

Bifurcation Analysis of a Calcium Oscillation Model

Min Shentu, Yu Chang*

Department of Mathematics, College of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing
Email: changyu@mail.buct.edu.cn, shuxuebuct2012@163.com

Received: Jan. 22nd, 2015; accepted: Feb. 6th, 2015; published: Feb. 13th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The bifurcation of a calcium oscillation model is investigated by applying the center manifold theorem and the bifurcation theory. We theoretically analyze the existence of Hopf bifurcation. The numerical analysis results suggest that the quasi-periodic oscillation in this model results from torus bifurcation. Numerical simulation also shows some new complex dynamics, such as torus bifurcation and cyclic fold bifurcation which are different from the results before.

Keywords

Bifurcation, The Center Manifold, Calcium Oscillation

一个钙振荡模型的分支分析

申屠旻¹, 常 玉^{1*}

北京化工大学理学院, 数学系, 北京

Email: changyu@mail.buct.edu.cn, shuxuebuct2012@163.com

收稿日期: 2015年1月22日; 录用日期: 2015年2月6日; 发布日期: 2015年2月13日

摘 要

本文应用中心流形定理和分支理论研究了一个钙振荡模型的分支现象。从理论上严格分析了钙振荡模型
*通讯作者。

中的Hopf分支的存在性。数值分析结果表明钙振荡模型中的拟周期振荡现象的产生是由环面分支引起的。此外，通过数值模拟，我们也发现了一些和之前研究结果不同的新的复杂动态，例如环面分支和cyclic fold分支。

关键词

分支，中心流形，钙振荡

1. 引言

钙振荡存在于生物体的多种细胞中，是胞浆钙离子的一种普遍的运动方式，许多重要的生理过程都与胞浆钙离子振荡紧密相关。通过建立相关模型，研究模型动态，并结合实验观察是研究钙离子振荡现象的一个重要方法。1991年，Cuthbertson 和 Chay [1]提出了可以模拟肝细胞中钙离子浓度变化的四变量模型。在此模型的基础上，J. Wang [2]等人可将随时间变化的内质网上自由钙离子浓度当作新的变量，建立了一个以 $G\alpha$ -GTP 的浓度，APLC 的浓度，三磷酸肌醇 (IP_3) 的浓度，细胞质内钙离子的浓度和内质网上自由的钙离子的浓度为动态变量的五变量钙振荡模型，并且通过数值模拟主要考察了激动剂三磷酸腺苷(ATP)脉冲的强度 k_1 ，表示钙离子从细胞外进入到细胞质内的速度 k_{11} ，表示内质网上 C 结构域蛋白的缓冲系数 λ ，表示磷酸酯酶 C 的失活性 k_5 ，以及表示抑制蛋白激酶 C 的活性的参数 k_3 等对胞内钙离子浓度的影响。特别地，关于参数 k_3 (表示抑制蛋白激酶 C 的活性系数)对钙振荡的影响，文[2]通过数值模拟发现：当 k_3 增大时，细胞质内的钙离子浓度的峰值会减小，而峰值之间的平均间隔时间会增大，这说明蛋白激酶 C 活性的降低可以抑制钙振荡的振幅和频率。

本文以此五变量模型为研究对象，选取参数 k_3 作为分支参数，从数学的角度深入探讨了模型中的分支现象。应用动力系统定性和稳定性理论分析了此模型平衡点的存在性、类型和稳定性；应用中心流形定理和分支理论等[3]从理论上严格分析了平衡点的局部分支。此外，我们也首次研究了周期轨的分支，通过数值模拟，发现了周期轨可以产生 cyclic fold 分支和环面(torus)分支，以及环面分支可以导致系统周期性振荡现象的消失和拟周期振荡的产生。这些都不同于之前的研究结果，从而丰富了对这一模型动态的认识。

2. 钙振荡模型

考虑如下钙振荡模型[2]：

$$\begin{aligned} \frac{d[G\alpha\text{-GTP}]}{dt} &= k_0 + k_1 [G\alpha\text{-GTP}] - k_2 R_{\text{APLC}} [G\alpha\text{-GTP}] - k_3 R_{\text{PKC}} [G\alpha\text{-GTP}], \\ \frac{d[\text{APLC}]}{dt} &= k_4 R_{G\alpha\text{-GTP}} R_{\text{DG}} [\text{PLC}] - k_5 [\text{APLC}], \\ \frac{d[IP_3]}{dt} &= k_6 [\text{APLC}] - k_7 [IP_3], \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{\text{cyt}}}{dt} &= \beta \left\{ \rho (k_8 R_{IP_3} R_{\text{ER}} - k_9 R_{\text{Cyt1}}) - k_{10} R_{\text{Cyt2}} + k_{11} \right\}, \\ \frac{d[Ca^{2+}]_{\text{ER}}}{dt} &= \lambda (-k_8 R_{IP_3} R_{\text{ER}} + k_9 R_{\text{Cyt1}}), \end{aligned} \quad (1)$$

其中 $[\cdot]$ 表示反应物组份的浓度； $[Ca^{2+}]_{\text{cyt}}$ 表示细胞质内钙离子的浓度； $[Ca^{2+}]_{\text{ER}}$ 表示内质网上自由钙离子的浓度； k_3 表示抑制蛋白激酶 C 的活性； $[\text{PLC}] + [\text{APLC}] = C_{\text{PLC,tot}}$ ， $[\text{DG}] = [IP_3]$ ，

$$R_{\text{APLC}} = \frac{[\text{APLC}]}{K_p + [\text{APLC}]}, R_{\text{DG}} = \frac{[\text{DG}]^m}{K_D^m + [\text{DG}]^m}, R_{\text{ER}} = \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}^w}{K_{\text{ER}}^w + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}^w}, R_{\text{IP}_3} = \frac{\text{IP}_3^3}{K_3^3 + \text{IP}_3^3}$$

$$R_{\text{G}\alpha\text{-GTP}} = \frac{[\text{G}\alpha\text{-GTP}]^n}{K_G^n + [\text{G}\alpha\text{-GTP}]^n}, R_{\text{PKC}} = \frac{[\text{DG}]}{K_D + [\text{DG}]} \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}}{K_R + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}}, R_{\text{Cyt}i} = \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}}{K_{C_i} + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}}, \quad i = 1, 2.$$

其它参数取值为: $m = 2, n = 4, w = 3, \beta = 0.05, \lambda = 0.001, \rho = 0.2, k_1 = 2.2 \text{ s}^{-1}, k_2 = 4 \text{ s}^{-1}, k_4 = 1.2 \text{ s}^{-1}, k_5 = 0.75 \text{ s}^{-1}, k_6 = 14 \text{ s}^{-1}, k_7 = 2 \text{ s}^{-1}, k_8 = 10.5 (\mu\text{mol/LER})\text{s}^{-1}, k_9 = 0.6 (\mu\text{mol/LER})\text{s}^{-1}, k_{10} = 3.0 (\mu\text{mol/LCyt})\text{s}^{-1}, k_{11} = 0.26 (\mu\text{mol/LCyt})\text{s}^{-1}, K_{C_1} = 1000 (\text{nmol/LCyt}), K_{C_2} = 2000 (\text{nmol/LCyt}), K_D = 10 (\text{nmol/LCyt}), K_p = 4 (\text{nmol/LCyt}), K_G = 25 (\text{nmol/LCyt}), K_R = 200 (\text{nmol/LCyt}), K_S = 25 (\text{nmol/LCyt}), K_{\text{ER}} = 75 (\text{nmol/LER}), C_{\text{PLC,tot}} = 10 (\text{nmol/LCyt}),$ 以上取值参见[2]。

3. 平衡点的稳定性和局部分支

根据实验数据和实际意义, 本文只考虑 $k_3 \in (3, 7)$ 时, 系统(1)的平衡点和周期轨的分支现象。

由动力系统定性和稳定性理论易知:

- (1) 当 $3 < k_3 < 4.5042$ 时, 系统(1)有一个稳定的结点;
- (2) 当 $k_3 = 4.5042$ 时, 系统(1)有一个非双曲平衡点 $O(17.9519, 1.4904, 10.4328, 189.78, 40.3266)$, 其特征值为: $\{-2.8807, -0.0739, -0.0052, -1.4831i, 1.4831i\}$;
- (3) 当 $4.5042 < k_3 < 7$ 时, 系统(1)有一个鞍点。

由以上结论可知, 当 $k_3 = 4.5042$ 时, 系统(1)的平衡点有可能发生分支现象。下面我们利用中心流形定理和分支理论来分析当参数 $k_3 = 4.5042$ 时, 系统(1)的平衡点 O 的局部分支的存在性。由平衡点 O 的特征值可知, 在其小邻域内存在一个 2 维局部中心流形, 为分析平衡点 O 的局部分支, 我们可先求出系统(1)限制在此局部中心流形上的系统。

首先将平衡点 O 平移到原点, 并令 $\alpha = k_3 - k_3^0, k_3^0 = 4.5042$, 则系统(1)转化为如下形式:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= 2.2(x+x_0) - \frac{4(x+x_0)(y+y_0)}{4+(y+y_0)} - \frac{(\alpha+k_3^0)(x+x_0)(z+z_0)(u+u_0)}{(10+z+z_0)(200+u+u_0)} + 0.1, \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{1.2(x+x_0)^4(z+z_0)^2}{(25^4+(x+x_0)^4)(100+(z+z_0)^2)}(10-(y+y_0)) - 0.75(y+y_0), \\ \frac{dz}{dt} &= 14(y+y_0) - 2(z+z_0), \\ \frac{du}{dt} &= \frac{105(z+z_0)^3(v+v_0)^3}{(25^3+(z+z_0)^3)(75^3+(v+v_0)^3)} - \frac{6(u+u_0)}{1000+(u+u_0)} - \frac{150(u+u_0)}{2000+(u+u_0)} + 13, \\ \frac{dv}{dt} &= \frac{-10.5(z+z_0)^3(v+v_0)^3}{(25^3+(z+z_0)^3)(75^3+(v+v_0)^3)} + \frac{0.6(u+u_0)}{1000+(u+u_0)}, \end{aligned} \quad (2)$$

其中 $(x_0, y_0, z_0, u_0, v_0) = (17.9519, 1.4904, 10.4328, 189.78, 40.3266)$, $x = [\text{G}\alpha\text{-GTP}] - x_0, y = [\text{APLC}] - y_0, z = [\text{IP}_3] - x_0, u = [\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}} - u_0, v = [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}} - v_0$ 。

再将参数 α 当作新的动态变量, 即

$$\frac{d\alpha}{dt} = 0 \quad (3)$$

则对系统(1)平衡点 O 的研究转化为对系统(2)~(3)平衡点 $O_1(0,0,0,0,0)$ 的研究。

$$\text{取转换矩阵 } \boldsymbol{\kappa} = \begin{pmatrix} 0.1163 & 0.001 & -0.0018 & 0.8543 & 0 & 0.0274 \\ -0.0621 & 0.0033 & -0.0023 & 0.02 & 0.0874 & 0.0331 \\ 0.9871 & 0.0241 & -0.0159 & -0.2025 & 0.4619 & 0.2316 \\ -0.0902 & -0.9996 & 0.6734 & -0.0815 & -0.031 & 0 \\ 0.0088 & 0.0154 & 0.7391 & 0.008 & 0.0035 & -0.9645 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1196 \end{pmatrix}, \text{ 它是由平衡点 } O_1 \text{ 的特征}$$

值对应的广义特征向量组成的。

令 $(x, u, z, u, v, \alpha)^T = \boldsymbol{\kappa}(X, Y, Z, U, V, \mu)^T$, 则系统(2)~(3)可变换成系统(4):

$$\begin{pmatrix} \dot{X} \\ \dot{Y} \\ \dot{Z} \\ \dot{U} \\ \dot{V} \\ \dot{\mu} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2.8807 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.0739 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.0052 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1.4831 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.4831 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \\ U \\ V \\ \mu \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \\ f_5 \\ f_6 \end{pmatrix} \quad (4)$$

其中

$$\begin{aligned} f_1(X, Y, Z, U, V, \mu) &= 0.266f_{11} - 3.893f_{22} + 0.737f_{33} + 0.005f_{44} - 0.00011f_{55} + 2.8807X, \\ f_2(X, Y, Z, U, V, \mu) &= -0.123f_{11} + 0.043f_{22} - 0.08f_{33} - 0.989f_{44} + 0.9f_{55} + 0.0739Y, \\ f_3(X, Y, Z, U, V, \mu) &= -0.013f_{11} - 0.000022f_{22} - 0.0086f_{33} + 0.02f_{44} + 1.334f_{55} + 0.0052Z, \\ f_4(X, Y, Z, U, V, \mu) &= 1.134f_{11} + 0.53f_{22} - 0.1f_{33} + 0.0005f_{44} + 0.0017f_{55} + 1.4831V, \\ f_5(X, Y, Z, U, V, \mu) &= -0.066f_{11} + 8.55f_{22} + 0.55f_{33} + 0.04f_{44} - 0.000015f_{55} - 1.4831U, \\ f_6(X, Y, Z, U, V, \mu) &= 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f_{11}(X, Y, Z, U, V, \mu) &= 0.25586X + 0.0022Y - 0.00396Z + 1.87946U + 0.06028\mu + 39.59418 \\ &\quad \left(\frac{\begin{pmatrix} (0.4652X + 0.004Y - 0.0072Z + 3.4172U + 0.1096\mu + 71.8076) \\ \times (-0.0621X + 0.0033Y - 0.0023Z + 0.02U + 0.0874V + 0.0331\mu + 1.4904) \end{pmatrix}}{(-0.0621X + 0.0033Y - 0.0023Z + 0.02U + 0.0874V + 0.0331\mu + 5.4904)} \right) \\ &\quad \left(\frac{\begin{pmatrix} (0.1196\mu + 4.5042)(0.1163X + 0.001Y - 0.0018Z + 0.8543U + 0.0274\mu + 17.9519) \\ \times (0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328) \\ \times (-0.0902X - 0.9996Y + 0.6734Z - 0.0815U - 0.031V + 189.78) \end{pmatrix}}{\begin{pmatrix} (0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 20.4328) \\ \times (-0.0902X - 0.9996Y + 0.6734Z - 0.0815U - 0.031V + 389.78) \end{pmatrix}} \right), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f_{22}(X, Y, Z, U, V, \mu) &= \left(\frac{\begin{pmatrix} 1.2(0.1163X + 0.001Y - 0.0018Z + 0.8543U + 0.0274\mu + 17.9519)^4 \\ \times (0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328)^2 \end{pmatrix}}{\begin{pmatrix} (25^4 + (0.1163X + 0.001Y - 0.0018Z + 0.8543U + 0.0274\mu + 17.9519)^4) \\ \times (100 + (0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328)^2) \end{pmatrix}} \right) \\ &\quad \times (8.5096 + 0.0621X - 0.0033Y + 0.0023Z - 0.02U - 0.0874V - 0.0331\mu) \\ &\quad - (-0.046575X + 0.002475Y - 0.001725Z + 0.015U + 0.06555V + 0.024825\mu + 1.1178), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 f_{33}(X, Y, Z, U, V, \mu) &= -2.8436X - 0.002Y - 0.0004Z + 0.3205U + 0.2998V + 0.0002\mu \\
 f_{44}(X, Y, Z, U, V, \mu) &= 13 + \frac{\left(\begin{aligned} &105(0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328)^3 \\ &\times (0.0088X + 0.0154Y + 0.7391Z + 0.008U + 0.0035V - 0.9645\mu + 40.3266)^3 \end{aligned} \right)}{\left(\begin{aligned} &(25^3 + (0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328)^3) \\ &\times (75^3 + (0.0088X + 0.0154Y + 0.7391Z + 0.008U + 0.0035V - 0.9645\mu + 40.3266)^3) \end{aligned} \right)} \\
 &\quad - \frac{(-0.5412X - 5.9976Y + 4.0404Z - 0.489U - 0.186V + 1138.68)}{(-0.0902X - 0.9996Y + 0.6734Z - 0.0815U - 0.031V + 1189.78)} \\
 &\quad - \frac{(-13.53X - 149.94Y + 101.01Z - 12.225U - 4.65V + 28467)}{(-0.0902X - 0.9996Y + 0.6734Z - 0.0815U - 0.031V + 2189.78)}, \\
 f_{55}(X, Y, Z, U, V, \mu) &= \frac{\left(\begin{aligned} &-10.5(0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328)^3 \\ &\times (0.0088X + 0.0154Y + 0.7391Z + 0.008U + 0.0035V - 0.9645\mu + 40.3266)^3 \end{aligned} \right)}{\left(\begin{aligned} &(25^3 + (0.9871X + 0.0241Y - 0.0159Z - 0.02025U + 0.4619V + 0.2316\mu + 10.4328)^3) \\ &\times (75^3 + (0.0088X + 0.0154Y + 0.7391Z + 0.008U + 0.0035V - 0.9645\mu + 40.3266)^3) \end{aligned} \right)} \\
 &\quad + \frac{(-0.05412X - 0.59976Y + 0.40404Z - 0.0489U - 0.0186V + 113.868)}{(-0.0902X - 0.9996Y + 0.6734Z - 0.0815U - 0.031V + 1189.78)}.
 \end{aligned}$$

根据中心流形定理可知, 系统(4)在平衡点 $O_1(0, 0, 0, 0, 0, 0)$ 的小邻域内存在一个三维局部中心流形:

$$\begin{aligned}
 W_{\text{loc}}^c(O_1) &= \left\{ (X, Y, Z, U, V, \mu) \in \mathbb{R}^6 \mid X = h_1(U, V, \mu), h_1(0, 0, 0) = 0, Dh_1(0, 0, 0) = 0, Y = h_2(U, V, \mu), \right. \\
 &\quad \left. h_2(0, 0, 0) = 0, Dh_2(0, 0, 0) = 0, Z = h_3(U, V, \mu), h_3(0, 0, 0) = 0, Dh_3(0, 0, 0) = 0; \right. \\
 &\quad \left. |U|, |V|, |\mu| \text{ 充分小} \right\}
 \end{aligned}$$

设

$$\begin{aligned}
 h_i(U, V, \mu) &= a_1^i U^2 + a_2^i V^2 + a_3^i \mu^2 + a_4^i UV + a_5^i U\mu + a_6^i V\mu + o(2) \\
 &\quad a_j^i \text{ 是待定系数, } i = 1, 2, 3, j = 1, 2, 3, 4, 5, 6
 \end{aligned} \tag{5}$$

由(4)可知, $h_i(U, V, \mu)$, $i = 1, 2, 3$ 满足:

$$\begin{pmatrix} D_U h_1(U, V, \mu) \cdot \dot{U} + D_V h_1(U, V, \mu) \cdot \dot{V} + D_\mu h_1(U, V, \mu) \cdot \dot{\mu} \\ D_U h_2(U, V, \mu) \cdot \dot{U} + D_V h_2(U, V, \mu) \cdot \dot{V} + D_\mu h_2(U, V, \mu) \cdot \dot{\mu} \\ D_U h_3(U, V, \mu) \cdot \dot{U} + D_V h_3(U, V, \mu) \cdot \dot{V} + D_\mu h_3(U, V, \mu) \cdot \dot{\mu} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2.8807h_1(U, V, \mu) + f_1 \\ -0.0739h_2(U, V, \mu) + f_2 \\ -0.0052h_3(U, V, \mu) + f_3 \end{pmatrix} \tag{6}$$

将(5)代入(6), 得

$$\begin{cases} (2a_1^1 U + a_4^1 V + a_5^1 \mu)(-1.4831V + f_4) + (2a_2^1 V + a_4^1 U + a_6^1 \mu)(1.4831U + f_5) = -2.8807h_1(U, V, \mu) + f_1 \\ (2a_1^2 U + a_4^2 V + a_5^2 \mu)(-1.4831V + f_4) + (2a_2^2 V + a_4^2 U + a_6^2 \mu)(1.4831U + f_5) = -0.0739h_2(U, V, \mu) + f_2 \\ (2a_1^3 U + a_4^3 V + a_5^3 \mu)(-1.4831V + f_4) + (2a_2^3 V + a_4^3 U + a_6^3 \mu)(1.4831U + f_5) = -0.0052h_3(U, V, \mu) + f_3 \end{cases}$$

比较上面方程两边同次幂系数, 可求得 a_j^i , 则有

$$\begin{cases} h_1(U, V, \mu) = 0.0121U^2 + 0.00002V^2 + 3.3571 \times 10^{-7} \mu^2 + 0.0004UV + 0.00002U\mu + 1.0389 \times 10^{-6}V\mu + o(2) \\ h_2(U, V, \mu) = 0.0006U^2 - 0.00001V^2 - 0.0003\mu^2 + 0.0001UV + 3.3107 \times 10^{-6}U\mu - 2.9906 \times 10^{-6}V\mu + o(2) \\ h_3(U, V, \mu) = 0.00007U^2 - 1.4219 \times 10^{-6}V^2 - 0.0005\mu^2 + 0.00001UV \\ \quad + 3.5418 \times 10^{-7}U\mu - 3.1984 \times 10^{-7}V\mu + o(2) \end{cases}$$

经过计算得到系统(4)限制在中心流形 $W_{\text{loc}}^c(O_1)$ 上的系统为(7)~(8):

$$\begin{pmatrix} \dot{U} \\ \dot{V} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -1.4831 \\ 1.4831 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U \\ V \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} F^1(U, V, \mu) \\ F^2(U, V, \mu) \end{pmatrix} \quad (7)$$

$$\dot{\mu} = 0 \quad (8)$$

其中 $F^1(U, V, \mu) = f_4(h_1(U, V, \mu), h_2(U, V, \mu), h_3(U, V, \mu), U, V, \mu)$,
 $F^2(U, V, \mu) = f_5(h_1(U, V, \mu), h_2(U, V, \mu), h_3(U, V, \mu), U, V, \mu)$ 。

下面我们计算如下两个数 a 和 d [3]:

$$\begin{aligned} a &= \frac{1}{16} \left[F_{UUU}^1 + F_{UVV}^1 + F_{UVV}^2 + F_{VVV}^2 \right] \Big|_{(0,0,0)} \\ &\quad + \frac{1}{16 \times 1.4831} \left[F_{UV}^1 (F_{UU}^1 + F_{VV}^1) - F_{UV}^2 (F_{UU}^2 + F_{VV}^2) - F_{UU}^1 F_{VV}^2 + F_{VV}^1 F_{UU}^2 \right] \Big|_{(0,0,0)}, \\ d &= \frac{d\text{Re}(\lambda(\mu))}{d\mu} \Big|_{\mu=0} \end{aligned}$$

其中 $\lambda(\mu)$ 表示系统(7)的平衡点 $(0, 0)$ 的特征根。

根据平衡点的局部 Hopf 分支定理[3]可知, 当 $ad = 0$ 时, 系统(7)的平衡点 $(0, 0)$ 不会发生 Hopf 分支; 当 $ad \neq 0$ 时, 系统(7)的平衡点 $(0, 0)$ 在参数 $\mu = 0$ 时会发生 Hopf 分支, 并在平衡点的小邻域内产生一族周期轨, 且当 $a > 0$ 时, 分支产生的周期轨是不稳定的; 当 $a < 0$ 时, 分支产生的周期轨是稳定的。当 $ad < 0$ 时, 产生的周期轨位于 $\mu > 0$ 的一侧; 当 $ad > 0$ 时, 产生的周期轨位于 $\mu < 0$ 的一侧。

经计算, 求得 $a = 0.0001147 > 0$, $d = 0.0844 > 0$ 。因此我们可以得出以下结论:

结论: 当 $k_3 > k_3^0 = 4.5042$ 时, 系统(1)的平衡点是不稳定的; 随着 k_3 的减小, 系统(1)的平衡点在 $k_3 = k_3^0$ 时发生 subcritical Hopf 分支, 随后系统(1)的平衡点获得稳定性, 并且当 $k_3 < k_3^0$ 时, 在平衡点的小邻域内产生一族不稳定的周期轨。

4. 数值模拟

在这一节中, 我们将通过数值模拟验证理论分析的正确性和发现系统新的动态。

图 1 是用软件 AUTO07 计算出的系统(1)的平衡点和周期轨的局部分支图, 图中的实线表示稳定的平衡点, 虚线表示不稳定的平衡点, 实心圆表示稳定的周期轨, 空心圆表示不稳定的周期轨。图 1 中的各个分支点对应的参数值见表 1。

由图 1 可知, 当 $4.5042 < k_3 < 7$ 时, 系统(1)存在一个不稳定的平衡点。随着分支参数 k_3 的逐渐减小, 当 $k_3 = k_3^0 = 4.5042$ 时, 系统(1)的平衡点发生了 subcritical Hopf 分支 HB, 随后平衡点获得了稳定性, 同时在其小邻域内生成一族不稳定的周期轨。

图 1 也显示了从 HB 处生成的不稳定周期轨的分支。随着分支参数 k_3 的逐渐减小, 从 HB 处生成的不稳定周期轨在 $k_3 = k_3^1 = 4.4661$ 时发生了 cyclic fold 分支(CFB), 这使得在参数临界值 k_3^1 的一侧没有周期轨, 而另一侧有 2 个周期轨。

当分支参数 $4.46747 < k_3 < 5.46084$ 时, 周期轨是稳定的。随着分支参数 k_3 的逐渐减小, 当 $k_3 = 4.46747$ 时, 这条稳定的周期轨发生了环面分支 TR, 从而失去了稳定性, 与此同时产生了拟周期振荡。这说明环面分支的发生既可以使系统的周期性振荡现象消失, 又可以使系统产生拟周期振荡。图2模拟了 $k_3 = 4.467$ 时, 系统(1)的一个拟周期轨和其时间序列图, 其 Lyapunov 指数为 $(0, 0, -0.0099, -0.074, -2.872)$; 图3模拟了 $k_3 = 4.505$ 时, 系统(1)的一个稳定周期轨和其时间序列图。

最后, 我们从数学的角度对[2]中发现的一个新现象给出了理论上的解释。当取 $k_1 = 3.4 \text{ s}^{-1}$, $k_3 = 4.5 \text{ s}^{-1}$, $k_5 = 0.12 \text{ s}^{-1}$, 其它参数值不变, [2]模拟了以 $(1, 1, 1, 200, 1000)$ 为初始点的一条轨道, 这条轨道随着时间的增长由开始的振荡突然趋于稳定, 见图4。[2]从生物学的角度解释了钙振荡现象突然消失的原因。事实上, 在这组参数值下, 系统只有一个稳定的平衡点 $(12.6776, 3.4646, 24.2522, 189.781, 20.177)$, 其特征值为 $\{-2.12158, -0.073348, -0.01193, -0.0327 - 0.7831i, -0.0327 + 0.7831i\}$ 。文[2]中轨道的初始点位于此平衡点的稳定域中, 因此随着时间的增长, 该轨道最终收敛于此平衡点。

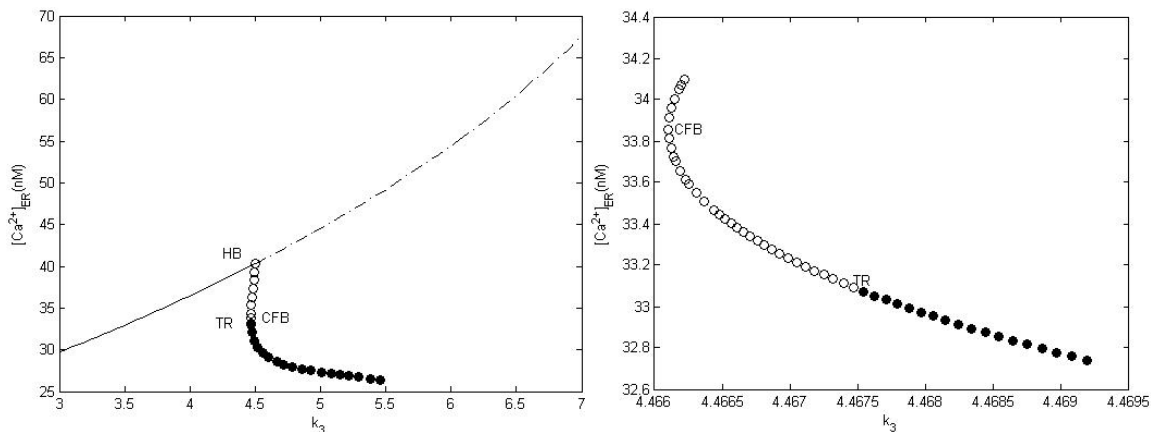


Figure 1. The bifurcation diagram and local amplification
图1. 分支图和局部放大

Table 1. Bifurcation points and k_3 values in Figure 1
表1. 图1中分支点及其相应的 k_3 值

	HB	CFB	TR
k_3	4.5042	4.4661	4.46747

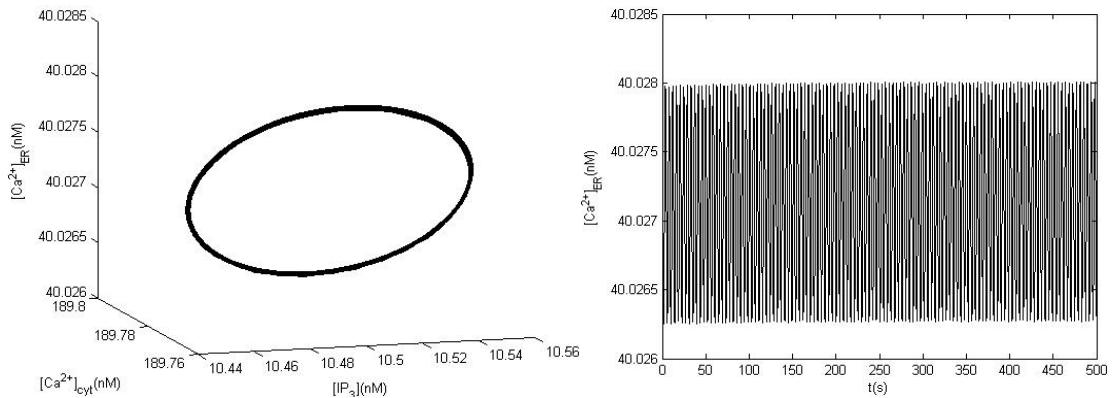


Figure 2. Quasi-periodic orbit and its time series for $k_3 = 4.467$
图2. $k_3 = 4.467$ 时系统的拟周期轨和其时间序列图

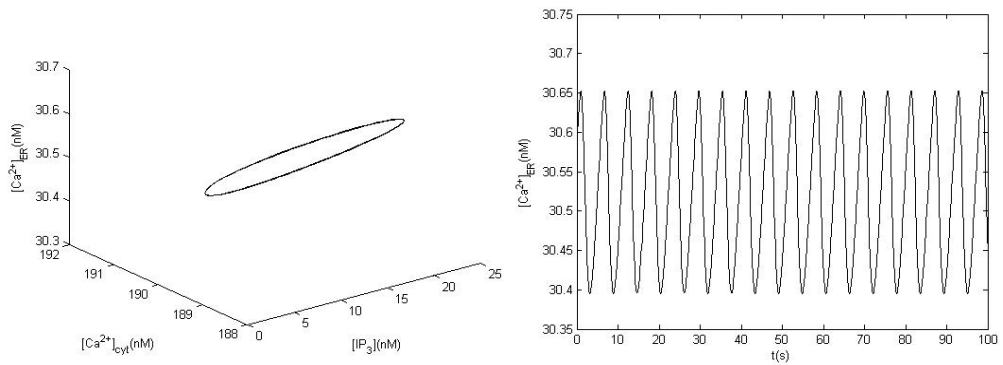


Figure 3. Stable periodic orbit and its time series for $k_3 = 4.505$

图 3. $k_3 = 4.505$ 时系统的稳定周期轨和其时间序列图

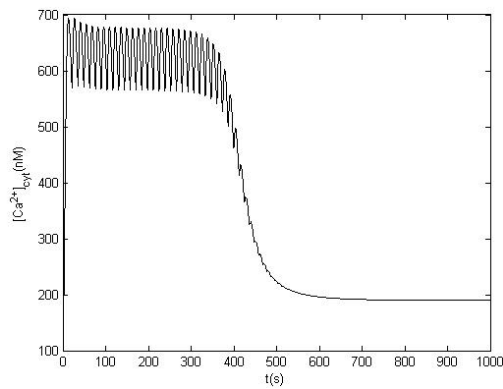


Figure 4. Simulated orbit in the article [2]

图 4. [2]中模拟的轨道

5. 结论

我们应用中心流形定理和分支理论严格分析了此模型的平衡点的局部分支现象。从理论上解释了文 [2] 中发现的新现象的原因。通过数值模拟，我们发现了系统许多新的复杂动态，包括 cyclic fold 分支—系统同时存在两个不稳定的周期轨；环面分支—系统的周期性振荡现象消失，同时产生拟周期振荡。所有这些分析结果表明参数 k_3 (表示抑制蛋白激酶 C 的活性系数) 对系统的振荡现象有重要的影响作用。

参考文献 (References)

- [1] Cuthbertson, K.S.R. and Chay, T.R. (1991) Modelling receptor-controlled intracellular calcium oscillators. *Cell Calcium*, **12**, 97-109.
- [2] Wang, J.H., Huang, X.D. and Huang, W.D. (2007) A quantitative kinetic model for ATP-induced intracellular Ca^{2+} oscillations. *Journal of Theoretical Biology*, **245**, 510-519.
- [3] Wiggins, S. (1990) Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos. Springer, Berlin.