第4卷，第01篇，2026年
DOI:10.25950/7f47b6e6

arXiv:2602.05167v1 [physics.comp-ph] 5 Feb 2026

机器学习助力稀有事件的路径采样

评论者

Porhouy MinhSapna Sarupria明尼苏达大学化学系与化学理论中心，美国明尼苏达州明尼阿波利斯

on

机器引导的路径采样揭示分子自组织机制Hendrik Jung、Roberto Covino、A. Arjun、Christian Leitold、Christoph Dellago、Peter G. Bolhuis 和 Gerhard Hummer，《自然·计算科学》3，334–345（2023）

收到日期：*2025*年*12*月*12*日；
发布日期：*2026*年*2*月*4*日

重要性声明

Jung 等人 [1] 提出了分子机制发现人工智能（AIMMD），这是一种新颖的采样算法，它整合机器学习以提高过渡路径采样（TPS）的效率。AIMMD 能够实时估算承诺概率，并同时推导出人类可解释的反应坐标，为阐明复杂分子过程的机制路径提供了一个稳健的框架。本文评述了 AIMMD 核心框架，探讨了其近期扩展，并评估了该方法的潜在影响与局限性。

背景

阐明复杂的反应机制仍然是化学和生物科学领域的一项核心挑战。分子动力学（MD）模拟长期以来一直是揭示机制细节的有力工具，因为它能够提供原子级分辨率，并直接获取动力学信息。然而，许多关注的反应属于稀有事件，其发生时间尺度远超常规 MD 所能触及的范围，因此直接采样反应转变的效率极低。为克服这一局限，人们开发了许多增强采样技术，包括有偏方法（例如伞形采样 [2]，元动力学 [3, 4]）和无偏方法（例如路径采样 [5–10]，加权系综 [11]）。关键在于，这些方法的效率高度依赖于它们对反应坐标（RC）的遵循程度，而反应坐标是先验未知的。反应坐标是系统的一个特殊坐标，能够准确描述系统从反应物（状态A）到产物（状态 B）的动力学进程。 [12] 承诺概率（$p_B(\mathbf{x})$）被定义为从构型$\mathbf{x}$出发的轨迹在返回状态 A之前到达状态 B 的概率，普遍被视为最优反应坐标 [12, 13]。然而，直接计算 $p_B(\mathbf{x})$ 的计算成本很高，因为这需要从许多构型出发，发射数百条短轨迹。此外， p_B 并不能直接提供有关转变过程中重要结构和动力学性质的物理见解。

过渡路径采样（TPS）提供了一种无偏框架，可在无需预先了解反应坐标的情况下生成反应轨迹。简而言之，TPS 在路径空间中执行蒙特卡罗（MC）移动，通过迭代修改现有路径的构型来生成新路径。在典型移动中，会选取当前反应轨迹上的一个构型（也

称为射击点），扰动其动量，并通过向前和向后的积分生成一条候选新路径 [5, 14]。如果新轨迹连接状态A和状态 B，则接受该轨迹；否则将其拒绝。该算法可概括为算法 1：

算法 1 TPS算法的逻辑

要求： 一条连接状态 A 和状态 B的反应轨迹 $\mathcal{TP}$

当 采样尚未收敛时 **执行**
  根据概率 $P_{\text{sel}}(\mathbf{x_s}|\mathcal{TP})$从当前 $\mathcal{TP}$ 中选择一个射击点 $\mathbf{x_s}$
  根据 $P_{\text{acc}}(\mathbf{x_s} \to \mathbf{x_s^n})$将$\mathbf{x_s}$ 处的动量扰动为$\mathbf{x_s^n}$
  如果不拒绝 **则**
    当不在 B 中**时**
      沿**正向**时间积分运动方程，从$\mathbf{x_s^n}$开始
      如果先在 A 中后进入 B，**则**
        拒绝 =真
        保留之前的轨迹 $\mathcal{TP}$
        返回步骤 2
      结束 if
    结束 while
    当不在 A 中**时**
      从$\mathbf{x_s^n}$沿**反向**积分运动方程，回溯时间
      如果先到达 B 而非 A，**则**
        拒绝 =真
        保留先前的轨迹 $\mathcal{TP}$
        返回步骤 2
      结束 if
    结束 while
    合并正向和反向片段，并记录新的轨迹 $\mathcal{TP}'$
    更新 $\mathcal{TP} \leftarrow \mathcal{TP}'$
  结束 if
结束 while

尽管过渡路径采样（TPS）在采样时无需反应坐标（RC），但其效率仍取决于能否选择合理的集体变量（CV）——即系统的某种物理量，用以区分状态 A 和状态 B。若所选 CV 与反应进程的相关性不佳，TPS 可能会出现接受率低或探索不足的问题。因此，确定有效的 CV 或反应坐标仍是一项主要瓶颈。

分子机制发现人工智能（AIMMD）通过将机器学习（ML）融入过渡路径采样（TPS）框架，解决了这一瓶颈。AIMMD 不依赖固定的 CV，而是在执行机器学习增强的 TPS 时，实时学习作为承诺概率的反应坐标。对反应坐标进行实时学习和调整，能够有效缓解采样坐标选择不当所带来的问题，使算法得以将计算资源集中于过渡区域，而这对于在 TPS 中生成过渡路径（TP）至关重要。此外，AIMMD 运用符号回归，将承诺概率表示为预先选定的 CV 的解析函数，从而提升了其科学实用性和可解释性。总体而言，AIMMD 展示了一个稳健的框架，可用于高效发现和表征复杂的分子路径。

AIMMD 概述

AIMMD算法的启动方式与 TPS 类似。首先，沿着一个基于物理原理的集体变量定义系统的状态 A 和状态 B。随后生成一条连接 A 和 B 的初始过渡路径，以启动

TPS。在执行若干次 TPS 移动后，这次初始运行中的射击点及其结果将为第一个机器学习循环提供训练数据。

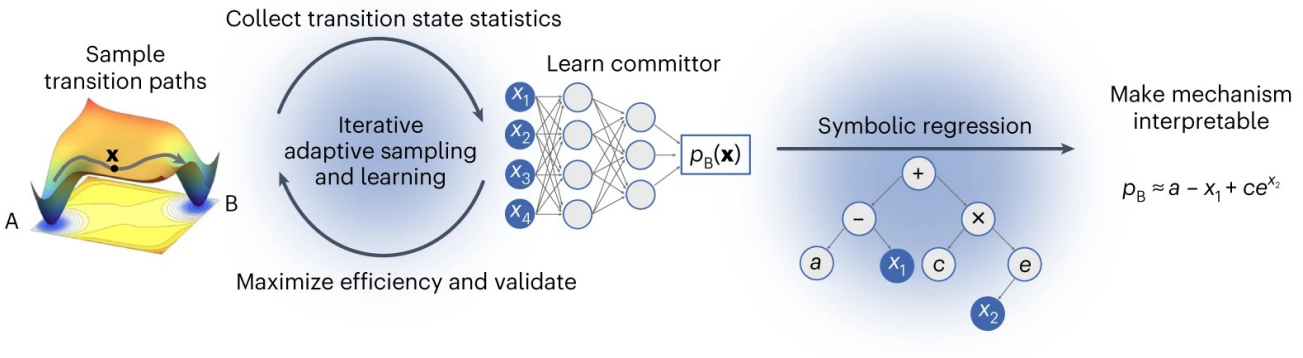


图 1：**AIMMD 概述示意图**。首先，AIMMD 通过自洽方式进行训练，过程在使用 TPS 进行采样的多个轮次与神经网络训练之间交替进行。训练完成后，通过符号回归，以系统的物理集体变量来描述得到的承诺函数。经许可转载自文献 1 的图 1a。

AIMMD 使用前馈神经网络，其中每个数据点$\mathbf{x}$ 都对应一个由 N 物理集体变量（即特征）描述的分子构型（即射击点）。例如，在离子缔合–解离过程中，这类集体变量可能包括离子间距离或周围溶剂原子的配位数。这些输入在网络中传播时会经过非线性组合，最终输出以 logit承诺子形式表示的 RC， $q(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})$。随后，承诺概率由公式 1 给出：

$$p_B(\mathbf{x}) = \frac{1}{1+e^{-q(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})}} \tag{1}$$

网络参数 $\boldsymbol{\theta}$ 通过最近的 k 射击尝试中的成功与失败情况学习得到。训练通过最小化负对数似然损失来完成，

$$L = -\sum_{i=1}^{k}\left[n_i^A \ln(1-p_B(\mathbf{x}_i)) + n_i^B \ln p_B(\mathbf{x}_i)\right] = -\sum_{i=1}^{k}\left[n_i^A \ln(1-\frac{1}{1+e^{-q(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})}}) - n_i^B \ln(1+e^{-q(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})})\right] \tag{2}$$

其中， n_i^A和 n_i^B编码射击点 $\mathbf{x}_i$的结果。对于反应路径（AB）， $n_i^A = n_i^B = 1$。对于非反应路径， $n_i^A = 2$， $n_i^B = 0$用于 AA轨迹， $n_i^A = 0$， $n_i^B = 2$用于 BB轨迹。因此，最小化该损失可得到使观测到的射击结果似然最大化的网络参数。

AIMMD通过自洽循环运行，交替进行过渡路径采样和机器学习训练（图 1）。每轮模型训练后，过渡路径采样会继续进行：根据以过渡态系综为中心的洛伦兹分布，在最近生成的过渡路径上选择一个射击点：

$$P_{\text{sel}}(\mathbf{x}|\mathcal{TP}) = \frac{1}{\sum_{\mathbf{x}'\in\mathcal{TP}}\left[\frac{q(\mathbf{x})^2+\gamma^2}{q(\mathbf{x}')^2+\gamma^2}\right]}, \tag{3}$$

其中， γ 的值越大，探索范围就越广。该方案通过优先选择过渡态附近的射击点来提高采样效率，同时仍允许偶尔偏离过渡态进行探索。

一旦承诺函数模型被认为已经足够好，训练周期便会终止；其判定依据是：从最近的 k 个射击点中预计得到的过渡路径数量是否与实际观测到的数量一致。预计的

过渡路径数量为

$$n_{\mathcal{TP}}^{\text{exp}} = \sum_{i=1}^{k} 2\big(1 - p_B(\mathbf{x}_i)\big) p_B(\mathbf{x}_i) \tag{4}$$

其中， $p_B(\mathbf{x}_i)$ 表示在步骤 i 的射击结果已知之前，到达状态 B 的预测概率。训练完成后，可以通过符号回归以可解释的形式表示承诺概率，即将学习到的反应坐标表示为已知物理集体变量的组合。尽管可解释程度取决于所得函数形式的复杂性，这种表示仍能揭示系统底层集体变量的相对重要性及其相互作用。

Jung 等人[1], 将 AIMMD 应用于多种系统，包括溶液中的离子缔合/解离、天然气水合物成核、均聚物折叠，以及脂质双层中跨膜蛋白 Mga2 的组装。值得注意的是，在离子缔合/解离研究中，Jung 等人 [1] 展示了所学机制的可迁移性。他们从一个针对氯化锂训练的模型出发，仅重新训练神经网络的最后一层，进行迁移学习，以研究其他一价盐的离子缔合/解离。在 Mga2 组装研究中，他们还展示了利用并行过渡路径采样模拟生成汇总数据以训练模型的方法。这一策略使他们能够识别出两条不同的反应路径，并生成反映二者共存情况的承诺概率景观。

评论与批判性分析

尽管 AIMMD 为自动发现反应坐标（RC）和高效进行稀有事件采样提供了一种颇具前景的方法，但我们的考察表明，在方法严谨性和进一步发展方面，仍有若干环节需要加强。该方法清楚地展现了识别与承诺概率相关的反应坐标（RC）的能力，从而有助于定位过渡态系综（TSE），并提高在过渡路径采样（TPS）中生成过渡路径（TP）的效率。然而，对于所学习承诺概率质量的严格评估，仍存在明显缺口。尽管 Jung 等人 表明，预测得到的承诺概率与数值估算的承诺概率吻合良好，但该框架本身并未纳入用于验证所学习反应坐标（RC）是否为真实承诺概率的确定性程序。一种成熟的验证工具——直方图检验 [12, 15]——可以通过检验被预测为具有相同承诺概率的构型是否确实在短时射击试验中表现出统计上相同的结果，来进行这类评估。将该检验整合到 AIMMD 中，将能够定量评估所学习函数是否准确地表示真实承诺概率。

第二个问题涉及学习过程中固有的采样不平衡。尽管AIMMD对 P_{sel} 采用洛伦兹分布以平衡探索与利用，但所选的大多数射击点会是靠近过渡态的构型，从而生成过渡路径。因此，训练数据不成比例地集中在具有 $p_B(\mathbf{x}) \approx 0.5$的构型附近。这种不均匀采样降低了所学承诺概率对远离过渡态系综区域（即具有 $p_B < 0.5$ 或 $p_B > 0.5$的构型）的预测准确性，因为这些区域可用的数据点较少。原则上，这可能妨碍依赖远离过渡态系综的准确承诺概率预测的下游任务。因此，强调自适应拓宽采样分布或纳入额外探索性射击移动的策略，将增强该方法的稳健性。

此外，AIMMD 继承了 TPS 本身的一项关键局限：当系统存在分支机制时，很难全面探索多条反应路径。要访问不同的路径，需要在分隔这些路径的分界区域附近生成一个射击点；如果路径之间的能垒不可忽略，这种情况可能很罕见。因此，发现新路径的概率对能垒高度以及各自过渡态系综之间的重叠程度都十分敏感。相比之下，副本交换过渡界面采样（RETIS） [7] 等方法会在相邻的界面系综之间进行交换，使轨迹能够更轻易地跨越“路径空间”中的能垒。AIMMD 通过利用多个并行 TPS 实例的数据进行训练，部分缓解了这一局限，正如 Mga2 研究所展示的那样。然而，这种策略在多大程度上能够减轻采样偏差，很大程度上取决于这些并行轨迹的初始化方式。关于 AIMMD 在

面对包含多条良好分离路径的反应网络时的表现，若能展开更详细的讨论，将有助于未来希望在此类情境中应用该方法的用户。

AIMMD 的扩展

AIMMD 框架已催生出多种方法学扩展，拓宽了其适用性和应用范围。AIMMD 的早期扩展之一是 Lazzeri 等人 [16]提出的废物回收TPS方案。在标准 TPS 中，只有成功的过渡路径会用于分析，而非反应性（AA 和 BB）轨迹则会被丢弃。废物回收变体会利用这些被舍弃的路径以及额外平衡模拟的数据，从更广泛的构型空间采样中提取信息。纳入这些更全面的数据集，可以更完整地刻画反应景观，并根据学习得到的承诺概率，更准确地估算速率常数和自由能面。此外，在这一 AIMMD-TPS 实现中，射击点的选择会兼顾对相关构型区域的探索，以及利用可能生成反应轨迹的点：具体做法是采用随承诺概率变化的均匀分布，而非洛伦兹分布。该策略有助于缓解训练数据不平衡的问题；当大多数样本都来自过渡区域附近时，这种不平衡便会出现。由此，对远离过渡态的构型所作的承诺概率估算也会得到改善。

一项较新的扩展将 AIMMD 与过渡界面采样（AIMMD-TIS）相结合 [17]。在该方法中，一次初始的 AIMMD-TPS 运行给出 logit承诺子 $q(\mathbf{x})$ 的初步估计，随后用于确定状态 A 和状态 B 的近似边界，并放置作为等承诺面类似物的 TIS界面。由于 TIS 同时保存反应轨迹和非反应轨迹，它所生成的构型系综比单独使用过渡路径采样更为多样。这种扩展采样显著改善了承诺概率在构型空间中的覆盖，尤其是在远离过渡态系综、AIMMD-TPS 可能缺乏足够数据的区域。收敛时，AIMMD-TIS 不仅给出反应速率和自由能面，还给出经过精炼的承诺函数模型以及一组相应的等承诺面。后者使得能够计算 logit承诺子相对于每个神经网络输入特征的平均梯度，从而为沿反应路径不同阶段的特征重要性提供系统且定量的度量。

此外，借助 TIS 的界面结构，与 AIMMD-TPS 相比，AIMMD-TIS 能更充分地探索其他反应路径。多个界面的使用各自产生轨迹系综，从而提高了采样不同机理通道的可能性。对于具有多条路径或机理异质性的系统，AIMMD-TIS 比 AIMMD-TPS 更合适；而将 RETIS 与 AIMMD 结合的方法，则能更全面地探索路径多样性。

结论

从历史上看，路径采样方法的普及程度一直落后于元动力学等偏置技术，部分原因是软件获取受限。随着 OpenPathSampling (OPS) [18, 19], AIMMD 自有的软件包 [1], 和 PyRETIS [20–22], 等易用工具的开发，这一差距正在缩小；这些工具共同降低了从业者的入门门槛。

基于 TPS 的方法还面临另一项实际挑战，即其本质上具有迭代性。对于盐成核等高扩散性过程，反应轨迹可能非常长，这引发了一个问题：在反应坐标优化过程中反复生成此类轨迹是否高效。AIMMD 在这些慢动力学状态下能否保持效率，仍有待充分检验。尽管如此，如果只需适量轨迹便能显著优化反应坐标——如离子缔合–解离案例中通过少样本学习所展示的那样——那么即使面对复杂的慢动力学系统，AIMMD 仍有望保持很高的效能。

总的来说，AIMMD 是计算化学领域的一项重要工具，提供了一个自动化且可解释的框架，用于采样和阐明复杂路径。通过将机器学习与过渡路径采样相结合，AIMMD

不仅提高了采样效率，还通过符号回归得到了具有物理意义且可解释的反应坐标。通过直接解决模拟中最迫切的计算瓶颈之一，它有望迅速加深我们对复杂系统的理解。

致谢

本研究获得美国能源部科学办公室基础能源科学办公室通过资助编号 DE-SC0025496 提供的支持。P. M. 感谢 Wayland E. Noland 通过 Wayland E. Noland 化学卓越奖学金提供的支持。

参考文献

[1] Jung H, Covino R, Arjun A, 等. “机器引导的路径采样：发现分子自组织机制”。《自然·计算科学》。2023, 3:334–345。[2] Torrie G, Valleau J. “蒙特卡罗自由能估算中的非物理采样分布：伞形采样”。《计算物理学杂志》。1977, 23(2):187–199。[3] Laio A, Parrinello M. “逃离自由能极小值”。《美国国家科学院院刊》。2002, 99 20 12562 12566 ( ): – 。[4] Barducci A, Bussi G, Parrinello M. “良 temper 元动力学：一种平滑收敛且可调节的自由能方法”。《物理评论快报》。2008, 100:020603。[5] Bolhuis PG, Chandler D, Dellago C, 等. “过渡路径采样：在黑暗中将绳索抛过崎岖的山口”。《物理化学年度评论》。2002, 53:291–318。[6] van Erp TS, Bolhuis PG. “拓展过渡界面采样方法”。《计算物理学杂志》。2005, 205(1):157–181。[7] Cabriolu R, Skjelbred Refsnes KM, Bolhuis PG, 等. “副本交换过渡界面采样的基础与最新进展”。《化学物理学杂志》。2017, 147(15):152722。[8] Allen RJ, Warren PB, ten Wolde PR. “生化网络中稀有切换事件的采样”。《物理评论快报》。2005, 94 018104: 。[9] DeFever RS, Sarupria S. “等高线前向通量采样：沿多个集体变量采样稀有事件”。J Chem Phys. 2019, 150(2):024103。[10] Hall SW, Díaz Leines G, Sarupria S, 等. “副本交换过渡界面采样与前向通量采样实用指南”。J Chem Phys. 2022, 156(20):200901。[11] Zwier MC, Adelman JL, Kaus JW, 等. “Westpa：用于加权系综模拟与分析的可互操作、高度可扩展软件包”。《化学理论与计算杂志》。2015, 11(2):800–809。PMID: 26392815。[12] Peters B. “反应坐标与机理假设检验”。《物理化学年度评论》。2016, 67:669–690。[13] Liang Y, Díaz Leines G, Drautz R, 等. “Ni3Al 晶体成核多维反应坐标的识别”。《化学物理学杂志》。2020, 152(22):224504。[14] Bolhuis PG, Dellago C. 基于轨迹的稀有事件模拟。John Wiley & Sons, Ltd, 2010。第3章，第111–210页。https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470890905.ch3。[15] Peters B. “使用直方图检验量化反应坐标误差”。《化学物理学杂志》。2006, 125 24 241101( ): 。[16] Lazzeri G, Jung H, Bolhuis PG, 等. “通过数据高效路径采样模拟获得分子自由能、速率和机制”。《化学理论与计算杂志》。2023, 19(24):9060–9076。PMID: 37988412。

[17]Breebaart RS, Lazzeri G, Covino R, 等. “从头到尾理解反应机制”，2025。https://arxiv.org/abs/2507.04052。[18] Swenson DWH, Prinz JH, Noe F, 等. “OpenPathSampling：用于路径采样模拟的 Python 框架。1. 基础”。《化学理论与计算杂志》。2019, 15(2):813–836。PMID: 30336030。[19] Swenson DWH, Prinz JH, Noe F, 等. “OpenPathSampling：用于路径采样模拟的 Python 框架。2. 构建和定制路径系综及采样方案”。《化学理论与计算杂志》。2019, 15 2 837 856( ): – 。[20] Lervik A, Riccardi E, van Erp TS. “Pyretis：一款出色的中型稀有事件 Python 库”。《计算化学杂志》。2017, 38(28):2439–2451。[21] Riccardi E, Lervik A, Roet S, 等. “Pyretis 2：稀有事件的概率驱动器”。《计算化学杂志》。2020, 41(4):370–377。[22] Vervust W, Zhang DT, Ghysels A, 等. “Pyretis 3：突破边界，攻克稀有事件与慢事件”。《计算化学杂志》。2024, 45(15):1224–1234。