. DeePCG：通过深度神经网络构建粗粒化模型. 《化学物理学杂志》2018年; 149: 034101. 30. Husic BE, Charron NE, Lemm D 等. 使用图神经网络对分子动力学进行粗粒化. 《化学物理学杂志》2020年; 153: 194101. 31. Hyv¨arinen A. 通过得分匹配估计未归一化统计模型. 《机器学习研究杂志》2005年; 6: 695–709. 32. Song Y 和 Ermon S. 通过估计数据分布的梯度进行生成建模. Wallach H, Larochelle H, Beygelzimer A 等，编者，《神经信息处理系统进展》，NeurIPS 第32卷（2019）11918–30. 33. Courant R 和 Hilbert D. 《数理物理方法》1953年. 34. Khasminskii R. 《微分方程的随机稳定性》2012年. 35. Paszke A, Gross S, Massa F 等. PyTorch：一种命令式风格的高性能深度学习库. 《神经信息处理系统进展》，NeurIPS 第32卷（2019）8024。

36. Qian H. 单个大分子的介观非平衡热力学与动态熵-能补偿. 《物理评论*E*》2001年; **65**: 016102. 37. Zhang X, Qian H 和 Qian M. 非平衡稳态的随机理论及其应用。第一部分. 《物理报告》2012年;**510**: 1–86. 38. Mei S, Montanari A 和 Nguyen PM. 双层神经网络景观的平均场视角. 《美国国家科学院院刊》2018 年 ;**115**: E7665–E71. 39. Kobyzev I, Prince SJD 和 Brubaker M. 归一化流：当前方法的介绍与综述. 《*IEEE*模式分析与机器智能汇刊》2021年; **43**: 3964–79. 40. Zhu XM, Yin L 和 Ao P. 极限环与守恒动力学. 《国际现代物理学杂志*B*辑》 2006年;**20**: 817–27. 41. Ma Y, Tan Q, Yuan R 等. 连续耗散混沌系统中的势函数：分解方案及奇怪吸引子的作用. 《国际分岔与混沌杂志》2014年; **24**: 1450015. 42. Lorenz EN. 确定性非周期流. 《大气科学杂志》1963年;**20**: 130–41. 43. Zhang W, Hartmann C 和 Sch¨utte. 沿给定反应坐标的有效动力学与反应速率理论.《法拉第讨论》2016年; **195**: 365–94. 44. Kang X 和 Li C. 能量景观的降维方法：识别代谢-上皮间质转化网络中的中间态. 《先进科学》2021年; **8**: 2003133. 45. Ferrell JE, Tsai TYC 和 Yang Q. 细胞周期建模：为何某些回路会振荡? 《细胞》 2011年;**144**: 874–85. 46. Hirsch MW, Smale S 和 Devaney RL. 《微分方程、动力系统与混沌导论》2004年. 47. Bonati L, Zhang YY 和 Parrinello M. 基于神经网络的变分增强采样. 《美国国家科学院院刊》 2019年;**116**: 17641–7. 48. Bonati L, Rizzi V 和 Parrinello M. 用于增强采样的数据驱动集体变量.《物理化学快报》2020年;**11**: 2998–3004. 49. Evans LC. 《偏微分方程》2010年. 50. Holmes MH. 《摄动方法导论》2013年. 51. Frenkel D 和 Smit B. 《理解分子模拟：从算法到应用》2002年. 52. Kingma DP 和 Ba J. Adam：一种随机优化方法. 《国际学习表征会议论文集》(2015) . 53. Durkan C, Bekasov A, Murray I等. 神经样条流. 《神经信息处理系统进展》, 第32卷*NeurIPS* (2019) .

EPR-Net 补充信息：通过变分力投影公式构建非平衡势能景观

目录

第 1 部分：理论 **16**

A EPR损失的推导 16 B EPR 极小化器的稳定性 16

C 降维 **17**

C.1 梯度投影损失.17 C.2 投影EPR损失.18 C.3 力投影损失.19 C.4 约化势的HJB方程.19

D 状态依赖扩散系数 **20**

Part 2：计算 21

E 增强型EPR的动机 **21**

F 原始坐标下的景观 21

F.1 基准问题的训练细节和补充结果.22 F.2 二维玩具模型.22 F.3 二维极限环模型.24 F.4 二维多稳态模型.25 F.5 十二维 GMM 模型：高维势.25

G 约化坐标景观 **25**

G.1 Ferrell 三常微分方程模型：约化势.25 G.2 八维复杂系统：约化势.26 G.3 五十二维多稳态系统：高维势与约化势 26

在这份补充信息（SI）中，我们将进一步介绍正文（MT）内容的理论推导和计算细节。这份 SI 分为两部分：理论 和计算。

第一部分：理论

我们首先补充说明 MT 中省略的理论推导细节。

EPR 损失的推导

本节将证明，除一个加法常数外，势函数 $U(\boldsymbol{x}) := -D \ln p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})$ 是 MT 中方程 (1) 所示熵产生率损失的唯一极小化解。

首先，我们证明正交关系

$$\int_{\Omega} (\boldsymbol{F} + \nabla U) \cdot \nabla W \, \mathrm{d}\pi = 0 \tag{30}$$

对本工作考虑的两种边界条件，任意适当函数 $W(\boldsymbol{x}) : \mathbb{R}^d \to \mathbb{R}$ 均成立，其中 $\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) := p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x})\mathrm{d}\boldsymbol{x}$。为说明这一点，我们注意到

$$\begin{aligned}
&\int_{\Omega} (\boldsymbol{F} + \nabla U) \cdot \nabla W \, \mathrm{d}\pi \\
=&\int_{\Omega} (p_{\mathrm{ss}}\boldsymbol{F} - D\nabla p_{\mathrm{ss}}) \cdot \nabla W \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} \\
=&\int_{\partial\Omega} W(p_{\mathrm{ss}}\boldsymbol{F} - D\nabla p_{\mathrm{ss}}) \cdot \boldsymbol{n} \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} \\
&- \int_{\Omega} W\nabla \cdot (p_{\mathrm{ss}}\boldsymbol{F} - D\nabla p_{\mathrm{ss}}) \, \mathrm{d}\boldsymbol{x} \\
=&0
\end{aligned}$$

其中，我们使用了分部积分、关系式 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x}) = \exp(-U(\boldsymbol{x})/D)$，以及相应的边界条件，以及 p_{ss} 满足的稳态福克-普朗克方程（FPE）。

现在考虑熵产生率损失，我们有

$$\begin{aligned}
\mathrm{L}_{\mathrm{EPR}}(V) &= \int_{\Omega} |\boldsymbol{F} + \nabla V|^2 \, \mathrm{d}\pi \\
&= \int_{\Omega} |\boldsymbol{F} + \nabla U|^2 + |\nabla V - \nabla U|^2 \, \mathrm{d}\pi,
\end{aligned}$$

其中，我们利用正交关系 (30) 得到了最后一个等式，由此可知，$U(\boldsymbol{x})$ 是熵产生率损失的唯一极小化解（相差一个加法常数）。

B EPR 极小化器的稳定性

本节将正式证明，对不变分布 π 的微小扰动不会导致相应熵产生率损失的极小化解发生灾难性的变化。我们仅考虑 Ω 为 d 维超矩形的情况。关于 $\Omega = \mathbb{R}^d$ 的论证类似。

假设 $\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) = p(\boldsymbol{x})\mathrm{d}\boldsymbol{x}$，$\mathrm{d}\mu(\boldsymbol{x}) = q(\boldsymbol{x})\mathrm{d}\boldsymbol{x}$，且函数 $U(\boldsymbol{x})$ 和 $U(\boldsymbol{x})$ 分别是以下两个熵产生率损失的唯一极小化解（相差一个常数）

$$\begin{aligned}
U &= \arg\min_{V} \int_{\Omega} |\boldsymbol{F} + \nabla V|^2 \, \mathrm{d}\pi, \\
\bar{U} &= \arg\min_{V} \int_{\Omega} |\boldsymbol{F} + \nabla V|^2 \, \mathrm{d}\mu,
\end{aligned}$$

分别。不难发现，$U, \bar{U}$ 的欧拉-拉格朗日方程可表示为以下偏微分方程（PDE），并满足适当的边界条件：

$$\begin{aligned}
\nabla \cdot ((\boldsymbol{F} + \nabla U)p) = 0 \text{ in } \Omega, \ (\boldsymbol{F} + \nabla U) \cdot \boldsymbol{n} = 0 \text{ on } \partial\Omega, \\
\nabla \cdot ((\boldsymbol{F} + \nabla \bar{U})q) = 0 \text{ in } \Omega, \ (\boldsymbol{F} + \nabla \bar{U}) \cdot \boldsymbol{n} = 0 \text{ on } \partial\Omega.
\end{aligned}$$

定义在定义域 Ω 内的上述偏微分方程可转换为

$$\Delta U p + \nabla U \cdot \nabla p = -\nabla \cdot (p\boldsymbol{F}),$$
$$\Delta \bar{U} q + \nabla \bar{U} \cdot \nabla q = -\nabla \cdot (q\boldsymbol{F}).$$

¯定义 $U_0(\boldsymbol{x}) = -D \ln p(\boldsymbol{x})$ 和 $U_0(\boldsymbol{x}) = -D \ln q(\boldsymbol{x})$。于是得到

$$-\nabla U \cdot \nabla U_0 + D\Delta U = \boldsymbol{F} \cdot \nabla U_0 - D\nabla \cdot \boldsymbol{F}, \tag{31}$$
$$-\nabla \bar{U} \cdot \nabla \bar{U}_0 + D\Delta \bar{U} = \boldsymbol{F} \cdot \nabla \bar{U}_0 - D\nabla \cdot \boldsymbol{F}. \tag{32}$$

¯假设 $\delta U_0 := U_0 - U_0 = O(\varepsilon)$，其中 $0 < \epsilon \ll 1$ 表示一个小常数，则通过将式 (32) 从式 (31) 中相减，我们得到关于 $U - U$ 的偏微分方程¯:

$$-\nabla(U - \bar{U}) \cdot \nabla U_0 + D\Delta(U - \bar{U}) = \boldsymbol{F} \cdot \nabla(\delta U_0) + \nabla \bar{U} \cdot \nabla(\delta U_0)$$

¯边界条件为 $\nabla(U - U) \cdot \boldsymbol{n} = 0$。由于 U_0，U，$\boldsymbol{F} \sim O(1)$，我们可以得到

$$U(\boldsymbol{x}) - \bar{U}(\boldsymbol{x}) = O(\varepsilon)$$

根据椭圆型偏微分方程的正则性理论 [49, 第 6.3] 节（当 $D \sim O(1)$ 时），或者根据匹配渐近法展开（当 $D \ll 1$ [50, 第 2]章时）。事实上，只要在 $p(\boldsymbol{x})$ 和 $q(\boldsymbol{x})$ 远离零的区域内，U_0 与 U_0 足够接近，就可以通过特征线分析 [49,第 2.1] 节及匹配渐近法，确保 $U(\boldsymbol{x})$ 与 $U(\boldsymbol{x})$ 足够接近。

上述推导假设概率密度函数 p、q 足够光滑。利用泛函分析工具，也可以对一般分布 π 和 μ 进行稳定性分析。不过，相关推导将较为抽象且相当复杂，我们会在其他地方报告。

C 降维

本节研究高维问题的降维，以学习投影势。一种直接的方法是先学习高维势U ，再利用降维技术求出其低维表示，即约化势或自由能函数。另一种方法则是直接学习低维约化势。

记作 $\boldsymbol{x} = (\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})^\top \in \Omega$。与 MT 第 1.4 节一样，我们假设定义域

$$\Omega = \Sigma \times \widetilde{\Omega},$$

其中，$\Sigma \subseteq \mathbb{R}^{d-2}$ 和 $\widetilde{\Omega} \subseteq \mathbb{R}^2$ 分别是 $\boldsymbol{y}$ 和 $\boldsymbol{z}$的定义域。约化势 $\widetilde{U}(\boldsymbol{z})$ 定义为

$$\widetilde{U}(\boldsymbol{z}) = -D \ln \widetilde{p}_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{z}) = -D \ln \int_\Sigma p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}. \tag{33}$$

¯构造 $U(\boldsymbol{z})$的一种自然方法，是基于通过 EPR 损失学得的$U(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})$直接积分 $p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})$，即，

$$\widetilde{U}(\boldsymbol{z}) = -D \ln \int_\Sigma \exp(-U(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z})/D)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}. \tag{34}$$

然而，执行这种积分并非一项简单的数值任务（例如，参见 [51, 第7]章）。

C.1 梯度投影损失

¯在本小节中，我们研究一种简单的方法，用样本点近似 $U(\boldsymbol{z})$。这些样本点近似服从不变分布 $\pi(\boldsymbol{x})$，而高维势函数 $U(\boldsymbol{x})$ 则通过 EPR 损失学习得到。我们在 SI 第 G.3 节中使用这种方法，对不同方法得到的约化势进行一致性检查。其思路是在 ∇U 的$\boldsymbol{z}$ 分量上使用梯度投影（GP）损失:

$$\mathrm{L}_{\mathrm{GP}}(\widetilde{V}) = \int_\Omega \left| \nabla_{\boldsymbol{z}} U(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z}) - \nabla_{\boldsymbol{z}} \widetilde{V}(\boldsymbol{z}) \right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{z}). \tag{35}$$

为说明式 (35) 的合理性，我们注意到

$$\begin{aligned}\mathrm{L}_{\mathrm{GP}}(\widetilde{V}) &= \int_{\Omega} \left|\nabla_z U - \nabla_z \widetilde{V}\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &= \int_{\Omega} \left|\nabla_z U - \nabla_z \widetilde{U} + \nabla_z \widetilde{U} - \nabla_z \widetilde{V}\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &= \int_{\Omega} \left(\left|\nabla_z U - \nabla_z \widetilde{U}\right|^2 + \left|\nabla_z \widetilde{U} - \nabla_z \widetilde{V}\right|^2\right) \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &\quad + 2\int_{\Omega} (\nabla_z U - \nabla_z \widetilde{U}) \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \,\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &=: P_1 + P_2,\end{aligned}$$

其中， P_1 和 P_2 分别表示上文第三行和第四行中的项。项 $P_2 = 0$因为

$$\begin{aligned}&\int_{\Omega} \nabla_z U \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \,\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &= \int_{\widetilde{\Omega}} \left(\int_{\Sigma} \nabla_z U \mathrm{e}^{-\frac{U}{D}} \mathrm{d}\boldsymbol{y}\right) \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \,\mathrm{d}z \\ &= -D \int_{\widetilde{\Omega}} \nabla_z \left(\int_{\Sigma} \mathrm{e}^{-\frac{U}{D}} \,\mathrm{d}\boldsymbol{y}\right) \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \,\mathrm{d}z \\ &= -D \int_{\widetilde{\Omega}} \nabla_z \widetilde{p}_{\mathrm{ss}} \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \,\mathrm{d}z \\ &= \int_{\widetilde{\Omega}} \nabla_z \widetilde{U} \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \, \widetilde{p}_{\mathrm{ss}} \,\mathrm{d}z\end{aligned}$$

and

$$\int_{\Omega} \nabla_z \widetilde{U} \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \,\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) = \int_{\widetilde{\Omega}} \nabla_z \widetilde{U} \cdot \nabla_z (\widetilde{U} - \widetilde{V}) \, \widetilde{p}_{\mathrm{ss}} \,\mathrm{d}z,$$

它们在 P_2中相互抵消。

因此，最小化 GP损失等价于最小化

$$\int_{\widetilde{\Omega}} \left|\nabla_z \widetilde{U} - \nabla_z \widetilde{V}\right|^2 \widetilde{p}_{\mathrm{ss}} \,\mathrm{d}z,$$

wh ˜这显然意味着， $U(z)$ 是所提出的 GP 损失的唯一极小化解（相差一个常数） s.

C.2 投影EPR损失

在本小节中，我们研究投影 EPR（P-EPR）损失，其形式为

$$\mathrm{L}_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V}) = \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z) + \nabla_z \widetilde{V}(z)\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, z), \tag{36}$$

其中 $\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y},\ z) \in \mathbb{R}^2$ 是力场 $\boldsymbol{F} = (\boldsymbol{F}_y,\ \boldsymbol{F}_z)^\top$ 的 z 分量。

定义

$$\widetilde{\mathrm{L}}_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V}) = \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F}(\boldsymbol{y}, z) + \nabla \widetilde{V}(z)\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, z), \tag{37}$$

其中 ∇ 是关于 $\boldsymbol{x}$ 的全梯度。为证明 (36)，我们首先注意到以下等价关系

$$\min \mathrm{L}_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V}) \quad \Longleftrightarrow \quad \min \widetilde{\mathrm{L}}_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V}), \tag{38}$$

~ ˜由于 $\nabla_y V(z) = 0$，且 $\boldsymbol{F} + \nabla V$ 的 $\boldsymbol{y}$ 分量在式 (37) 中只引入了一个无关常数。此外，我们有

$$\begin{aligned}\widetilde{\mathrm{L}}_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V}) &= \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F} + \nabla \widetilde{V}\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &= \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F} + \nabla U + \nabla \widetilde{V} - \nabla U\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}) \\ &= \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F} + \nabla U\right|^2 + \left|\nabla \widetilde{V} - \nabla U\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{x}),\end{aligned}$$

其中，最后一个等号是由正交关系 (30) 得出的。

利用推导式（38）的类似论证，以及等价关系（38）本身和式（35）中的 GP损失，我们得到

$$\min \mathrm{L}_{\text{P-EPR}}(\widetilde{V}) \quad \Longleftrightarrow \quad \min \mathrm{L}_{\text{GP}}(\widetilde{V}). \tag{39}$$

由于 U 在上一小节中被证明使 GP损失最小，因此我们得出结论： U 使式（36）中的损失最小。

C.3 力投影损失

在本小节中，我们研究用于近似 $\boldsymbol{F}_z$在 z空间上的投影的力投影（P-For）损失。

记为

$$\widetilde{\boldsymbol{F}}(z) := \int_{\Sigma} \boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z)\, \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}|z) \tag{40}$$

使用条件分布定义的投影力

$$\mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}|z) = p_{\text{ss}}(\boldsymbol{y}, z)/\widetilde{p}_{\text{ss}}(z)\, \mathrm{d}\boldsymbol{y}. \tag{41}$$

我们可以通过以下力投影损失学习 $\boldsymbol{F}(z)$

$$\mathrm{L}_{\text{P-For}}(\widetilde{\boldsymbol{G}}) = \int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z) - \widetilde{\boldsymbol{G}}(z)\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, z). \tag{42}$$

为证明式 (42)，我们注意到

$$\begin{aligned}
&\int_{\Omega} \left|\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z) - \widetilde{\boldsymbol{G}}(z)\right|^2 \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, z) \\
&= \int_{\Omega} \left(|\boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z)|^2 + |\widetilde{\boldsymbol{G}}(z)|^2\right) \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, z) - 2\int_{\Omega} \boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z) \cdot \widetilde{\boldsymbol{G}}(z)\, \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}, z) \\
&=: P_1 - 2P_2.
\end{aligned}$$

项 P_2 可简化为

$$P_2 = \int_{\widetilde{\Omega}} \left[\int_{\Sigma} \boldsymbol{F}_z(\boldsymbol{y}, z) \mathrm{d}\pi(\boldsymbol{y}|z)\right] \cdot \widetilde{\boldsymbol{G}}(z)\, \widetilde{p}_{\text{ss}}(z)\, \mathrm{d}z = \int_{\widetilde{\Omega}} \widetilde{\boldsymbol{F}}(z) \cdot \widetilde{\boldsymbol{G}}(z)\, \widetilde{p}_{\text{ss}}(z)\, \mathrm{d}z.$$

因此，我们有如下等价关系

$$\min \mathrm{L}_{\text{P-For}}(\widetilde{\boldsymbol{G}}) \quad \Longleftrightarrow \quad \min \widetilde{\mathrm{L}}_{\text{P-For}}(\widetilde{\boldsymbol{G}}), \tag{43}$$

其中

$$\widetilde{\mathrm{L}}_{\text{P-For}}(\widetilde{\boldsymbol{G}}) := \int_{\widetilde{\Omega}} \left|\widetilde{\boldsymbol{F}}(z) - \widetilde{\boldsymbol{G}}(z)\right|^2 \widetilde{p}_{\text{ss}}(z)\, \mathrm{d}z.$$

由上述分析可知， $F(z)$使式（42）中的损失达到最小。

C.4 约化势的 HJB 方程

在本小节中，我们证明约化势 U 满足投影HJB方程

$$\widetilde{\boldsymbol{F}} \cdot \nabla_z \widetilde{U} + |\nabla_z \widetilde{U}|^2 - D\Delta_z \widetilde{U} - D\nabla_z \cdot \widetilde{\boldsymbol{F}} = 0\,, \tag{44}$$

具有渐近边界条件 $U \to \infty$ 当 $|z| \to \infty$ 时；或者具有反射边界条件（ $\boldsymbol{F} + \nabla_z U \quad \widetilde{\boldsymbol{n}} = 0 \quad \partial\Omega \quad \widetilde{\boldsymbol{n}}$ ）·，其中 表示 $\partial\Omega$上的单位外法向量。此处我们仅考虑矩形区域情形。无界情形的论证类似。

回顾一下， $p_{\text{ss}}(\boldsymbol{x})$ 满足福克-普朗克方程

$$\nabla \cdot (p_{\text{ss}} \boldsymbol{F}) - D\Delta p_{\text{ss}} = 0. \tag{45}$$

对 Σ 上的式 (45) 两边关于 $\boldsymbol{y}$ 积分，并利用边界条件 $\boldsymbol{J}_{\rm ss}\cdot\boldsymbol{n}=0$，其中 $\boldsymbol{J}_{\rm ss}=p_{\rm ss}\boldsymbol{F}-D\nabla p_{\rm ss}$，得到

$$\nabla_{\boldsymbol{z}}\cdot\left(\int_{\Sigma}\boldsymbol{F}_{\boldsymbol{z}}p_{\rm ss}\,{\rm d}\boldsymbol{y}\right)-D\Delta_{\boldsymbol{z}}\widetilde{p}_{\rm ss}=0. \tag{46}$$

考虑式（40）和（41），我们得到

$$\nabla_{\boldsymbol{z}}\cdot\left(\widetilde{p}_{\rm ss}\widetilde{\boldsymbol{F}}\right)-D\Delta_{\boldsymbol{z}}\widetilde{p}_{\rm ss}=\nabla_{\boldsymbol{z}}\cdot\widetilde{\boldsymbol{J}}=0, \tag{47}$$

~ ~ ~即，对于具有约化力场 $\boldsymbol{F}$ 的 $\widetilde{p}_{\rm ss}(\boldsymbol{z})$，其福克-普朗克方程为 $\boldsymbol{J}$:
$=\widetilde{p}_{\rm ss}\boldsymbol{F}-D\nabla_{\boldsymbol{z}}\widetilde{p}_{\rm ss}$。相应的边界条件也可通过对原始边界条件 $\boldsymbol{J}_{\rm ss}\cdot\boldsymbol{n}=0$ 在 Σ 上关于 ~ $\boldsymbol{y}$ 积分推导得出，其中 $\boldsymbol{z}\in\partial\Omega$，得到

$$\widetilde{\boldsymbol{J}}\cdot\widetilde{\boldsymbol{n}}=\left(\widetilde{p}_{\rm ss}\widetilde{\boldsymbol{F}}-D\nabla_{\boldsymbol{z}}\widetilde{p}_{\rm ss}\right)\cdot\widetilde{\boldsymbol{n}}=0. \tag{48}$$

将关系式 $\widetilde{p}_{\rm ss}(\boldsymbol{z})=\exp\left(-\widetilde{U}(\boldsymbol{z})/D\right)$代入式（47）和（48），经过一些代数运算后，可得式（44）及相应的反射边界条件。

D 状态依赖扩散系数

本节研究具有状态依赖扩散系数的非平衡稳态系统的 EPR损失。考虑伊藤随机微分方程

$$\frac{{\rm d}\boldsymbol{x}(t)}{{\rm d}t}=\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}(t))+\sqrt{2D}\sigma(\boldsymbol{x}(t))\dot{\boldsymbol{w}} \tag{49}$$

其中状态依赖扩散矩阵为 $\sigma(\boldsymbol{x})$。在与 MT 第1.1节相同的假设下，我们有福克-普朗克方程

$$\nabla\cdot(p_{\rm ss}\boldsymbol{F})-D\nabla^2:(p_{\rm ss}a)=0. \tag{50}$$

我们证明，式 (49) 的高维景观函数 U 使熵产生率损失达到最小

$$\mathrm{L}_{\text{V-EPR}}(V)=\int_{\Omega}|\boldsymbol{F}^{v}(\boldsymbol{x})+a(\boldsymbol{x})\nabla V(\boldsymbol{x})|^2_{a^{-1}(\boldsymbol{x})}\,{\rm d}\pi(\boldsymbol{x}), \tag{51}$$

其中 $\boldsymbol{F}^{v}(\boldsymbol{x}):=\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x})-D\nabla\cdot a(\boldsymbol{x})$，且 $|\boldsymbol{u}|^2_{a^{-1}}(\boldsymbol{x}):=\boldsymbol{u}^{\top}a^{-1}(\boldsymbol{x})\boldsymbol{u}$，对于 $\boldsymbol{u}\in\mathbb{R}^d$。

为论证式 (51)，我们首先注意到，式 (50) 可改写为

$$\nabla\cdot(p_{\rm ss}\boldsymbol{F}^{v}-Da\nabla p_{\rm ss})=0\,, \tag{52}$$

这与边界条件（BC）结合后，推出正交关系

$$\int_{\Omega}\left(\boldsymbol{F}^{v}+a\nabla U\right)\cdot\nabla W\,{\rm d}\pi=0 \tag{53}$$

对于适当的测试函数 $W(\boldsymbol{x})$。沿用推导式 (30) 时采用的相同推理，并利用式 (53)，我们得到

$$\begin{aligned}&\int_{\Omega}|\boldsymbol{F}^{v}+a\nabla V|^2_{a^{-1}}\,{\rm d}\pi\\=&\int_{\Omega}\left|\boldsymbol{F}^{v}+a\nabla U+a\nabla(V-U)\right|^2_{a^{-1}}{\rm d}\pi\\=&\int_{\Omega}|\boldsymbol{F}^{v}+a\nabla U|^2_{a^{-1}}\,{\rm d}\pi+\int_{\Omega}\left|a\nabla(V-U)\right|^2_{a^{-1}}{\rm d}\pi.\end{aligned}$$

最后一个表达式表明，$U(\boldsymbol{x})$ 是 $\mathrm{L}_{\text{V-EPR}}(V)$ 的唯一极小化解（相差一个常数）。

上述针对状态依赖扩散情形的推导，使我们能够构建化学朗之万动力学的景观，这将在未来的工作中进行研究。

第二部分：计算

现在，我们介绍正文中省略的计算细节。我们将首先说明增强型EPR的动机，然后介绍使用原始坐标和降维进行景观构建的训练细节与问题设定。如正文所述，我们将增强损失称为式（16）。

E 增强型 EPR 的动机

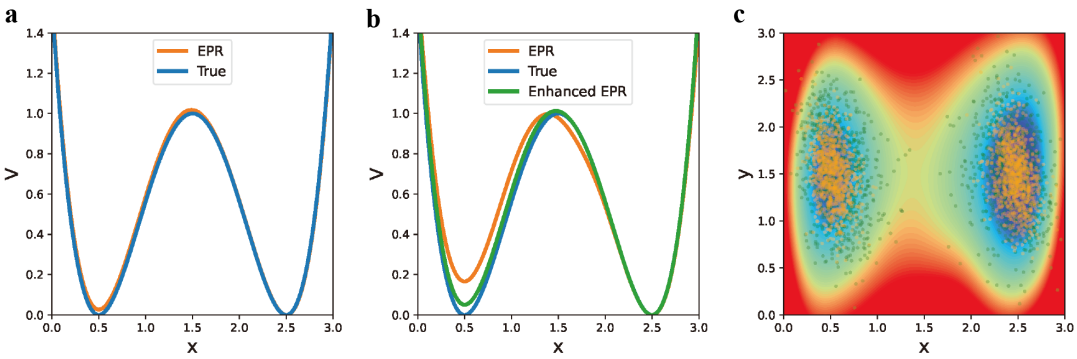


图 6. 增强型 EPR 动机示意图。(a) 和 (b) 分别展示了玩具模型中 $y = 1.5$ 这条直线上，在 $D = 0.1$ 和 $D = 0.05$ 时，学习到的势与真实解的比较。(c) 展示了仅使用熵产生率损失学习得到的势的填色等高线图。橙色点是从 $D = 0.05$ 时模拟得到的不变分布中采样的样本，而绿色点是从扩散性更强的分布（$D' = 0.1$）中模拟得到的增强样本，这些样本用于增强型 EPR。

我们利用增强样本更全面地覆盖转移域。请注意，MT 中的 EPR 损失方程 (3) 要求训练数据按照 $\pi(\boldsymbol{x})$ 进行采样。使用 MT 中的方程 (3) 时，只有在 π 的“可见”域内，学习到的 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$（更准确地说，梯度 $\nabla V(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 的准确性）才能得到保证；该域指样本点覆盖的区域。然而，增强型 EPR 框架 (16) 将 EPR 损失与 HJB 结合起来，因此可以使用能更好覆盖定义域 Ω 的样本数据（例如，在亚稳态之间的过渡区域以及可见域边界附近使用更多样本）。当扩散系数 D 相对较小时，这种方法尤其有吸引力。

单一 EPR 损失在扩散系数相对较大的玩具模型中效果良好$D = 0。1$。图 **6a** 中势在 $y = 1。5$ 处的切片图显示，使用 EPR 损失学习得到的解与解析解吻合良好。相对均方根误差（rRMSE）和相对平均绝对误差（rMAE）在 3 次运行中的均值和标准差分别为 $0。084 \pm 0。006$ 和 $0。066 \pm 0。008$。

然而，当将 D 降至 0。05 时，模拟不变分布中的样本主要集中在双势阱内（图 **6c**中的橙色点），远离两个势阱之间的过渡区域。因此，如图 **6b**所示，采用单一 EPR 损失得到的结果捕捉到了两个势阱的剖面，但由于过渡区域中的样本很少，剖面的这两部分未能准确衔接，导致左侧势阱略高于右侧势阱。随后，我们使用 $D' = 0。1$ 生成增强样本 $(\boldsymbol{x}'_i)_{1\le i\le N'}$，这些样本对过渡区域的覆盖更好（图 **6a**中的绿色点）。利用这些增强样本，我们通过增强型 EPR 损失学习势，所得结果与真实解更加吻合（图**6b**）。

尽管在一般情况下更推荐使用增强型EPR，但我们指出，只要样本能够有效覆盖定义域，单一 EPR 损失也能取得有竞争力的性能。这一数值经验适用于所有考察的模型。

F 原始坐标下的景观

本节将介绍额外的设置：我们在 MT 中使用增强型EPR，基于原始坐标构建景观。本节包括一个二维玩具模型、一个具有极限环的二维生物系统 [3], 、一个二维多稳态系统 [5] 以及一个十二维高斯混合模型

（高斯混合
模型）。

F.1 基准问题的训练细节和附加结果

我们首先使用带反射边界条件的欧拉-丸山格式模拟随机微分方程，直至时间T = 1000，初始状态为 10000 个不同的初始状态。该模拟得到$N = 10000$ 个最终状态，并将其用作训练数据集（$\mathbf{x}_i$）$_{1\le i\le N}$，以近似 EPR 的不变分布。对于二维玩具问题和二维多稳态问题，我们采用 0.1 的时间步长；对于二维极限环问题，则采用较小的 0.01 时间步长。在玩具模型中，我们使用批量大小为 1024、学习率为 0.001 的 Adam [52]优化器训练网络 3000 个训练轮次；在多稳态模型中训练 5000 个训练轮次，在极限环模型中训练 10000 个训练轮次。当在玩具模型中仅关注单一 EPR 损失，且 $D = 0.05$ 时，我们将训练轮次延长至 8000，以确保充分学习。每个训练轮次中，我们都会通过执行一步欧拉-丸山格式更新数据集，使其更接近不变分布。为了与归一化流进行比较，我们训练了一个神经样条流 [53]。[1] 我们重复使用 4 个有理二次样条模块，每个模块包含三层、每层 64 个隐藏单元，并在其后接一个 LU线性置换。流模型基于与增强型EPR相同的随机微分方程模拟数据集，使用 Adam 优化器以 0.0001 的学习率训练 20000 个训练轮次。为确保结果具有鲁棒性，我们使用 5 个随机种子进行实验，以考虑结果的变化并确保研究发现的可靠性。

为确保公平比较，我们在所有模型中均将 λ_2 固定为 1.0。我们在 MT 中使用的参数为：玩具模型和多稳态模型取 λ_1 =1。0，极限环模型取 $\lambda_1 = 0$。01。正如 MT 中所讨论的，选择 λ_1 旨在平衡损失函数中的两项。根据我们的经验，熵产生率较高的系统通常具有更多非梯度力分解分量，因此需要较小的 λ_1，极限环问题就是如此。不过，λ_1 的具体取值相对稳健。如表2所示，我们通过在增强型EPR方法中测试 λ_1 的敏感性，考察其稳定性。对于不同实验，我们将 λ_1 乘以一组系数 {0.0、0.1、1.0、10.0}，作为 $\hat{}\,\lambda_1$。因此，$\hat{}\,\lambda_1 = 0$。0 对应于仅使用 HJB 的情形。尽管 $\mu(\mathbf{x})$的分布各不相同，我们选取的参数通常都能取得令人满意的结果。即使 $\hat{}\,\lambda_1$相对较小，增强型EPR的表现仍优于仅通过 HJB 求解。使用相对较大的 $\hat{}\,\lambda_1$ 值时，性能提升更为显著。

我们还使用 HJB 损失评估了不同的样本分布，即，$\mu(\boldsymbol{x})$。对于增强型 EPR，在 HJB 损失项中使用不变分布并无效果，因为 HJB 损失的作用是覆盖转移域。因此，对于增强型 EPR，无需使用 $D' = 1D$ 或 $\sigma = 0$ 评估 $\mu(\boldsymbol{x})$。对于 HJB 损失，我们的数值分析表明，过度扩散的样本可能导致结果显著变差，这凸显了在损失中捕获关键区域的重要性。如表2所示，单独使用 HJB 时，采用不变分布或范围略大的分布可获得最佳结果。然而，使用与 $\mu(\boldsymbol{x})$相同的增强样本时，引入非零 λ_1 比单独使用 HJB 效果更好，尤其是当样本定义域扩散过度，以致单独求解 HJB 表现不佳时。这凸显了增强型 EPR 对 $\mu(\boldsymbol{x})$变化的鲁棒性，以及相较于单独求解 HJB 的优势。最后，我们在表2中将每个问题在不同 $\mu(\boldsymbol{x})$下 $\hat{}\,\lambda_1 = 1$。$0 \times \lambda_1$ 的最优结果加粗标出，作为 MT 表 1 中增强型 EPR 的结果。尽管这未必是所有 $\mu(\boldsymbol{x})$与 $\hat{}\,\lambda_1$组合中的最佳结果，但它是一种通常稳健且无需专门调优即可轻松获得的选择。

F.2 二维玩具模型

为了验证我们方法的适用性和准确性，我们首先将其应用于一个驱动力为

$$\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) = -(I + A)\nabla U_0(\boldsymbol{x}), \tag{54}$$

其中 $A \in \mathbb{R}^{d\times d}$ 是一个常数反对称矩阵，即 $A^\top = -A$，而 U_0 是某个已知函数。在选择 $\boldsymbol{F}$ 的情况下，可以验证真实的势能景观就是 $U(\boldsymbol{x}) = U_0(\boldsymbol{x})$。在

[1] https://github.com/643VincentStimper/normalizing-flows

表2. 对不同$\mu(\boldsymbol{x})$ 和 $\hat{}\,\boldsymbol{\lambda}_1$ 进行评估：比较仅使用 HJB 与增强型EPR的结果，采用5个随机种子。

	指标	相对均方根误差				rMAE			
	$\hat{\lambda}_1$ / $\mu(\boldsymbol{x})$	**HJB**	**增强型EPR**			**HJB**	**增强型EPR**		
		× 0.0	× 0.1	× 1.0	× 10.0	× 0.0	× 0.1	× 1.0	× 10.0
Toy, $D = 0.1$	$D' = 1D$	0.034 ±0.016	——	——	——	0.029 ±0.014	——	——	——
	$D' = 2D$	0.168 ±0.010	0.062 ±0.033	**0.028** ±0.010	0.038 ±0.015	0.068 ±0.009	0.108 ±0.054	**0.026** ±0.010	0.032 ±0.013
	$D' = 5D$	0.225 ±0.071	0.138 ±0.021	0.080 ±0.011	0.046 ±0.018	0.123 ±0.097	0.032 ±0.025	0.030 ±0.011	0.030 ±0.019
	$D' = 10D$	0.258 ±0.078	0.182 ±0.033	0.095 ±0.010	0.067 ±0.012	0.167 ±0.110	0.062 ±0.040	0.038 ±0.010	0.037 ±0.009
Toy, $D = 0.05$	$D' = 1D$	0.191 ±0.218	——	——	——	0.160 ±0.179	——	——	——
	$D' = 2D$	0.267 ±0.116	0.058 ±0.045	**0.054** ±0.020	0.111 ±0.083	0.164 ±0.120	0.049 ±0.036	**0.048** ±0.019	0.096 ±0.069
	$D' = 5D$	0.661 ±0.126	0.417 ±0.162	0.204 ±0.213	0.055 ±0.028	0.555 ±0.093	0.328 ±0.155	0.127 ±0.184	0.029 ±0.008
	$D' = 10D$	0.544 ±0.061	0.485 ±0.126	0.227 ±0.132	0.191 ±0.190	0.489 ±0.057	0.410 ±0.096	0.157 ±0.136	0.122 ±0.168
Multi-stable	$D' = 1D$	0.255 ±0.007	——	——	——	0.241 ±0.004	——	——	——
	$D' = 2D$	0.249 ±0.015	0.069 ±0.045	0.110 ±0.028	0.146 ±0.044	0.228 ±0.011	0.065 ±0.046	0.106 ±0.030	0.142 ±0.047
	$D' = 5D$	0.628 ±0.046	0.061 ±0.031	0.090 ±0.042	0.128 ±0.043	0.553 ±0.063	0.059 ±0.032	0.088 ±0.046	0.124 ±0.044
	$D' = 10D$	0.630 ±0.051	0.307 ±0.036	**0.067** ±0.047	0.118 ±0.032	0.550 ±0.066	0.197 ±0.036	**0.066** ±0.049	0.118 ±0.034
Limit Cycle	$\sigma = 0.0$	0.231 ±0.048	——	——	——	0.140 ±0.021	——	——	——
	$\sigma = 0_{\circ}\ 05$	0.287 ±0.175	0.256 ±0.181	**0.070** ±0.016	0.136 ±0.002	0.165 ±0.108	0.149 ±0.107	**0.063** ±0.020	0.108 ±0.003
	$\sigma = 0.1$	0.503 ±0.133	0.372 ±0.173	0.373 ±0.181	0.122 ±0.008	0.313 ±0.092	0.222 ±0.119	0.200 ±0.090	0.101 ±0.006
	$\sigma = 0.2$	0.578 ±0.010	0.556 ±0.013	0.509 ±0.025	0.298 ±0.055	0.383 ±0.025	0.355 ±0.030	0.303 ±0.040	0.175 ±0.029

特别地，当 $A = 0$ 时，系统变得可逆。我们构建了一个具有双势阱能

$$U_0(\boldsymbol{x}) = ((x - 1.5)^2 - 1.0)^2 + 0.5(y - 1.5)^2, \tag{55}$$

其中 $\boldsymbol{x} = (x,\ y)^\top$。我们取反对称矩阵

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 0.5 \\ -0.5 & 0 \end{bmatrix}, \tag{56}$$

这会使聚焦中心力场产生逆时针旋转，从而构成一个简单的非平衡系统。在此模型中，力分解为

$$\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) = -\nabla U_0(\boldsymbol{x}) + \boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}),\ \boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}) = -A\nabla U_0(\boldsymbol{x})$$

and

$$\boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}) \cdot \nabla U_0(\boldsymbol{x}) = 0, \quad \nabla \cdot \boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}) = 0$$

在逐点意义下成立。因此，对任意 $D > 0$，恒等式 $\boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}) \cdot \nabla U_0(\boldsymbol{x}) + D\nabla \cdot \boldsymbol{l}(\boldsymbol{x}) = 0$ 均成立；按照 MT 中的讨论，我们构造了一个不可逆系统，其双阱势已知解析形式，可用于验证学习到的势的准确性。我们关注定义域 $\Omega = [0, 3] \times [0, 3]$。为消除势函数额外的平移自由度，我们将势的最小值设为零，并且只在 MT 的图 3 中绘制定义域 $\{\boldsymbol{x}|V(\boldsymbol{x}) \leq 30D\}$ 上的结果，因为这是实际应用中关注的定义域。

F.3 二维极限环模型

我们将该方法应用于具有墨西哥帽形势能景观 [3] 的极限环动力学。

在介绍具体模型之前，我们先做如下观察。对于任意如下形式的随机微分方程

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{x}}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{F}(\boldsymbol{x}) + \sqrt{2D}\dot{\boldsymbol{w}}, \tag{57}$$

相应的稳态FPE为

$$\nabla \cdot (p_{\mathrm{ss}}\boldsymbol{F}) - D\Delta p_{\mathrm{ss}} = 0.$$

如果我们在（57）中进行如下变换

$$\boldsymbol{F} \to \kappa\boldsymbol{F},\ D \to \kappa D$$

那么稳态概率密度函数

$$p_{\mathrm{ss}}(\boldsymbol{x}) = \exp\left(-\frac{U(\boldsymbol{x})}{D}\right) = \exp\left(-\frac{\kappa U(\boldsymbol{x})}{\kappa D}\right)$$

将保持不变。该变换只会改变动力学（57）的时间尺度，从 t_0 变为 κt_0。然而，如果在系统（57）中采用漂移 $\kappa\boldsymbol{F}(\boldsymbol{x})$ 和噪声强度 κD，则势会从 U 变为 κU。这一观察使我们能够针对特定问题，通过适当调整 κ，将 U 的尺度设为 $O(1)$。另一种实现这一目标的方法是在熵产生率损失中选择 $\boldsymbol{F}$ 为 $\kappa\boldsymbol{F}$。

我们取 $D = 0。1$，并考虑具有 $\boldsymbol{F} = (F_x,\ F_y)$ 和

$$F_x(x, y) = \kappa\left(\frac{\alpha^2 + x^2}{1 + x^2}\frac{1}{1 + y} - ax\right), \tag{58}$$

$$F_y(x, y) = \frac{\kappa}{\tau_0}\left(b - \frac{y}{1 + cx^2}\right), \tag{59}$$

其中参数为 $\kappa = 100$、$\alpha = a = b = 0。1$、$c = 100$ 和 $\tau_0 = 5$。这里，$\kappa = 100$ 的选择使得 $U \sim O(1)$ 遵循 [22]。我们关注定义域 $\Omega = [0, 8] \times [0, 6]$。如上段所述，对于 [3]中考虑的力场，我们的设定对应于 $D = 0。1/\kappa = 0。001$ 的情形。

F.4 二维多稳态模型

我们还研究了多稳态系统 [5] 在 $\boldsymbol{F} = (F_x,\ F_y)$ 下的动力学（57），以及

$$F_x(x,y) = \frac{ax^n}{S^n + x^n} + \frac{bS^n}{S^n + y^n} - k_1 x, \tag{60}$$

$$F_y(x,y) = \frac{ay^n}{S^n + y^n} + \frac{bS^n}{S^n + x^n} - k_2 y, \tag{61}$$

其中参数为 $a = b = k_1 = k_2 = 1$、$S = 0.5$ 和 $n = 4$。我们聚焦于定义域$\Omega = [0,3] \times [0,3]$，并在 MT 中给出 $D = 0.01$ 的结果。

F.5 十二维 GMM 模型：高维势

如 MT 方法 3.4 中所述，我们可以构造具有已知势、且驱动力形式如方程（54）的模型。真实解 U_0 记为 $U_0(\boldsymbol{x}) = -D\log\ p_0(\boldsymbol{x})$，其中 p_0 是高斯混合模型的概率分布，定义见 MT 第 1.3 节。我们随机生成一个矩阵 A_0，其元素均匀分布于 $[0,1],$，然后通过 $A = (A_0 - A_0^\top)/2$ 得到一个反对称矩阵。随后利用方程（54）中的驱动力构造不可逆动力学。对于这个问题，我们将噪声强度设为$D = 0.01$，并使用 $D' = 5D$ 作为增强样本。我们采用一个三层神经网络，每层有 80 个隐藏状态。数据量为 10000，并使用 Adam，学习率为 0.001，批量大小为 2048。我们使用 $\lambda_1 = 0.1$，$\lambda_2 = 1.0$ 训练增强型EPR，共 5000 个训练轮次。

G 降维坐标下的景观

在本节中，我们将提供与降维问题相关的更多细节和结果。首先，我们展示三维 Ferrell 细胞周期问题的补充实验 [45]。随后，我们展示一个八维极限环动力学 [4],，其中投影力 $\sim \boldsymbol{G}(\boldsymbol{z};\ \theta^*)$ 和势 $V(\boldsymbol{z};\ \theta^*)$ 呈现出有趣的性质。最后，我们展示一个五十二维多稳态动力学 [27],，在该动力学上，我们~通过两种降维方法比较约化势 $V(\boldsymbol{z};\ \theta^*)$。

G.1 Ferrell 三常微分方程模型：约化势

我们将降维方法应用于 Ferrell 三常微分方程模型，以研究简化的细胞周期动力学 [45],，其中依赖细胞周期蛋白的蛋白激酶（CDK1）、Polo 样激酶 1（Plk1）和后期促进复合体（APC）的浓度分别记为

$$x = [\mathrm{CDK1}],\ y = [\mathrm{Plk1}],\ z = [\mathrm{APC}]$$

分别满足定义域 $\Omega = [0,1]^3$ 内的常微分方程

$$F_x(x,y,z) = \alpha_1 - \beta_1 x \frac{z^{n_1}}{K_1^{n_1} + z^{n_1}}, \tag{62}$$

$$F_y(x,y,z) = \alpha_2\,(1-y)\,\frac{x^{n_2}}{K_2^{n_2} + x^{n_2}} - \beta_2 y, \tag{63}$$

$$F_z(x,y,z) = \alpha_3\,(1-z)\,\frac{y^{n_3}}{K_3^{n_3} + y^{n_3}} - \beta_3 z, \tag{64}$$

其中 $\alpha_1 = 0.1$，$\alpha_2 = \alpha_3 = \beta_1 = 3$，$\beta_2 = \beta_3 = 1$，$K_1 = K_2 = K_3 = 0.5$，$n_1 = n_2 = 8$，以及 $n_3 = 8$。由于本文关注的是构建势能景观的方法，我们建议感兴趣的读者参阅文献 [45], 以了解所考虑变量的具体生物学含义。我们在各向同性时间高斯白噪声下，将噪声尺度设为 $D = 0.01$。对于这个特定问题，我们采用三层神经网络，每层包含 80 个隐藏单元。我们通过从具有 $D' = 5D$ 的扩散程度更高的分布进行模拟，生成增强样本 $(\mathbf{x}_i')_{\,1\le i\le 10000}$。~投影力 $\mathbf{G}(\mathbf{z};\theta^*)$ 使用 Adam 优化器，以 0.001 的学习率和 2048 的批量大小，通过损失 (42) 训练 1000 个训练轮次。训练阶段使用约化变量 $\mathbf{z} = (x,\ y)^\top$ ~。随后，我们使用 (16) 中定义的增强型 EPR 损失训练投影势 $V(\mathbf{z};\ \theta^*)$，训练 4000 个训练轮次，所选参数值为 $\lambda_1 = 0.1$ 和 $\lambda_2 = 1.0$。如图 7 所示，得到的约化势在中心区域呈现平台，并沿约化极限环形成局部势阱管状区域。

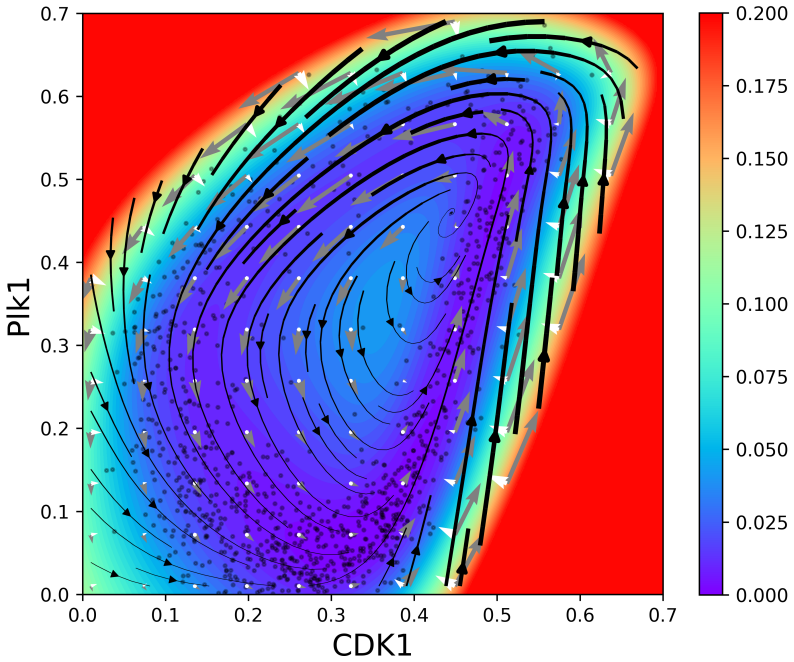


图7. 增强型EPR学习得到的 Ferrell 三常微分方程模型的投影力流线 $\widetilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{z})$ 和约化势 $\widetilde{\ }V(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 的填色等高线图。投影力场 $\widetilde{\boldsymbol{G}}(\boldsymbol{z})$ 分解为梯度部分 $-\nabla\widetilde{\ }V(\boldsymbol{z};\theta^*)$（白色箭头）和非梯度部分（灰色箭头）。箭头的长度对应向量的大小。实心点为模拟不变分布中的样本。

G.2 八维复杂系统：约化势

我们考虑一个 8 维系统，其动力学和参数与 [4] 的补充信息中相同。我们将 CycB 和 Cyc20 作为约化变量 $\boldsymbol{z}$，并将该问题中的质量设为 $m = 0。8$。

我们首先指出， [4] 中使用的噪声强度 $D = 0.0005$ 不适用于此处的神经网络训练，因为这会导致势的量级为 $O(10^{-5})$。根据补充材料 F.3 节中的思路，我们将 [4] 中的原始力场 $\boldsymbol{F}$ 放大 $\kappa = 1000$ 倍，并将变换后的力场设为 $D = 0.01$。这相当于将原始力场设为 $D = 10^{-5}$ ，甚至小于 [4]中考虑的参数。我们在无边界条件下模拟随机微分方程，时间步长为 10^{-5}，直至 $\mathsf{T} = 5$；初始状态取自 $[0, 1.25]^8$中的均匀分布。通过向随机微分方程模拟数据集 $(\boldsymbol{x}_i)_{1\le i\le N}$添加标准差为 $\sigma = 0.05$ 的高斯扰动，得到增强样本 $(\boldsymbol{x}_i')_{1\le i\le N'}$。我们仅保留具有生物学意义的区域 $[0, 1.25]^8$ 内的数据，共 25000 个样本，用于计算。

对于力和势，我们都使用每层包含 80 个隐藏状态的三层网络。对于$\widetilde{\ }$投影力，我们训练 2000 个训练轮次，得到 $\boldsymbol{G}(\boldsymbol{z};\theta^*)$。随后，我们使用 $\lambda_1 = 0。01$， $\lambda_2 = 1。0$ 进行 10000 个训练轮次的增强型 EPR (16)。我们使用 Adam，学习率为 0.001，批量大小为 8192。

图8比 MT 中的图5c更详细地展示了八维模型的约化动力学。具体来说，我们进一步展示了通过反向时间积分得到的投影力场的两个不稳定极限环（图8中的两个绿色圆圈）。这两个不稳定极限环起到相邻稳定极限集之间分界线的作用。出现这种情况是因为所考虑系统的景观在中心区域非常平坦。这些内部极限集在高维空间中是虚拟的，但会自然地出现在平面上的约化动力学中。其他二维约化动力学中也可能出现类似特征。

G.3 五十二维多稳态系统：高维势与约化势

为确保公平，我们均使用一个三层神经网络，每层包含 20 个隐藏状态，分别表示$\widetilde{\ }$ $\widetilde{\ }$约化力 $\boldsymbol{G}(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 和势 $V_{\mathrm{I}}(\boldsymbol{z};\theta^*)$；对于 52D 势 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$，则使用每层包含 80 个隐藏状态的神经网络。我们使用从具有 $D' = 2D$ 的、更具扩散性的分布中模拟得到的增强样本。数据量为 20000，仍使用 Adam，学习率为 0.001，批量大小为 2048。我们使用

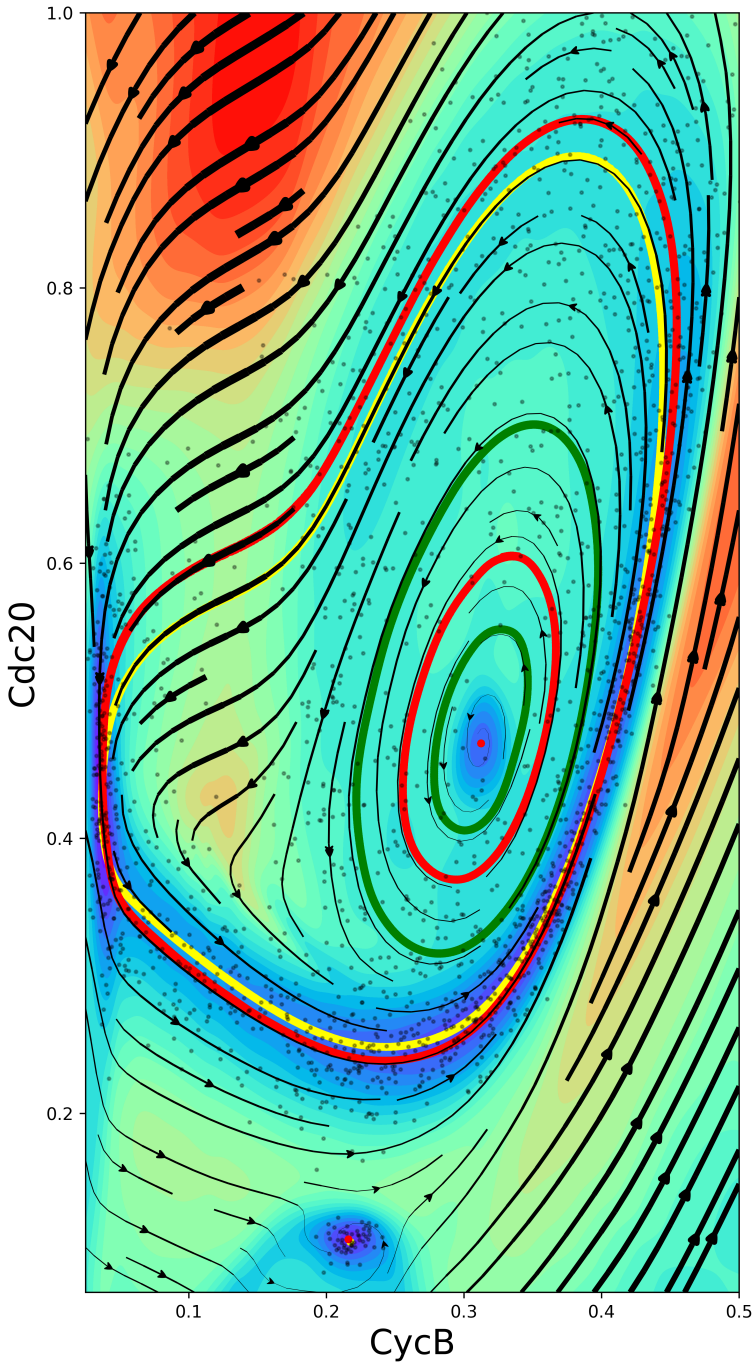


图8. 以两个约化变量 CycB 和 Cdc20 表示的八维细胞周期模型投影力场的流线和极限集。外侧红色圆圈是约化力场的稳定极限环，对应于作为原始高维极限环投影的黄色圆圈。内侧红色圆圈、红点和两个绿色圆圈分别是约化动力学的稳定和不稳定极限集，它们在高维空间中是虚拟的。

$\sim\lambda_1 = 10_{\circ}0$，$\lambda_2 = 1_{\circ}0$，采用增强型EPR (16)。我们训练力 $\boldsymbol{G}(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 1000 个训练轮次，并通过增强型 EPR 训练$\sim V_1(\boldsymbol{z};\theta^*)$ 5000 个训练轮次。我们还通过增强型$\tilde{}$EPR 学习 52D 势 $V(\boldsymbol{x};\theta^*)$ 5000 个训练轮次，然后根据 (35) 将其投影到 $V_2(\boldsymbol{z};\theta^*)$，训练 1000 个训练轮次。