非平衡态随机动力学

献给钱敏教授 90 华诞

钱敏平*, 蒋达权

北京大学数学科学学院, 北京 100871

E-mail: qianmp@math.pku.edu.cn, jiangdq@math.pku.edu.cn

收稿日期: 2017-08-01; 接受日期: 2017-10-25; 网络出版日期: 2017-12-04; * 通信作者

国家自然科学基金 (批准号: 11271029) 资助项目

摘要 本文主要评述随机过程的统计力学研究方面的基本概念, 包括随机过程中的熵产生率、流、位势、平衡态、温度及其数学定义, 以及由此得到的一些随机系统的基本性质, 如涨落定理、Green-Kubo 公式、功率谱密度的单调性等深刻的数学性质. 本文要特别提出, 利用 Boltzman 原理, 在随机过程中引入温度参数的思想, 并指出由此可以得到马氏过程表达的分层集结聚类, 这个分层聚类, 反映了状态之间的相互作用网络结构. 本文最后还列举了利用随机过程在应用问题中建模, 进而得到对自然科学中关心的问题解答、解释及深入认识.

关键词 非平衡态 马氏链 扩散过程 环流 熵产生率 大偏差

MSC (2010) 主题分类 60J10, 60J27, 60J60, 60F10, 82C05, 82C31, 92C05

1 序言

随着分子生物学的飞速发展, 产生了大量的观测数据, 特别是近年来单细胞的观测 (例如, 单细胞的基因测序与基因表达测序 (RNAseq) 技术, 及流式细胞仪的多蛋白表达测量), 得到了海量的生物大数据. 这些观测数据, 使我们能够了解单个细胞基因表达的情况, 它们不仅证实了细胞的生长、发育和分化等一系列的生物过程中, 存在内蕴的随机性^[1-5], 而且使我们逐步看到细胞内的基因作为生物体的蓝图, 是怎样“指挥”从卵到胚胎, 进而形成器官和机体. 这些研究成果, 不仅在逐步解开生命的奥秘, 而且已经逐渐在医学和农牧业中引发革命性的变化. 在这些研究中, 大数据的获得只是第一步, 通过对它的加工和理解, 才能获得知识. 而这一过程的要害, 是得到合理反映事物本质的系统模型.

此外, 在互联网、电子商务和金融等众多领域也得到了许多大数据, 它们和生物大数据从数学上看是十分相似的. 传统的生物数学, 常采用的模型是确定性的动力系统. 但它作为细胞的运动模型, 看不到细胞的表现状态切换等生物学家十分关心的现象. 采取随机动力系统建模, 情况就大不一样 (参见文献 [1, 2]). 许多重要论文中都指出了细胞的内蕴随机性^[6-11], 它在细胞的分化、发育和生长等众多的生物过程中起了非常关键的作用. 第 3 节中给出的数学结果, 说明实际上它控制了不同的表现状态切换所需的时间尺度.

英文引用格式: Qian M P, Jiang D Q. Non-equilibrium stochastic dynamics (in Chinese). Sci Sin Math, 2017, 47: 1703–1716, doi: 10.1360/N012017-00178

马氏链和扩散过程都是较简单的随机动力系统, 对它的统计力学研究, 使得已有的各种物理模型转化为严格的数学模型, 并可利用已有的数学理论来处理、理解和解释系统. 本文主要评述这方面的基本概念, 包括随机过程中的熵产生率、流、位势 (力)、平衡态、温度及其数学定义, 以及由此得到的一些随机系统的基本性质, 如涨落定理、马氏链的 Green-Kubo 公式、功率谱密度的单调性等深刻的数学性质. 此外我们要特别提出, 利用 Boltzman 原理, 在随机过程中引入温度参数的思想, 并指出由此可以得到马氏过程表达的系统的分层集结聚类, 这个分层聚类, 反映了状态之间的相互作用网络结构. 最后, 本文还例举了利用随机过程在应用问题中建模, 进而得到对自然科学中关心的问题的解答、解释及深入认识.

2 非平衡态下的熵产生率、能量、温度与环流

2.1 从 Boltzman 原理到随机过程描述的系统的非平衡态、熵产生率、能量 (位势) 及温度

伟大的物理学家 Schrödinger 在他的名著《生命是什么》中指出, 活的生命体与环境之间时刻发生着物质、能量及信息的交换, 它不断从环境获得“负熵”, 以阻止其自身的熵的持续增长. 这就解释了各种生命体是怎样在维持其自身系统运动的非平衡态: 具有一定的“有序性”, 而不是像在平衡态下达到环境条件限制下的最无序的随机运动状态, 从而成为大千世界各具稳定特色的个体. 1940 年, Bridgman^[12] 提出了熵产生和非平衡定态的概念, 指出在非平衡定态开系统中, 热力学第二定律的一般形式是熵产生率大于零. 在 20 世纪 70 年代, Prigogine 用非平衡态理论成功地揭示了“斑图 (pattern)”及化学震荡的本质, 并首次在具体例子中展示了系统是怎样维持稳定的有序结构.

钱敏带领的北京大学团队, 从 1977 年开始研究以随机过程描述的系统的非平衡态及其数学表述. 他们的工作使得在物理、化学各种不同的问题中, 非平衡态的不同描述有一个一般的、统一的理解与数学框架, 从而可以进一步得到随机过程的一系列深入性质; 在后面我们将以涨落定理、谱分解与 Geen-Kubo 公式为例来说明这一点.

钱敏团队首先在以马氏链和扩散过程表述的系统中, 将细致平衡、可逆和封闭系统¹⁾ 等不同的物理观念统一起来, 给出了各自的严格数学定义, 并证明了它们的等价性: 可逆、细致平衡与零熵产生是等价的. 这个结果包含了 Kolmogorov 早在 1939 年就给出的离散状态、离散时间马氏链的细致平衡与过程的统计可逆的一致性论断. 进而, 还给出了随机过程的熵产生率是在单位时间中过程的概率分布与其时间倒逆过程概率分布之间的平均互信息—相对熵, 即用过程的分布与其时间倒逆过程分布的 Radon-Nikodym 导数的对数的均值来定义熵产生率

$$e_p \stackrel{\text{def}}{=} \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{1}{t} H(\mathbb{P}_{[0,t]}, \mathbb{P}_{[0,t]}^-), \quad (2.1)$$

其中 $\mathbb{P}_{[0,t]}$ 和 $\mathbb{P}_{[0,t]}^-$ 分别是正向过程和时间倒逆过程在时段 $[0, t]$ 上轨道的分布,

$$H(\mathbb{P}_{[0,t]}, \mathbb{P}_{[0,t]}^-) = E^{\mathbb{P}} \log \frac{d\mathbb{P}_{[0,t]}}{d\mathbb{P}_{[0,t]}^-}$$

是 $\mathbb{P}_{[0,t]}$ 关于 $\mathbb{P}_{[0,t]}^-$ 的相对熵. 事实上, Varadhan^[13] 对于平稳马氏过程给出了

$$H(\mathbb{P}_{[0,t]}, \mathbb{P}_{[0,t]}^-) = te_p,$$

¹⁾ 封闭系统在稳定状态下, 没有与外界能量、物质和信息等的交换, 系统的熵产生为零.

详细证明可参见文献 [14, 定理 2.2]. 从而, 由马氏过程的遍历定理不难看出, 对于非平稳的时齐马氏过程, 上面的熵产生率的定义仍然有效.

这个定义统一了此前已经由 Schnakenberg 在离散时间马氏链中给出的熵产生率 (参见文献 [14, 第 30 页])

$$e_p = \sum_{i,j \in S} \pi_i p_{ij} \log \frac{\pi_i p_{ij}}{\pi_j p_{ji}} = \frac{1}{2} \sum_{i,j \in S} (\pi_i p_{ij} - \pi_j p_{ji}) \log \frac{\pi_i p_{ij}}{\pi_j p_{ji}}, \quad (2.2)$$

在连续参数马氏链情况下的表达式

$$e_p = \frac{1}{2} \sum_{i,j \in S} (\pi_i q_{ij} - \pi_j q_{ji}) \log \frac{\pi_i q_{ij}}{\pi_j q_{ji}}, \quad (2.3)$$

以及 Hasegawa 等^[15, 16] 提出的扩散过程的熵产生率: 对由 SDE

$$\frac{dx}{dt} = \bar{b}(x) + \Gamma(x)\xi(t), \quad x \in \mathbb{R}^d$$

表达的扩散过程, 它的 Fokker-Planck 方程 (即 Kolmogorov 向前方程) 为

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) = \nabla \cdot \left(\frac{1}{2} A(x) \nabla u(t, x) - b(x) u(t, x) \right), \\ u(0, x) = g(x), \end{cases} \quad (2.4)$$

其中 $A(x) = \Gamma(x)\Gamma^T(x) = (a^{ij}(x))$, $b(x) = (b^i(x))$,

$$b^i(x) = \bar{b}^i(x) - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^d \frac{\partial a^{ij}}{\partial x^j};$$

其熵产生率为

$$e_p = \frac{1}{2} \int_{\mathbb{R}^d} (2A^{-1}b - \nabla \log \rho)^T A (2A^{-1}b - \nabla \log \rho)(x) \rho(x) dx. \quad (2.5)$$

另外, 如果将过程及其时间倒逆的区间取为 $[s, s+t]$, 令 $t \rightarrow 0$, 则可以得到瞬时熵产生率, 它也适用于非时齐过程的熵产生率的定义 (参见文献 [17]).

上面的定义虽然道明了熵产生率刻画了过程的时间倒逆产生的分布差异, 但是, 它在马氏链和扩散过程各情况下的表达式看似非常不同, 它又与物理中原本提出的“化学反应势”、“流乘以力”的熵产生密度及统计热力学中的温度等观念有什么关系呢?

伟大的物理学家 Boltzman 提出了奠定统计力学基础的 Boltzman 原理. 它使我们可以更清晰地理解上述那些问题, 从而也可得到温度、能量 (化学反应势) 等热力学中的重要物理量在随机过程中的体现, 进而可以看出, 热力学中的流、力等概念在随机过程中对应什么.

Boltzman 原理指出, 一个系统, 如果可以处于能量为 $E_1, E_2, \dots, E_N$ 的 N 个状态, 那么系统处于各状态的概率正比于 $\exp(-E_1/(\kappa T)), \exp(-E_2/(\kappa T)), \dots, \exp(-E_N/(\kappa T))$, 其中 κ 是 Boltzman 常数, 而 T 是系统的绝对温度. 这个原理清晰地道出了系统处于各状态的概率分布和温度与能量的关系.

例如, 如果一个平稳马氏链的平稳分布为 $\{\pi_i \mid i = 1, 2, \dots, N\}$, 系统的各状态的能量差异就与状态之间的 $\{-\ln \pi_i \mid i = 1, 2, \dots, N\}$ 差异成比例, 而比例常数就是 $\beta = \frac{1}{\kappa T}$. 从而, 我们就可以用 $\nu_i = -\kappa T \ln \pi_i$ 来表征不同状态之间的“位势”. 分布 $\{\pi_i \mid i = 1, 2, \dots, N\}$ 的信息熵就是该系统在某一时刻的随机运动的平均“位势” (相差常数 $\beta = \frac{1}{\kappa T}$ 倍).

将 Boltzman 原理应用到马氏链的一步转移概率分布 $\{p_{ij} \mid j = 1, 2, \dots, N\}$, 就得到由状态 i 转移到的各状态的“位势”(如化学势) 应为 $\nu_{ij} = \kappa T_0(-\ln p_{ij})$, 其中 T_0 是系统的温度. $\ln(p_{ij}/p_{ji})$ 就是单位时间(一步)从 i 到 j 所需的“净力”, 这样的“力场”存在一个位势的充分必要条件就是沿任意的状态环走一圈所需的“净力”和应为零^[18]. 这个描述与电磁学中著名的 Kirchhoff 定理相吻合.

从 i 到 j 的“流”就是马氏链走一步从 i 到 j 的净概率 $\pi_i p_{ij} - \pi_j p_{ji}$, 于是 (2.2) 就可以解释为, 熵产生率就是系统中各对状态之间的“流”乘以“力” $\ln(p_{ij}/p_{ji})$ 的总和. 而物理学中流乘以力得到的是功, 也就是能量, 这与熵(或熵产生)同量纲.

从而, 可以看出以下命题的等价性^[14]的物理直观意义:

- (1) 以 (p_{ij}) 为转移概率矩阵的马氏链是可逆的, 也称系统处于平衡态;
- (2) 细致平衡: 对状态空间中的任意一对状态 i 和 j , 有

$$\pi_i p_{ij} = \pi_j p_{ji}, \quad \forall i, j = 1, 2, \dots, N;$$

- (3) 存在位势函数 $\{\nu_i \mid i = 1, 2, \dots, N\}$ 使得 $\{\mu_i = \exp(-\beta\nu_i) \mid i = 1, 2, \dots, N\}$ 满足

$$\mu_i p_{ij} = \mu_j p_{ji}, \quad \forall i, j = 1, 2, \dots, N;$$

- (4) 对任意一个状态的环 $i_1 \rightarrow i_2 \rightarrow \dots \rightarrow i_s \rightarrow i_1$, 有

$$p_{i_1 i_2} p_{i_2 i_3} \cdots p_{i_{s-1} i_s} p_{i_s i_1} = p_{i_1 i_s} p_{i_s i_{s-1}} \cdots p_{i_3 i_2} p_{i_2 i_1};$$

- (5) 零熵产生率: $e_p = 0$.

在文献 [14] 中可以找到以上陈述的严格数学定义和证明. 文献 [18] 对化学反应的分子运动的统计热力学及其在马氏链中的表达进行了清晰的描述和讨论.

同样对 (2.3), 在连续时间马氏链情形, $\ln(q_{ij}/q_{ji})$ 就是单位时间从 i 到 j 所需的“净力”, 这是因为对于很小的 δt , 有

$$p_{ij}(\delta t) = q_{ij}\delta t + o(\delta t),$$

从而, 当 $\delta t \rightarrow 0$ 时,

$$\ln \frac{p_{ij}(\delta t)}{p_{ji}(\delta t)} \rightarrow \ln \frac{q_{ij}}{q_{ji}}.$$

Kramers^[19] 在 1940 年提出了类似的用温度和位势差表示的模型, 与上面用 Q 矩阵表述的模型略有差别, 但它与上面的模型得到的净力是一样的.

对于连续时间马氏链, 也有与离散时间马氏链类似的 5 个等价条件(参见文献 [14]).

对于扩散过程, 表面上看起来 (2.5) 与 (2.2) 和 (2.3) 非常不同, 但是从熵产生率的测度论定义看, 它们应该有同样的物理解释. 对于由 SDE (2.1) 表达的扩散过程 $\{x_t : t \geq 0\}$, 适当条件下可以证明文献 [14, 第 4.1 小节]: 正向过程的分布 $\mathbb{P}_{[0,t]}$ 与时间倒逆过程的分布 $\mathbb{P}_{[0,t]}^-$ 相互绝对连续, 并且

$$\frac{d\mathbb{P}_{[0,t]}}{d\mathbb{P}_{[0,t]}^-}(x.) = \exp \left[\int_0^t (2A^{-1}b - \nabla \log \rho)^T(x_s) d\bar{x}_s + \frac{1}{2} \int_0^t (2A^{-1}b - \nabla \log \rho)^T A (2A^{-1}b - \nabla \log \rho)(x_s) ds \right],$$

其中 $d\bar{x}_s = dx_s - \bar{b}(x_s)ds$, ρ 是该扩散过程的不变概率密度. 注意到上式中随机积分部分是连续局部鞅, 容易得到熵产生率表达式 (2.5), 它仍是“流” $J = b - \frac{1}{2}A\nabla \log \rho$ 与“力” $A^{-1}J$ 乘积的总和(积分).

下面就 Ornstein-Uhlenbeck (OU) 过程来给出一个在 Boltzman 原理意义下的解释.

设扩散过程由 SDE

$$dY_t = -bY_t dt + \sigma dB_t, \quad b, \sigma > 0$$

给出. 由 Itô 公式, 容易得到它等价于

$$Y_t = e^{-bt} \left(Y_0 + \sigma \int_0^t e^{bs} dB_s \right).$$

可见它的转移概率密度是

$$p(t, x, y) = \frac{1}{\sigma \sqrt{\pi(1 - e^{-2bt})/b}} \exp \left(-\frac{b(y - e^{-bt}x)^2}{\sigma^2(1 - e^{-2bt})} \right).$$

注意到

$$\ln \frac{p(t, x, y)}{p(t, y, x)} = \frac{b(x^2 - y^2)}{\sigma^2},$$

从而与前面的马氏链类比可以看出, Ornstein-Uhlenbeck 过程具有位势 $V(x) = bx^2$, 进而 $\beta = \frac{1}{\sigma^2}$ 可看作倒温度参数. 历史上, Einstein^[20] 在 1905 年对 Brown 运动²⁾ 得到的被称为 Einstein 关系的等式是关于温度与扩散过程的扩散系数关系的第一个结果.

上面的推理也完全适用于高维 OU 过程 (参见文献 [14, 第 92 页]), 需要注意的是高维 OU 过程可能没有位势, 从而不是细致平衡的.

2.2 环流量等重要物理量的大偏差原理与涨落定理

涨落定理是非平衡态统计力学近 40 年来主要的进展之一. 它最初由 Evans 等^[21] 在对剪切流体进行分子动力学模拟中发现的, Gallavotti 和 Cohen^[22] 在双曲动力系统假定下给出了理论推导. Cohen 和 Gallavotti 都获得了统计物理领域的最高荣誉—Boltzmann 奖, 涨落定理是 Cohen 的获奖工作之一.

涨落定理描述的是某些物理量取值分布的指数型比例: 当一个物理系统 $\{X_n : n \geq 0\}$ 的物理量 ϕ 满足对任意的 n , 有

$$\frac{P(\frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \phi(X_l) = z)}{P(\frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \phi(X_l) = -z)} = e^{n\rho_\phi z}, \quad \forall z > 0,$$

其中 ρ_ϕ 是常数, 则称 ϕ 满足暂态涨落定理. 如果 ϕ 的时间平均 $\{\frac{1}{n} \sum_{l=1}^n \phi(X_l) : n \geq 1\}$ 满足大偏差原理且大偏差速率函数 $I(z)$ 满足

$$I(z) = I(-z) - \rho_\phi z, \quad \forall z \in \mathbb{R},$$

则称 ϕ 满足 Gallavotti-Cohen 型涨落定理.

对一般随机过程, 记 $\mathbb{P}_{[0,T]}$ 和 $\mathbb{P}_{[0,T]}^-$ 分别为该过程及其时间倒逆过程在时间段 $[0, T]$ 上轨道的分布, 文献 [23] 证明了在适当条件下, 样本熵产生 $W_T = \log \frac{d\mathbb{P}_{[0,T]}}{d\mathbb{P}_{[0,T]}^-}(\omega)$ 满足暂态涨落定理

$$\mathbb{P}_{[0,T]} \left(\frac{W_T}{T} = z \right) = e^{Tz} \mathbb{P}_{[0,T]} \left(\frac{W_T}{T} = -z \right), \quad \forall z \in \mathbb{R}.$$

文献 [24] 还对 Brown 马达的离散模型—时间周期的马氏链证明了样本熵产生率满足暂态涨落定理和 Gallavotti-Cohen 型涨落定理. 文献 [25] 证明了磁场中的一个扩散过程的定态涨落定理.

²⁾数学上, 实际是 OU 过程.

对不可约常返的可数状态马氏链和 Q 过程, 文献 [26] 利用禁忌概率的一些深刻性质证明了环形成时间具有如下环对称性 (也叫推广的 Haldane 等式): 任给一族经过的状态集合相同 (次序可不同) 的有向环 $c_1, c_2, \dots, c_r$, 各自的首次形成时间分别记为 $T^{c_1}, T^{c_2}, \dots, T^{c_r}$, 令 $T = \min\{T^{c_1}, \dots, T^{c_r}\}$, 则有 $P(T^{c_1} \leq t \mid T = T^{c_1}) = \dots = P(T^{c_r} \leq t \mid T = T^{c_r}), \forall t > 0$.

这一等式等价于环形成时间 T 与形成哪个环是相互独立的. 对经过一个公共状态的一族环, 我们得到了更一般的结果. 利用这一对称性, 文献 [26] 进一步证明了样本环流满足暂态涨落定理、大偏差原理和 Gallavotti-Cohen 型涨落定理, 例如, 记 N_t^c 为到时刻 t 为止马氏链形成有向环 $c = (i_1, i_2, \dots, i_s)$ 的次数, $J_t^c = \frac{1}{t} N_t^c$ 为沿 c 的样本环流, $K_t^c = J_t^c - J_t^{c^-}$ 为沿 c 的样本净环流, 其中 $J_t^{c^-}$ 为沿环 c 的反向环 $c^- = (i_s, i_{s-1}, \dots, i_1)$ 的样本环流. 对任意给定的一族经过一个公共状态 i 的环 $c_1, c_2, \dots, c_r$, 在马氏链初始状态为 i 的条件下, $(K_t^{c_1}, K_t^{c_2}, \dots, K_t^{c_r})$ 满足大偏差原理, 并且其大偏差速率函数 $I_K^{c_1, c_2, \dots, c_r} : \mathbb{R}^r \rightarrow [0, \infty]$ 满足对任意 l , 有

$$I_K^{c_1, c_2, \dots, c_r}(x_1, \dots, x_l, \dots, x_r) = I_K^{c_1, c_2, \dots, c_r}(x_1, \dots, -x_l, \dots, x_r) - \rho^{c_l} x_l,$$

其中 $\rho^c = \log \frac{q_{i_1 i_2} q_{i_2 i_3} \dots q_{i_s i_1}}{q_{i_1 i_s} q_{i_s i_{s-1}} \dots q_{i_2 i_1}}$ 是沿环 $c = (i_1, i_2, \dots, i_s)$ 的热力学力. 由于马氏链和 Q 过程的样本熵产生率可以分解为沿各环的样本环流的线性组合, 上述结果可看作之前文献 [14, 27] 结果的精细化.

文献 [28] 利用一维 Brown 运动的游弋理论和 Williams 关于 Brown 轨道的分解定理还证明了圆周上扩散过程的样本环流满足大偏差原理、暂态涨落定理和 Gallavotti-Cohen 型涨落定理.

2.3 Green-Kubo 公式与功率谱的单调性

Green-Kubo 公式讨论耗散与涨落之间的关系. Kubo [29] 和 Kubo 等 [30] 于 1966 和 1991 年分别对平衡态及非平衡态的 Gauss 过程等特殊情形给出了这一公式; 在 Langevin 方程中它就是 Einstein 关系. 文献 [31–34] 分别对状态空间为一般欧氏空间、紧流形及有边界的流形的马氏过程给出了包括非平衡态的 Einstein 关系, 它的含义与下面关于马氏链的 Green-Kubo 公式相同.

将 Green-Kubo 公式一般化的关键是对马氏链和跳过程等离散或一般状态空间马氏过程引入速度 (漂移) 与扩散的概念及表达. 由于马氏链等过程的状态不是可以运算的坐标, 因而我们考虑直观过程表达的系统的一个观测量, 即状态空间上的实值向量函数 ϕ , 模仿对扩散过程 [14] 的做法, 对过程 $\{\xi_t \mid t \geq 0\}$ 分别定义瞬时平均向前速度、向后速度和扩散系数矩阵 [35, 36] 如下:

$$D\phi(\xi_t) = \lim_{\delta t \downarrow 0} \mathbb{E} \left\{ \frac{\phi(\xi_{t+\delta t}) - \phi(\xi_t)}{\delta t} \mid \mathcal{P}_t \right\},$$

$$D_*\phi(\xi_t) = \lim_{\delta t \downarrow 0} \mathbb{E} \left\{ \frac{\phi(\xi_t) - \phi(\xi_{t-\delta t})}{\delta t} \mid \mathcal{F}_t \right\}$$

和

$$G\phi(\xi_t) = \lim_{\delta t \downarrow 0} \mathbb{E} \left\{ \frac{(\phi(\xi_{t+\delta t}) - \phi(\xi_t))^T (\phi(\xi_{t+\delta t}) - \phi(\xi_t))}{\delta t} \mid \mathcal{P}_t \right\}.$$

于是, Green-Kubo 公式就是

$$\langle (G\phi)_{ij}(\xi_t) \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} \langle D\phi_i(\xi_0) D\phi_j(\xi_t) \rangle dt, \quad (2.6)$$

即扩散系数矩阵的均值等于向前瞬时速度或向后瞬时速度的“相关函数矩阵”在 $(-\infty, \infty)$ 上的积分. 它也可以写成另一个形式:

$$\frac{1}{2} \langle \text{tr} G\phi(\xi_t) \rangle = \int_0^\infty \langle (D\phi)^T(\xi_0) D\phi(\xi_t) \rangle dt$$

$$\begin{aligned}
&= \int_0^\infty \langle (D_*\phi)^T(\xi_0) D_*\phi(\xi_t) \rangle dt \\
&= - \int_0^\infty \langle (D_*\phi)^T(\xi_0) D\phi(\xi_t) \rangle dt.
\end{aligned} \tag{2.7}$$

文献 [35] 证明了这个结果在可逆马氏链 (平衡态) 中对于一个实观测量 ϕ 成立. 文献 [36] 对一般有限状态马氏链 (它的向前速度 $D\phi(\xi_t)$ 与向后速度 $D_*\phi(\xi_t)$ (倒逆过程的向前速度) 可能不相同) 给出了 Green-Kubo 公式最一般的形式 (2.6), 事实上它也适用于扩散过程和一般马氏过程 [37].

进而, 我们还可以考虑连续参数平稳马氏过程 (包括马氏链和扩散过程等) 的某个实值观测量 ϕ 随系统变化时的功率谱 (它的自相关函数的 Fourier 变换), 发现某些实值观测量的功率谱密度具有非零点处的谱峰可以作为系统处于非平衡态的标识, 因为可逆平稳马氏过程的任意观测量 ϕ 过程的功率谱总是在 $[0, \infty)$ 上单调下降的 (参见文献 [35, 36, 38]). 进而, 文献 [36, 39] 还分别对 Q 过程和 Polish 空间上的连续参数平稳马氏过程证明了, 当它是非平衡态的时, 存在复数值观测量 ϕ , 使得它的功率谱密度在 $[0, \infty)$ 上不单调下降, 即功率谱出现非零点处的谱峰. 文献 [39] 还指出, 对离散参数情形, 即便是可逆马氏链, 也可能出现某些观测量过程, 它的功率谱密度不单调, 从而功率谱密度的单调性就不能成为是否可逆的“探针”. 文献 [40] 还进一步证明了对于指数遍历的连续时间参数平稳马氏过程, 设它的无穷小生成元是 $\mathcal{A}$, 则所有的实观测量过程的功率谱密度单调的充要条件是 $\mathcal{A}^3$ 半负定. 当过程不可逆而且 $\mathcal{A}$ 是正常算子时, 这个条件还可以简化为 $\mathcal{A}$ 的所有非零特征值 z 满足虚 - 实部律:

$$|\operatorname{Im}(z)| : |\operatorname{Re}(z)| \leq \frac{1}{\sqrt{3}}.$$

3 马氏过程中引入温度、马氏过程状态之间的网络结构 (状态的分层集结与遍历聚类)

给定一个转移概率矩阵为 (p_{ij}) (或转移速率矩阵为 (q_{ij})) 的马氏链, 利用 Boltzman 原理, 我们可以在不改变系统元素之间的相互作用的条件下 (即保持位势不变), 改变系统的“温度”, 而得到随温度变化的一族马氏链 $(p_{ij}^{(\beta)})$ (或 $(q_{ij}^{(\beta)})$), 也就是在一个马氏链中引入温度参数:

由 Boltzman 原理, 有

$$\begin{aligned}
p_{ij}^{(\beta)} &= Z^\beta \exp\left(-\frac{v_{ij}}{\kappa T}\right) = Z^\beta \exp\left(-\frac{v_{ij}T_0}{\kappa TT_0}\right) \\
&= Z^\beta \exp\left(-\frac{v_{ij}}{\kappa T_0}\right)^{T_0/T} = Z^\beta (p_{ij})^{T_0/T} = Z^\beta (p_{ij})^{\beta/\beta_0},
\end{aligned}$$

其中 $\beta = \frac{1}{\kappa T}$ 就是倒温度参数, Z^β 是归一化常数 (对 (q_{ij}) 可类似引入倒温度参数).

温度的引入使我们可以对系统进行模拟退火, 分析低温下系统的子系统之间的切换和分层聚类结构. 文献 [41] 利用大偏差理论, 给出了这样带温度参数的马氏链在低温下呈现的状态分层遍历集结与状态类之间的切换行为规律. 文献 [41] 详细地对马氏链描述的随机系统, 陈述并论证了这个事实, 归结为以下定理.

存在一系列尺度常数 $\{V_k \mid k = 1, 2, \dots, K\}$ 和一族状态集类 $\{A_k^j \mid j = 1, 2, \dots, n_{k,j}\}$, 称为 k -层吸引子 ($k = 1, 2, \dots, K$), 定义 k -层吸引盆为, 在 k -层的时间尺度内, 全体能被某 k -层吸引子 A 吸引的初值点的集合称为该吸引子 A 的吸引盆 B .

文献 [41] 从数学上证明了, 按照吸引盆之间的互通时间, 吸引盆逐步聚类为金字塔形层状结构:

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & & & B_1^r & \\
 & & & & & \dots & B_{n_{r-1}}^{r-1} \\
 & & B_1^{r-1} & & & \dots & \\
 & & \dots & & & \dots & \dots \\
 & B_1^2 & & B_2^2 & & \dots & B_{n_2}^2 \\
 B_1^1 & \dots & B_{m_1}^1 & B_{m_1+1}^1 & \dots & B_{m_2}^1 & \dots & \dots & B_{n_1}^1
 \end{array}$$

具体地, 有下面的定理:

定理 3.1 对每一层的一个吸引子 A , 设其吸引盆为 B . 从 B 内的任一状态 ξ 出发, 马氏链逃离 B 的时间 $\tau(B)$ 是渐近指数型的. 用平均时间归一化后, $\tau(B)/(E_\xi^\beta \tau(B))$ 渐近服从单位指数分布, 并且

$$\begin{aligned}
 \lim_{\beta \rightarrow \infty} \ln \frac{E_\xi^\beta \tau(B)}{\beta} &= V(B), \\
 \lim_{\beta \rightarrow \infty} P_\xi^\beta(\exp(\beta(V(B) - \delta)) < \tau(B) < \exp(\beta(V(B) + \delta))) &= 1, \quad \forall \delta > 0.
 \end{aligned}$$

定理 3.2 从每一层的一个吸引子 A 内出发, 渐近以概率为 1 地 (过程从其吸引盆边界上伪位势的最低点离开) 去同层的其他吸引子.

定理 3.3 从每一层的一个吸引盆内部出发, 渐近以概率为 1 地, 过程到达同层的其他吸引子前, 几乎所有时间都徘徊在该吸引子附近. 而且当吸引子中有多个“点”时, 它停留在各点的时间和零温度时的不变测度成比例.

这些结果告诉我们, 系统的状态是逐步地按第 $1, 2, \dots$ 层各层的时间尺度集结为“类似遍历”的状态类 (吸引盆), 该层的时间尺度内, 系统以近于 1 的概率停留在每层中的各吸引盆内, 当时间更长, 达到高一级的时间尺度时, 它跑出该级的吸引盆, 进入下一级的吸引盆的吸引子; 每一级的吸引子, 一定是上一级的吸引子, 第一级的吸引子是 $(p_{ij}^{(\infty)})$ 的各常返类. 当过程在每一级的吸引盆中逗留时, 几乎主要时间都在相应的吸引子中, 如果该吸引子中有多个状态, 那么它们在各状态的概率近似于 $(p_{ij}^{(\infty)})$ 的不变分布.

事实上, 由于降温没有改变系统各元素之间的相互作用“势”, 因而系统的相互作用网络其实并无改变. 温度的降低只不过使运动变慢, 而使得我们能够看清系统随机运动的“层次”而已. 这样, 对于相互作用粒子系统, 如复杂的多化学反应系统、细胞的基因与蛋白系统, 引进温度参数后就可以利用大偏差理论等数学工具, 对细胞在生长、发育和分化过程中, 表观状态的切换、切换的“途径”、表观状态改变的临界状态等重要问题, 进行深入的分析与研究.

此外, 未知类别数的聚类 (无监督的分类学习) 问题是自然科学和工程技术中一类非常重要的人工智能与统计问题, 到目前为止尚无比较完满的方法, 主要的困难是类别数的定义并不确定. 从被聚类的数据出发, 我们可以利用马氏链来进行聚类. 由马氏链状态分层集结聚类结构, 就可以清晰地看出类别数在不同的时间尺度下是不同的, 也即它依赖于类别的细分程度.

系统的随机性在细胞的分化、发育和生长等众多的生物过程中起了非常关键的作用——它实际上控制了不同的生物过程所需的时间尺度, 使得细胞 (生物系统) 在一定的时间尺度内以大概率停留在某种表观状态, 在大于这个时间尺度时, 它就会切换到另一种表观状态. 如果没有随机性, 那么在确定性的动力系统中, 系统的非线性性质允许它可以有若干个吸引子, 它们各自有自己的吸引域 (盆), 代表

不同的表观状态. 但是, 系统从吸引盆中的状态出发, 只能走向其对应的吸引子, 永远不会离开该吸引盆. 那么, 这样的系统是有不会有表观状态切换的. 当确定性的动力系统变为具有随机性时, 就像模拟退火的道理一样, 即使“噪声水平”很低 (接近绝对零度), 系统也会有小概率在短时间跑出初始时刻所在的吸引盆, 在无限的时间内, 系统就概率为 1 地“遍历”整个状态空间. 而在不同的时间尺度下, 系统在不同的状态范围内“遍历地”运动.

例如, 细胞处于干细胞的状态下, 它的基因和蛋白的表达情况是在一个状态类中, 而经过一段时间, 干细胞 (它由状态空间的一个子类代表) 会分化成不同类的细胞 (细胞中基因和蛋白的表达具有不同的 Pattern (模式), 由状态空间的不同子类代表). 时间再长, 就会发育成许许多多不同功能的细胞类 (由状态空间不同的子集来代表). 文献 [42] 给出了这个过程的一个玩具模型, 说明在随机系统中表观状态怎样切换.

在一个多层的马氏链表达的细胞系统中, 不同层的吸引盆代表不同的表观状态类, 例如, T 细胞由某一层的吸引盆代表, 它还可以细分为“前 T 细胞”和“成熟 T 细胞”; 成熟 T 细胞又可细分为多个不同功能的 T 细胞, ... 当我们观察由 d 个蛋白的表达量表征的细胞数据 (在 d -维空间的成千上万个点) 时, 就会发现细胞会聚成许多团 (子类), 在有些子类中, 还细分为更小的子类, 这些点 (细胞) 是怎样逐层聚类的, 是研究中关心的一个关键问题. 在系统中引入温度参数, 可以使我们得到虚拟的系统接近绝对零度时的情况, 这时由于分子的随机运动大大减慢, 它的分层聚类结构与表观状态的切换就呈现出来了.

这种分层聚类现象, 不仅在其他分子生物学数据的分析研究中经常出现, 是研究的关键问题之一, 而且在互联网、电子商务、营销分析和金融管理的大数据中经常也是受关心的重要问题^[43]. 但是, 目前常用的统计方法, 如 k -mean 等聚类方法, 须事先知道类别数 (k), 然而这个类别数不仅经常是未知的, 而且根本定义不明. 从上面得到的分层聚类结构可以更清晰地指导聚类情况的搜寻.

在扩散过程中, 上述马氏链状态的分层集结聚类最终达到所有状态遍历的现象也类似地发生. 文献 [44, 45] 分别利用 Freidlin-Wentzell 小参数大偏差理论, 给出了扩散过程的吸引子的分层集结与类似于定理 3.3 的逐层遍历行为的严格数学论述及证明.

4 应用: 离子通道、分子马达、细胞的发育与分化的随机动力学

文献 [46] 对于非平衡态的随机动力学的应用已经做过较为详细的评述, 特别是文献 [18, 47], 对随机共振、分子马达和单分子酶动力学等问题的数学模型及理论作了系统的阐述与讨论. 这里例举几个本文作者比较熟悉的问题, 以示利用马氏链 (过程) 在自然科学中的应用潜力.

近年来, 马氏链和扩散过程已经越来越广泛地应用于许多自然科学与工程的建模及计算. 近年来, 观测和数据采集手段的飞速提高, 急需适当的数学模型来分析数据, 而马氏链和扩散过程是一个极好方式, 使得科学家能够通过对数据的加工、计算与分析、建模, 逐步触摸到事物的本质.

4.1 离子通道的马氏链方法研究

早在 20 世纪 70 年代后期, Colquhoun 和 Hawkes^[48–50] 就开始了单离子通道随机性质的研究, 此后这个学派做了一系列的工作, 特别是文献 [50] 提出了用马氏链来分析观测数据, 经过近 20 年的努力, 通过对单通道的精确观测和分析^[51–53], 搞清了离子通道内部的工作机制 (详细内容可以参见 <http://www.onemol.org.uk/>). 文献 [54] 是这个学派关于单离子通道研究的一个很好的综述. 文献 [55]

把这一研究由三状态通道推广到任意多依次排列状态情形的通道 (只允许相邻状态可以直接互达), 证明了如果只能观测到是否处于一个端点状态, 仍然可以计算出各状态间的转移速率. 文献 [56] 又将结果推广到状态组成一个星形的情况. 3- 状态近年来关于单离子通道的研究, 用酶动力学更精确地在分子层面上进行. 文献 [57,58] 分别利用 3- 和 4- 状态马氏链研究了酶动力学的底物和产物的涨落及反应速率, 并指出这样的模型, 相比以浓度描述的确定性模型, 能更好地解释在实验中观测到的复杂现象. 例如, 文献 [59] 就分析了以马氏链作为模型的生物系统中, 受到广泛关注的超调 (overshoot) 或称生化适应 (biochemical adaptation) 现象, 并指出超调现象是由系统的非平衡态性质产生的. 文献 [60] 利用马氏链分析了细胞中的一种离子通道的关键原件肌醇三磷酸感受器 (inositol trisphosphate receptor) 的机制, 并指出其中的非平衡现象, 其结果与确定性模型比较, 能更好地吻合实验.

4.2 分子马达 (molecular motor)

分子马达是近年来分子生物学中发现的一个让人感到神奇的现象. 它是指由生物大分子构成, 利用化学能进行机械做功的纳米系统. 生命体的一切活动, 包括肌肉收缩、物质运输、DNA 复制和细胞分裂等, 追踪到分子水平都是来源于具有马达功能的蛋白质大分子做功推送的结果, 因此它们被称为分子马达或蛋白质马达. 它的理论雏形是 “Brown 式棘轮”, 由 Feynman 于 1962 年公布 (参见文献 [61]), 它是基于先前波兰物理学家 Smoluchowski 设计的一个可以从温度平衡系统的热能中撷取有用功的机器的修改版. Smoluchowski 的初衷是想设计违反热力学第二定律的机器. 当然, 这里并未违反热力学第二定律, 而是表现为在非平衡态下的新形式—有正的熵产生率 (文献 [46] 对热力学第二定律的一般化作了较为详细的介绍). 这里, 从数学上看, 其实就是一个不对称的系统, 在无定向的随机力 (如 Brown 运动) 驱动下, 会产生定向的运动. 例如, 在圆周上的非对称漂移 Brown 运动就会有一个定向的 “宏观运动”, 虽然沿轨道, 系统会前前后后摆动, 但是它们长时间的平均是有定向 (向一个方向) 的 (参见文献 [14]).

文献 [62,63] 分别对驱动蛋白 (kinesin) 在肌纤上 “行走” 和 F1-ATP 旋转摩托分别用 2- 维环面上的扩散和圆圈上的格点模型, 在数学上严格地证明了它们具有在实验中表现出来的行为.

4.3 细胞的随机动力学

在分子水平上考虑细胞周期与细胞的表观状态切换等细胞动力学问题, 特别是怎样利用已经获得的生物大数据进行建模, 并深入研究细胞的动力学是随机过程的一个极好机遇与挑战. 一个细胞可以看作一个成千上万个蛋白、基因和小分子的相互作用调控系统. 文献 [64] 指出主方程 (master equation) 是基因调控网络建模的黄金法则 (gold standard). 但是, 这个模型往往过于复杂, 为了看清我们关心的问题, 就需要采取各种近似和粗粒化, 也就是, 选择适当的时间和空间尺度来建模, 才能研究清楚想搞清的问题.

文献 [65] 用确定性的布尔网络模型, 给出了与实验数据吻合的酵母的细胞周期的具有稳定性的基因调控模型. 文献 [66] 在这个系统中, 仿 Ising 模型, 引入了温度参数和随机性, 使得系统 “活了” 起来. 这里模拟计算所发生的现象, 完全吻合上面所述的情况.

在癌细胞的研究中, 一个对于治疗方案起了十分关键作用的问题是, 癌症干细胞能否与癌症非干细胞互相转换. 传统的想法继承了 “在人体通常条件下, 干细胞会分化为各种非干细胞, 但是反向的切换是不会发生的” 这一观念, 认为癌症非干细胞也不能切换为癌症干细胞. 基于这种观念, 很多化疗的原理是诱导癌症干细胞的分化, 从而不断减少癌症干细胞. 由于它可以不断快速分裂, 而非干细胞不

然, 癌症干细胞就不断减少, 从而阻止癌细胞的增加. 如果这个观念不对, 就可能化疗一段时间后, 可能有许多癌症非干细胞切换为癌症干细胞, 使它的数量又上升, 再度由于分裂, 大量增加癌细胞. 2011 年, 文献 [67, 68] 分别从实验中得到了与传统观念相反的结果. 文献 [67] 还引入了 3- 状态 (代表癌症干细胞和两种非干细胞) 的马氏链, 对照实验数据, 说明它们之间可以互相切换, 而且从三种不同的细胞出发, 最终都达到马氏链的平稳分布—三种状态都有正概率. 由于文献 [67] 忽略了各种细胞的分裂与死亡, 细胞达到上述平稳分布也可能是由于癌症干细胞的纯生率高造成的. 文献 [69] 考虑了癌组织中各种细胞的生、死与切换, 给出了更符合实际的一般细胞生长模型, 并与文献 [68] 所得到的实验数据拟合出相应参数, 显示数据标明癌症非干细胞以正概率切换为癌症干细胞. 文献 [70, 71] 在具有生、死与多种表现状态切换微分方程与随机系统中, 给出了极限平稳分布存在的条件及数学严格证明.

另一个经常出现的问题是, 在细胞水平上, 细胞可以分为许多表现状态, 如干细胞和各种组织细胞 (其中又可以分为具有各种功能的细胞, 例如, 血细胞可以分为红细胞和白细胞, 它们各自又有更细的分类). 在分子生物学单细胞测量实验中, 我们拿到的观测数据常为分子水平的数据, 例如, 单细胞测量的基因表达数据 (单细胞 RNAseq), 它蕴含了比较完全的细胞中各基因的表达信息, 以及流式细胞仪提供的单细胞表面蛋白表达数据 (在细胞分类中, 它可以帮助我们确定细胞的分类). 那么, 建立分子水平与细胞水平运动之间的联系就成为一个重要问题.

从数学上看, 如果用确定性的动力系统作为细胞的运动模型 (例如, 以质量作用定律为基础的微分方程系统), 那么系统的非线性会允许系统具有若干个吸引子, 它们各自有自己的吸引域 (盆), 可以分别代表不同的细胞的表现状态. 但是, 在这个模型中, 从一个吸引盆内部的状态出发, 按此模型系统会走向其吸引子, 但永远不会离开初始状态所在的吸引盆. 这样的系统不能表达与研究一个表现状态切换到其他表现状态的运动. 更看不清各表现状态的强弱、它们之间关系的亲疏. 但是, 正如模拟退火一样, 如果系统具有随机性, 哪怕是在确定性系统上加极小的随机摄动, 系统就会成为遍历的, 也即系统可以在表现状态 (吸引盆) 之间切换 (转移). 但是, 如果随机性很大 (相当于温度很高), 那么状态之间的转移就会显得很乱, 看不出头绪. 于是, 当我们在系统中不改变基本的相互作用关系 (转移位势), 而使系统的随机运动速度减慢 (温度接近绝对零度), 系统的层次就会凸显出来了. 这就需要在某个温度下观测到的系统中引入温度参数, 使得我们可以对系统虚拟降温而不改变系统的相互作用机制. 利用 Boltzman 原理引入温度参数的想法, 正好可以达到这一目的.

从前面的讨论可以看出, 如果用马氏链 (或说主方程) 来作为分子水平的细胞动力学的模型, 不仅符合细胞的内蕴随机性, 而且可以用虚拟降温来研究细胞的分化、发育和生长等众多的生物过程, 以及细胞怎样利用分子之间的化学反应获得能量, 从而产生不同时间尺度下的表现状态切换. 文献 [42] 以一个 2- 维空间 (如两个基因) 中细胞动力学的简化例子, 说明了表现状态就是表达空间中的吸引盆, 并展示了表现状态切换的发生. 该文献由此建立了在细胞水平下的不同层次的表现状态, 就是分子水平的表达空间中的不同层次的聚类 (clusters).

参考文献

- 1 Qian H, Xie X S. Generalized Haldane equation and fluctuation theorem in the steady-state cycle kinetics of single enzymes. *Phys Rev E* (3), 2006, 74: 010902(R)
- 2 Kou S C, Xie X S. Generalized Langevin equation with fractional Gaussian noise: Subdiffusion within a single protein molecule. *Phys Rev Lett*, 2004, 93: 180603
- 3 Cai L, Friedman N, Xie X S. Stochastic protein expression in individual cells at the single molecule level. *Nature*, 2006, 440: 358–362

- 4 Yu J, Xiao J, Ren X, et al. Probing gene expression in live cells, one protein molecule at a time. *Science*, 2006, 311: 1600–1603
- 5 Xie X S, Choi P J, Li G W, et al. Single-molecule approach to molecular biology in living bacterial cells. *Annu Rev Biophys*, 2008, 37: 417–444
- 6 McAdams H H, Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 814–819
- 7 Elowitz M B, Levine A J, Siggia E D, et al. Stochastic gene expression in a single cell. *Science*, 2002, 297: 1183–1186
- 8 Ozbudak E M, Thattai M, Kurtser I, et al. Regulation of noise in the expression of a single gene. *Nat Genet*, 2002, 31: 69–73
- 9 Paulsson J. Summing up the noise in gene networks. *Nature*, 2004, 427: 415–418
- 10 Kaern M, Elston T C, Blake W J, et al. Stochasticity in gene expression: From theories to phenotypes. *Nat Rev Genet*, 2005, 6: 451–464
- 11 Raser J M, O'Shea E K. Noise in gene expression: Origins, consequences, and control. *Science*, 2005, 309: 2010–2013
- 12 Bridgman P W. The second law of thermodynamics and irreversible processes. *Phys Rev*, 1940, 58: 845
- 13 Varadhan S R S. *Large Deviations and Applications*. Philadelphia: SIAM, 1984
- 14 Jiang D Q, Qian M, Qian M P. *Mathematical Theory of Nonequilibrium Steady States: On the Frontier of Probability and Dynamical Systems*. Lecture Notes in Mathematics, vol. 1833. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2004
- 15 Hasegawa H. Thermodynamic properties of non-equilibrium states subject to Fokker-Planck equations. *Progr Theoret Phys*, 1977, 57: 1523–1537
- 16 Hasegawa H. Variational approach in studies with Fokker-Planck equations. *Progr Theoret Phys*, 1977, 58: 128–146
- 17 Ge H, Jiang D Q, Qian M. Reversibility and entropy production of inhomogeneous Markov chains. *J Appl Probab*, 2006, 43: 1028–1043
- 18 Zhang X J, Qian H, Qian M. Stochastic theory of nonequilibrium steady states and its applications (Part I). *Phys Rep*, 2012, 510: 1–86
- 19 Kramers H A. Brownian motion in a field of force and the diffusion model of chemical reactions. *Physica (Utrecht)*, 1940, 7: 284–304
- 20 Einstein A. On the motion of small particles suspended in liquids at rest required by the molecular-kinetic theory of heat. *Ann Physics (Leipzig)*, 1905, 17: 549–560
- 21 Evans D J, Cohen E G D, Morriss G P. Probability of second law violations in shearing steady states. *Phys Rev Lett*, 1993, 71: 2401–2404
- 22 Gallavotti G, Cohen E G D. Dynamical ensembles in nonequilibrium statistical mechanics. *Phys Rev Lett*, 1995, 74: 2694–2697
- 23 Ge H, Jiang D Q. The transient fluctuation theorem of sample entropy production for general stochastic processes. *J Phys A*, 2007, 40: F713–F723
- 24 Ge H, Jiang D Q, Qian M. A simple discrete model of Brownian motors: Time-periodic Markov chains. *J Stat Phys*, 2006, 123: 831–859
- 25 Chen Y, Ge H, Xiong J, et al. The large deviation principle and steady-state fluctuation theorem for the entropy production rate of a stochastic process in magnetic fields. *J Math Phys*, 2016, 57: 073302
- 26 Jia C, Jiang D Q, Qian M P. Cycle symmetries and circulation fluctuations for discrete-time and continuous-time Markov chains. *Ann Appl Probab*, 2016, 26: 2454–2493
- 27 Jiang D Q, Qian M, Zhang F X. Entropy production fluctuations of finite Markov chains. *J Math Phys*, 2003, 44: 4176–4188
- 28 Ge H, Jia C, Jiang D Q. Cycle symmetry and circulation fluctuations for diffusion processes on the circle. *Stochastic Process Appl*, 2017, 127: 1897–1925
- 29 Kubo R. The fluctuation-dissipation theorem. *Rep Prog Phys*, 1966, 29: 255–284
- 30 Kubo R, Toda M, Hashitsume N. *Statistical Physics II: Nonequilibrium Statistical Mechanics*, 2nd ed. Berlin: Springer, 1991
- 31 Qian M, Guo Z C, Guo M Z. Reversible diffusion process and Einstein relation. *Sci China Ser A*, 1988, 31: 1182–1194
- 32 Fang H T, Gong G L. The generalized Einstein relation on a compact orientable Riemannian manifold. *Acta Math Sci Ser A Chin Ed*, 1994, 14: 409–416
- 33 Fang H T, Gong G L. Einstein's formula for stationary diffusion on Riemannian manifolds. In: Ma Z M, Röckner M, Yan J A, eds. *Dirichlet Forms and Stochastic Processes*. Proceedings of the international conference held in Beijing, China 1993. New York: Walter de Gruyter, 1995
- 34 Fang H T, Gong G L. The Einstein relation on a compact manifold with boundary. *Adv Math (China)*, 1995, 24: 357–364

- 35 Qian M, Qian M P, Zhang X J. Fundamental facts concerning reversible master equations. *Phys Lett A*, 2003, 309: 371–376
- 36 Chen Y, Chen X, Qian M P. The Green-Kubo formula, autocorrelation function and fluctuation spectrum for finite Markov chains with continuous time. *J Phys A*, 2006, 39: 2539–2550
- 37 Yang F X, Chen Y, Liu Y. The Green-Kubo formula for general Markov processes with a continuous time parameter. *J Phys A*, 2010, 43: 245002
- 38 Jiang D Q, Zhang F X. The Green-Kubo formula and power spectrum of reversible Markov processes. *J Math Phys*, 2003, 44: 4681–4689
- 39 Chen Y, Qian M P, Xie J S. On characterization of reversible Markov processes by monotonicity of the fluctuation spectral density. *J Math Phys*, 2006, 47: 103301
- 40 Qian M P, Xie J S. On the imaginary-real ratio rule of power spectra. *J Math Phys*, 2009, 50: 063301
- 41 Chen D Y, Feng J F, Qian M P. Metastability of exponentially perturbed Markov chains. *Sci China Ser A*, 1996, 39: 7–28
- 42 Chen J, Qian M P, Kang Y, et al. Modeling stochastic phenotype switching and bet-hedging in bacteria: Stochastic nonlinear dynamics and critical state identification. *Quant Biol*, 2014, 2: 110–125
- 43 Yang B, Liu J M, Feng J F. On the spectral characterization and scalable mining of network communities. *IEEE Trans Knowl Data Eng*, 2012, 24: 326–337
- 44 Li Y L, Qian M P. Hierarchical structure of attractors of dynamical systems. *Sci China Ser A*, 1998, 41: 1128–1134
- 45 Li Y L, Qian M P. The sublimit distribution of small random perturbed dynamic systems. *Acta Sci Natur Univ Pekinensis*, 1999, 35: 1–12
- 46 葛颢. 非平衡态统计物理的随机数学理论. *数学进展*, 2014, 43: 161–174
- 47 Ge H, Qian M, Qian H. Stochastic theory of nonequilibrium steady states (Part II): Applications in chemical biophysics. *Phys Rep*, 2012, 510: 87–118
- 48 Colquhoun D, Hawkes A G. Relaxation and fluctuations of membrane currents that flow through drug-operated ion channels. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1977, 199: 231–262
- 49 Colquhoun D, Hawkes A G. On the stochastic properties of single ion channels. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1981, 211: 205–235
- 50 Colquhoun D, Hawkes A G. On the stochastic properties of bursts of single ion channels opening and of clusters of bursts. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1982, 300: 1–59
- 51 Sakemann B, Neher E. *Single-Channel Recording*. London: Plenum Press, 1982
- 52 Horn R, Lang K. Estimating kinetic constants from single channel data. *Biophys*, 1983, 43: 207–230
- 53 Wagner M, Michalek S, Timmer J. Estimating transition rates in aggregated Markov models of ion channel gating with loops and with nearly equal dwell times. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1999, 266: 1919–1926
- 54 Colquhoun D. What have we learned from single ion channels? *J Physiol*, 2007, 581: 425–427 (the web site for the single channel group at UCL is at <http://www.onemol.org.uk/> Many publications can be downloaded)
- 55 Deng Y C, Peng S L, Qian M P, et al. Identifying transition rates of ionic channel via observation of a single state. *J Phys A*, 2003, 36: 1195–1212
- 56 Xiang X Y, Yang X Q, Deng Y C, et al. Identifying transition rates of ionic channel of star-graph branch type. *J Phys A*, 2006, 39: 9477–9491
- 57 Qian H, Elson E. Single-molecule enzymology: Stochastic Michaelis-Menten kinetics. *Biophys Chem*, 2002, 101–102: 565–576
- 58 Chen J, Liu X F, Qian M P, et al. Kinetic behavior of the general modifier mechanism of Botts and Morales with non-equilibrium binding. *J Theoret Biol*, 2012, 296: 13–20
- 59 Jia C, Qian M P, Jiang D Q. Overshoot in biological systems modelled by Markov chains: A non-equilibrium dynamic phenomenon. *IET Syst Biol*, 2014, 8: 138–145
- 60 Chen J, Jiang D Q, Qian M P. An allosteric model of the inositol trisphosphate receptor with nonequilibrium binding. *Phys Biol*, 2014, 11: 056001
- 61 Lucibella M. 费曼 (Richard Feynman) 的“布朗式棘轮”. 杨信男, 萧如珀, 译. *物理双月刊*, 2016, 38: 67–68
- 62 马建新. 关于肌动蛋白运动的耦合扩散过程的可逆性及旋转数. 硕士学位论文. 北京: 北京大学, 2005
- 63 Hu B, Jiang D Q, Qian M P. A Solvable Model for Molecular Motors: Coupled Birth and Death Chain. Research Report No. 37. Beijing: Peking University, 2006
- 64 Meister A, Du C, Li Y H, et al. Modeling stochastic noise in gene regulatory systems. *Quant Biol*, 2014, 2: 1–29
- 65 Li F T, Long T, Lu Y, et al. The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4781–4786

- 66 Zhang Y P, Qian M P, Ouyang Q, et al. Stochastic model of yeast cell-cycle network. *Phys D*, 2006, 219: 35–39
- 67 Gupta P B, Fillmore C M, Jiang G Z, et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell*, 2011, 146: 633–644
- 68 Yang G, Quan Y, Wang W, et al. Dynamic equilibrium between cancer stem cells and non-stem cancer cells in human SW620 and MCF-7 cancer cell populations. *British J Cancer*, 2012, 106: 1512–1519
- 69 Zhou D, Wu D M, Li Z, et al. Population dynamics of cancer cells with cell-state conversions. *Quant Biol*, 2013, 1: 201–208
- 70 Zhou D, Wang Y, Wu B. A multi-phenotypic cancer model with cell plasticity. *J Theoret Biol*, 2014, 357: 35–45
- 71 Jiang D Q, Wang Y, Zhou D. Phenotypic equilibrium as probabilistic convergence in multi-phenotype cell population dynamics. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0170916

Non-equilibrium stochastic dynamics

QIAN MinPing & JIANG DaQuan

Abstract In this paper, we mainly review the basic concepts in statistical mechanics of stochastic processes, including entropy production, flux, potential, equilibrium state, temperature in stochastic processes and their mathematical definitions. Moreover, we review some basic properties of the processes derived from these concepts, including fluctuation theorems, Green-Kubo formula, and the monotonicity of power spectrum density. Especially, we point out that we can introduce the temperature parameter in a Markov process to get the multi-layer clustering of the system modeled by the process. This multi-layer clustering shows the interaction network structure among the states. Finally, we give some examples of application problems, in which one can model by stochastic processes to get the answer, explanation, and understanding of concerned problems in natural sciences.

Keywords non-equilibrium state, Markov chains, diffusion processes, circulation, entropy production rate, large deviations

MSC(2010) 60J10, 60J27, 60J60, 60F10, 82C05, 82C31, 92C05

doi: 10.1360/N012017-00178