arXiv:2611.32077v1 [math.AP] 24 Nov 2026

三维空间中细胞-体相常微分方程-偏微分方程模型的同步的记忆依赖性细胞内振荡

MERLIN PELZ* 和 MICHAEL J. WARD†

摘要。 我们为 $\mathbb{R}^3$ 中的细胞-体相常微分方程-偏微分方程模型建立了一种混合渐近-数值理论，用于分析空间局部化、具有动态活性的细胞之间的长程扩散耦合。在细胞半径 $\varepsilon \ll 1$较小的极限下，我们推导出一个新颖的细胞内动力学积分-微分常微分方程组，其中三维体相扩散场被一个时间记忆核有效替代，该核的强度取决于细胞间距离。为高效计算长时间解，我们为这一积分-微分常微分方程组实现了一种受指数和 方法启发的快速时间推进格式。该格式应用于Sel'kov细胞内动力学，这是一种用于条件振荡器的概念性双组分模型。我们的分析表明，与耦合更强的二维情形相比， $\mathbb{R}^3$ 中的每个细胞仅受到种群中其他细胞产生的微弱 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 耦合效应。因此，当细胞之间以 $\mathcal{O}(1)$的距离分隔时，表现出振荡性细胞内动力学的各个细胞只能在 $\mathcal{O}(\varepsilon^{-1})$ 量级的极长时间尺度上实现同步。此外，动力学参数 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 接近临界稳定性阈值的细胞，将受到整个种群产生的微弱 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 细胞间耦合的影响。对于后一种情况，为了解析这些细微相互作用对集体细胞内动力学的影响，我们针对细胞-体相模型稳态解的线性稳定性，建立了一种新颖的矩阵摄动理论。最后，我们利用时间推进数值格式验证了对稳态解摄动临界稳定性阈值的分析预测，展示了在长时间尺度上可能出现的各种同步细胞内动力学。

1. 引言。 在多维空间域中，扩散化学物质间歇性地与空间局部化且具有动力活性的单元结合，由此介导的集体行为广泛存在于生物学和化学物理学的各种应用中。尤其是，微生物细胞间通信和群体感应现象通常依赖于细胞分泌并反馈调节称为自诱导物的细胞外信号分子（参见 [51] 和 [41]）。在这一由体相介导的过程中，细胞将信号释放到共享环境中，形成集体自诱导物场，使单个细胞能够根据整个群体的状况调节其细胞内动力学。这一机制的典型例子包括：环磷酸腺苷（cAMP）触发变形虫盘基网柄菌的聚集（参见 [16], [31], [9]）、乙醛（ Ace ）协调酵母菌落中的糖酵解振荡（参见 [5], [6], [7]），以及酰基高丝氨酸内酯（AHLs）诱导海洋细菌 *Aliivibrio fischeri* 的生物发光行为（参见 [45]）。为了在更受控的环境中研究通过扩散介质产生的细胞间相互作用，早期通过合成生物学对生命系统进行建模的研究展示了工程化遗传时钟之间由扩散介导的同步 [4]。近期，合成生物学的进展主要集中于在完全人工细胞中构建化学通信接口，这些人工细胞仅通过体相介质进行耦合 [28]（近期综述见 [23]）。

由体相扩散场耦合的空间局域动态活性单元的集体行为也存在于化学物理学中。特别是，浸没在贝洛索夫-扎博廷斯基（BZ）反应混合物中的化学涂层小球，会在粒子数量超过群体感应阈值时触发同步化学振荡（参见 [48], [47], [46]）。在其他应用中，化学乳液中也会出现集体振荡；在这些乳液中，封装于微流控液滴内的BZ试剂通过反应中间体经由由连续油相构成的体相介质扩散进行通信（参见 [22], [49]）。

这些应用的共同特征在于，通过分泌和吸收可扩散物种，一个空间局部化且具有动态活性的"单元"能够启动其内部动力学，或借助体相扩散场与其他空间上相距甚远的单元实现内部动力学同步。细胞-体ODE-PDE模型为研究由体相扩散场驱动的集体动力学提供了最佳理论框架，该模型由 [29, 30] 在三维中建立，并由 [14, 19]在二维中建立。从数学角度看，它们属于分室-反应扩散（CRD）系统，并且能够描述空间隔离的动力学单元内的细胞内振荡如何通过

*明尼苏达大学数学学院，美国明尼苏达州明尼阿波利斯（通讯作者） ，
电子邮件：mpelz@umn.edu
†英属哥伦比亚大学数学系，加拿大不列颠哥伦比亚省温哥华，电子邮件：ward@math.ubc.ca

扩散化学物质的同步产生与吸收而实现介导。这一表述与Kuramoto关于通过扩散耦合实现振子同步的奠基性分析 [24], 相一致，并且有助于推动一个在 [43] 中所强调的、将离散动力学元件相耦合的理论框架这一尚未得到充分研究的前沿领域。

以往对CRD系统的大多数研究主要集中于分岔点附近的模式形成特性，例如通过稳态解的Hopf分岔来刻画集体动力学的起始。在一维情形下，对于位于区域端点的反应隔室，研究者分析了在具有一种或两种体相扩散物种 [11–13, 15, 36]的各种反应动力学，或具有时滞动力学 [52]时，同相或反相振荡起始的临界条件。通过弱非线性分析获得的、刻画这些振荡不稳定性分支特性的振幅方程，已在 [33]中推导出来。最近，在 [34] 中，对具有动态活性Wentzell边界条件、含有一种体相扩散物种的标量系统，从对称稳态解分岔出的同相和反相振荡进行了严格分析。对于含有两种体相扩散物种的情形， [37]表明，较大的边界反应速率比能够触发向稳定非对称模式的对称性破缺分岔。类似的二维研究则考虑了有界区域内含有小型空间隔离动态活性细胞、且具有一种体相扩散物种的系统，用于模拟群体感应行为，或通过Hopf分岔研究振荡不稳定性的起始 [10, 14, 18, 19, 39]。

相比之下，对于远离分岔点的细胞-体ODE-PDE模型的大尺度时空模式分析，相关研究仍较为有限。对于 $\mathbb{R}^2$中的细胞-体相模型， [38] 通过将 [50] 中综述的强局部扰动理论扩展到时变情形，推导出一个积分-微分方程组，用于刻画一组具有动力学活性的单元的细胞内动力学。通过使用一种新颖的数值方法，研究展示了不同细胞空间构型下，由Kuramoto序参数量化的细胞内振荡同步化现象。 [38] 中的二维细胞-体相框架被 [35]用于建立神经科学中的一个具体应用模型。

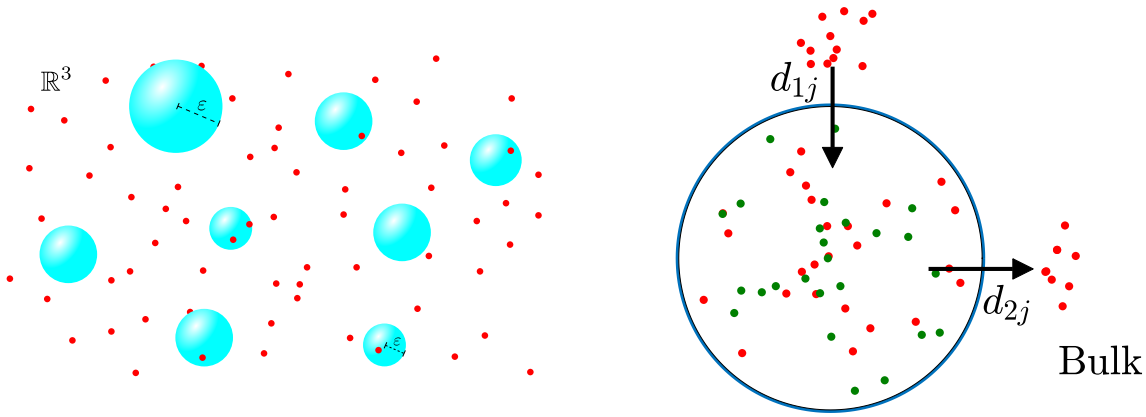


图*1*：左图：示意图展示了三维空间中由体相扩散场（红点）耦合的动力学活性信号区室（青色），对应无量纲细胞-体相模型 (1.2)。右图：区室的放大示意图，展示了两种细胞内物种（绿色和红色点）。只有标记为 u_{1j} 的红色物种（见(1.2b)）会在内流和外流渗透率 d_{1j} 和d_{2j}的调控下分泌到体相中并从体相中吸收。

本文旨在研究具有一种体相物种的细胞-体相模型中的大尺度时空模式形成，该模型位于 $\mathbb{R}^3$ 中，并包含 N 个动态活性细胞，其灵感来源于 [29] 和 [30]。在该模型中，动态活性细胞被假定为一组半径为 R_0 的公共半径不重叠球体，并标记为 $\Omega_j \equiv \{\mathbf{X} \,|\, |\mathbf{X}-\mathbf{X}_j| \le R_0\}$，其中 $j \in \{1,\dots,N\}$。在体相，即

细胞外区域 $\mathbb{R}^3\backslash\cup_{j=1}^{N}\Omega_j$ 中，假定体相浓度 $\mathcal{U}(\mathbf{X}\ T)$ 具有恒定的体相扩散率 $D_B>0$并发生降解 $k_B>0$，满足

$$\partial_T\mathcal{U}=D_B\,\Delta\mathcal{U}-k_B\,\mathcal{U}\,,\quad T>0\,,\quad \mathbf{X}\in\mathbb{R}^3\setminus\cup_{j=1}^{N}\Omega_j\,, \tag{1.1a}$$

$$D_B\,\partial_{n_{\mathbf{X}}}\mathcal{U}=\beta_{1j}\,\mathcal{U}-\beta_{2j}\,\mu_{1j}\,,\quad \mathbf{X}\in\partial\Omega_j\,,\qquad j\in\{1,\ldots,N\}\,, \tag{1.1b}$$

在此模型中，j^{th} 细胞的内流和外流由渗透率$\beta_{1j}>0$ 和 $\beta_{2j}>0$调节。在（1.1b）中，$\partial_{n_{\mathbf{X}}}$ 表示指向体区域的外法向导数，而 μ_{1j} 是下文定义的一种细胞内物种。

在每个细胞内，我们假设 m 细胞内物种 $\mu_j=(\mu_{1j},\ \ldots\ldots,\ \mu_{mj})^T$通过反应动力学$\mathbf{F}_j$相互作用，并忽略细胞内的任何空间梯度。此外，我们假设细胞边界仅对一种物种具有渗透性，该物种标记为 μ_{1j}。细胞 j^{th} 内的动力学通过对细胞边界上的扩散通量进行积分，与体相扩散场（1.1）耦合，具体如下：

$$\frac{d\mu_j}{dT}=k_R\,\mu_c\,\mathbf{F}_j\,(\mu_j/\mu_c)+\mathbf{e}_1\int_{\partial\Omega_j}(\beta_{1j}\,\mathcal{U}-\beta_{2j}\,\mu_{1j})\,\mathrm{d}S_{\mathbf{X}}\,,\quad j\in\{1,\ldots,N\}\,, \tag{1.1c}$$

其中$\mathbf{e}_1\equiv(1,\ 0,\ \ldots\ldots,\ 0)^T$。在此模型中，$k_R>0$是具有代表性的细胞内反应速率（带量纲），$\mu_c>0$ 是向量 μ_j的典型量级，β_{2j} 是 μ_{1j} 在单位细胞表面积上的外流速率，而 β_{1j} 是内流速率乘以球体体积再除以细胞表面积。该内流速率调节由所有细胞共同产生的体相扩散场对 j^{th} 细胞的反馈。

我们将在公共半径 R_0 相对于信号传导区室之间的最小细胞间距较小时的渐近极限下，分析细胞-体相模型 $L\equiv\min|\mathbf{X}_i-\mathbf{X}_j|\text{for}\ i\neq j$。因此，我们引入小参数 $\varepsilon\equiv R_0/L\ll 1$。在附录 A中，我们对细胞-体相模型（1.1）进行无量纲化，得到无量纲体相场 U（$\mathbf{x}\ t$）满足

$$\partial_t U=D\,\Delta U-\sigma\,U\,,\quad t>0\,,\quad \mathbf{x}\in\mathbb{R}^3\setminus\cup_{j=1}^{N}\Omega_{\varepsilon_j}\,;\quad U(\mathbf{x},0)=0\,, \tag{1.2a}$$

$$\varepsilon D\,\partial_n U=d_{1j}\,U-\frac{d_{2j}}{\varepsilon}\,u_{1j}\,,\quad \mathbf{x}\in\partial\Omega_{\varepsilon_j}\,,\qquad j\in\{1,\ldots,N\}\,. \tag{1.2b}$$

该体相扩散场与细胞内的无量纲细胞内物种 $\mathbf{u}_j\equiv(u_{1j},\ \ldots,\ u_{mj})^T$通过下式耦合：

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{u}_j}{\mathrm{d}t}=\mathbf{F}_j\,(\mathbf{u}_j)+\frac{\mathbf{e}_1}{\varepsilon}\int_{\partial\Omega_{\varepsilon_j}}\left(d_{1j}\,U-\frac{d_{2j}}{\varepsilon}\,u_{1j}\right)\mathrm{d}S_{\mathbf{x}}\,,\qquad j\in\{1,\ldots,N\}\,. \tag{1.2c}$$

在（1.2）中，小型信号传导细胞表示为 $\Omega_{\varepsilon_j}\equiv\{\mathbf{x}\,|\,|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|\leq\varepsilon\}$，并且我们假设它们在空间上相互隔离，即 $\mathrm{dist}(\mathbf{x}j,\ \mathbf{x}_k)=\mathcal{O}(1)$ 对于 $j\neq k$。细胞-体相模型（1.2）中的无量纲参数为

$$D\equiv\frac{D_B}{k_R L^2}\,,\quad d_{1j}\equiv\varepsilon\frac{\beta_{1j}}{k_R L}=\mathcal{O}(1)\,,\quad d_{2j}\equiv\varepsilon^2\frac{\beta_{2j}L^2}{k_R}=\mathcal{O}(1)\,,\quad \sigma\equiv\frac{k_B}{k_R}\,, \tag{1.3}$$

其中 D 和 σ 分别称为有效体相扩散系数和有效体相降解参数。在（1.3）中，渗透性参数 β_{1j} 和 β_{2j} 在 ε 中的标度被假定为不同，以确保小细胞向体相介质贡献 $\mathcal{O}$（1）扩散通量（见附录 A）。图 1.2 所示为含有两个细胞内物种时无量纲细胞-体相模型（1.2）的示意图。对于（1.2），我们的目标是开发一种渐近-数值混合方法，以研究由整个细胞群体产生的体相扩散场如何启动并同步大尺度细胞内振荡。

在 $\varepsilon \to 0$ 共同小细胞半径的极限下，在 §2中，我们采用一种基于时变情形下匹配渐近展开方法的强局部扰动方法，推导出一个新的积分-微分常微分方程组，用于刻画每个细胞内的细胞内动力学如何通过体相扩散场相互耦合。该积分微分系统总结于命题 1，表明每个细胞内的细胞内动力学仅通过 $\mathcal{O}$（ε）项与整个细胞群体弱耦合。 $\mathcal{O}$（ε）耦合项在时间上是非局部的，其产生源于自由空间格林函数在距细胞中心 r 的径向距离处的快速 $\mathcal{O}$（$1/r$）空间衰减，以及 $\mathbb{R}^3$中的记忆依赖格林核的综合作用。在这样的建模情景中，人们认为三维体扩散为具有可渗透边界的空间分隔的动态活性单元之间的细胞间耦合提供了机制；形式上由（2.17）推导出的弱耦合记忆依赖系统，为在 [1]以及综述文章第 §4.1 节 [40] 中讨论的更具现象学性的 Kuramoto 型模型提供了一种替代方案。我们的极限积分 - 微分常微分方程组扩展了 [30]中针对单个细胞内物种且体相扩散场无降解情形所推导的系统。

在第3 节中，我们刻画了该积分-微分常微分方程组的稳态极限值集合。在附录C 中，我们利用强局部扰动理论证明，该集合对应于细胞-体相模型（1.2）的所有可能稳态解。在第3.1 节中，我们利用强局部扰动理论推导出一个非线性矩阵特征值问题，其谱刻画了（1.2）稳态解的线性稳定性性质。该特征值问题表明，特定细胞内稳态解的线性稳定性仅通过 $\mathcal{O}$（ε）扰动受到细胞群体中其他所有细胞的微弱影响。对于任意细胞内动力学，在第3.2 节中，我们利用矩阵摄动理论推导出一些一般性结果，说明与单个细胞稳态相关的离散特征值如何受到整个细胞群体的 $\mathcal{O}$（ε）扰动影响。

在第4 节中，我们针对用于 [26] 模拟化学振荡的双组分动力学，给出了关于Hopf分岔可能性的详细线性稳定性结果。这些动力学是对最初用于 [42] 模拟糖酵解振荡的Sel'kov动力学模型的修改。通过将第3.2 节的矩阵摄动框架应用于该条件振荡器，我们确定了各种细胞空间构型下振荡的临界阈值条件。更具体地说，我们将研究两个不相同的细胞，以及多个相同细胞的空间构型；在这些构型中，某个格林矩阵具有恒定行和，例如细胞位于球面上柏拉图立体的顶点处时。我们还将确定在球心处存在一个额外起搏细胞时，此类均匀间距细胞的临界稳定性阈值。

直接对命题1 中的积分微分系统进行数值计算，既不高效也不实用，因为 $N(N+1)/2$ 个依赖记忆的卷积积分都具有可积奇点，必须数值计算至时间 t ，才能将解推进一个时间步至时间 $t+\Delta t$。因此，需要采用另一种数值方法，以便在较长时间区间内高效计算（2.17）的解。我们借鉴文献 [38], 第 5 节及附录 D 中针对二维细胞-体相模型采用的相关方法，针对该积分-微分常微分方程组开发了一种受指数和方法启发的快速时间推进数值格式，见 [21] 和 [2]（另见 [3]）。该方法以受控误差容限，将（2.17）中格林核的拉普拉斯变换表示为一组指数函数之和，这些指数函数通过沿拉普拉斯变换空间中的一条路径进行离散化得到。由于细胞间相互作用此时可由一组带指数权重的卷积核替代（只需计算某些局部贡献），因此可以为该积分-微分常微分方程组构造递归时间步进格式。这样，在推进一个时间步时便无需重新计算系统的全部历史。附录 D详细介绍了我们针对 Sel'kov 动力学下（D第6 节中，我们使用这一时间推进数值格式，验证了§4中推导得到的 Sel'kov 动力学扰动临界稳定性阈值的一些解析预测，并展示了长时间尺度下可能出现的各种同步细胞内动力学类型。

最后，在第§7节中，我们讨论本文所得结果与 $\mathbb{R}^3$ 中关于由体相扩散场耦合的空间分隔动态活性单元同步问题的结果之间的主要差异，以及它们与 [38] 中相应问题 $\mathbb{R}^2$所得结果之间的差异。我们还讨论了三维情形下的一些开放问题。

2. 细胞内动力学的积分-微分常微分方程组推导。在极限$\varepsilon \to 0$ 下，我们对细胞-体相模型（1.2）采用匹配渐近展开方法，推导出一个适用于时间尺度 $t \gg \mathcal{O}$（ε^2）的细胞内动力学积分-微分常微分方程组。然而，为了为该极限系统提供初始条件，我们首先必须分析每个细胞附近在一个较短的 $\mathcal{O}$（ε^2）时间尺度上出现的瞬态解。

2.1. 细胞附近的瞬态分析。我们首先分析 j^{th}在时间尺度 $t = \mathcal{O}(\varepsilon^2)$且 $U(\mathbf{x},\ 0) = 0$时细胞附近的瞬态解。因此，我们引入 τ，令 $t = \varepsilon^2\tau$。当 $\tau \to \infty$ 时，该解的远场行为为下文§2.2中分析的长时间动力学提供初始条件。

在 j^{th} 细胞附近，我们引入局部坐标 $\mathbf{y} = \varepsilon^{-1}(\mathbf{x} - \mathbf{x}_j)$，其中 $\rho = |\mathbf{y}|$，并令 $\tau = t/\varepsilon^2$。对于 $t \ll 1$，我们使用 $u_{1j}(t) = u_{1j}(0) + tu'_{1j}(0) + \cdots$，在慢时间尺度上它变为 $u_{1j}(t) \approx u_{1j}(0) + \varepsilon^2\tau u'_{1j}(0)$。由 (1.2) 可得，$V(\rho,\tau) = U(\mathbf{x}_j + \varepsilon\mathbf{y}\ \varepsilon^2\tau)$ 满足以下近似局部问题

$$
\begin{aligned}
&\partial_\tau V = D\left(\partial_{\rho\rho}V + \frac{2}{\rho}\partial_\rho V\right) - \varepsilon^2\sigma V\,, \quad \rho > 1\,,\ \tau \geq 0\,; \quad V(\rho,0) = 0\,,\\
&D\partial_\rho V = d_{1j}V - \frac{d_{2j}}{\varepsilon}\left(u_{1j}(0) + \varepsilon^2\tau u'_{1j}(0)\right)\,, \quad \text{on } \rho = 1\,.
\end{aligned}
\tag{2.1}
$$

为确定 $V(\rho,\tau)$，我们对2.1式关于 τ作拉普拉斯变换，并求解所得的边值问题。将$\hat{}V(\rho,s) \equiv \mathcal{L}\left[V(\rho,\tau)\right]$记为 $V(\rho,\tau)$的拉普拉斯变换，可得

$$
\hat{V}(\rho,s) = \frac{d_{2j}}{\varepsilon s\rho}\left(u_{1j}(0) + \frac{\varepsilon^2 u'_{1j}(0)}{s}\right)\frac{e^{-\sqrt{(s+\varepsilon^2\sigma)/D}(\rho-1)}}{\left(d_{1j} + D + \sqrt{(s+\varepsilon^2\sigma)D}\right)}\,,
\tag{2.2}
$$

其中，支切取为沿 $\text{Re}(s) \leq -\varepsilon^2\sigma$ 且 $\text{Im}(s) = 0$。

在附录B中，我们通过首先对 (2.2) 中的 $\hat{}V(\rho,s)$ 在 $s = 0$ 附近作近似，分析 $\tau \gg 1$ 和 ρ 固定时 $V(\rho,\tau)$ 的远场行为；$s = 0$ 对应于 $\hat{}V$ 中实部最大的奇点。随后，我们对所得近似进行逆变换，得到 $\tau \gg 1$时的 $V_0(\rho,\tau)$，并替换 $\tau = t/\varepsilon^2$。由此，我们得出，在中间标度区间 $\mathcal{O}(\varepsilon^2) \ll t \ll 1$上，有

$$
V(\rho,t) \sim \frac{A_j}{\rho} + B_j\,,
\tag{2.3a}
$$

其中

$$
A_j = \frac{d_{2j}}{\varepsilon(d_{1j}+D)}\left(u_{1j}(0) + tu'_{1j}(0) + \frac{\varepsilon d_{1j}/\sqrt{\pi Dt}}{(d_{1j}+D)}\left[u_{1j}(0) + t\left(\sigma u_{1j}(0) + 2u'_{1j}(0)\right) + \mathcal{O}(t^2)\right]\right)\,,
\tag{2.3b}
$$

$$
B_j = -\frac{d_{2j}}{(d_{1j}+D)\sqrt{\pi Dt}}\left[u_{1j}(0) + t\left(\sigma u_{1j}(0) + 2u'_{1j}(0)\right) + \mathcal{O}(t^2)\right]\,.
\tag{2.3c}
$$

在第2.2节中，我们证明了2.3c）与 $t \to 0^+$ 时我们的积分-微分常微分方程组解的极限行为完全一致。

最后，为了确定 u'_{1j}（0）（这是2.3b）和（2.3c）所需要的），我们将 U（$\mathbf{x}$，0）$= 0$代入（1.2c）以得到

$$
u'_{1j}(0) = \mathbf{e}_1^T\frac{\mathrm{d}\mathbf{u}_j}{\mathrm{d}t}|_{t=0} = \mathbf{e}_1^T\mathbf{F}_j\left(\mathbf{u}_j(0)\right) - 4\pi d_{2j}u_{1j}(0)\,.
\tag{2.4}
$$

2.2. 积分-微分常微分方程组的推导。现在我们推导在 $t \gg \mathcal{O}(\varepsilon^2)$ 时成立的积分-微分常微分方程组。

对于 $t=\mathcal{O}(1)$，在 j^{th} 内区中，我们引入局部坐标 $\mathbf{y}=\varepsilon^{-1}(\mathbf{x}-\mathbf{x}j)$，$\rho=|\mathbf{y}|$，以及 $V(\mathbf{y}\ t)=U(\mathbf{x}_j+\varepsilon\mathbf{y}\ t)$。由（1.2a），我们得到主阶准稳态问题

$$\Delta_{\mathbf{y}}V=0\,,\quad \text{for}\quad \rho>1\,;\qquad DV_\rho=d_{1j}V-\frac{d_{2j}}{\varepsilon}u_{1j}\,,\quad \text{on}\quad \rho=1\,, \tag{2.5}$$

其具有如下径向对称解

$$V(y,t)=\frac{A_j}{\rho}+B_j\,, \tag{2.6a}$$

其中，$A_j=A_j(t,\ \varepsilon)$ 和 $B_j=B_j(t,\ \varepsilon)$ 待定。我们得到

$$A_j=\frac{d_{2j}u_{1j}}{\varepsilon(d_{1j}+D)}-\frac{d_{1j}B_j}{d_{1j}+D}\,. \tag{2.6b}$$

接下来，将 (2.6a) 代入细胞内动力学 (1.2c)，得到

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{u}_j}{\mathrm{d}t}-\mathbf{F}_j\left(\mathbf{u}_j\right)=\frac{\mathbf{e}_1}{\varepsilon}\int_{\partial\Omega_{\varepsilon_j}}DV_\rho|_{\rho=1}\,\mathrm{d}S_{\mathbf{x}}=\frac{\mathbf{e}_1}{\varepsilon}\int_{\partial\Omega_{\varepsilon_j}}\left[-DA_j\right]\mathrm{d}S_{\mathbf{x}}\,, \tag{2.7}$$

对每个 $j\in\{1,\dots,N\}$。然后，利用 $|\partial\Omega_{\varepsilon_j}|=4\pi\varepsilon^2$ 和 (2.6b)，可知，细胞内动力学由未知量 $B_j(t)$ 决定，具体为

$$\frac{\mathrm{d}\mathbf{u}_j}{\mathrm{d}t}=\mathbf{F}_j\left(\mathbf{u}_j\right)-\kappa_ju_{1j}\mathbf{e}_1+\frac{\varepsilon d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_jB_j\mathbf{e}_1\,,\quad \text{where}\quad \kappa_j\equiv\frac{4\pi Dd_{2j}}{d_{1j}+D}\,. \tag{2.8}$$

现在，我们通过将细胞附近的内解与外部体相解匹配，来确定 $B_j(t)$。将 (2.6a) 写成外部变量的形式，并利用 $\varepsilon\rho=|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|$，可得体相解 $U(\mathbf{x}\ t)$满足

$$\begin{aligned}&\partial_tU=D\Delta U-\sigma U\,,\quad \mathbf{x}\in\mathbb{R}^3\backslash\{\mathbf{x}_1,\dots,\mathbf{x}_N\}\,;\qquad U(\mathbf{x},0)=0\,,\\ &U\sim\frac{b_j}{4\pi D}\frac{1}{|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|}+B_j\,,\quad \text{as}\quad \mathbf{x}\to\mathbf{x}_j\,,\quad j\in\{1,\dots,N\}\,,\end{aligned} \tag{2.9a}$$

其中 U（$\mathbf{x}\ t$）$\to0$ 为 $|\mathbf{x}|\to\infty$，且 $b_j=b_j$（t）定义为

$$b_j(t)\equiv\kappa_ju_{1j}(t)-\frac{\varepsilon\kappa_jd_{1j}}{d_{2j}}B_j(t)\,. \tag{2.9b}$$

为确定 B_j（t），我们对（2.9）进行拉普拉斯变换，得到 $\hat{}U$（$\mathbf{x}\ s$）$=\mathcal{L}\,[U$（$\mathbf{x}\ t$）$]$满足

$$\Delta\hat{U}-\frac{(\sigma+s)}{D}\hat{U}=-\sum_{k=1}^{N}\frac{\hat{b}_k}{D}\delta(\mathbf{x}-\mathbf{x}_k)\,,\quad \mathbf{x}\in\mathbb{R}^3\,;\qquad \hat{U}\to0\quad \text{as}\quad |\mathbf{x}|\to\infty\,, \tag{2.10a}$$

$$\hat{U}\sim\frac{\hat{b}_j}{4\pi D}\frac{1}{|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|}+\hat{B}_j\,,\quad \text{as}\quad \mathbf{x}\to\mathbf{x}_j\,,\quad j\in\{1,\dots,N\}\,. \tag{2.10b}$$

（2.10a）的解为

$$\hat{U}=\frac{1}{4\pi D}\sum_{k=1}^{N}\frac{\hat{b}_k}{|\mathbf{x}-\mathbf{x}_k|}e^{-|\mathbf{x}-\mathbf{x}_k|\sqrt{(\sigma+s)/D}}\,. \tag{2.11}$$

ˆ将 U 展开为$\mathbf{x} \to \mathbf{x}j$，并强制其极限行为与（2.10b）中所要求的一致，我们确定ˆ B_j 为

$$\hat{B}_j = -\frac{\hat{b}_j\sqrt{\sigma+s}}{4\pi D^{3/2}} + \frac{1}{4\pi D}\sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\frac{\hat{b}_k}{|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}e^{-|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|\sqrt{(\sigma+s)/D}}\,. \tag{2.12}$$

为确定 $B_j(t) = \mathcal{L}^{-1}\left[\hat{B}_j\right]$，我们首先使用逆变换

$$\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{e^{-|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|\sqrt{(\sigma+s)/D}}}{4\pi D|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}\right] = G(a_{jk},t) \equiv \frac{e^{-\sigma t}e^{-a_{jk}^2/(4t)}}{(4\pi Dt)^{3/2}} \quad \text{where} \quad a_{jk} \equiv \frac{|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}{\sqrt{D}}\,. \tag{2.13}$$

根据拉普拉斯变换的卷积性质，并利用（2.9b）中的首阶项，我们得到

$$B_j = -\frac{\kappa_j}{4\pi D^{3/2}}\mathcal{L}^{-1}\left[\hat{u}_{1j}\sqrt{s+\sigma}\right] + \sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\kappa_k\int_0^t u_{k1}(\tau)G(a_{jk},t-\tau)\,d\tau + \mathcal{O}(\varepsilon)\,. \tag{2.14}$$

为对（2.14）中的剩余项进行逆变换，我们加上并减去一项，得到

$$\mathcal{L}^{-1}\left[\hat{u}_{1j}\sqrt{s+\sigma}\right] = \mathcal{L}^{-1}\left[(s\hat{u}_{1j}-u_{1j}(0))\frac{\sqrt{s+\sigma}}{s}\right] + u_{1j}(0)\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{\sqrt{s+\sigma}}{s}\right]\,. \tag{2.15}$$

利用 $\mathcal{L}^{-1}\left[s\hat{u}_{1j}-u_{1j}(0)\right] = u_{1j}'(t)$ 以及逆变换

$$\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{\sqrt{s+\sigma}}{s}\right] = g(t) \equiv \frac{e^{-\sigma t}}{\sqrt{\pi t}} + \sqrt{\sigma}\,\mathrm{erf}\left(\sqrt{\sigma t}\right)\,, \tag{2.16}$$

我们可以利用卷积公式对（2.15）进行逆变换。将所得表达式代入（2.14）后，我们得到 B_j（t），正如（2.8）中所需。总体而言，这得到一个关于细胞内浓度 $\mathbf{u}j$（t）的积分微分系统，该系统与源强的时间历史 B_j（t）相耦合。我们在下面的形式命题中总结我们的结果。

命题 1. 对于 $\varepsilon \to 0$，并满足初始条件 $U(\mathbf{x},0) = 0$，解 $U(\mathbf{x}\ t)$ 和 $\mathbf{u}j(t)$，对于 $j \in \{1,\ldots,N\}$，细胞-体相模型 (1.2) 在 $t \gg \mathcal{O}(\varepsilon^2)$ 下可由积分微分系统近似

$$\frac{d\mathbf{u}_j}{dt} = \mathbf{F}_j(\mathbf{u}_j) - \kappa_j u_{1j}\mathbf{e}_1 + \frac{\varepsilon d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j B_j(t)\mathbf{e}_1\,, \tag{2.17a}$$

$$\begin{aligned} B_j(t) = &-\frac{\kappa_j u_{1j}(0)}{4\pi D^{3/2}}g(t) - \frac{\kappa_j}{4\pi D^{3/2}}\int_0^t u_{1j}'(\tau)g(t-\tau)\,d\tau \\ &+ \sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\kappa_k\int_0^t u_{k1}(\tau)G(a_{jk},t-\tau)\,d\tau\,, \end{aligned} \tag{2.17b}$$

其中，$g(t)$ 以及自由空间格林函数 $G(a_{jk},t)$ 定义为

$$g(t) \equiv \frac{e^{-\sigma t}}{\sqrt{\pi t}} + \sqrt{\sigma}\mathrm{erf}\left(\sqrt{\sigma t}\right)\,, \qquad G(a_{jk},t) \equiv \frac{e^{-\sigma t}e^{-a_{jk}^2/(4t)}}{(4\pi Dt)^{3/2}}\,. \tag{2.17c}$$

这里，$\mathrm{erf}(z)$ 是误差函数，而 κ_j 和 a_{jk} 定义为

$$a_{jk} \equiv \frac{|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}{\sqrt{D}}\,, \qquad \kappa_j \equiv \frac{4\pi D d_{2j}}{d_{1j}+D}\,. \tag{2.17d}$$

就 $B_j(t)$而言，在 $j^{\rm th}$ 细胞附近的渐近解（其中 $\rho=\varepsilon^{-1}|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|=\mathcal{O}(1)$）为

$$U\sim \frac{d_{2j}}{\varepsilon\rho\,(d_{1j}+D)}\left(u_{1j}(t)-\frac{\varepsilon d_{1j}}{d_{2j}}B_j(t)\right)+B_j(t)\,. \tag{2.18}$$

此外，体区域中的渐近解为

$$U(\mathbf{x},t)\sim\sum_{j=1}^{N}\kappa_j\int_0^t u_{1j}(\tau)\,G\left(\frac{|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|}{\sqrt{D}},t-\tau\right)d\tau\,. \tag{2.19}$$

2.3. 与瞬态解匹配。 我们现在证明，当 $t\to 0^+$，但满足 $t\gg\mathcal{O}(\varepsilon^2)$时， $j^{\rm th}$ 中 (2.6) 的细胞附近局部解的极限行为与瞬态解的远场行为一致，后者由 (2.3) 推导得出。

为此，我们通过在 ($B_j(t)$ 中令 $s\to\infty$ ，来确定 2.12 的短时间行为。利用 (2.9b) 中的首项，并在此极限下忽略可忽略不计的细胞间相互作用，可得当 $s\to\infty$ 时

$$\hat{B}_j(s)\sim-\frac{\kappa_j}{4\pi D^{3/2}}\hat{u}_{1j}(s)\sqrt{s+\sigma}\quad\text{with}\quad\hat{u}_{1j}(s)\sim\frac{u_{1j}(0)}{s}+\frac{u_{1j}'(0)}{s^2}\,, \tag{2.20}$$

其中 κ_j 由 (2.17d) 给出。我们容易计算得到，当 $s\to\infty$ 时

$$\hat{B}_j(s)\sim-\frac{d_{2j}}{(d_{1j}+D)\sqrt{D}}\left(\frac{u_{1j}(0)}{s}+\frac{u_{1j}'(0)}{s^2}\right)\sqrt{s}\left(1+\frac{\sigma}{2s}+\cdots\right), \tag{2.21}$$

化简后得到

$$\hat{B}_j(s)\sim-\frac{d_{2j}}{(d_{1j}+D)\sqrt{D}}\left[\frac{u_{1j}(0)}{\sqrt{s}}+\frac{1}{2s^{3/2}}\left(u_{1j}(0)\sigma+2u_{1j}'(0)\right)\right]. \tag{2.22}$$

对（2.22）求逆后，我们立即得到由瞬态解的长时间行为推导出的结果（2.3c）。此外，将（2.3c）代入（2.6b），我们也可得到（2.3b）。

我们得出，积分微分系统解在 $t\to 0^+$ 时的极限行为，与每个细胞附近瞬态解的长时间行为完全一致。

3. 稳态与线性稳定性分析。 本节构造（1.2）的稳态解，并推导一个全局耦合特征值问题（GCEP），该问题决定稳态的线性稳定性。

我们首先研究（2.17）的解在 时趋于稳态值的长时间动力学。为此，我们需要以下引理:

引理 3.1。 假设 $u_{1j}\,(t)$ 对所有 $t>0$ 有界，并且 $\lim_{t\to\infty}u_{1j}\,(t)\;=u_{1j\infty}$ 对于 $j\in\{1,\dots,N\}$成立。则令 κ_j如（2.17d）所给出，我们有

$$\lim_{t\to\infty}B_j(t)=B_{j\infty}\equiv-\frac{\kappa_j\sqrt{\sigma}}{4\pi D^{3/2}}u_{1j\infty}+\sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\frac{\kappa_k u_{k1\infty}}{4\pi D|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}e^{-|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|\sqrt{\sigma/D}}\,. \tag{3.1}$$

证明。 为确定 $B_j\,(t)$ 的长时间行为，我们使用陶伯定理。由（2.13）和（2.16），（2.17b）的拉普拉斯变换由（2.12）给出，即

$$\hat{B}_j(s)=-\frac{\kappa_j\hat{u}_{1j}(s)}{4\pi D^{3/2}}\sqrt{s+\sigma}+\sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\frac{\kappa_k\hat{u}_{k1}(s)}{4\pi D|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}e^{-|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|\sqrt{(s+\sigma)/D}}\,, \tag{3.2}$$

其中，支切取在 $\mathrm{Re}(s) \le -\sigma < 0$ 且 $\mathrm{Im}(s) = 0$ 上。由于假设 $u_{1j}(t)$ 在 $t > 0$ 有界，并具有如下极限行为：$u_{1j}(t) \to u_{1j\infty}$（当 $t \to \infty$ 时），因此 $\hat{u}_{1j}(s)$ 在 $\mathrm{Re}(s) > 0$ 内解析，并且当 $s \to 0$ 时具有奇异行为 $\hat{u}_{1j}(s) \sim u_{1j\infty}/s$。因此，$\hat{B}_j(s)$ 的奇点中实部最大的位于 $s = 0$。为确定 $B_j(t)$ 的长时间行为，我们在该主导奇点附近展开（3.2），得到

$$\hat{B}_j(s) \sim -\frac{\kappa_j\sqrt{\sigma}}{4\pi D^{3/2}}\frac{u_{1j\infty}}{s} + \sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N} \frac{\kappa_k u_{k1\infty}}{4\pi s D|\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_k|} e^{-|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|\sqrt{\sigma/D}}, \quad \text{as} \quad s \to 0\,. \tag{3.3}$$

陶伯定理结果 $B_{j\infty} = \lim_{s\to 0} s\,\hat{B}_j(s)$ 得出（3.1）。 □

由此引理，我们得到以下结果，该结果刻画了当2.17时趋于极限值的那些解 $t \to \infty$。

命题2. 对于(2.17)，假设$\mathbf{u}j(t)$ 在 $t > 0$ 上有界，且满足$\mathbf{u}_j \to \mathbf{u}j\infty$ 当$t \to \infty$时，对每个 $j \in \{1,\dots,N\}$均成立。那么，对每个 $j \in \{1,\dots,N\}$，有$\lim_{t\to\infty} B_j = B_{j\infty}$，并且$\mathbf{u}j\infty$ 满足非线性代数系统（*NAS*）

$$\mathbf{F}_j(\mathbf{u}_{j\infty}) - \kappa_j u_{1j\infty}\mathbf{e}_1 + \varepsilon\frac{d_{2j}}{d_{1j}}\kappa_j B_{j\infty}\mathbf{e}_1 = 0\,, \tag{3.4a}$$

$$B_{j\infty} = -\frac{\kappa_j}{D}R_0\,u_{1j\infty} - \sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\frac{\kappa_k}{D}u_{k1\infty}\,G_{0jk}\,, \tag{3.4b}$$

其中 $u_{1j\infty} = \mathbf{e}_1^T\mathbf{u}j\infty$。在(3.4)中，$G_{0jk}$ 和 R_0 定义如下

$$R_0 \equiv \frac{1}{4\pi}\sqrt{\frac{\sigma}{D}}\,, \qquad G_{0jk} \equiv -\frac{1}{4\pi|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|}e^{-|\mathbf{x}_j-\mathbf{x}_k|\sqrt{\sigma/D}}\,. \tag{3.5}$$

我们定义 $G_{0jk} \equiv G_0(\mathbf{x}j,\mathbf{x}_k)$，其中 $G_0(\mathbf{x},\mathbf{x}_k)$ 是$\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$处的稳态自由空间格林函数，其正则部分为 R_0，满足

$$\Delta G_0 - \frac{\sigma}{D}G_0 = \delta(\mathbf{x}-\mathbf{x}_k)\,; \qquad G_0 = -\frac{1}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{x}_k|} + R_0 + o(1) \quad as \quad \mathbf{x}\to\mathbf{x}_k\,. \tag{3.6}$$

在附录 C 中，我们证明极限 NAS（3.4）是对时间无关情形下的（1.2）进行渐近分析后得到的稳态系统。

3.1. 线性稳定性分析。 接下来，我们推导出一个全局耦合特征值问题（GCEP），用于对（1.2）的稳态解进行线性化。为确定稳态的线性稳定性，我们令 $\mathbf{u}j^s = (u_{1js},\dots,u_{1Ns})^T$并引入特征扰动

$$U = U_s(\mathbf{x}) + e^{\lambda t}\Phi(\mathbf{x})\,, \quad \mathbf{u}_j = \mathbf{u}_{js} + e^{\lambda t}\zeta_j\,, \quad j \in \{1,\dots,N\}\,, \tag{3.7}$$

代入（1.2）。对所得系统进行线性化后，我们得到特征值问题

$$\Delta\Phi - \frac{(\lambda+\sigma)}{D}\Phi = 0\,, \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \setminus \cup_{j=1}^N \Omega_{\varepsilon_j}\,; \quad \Phi(\mathbf{x}) \to 0 \ \text{ as } \ |\mathbf{x}| \to \infty\,, \tag{3.8a}$$

$$\varepsilon D\,\partial_n\Phi = d_{1j}\,\Phi - \frac{d_{2j}}{\varepsilon}\,\zeta_{1j}\,, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega_{\varepsilon_j}\,, \qquad j \in \{1,\dots,N\}\,, \tag{3.8b}$$

其与 j^{th} 细胞内的线性化细胞内动力学通过以下方式耦合

$$(\lambda I - J_j)\,\zeta_j = \frac{\mathbf{e}_1}{\varepsilon}\int_{\partial\Omega_{\varepsilon_j}}\left(d_{1j}\,\Phi - \frac{d_{2j}}{\varepsilon}\,\zeta_{1j}\right)\mathrm{d}S_{\mathbf{x}}\,, \quad j \in \{1,\dots,N\}\,. \tag{3.8c}$$

其中， I 为 $m\times m$ 单位矩阵， $J_j\equiv \partial \mathbf{F}_j/\partial \mathbf{u}_j$ 是细胞内动力学在稳态$\mathbf{u}_j=\mathbf{u}_{js}$处的 $m\times m$ 维雅可比矩阵。

对于 $\varepsilon\to 0$，现在我们使用强局部扰动理论 [50]分析（3.8）。在 $j^{\rm th}$ 细胞附近的内区中，令 $\rho=|\mathbf{y}|$，其中 $\mathbf{y}=\varepsilon^{-1}(\mathbf{x}-\mathbf{x}_j)$，则在主阶上有

$$\Delta_{\mathbf{y}}\Phi=0\,,\quad \text{for}\quad \rho>1\,;\qquad D\partial_\rho\Phi=d_{1j}\Phi-\frac{d_{2j}}{\varepsilon}\zeta_{1j}\,,\quad \text{on}\quad \rho=1\,, \tag{3.9}$$

其径向对称解为

$$\Phi=\frac{c_j}{\varepsilon\rho}-\frac{c_j}{\varepsilon}\left(1+\frac{D}{d_{1j}}\right)+\frac{d_{2j}}{\varepsilon d_{1j}}\zeta_{1j}\,, \tag{3.10}$$

其中 c_j 有待求出。用 c_j表示，可得 $\varepsilon^{-1}\int_{\Omega_{\varepsilon_j}}(d_{1j}\Phi-d_{2j}\varepsilon^{-1}\zeta_{1j})\,\mathrm{d}S_{\mathbf{x}}=-4\pi Dc_j$，因此由（3.8c）可得

$$(\lambda I-J_j)\,\zeta_j=-4\pi Dc_j\mathbf{e}_1\,,\quad j\in\{1,\dots,N\}\,. \tag{3.11}$$

接下来，我们用外变量改写（3.10），这为外部体区域中的特征扰动 Φ 提供了渐近匹配条件。由此得到， Φ 满足

$$\Delta\Phi-\frac{(\lambda+\sigma)}{D}\Phi=0\,,\quad \mathbf{x}\in\mathbb{R}^3\setminus\cup_{j=1}^N\Omega_{\varepsilon_j}\,;\quad \Phi(\mathbf{x})\to 0\ \text{ as }\ |\mathbf{x}|\to\infty\,, \tag{3.12a}$$

$$\Phi\sim\frac{c_j}{|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|}-\frac{c_j}{\varepsilon}\left(1+\frac{D}{d_{1j}}\right)+\frac{d_{2j}}{\varepsilon d_{1j}}\zeta_{1j}\,,\quad \text{as}\quad \mathbf{x}\to\mathbf{x}_j\,,\quad j\in\{1,\dots,N\}\,. \tag{3.12b}$$

预先指定该奇异性条件（3.12b）的正则部分，将为 $\mathbf{c}=(c_1,\ldots\ldots,c_N)^T$提供一个线性齐次系统。

我们将方程（3.12）的解表示为

$$\Phi(\mathbf{x})=-4\pi\sum_{k=1}^N c_kG_\lambda(\mathbf{x},\mathbf{x}_k)\,, \tag{3.13}$$

其中， $G_\lambda(\mathbf{x},\mathbf{x}_k)$是关于特征值的格林函数，满足关于 $\mathbf{x}\in\mathbb{R}^3$ 的条件

$$\Delta G_\lambda-\frac{(\sigma+\lambda)}{D}G_\lambda=\delta(\mathbf{x}-\mathbf{x}_k)\,;\quad G_\lambda\sim-\frac{1}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{x}_k|}+R_\lambda+o(1)\quad\text{as}\quad\mathbf{x}\to\mathbf{x}_k\,. \tag{3.14}$$

方程 G_λ （3.14）的解及其正则部分 R_λ 显式表示为

$$G_\lambda(\mathbf{x},\mathbf{x}_k)=-\frac{e^{-|\mathbf{x}-\mathbf{x}_k|\sqrt{(\sigma+\lambda)/D}}}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{x}_k|}\,,\qquad R_\lambda=\frac{1}{4\pi}\sqrt{\frac{\sigma+\lambda}{D}}\,. \tag{3.15}$$

我们注意到，当 $\lambda=0$ 时，可得到 $G_0(\mathbf{x},\mathbf{x}_k)$，它满足方程（3.6），而这对于稳态解的构造至关重要。

令方程（3.13）中当 $\mathbf{x}\to\mathbf{x}_j$ 时的极限行为 Φ 与匹配条件（3.12b）所要求的一致，我们得到线性方程组

$$c_j\left(1+\frac{D}{d_{1j}}\right)-4\pi\varepsilon c_jR_\lambda-4\pi\varepsilon\sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^N c_kG_\lambda(\mathbf{x}_j,\mathbf{x}_k)=\frac{d_{2j}}{d_{1j}}\zeta_{1j}\,,\quad j\in\{1,\dots,N\}\,, \tag{3.16}$$

其中 ζ_{1j} 可表示为 c_j，见（3.11）。当 λ 不是 J_j的特征值时，我们使用（3.11）计算$\zeta_{1j}=-4\pi Dc_j\mathbf{e}_1^T(\lambda I-J_j)^{-1}\mathbf{e}_1$。最后，将该表达式代入（3.16），并将所得关于 $\mathbf{c}=(c_1,\ldots,c_N)^T$的齐次线性方程组写成矩阵形式，我们得出结论：稳态解附近线性化的离散特征值 λ 可由一个非线性矩阵特征值问题得到，该问题称为 GCEP。我们的结果如下：

命题3. 对于 $\varepsilon \to 0$，与围绕方程 (1.2) 的稳态解进行线性化相关的离散特征值 λ ，满足 $\det(\lambda I - J_j) \neq 0$ 对所有 $j \in \{1,\dots,N\}$均为值的集合

$$\Lambda(\mathcal{M}) \equiv \{\lambda \,|\, \det \mathcal{M}(\lambda) = 0\}\,. \tag{3.17a}$$

这里的 $N \times N$ 维矩阵 $\mathcal{M}(\lambda)$ 定义为

$$\mathcal{M}(\lambda) \equiv I + DP_1 - 4\pi\varepsilon \mathcal{G}_\lambda + 4\pi D P_2 \mathcal{H}(\lambda)\,. \tag{3.17b}$$

在 (3.17b)中， P_1、 P_2 和 $\mathcal{H}$ 是对角矩阵

$$P_1 \equiv \mathrm{diag}\Big(\frac{1}{d_{11}},\dots,\frac{1}{d_{1N}}\Big)\,, \qquad P_2 \equiv \mathrm{diag}\left(\frac{d_{21}}{d_{11}},\dots,\frac{d_{2N}}{d_{1N}}\right)\,, \tag{3.18a}$$

$$\mathcal{H}(\lambda) \equiv \mathrm{diag}\,(\mathcal{H}_1,\dots,\mathcal{H}_N) \quad \textit{where} \quad \mathcal{H}_j(\lambda) \equiv \mathbf{e}_1^T\,(\lambda I - J_j)^{-1}\,\mathbf{e}_1\,. \tag{3.18b}$$

此外， $\mathcal{G}_\lambda$ 是依赖于特征值的格林矩阵，其矩阵元素为

$$(\mathcal{G}_\lambda)_{ij} = (\mathcal{G}_\lambda)_{ji} \equiv -\frac{e^{-|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|\sqrt{(\sigma+\lambda)/D}}}{4\pi|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|}\,, \quad i \neq j\,; \quad (\mathcal{G}_\lambda)_{jj} = R_\lambda = \frac{1}{4\pi}\sqrt{\frac{\sigma+\lambda}{D}}\,, \tag{3.19}$$

其中平方根取主值分支。当$\lambda \in \Lambda(\mathcal{M})$时，若有 $\mathrm{Re}(\lambda) < 0$，则该稳态线性稳定。满足 $\mathcal{M}(\lambda)\mathbf{c} = \mathbf{0}$的向量$\mathbf{c} = (c_1，\ \dots，\ c_N)^T$，仅当 $\lambda \in \Lambda(\mathcal{M})$时才是非平凡的。

如果 $\lambda \in \Lambda(\mathcal{M})$ 是复值的，则矩阵 $\mathcal{G}_\lambda$以及相应的 GCEP 矩阵 $\mathcal{M}(\lambda)$都是复值且对称的，但不是厄米矩阵。因此，适当的内积应取转置，而不是厄米共轭。现在我们讨论复值零向量$\mathbf{c} = (c_1，\ \dots，\ c_N)^T$所编码的信息，并通过$\mathbf{c}^T\mathbf{c} = 1$对其进行归一化。对于每个 $j \in \{1,\dots,N\}$，我们利用稳态解 $U_s(\mathbf{x})$ 和特征扰动（3.7）计算进入 j^{th} 细胞的扩散通量以及相应的可渗透细胞内物种，如下所示：

$$D\partial_\rho U|_{\rho=1} \sim -\frac{D}{\varepsilon}\left(\frac{d_{2j}}{d_{1j}+D}u_{1js} + \sum_{\lambda\in\Lambda(\mathcal{M})} c_j e^{\lambda t}\right)\,, \tag{3.20a}$$

$$u_{1j} \sim u_{1js} - 4\pi D \sum_{\lambda\in\Lambda(\mathcal{M})} \mathcal{H}_j(\lambda) c_j e^{\lambda t}\,, \quad \text{where} \quad \mathcal{H}_j(\lambda) = \mathbf{e}_1^T\,(I - \lambda J_j)^{-1}\,\mathbf{e}_1\,. \tag{3.20b}$$

由（3.20）可知，归一化特征向量 $\mathbf{c}$ 的各分量决定了细胞边界附近体信号空间梯度的相对大小。如果 $\lambda \in \Lambda$（$\mathcal{M}$）为复数，则 c_j 在（3.20b）中的实部和虚部分别编码了稳态附近细胞群体内细胞内振荡的相对大小和相位差。

3.2. 扰动理论：线性稳定性分析。与[38], 中研究的二维情形相比，对于我们的三维细胞-体相模型，根据稳态和线性稳定性分析的主要结果（C.6）和（3.17），我们观察到，只有一个 $\mathcal{O}$（ε）效应源于细胞间耦合，而这种耦合由取决于细胞位置的格林矩阵介导。因此，在假设稳态 NAS（C.6）对任意 $\varepsilon \ll 1$均存在解的情况下，开展扰动分析以近似求解 GCEP（3.17）的特征值是有意义的。在下面的分析中，我们假设细胞内动力学的雅可比矩阵 J_j 是在该稳态处求得的，而该稳态弱依赖于 ε。

我们首先考虑 $\varepsilon = 0$ GCEP（3.17）问题。对于这个极限问题，我们要求出所有满足 λ_0使得 det（$\mathcal{M}_0$（λ_0））$= 0$ 其中 $\mathcal{M}_0$（λ_0）$\equiv I + DP_1 + 4\pi D P_2 \mathcal{H}$（$\lambda_0$）。由于 $\mathcal{M}_0$ 是一个对角矩阵，这个极限 GCEP 的谱为

$$\Lambda_0(\mathcal{M}_0) = \{\lambda_0 \,|\, \mathbf{e}_1^T(\lambda_0 I - J_j)^{-1}\mathbf{e}_1 = -\frac{1}{\kappa_j}\,,\ j \in \{1,\dots,N\}\}\,, \tag{3.21}$$

其中 $\kappa_j = 4\pi D d_{2j}/$（$d_{1j} + D$）。公式（3.21）的一个等价表述可由以下著名的矩阵行列式引理（见引理 1.1 [8]）得到。

引理 3.2。 设 A 为一个可逆 $m\times m$ 矩阵，且 $\mathbf{a}\in\mathbb{R}^m$ 和 $\mathbf{b}\in\mathbb{R}^m$ 为两个列向量。则，

$$\det\left(A+\mathbf{a}\mathbf{b}^T\right)=\left(1+\mathbf{b}^TA^{-1}\mathbf{a}\right)\det(A)\,. \tag{3.22}$$

因此，$(A+\mathbf{a}\mathbf{b}^T)\phi=\mathbf{0}$ 有非平凡解，当且仅当 $\mathbf{b}^TA^{-1}\mathbf{a}=-1$。

通过应用 将此引理应用于（3.21），我们得到集合 $\Lambda_0(\mathcal{M}$的以下等价改写 $_0)$.

引理 3.3. 假设对于每个 $j\in\{1,\dots,N\}$，都有$\det(\lambda I-J_j)\neq 0$。那么，我们有

$$\det\left(\lambda I-J_j+\kappa_j\mathbf{e}_1\mathbf{e}_1^T\right)=0\,, \tag{3.23}$$

当且仅当 λ满足

$$\mathbf{e}_1^T(\lambda I-J_j)^{-1}\mathbf{e}_1=-\frac{1}{\kappa_j}\,. \tag{3.24}$$

因此，(3.21) 中的集合等价于

$$\Lambda_0(\mathcal{M}_0)=\left\{\lambda_0\,|\,\det\left(\lambda_0 I-J_j+\kappa_j\,\mathbf{e}_1\mathbf{e}_1^T\right)=0\,,\quad j\in\{1,\dots,N\}\right\}. \tag{3.25}$$

证明。 令 $A=\lambda I-J_j$，$\mathbf{a}=\mathbf{e}_1$ 和 $\mathbf{b}=\kappa_j\mathbf{e}_1$ 代入 (3.22)。 □

接下来，对于任意 $\lambda_0\in\Lambda_0(\mathcal{M}_0)$ 我们将确定如下形式的两项渐近展开 $\lambda=\lambda_0+\varepsilon\lambda_1+\cdots$，以确保 $\lambda\in\Lambda(\mathcal{M})$。对于某种特定的反应动力学，在第 §4 节中，这将使我们能够分析弱细胞间耦合如何扰动非耦合细胞内动力学的稳定性阈值。

我们首先将非线性矩阵特征值问题 $\mathcal{M}(\lambda)\mathbf{c}=\mathbf{0}$ 写成 (3.17b) 中的形式

$$(\mathcal{M}_0(\lambda)-4\pi\varepsilon\mathcal{G}_\lambda)\,\mathbf{c}=\mathbf{0}\,,\quad\text{with}\quad\mathcal{M}_0(\lambda)=\operatorname{diag}\left(m_1(\lambda),\dots,m_N(\lambda)\right)\,, \tag{3.26a}$$

其中

$$m_j(\lambda)\equiv 1+\frac{D}{d_{1j}}+\frac{4\pi Dd_{2j}}{d_{1j}}\mathbf{e}_1^T(\lambda I-J_j)^{-1}\mathbf{e}_1\,. \tag{3.26b}$$

我们现在推导的摄动展开取决于当 $\lambda_0\in\Lambda_0(\mathcal{M}_0)$ 时 $\mathcal{M}_0(\lambda_0)$ 的零空间维数。

我们首先假设 $m_J(\lambda_0)=0$且 $m_J'(\lambda_0)\neq 0$对于某个唯一的 $J\in\{1,\dots,N\}$成立，从而 $m_j(\lambda_0)\neq 0$对于 $j\neq J$ 成立。这意味着 $\lambda=\lambda_0$ 是 $\det(\mathcal{M}_0(\lambda))=0$ 的单根，并且 $\mathcal{M}_0(\lambda_0)\mathbf{c}_0=0$，其中 $\mathbf{c}_0=\mathbf{e}_J$，$\mathbf{e}_J$ 是在 J^{th} 方向上的单位基向量。在（3.26）中，我们展开

$$\lambda=\lambda_0+\varepsilon\lambda_1+\dots\,,\qquad\mathbf{c}=\mathbf{e}_J+\varepsilon\mathbf{c}_1+\dots\,, \tag{3.27}$$

其中 $\mathbf{c}^T\mathbf{c}=1$ 意味着 $\mathbf{c}_1^T\mathbf{e}_J=0$。整理 ε 的幂次后，我们得到

$$\mathcal{M}_0(\lambda_0)\mathbf{c}_1=\mathbf{r}\,,\quad\text{where}\quad\mathbf{r}\equiv(4\pi\mathcal{G}_{\lambda_0}-\mathcal{M}_0'(\lambda_0)\lambda_1)\,\mathbf{e}_J\,. \tag{3.28}$$

由于 $\mathcal{M}_0(\lambda_0)=\mathcal{M}_0^T(\lambda_0)$，（3.28）的可解性条件是 $\mathbf{e}_J^T\mathbf{r}=0$，由此得到

$$\lambda_1=\frac{4\pi\mathbf{e}_J^T\mathcal{G}_{\lambda_0}\mathbf{e}_J}{\mathbf{e}_J^T\mathcal{M}_0'(\lambda_0)\mathbf{e}_J}=\frac{4\pi R_{\lambda_0}}{m_J'(\lambda_0)}\,,\quad\text{where}\quad m_J'(\lambda_0)=-\frac{4\pi d_{2j}}{d_{1j}}\mathbf{e}_1^T\left(\lambda_0 I-J_j\right)^{-2}\mathbf{e}_1\,. \tag{3.29}$$

在此条件下，存在唯一解 $\mathbf{c}_1$，使得（3.29）中的 $\mathbf{c}_1^T\mathbf{e}_J=0$。

我们注意到，如果 $\lambda_0\in\mathbb{C}$，那么必有 $m_J(\lambda_0)=\overline{0}$。利用（3.19）中的显式结果，我们可以直接验证 $\overline{\mathcal{G}_{\lambda_0}}=\mathcal{G}_{\lambda_0}$。因此，共轭特征值的扰动简单地表示为$\lambda=\lambda_0+\varepsilon\lambda_1+\mathcal{O}(\varepsilon^2)$。

接下来，我们考虑相同细胞的情形，其中 $d_{1j} = d_{1c}$、 $d_{2j} = d_{2c}$ 以及相同的反应动力学 $\mathrm{F}j = \mathrm{F}c$，对于该情形， $m_j(\lambda) = m_c(\lambda)$，其中 $j \in \{1,\dots,N\}$。此外，我们假设 λ_0 满足$m_c(\lambda_0) = 0$，且 $m_c'(\lambda_0) \neq 0$。如下文第 4 节所示，当这些细胞的空间位置 $\mathbf{x}j$ 满足 $\mathcal{G}_\lambda$ 具有恒定行和时，这一情形与该情况相关。对于此情形，我们有

$$\mathcal{M}_0 = m_c(\lambda) I \quad \text{where} \quad m_c(\lambda) \equiv 1 + \frac{D}{d_{1c}} + \frac{4\pi d_{2c}}{d_{1c}} \mathbf{e}_1^T (\lambda I - J_c)^{-1} \mathbf{e}_1 \,, \tag{3.30}$$

其中， J_c是细胞内动力学的公共雅可比矩阵。因此，我们有 $\mathbf{c}_0 = \mathbf{span}(\mathbf{e}_1,\dots,\mathbf{e}_N)$，从而可以直接得出， λ_1 和 $\mathbf{c}_1$ 满足

$$(4\pi \mathcal{G}_{\lambda_0} - m_c'(\lambda_0)\lambda_1 I)\, \mathbf{c}_1 = \mathbf{0} \quad \Rightarrow \quad \det\left(4\pi \mathcal{G}_{\lambda_0} - m_c'(\lambda_0)\lambda_1 I\right) = 0 \,. \tag{3.31}$$

这给出了 N 个不同的 λ_1 值（按重数计）。如果 $\lambda_0 \in \mathbb{C}$，则可推出 $m_c(\lambda_0) = 0$。由于$\overline{\mathcal{G}}_{\lambda_0} = \mathcal{G}_{\lambda_0}$，任意共轭特征值的扰动均为 $\lambda \sim \lambda_0 + \varepsilon\lambda_1$。

我们的关键结论是，耦合细胞-体相问题在稳态附近的谱$\mathcal{O}(\varepsilon)$ 接近于将 $\varepsilon = 0$ 代入（2.17a）得到的主导阶细胞内问题线性化所对应的谱，其形式为

$$\frac{d\mathbf{u}_j}{dt} = \mathbf{F}_j(\mathbf{u}_j) - \kappa_j u_{1j} \mathbf{e}_1 \,, \quad \text{with} \quad \kappa_j = \frac{4\pi d_{2j} D}{d_{1j} + D} \,, \quad j \in \{1,\dots,N\} \,. \tag{3.32}$$

我们将（3.32）称为“单细胞问题”，因为在 $\mathbb{R}^3$ 中，细胞仍嵌入扩散场中，但不会接收来自种群中其他细胞的任何扩散信号。对于（3.32）的稳态，（3.29）和（3.31）中的扰动结果展示了线性化的特征值如何因 $\mathcal{O}(\varepsilon)$而改变，这是由细胞-体相耦合引起的。特别地，如果动力学参数 $\mathcal{O}(\varepsilon)$接近（3.32）的不稳定性阈值，那么细胞-体相耦合可能会有效地使稳态失稳。这种行为与 [38] 中研究的二维情形相反，在后者中，细胞内动力学通过体相介质进行耦合时存在强得多的$\mathcal{O}(1)$ 效应。

4. 线性稳定性理论：Sel’kov动力学。 现在，我们将§3.2 中给出的稳态 [26] 的线性稳定性分析应用于 [42] 中用于模拟 [31]化学振荡的双组分反应动力学。该条件振荡器动力学是对用于模拟$j(u_{1j}, u_{2j}) \equiv (F_{1j}, F_{2j})^T$的Sel’kov动力学 [31]的修改。将$\mathbf{F}j(u_{1j}, u_{2j}) \equiv (F_{1j}, F_{2j})^T$记为，细胞内动力学为

$$F_{1j} = \alpha_j u_{2j} + u_{2j} u_{1j}^2 - u_{1j} \,, \qquad F_{2j} = \zeta_j \left[\mu_j - \left(\alpha_j u_{2j} + u_{2j} u_{1j}^2\right)\right] \,, \tag{4.1}$$

其中，反应动力学参数 α_j、 μ_j 和 ζ_j 均为正数。

由（4.1），稳态细胞内物种满足（C.6），该式可化为关于可渗透细胞内物种 $\mathbf{u}_{1s}$ 的线性代数系统:

$$\left(I + \mathcal{K} + \frac{\varepsilon}{D} \mathcal{P}\mathcal{K}\mathcal{G}_0\mathcal{K}\right) \mathbf{u}_{1s} = \mu \,, \quad \text{with} \quad u_{2js} = \frac{\mu_j}{\alpha_j + u_{1js}^2} \,, \tag{4.2a}$$

其中 $\mu = (\mu_1,\ \dots\dots,\ \mu_N)^T$ 以及对角矩阵 $\mathcal{K}$ 和 $\mathcal{P}$ 定义如下:

$$\mathcal{P} \equiv \mathrm{diag}\left(\frac{d_{11}}{d_{21}}, \dots, \frac{d_{1N}}{d_{2N}}\right) , \qquad \mathcal{K} \equiv \mathrm{diag}\left(\kappa_1, \dots, \kappa_N\right) . \tag{4.2b}$$

根据（4.2）的解，$\mathbf{B}_s = (B_{1s},\ \dots\dots,\ B_{Ns})^T$由（C.5）给出。对于 $\varepsilon/D \ll 1$，（4.2a）的解的两项近似为

$$\mathbf{u}_{1s} = \left(I + \mathcal{K}\right)^{-1} \mu - \frac{\varepsilon}{D} \mathcal{P}\mathcal{K} \left(I + \mathcal{K}\right)^{-1} \mathcal{G}_0 \mathcal{K} \left(I + \mathcal{K}\right)^{-1} \mu + \mathcal{O}\left(\left[\varepsilon/D\right]^2\right) . \tag{4.3}$$

˜为了确定集合 $\Lambda_0(\mathcal{M}_0)$ 在（3.25）中，我们首先将 J_j 标记为

$$\tilde{J}_j \equiv J_j - \kappa_j \mathbf{e}_1 \mathbf{e}_1^T \,. \tag{4.4}$$

对稳态附近的（4.1）进行线性化后，我们很容易计算得到

$$\Lambda_0(\mathcal{M}_0) = \left\{ \lambda_0 \,|\, \lambda_0^2 - \mathrm{tr}(\tilde{J}_j)\lambda_0 + \det(\tilde{J}_j) = 0\,, \quad j \in \{1,\dots,N\} \right\}, \tag{4.5}$$

其中，依据解 u_{1js} （4.2a），我们有

$$\begin{aligned} \det(\tilde{J}_j) &= \zeta_j(1+\kappa_j)\left(\alpha_j + u_{1js}^2\right) > 0\,, \\ \mathrm{tr}(\tilde{J}_j) &= -1 - \kappa_j + \frac{2\mu_j u_{1js}}{\alpha_j + u_{1js}^2} - \zeta_j\left(\alpha_j + u_{1js}^2\right). \end{aligned} \tag{4.6}$$

利用方程（4.3）的首阶解 $u_{1js} = \mu_j/(1+\kappa_j)$，我们可以确定单细胞问题（3.32）稳态的不稳定区域。由（4.6）可知，j^{th} 单细胞的稳态仅当 $\mathrm{tr}(\tilde{J}_j) < 0$ 时才是线性稳定的，即 $\mathrm{Re}(\lambda_0) < 0$。由于 $\det(\tilde{J}_j) > 0$，不稳定性不可能由零特征值穿越引起，只能通过 Hopf分岔发生。在（4.6）中令 $\mathrm{tr}(J_j) = 0$ 并求解 α_j，可得 $\mathrm{Re}(\lambda_0) < 0$，条件是

$$\alpha_j > \alpha_{jH} \equiv -u_{1js}^2 + \frac{1}{2\zeta_j}\left[-(1+\kappa_j) + \sqrt{(1+\kappa_j)^2 + 8\mu_j\zeta_j u_{1js}}\right], \tag{4.7}$$

其中 $\kappa_j = 4\pi d_{2j}D/(d_{1j}+D)$ 和 $u_{1js} = \mu_j/(1+\kappa_j)$。我们将 α_{jH} 确定为 j^{th} 单细胞的 Hopf分岔（HB）阈值。相应的 HB特征值为 $\lambda_0 = i\lambda_{0Ij}$，其中

$$\lambda_{0Ij} = \sqrt{\det(\tilde{J}_j)} = \sqrt{\zeta_j(1+\kappa_j)\left(\alpha_j + u_{1js}^2\right)}\,. \tag{4.8}$$

根据Poincaré-Bendixson定理，只要稳态不稳定，单个细胞就会呈现极限环振荡。对于边界外排为 α_j 的单个细胞，细胞内振荡出现的 κ_j 与 $d_{2j} > 0$ 平面区域如图2 所示，对应一个特定的参数集。我们发现，α_{jH} 会随着 κ_j 的增加而先增大，随后在 κ_j 超过峰值后单调衰减。

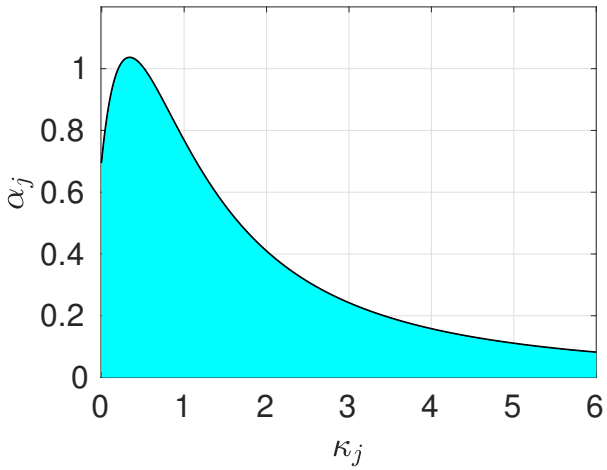


图 2：单细胞问题 α_j 与 $\kappa_j = 4\pi d_{2j}D/(D+d_{1j})$ 平面中出现极限环振荡的青色阴影区域 (3.32)，具有边界外排 $d_{2j} > 0$，遵循 *Sel'kov*动力学 (4.1)。参数为 $\zeta_j = 0.15$ 和 $\mu_j = 2.0$。单细胞问题稳态线性化在 (4.7) 中的 *HB*阈值是该区域的边界。在无阴影区域，(3.32) 的稳态是线性稳定的。

4.1. 两个非同一细胞。本小节考虑两个细胞，它们具有相同的反应动力学参数，分别记为 $\alpha_c = \alpha_j$、$\mu_c = \mu_j$和 $\zeta_c = \zeta_j$ （对应于 $j \in \{1,2\}$），但具有不同的内流和外流渗透率 d_{1j} 和 d_{2j} （对应于 $j \in \{1,2\}$）。不失一般性，我们将细胞间距固定为 $|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2| = 2$，因为当细胞半径 ε足够小时，我们可以将体相中的扩散长度尺度 $\sqrt{D/\sigma}$ 作为衡量细胞间相互作用强度的参数。

对于这一双细胞情形，稳态 $\mathbf{u}_{1s}$ 可由下述 2×2 线性方程组（4.2显式求得：$\mathbf{u}_{1s} = \mu_c \mathcal{A}^{-1}\mathbf{e}$，其中

$$\mathcal{A} \equiv \begin{pmatrix} 1+\kappa_1 + \frac{\varepsilon d_{11}}{D d_{21}}\kappa_1^2 R_0 & \frac{\varepsilon d_{11}}{D d_{21}}\kappa_1\kappa_2 G_{012} \\ \frac{\varepsilon d_{12}}{D d_{22}}\kappa_1\kappa_2 G_{012} & 1+\kappa_2 + \frac{\varepsilon d_{12}}{D d_{22}}\kappa_2^2 R_0 \end{pmatrix}, \tag{4.9}$$

其中 $\kappa_j = 4\pi d_{2j} D/(d_{1j}+D)$、$R_0 = (4\pi)^{-1}\sqrt{\sigma/D}$ 和 $G_{012} = -(8\pi)^{-1}e^{-2\sqrt{\sigma/D}}$。就 $\mathbf{u}_{1s} = (u_{11s}, u_{21s})^T$ 而言，通过令 $\det(\mathcal{M}_0) = 0$，可得到以反应动力学参数 α 表示的 j^{th} 细胞的 Hopf 分岔阈值：

$$\alpha_{jH} \equiv -u_{1js}^2 + \frac{1}{2\zeta_c}\left[-(1+\kappa_j) + \sqrt{(1+\kappa_j)^2 + 8\mu_c\zeta_c u_{1js}}\right], \quad j \in \{1,2\}. \tag{4.10}$$

为确定渗透率的影响，我们假设 $d_{11}/d_{12} > 1$ 和 $d_{21}/d_{22} < 1$，因此$\kappa_1 < \kappa_2$。对于这一情形，体相到细胞1的内流大于到细胞2的内流，而细胞1的外流小于细胞2的外流。因此，我们预期 $\alpha_{1H} > \alpha_{2H}$ 从而细胞1发生 α 细胞内振荡的范围更大。对于某一特定参数集，图3对此进行了说明，其中我们将（4.10）中的两个Hopf 分岔阈值绘制为 D的函数。从该图中我们还观察到 α_{jH}随着体相扩散率 D 的增加而减小。回顾布朗运动在 $\mathbb{R}^3$ 中具有非再现性，可以对这一趋势作出定性解释。当 D 增加时，介导细胞间信号传导的体相扩散物种更有可能远离这两个细胞发生大范围偏离，并逃逸至无穷远处。实际上，增加 D 会减小双细胞构型的捕获截面，从而降低体信号撞击细胞的概率。

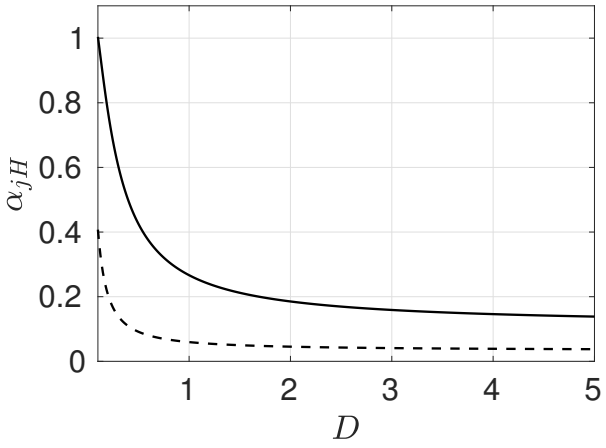


图*3*：对于具有 $|x_1 - x_2| = 2$ 的双细胞构型，根据（*4.10*）得到的 *Hopf* 分岔阈值 α_{jH} 与 D 的关系，其中为领先阶 *GCEP*问题 $\det(\mathcal{M}_0) = 0$。对于位于 x_1 处的细胞（上方曲线），$d_{11} = 0.8$ 和 $d_{21} = 0.4$。对于位于 x_2 处的细胞（下方曲线），$d_{12} = 0.4$ 和 $d_{22} = 0.8$。当 α 降低至这些阈值以下时，会发生细胞内振荡。其他参数：$\varepsilon = 0.03$、$\sigma = 0.5$、$\zeta_c = 0.15$ 和 $\mu_c = 2.0$。由于细胞*1*的内流大于细胞*2*、外流小于细胞*2*，我们观察到，对于反应动力学参数 α，细胞*1*被预测会出现细胞内振荡的范围更大。

为纳入 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 项在GCEP（3.26）中的影响，我们将（3.26）写为

$$(\mathcal{M}_0(\lambda) - 4\pi\varepsilon\mathcal{G}_\lambda)\,\mathbf{c} = \mathbf{0}\,, \quad \text{with} \quad \mathcal{M}_0(\lambda) = \begin{pmatrix} m_1(\lambda,\alpha_c) & 0 \\ 0 & m_2(\lambda,\alpha_c) \end{pmatrix}, \tag{4.11}$$

其中

$$m_j(\lambda,\alpha_c) \equiv 1 + \frac{D}{d_{1j}} + \frac{4\pi D d_{2j}}{d_{1j}}\mathbf{e}_1^T(\lambda I - J_j(\alpha_c))^{-1}\mathbf{e}_1\,, \tag{4.12}$$

其中，稳态处细胞内动力学的雅可比矩阵为

$$J_j(\alpha_c) \equiv \begin{pmatrix} -1 + \frac{2\mu_c u_{1js}}{\alpha_c + u_{1js}^2} & \alpha_c + u_{1js}^2 \\ -\frac{2\zeta_c\mu_c u_{1js}}{\alpha_c + u_{1js}^2} & -\zeta_c(\alpha_c + u_{1js}^2) \end{pmatrix}, \quad j \in \{1,2\}\,. \tag{4.13}$$

与图 3一致，我们假设当 α 从较大值减小时，HB阈值首先在细胞1处出现。因此，我们寻求 α 在 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 领先阶阈值 α_{1H} 的邻域内的一个临界值，使得 GCEP（4.11）发生 Hopf分岔。为此，在（4.11）中将 λ、$\mathbf{c}$和 α_c 展开为

$$\lambda = \lambda_0 + \varepsilon\lambda_1 + \dots\,, \quad \mathbf{c} = \mathbf{c}_0 + \varepsilon\mathbf{c}_1 + \dots\,, \quad \alpha_c = \alpha_{1H} + \varepsilon\alpha_1 + \dots\,, \tag{4.14}$$

其中 $m_1(\lambda_0,\ \alpha_{1H}) = 0$，当 $\lambda_0 \equiv i\lambda_{0I1}$ 时得到领先阶 HB 阈值，此时（见（4.8））

$$\lambda_{0I1} = \sqrt{(1+\kappa_1)\det J_1(\alpha_{1H})} = \sqrt{(1+\kappa_1)\zeta_c\,(\alpha_{1H} + u_{11s}^2)}\,, \quad \operatorname{tr}(J_1) = \kappa_1\,. \tag{4.15}$$

将（4.14）代入（4.11），并令 $\mathbf{c}^T\mathbf{c} = 1$，可得在领先阶 $\mathbf{c}_0 = \mathbf{e}_1 = (1,\ 0)^T$。在 $\mathcal{O}(\varepsilon)$处，我们得到 $\mathbf{c}_1^T\mathbf{c}_0 = 0$，并得到矩阵问题

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & m_2^0 \end{pmatrix}\mathbf{c}_1 = -\lambda_1\begin{pmatrix} \partial_\lambda m_1^0 & 0 \\ 0 & \partial_\lambda m_2^0 \end{pmatrix}\mathbf{c}_0 - \alpha_1\begin{pmatrix} \partial_{\alpha_c} m_1^0 & 0 \\ 0 & \partial_{\alpha_c} m_2^0 \end{pmatrix}\mathbf{c}_0 + 4\pi\mathcal{G}_{\lambda_0}\mathbf{c}_0\,, \tag{4.16}$$

其中我们将 $\lambda_0 = i\lambda_{0I1}$、$m_2^0 = m_2$（$\lambda_0$、$\alpha_c$）、$\partial_\lambda m_j^0 \equiv \partial_\lambda m_j$（$\lambda_0$、$\alpha_c$）以及$\partial_{\alpha_c} m_j^0 \equiv \partial_{\alpha_c} m_j$（$\lambda_0$、$\alpha_c$）分别记为，它们将在领先阶阈值 $\lambda_0 = i\lambda_{0I1}$ 和 $\alpha_c = \alpha_{1H}$处取值。（4.16）的可解性条件是，右端项与$\mathbf{c}_0^T$正交。由此我们得到

$$\lambda_1\partial_\lambda m_1^0 + \alpha_1\partial_{\alpha_c} m_1^0 = 4\pi R_{\lambda_0}\,, \qquad \mathbf{c}_1 = \frac{4\pi G_{\lambda_0}(\mathbf{x}_1,\mathbf{x}_2)}{m_2^0}\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}. \tag{4.17}$$

由于 $|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2| = 2$，（3.15）给出 $R_{\lambda_0} \equiv (4\pi)^{-1}\sqrt{(\sigma + i\lambda_{0I1})/D}$ 以及 $G_{\lambda_0} \equiv -(8\pi)^{-1}e^{-2\sqrt{(\sigma+i\lambda_{0I1})/D}}$。

接下来，我们通过回顾以下事实来计算 $\partial_\lambda m_1^0$ 和 $\partial_{\alpha_c} m_1^0$：如果一个方阵 A 可逆且光滑地依赖于参数 p，那么 $dA^{-1}/dp = -A^{-1}\,(dA/dp)\,A^{-1}$。将这一结果应用于 $A = \lambda I - J_1(\alpha_c)$，以及应用于 p（λ 或 α_c），我们得到

$$\partial_\lambda m_1^0 = -\frac{4\pi D d_{21}}{d_{11}}\mathbf{e}_1^T\,(\lambda_0 I - J_1(\alpha_{1H}))^{-2}\,\mathbf{e}_1\,, \tag{4.18a}$$

$$\partial_{\alpha_c} m_1^0 = \frac{4\pi D d_{21}}{d_{11}}\mathbf{e}_1^T\,(\lambda_0 I - J_1(\alpha_{1H}))^{-1}\,\frac{d\,J_1(\alpha_{1H})}{d\alpha_c}\,(\lambda_0 - J_1(\alpha_{1H}))^{-1}\,\mathbf{e}_1\,, \tag{4.18b}$$

其中 $\lambda_0 = i\lambda_{0I1}$。对（4.13）中的雅可比矩阵关于 $j = 1$求导，我们根据（4.18b）可知

$$\frac{d\,J_1(\alpha_{1H})}{d\alpha_c} \equiv \begin{pmatrix} -\frac{2\mu_c u_{11s}}{(\alpha_{1H} + u_{11s}^2)^2} & 1 \\ \frac{2\zeta_c\mu_c u_{11s}}{(\alpha_{1H} + u_{11s}^2)^2} & -\zeta_c \end{pmatrix}. \tag{4.19}$$

利用（4.13）计算 J_1，经过一些代数运算后，我们得到（4.18a）化简为

$$\partial_\lambda m_1^0 = -\frac{4\pi D d_{21}}{d_{11}} \left(\frac{\lambda_0^2 + 2\lambda_0 \det J_1 - \det J_1 \left(\mathrm{tr} J_1 + 1\right)}{\left(\lambda_0^2 - \lambda_0 \,\mathrm{tr} J_1 + \det J_1\right)^2} \right) . \tag{4.20}$$

B将（4.20）代入 $\lambda_0 = i\lambda_{01H}$，并使用（4.15），我们发现（4.20）可简化为

$$\partial_\lambda m_1^0 = \frac{8\pi D d_{21}}{d_{11}\kappa_1^2} \left(-1 + \frac{i\lambda_{0I1}}{1+\kappa_1} \right)^{-1} . \tag{4.21}$$

类似地，通过使用（4.19）进行冗长但直接的计算，我们发现（4.18b）可简化为

$$\partial_{\alpha_c} m_1^0 = -\frac{4\pi D d_{21}}{d_{11}} \left(\frac{2\mu_c u_{11s}}{\left(\alpha_{1H} + u_{11s}^2\right)^2} \right) \left(\frac{\lambda_0^2 + 2\lambda_0 \det J_1}{\left(\lambda_0^2 - \lambda_0 \,\mathrm{tr} J_1 + \det J_1\right)^2} \right) . \tag{4.22}$$

我们首先证明，若在（ $\alpha_1 = 0$ ）中令4.17，则 $\mathrm{Re}(\lambda_1) < 0$。当 $\alpha_1 = 0$ 时，由（4.17）和（4.21）可得

$$\lambda_1 = \frac{d_{11}\kappa_1^2}{2Dd_{21}} R_{\lambda_0} \left(-1 + i\frac{\lambda_{0I1}}{1+\kappa_1} \right) . \tag{4.23}$$

由于 $R_{\lambda_0} \equiv (4\pi)^{-1}\sqrt{(\sigma + i\lambda_{0I1})/D}$是主值分支，且 $\lambda_{0I1} > 0$，因此 $\mathrm{Re}\,(R_{\lambda_0}) > 0$且 $\mathrm{Im}\,(R_{\lambda_0}) > 0$。我们很容易得出 $\mathrm{Re}(\lambda_1) < 0$。由此，我们证明了在$\alpha_c = \alpha_{1H}$处，GCEP (4.11) 中的 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 项会将与首阶GCEP相关联的纯共轭特征值对推入稳定左半平面 $\mathrm{Re}(\lambda) < 0$。

这表明我们必须将 α_c 降低至 α_{1H} 以下，才能得到 GCEP（4.11）的 HB阈值。为计算这一偏移量，我们在（4.17）中令 λ_1的实部为 $= 0$ ，从而得到

$$\alpha_1 = 4\pi \frac{\mathrm{Re}\left[R_{\lambda_0}/\partial_\lambda m_1^0\right]}{\mathrm{Re}\left[\partial_{\alpha_c} m_1^0/\partial_\lambda m_1^0\right]} . \tag{4.24}$$

将（4.15）、（4.20）、（4.22）以及 $R_{\lambda_0} \equiv (4\pi)^{-1}\sqrt{(\sigma + i\lambda_{0I1})/D}$ 代入（4.24），可得到 α_1 的显式表达式：

$$\alpha_1 = \frac{\left(\alpha_{1H} + u_{11s}^2\right)^2 d_{11}\kappa_1^2}{8\pi D^{3/2} d_{21}\mu_c u_{11s}} \left(\frac{1+\kappa_1 + \det J_1}{1+\kappa_1 + 2\det J_1} \right) \mathrm{Re}\left[\sqrt{\sigma + i\lambda_{0I1}} \left(-1 + i\frac{\lambda_{0I1}}{1+\kappa_1} \right) \right] . \tag{4.25}$$

由此可得 $\alpha_1 < 0$ ，正如预期。我们得出结论：为了获得 $\epsilon > 0$GCEP（4.11）的 HB阈值，必须将 α_c 降低一个 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 的量，使其低于领先阶阈值 α_{1H}。此外，在 HB 点 $\alpha_c \sim \alpha_{1H} + \varepsilon\alpha_1$，关于特征向量扰动的结果（4.17）表明，$\mathbf{c}_1$ 在细胞2中具有非零分量。由（3.20b）可知，这意味着细胞2将在稳态附近产生小振幅振荡，而该振荡由与细胞1相关的 Hopf分岔触发。

在图 4 中，我们绘制了 α_1 与 D 的关系，其中参数值取图 3图注中的值，针对双细胞构型中的细胞1。由图可见，$\alpha_1 < 0$ 但随着 D 增加，它会单调增大并趋于零。这意味着，对于给定的细胞半径 ε，主阶 HB 阈值 α_{1H} 将随着 D 的增加，为受扰动 HB 阈值提供越来越准确的预测。

4.2. 相同细胞及其 $\mathcal{G}_\lambda$ 具有恒定行和。现在我们考虑 N 个细胞，它们具有相同的渗透性和反应动力学参数，且 $j \in \{1, \ldots, N\}$，标记为

$$d_{1c} = d_j\,, \quad d_{2c} = d_{2j}\,, \quad \mu_c = \mu_j\,, \quad \zeta_c = \zeta_j\,, \quad \alpha_c = \alpha_j\,, \quad \kappa_c = \kappa_j\,, \tag{4.26}$$

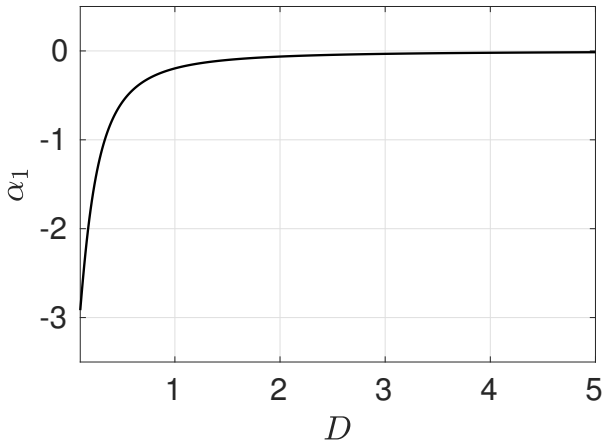


图4：相关 关系 α_1，见 (4 .25)，与 D 两细胞构型中细胞1的HB阈值
图中的构型见图参数

其中 $\kappa_c \equiv 4\pi D d_{2c}/(d_{1c}+D)$。此外，我们假设细胞中心$\mathbf{x}_1,\dots,\mathbf{x}_N$满足复对称格林矩阵 $\mathcal{G}_\lambda$ 具有恒定行和。对于任何双细胞构型、以五种柏拉图立体的顶点为中心的细胞、沿球壳上恒纬度线等间距排列的细胞，以及其他一些排列，都会产生这种矩阵结构。这类矩阵中的一部分具有循环结构。图5(a)展示了细胞以二十面体空间排列并以单位球为中心的示意图。下文第5(b)节将分析在该排列中添加一个以原点为中心的起搏细胞（见图4.3）。

当 $\mathcal{G}_\lambda$ 具有恒定行和时，它的特征子空间为

$$\mathcal{G}_\lambda \mathbf{e} = \gamma_N(\lambda)\mathbf{e}\,, \qquad \mathcal{G}_\lambda \mathbf{q}_j = \gamma_j(\lambda)\mathbf{q}_j\,, \qquad j\in\{1,\dots,N-1\}\,, \tag{4.27a}$$

wh其中 $\mathbf{e}=(1,..,1)^T$，其中 T 表示转置。我们有如下正交关系 s

$$\mathbf{e}^T\mathbf{q}_j = 0\,, \quad j\in\{1,\dots,N-1\}\,; \qquad \mathbf{q}_k^T\mathbf{q}_j = 0\,, \quad j\neq k\,, \quad j,k\in\{1,\dots,N-1\}\,. \tag{4.27b}$$

我们将特征向量 $\mathbf{e}$ 称为同步模态，其对应的特征值 $\gamma_N = \gamma_N(\lambda)$为

$$\gamma_N = R_\lambda + \sum_{m=1}^{N-1} (\mathcal{G}_\lambda)_{1,1+m}\,. \tag{4.28}$$

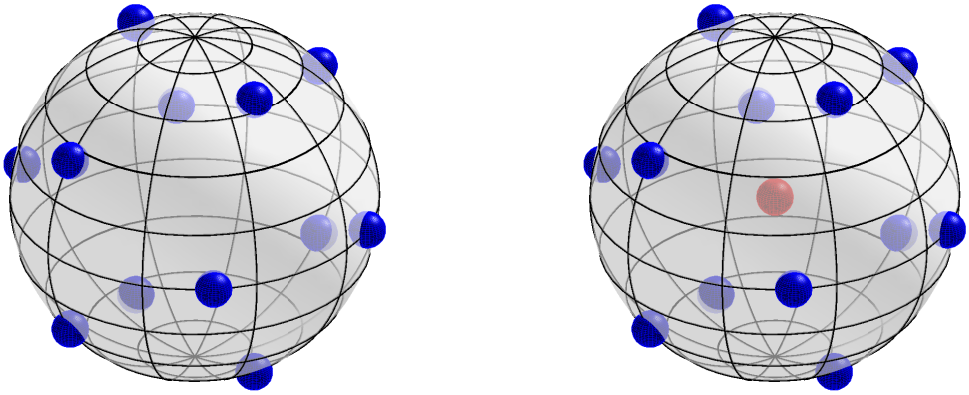
我们将 $j\in\{1,\dots,N-1\}$ 对应的特征向量 $\mathbf{q}^j$称为异步模态。由于 $\mathcal{G}_\lambda$是复对称的，这些模态通常具有较高的重数。

由于 $\mathcal{G}_0\mathbf{e} = \gamma_{N0}\mathbf{e}$，其中 $\gamma_{N0} = \gamma_N(0)$，每个细胞的细胞内稳态都相同。更具体地说，稳态问题（4.2）的解为

$$\mathbf{u}_{1s} = u_{c1}\mathbf{e}\,, \quad \text{where} \quad u_{c1} \equiv \mu_c\left(1+\kappa_c+\frac{\varepsilon d_{1c}}{D d_{2c}}\kappa_c^2\gamma_{N0}\right)^{-1}\,. \tag{4.29}$$

通过对该稳态进行线性化，我们将分析与 GCEP（3.26）相关的稳定性阈值，其中反应动力学参数 α_c 被选为主要分岔参数。由（4.29）可观察到，该稳态 u_{c1} 与 α_c无关。对于相同细胞，我们将 GCEP（3.26）写为

$$(m_c I - 4\pi\varepsilon\mathcal{G}_\lambda)\,\mathbf{c} = \mathbf{0}\,, \quad m_c = m_c(\lambda,\alpha_c) \equiv 1 + \frac{D}{d_{1c}} + \frac{4\pi D d_{2c}}{d_{1c}}\mathbf{e}_1^T\left(\lambda I - J_c(\alpha_c)\right)^{-1}\mathbf{e}_1\,, \tag{4.30}$$



(*a*) 二十面体细胞构型 (*b*) 在中心添加一个细胞作为起搏器

图*5*：左：位于蓝色的相同信号传导细胞，其中心位于单位球面上的二十面体顶点。右：图示相同，但额外添加了一个位于原点中心的起搏器（红色细胞），它可以具有不同的渗透率和反应动力学参数。

其中，Sel'kov细胞内动力学的公共雅可比矩阵 $J_c(\alpha_c)$为

$$J_c(\alpha_c) \equiv \begin{pmatrix} -1+\frac{2\mu_c u_{c1}}{\alpha_c+u_{c1}^2} & \alpha_c+u_{c1}^2 \\ -\frac{2\zeta_c\mu_c u_{c1}}{\alpha_c+u_{c1}^2} & -\zeta_c(\alpha_c+u_{c1}^2) \end{pmatrix}. \tag{4.31}$$

我们将确定使稳态的线性化发生Hopf分岔的 α_c 临界值。

在最低阶近似下，令 $\varepsilon=0$ 在（4.30）中成立，对于相同细胞的情形，根据（4.6）中迹为零这一条件，我们得出 $m_c(\pm i\lambda_{0I},\ \alpha_{cH})=0$当

$$\alpha_{cH} \equiv -u_{c1}^2+\frac{1}{2\zeta_c}\left[-(1+\kappa_c)+\sqrt{(1+\kappa_c)^2+8\mu_c\zeta_c u_{c1}}\right]. \tag{4.32}$$

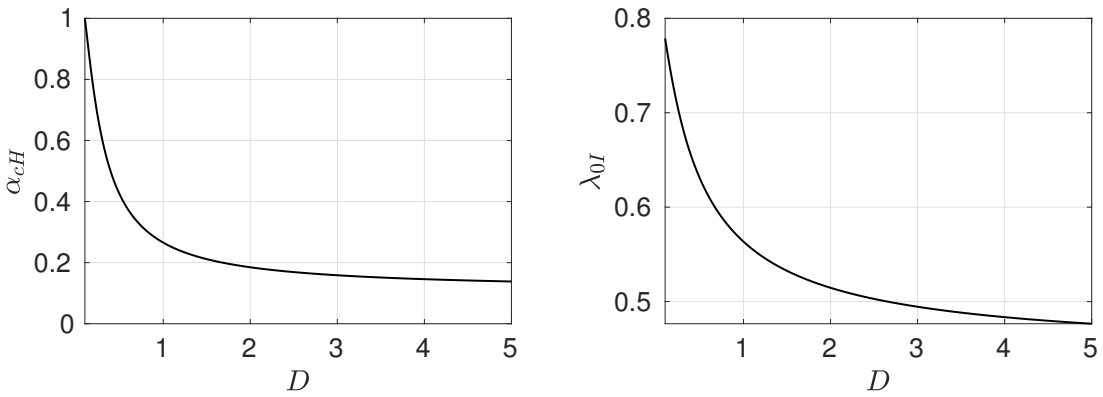
对于该 α_{cH} 值，极限GCEP的主特征值由一对位于纯虚轴上、在 $\lambda=\pm i\lambda_{0I}$ 处的 N 重退化共轭复特征值组成，在首阶阈值 $\alpha_c=\alpha_{cH}$ 处，其形式为

$$\lambda_{0I}=\sqrt{\zeta_c(1+\kappa_c)\det(J_c)},\quad \text{where}\quad \det(J_c)=\alpha_{cH}+u_{c1}^2,\quad \operatorname{tr}(J_c)=\kappa_c. \tag{4.33}$$

对于某个特定的参数集，在图6(a) 和图6(b) 中，我们分别绘制了 α_{cH} 和 λ_{0I} 关于 D 的图像，分别对应于（4.32）和（4.33），其中细胞位于二十面体的顶点处。首阶理论预测，当 $\alpha_c<\alpha_{cH}$时，稳态在线性意义下是不稳定的。

就细胞的空间构型而言，我们采用§3.2 中的矩阵摄动方法，分析由GCEP（4.30）中的 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 项所引起的摄动如何展开这一退化Hopf分岔阈值。我们的主要结果如下：

命题 4. 当 N 细胞排列成使复对称矩阵 $\mathcal{G}_\lambda$ 可对角化且具有恒定行和时，反应动力学参数 α_c 发生*HB*



(a) α_{cH} *(b)* λ_{0I}

图*6*：左：*HB*边界 α_{cH} 与 D 在 (4.32) 中二十面体构型（$N = 12$）下，单位球表面上相同细胞的分布。右：相应的*HB*特征值 λ_{0I} 与 D 在 (4.33)中给出。参数： $d_{1c} = 0.8$， $d_{2c} = 0.4$， $\sigma = 0.5$， $\varepsilon = 0.03$， $\mu_c = 2.0$ 以及 $\zeta_c = 0.15$。

时，对于采用*Sel'kov*细胞内动力学的细胞-体相模型稳态的线性化(4.1) ，其临界值为

$$\alpha_c = \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{1j} + \mathcal{O}(\varepsilon^2)\,, \quad j \in \{1,\dots,N\}\,, \tag{4.34}$$

其中 α_{cH} 见 (4.32)，并且

$$\alpha_{1j} = 4\pi \frac{\mathrm{Re}\left[\gamma_j(i\lambda_{0I})/\partial_\lambda m_c^0\right]}{\mathrm{Re}\left[\partial_{\alpha_c} m_c^0/\partial_\lambda m_c^0\right]}\,, \quad j \in \{1,\dots,N\}\,. \tag{4.35}$$

在 (4.35)中， $\gamma_j(\lambda)$ 对于 $j \in \{1,\dots,N\}$ 是 $\mathcal{G}_\lambda$ 的特征值（见 (4.27)），而 $\partial_\lambda m_c^0 \equiv \partial_\lambda m_c(\lambda,\ \alpha_c)$ 和 $\partial_{\alpha_c} m_c^0 \equiv \partial_{\alpha_c} m_c(\lambda,\ \alpha_c)$ 是偏导数，在领先阶阈值 $\lambda = \lambda_0 \equiv i\lambda_{0I}$和 $\alpha_c = \alpha_{cH}$处计算得到。扰动阈值由下式显式给出(4.36)

$$\alpha_{1j} = \frac{\left(\alpha_{cH} + u_{c1}^2\right)^2 d_{1c}\kappa_c^2}{2\mu_c u_{c1} d_{2c} D}\left(\frac{1+\kappa_c+\det J_c}{1+\kappa_c+2\det J_c}\right)\mathrm{Re}\left[\gamma_j(i\lambda_{0I})\left(-1+i\frac{\lambda_{0I}}{1+\kappa_c}\right)\right]\,, \quad j \in \{1,\dots,N\}\,,$$

其中 λ_{0I}，$\det(J_c)$ 和 u_{c1} 由 (4.33) 和 (4.29)给出。

证明。 令 $\mathbf{c} = \mathbf{q}^j$ 满足(4.30)，其中 $\mathbf{q}^j$ 是 $\mathcal{G}_\lambda$ 对应于特征值 $\gamma_j(\lambda)$ (见(4.27))。由此得到以下 N 标量问题

$$m_c(\lambda,\alpha_c) - 4\pi\varepsilon\gamma_j(\lambda) = 0\,, \qquad j \in \{1,\dots,N\}\,. \tag{4.37}$$

通过展开 $\alpha_c = \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{1j}$和 $\lambda = i\lambda_{0I} + \varepsilon\lambda_1$，其中 $m_c(i\lambda_{0I},\ \alpha_{cH}) = 0$，我们发现，在 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 处，

$$\lambda_1\partial_\lambda m_c^0 + \alpha_{1j}\partial_{\alpha_c} m_c^0 = 4\pi\gamma_j(i\lambda_{0I})\,, \quad j \in \{1,\dots,N\}\,. \tag{4.38}$$

求解 λ_1并对每个模态设 $\mathrm{Re}(\lambda_1) = 0$ 后，我们即可得到（4.35）。最后，为获得（4.36）中的显式结果，我们按照双细胞情形中的（4.18）–（4.22）进行处理，经过一些代数运算可得

$$\begin{aligned} \mathrm{Re}\left[\frac{\partial_{\alpha_c} m_c^0}{\partial_\lambda m_c^0}\right] &= \frac{\mu_c u_{c1}}{\left(\alpha_{cH}+u_{c1}^2\right)^2}\left(1+\frac{\det(J_c)}{1+\kappa_c+\det(J_c)}\right) > 0\,, \\ \partial_\lambda m_c^0 &= \frac{8\pi D d_{2c}}{d_{1c}\kappa_c^2}\left(-1+\frac{i\lambda_{0I}}{1+\kappa_c}\right)^{-1}\,. \end{aligned} \tag{4.39}$$

将（4.39）代入（4.35）后，我们得到（4.36）。 □

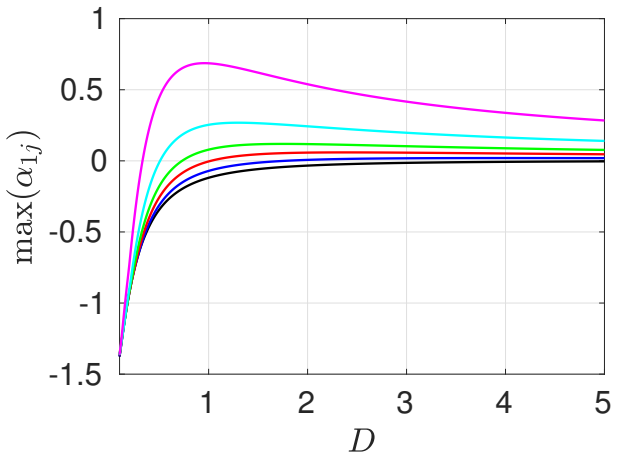


图7：由（4.40）和（4.36）得到的修正量 $max\,(\alpha_{1j})$ 随 D 的变化，其中 α_c 递减至低于 $\alpha_{cH}+\varepsilon max(\alpha_{1j})$ 时，对应第一个HB阈值。顶点位于单位球上的细胞构型为：$N=2$ 对跖（黑色曲线）、$N=4$ 四面体（深蓝色）、$N=6$ 八面体（红色）、$N=8$ 立方体形（绿色）、$N=12$ 二十面体（青色）、$N=20$ 十二面体（洋红色）。参数：$d_{1c}=0.8$、$d_{2c}=0.4$、$\sigma=0.5$、$\varepsilon=0.03$、$\mu_c=2.0$ $\zeta_c=0.15$ 以及。

为确定稳定性阈值的 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 修正量，我们简记

$$\max\left(\alpha_{1j}\right) \equiv \max_{j\in\{1,\dots,N\}} \alpha_{1j}\,. \tag{4.40}$$

我们得出结论，Hopf分岔首次发生于 α_c 降至阈值 $\alpha_{cH}+\varepsilon\max(\alpha_{1j})$以下时。通过对（4.36）进行数值计算以确定最大值，在图7 中我们绘制了$\max(\alpha_{1j})$与 D 的关系，所考虑的对象包括两个相同细胞，以及相同细胞位于五种柏拉图立体顶点处的所有构型。

对于图7中的参数集，以及这些细胞构型中的任意一种，我们的计算表明，该首次HB阈值出现在同相模态 $j=N$下，此时GCEP的相应特征向量为$\mathbf{c}=\mathbf{e}$。因此，当 α 从较大值逐渐减小时，稳态首先因同相HB而失稳，此时所有细胞的振荡同步。由于随着细胞数量增加，细胞间通信得到增强，正如预期的那样，我们从图7 中观察到，对于每个固定的 α，发生振荡的 D范围会随细胞数量增加而扩大。此外，对于五种柏拉图立体细胞构型中的每一种，$\max(\alpha_{1j})$ 都会在某个 D临界值处达到全局最大值；该临界值会随着细胞数量增加而减小（由于图 $N=2$ 和 $N=4$的纵坐标刻度，这一特征在图7中并不明显）。因此，我们得出结论：存在某个最优的体相扩散率值，使 α_c 的取值范围最大，在该范围内会发生细胞内振荡。

4.3. 起搏细胞的影响。接下来，我们考虑在$\mathbf{x}_{N+1}=\mathbf{0}$ 处添加一个以原点为中心的起搏细胞或信号细胞，对 §4.2 中所讨论的细胞构型的影响（见图 5(b)）。单位圆盘上柏拉图立体顶点处的细胞均设为具有相同的参数，记为

$$d_{1c}=d_{1j}\,,\quad d_{2c}=d_{2j}\,,\quad \alpha_c=\alpha_j\,,\quad \zeta_c=\zeta_j\,,\quad \mu_c=\mu_j\,, \tag{4.41}$$

对于 $j\in\{1,\dots,N\}$。起搏细胞的独特之处在于，它可以具有不同的内流和外流渗透率，并且反应动力学参数 α 也可能不同，因此我们将其标记为

$$d_{1p}=d_{1N+1}\,,\quad d_{2p}=d_{2N+1}\,,\quad \alpha_p=\alpha_{N+1}\,,\quad \zeta_c=\zeta_{N+1}\,,\quad \mu_c=\mu_{N+1}\,. \tag{4.42}$$

对于此配置，在由 (4.2) 和 (3.26) 给出的稳态和 GCEP问题中，$(N+\tilde{1})\times(N+1)$ 带量纲的格林矩阵（标记为 $\mathcal{G}_\lambda$）可写成分块矩阵形式：

$$\tilde{\mathcal{G}}_\lambda = \left(\begin{array}{c|c} \mathcal{G}_\lambda & a_\lambda \mathbf{e} \\ \hline a_\lambda \mathbf{e}^T & R_\lambda \end{array}\right), \quad \text{where} \quad a_\lambda \equiv G_\lambda(\mathbf{x}_j, \mathbf{x}_{N+1}) = -\frac{1}{4\pi} e^{-\sqrt{(\sigma+\lambda)/D}}, \quad R_\lambda = \frac{1}{4\pi}\sqrt{\frac{\sigma+\lambda}{D}}. \tag{4.43}$$

这里，$\mathbf{e} = (1, \ldots, 1)^{\mathrm{T}} \in \mathbb{R}^N$，$\mathcal{G}_\lambda$ 是与球形环上的细胞间相互作用相关的 $N \times N$常行和格林矩阵，并且我们对 $j \in \{1, \ldots, N\}$使用了 $|\mathbf{x}j - \mathbf{x}_{N+1}| = 1$。

接下来，满足$\mathbf{u}_{1s}$ 维$(N+1)\times(N+1)$ 线性方程组（4.2）的稳态细胞内物种具有如下形式

$$\mathbf{u}_{1s} = \begin{pmatrix} u_{c1}\mathbf{e} \\ u_{p1} \end{pmatrix}, \qquad \text{where} \qquad \left(I + \mathcal{K} + \frac{\varepsilon}{D}\mathcal{P}\mathcal{K}\tilde{\mathcal{G}}_0\mathcal{K}\right)\mathbf{u}_{1s} = \mu_c \begin{pmatrix} \mathbf{e} \\ 1 \end{pmatrix}. \tag{4.44a}$$

在（4.44a）中，对角矩阵 $\mathcal{K}$ 和 $\mathcal{P}$ 定义为

$$\mathcal{P} \equiv \operatorname{diag}\left(\frac{d_{1c}}{d_{2c}}, \ldots, \frac{d_{1c}}{d_{2c}}, \frac{d_{1p}}{d_{2p}}\right), \qquad \mathcal{K} \equiv \operatorname{diag}\left(\kappa_c, \ldots, \kappa_c, \kappa_p\right), \tag{4.44b}$$

其中 $\kappa_c = 4\pi D d_{2c}/\left(d_{1c}+D\right)$ 以及 $\kappa_p = 4\pi D d_{2p}/(d_{1p}+D)$。利用分块形式（4.43），我们得出，在（ u_{c1} 和 u_{p1} （4.44a）中满足 2×2 线性方程组

$$\begin{pmatrix} 1+\kappa_c + \frac{\varepsilon d_{1c}}{D d_{2c}}\kappa_c^2\gamma_{N0} & \frac{\varepsilon d_{1c}}{D d_{2c}} a_0 \kappa_c \kappa_p \\ \frac{\varepsilon d_{1p}}{D d_{2p}} N a_0 \kappa_p \kappa_c & 1+\kappa_p + \frac{\varepsilon d_{1p}}{D d_{2p}}\kappa_p^2 R_0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_{c1} \\ u_{p1} \end{pmatrix} = \mu_c \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}. \tag{4.45}$$

这里 γ_{N0} 是同步模态的特征值，即 $\mathcal{G}_0\mathbf{e} = \gamma_{N0}\mathbf{e}$，而 $a_0 = -(4\pi)^{-1}e^{-\sqrt{\sigma/D}}$和 $R_0 = (4\pi)^{-1}\sqrt{\sigma/D}$ 分别来自式（4.43）和式（3.15）。

对于此细胞配置，式（3.17b）中的 GCEP 为

$$\left(\mathcal{M}_0(\lambda) - 4\pi\varepsilon\tilde{\mathcal{G}}_\lambda\right)\mathbf{c} = \mathbf{0}, \quad \text{with} \quad \mathcal{M}_0(\lambda) = \operatorname{diag}\left(m_c, \ldots, m_c, m_p\right), \tag{4.46}$$

其中 $\mathcal{G}_\lambda$ 由式（4.43）给出，并且

$$\begin{aligned} m_c &= m_c(\lambda, \alpha_c) \equiv 1 + \frac{D}{d_{1c}} + \frac{4\pi D d_{2c}}{d_{1c}}\mathbf{e}_1^T(\lambda I - J_c(\alpha_c))^{-1}\mathbf{e}_1, \\ m_p &= m_p(\lambda, \alpha_p) \equiv 1 + \frac{D}{d_{1p}} + \frac{4\pi D d_{2p}}{d_{1p}}\mathbf{e}_1^T(\lambda I - J_p(\alpha_p))^{-1}\mathbf{e}_1. \end{aligned} \tag{4.47a}$$

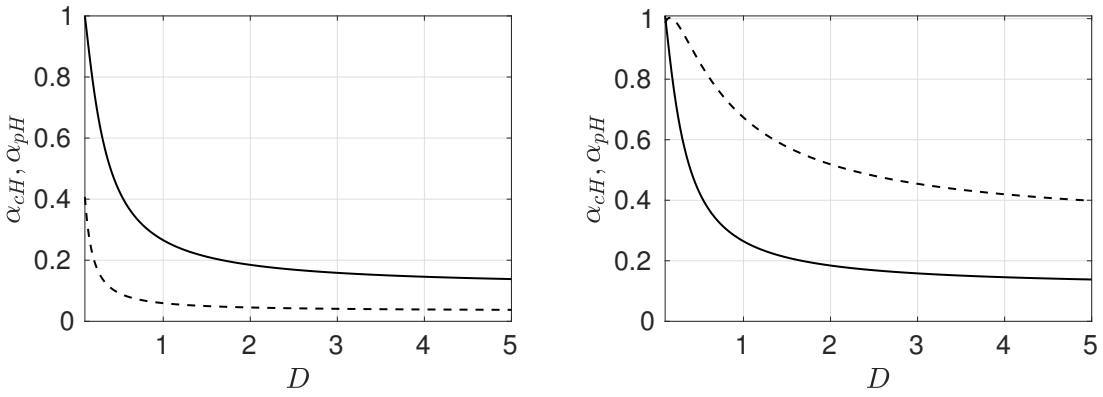
环上细胞的公共雅可比矩阵 J_c 见式（4.31），其中 u_{c1} 满足式（4.45），而在 u_{p1} 处对起搏细胞求值的雅可比矩阵 J_p 为

$$J_p(\alpha_p) \equiv \begin{pmatrix} -1 + \frac{2\mu_c u_{p1}}{\alpha_p + u_{p1}^2} & \alpha_p + u_{p1}^2 \\ -\frac{2\zeta_c \mu_c u_{p1}}{\alpha_p + u_{p1}^2} & -\zeta_c(\alpha_p + u_{p1}^2) \end{pmatrix}. \tag{4.47b}$$

在 ε的领先阶下，Hopf分岔有两个可能的阈值。对于情形 I，主导HB阈值对应于环形细胞，并在 $\alpha_c = \alpha_{cH}$ 时出现，其中 $m_c(\pm i\lambda_{0I}, \alpha_{cH}) = 0$，而 α_{cH} 由式（4.32）给出。当所有根 λ 至 $m_p(\lambda, \alpha_p) = 0$ 均满足 $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$ 时，该 HB 决定稳定性阈值。另一方面，在情形 II 中，领先阶主导 HB 阈值出现在起搏细胞处，即 $\alpha_p = \alpha_{pH}$，其中 $m_p(\pm i\lambda_{0I}, \alpha_{pH}) = 0$，且 α_{pH}为

$$\alpha_{pH} \equiv -u_{p1}^2 + \frac{1}{2\zeta_c}\left[-(1+\kappa_p) + \sqrt{(1+\kappa_p)^2 + 8\mu_c\zeta_c u_{p1}}\right]. \tag{4.48}$$

由起搏细胞产生的这一HB决定稳定性阈值，前提是所有根 λ 至$m_c(\lambda、\ \alpha_c)\ =0$ 对于普通环形细胞均位于$\mathrm{Re}(\lambda)\ <0$内。对于对应于情形 I 或 II 的两组特定参数，在图8中，我们绘制了两个领先阶阈值 α_{cH} 和 α_{pH}相对于 D 的曲线，所考虑的是一个带有额外中心细胞的二十面体细胞排列。当$d_{1p} > d_{1c}$ 且 $d_{2p} < d_{2c}$ 时，情形 II 出现，因此起搏器的外流通透性小于环形细胞，而其内流通透性大于环形细胞。



(a) 情形 I：$\alpha_{cH} > \alpha_{pH}$　　*(b)* 情形 II：$\alpha_{pH} > \alpha_{cH}$

图 *8*：由环形细胞组成的二十面体排列，中心额外设置一个起搏细胞。左：对于情形 I，具有参数 $d_{1c} = 0.8$、$d_{2c} = 0.4$ 的环形细胞以及具有参数 $d_{1p} = 0.4$ 和 $d_{2p} = 0.8$ 的起搏细胞，*HB*阈值 α_{cH}（实线）和 α_{pH}（虚线）随 D 的变化关系。*HB*阈值由环形细胞决定。右：情形 II 下的相同图示，其中环形细胞的参数为 $d_{1c} = 0.8$、$d_{2c} = 0.4$，起搏细胞的参数为 $d_{1p} = 1.2$ 和 $d_{2p} = 0.2$。此时 *HB*阈值由起搏细胞决定。其他参数：$\sigma = 0.5$、$\varepsilon = 0.03$、$\mu_c = 2.0$ 和 $\zeta_c = 0.15$。

对于带有起搏器的细胞构型，由于分块矩阵（$\mathbf{c}j$ 4.46）对于任意 $\varepsilon > 0$仅有两种类型的特征向量，因此我们可以轻松确定情形 I 或情形 II 下受扰动的 Hopf 分岔阈值，并定性讨论主导 Hopf 分岔阈值起始附近可能出现的振荡模态。

首先，环上存在异步模态，其中起搏细胞处于非活跃或静息状态，此时$\mathbf{c}j\ =(\mathbf{q}j,\ 0)^T$对于 $j\ \in\ \{1,\dots,N-1\}$ 成立，其中$\mathbf{q}j$由（4.27）定义，并满足$\mathbf{q}_j^T\mathbf{e}\ =0$对于$j \in \{1,\dots,N-1\}$成立。对于这些模态，我们很容易发现 λ 满足

$$m_c(\alpha_c,\lambda) - 4\pi\varepsilon\gamma_j(\lambda) = 0\,,\quad j \in \{1,\dots,N-1\}\,, \tag{4.49}$$

其中 $\gamma_j(\lambda)$ 是（ $\mathcal{G}_\lambda$ 4.27）中给出的特征值 $\mathcal{G}_\lambda$ 。因此，对于由此 Hopf 分岔阈值决定不稳定性阈值的情形 I，命题 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 中这些异步模态的 α_c 偏移由命题4给出，但现在只在 $j \in \{1,\dots,N-1\}$上求最大值，因此我们定义

$$\alpha_{1\mathrm{async}} \equiv \max_{j\in\{1,\dots,N-1\}} \alpha_{1j}\,. \tag{4.50}$$

此外，在使用（4.36）求解 α_{1j}时，稳态 u_{c1} 现在是方程（4.45）的解，该方程由于起搏细胞而发生了 $\mathcal{O}$（ε）修正。

接下来，我们考虑环形细胞的同步模态，其对应的特征向量形式为$\mathbf{c}\ =(\mathbf{e}\ \beta)^T$，其中 β需要求出。由（4.46），我们使用 $\mathbf{e}^T\mathbf{e}\ =N$和 $\mathcal{G}_\lambda\mathbf{e}\ =\gamma_N\mathbf{e}$，其中 $\gamma_N = \gamma_N(\lambda)$ 见（4.28），从而得到

$$\begin{pmatrix} m_c\mathbf{e} \\ m_p\beta \end{pmatrix} = 4\pi\varepsilon \begin{pmatrix} \mathcal{G}_\lambda\mathbf{e} + \beta a_\lambda\mathbf{e} \\ a_\lambda\mathbf{e}^T\mathbf{e} + R_\lambda\beta \end{pmatrix} = 4\pi\varepsilon \begin{pmatrix} (\gamma_N + \beta a_\lambda)\mathbf{e} \\ a_\lambda N + R_\lambda\beta \end{pmatrix},$$

这可以写成 2×2 齐次矩阵问题

$$\mathcal{A}\begin{pmatrix}1\\ \beta\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}0\\ 0\end{pmatrix}\qquad\text{where}\qquad\mathcal{A}\equiv\begin{pmatrix}m_c-4\pi\varepsilon\gamma_N & -4\pi\varepsilon a_\lambda\\ -4\pi\varepsilon a_\lambda N & m_p-4\pi\varepsilon R_\lambda\end{pmatrix}. \tag{4.51}$$

这个问题 有非平凡解，当且仅当 $\det\mathcal{A}=0$，这意味着 λ 必须满足 $\mathcal{N}(\lambda)=0$，其中

$$\mathcal{N}(\lambda)\equiv m_c m_p-4\pi\varepsilon\left(\gamma_N m_p+R_\lambda m_c\right)+16\pi^2\varepsilon^2\left(\gamma_N R_\lambda-a_\lambda^2 N\right), \tag{4.52}$$

其中 $m_c=m_c(\lambda,\ \alpha_c)$ 和 $m_p=m_p(\lambda,\ \alpha_p)$ 如（4.47a）中所定义。在 $\mathcal{N}(\lambda)=0$的一个根处，我们得到β（4.51）中的表达式可写成两种等价形式

$$\beta=\frac{m_c}{4\pi\varepsilon a_\lambda}-\frac{\gamma_N}{a_\lambda}\qquad\text{or}\qquad\beta=\frac{4\pi\varepsilon a_\lambda N}{m_p-4\pi\varepsilon R_\lambda}. \tag{4.53}$$

现在，我们针对两种不同情形分析该同步模态 $\mathbf{c}=(\mathbf{e}\ \beta)^T$ 的 Hopf分岔。在情形 I 中，环形细胞对应的 Hopf分岔确定了不稳定性阈值，因此 $m_c(i\lambda_{0I},\alpha_{cH})=0$。我们展开 $\lambda=i\lambda_{0I}+\varepsilon\lambda_1+\ldots$和 $\alpha_c=\alpha_{cH}+\varepsilon\alpha_{1\text{sync}}+\ldots$。将此展开代入 (4.52) 中的$\mathcal{N}(\lambda)=0$，并收集 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 的项后，令 $\text{Re}(\lambda_1)=0$，得到

$$\alpha_{1\text{sync}}=4\pi\frac{\text{Re}\left[\gamma_N(i\lambda_{0I})/\partial_\lambda m_c^0\right]}{\text{Re}\left[\partial_{\alpha_c}m_c^0/\partial_\lambda m_c^0\right]},\quad\mathbf{c}=\begin{pmatrix}\mathbf{e}\\ \beta\end{pmatrix},\quad\beta=4\pi\varepsilon N\left|\frac{a_{\lambda_0}}{m_p^0}\right|e^{i\text{Arg}\left(a_{\lambda_0}/m_p^0\right)}+\mathcal{O}(\varepsilon), \tag{4.54}$$

其中 $m_p^0\equiv m_p(i\lambda_{I0},\alpha_p)$ 和 $a_{\lambda_0}\equiv a_\lambda(i\lambda_{I0})$。在 $\alpha_{1\text{sync}}$ 在（4.54）中的表达式里，各项可利用（4.39）求得，从而得到

$$\alpha_{1\text{sync}}=\frac{\left(\alpha_{cH}+u_{c1}^2\right)^2 d_{1c}\kappa_c^2}{2\mu_c u_{c1}d_{2c}D}\left(\frac{1+\kappa_c+\det J_c}{1+\kappa_c+2\det J_c}\right)\text{Re}\left[\gamma_N(i\lambda_{0I})\left(-1+i\frac{\lambda_{0I}}{1+\kappa_c}\right)\right], \tag{4.55}$$

其中 λ_{0I} 和 $\det(J_c)$ 在（4.33）中以方程（ u_{c1} 的解为基础给出，4.45）。由于 $\beta=\mathcal{O}(\varepsilon)$ 在（4.54）中，我们得出结论：与环形细胞相关的同步模态发生 Hopf分岔，能够触发起搏细胞的小振幅振荡。根据特征向量 $\mathbf{c}=(\mathbf{e}\ \beta)^T$，由（3.20a）刻画的 Hopf分岔点处，相同环形细胞附近与起搏细胞附近信号梯度之间的相位差由 $\text{Arg}\left(a_{\lambda_0}/m_p^0\right)$确定。

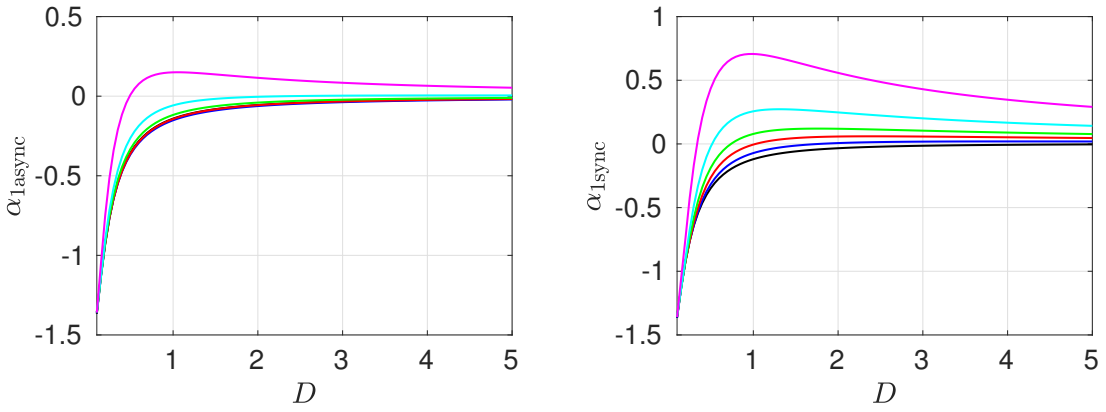
在图 9(a) 和图9(b) 中，我们针对文中六种细胞构型，绘出了（4.50）和（4.55）中定义的 $\alpha_{1\text{async}}$ 和 $\alpha_{1\text{sync}}$ 随 D的变化曲线；所用参数为情形 I 参数，见图 8(a) 的图注。从图 9(a) 可以看出，当 D 较小时，对于所有细胞构型都有 $\alpha_{1\text{async}}<0$。因此，当D 较小时，发生异步失稳的 α_c 范围比首阶理论预测的 $\mathcal{O}$（ε）小。比较图 9(a) 和图9(b)，从中可以观察到 $\alpha_{1\text{sync}}>\alpha_{1\text{async}}$，据此我们预测，随着 α_c 减小，同步模态 $\mathbf{c}=(\mathbf{e}\ \beta)^T$ 首先会发生振荡不稳定性而失稳。正如预期的那样，在六种细胞构型中，图9(b) 显示，拥有最多细胞的十二面体构型具有最大的 α 范围，在此范围内环形细胞会同步振荡。

或者，对于 HB 不稳定阈值由起搏细胞设定的情形 II，即$m_p(i\lambda_{0I},\ \alpha_{pH})=0$，我们将 $\lambda=i\lambda_{0I}+\varepsilon\lambda_1+\ldots$ 和 $\alpha_p=\alpha_{pH}+\varepsilon\alpha_{p1}+\ldots$在 $\mathcal{N}(\lambda)=0$中展开，如（4.52）所示，并设 $\text{Re}(\lambda_1)=0$。在 $\mathcal{O}(\varepsilon)$处，我们计算得到

$$\alpha_{p1}=4\pi\frac{\text{Re}\left[R_{\lambda_0}/\partial_\lambda m_p^0\right]}{\text{Re}\left[\partial_{\alpha_p}m_p^0/\partial_\lambda m_p^0\right]},\quad\mathbf{c}=\begin{pmatrix}\mathbf{e}\\ \beta\end{pmatrix},\quad\beta=\frac{1}{4\pi\varepsilon}\left|\frac{m_c^0}{a_{\lambda_0}}\right|e^{i\text{Arg}\left(m_c^0/a_{\lambda_0}\right)}+\mathcal{O}(1), \tag{4.56}$$

其中 $m_c^0\equiv m_c(i\lambda_{I0},\alpha_c)$ 以及 $R_{\lambda_0}\equiv(4\pi)^{-1}\sqrt{(\sigma+i\lambda_{0I})/D}$。类比于 (4.39)，我们在主阶 HB 阈值处有

$$\begin{aligned}\text{Re}\left[\frac{\partial_{\alpha_p}m_p^0}{\partial_\lambda m_p^0}\right]&=\frac{\mu_c u_{p1}}{\left(\alpha_{pH}+u_{p1}^2\right)^2}\left(1+\frac{\det J_p}{1+\kappa_p+\det J_p}\right)>0,\\ \partial_\lambda m_p^0&=\frac{8\pi D d_{2p}}{d_{1p}\kappa_p^2}\left(-1+\frac{i\lambda_{0I}}{1+\kappa_p}\right)^{-1},\end{aligned} \tag{4.57}$$



(a) 情形 I: $\mathbf{c} = (\mathbf{q}j, 0)^T$ *(异步)*　　*(b)* 情形 I: $\mathbf{c} = (\mathbf{e}\ \beta)^T$

图 *9*：情形 I 中主阶 *HB* 阈值 α_{cH} 的 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 修正，参数如图 *8(a)* 所示，针对六种不同的细胞构型。左：异步模态 $\boldsymbol{c} = (\boldsymbol{q}_j, 0)^T$对应的 *(4.50)* 中的 $\alpha_{1\text{async}}$随 D的变化，其中 $\boldsymbol{q}_j^T\boldsymbol{e} = 0$，适用于 $j \in \{1, \ldots, N-1\}$。右：同步模态 $\boldsymbol{c} = (\boldsymbol{e}\ \beta)^T$ 对应的 *(4.55)* 中的 $\alpha_{1\text{sync}}$随 D的变化。六种细胞构型分别为： $N = 2$ 对跖（黑色曲线）、 $N = 4$ 四面体（蓝色）、 $N = 6$ 八面体（红色）、 $N = 8$ 立方体形（绿色）、 $N = 12$ 二十面体（青色）和 $N = 20$ 十二面体（洋红色）。由于$\alpha_{1\text{sync}} > \alpha_{1\text{async}}$，当 α_c 减小时，首先经由 *Hopf*分岔产生细胞内振荡的是同步模态。

其中 $\lambda_{0I} = \sqrt{\zeta_c(1+\kappa_p)}$行列式$J_p$ 以及 行列式$(J_p) = \alpha_{pH} + u_{p1}^2$。这里 u_{p1} 是方程 (4.45) 的解，而 α_{pH} 在 (4.48) 中给出。最后，将 (4.57) 代入 (4.56)，我们得到显式的受扰阈值

$$\alpha_{p1} = \frac{\left(\alpha_{pH} + u_{p1}^2\right)^2 d_{1p}\kappa_p^2}{8\pi D^{3/2} d_{2p}\mu_c u_{p1}} \left(\frac{1+\kappa_p+\det J_p}{1+\kappa_p+2\det J_p}\right) \mathrm{Re}\left[\sqrt{\sigma + i\lambda_{0I}}\left(-1 + i\frac{\lambda_{0I}}{1+\kappa_p}\right)\right] < 0\,. \tag{4.58}$$

鉴于 $\alpha_{p1} < 0$，对于由起搏细胞设定HB阈值的情形 II，我们得出结论：发生振荡的 α 范围小于首阶理论的预测。

鉴于 $|\beta| = \mathcal{O}(\varepsilon^{-1})$ 在（4.56）中可知，起始时环形细胞中的同步振荡由起搏细胞的Hopf分岔触发，其振幅与起搏细胞相比要小得多。在图 10 中，我们绘出了 α_{p1} 对于与图 8(b)对应的情形 II 参数下的六种细胞构型。由该图可见，受扰阈值 α_{p1}仅非常微弱地依赖于环形细胞的空间构型。这种对环形细胞排列的微弱依赖性源于 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 对 γ_{N0} 在确定 u_{p1} （4.45）中的影响。

我们对情形 II 的分析所得出的关键定性结论是：单个起搏细胞中的Hopf分岔可以在整个环形细胞集合中启动小振幅的同步细胞内振荡；否则，在没有起搏器的情况下，这些细胞将处于环境状态。

5. 积分微分系统的时间推进格式。在本节和附录D中，我们推导了一种数值时间推进格式，以高效求解渐近积分微分系统（2.17）。在 §6中，我们将该格式应用于 Sel'kov动力学（4.1），以确认 §4中的 Hopf 分岔阈值。

对于 $t > 0$，我们首先将积分核 $g(t)$ 和 $G(a_{jk}, t)$ 分别定义于 (2.16) 和 (2.13) 中，并在由以下条件定义的竖直布 romwich 积分路径上，在拉普拉斯变换空间中表示为 $\Gamma_B \equiv$

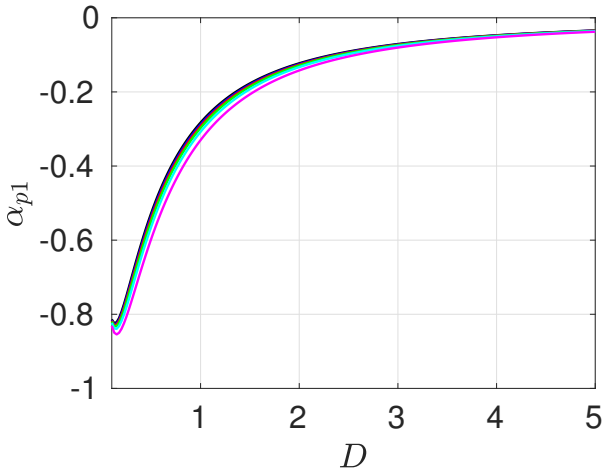


图 *10*：对于情形 *II*，参数取自图 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 时的修正量 α_{p1} 对主阶 *HB* 阈值 α_{pH} 的修正，适用于图 *8(b)*图注中所述的六种不同细胞构型，见图 *9*。对应的 *GCEP* 特征向量为 $\mathbf{c} = (\mathbf{e}\ \beta)^T$，其中 $\beta = \mathcal{O}(\varepsilon^{-1})$环形细胞的空间构型对扰动后的阈值影响极小。

$\{s\,|\mathrm{Re}(s) = b > 0\}$ 时

$$g(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\Gamma_B} \hat{g}(s)e^{st}\,ds\,, \qquad G(a_{jk},t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\Gamma_B} \hat{G}(a_{jk},s)e^{st}\,ds\,,$$

其中，拉普拉斯变换由下式给出（见（2.16）和（2.13））

$$\hat{g}(s) \equiv \mathcal{L}[g](s) = \frac{\sqrt{s+\sigma}}{s}, \qquad \hat{G}(a_{jk},s) \equiv \mathcal{L}[G(a_{jk},\cdot)](s) = \frac{e^{-a_{jk}\sqrt{s+\sigma}}}{4\pi D^{\frac{3}{2}} a_{jk}}\,,$$

其中 $a_{jk} \equiv |\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_k|/\sqrt{D}$。由于 $\hat{}g(s)$ 和 $\hat{}G(a_{jk},s)$ 的唯一奇点是在负实轴的一段区间上的支割线，且当 $\mathrm{Re}(s) < 0$ 时，$|\hat{}g(s)|$ 和 $|\hat{}G(a_{jk},s)|$ 衰减得足够快，因此我们按照 [21]（另见 [2], [3]）的方法，将布 romwich 积分路径Γ_B 变形为轮廓 Γ，如图 11 所示，随后对积分进行离散化。该轮廓 Γ始于第三象限的 $\mathrm{Re}(s) \to -\infty$，与正实轴相交，然后返回第二象限的 $\mathrm{Re}(s) \to -\infty$。

更准确地说，Γ 选为参数化的双曲线形曲线

$$\Gamma \equiv \{\chi P(x)\,,\ x \in \mathbb{R}\}\,, \quad \text{where} \quad P(x) \equiv 1 - \sin(\alpha + i\,x)\,, \tag{5.1}$$

其中 $0 < \alpha < \pi/2$、$\chi > 0$，使得 $P(0) > 0$。沿着 Γ 的离散化点 $\{s_\ell\}$ 选为$s_\ell = \chi P(x_\ell)$，其中 $x_\ell = \ell h$ 对于 $|\ell| \le n$，从而

$$g(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\Gamma_B} \hat{g}(s)e^{st}\,ds = \frac{\chi}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty} e^{\chi P(x)t}\hat{g}(\chi P(x))\cos(\alpha + ix)\,dx \approx \sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell e^{s_\ell t}\,,$$

对于某些系数 e_ℓ。以类似的方式处理 $G(a_{jk},\ t)$，我们得到其由以下内容定义的指数和（SOE）近似

$$g(t) \approx g_n(t) \equiv \sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell e^{s_\ell t}\,, \qquad G(a_{jk},t) \approx G_n(a_{jk},t) \equiv \sum_{\ell=-n}^{n} \omega_{jk\ell} e^{s_\ell t}\,, \tag{5.2}$$

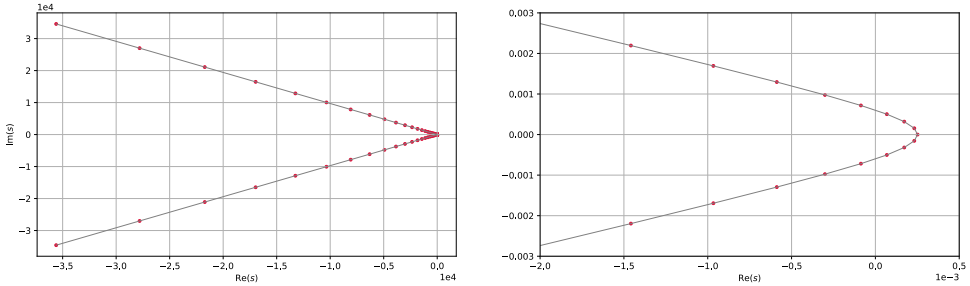


图 *11*：左：拉普拉斯变换平面中由 Γ 定义的双曲线形轮廓 (5.1)，其中 $\theta = 0.95$、$\alpha = 0.8$ 以及 $\beta = 0.7$ 位于 (5.4)中。用于 $\{s_\ell\}$ 的 指数和 近似的离散化点 $g(t)$ 和 $G(a_{jk},\ t)$（其中 $n = 75$）为红点。右：显示原点附近离散化情况的放大图。

其中，e_ℓ 和 $\omega_{jk\ell}$ 由下式给出

$$e_\ell = \frac{\chi h}{2\pi}\cos(\alpha + i\ell h)\hat{g}(s_\ell)\,, \qquad \omega_{jk\ell} = \frac{\chi h}{2\pi}\cos(\alpha + i\ell h)\hat{G}(a_{jk}, s_\ell)\,, \quad \text{for} \quad j \neq k\,. \tag{5.3}$$

如 [21], 所示，所产生的近似误差可以得到良好控制，具体如下一个引理所述。

引理 5.1。（参见 *[21]*）考虑时间区间 $0 < \delta \le t \le T_f$，其中 $T_f \ge 1000\delta$，并令 ε_f 与$0 < \varepsilon_f < 0.1$ 为给定的误差容限。然后，对于由以下公式定义的参数 h 和 χ，

$$h = \frac{a(\theta)}{n}\,, \quad \chi = \frac{2\pi\beta n(1-\theta)}{T_f a(\theta)}\,, \quad \textit{where} \quad a(\theta) \equiv \cosh^{-1}\left(\frac{2T_f}{\delta(1-\theta)\sin(\alpha)}\right)\,, \tag{5.4}$$

当 $0 < \alpha - \beta < \alpha + \beta < \pi/2$ 和 $0 < \theta < 1$时，我们有一致估计

$$\|g(t) - g_n(t)\| \le \frac{\varepsilon_f}{\sqrt{t}} \quad \textit{and} \quad \|G(a_{jk}, t) - G_n(a_{jk}, t)\| \le \frac{\varepsilon_f}{\sqrt{t}} \quad \textit{on} \quad \delta \le t \le T_f\,, \tag{5.5}$$

当 n 足够大，达到以下阶数时

$$n = \mathcal{O}\left((-\log\varepsilon_f + \log\log\left(T_f/\delta\right))\log\left(T_f/\delta\right)\right)\,. \tag{5.6}$$

该结果表明，所需的离散化点数量仅随误差容限以及时间区间边界之比的对数变化。

现在，我们说明为确保 g_n 和 G_n均满足指定的误差容限 ε_f，n 必须足够大到何种程度。为了估计 $\sqrt{t}\,\|f(x, t) - f_a(x,t)\|$，其中 f表示以下两者之一：g（去掉 x 依赖性），或 G，具体取决于指数和近似中项的数量 $2n+1$，我们按照 [21]中的方法进行。我们取一个 49×1000 网格 (x_j, t_k)，其中对于 $j \in \{1, ..., 49\}$ 有 $x_j = 2^{-16+j}$（不适用于 $g(t)$），并且对于 $k \in \{0, \ldots, 999\}$ 取 $t_k = \delta e^{k\blacktriangle}$，其 $\blacktriangle \equiv$为对数 (T/δ) $/999$（在对数尺度上等距分布）。注意，离散化点 $x_0 = 0$ 是 $G(\cdot, t)$的奇异点，因此我们将其排除；表 2 中仅保留其上方的 49 个空间离散化点。随后我们计算 $\max_{j,k}\sqrt{t}\,|f(x_j, t_k) - f_a(x_j, t_k)|$，从而得到表 1 和表 2 中给出的误差结果，这些结果对应于三个不同的区间 $I_1 \equiv [\delta, T] = [10^{-3}, 1]$、$I_2 \equiv [\delta, T] = [10^{-3}, 10^3]$ 和 $I_3 \equiv [\delta, T] = [10^{-5}, 10^4]$。对于两个细胞，计算区间 I_3的系数 e_ℓ 和 $\omega_{jk\ell}$ 所需时间不到一秒。

通过对 g 和 G 在（5.2）中使用 SOE近似，并结合杜哈梅尔原理，我们在附录D.1 和D.2 中推导出积分-微分系统（2.17）中两个非局部项的高效时间更新格式，定义如下：

$$C_j(t) \equiv \int_0^t u'_{1j}(\tau)g(t-\tau)\,d\tau\,, \qquad D_{jk}(t) \equiv \int_0^t u_{1k}(\tau)G(a_{jk}, t-\tau)\,d\tau\,. \tag{5.7}$$

ε_f	$n\ (I_1)$	$n\ (I_2)$	$n\ (I_3)$
10^{-3}	20 $(5.657\cdot 10^{-4})$	43 $(8.691\cdot 10^{-4})$	65 $(9.220\cdot 10^{-4})$
10^{-6}	36 $(8.029\cdot 10^{-7})$	69 $(9.414\cdot 10^{-7})$	101 $(9.101\cdot 10^{-7})$
10^{-9}	53 $(7.416\cdot 10^{-10})$	96 $(8.611\cdot 10^{-10})$	137 $(9.690\cdot 10^{-10})$

表1：逼近核函数 $g(t)=e^{-\sigma t}/\sqrt{\pi t}+\sqrt{\sigma}\,\mathrm{erf}\left(\sqrt{\sigma t}\right)$ 在$\sigma=1$具有拉普拉斯变换 $\mathcal{L}[g(t)]=\sqrt{s}+\sigma/s$ 时达到精度 ε_f对应于(5.5) 所需的项数，适用于三个时间区间 $I_1=[10^{-3},1]$、 $I_2=[10^{-3},10^3]$ 和 $I_3=[10^{-5},10^4]$。

ε_f	$n(I_1)$	$n(I_2)$	$n(I_3)$
10^{-3}	46 $(7.237\cdot 10^{-4})$	73 $(7.785\cdot 10^{-4})$	111 $(9.797\cdot 10^{-4})$
10^{-6}	62 $(8.469\cdot 10^{-7})$	99 $(7.986\cdot 10^{-7})$	147 $(9.047\cdot 10^{-7})$
10^{-9}	78 $(9.350\cdot 10^{-10})$	125 $(7.867\cdot 10^{-10})$	183 $(8.181\cdot 10^{-10})$

表2：将三维格林函数核 $G(a_{jk},t)=\exp(-\sigma t-a_{jk}^2/(4t))/(4\pi Dt)^{3/2}$，其拉普拉斯变换为 $\mathcal{L}[G(a_{jk},\cdot)](s)=\exp(-a_{jk}\sqrt{s+\sigma})/(4\pi D^{\frac{3}{2}}a_{jk})$，近似到与（5.5）对应的精度 ε_f所需的项数 $2n+1$，适用于三个时间区间 $I_1=[10^{-3},1]$、 $I_2=[10^{-3},10^3]$ 和 $I_3=[10^{-5},10^4]$。参数： $D=1$ 和 $\sigma=1$。此表中关于 $\sigma=1$ 的内容与 [21] 中的表1关于 $\sigma=0$的内容相关，但额外列出了少量明确的误差值。

通过使用这些 更新格式见附录 D.3，我们在其中构建时间推进算法，以计算
方程（2 .17）在长时间区间上的解。

6. 时间推进结果：Sel'kov动力学。 利用附录 D 中推导的数值时间推进格式，我们现在针对不同的细胞排列和参数值，给出积分微分系统的数值解，同时固定 $\varepsilon=0.03$、 $\sigma=0.5$ 以及每个细胞的细胞内参数$\zeta=0.15$和 $\mu=2.0$。我们首先考虑两个扩散耦合细胞这一最简单的情形。随后，我们研究多面体构型，其中细胞位于二十面体或十二面体的顶点，并且每个细胞都与单位球面相切。对于这两种多面体排列，我们分别考察中心是否存在一个额外的起搏细胞这两种情况。在参数值方面，我们主要改变细胞内动力学参数 α 和细胞外物种的体相扩散率 D，该物种 U直接与细胞内物种 u_{ij} 在 j^{th} 细胞的边界处相互作用。我们注意到，由于 $\zeta=0.15\ll 1$，细胞内常微分方程构成一个慢快系统，下面的图表明， u_{1j} 的振荡动力学类似于弛豫振荡，这是可兴奋介质的典型特征，其中 u_{2j} 作为触发因素，使 u_{1j} 受到激发，随后发生弛豫。

两个非同质细胞。 为说明§4中的线性稳定性理论，我们首先考虑两个扩散耦合细胞的情形，其中细胞1具有渗透率 $d_{11}=0.8$ 和 $d_{21}=0.4$，而细胞2的对应值交换为 $d_{12}=0.4$ 和 $d_{22}=0.8$。两个细胞的其余参数相同，且与图3的图注中所给参数一致。图3与图 4 表明，对于细胞1， α 中的HB阈值约为 $\alpha=\alpha_{1H}+\varepsilon\alpha_1\approx 0.27+0.03\cdot(-0.2)=0.264$ 当 $D=1$时。图12 所示的时间推进结果表明，当 $\alpha=0.18$时，我们观察到细胞1振荡并表现出弛豫振荡，而细胞2不振荡。这与图3和 4中得到的理论结果一致。当$\alpha=0.4$时，从数值时间推进结果可以观察到，两个细胞均不振荡，这与图3中所编码的线性稳定性结果预测一致。

二十面体顶点上的细胞。 对于中心位于内接于单位球的二十面体各顶点处的细胞，且 $D=1$ 以及渗透率 $d_{1c}=0.8$ 和 $d_{2c}=0.4$，图6以及图 7 中的青色曲线预测扰动后的HB阈值为 $\alpha=\alpha_{cH}+\varepsilon\alpha_1\approx 0.27+0.03\cdot 0.25=0.2775$。该阈值与图 13左列中的数值结果一致。更具体地说，对于$D=1$ 和 $\alpha=0.4$ （顶部），细胞内动力学收敛到耦合稳态；而对于$D=1$ 和 $\alpha=0.2$ （中部），它们随时间呈现出不断增强的同相同步振荡。然而，

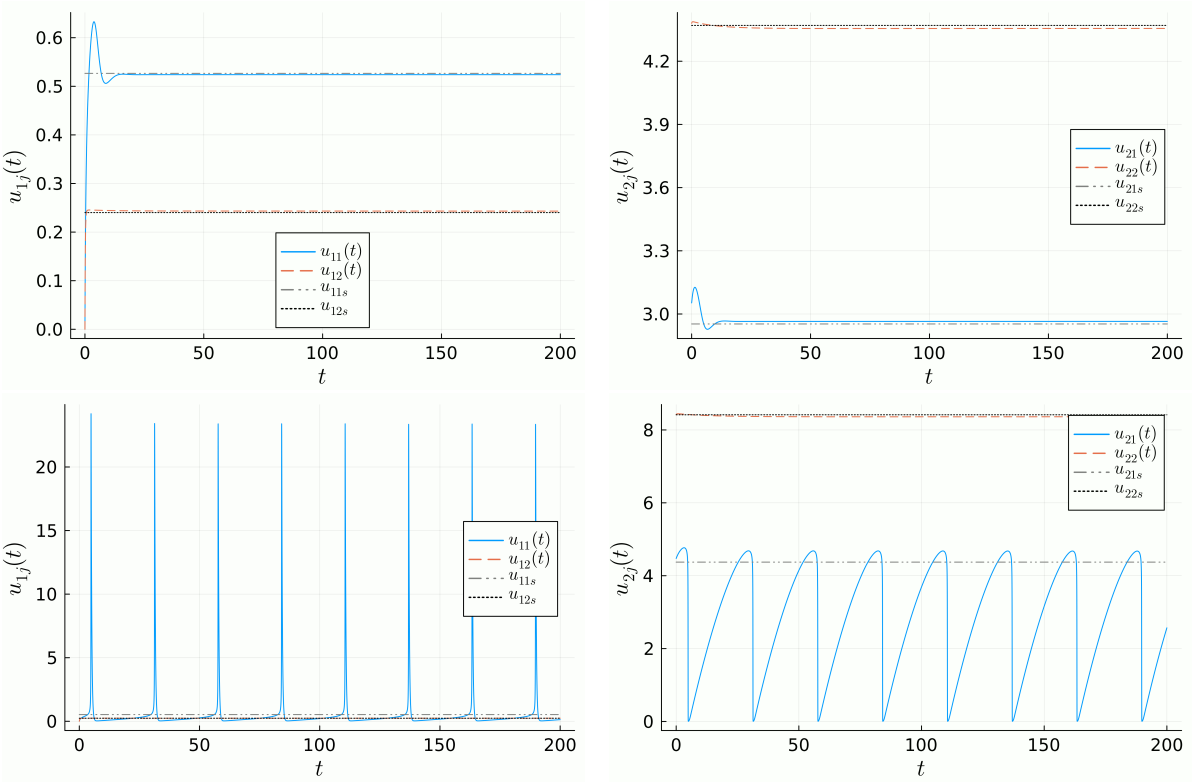


图*12*：具有渗透率 $d_{11} = 0.8$ 和 $d_{21} = 0.4$ 的细胞*1*以及具有渗透率 $d_{12} = 0.4$ 和 $d_{22} = 0.8$ 的细胞*2*的双细胞排列动力学。第一行： $\alpha = 0.4$ 和 $D = 1$。第二行： $\alpha = 0.18$ 和 $D = 1$。正如渐近理论所预测的（参见图*3*和图*4*），当 $\alpha = 0.18$ 时，细胞*1*发生强烈振荡，而细胞*2*不发生振荡。当 $\alpha = 0.4$ 时，两个细胞均不发生振荡。其余所有参数均与图*3*的图注相同。初始条件为：对于 $j \in \{1, 2\}$，$u_{1j} = 0$，以及 $(u_{21}, u_{22}) = (u_{21s}, u_{22s}) + \frac{1.1}{20}\phi_i + \frac{0.9}{20}\phi_a = (u_{21s}, u_{22s}) + 0.1 \cdot (1, 0.1)$，其中 (u_{21s}, u_{22s}) 对应于稳态 *(3.4)*，$\phi_i = (1, 1)$ 为同相扰动，而 $\phi_a = (1, -1)$ 为反相扰动，覆盖所有可能初始扰动组成的空间。每一图行的数值时间步进和绘图在一台配备 13th 代 *Intel® Core™ i7-13700HX* $\times$ *16*、*15.3 GB* 内存并运行 *LINUX MINT 22.3* 的个人笔记本电脑上耗时约*30*秒。时间步长取为 $\Delta t = 0.03$，并在前两个时间步之间对非线性项进行了五倍细化。指数和方法的参数选择与图*11*的图注相同。 u_{1j} 的振荡动力学类似于可兴奋介质中的弛豫振荡，因为 u_{1j} 受到 u_{2j} 的直接激发。 u_{1j} 的轮廓及其尾部形状与生物神经系统中的放电非常相似。

将 D 增大至 $D = 4$，同时保持 $\alpha = 0.2$（底部）会恢复到耦合稳态的收敛，这与图 6 和7所依据的渐近理论一致。此外，图 13 右列的三个面板展示了参数略有差异的细胞的数值解，其中 $D = 1$；每个 $j \in \{1, \ldots, N\}$ 的参数 α_j 均取自标准差为0.05、均值接近HB阈值的正态分布，具体如下：**顶部：** $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 + 0.1,\ 0.05^2)$（中心略位于振荡区间之外）；**中部：** $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1,\ 0.05^2)$（中心正好位于分岔阈值处）；**底部：** $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 - 0.1,\ 0.05^2)$（中心位于振荡区间内）。正如预期，顶部面板显示出向稳态的收敛，而中部和底部面板则揭示了复杂的同步动力学。特别是，底部面板中的集体振荡让人联想到此前针对常微分方程系统中的弱耦合松弛振荡器所研究的异步漂移现象 [17]。在纯常微分方程情形下，当松弛振荡器具有略有差异的固有频率，且耦合强度低于相位锁定阈值时，它们的相对相位会持续彼此漂移。因此，振荡器保持对齐的空间位置

并同步尖峰的时间会随时间连续变化 [17]。确定我们的积分微分系统中是否存在类似机制，是一个值得探究的开放问题。

位于二十面体顶点的细胞，以中心细胞为起搏器。现在，我们在二十面体排列的中心额外放置一个细胞，其渗透率为 $d_{1p} = 1.2$和$d_{2p} = 0.2$，而二十面体顶点处细胞的渗透率为 $d_{1c} = 0.8$ 和$d_{2c} = 0.4$。由于在此渗透率设定下，HB阈值由中心细胞决定，因此中心细胞充当起搏细胞（参见图8 （右图），并结合图10中的小幅修正）。当 $D = 1$时，起搏细胞在 $\alpha < \alpha_{pH} + \varepsilon\alpha_{p1} \approx 0.68 - 0.03 \cdot 0.32 = 0.6704$ 时振荡；根据渐近理论，二十面体顶点处的细胞应在 $\alpha < \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} \approx 0.27 + 0.03 \cdot 0.25 = 0.2775$时振荡。图14显示，相应的数值解与这些理论预测吻合良好。

位于十二面体顶点上的细胞，有无中心细胞。最后，我们考虑一种细胞构型：细胞位于内接于单位球的十二面体顶点处，且具有共同的渗透率 $d_{1c} = 0.8$ 和 $d_{2c} = 0.4$。根据 (4.32)，结合图7中的洋红色曲线，在没有中心细胞时， $D = 1$ 对应的 HB阈值约为 $\alpha = \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 \approx 0.263 + 0.03 \cdot 0.7 = 0.284$ 。加入一个位于原点、渗透率为$d_{1p} = 1.2$ 和 $d_{2p} = 0.2$ 的起搏细胞后，根据 (4.48) 并结合图 10 中的洋红色曲线，我们计算出该起搏细胞的 HB阈值为 $\alpha = \alpha_{pH} + \varepsilon\alpha_{p1} \approx 0.592 - 0.03 \cdot 0.33 = 0.581$。因此，起搏细胞控制着细胞内振荡的启动。固定 $D = 1$后，采用时间推进格式计算得到的细胞内动力学如图15所示：右列和左列分别对应有起搏细胞和无起搏细胞时的十二面体排列。对于这些图，我们再次考虑了略有差异的细胞，其中每个 $j \in \{1, ..., N\}$ 的反应动力学参数 $\alpha = \alpha_j$ 均服从以下正态分布：顶行： $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 + 0.1,$ 0.052)；中行： $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1,$ 0.052)；底行： $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 - 0.1,$ 0.052)。没有中心细胞时，如预期所示，我们在图15左上图中观察到系统趋近稳态；当 α_j 处于振荡参数区域内时，则会出现同步弛豫振荡（图15左下图）。相比之下，有中心细胞时，从右上图可以看到，如预期所示，只有中心细胞发生振荡。然而，当 α_j 远低于 α_{cH}时，十二面体顶点上的细胞会出现同步弛豫振荡（右下图）。

7. 讨论。我们基于细胞-体相模型（1.2）开发并实现了一种 $\mathbb{R}^3$ 混合渐近-数值理论，用于分析集体行为（如同步振荡）如何通过空间局域动态活性单元（称为“细胞”）之间的长程扩散耦合而产生。对于这一常微分方程-偏微分方程模型，在细胞半径相同且趋于零的极限下，我们推导出了描述一组细胞内动力学的新积分-微分常微分方程组。在这一极限系统中，体相扩散场被一个加性时间记忆核项有效取代，其强度取决于内流与外流通透性的比值、体相扩散率 D 以及细胞间距离。受指数和方法启发，我们开发了一种高效的时间推进格式， [21] 和 [2], 并利用该格式在较长时间区间内数值求解非局部积分-微分系统。通过将这一混合框架应用于 Sel’kov细胞内动力学这一特殊情形，我们展示了不同细胞空间构型下细胞内振荡的同步行为。本文 $\mathbb{R}^3$ 所开发的方法是对[38] 二维情形下所开发方法的扩展。

现在，我们重点强调空间维数在启动集体行为方面的关键作用。在二维情况下，由于二维自由空间格林函数呈现$\log r$ 行为，其中 r 是距细胞中心的径向距离，每个细胞释放的信号分子不会在体相介质中迅速稀释。因此，具有动态活性的单元与整个细胞群体之间存在很强的耦合，使二维细胞-体相模型极易表现出全局同步行为。在 [38] 中已证明，细胞间耦合强度为 $\mathcal{O}(-1/\log \varepsilon)$，除非 ε 极其微小，否则其实际上为 $\mathcal{O}(1)$。因此， [38] 中观察到，改变单个细胞中的一个动力学参数，便可通过一个设定为

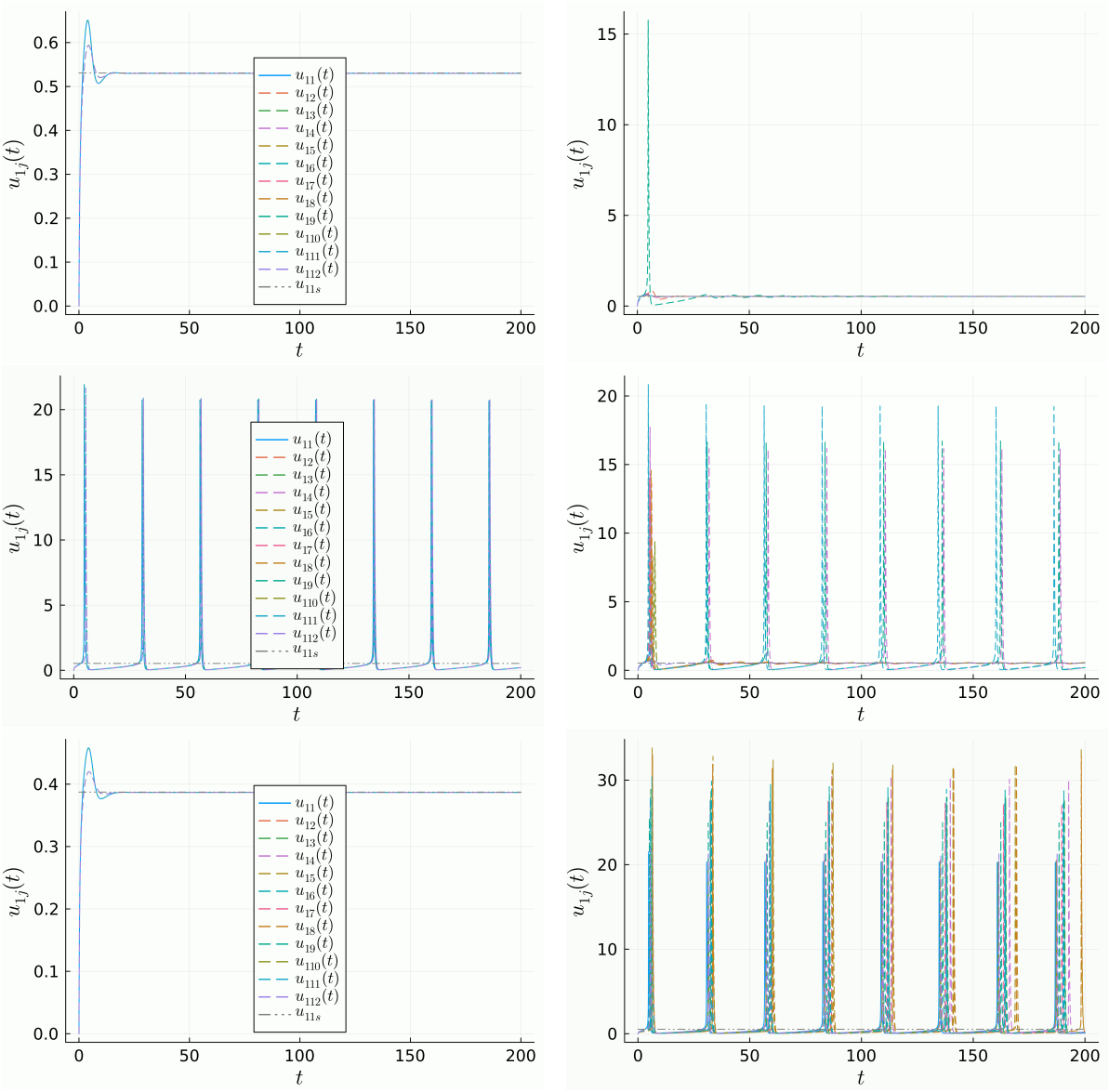


图*13*：位于内接于单位球的二十面体顶点处的细胞，分别具有渗透率 $d_{1c} = 0.8$ 和 $d_{2c} = 0.4$时的动力学。左列：当 $\alpha = 0.4$ 和 $D = 1$ 时（上），相同细胞收敛至其耦合稳态。对于 $\alpha = 0.2$ 和 $D = 1$，相同细胞发生振荡，且同相同步性逐渐增强。这与导出图*6*的渐近理论一致，也与图*7*中的青色曲线一致；*HB*阈值约为 $\alpha = \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 \approx 0.27 + 0.03 \cdot 0.25 = 0.2775$。将 D 增至 $D = 4$，同时固定 $\alpha = 0.2$后，细胞再次收敛至其耦合稳态，因为此时 $\alpha = 0.2$ 已位于图*6*振荡区域之外。右列：通过令每个 $j \in \{1, \ldots, N\}$ 对应的 $\alpha = \alpha_j$ 服从正态分布 $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 + 0.1, 0.052)$，使细胞略有差异（上；均值略微位于振荡参数区域之外）；随后令其服从 $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1, 0.052)$（中；均值位于分岔阈值上）；最后令其服从$\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_1 - 0.1, 0.052)$（下；均值位于振荡参数区域内）。所有其他动力学参数和数值参数分别与图*6*和图*12*相同。初始条件为 $u_{1j} = 0$，其中 $j \in \{1, ..., N\}$ 对应$u_2 = u_{2s} + \frac{1.1}{20}\phi_i + \frac{0.9}{20}\phi_a$，这里$u_{2s}$为稳态*(3.4)*，而 $\phi_i = (1, ..., 1) \in \mathbb{R}^N$ 为同相扰动，$\phi_a = (1, -1, ..., (-1)^{N-1})$为其中一种反相扰动。数值时间步进和绘图每个子图需要 ~ 6 分钟（硬件规格见图*12*图注）。

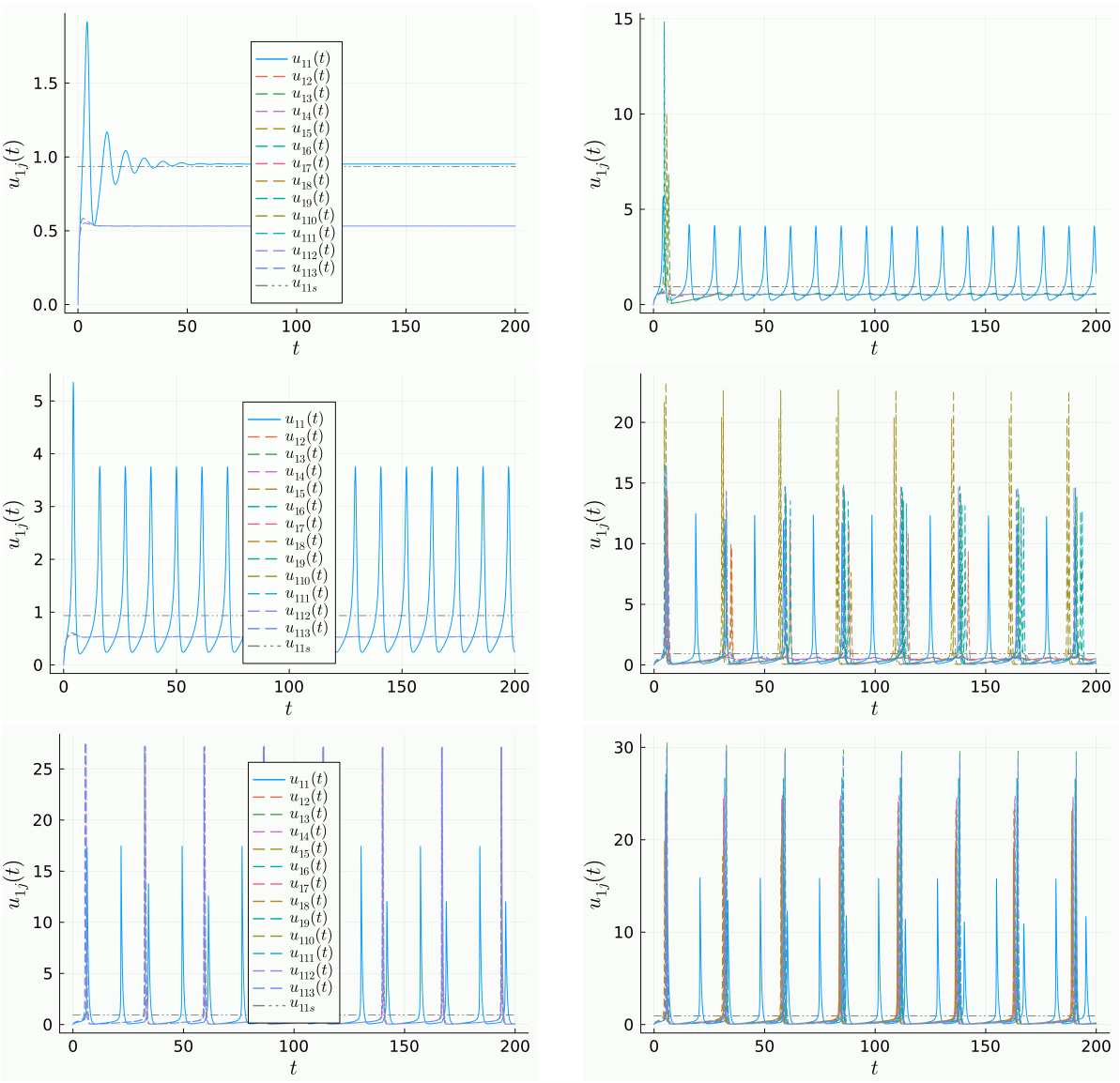


图*14*：以嵌入单位球中的二十面体顶点为中心的细胞动力学，以及一个以原点为中心的额外细胞的动力学。以二十面体顶点为中心的细胞具有渗透率 $d_{1c} = 0.8$ 和 $d_{2c} = 0.4$，其动力学为 $u_{1j}(t)$（$j \in \{2, \dots, 13\}$ 时）；而具有动力学 $u_{11}(t)$ 的中心细胞则具有不同的渗透率 $d_{1p} = 1.2$ 和 $d_{2p} = 0.2$。对于这些参数值并且在 $D = 1$ 时，中心细胞决定 *HB*阈值（参见图 *8*（右图），并对图 *10* 作小幅修正），因此充当起搏器。我们的渐近理论预测，当 $\alpha < \alpha_{pH} + \varepsilon\alpha_{p1} \approx 0.68 - 0.03 \cdot 0.33 = 0.670$ 时中心细胞发生振荡；而当 α 值进一步降低且满足 $\alpha < \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} \approx 0.27 + 0.03 \cdot 0.25 = 0.2775$ 时，以二十面体顶点为中心的细胞也会发生振荡。左列：当 $\alpha = 0.8$ 且 $D = 1$（顶部）时，细胞收敛到其耦合稳态。当 $\alpha = 0.5$ 且 $D = 1$ 时，只有中心细胞发生大振幅振荡。将参数降低至 $\alpha = 0.15$ 并固定 $D = 1$，所有细胞都发生强烈振荡，同时以一定的相位偏移实现同步。右列：固定 $D = 1$，通过为每个 $j \in \{1, ..., N\}$ 选择服从 $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} + 0.1, 0.052)$ 正态分布的 $\alpha = \alpha_j$，使细胞具有轻微的非同一性（顶部；均值略高于二十面体顶点细胞的振荡阈值）；随后采用 $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1}, 0.052)$（中部；均值位于分岔阈值处）；最后采用 $\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} - 0.1, 0.052)$（底部；均值位于振荡参数区域内）。所有其他动力学和数值参数分别与图 *8* 和图*12*中的相同。初始条件与图*5*图注中的相同。数值时间步进和绘图使每个子图耗时 ~ 7 分钟（硬件规格与图*12*图注中的相同）。

.

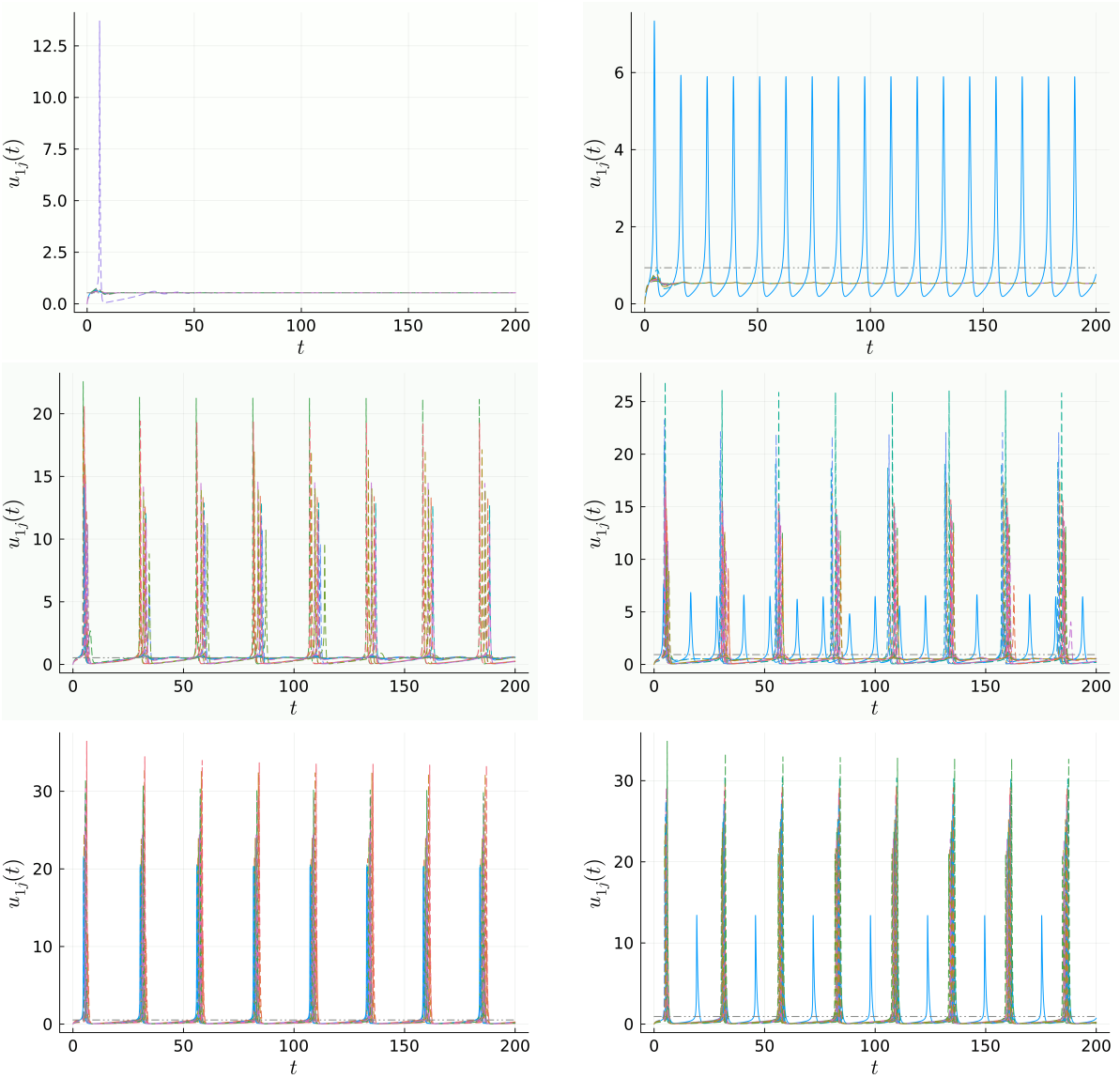


图*15*：位于内接于单位球的十二面体各顶点处的细胞动力学，这些细胞具有相同的细胞渗透率 $d_{1c} = 0.8$ 和 $d_{2c} = 0.4$；左列不含中心细胞，右列则在原点处额外设置了一个中心细胞（中心细胞动力学以青色表示）。通过将中心细胞的渗透率设为 $d_{1p} = 1.2$ 和 $d_{2p} = 0.2$，并固定 $D = 1$，中心细胞确定了*HB*阈值，因为根据（*4.32*）和（*4.48*），我们分别计算得到 $\alpha_{cH} = 0.263$ 和 $\alpha_{pH} = 0.592$，从而有 $\alpha_{pH} > \alpha_{cH}$。对于起搏细胞，我们的渐近理论预测，当 $\alpha < \alpha_{pH} + \varepsilon\alpha_{p1} \approx 0.592 - 0.03 \cdot 0.33 = 0.581$ 时，中心细胞发生振荡；而当 $\alpha < \alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} \approx 0.263 + 0.03 \cdot 0.7 = 0.284$ 时，十二面体顶点处的细胞也应开始振荡。在两列中，每个 $j \in \{1, ..., N\}$ 的 α_j 均按如下方式归一化分布：顶行：$\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} + 0.1,\ 0.052)$；中行：$\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1},\ 0.052)$；底行：$\alpha_j \sim \mathcal{N}(\alpha_{cH} + \varepsilon\alpha_{c1} - 0.1,\ 0.052)$。初始条件与图*5*的图注相同。对于不含中心细胞的十二面体排列，每个子图的数值时间步进和绘图耗时 ~ 15 分钟；对于带起搏中心细胞的排列，耗时 ~ 17 分钟（硬件规格与图*12*的图注相同）。

由细胞群体产生。随着体相扩散率增加，这些细胞内振荡会变得越来越同步。

相比之下，在 $\mathbb{R}^3$ 中，由于三维自由空间格林函数呈现急剧的 $\mathcal{O}(1/r)$ 衰减，细胞释放的信号分子会迅速降解到体相介质中。因此，只有当反应动力学参数的取值足以克服向体相介质中的强烈 $\mathcal{O}(1/r)$ 扩散损失时，单个细胞才会发生振荡不稳定性。在 $\mathcal{O}(1)$ 距离处加入其他具有动态活性的单元，对与单个细胞相关的 Hopf分岔阈值仅产生微弱的 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 影响。这样，触发细胞群体集体动力学的 Hopf分岔阈值与单个细胞的相应阈值 $\mathcal{O}(\varepsilon)$十分接近。这意味着，只要每个单独细胞的反应动力学参数在稳定与不稳定的边界附近发生微小的 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 变化，就能在整个细胞群体中引发集体行为，并且这一行为会在 $\mathcal{O}(\varepsilon^{-1})$时间尺度上发生。这一特征与 [27] 中的观点一致：许多生物系统处于临界稳定性阈值，因为生物细胞强烈改变其内部动力学在能量上并不划算。然而，从数学角度看，为了研究远处细胞引起的微小 $\mathcal{O}(\varepsilon)$ 扰动的影响，我们必须针对稳态解的线性稳定性问题建立一种新的矩阵摄动理论，以计算这些微小扰动如何改变每个细胞的临界稳定性阈值。我们将这一扰动理论应用于 Sel'kov细胞内动力学，并通过对积分微分系统进行完整的时变模拟，验证了该分析所预测的部分解析结果。

有两个值得进一步研究的关键开放方向。首先，分析体相扩散率 D 在具有反射边界的三维有界区域中的作用将十分有意义。对于渐近较大的 D，文献 [20] 表明，三维有界区域中的细胞-体相模型（1.2）可以约化为具有全局耦合的极限常微分方程系统。在这一充分混合的 $D \gg 1$ 极限下，全局耦合源于体相扩散场，而在主导阶上，该扩散场仅依赖于时间。因此，触发空间局域细胞的细胞内振荡的阈值以及同步行为，不是由单个细胞决定的，而是由整个细胞群体决定的；同时，这些阈值仅受细胞空间构型的弱影响。对于尚未探索的情形，即在三维有界区域中 $D = \mathcal{O}(1)$，我们预计，细胞间耦合触发细胞内振荡会比所有 $\mathbb{R}^3$情形更容易实现，但细胞的空间构型也将在任何集体行为中发挥关键作用。对于球形或有限圆柱形限制区域，时变格林函数及其正则部分的拉普拉斯变换可以解析地表示为无穷级数，并且它们在拉普拉斯变换空间的负实轴上具有奇点。因此，指数和数值方法仍适用于这一情形，可用于计算由渐近分析导出的修正积分-微分系统的解。通过采用有限区域，并将概念性的 Sel'kov细胞内动力学替换为与具体应用相关的动力学，例如封装在微隔室内的 Belousov-Zhabotinsky反应物 [22]，，极限积分-微分常微分方程系统的数值结果应当能够在涉及空间分隔单元集体动力学的各种实验场景建模中发挥一定的预测作用。

作为对理论框架的第二项扩展，将细胞位置的动力学与 $\mathbb{R}^3$中细胞间信号的空间梯度耦合起来将很有意义。在许多群体感应应用中（参见 [16], [32]），人们认为，细胞因体信号的空间梯度而产生的运动，是细胞形成空间簇、从而增强短程旁分泌信号的机制。从数学角度看，位于 $\mathcal{O}(d)$尺度内且具有 $\varepsilon \ll d \ll 1$ 的细胞簇，即使在 $\mathbb{R}^3$ 中也会发生强烈相互作用，因为格林函数的 $\mathcal{O}(1/r)$空间衰减已不再具有相关性。更具体地说，如果少数具有动力学活性的单元在 $\mathbb{R}^3$中紧密聚集，它们便能形成局部群体感应，并独立于其余细胞群体实现同步，从而产生局部活动区域。这种集体行为源于细胞在空间上的接近，而无需对细胞内动力学参数进行任何修改。由 $\mathcal{O}(1)$距离分隔开的不同细胞簇，由于格林函数的 $\mathcal{O}(1/r)$衰减，其相互作用将非常微弱。因此，我们预期，只要细胞群体在空间上聚集成不同的细胞组，就能在 $\mathbb{R}^3$ 中很容易观察到奇美拉态。当细胞在空间上聚集在一起时，

每个紧密间隔的细胞组所产生的集体振荡，都可能诱导一个 $\mathcal{O}(1)$ 远距离细胞组产生同相或1.2反相振荡。通过将细胞-体相模型（1.2）扩展为允许细胞运动，从而对这一预期现象进行理论刻画，将是很有价值的。

A. 细胞-体相模型的无量纲化。在本附录中，我们对1.1）进行无量纲化，以得到1.2）。各项的量纲（记为 $[\dots]$）如下：

$$
\begin{aligned}
&[\mathcal{U}] = \frac{\text{moles}}{(\text{length})^3}\,, \quad [\mu_j] = \text{moles}\,, \quad [\mu_c] = \text{moles}\,, \quad [D_B] = \frac{(\text{length})^2}{\text{time}}\,,\\
&[k_B] = [k_R] = \frac{1}{\text{time}}\,, \quad [\beta_1] = \frac{\text{length}}{\text{time}}\,, \quad [\beta_2] = \frac{1}{\text{length}^2 \times \text{time}}\,.
\end{aligned}
\tag{A.1}
$$

我们引入无量纲变量 t、$\mathbf{x}$、U 和$\mathbf{u}$，定义如下：

$$
t \equiv k_R T\,, \quad \mathbf{x} \equiv \frac{\mathbf{X}}{L}\,, \quad U \equiv \frac{L^3}{\mu_c}\mathcal{U}\,, \quad \mathbf{u}_j \equiv \frac{\mu_j}{\mu_c}\,, \quad \varepsilon \equiv \frac{R_0}{L} \ll 1\,,
\tag{A.2}
$$

其中 $L = \min|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|$ 当 $i \neq j$ 且 R_0 为共同的细胞半径时。由此，无量纲体相场满足1.2a），而细胞边界上的1.1b）变为 j^{th}：

$$
\varepsilon D\, \partial_{n_{\mathbf{x}}} U = \frac{\varepsilon \beta_{1j}}{L k_R}\, U - \frac{\varepsilon \beta_{2j} L^2}{k_R}\, u_{1j}\,, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega_{\varepsilon_j}\,.
\tag{A.3}
$$

注意到 $\mathrm{d}S_{\mathbf{X}} = L^2 \mathrm{d}S_{\mathbf{x}}$，细胞内动力学1.1c）变为

$$
\frac{d\mathbf{u}_j}{dt} = \mathbf{F}_j(\mathbf{u}_j) + \frac{\mathbf{e}_1}{\varepsilon} \int_{\partial\Omega_{\varepsilon_j}} \left(\frac{\varepsilon \beta_{1j}}{L k_R} - \frac{\varepsilon L^2 \beta_{2j}}{k_R}\, u_{1j} \right) \mathrm{d}S_{\mathbf{x}}\,.
\tag{A.4}
$$

由于 $|\partial\Omega_{\varepsilon_j}| = \mathcal{O}(\varepsilon^2)$，为了确保有 $\mathcal{O}(1)$ 的外流从 j^{th} 细胞流入体相介质，我们必须考虑 $\beta_{2j} L^2 / k_R = \mathcal{O}(\varepsilon^{-2})$ 的极限。此外，当无量纲内流参数处于渐近范围$\beta_{1j}/(L k_R) = \mathcal{O}(\varepsilon^{-1})$时，来自体相的反馈进入$j^{\text{th}}$ 细胞的量为 $\mathcal{O}(\varepsilon)$。基于这些观察，我们选择了式（1.3）中的渗透性标度。采用这一选择后，（A.3）和（A.4）分别变为（1.2b）和（1.2c）。

B. 瞬态分析的细节。本附录给出匹配条件（2.3）的推导细节。

为了估算（2.2）在实部最大的奇点附近的值，该奇点位于 $s = 0$，我们在（ $s \to 0$ ）中令 2.2，并使用泰勒级数近似，得到

$$
\begin{aligned}
\hat{V}(\rho, s) \sim\ & \frac{d_{2j} u_{1j}(0)}{\varepsilon \rho (d_{1j} + D)} \left[\frac{1}{s} + \frac{\sqrt{s + \varepsilon^2 \sigma}}{s\sqrt{D}} \left(\frac{d_{1j}}{d_{1j} + D} - \rho \right) + \mathcal{O}(1) \right] \\
& + \frac{\varepsilon d_{2j} u'_{1j}(0)}{\rho (d_{1j} + D)} \left[\frac{1}{s^2} + \frac{\sqrt{s + \varepsilon^2 \sigma}}{s^2\sqrt{D}} \left(\frac{d_{1j}}{d_{1j} + D} - \rho \right) + \mathcal{O}(1) \right], \quad \text{as} \quad s \to 0\,.
\end{aligned}
\tag{B.1}
$$

为求（B.1）的逆变换，我们使用拉普拉斯逆变换 $\mathcal{L}^{-1}\left[1/s^{p+1}\right] = \tau^p/\Gamma(p+1)$，其中 $\Gamma(x)$ 是伽马函数，并且

$$
\begin{aligned}
&\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{\sqrt{s + \varepsilon^2 \sigma}}{s} \right] = g_0(\varepsilon^2 \sigma \tau) \sqrt{\varepsilon^2 \sigma}\,, \quad \text{with} \quad g_0(\zeta) \equiv \frac{e^{-\zeta}}{\sqrt{\pi \zeta}} + \operatorname{erf}(\sqrt{\zeta})\,,\\
&\mathcal{L}^{-1}\left[\frac{\sqrt{s + \varepsilon^2 \sigma}}{s^2} \right] = \frac{g_1(\varepsilon^2 \sigma \tau)}{\sqrt{\varepsilon^2 \sigma}}\,, \quad \text{with} \quad g_1(\zeta) \equiv \left(\zeta + \frac{1}{2} \right) \operatorname{erf}(\sqrt{\zeta}) + \sqrt{\frac{\zeta}{\pi}} e^{-\zeta}\,,
\end{aligned}
\tag{B.2}
$$

其中 erf(z) i 是误差函数。对（B.1）进行逆变换后，我们得出，当 $\rho > 1$ 固定且 $\tau \to \infty$ 那 t

$$V(\rho,\tau) \sim \frac{d_{2j}u_{1j}(0)}{\varepsilon\rho(d_{1j}+D)}\left[1+\left(\frac{d_{1j}}{d_{1j}+D}-\rho\right)\sqrt{\frac{\varepsilon^2\sigma}{D}}g_0(\varepsilon^2\sigma\tau)\right] + \frac{\varepsilon d_{2j}u_{1j}'(0)}{\rho(d_{1j}+D)}\left[\tau+\left(\frac{d_{1j}}{d_{1j}+D}-\rho\right)\frac{g_1(\varepsilon^2\sigma\tau)}{\sqrt{\varepsilon^2\sigma D}}\right]. \tag{B.3}$$

为与外解匹配，我们考虑中间时间尺度区域 $\mathcal{O}(1) \ll \tau \ll \mathcal{O}(\varepsilon^{-2})$。通过使用泰勒级数近似

$$g_0(\xi) \sim \frac{1}{\sqrt{\pi\xi}} + \sqrt{\frac{\xi}{\pi}}, \qquad g_1(\xi) \sim 2\sqrt{\frac{\xi}{\pi}} + \frac{2}{3\sqrt{\pi}}\xi^{3/2}, \quad \text{for} \quad \xi \ll 1, \tag{B.4}$$

在（B.3）中，我们得到

$$V(\rho,\tau) \sim \frac{d_{2j}u_{1j}(0)}{\varepsilon\rho(d_{1j}+D)}\left[1+\frac{1}{\sqrt{\pi D\tau}}\left(\frac{d_{1j}}{d_{1j}+D}-\rho\right)(1+\varepsilon^2\sigma\tau)\right] + \frac{\varepsilon d_{2j}u_{1j}'(0)}{\rho(d_{1j}+D)}\left[\tau+2\sqrt{\frac{\tau}{\pi D}}\left(\frac{d_{1j}}{d_{1j}+D}-\rho\right)\left(1+\frac{\varepsilon^2\tau\sigma}{3}\right)\right]. \tag{B.5}$$

最后，为了得到外解的匹配条件（如§2.2中推导的），令 $\tau = t/\varepsilon^2$ 在（B.5）中取值，即可得到（2.3）中的结果。

C. 稳态的渐近分析。在本附录中，我们采用强局部扰动分析（见 [50]），并将其应用于细胞-体相模型（1.2），以证明极限 NAS（3.4）刻画了（1.2）的所有可能稳态。

在极限 $\varepsilon \to 0$ 下，外部体相解 $U_s(\mathbf{x})$ 的稳态问题为

$$\begin{aligned} &D\Delta U_s - \sigma U_s = 0, \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^3\backslash\{\mathbf{x}_1,\dots,\mathbf{x}_N\}; \quad U_s(\mathbf{x}) \to 0 \ \text{ as } \ |\mathbf{x}| \to \infty, \\ &U_s \sim \frac{\kappa_j u_{1js}}{4\pi D|\mathbf{x}-\mathbf{x}_j|} + B_{js}, \quad \text{as} \quad \mathbf{x} \to \mathbf{x}_j, \quad j \in \{1,\dots,N\}, \end{aligned} \tag{C.1}$$

其中 κ_j 由式（2.17d）给出，而当 $\mathbf{x} \to \mathbf{x}_j$ 时的行为可通过与局部解或内层解匹配得到。由式（1.2）中细胞内动力学的稳态可得

$$\mathbf{F}_j(\mathbf{u}_{js}) - \kappa_j u_{1js}\mathbf{e}_1 + \varepsilon\frac{d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j B_{js}\mathbf{e}_1 = 0, \qquad j \in \{1,\dots,N\}. \tag{C.2}$$

我们将式（C.1）的解表示为式（3.6）的格林函数的形式：

$$U_s(\mathbf{x}) = -\sum_{k=1}^{N}\frac{\kappa_k u_{k1s}}{D}G_0(\mathbf{x},\mathbf{x}_k). \tag{C.3}$$

通过令 U_s（$\mathbf{x}$）在 $\mathbf{x}$ $\to \mathbf{x}_j$ 处的局部行为与式（C.1）中给出的行为一致，我们可直接从所得表达式的正则部分确定 B_{js} 如下：

$$B_{js} = -\frac{\kappa_j}{D}R_0 u_{1js} - \sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N}\frac{\kappa_k}{D}u_{k1s}\,G_{0jk}, \qquad j \in \{1,\dots,N\}, \tag{C.4}$$

其中 G_{0jk} 和 R_0 由（3.5）给出。我们得出，耦合系统（C.2）和（C.4）是由（2.17）的长时间动力学得到的极限系统（3.4）。

最后，我们结合（C.2）和（C.4）来获得细胞内稳态的 NAS。为此，令 $\mathbf{B}_s = (B_{1s}, \ldots, B_{Ns})^T$和 $\mathbf{u}_{1s} = (u_{11s}, \ldots, u_{1Ns})^T$，并将（C.4）写成矩阵形式：

$$\mathbf{B}_s = -\frac{1}{D}\mathcal{G}_0\mathcal{K}\mathbf{u}_{1s}\,, \tag{C.5a}$$

其中，稳态格林矩阵 $\mathcal{G}_0$ 和对角矩阵 $\mathcal{K}$ 定义为

$$(\mathcal{G}_0)_{ij} = (\mathcal{G}_0)_{ji} = G_{0ij}\,, \quad i \neq j\,, \quad (\mathcal{G}_0)_{jj} = R_0\,; \quad \mathcal{K} \equiv \mathrm{diag}\,(\kappa_1, \ldots, \kappa_N)\,. \tag{C.5b}$$

由于 $B_{js} = \mathbf{e}_j^T\mathbf{B}_s$，其中 $\mathbf{e}j$ 是 j^{th} 单位基向量，我们将（C.5a）代入（C.2），得到稳态细胞内物种的以下 $m \times N$维 NAS，其等价于（3.4）：

$$\mathbf{F}_j\left(\mathbf{u}_{js}\right) - \kappa_j u_{1js}\mathbf{e}_1 - \varepsilon\frac{d_{1j}}{Dd_{2j}}\kappa_j\mathbf{e}_1\left(\mathbf{e}_j^T\mathcal{G}_0\mathcal{K}\mathbf{u}_{1s}\right) = 0\,, \qquad j \in \{1, \ldots, N\}\,. \tag{C.6}$$

D. 积分微分系统的数值处理。 在本附录中，我们构造一种时间推进格式，以高效计算（2.17）在长时间区间上的解。

为此，我们首先概述（5.7）中两个非局部项的更新格式推导，该格式将其核函数的 SOE近似与杜哈梅尔原理相结合。在推导近似格式时采用杜哈梅尔原理，依据的是以下简单结果。

引理 D.1. 设 $f(t)$连续，并定义 $\mathcal{F}(t) \equiv \int_0^t e^{\omega(t-\tau)}f(\tau)\,d\tau$。则， $\mathcal{F}'(t) = \omega\mathcal{F}(t) + f(t)$且有 $\mathcal{F}(0) = 0$。此外，我们有如下推进格式

$$\mathcal{F}(t+\Delta t) = \mathcal{F}(t)e^{\omega\Delta t} + \mathcal{U}(t,\Delta t)\,, \quad \textit{with} \quad \mathcal{U}(t,\Delta t) \equiv e^{\omega\Delta t}\int_0^{\Delta t} e^{-\omega z}f(t+z)\,dz\,. \tag{D.1}$$

一种指数时间差分 *ETD2* 格式（参见 *[25]*），其更新积分 $\mathcal{U}$ 对于线性函数 $f(t)$是精确的，并以误差 $\mathcal{O}\left((\Delta t)^3\right)$得到近似式

$$\mathcal{F}(t+\Delta t) \approx \mathcal{F}(t)e^{\omega\Delta t} + f(t)\left(\frac{e^{\omega\Delta t}-1}{\omega}\right) + \left[f(t+\Delta t) - f(t)\right]\left(\frac{e^{\omega\Delta t}-1-\omega\Delta t}{\omega^2\Delta t}\right)\,. \tag{D.2}$$

证明。（D.1）的证明是直接的。为推导（D.2），我们代入

$$f(t+z) = f(t) + \frac{z}{\Delta t}\left[f(t+\Delta t) - f(t)\right] + \mathcal{O}\left((\Delta t)^2\right)\,,$$

到更新积分 $\mathcal{U}$（D.1）中，并对所得表达式进行显式积分。 □

D.1. $C_j(t)$**的更新格式。** 受 [21], 以及相应二维问题的分析 [38], 启发，我们首先将 $C_j(t)$ 分解为局部 $C_{Lj}(t)$贡献和历史 $C_{Hj}(t)$贡献，形式如下

$$C_j(t) = C_{Hj}(t) + C_{Lj}(t)\,, \tag{D.3a}$$

其中，对于某个 Δt，满足 $0 < \Delta t \ll 1$，我们定义

$$C_{Hj}(t) \equiv \int_0^{t-\Delta t} u'_{1j}(\tau)g(t-\tau)\,d\tau\,, \tag{D.3b}$$

$$C_{Lj}(t) \equiv \int_{t-\Delta t}^{t} u'_{1j}(\tau)g(t-\tau)\,d\tau = \int_0^{\Delta t} u'_{1j}(t-z)g(z)\,dz\,. \tag{D.3c}$$

这里 g（t）定义于（2.17c）中。（D.3b）中的历史项通过对和式中的每一项，将（g（t）在（5.2）中的 SOE近似与杜哈梅尔结果（D.2）结合来更新。为处理局部贡献（D.3c）中的可积奇异性，我们使用 g（t）的局部行为。下面的引理总结了局部部分和历史部分的贡献。

引理 D.2。 固定 $\Delta t \ll 1$。对于 $t=\Delta t$、 $t=2\Delta t$ 和 $t>2\Delta t$ ，有

$$
\begin{aligned}
C_j(\Delta t) &\approx b_{C1}u_{1j}(\Delta t) - b_{C1}u_{1j}(0)\,,\\
C_j(2\Delta t) &\approx b_1 u_{1j}'(2\Delta t) + b_2 u_{1j}'(\Delta t) + \left(\sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{C30\ell}\right)\left(u_{1j}(\Delta t) - u_{1j}(0)\right)\,,\\
C_j(t+\Delta t) &\approx b_1 u_{1j}'(t+\Delta t) + \left(b_2 + \sum_{\ell=-n}^{n} e_l b_{3\ell}\right) u_{1j}'(t)\\
&\quad + \left(\sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{4\ell}\right) u_{1j}'(t-\Delta t) + \sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell e^{s_\ell \Delta t} H_{Cj\ell}(t)\,,
\end{aligned}
\tag{D.4}
$$

其中 e_ℓ 定义于 (5.3)，其他系数定义为

$$
\begin{aligned}
b_1 &\equiv \frac{\sqrt{\sigma}\Delta t}{2}\,\mathrm{erf}\left(\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\left(-\frac{1}{4\sigma^2(\Delta t)^2} + \frac{1}{\sigma\Delta t} + 1\right) + \frac{e^{-\sigma\Delta t}}{4\sigma\sqrt{\pi\Delta t}}\left(1 + 2\sigma\,\Delta t\right)\,,\\
b_2 &\equiv \frac{\sqrt{\sigma}\Delta t}{2}\,\mathrm{erf}\left(\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\left(\frac{1}{4\sigma^2(\Delta t)^2} + 1\right) - \frac{e^{-\sigma\Delta t}}{4\sigma\sqrt{\pi\Delta t}}\left(1 - 2\sigma\,\Delta t\right)\,,\\
b_{3\ell} &\equiv \frac{e^{s_\ell\Delta t}}{s_\ell^2\Delta t}\left(e^{s_\ell\Delta t} - 1 - s_\ell\Delta t\right)\,, \qquad b_{4\ell} \equiv \frac{e^{s_\ell\Delta t}}{s_\ell}\left(e^{s_\ell\Delta t} - 1\right) - b_{3\ell}\,,\\
b_{C0\ell} &\equiv \frac{1}{s_\ell\Delta t}\left(e^{2s_\ell\Delta t} - e^{s_\ell\Delta t}\right)\,, \qquad b_{C1} = \sqrt{\sigma}\mathrm{erf}\left(\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\left(\frac{1}{2\sigma\Delta t} + 1\right) + \frac{e^{-\sigma\Delta t}}{\sqrt{\pi\Delta t}}\,.
\end{aligned}
\tag{D.5}
$$

此外，对于 $H_{Cj\ell}(\Delta t) = 0$，我们有如下更新格式

$$
H_{Cj\ell}(t+\Delta t) = H_{Cj\ell}(t)e^{s_\ell\Delta t} + \begin{cases} b_{C0\ell}\,u_{1j}(\Delta t) - b_{C0\ell}\,u_{1j}(0)\,, & t = \Delta t\,,\\ b_{3\ell}\,u_{1j}'(t) + b_{4\ell}\,u_{1j}'(t-\Delta t)\,, & t \geq 2\Delta t\,. \end{cases}
\tag{D.6}
$$

证明。 对于**第一步**，考虑局部贡献 $C_{Lj}(t)$ 在 (D.3) 中。对于 $z\in[0,\Delta t]$ 和 $t\geq 2\Delta t$ETD2 近似 [25] 给出

$$
u_{1j}'(t-z) = u_{1j}'(t) + \frac{z}{\Delta t}\left[u_{1j}'(t-\Delta t) - u_{1j}'(t)\right] + \mathcal{O}(\Delta t^2)\,,
$$

将其代入局部积分后可得

$$
C_{Lj}(t) = b_1 u_{1j}'(t) + b_2 u_{1j}'(t-\Delta t) + \mathcal{O}\left((\Delta t)^2\right)\,,
$$

其中 b_1 和 b_2 定义为

$$
b_1 \equiv \int_0^{\Delta t} g(z)\,dz - \frac{1}{\Delta t}\int_0^{\Delta t} z g(z)\,dz\,, \qquad b_2 \equiv \frac{1}{\Delta t}\int_0^{\Delta t} z g(z)\,dz\,.
\tag{D.7}
$$

根据附录D.4中的详细计算，我们得到

$$
\begin{aligned}
\int_0^{\Delta t} g(z)\,dz &= \frac{1}{2\sqrt{\sigma}}\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma\Delta t}) + \sqrt{\sigma}\Delta t\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma\Delta t}) + \sqrt{\frac{\Delta t}{\pi}}e^{-\sigma\Delta t}\,,\\
\int_0^{\Delta t} z g(z)\,dz &= \frac{1}{8\sigma^{3/2}}\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma\Delta t}) + \frac{\sqrt{\sigma}}{2}\,(\Delta t)^2\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma\Delta t}) - \frac{1}{4\sigma}\sqrt{\frac{\Delta t}{\pi}}e^{-\sigma\Delta t} + \frac{(\Delta t)^{3/2}}{2\sqrt{\pi}}e^{-\sigma\Delta t}\,.
\end{aligned}
\tag{D.8}
$$

这样，利用（D.7）可得到（ b_1 和 b_2 ）中的结果。

对于 $t=\Delta t$, $C_j(\Delta t) = C_{Lj}(\Delta t) = \int_0^{\Delta t} u_{1j}'(\xi) g(\Delta t-\xi)\,d\xi$。通过在 $0\leq\xi\leq\Delta t$ 上使用 $u_{1j}'(\xi) \approx \left[u_{1j}(\Delta t) - u_{1j}(0)\right]/\Delta t$，我们得到

$$
C_{Lj}(\Delta t) \approx \frac{\left[u_{1j}(\Delta t) - u_{1j}(0)\right]}{\Delta t}\int_0^{\Delta t} g(z)\,dz\,.
$$

然后，使用（D.8）于 $\int_0^{\Delta t} g\,(z)\,dz$，我们得到（D.4）第一行中的结果。

对于**第二步，我们使用**式（5.2）中的 SOE近似 $g\,(t)$ 来计算历史项 ：

$$C_{Hj}(t) \approx \int_0^{t-\Delta t} u'_{1j}(\tau) g_n(t-\tau)\, d\tau = \sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell H_{Cj\ell}(t) \quad \text{with} \quad H_{Cj\ell}(t) \equiv \int_0^{t-\Delta t} u'_{1j}(\tau) e^{s_\ell (t-\tau)}\, d\tau\,.$$

引理D.1 给出了更新规则

$$H_{Cj\ell}(t+\Delta t) = H_{Cj\ell}(t) e^{s_\ell \Delta t} + \mathcal{U}_{Cj\ell}(t, \Delta t)\,, \qquad H_{Cj\ell}(\Delta t) = 0\,,$$

其中，对于 $t \geq 2\Delta t$，有

$$\mathcal{U}_{Cj\ell}(t, \Delta t) \equiv e^{2 s_\ell \Delta t} \int_0^{\Delta t} e^{-s_\ell z} u'_{1j}(t - \Delta t + z)\, dz \approx b_{3\ell} u'_{1j}(t) + b_{4\ell} u'_{1j}(t - \Delta t)\,.$$

这里 $b_{3\ell}$ 和 $b_{4\ell}$，如（D.5）所定义，均由对 $\mathcal{U}_{Cj\ell}$进行二阶指数时间差分截断得到。此外，对于$t = \Delta t$，利用分部积分可得

$$\mathcal{U}_{Cj\ell}(\Delta t, \Delta t) \approx b_{C0\ell}\, u_{1j}(\Delta t) - b_{C0\ell}\, u_{1j}(0)\,,$$

其中， $b_{C0\ell}$ 定义于（D.5）中。将局部贡献与历史贡献相加，可得到（D.4）和（D.6）中的更新格式。 □

D.2. $D_{jk}\,(t)$ **的更新格式**。接下来，我们以非常相似的方式推导历史依赖积分 $D_{jk}\,(t)$ 的更新格式，该积分定义见（5.7）。首先，将其分解为局部部分 $D_{Ljk}\,(t)$ 和历史部分 $D_{Hjk}\,(t)$，如下:

$$D_{jk}(t) = D_{Hjk}(t) + D_{Ljk}(t)\,, \tag{D.9a}$$

其中，对于某个 Δt，满足 $0 < \Delta t \ll 1$，定义

$$D_{Hjk}(t) \equiv \int_0^{t-\Delta t} u_{k1}(\tau) G(a_{jk}, t-\tau)\, d\tau\,, \tag{D.9b}$$

$$D_{Ljk}(t) \equiv \int_{t-\Delta t}^{t} u_{k1}(\tau) G(a_{jk}, t-\tau)\, d\tau = \int_0^{\Delta t} u_{k1}(t-z) G(a_{jk}, z)\, dz\,. \tag{D.9c}$$

这里， $G\,(a_{jk},\ t)$ 定义于（2.17c）中。再次使用（D.2）中的SOE近似和杜哈梅尔结果（D.2），对（ $G\,(a_{jk},\ t)$ （5.2）中的历史项。可通过解析方法估算可积奇异性附近的局部贡献（D.9c）。更新格式总结如下引理所述。

LEMMA D.3. 设定 $\Delta t \ll 1$。对于 $t = \Delta t$、 $t = 2\Delta t$ 和 $t > 2\Delta t$，更新格式为

$$\begin{aligned}
D_{jk}(\Delta t) &\approx c_{1jk} u_{k1}(\Delta t) + c_{2jk} u_{k1}(0)\,,\\
D_{jk}(2\Delta t) &\approx c_{1jk} u_{k1}(2\Delta t) + \left(c_{2jk} + \sum_{\ell=-n}^{n} \omega_{jk\ell}\, b_{3\ell}\right) u_{k1}(\Delta t) + \left(\sum_{\ell=-n}^{n} \omega_{jk\ell}\, b_{4\ell}\right) u_{k1}(0)\,,\\
D_{jk}(t+\Delta t) &\approx c_{1jk} u_{k1}(t+\Delta t) + \left(c_{2jk} + \sum_{\ell=-n}^{n} \omega_{jk\ell}\, b_{3\ell}\right) u_{k1}(t)\\
&\quad + \left(\sum_{\ell=-n}^{n} \omega_{jk\ell}\, b_{4\ell}\right) u_{k1}(t-\Delta t) + \sum_{\ell=-n}^{n} \omega_{jk\ell} e^{s_\ell \Delta t} H_{Dk\ell}(t)\,,
\end{aligned} \tag{D.10}$$

其中 ω_{jkl} 定义于 (5.3) 而 $b_{3\ell}$ 和 $b_{4\ell}$ 定义于 (D.5)。新的系数 c_{1jk} 和c_{2jk} 为

(D.11)
$$c_{2jk} \equiv \frac{1}{(4\pi D)^{3/2}}\left(\frac{\sqrt{\pi}}{2\Delta t\sqrt{\sigma}}\right)\left[e^{-a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}-\sqrt{\sigma\Delta t}\right)-e^{a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}+\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\right],$$
$$c_{1jk} \equiv \frac{\sqrt{\pi}}{(4\pi D)^{3/2}a_{jk}}\left[e^{-a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}-\sqrt{\sigma\Delta t}\right)+e^{a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}+\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\right]-c_{2jk},$$

其中 余误差函数(z) 为余误差函数。此外，对于 $t \geq \Delta t$，且当 $H_{D\ell}(\Delta t) = 0$ 时，我们有

(D.12)
$$H_{Dk\ell}(t+\Delta t) = H_{Dk\ell}(t)e^{s_\ell \Delta t} + b_{3\ell}\, u_{k1}(t) + b_{4\ell}\, u_{k1}(t-\Delta t).$$

证明。首先**考虑**局部贡献 $D_{Ljk}(t)$。对于 $z \in [0, \Delta t]$ 和 $t \geq \Delta t$，ETD2 近似 [25] 给出

$$u_{k1}(t-z) = u_{k1}(t) + \frac{z}{\Delta t}\left[u_{k1}(t-\Delta t) - u_{k1}(t)\right] + \mathcal{O}(\Delta t^2).$$

将此表达式代入局部积分 (D.9c) 后，我们得到

(D.13)
$$D_{Ljk}(t) \approx u_{k1}(t)c_{1jk} + u_{k1}(t-\Delta t)c_{2jk},$$

其中

(D.14)
$$c_{1jk} = I_1 - \frac{I_2}{\Delta t}, \quad c_{2jk} = \frac{I_2}{\Delta t}, \qquad \text{with} \qquad I_1 \equiv \int_0^{\Delta t} G(a_{jk}, z)\, dz, \quad I_2 \equiv \int_0^{\Delta t} zG(a_{jk}, t)\, dz.$$

如附录 D.4 所示，两个积分 I_1 和 I_2 可以解析求得 as

(D.15)
$$I_1 = \frac{1}{(4\pi D)^{3/2}}\left(\frac{\sqrt{\pi}}{a_{jk}}\right)\left[e^{-a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}-\sqrt{\sigma\Delta t}\right)+e^{a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}+\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\right],$$
$$I_2 = \frac{1}{(4\pi D)^{3/2}}\left(\frac{\sqrt{\pi}}{2\sqrt{\sigma}}\right)\left[e^{-a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}-\sqrt{\sigma\Delta t}\right)-e^{a_{jk}\sqrt{\sigma}}\mathrm{erfc}\left(\frac{a_{jk}}{2\sqrt{\Delta t}}+\sqrt{\sigma\Delta t}\right)\right],$$

从而得到式（D.11）中关于 c_{1jk} 和 c_{2jk}的结果。

其次，为计算历史项，我们对 G（a_{jk}，t）使用式（5.2）中的 SOE近似，得到

(D.16)
$$D_{Hjk}(t) \approx \int_0^{t-\Delta t} u_{k1}(\tau)G_n(a_{jk}, t-\tau)\, d\tau = \sum_{l=-n}^{n} \omega_{jkl}H_{Dkl}(t); \qquad H_{Dk\ell}(t) \equiv \int_0^{t-\Delta t} u_{k1}(\tau)e^{s_\ell(t-\tau)}\, d\tau.$$

引理 D.1 给出了更新规则

$$H_{Dk\ell}(t+\Delta t) = H_{Dk\ell}(t)e^{s_\ell \Delta t} + \mathcal{U}_{Dk\ell}(t, \Delta t), \qquad H_{Dk\ell}(\Delta t) = 0,$$

其中，更新积分 $\mathcal{U}_{Dk\ell}(t, \Delta t) \equiv e^{2s_\ell \Delta t}\int_0^{\Delta t} e^{-s_\ell z}u_{k1}(t-\Delta t+z)\, dz$ 对 $t \geq \Delta t$ 采用 ETD2 近似估计为

$$\mathcal{U}_{Dk\ell}(t, \Delta t) \approx b_{3l}\, u_{k1}(t) + b_{4l}\, u_{k1}(t-\Delta t).$$

常数 $b_{3\ell}$ 和 $b_{4\ell}$ 与引理D.2 中给出的相同，且见（D.5）。将局部贡献和历史贡献相加，我们得到（D.10）和（D.12）中的更新格式。 □

D.3. 时间推进格式。 根据我们针对记忆依赖积分 $C_j(t)$ 和 $D_{jk}(t)$ 的更新格式（见引理 D.2 和 D.3），现在给出数值求解含两个细胞内物种的积分微分系统（2.17）的完整格式。对于（$C_j(t)$ 和 $D_{jk}(t)$ （5.7）中的项，并回顾 $\kappa_j \equiv 4\pi d_{2j} D/(d_{1j}+D)$，对于 $j \in \{1,\dots,N\}$ 该系统为

$$\frac{d\mathbf{u}_j}{dt} = \mathbf{F}_j(\mathbf{u}_j) - \kappa_j u_{1j}\mathbf{e}_1 + \frac{\varepsilon d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j B_j(t)\mathbf{e}_1\,, \tag{D.17a}$$

$$B_j(t) = -\frac{\kappa_j u_{1j}(0)}{4\pi D^{3/2}} g(t) - \frac{\kappa_j}{4\pi D^{3/2}} C_j(t) + \sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N} \kappa_k D_{jk}(t)\,. \tag{D.17b}$$

设 $\{t_0,...,t_q\}$ 是时间域 $[0,T]$的均匀离散，其中 T是某个最终选定时间，并且对于 $i \in \{0,...,q-1\}$，有 $t_0 = 0$、$t_q = T$和 $t_{i+1} - t_i = \Delta t$，其中 $\Delta t = T/q$。下文中，我们用 $u_{1j}^{(i)}$ 表示 $u_{1j}(t_i)$的数值近似，并用$\mathbf{u}_1^{(i)}$ 表示所有 $j \in \{1,\dots,N\}$ 对应的 $u_{1j}^{(i)}$ 构成的向量。反应动力学函数也采用类似的记号。此外，在下文对算法的描述中，$[\,\cdot_j\,]_j$ 表示一个大小为 $N\times N$、对角元素为 $(\cdot_j)_j$ 的对角矩阵，而$[\,\cdot_{jk}\,]_{jk}$ 表示一个 $N\times N$ 矩阵，其矩阵元素为 $(\cdot_{jk})_{jk}$（$j\neq k$ 时），且对角元素为零。

步骤 1： $0 \curvearrowright \Delta t$：对于第一个时间步，我们采用显式四阶龙格–库塔方法 [44] 对每个细胞中的反应动力学进行离散，并使用

$$\begin{aligned}
\mathbf{u}_1^{(1)} &= \mathbf{u}_1^{(0)} + \frac{\Delta t}{6}(k_1^{(0)} + 2k_2^{(0)} + 2k_3^{(0)} + k_4^{(0)}) + \varepsilon\left[\frac{d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j\right]_j \mathbf{B}^{(1)}\Delta t\,,\\
\mathbf{u}_2^{(1)} &= \mathbf{u}_2^{(0)} + \frac{\Delta t}{6}(\tilde{k}_1^{(0)} + 2\tilde{k}_2^{(0)} + 2\tilde{k}_3^{(0)} + \tilde{k}_4^{(0)})\,,
\end{aligned} \tag{D.18}$$

其中，RK4 权重为

$$\begin{aligned}
k_1^{(0)} &= \hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}_1^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)})\,, \quad \tilde{k}_1^{(0)} = \mathbf{F}_2(\mathbf{u}_1^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)})\,,\\
k_2^{(0)} &= \hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}_1^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}k_1^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}\tilde{k}_1^{(0)})\,, \quad \tilde{k}_2^{(0)} = \mathbf{F}_2(\mathbf{u}_1^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}k_1^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}\tilde{k}_1^{(0)})\,,\\
k_3^{(0)} &= \hat{\mathbf{F}}_1(u_1^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}k_2^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}\tilde{k}_2^{(0)})\,, \quad \tilde{k}_3^{(0)} = \mathbf{F}_2(\mathbf{u}_1^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}k_2^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)} + \frac{\Delta t}{2}\tilde{k}_2^{(0)})\,,\\
k_4^{(0)} &= \hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}_1^{(0)} + \Delta t\, k_3^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)} + \Delta t\, \tilde{k}_3^{(0)})\,, \quad \tilde{k}_4^{(0)} = \mathbf{F}_2(\mathbf{u}_1^{(0)} + \Delta t\, k_3^{(0)}, \mathbf{u}_2^{(0)} + \Delta t\, \tilde{k}_3^{(0)})\,,
\end{aligned}$$

且 $\hat{}\mathbf{F}_1(\mathbf{u}_1,\mathbf{u}_2) = \mathbf{F}_1(\mathbf{u}_1,\mathbf{u}_2) - [\kappa_j]_j\,\mathbf{u}_1$。

为确定递推的初始值，我们计算 2.3c 中的匹配条件，以求得 B_j 在$t=\Delta t$处的值。用向量形式表示，这便确定了任意 $\mathbf{B}^{(1)}$ 对应的近似值，其中 $\mathbf{u}_1^{(0)}$ 为

$$\mathbf{B}^{(1)} = -\frac{1}{4(\pi D)^{3/2}\sqrt{\Delta t}}\,[\kappa_j]_j\left(\mathbf{u}_1^{(0)} + \Delta t\left(\sigma\mathbf{u}_1^{(0)} + 2\mathbf{u}_1'^{(0)}\right)\right)\,, \tag{D.19}$$

其中，$\mathbf{u}_1'^{(0)}$ 的各分量由 2.4 给出。该近似的截断误差为 B_j 是$\mathcal{O}(\Delta t)$；而对于反应动力学，RK4 格式的截断误差为 $\mathcal{O}(\Delta t^5)$。

步骤 2： $\Delta t \curvearrowright 2\Delta t$：对于反应动力学，我们采用 RK4 格式，并使用首个时间步中给出的 RK4 权重，同时使用滞后的$\mathbf{B}^{(1)}$，使得

$$\begin{aligned}
\mathbf{u}_1^{(2)} &= \mathbf{u}_1^{(1)} + \frac{\Delta t}{6}(k_1^{(1)} + 2k_2^{(1)} + 2k_3^{(1)} + k_4^{(1)}) + \varepsilon\left[\frac{d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j\right]_j \mathbf{B}^{(1)}\Delta t\,,\\
\mathbf{u}_2^{(2)} &= \mathbf{u}_2^{(1)} + \frac{\Delta t}{6}(\tilde{k}_1^{(1)} + 2\tilde{k}_2^{(1)} + 2\tilde{k}_3^{(1)} + \tilde{k}_4^{(1)})\,.
\end{aligned} \tag{D.20}$$

根据计算得到的$\mathbf{u}_1^{(2)}$，我们通过求解线性方程组来确定$\mathbf{B}^{(2)}$

$$\mathbf{B}^{(2)} = -\frac{1}{4\pi D^{\frac{3}{2}}} A^{-1}\left[\kappa_j\right]_j \left(\varepsilon b_2 \left[\frac{d_{1j}\kappa_j}{d_{2j}}\right]_j \mathbf{B}^{(1)} + b_1 \hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(2)}) + b_2 \hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(1)})\right) + A^{-1}\left(N\mathbf{u}_1^{(2)} + M_1\mathbf{u}_1^{(1)} + M_0\mathbf{u}_1^{(0)}\right), \tag{D.21}$$

其中 $\mathbf{B}^{(1)}$ 在（D.19）中给出。在（D.21）中，我们定义了矩阵 A、M_1、M_0和 N b y

$$A \equiv I + \frac{\varepsilon b_1}{4\pi D^{\frac{3}{2}}}\left[\frac{d_{1j}\kappa_j^2}{d_{2j}}\right]_j, \qquad N \equiv \left[\kappa_k c_{1jk}\right]_{jk},$$
$$M_1 \equiv \left[\kappa_k\left(c_{2jk} + \sum_{\ell=-n}^{n}\omega_{jk\ell}b_{3\ell}\right)\right]_{jk} - \frac{1}{4\pi D^{\frac{3}{2}}}[\kappa_j]_j\left(\sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{C0\ell}\right),$$
$$M_0 \equiv \left[\kappa_k \sum_{\ell=-n}^{n}\omega_{jk\ell}b_{4\ell}\right]_{jk} + \frac{1}{4\pi D^{\frac{3}{2}}}[\kappa_j]_j\left(\sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{C0\ell} - g\left(2\Delta t\right)\right).$$

这里，e_ℓ 和 ω_{jkl} 定义于（5.3）中，b_1、$b_{3\ell}$、$b_{4\ell}$ 和 $b_{C0\ell}$ 定义于（D.5）中，而 c_{1jk} 和 c_{2jk}定义于（D.11）中。在推导（D.21）时，我们直接根据微分方程（D.17a）计算了 $C_j\left(2\Delta t\right)$ 中出现的导数，该导数来自（D.4）。

下一步： $t_i \curvearrowright t_{i+1}$，对于 $i \geq 2$: 我们使用带滞后$\mathbf{B}^{(i)}$的四阶龙格-库塔法，因此

$$\mathbf{u}_1^{(i+1)} = \mathbf{u}_1^{(i)} + \frac{\Delta t}{6}(k_1^{(i)} + 2k_2^{(i)} + 2k_3^{(i)} + k_4^{(i)}) + \varepsilon\left[\frac{d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j\right]_j \mathbf{B}^{(i)}\Delta t,$$
$$\mathbf{u}_2^{(i+1)} = \mathbf{u}_2^{(i)} + \frac{\Delta t}{6}(\tilde{k}_1^{(i)} + 2\tilde{k}_2^{(i)} + 2\tilde{k}_3^{(i)} + \tilde{k}_4^{(i)}). \tag{D.22}$$

根据计算得到的$\mathbf{u}_1^{(i+1)}$，我们计算$\mathbf{B}^{(i+1)}$ 如下

(D.23)

$$\mathbf{B}^{(i+1)} = -\frac{1}{4\pi D^{3/2}} A^{-1}\left[\kappa_j\right]_j \left(b_1\hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(i+1)}) + (b_2 + \sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{3\ell})\,\hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(i)}) + (\sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{4\ell})\hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(i-1)})\right)$$
$$- \frac{\varepsilon}{4\pi D^{3/2}} A^{-1}\left[\frac{d_{1j}\kappa_j^2}{d_{2j}}\right]_j \left((b_2 + \sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{3\ell})\mathbf{B}^{(i)} + (\sum_{\ell=-n}^{n} e_\ell b_{4\ell})\mathbf{B}^{(i-1)}\right)$$
$$+ A^{-1}\left(N\mathbf{u}_1^{(i+1)} + M_2\mathbf{u}_1^{(i)} + M_3\mathbf{u}_1^{(i-1)} + \mathbf{H}^{(i)}\right) - \frac{g(t_{i+1})}{4\pi D^{\frac{3}{2}}} A^{-1}[\kappa_j]_j\mathbf{u}_1^{(0)},$$

其中矩阵 M_2 和 M_3 定义为

$$M_2 \equiv \left[\kappa_k(c_{2jk} + \sum_{\ell=-n}^{n}\omega_{jk\ell}b_{3\ell})\right]_{jk}, \quad M_3 \equiv \left[\kappa_k \sum_{\ell=-n}^{n}\omega_{jk\ell}b_{4\ell}\right]_{jk}. \tag{D.24}$$

在（D.23）中，历史向量$\mathbf{H}^{(i)} \equiv (H_1^{(i)}, \ldots, H_N^{(i)})^T$的分量为

$$H_j^{(i)} = \sum_{\ell=-n}^{n}\left(-\frac{1}{4\pi D^{\frac{3}{2}}}\kappa_j e_\ell e^{s_\ell\Delta t}H_{Cj\ell}^{(i)} + \kappa_k \sum_{k=1,k\neq j}^{N}\omega_{jk\ell}e^{s_\ell\Delta t}H_{Dk\ell}^{(i)}\right), \tag{D.25a}$$

并通过以下格式进行更新

$$\mathbf{H}_{C\ell}^{(i+1)} = \begin{cases} b_{C0\ell}\mathbf{u}_1^{(1)} - b_{C0\ell}\mathbf{u}_1^{(0)}\,, & i=1 \\ \mathbf{H}_{C\ell}^{(i)} e^{s_\ell \Delta t} + b_{3\ell}\hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(i)}) + b_{4\ell}\hat{\mathbf{F}}_1(\mathbf{u}^{(i-1)}) \\ \qquad + \varepsilon \left[\dfrac{d_{1j}}{d_{2j}}\kappa_j\right]_j (b_{3\ell}\mathbf{B}^{(i)} + b_{4\ell}\mathbf{B}^{(i-1)})\,, & i \geq 2\,, \end{cases} \tag{D.25b}$$

以及

$$\mathbf{H}_{D\ell}^{(i+1)} = \begin{cases} b_{3\ell}\mathbf{u}_1^{(1)} + b_{4\ell}\mathbf{u}_1^{(0)}\,, & i=1 \\ \mathbf{H}_{D\ell}^{(i)} e^{s_\ell \Delta t} + b_{3\ell}\mathbf{u}_1^{(i)} + b_{4\ell}\mathbf{u}_1^{(i-1)}\,, & i \geq 2\,. \end{cases} \tag{D.25c}$$

一种颇为相似的格式已成功开发并应用于 [38]，用于研究二维中扩散耦合细胞的同步行为。两种格式都是半隐式算子分裂格式，因为细胞内反应动力学($\hat{}\mathbf{F}_1(\mathbf{u}^{(i)}), \mathbf{F}_2(\mathbf{u}^{(i)})$) 通过四阶龙格-库塔法显式积分，含有$\mathbf{B}^{(i)}$ 的耦合项通过简单的显式前向欧拉步加入，而耦合函数$\mathbf{B}^{(i+1)}$ 则利用$\mathbf{u}_1^{(i+1)}$ 在同一时间步 $i+1$中隐式计算。

D.4. 局部贡献的计算。在本技术附录中，我们首先概述局部贡献 $C_{Lj}(t)$ 在（D.8）中的推导。回顾（2.16）中 $g(t)$的两个项，对其分部积分可得

$$\int_0^{\Delta t} \frac{e^{-\sigma t}}{\sqrt{\pi t}}\, dt = \frac{1}{\sqrt{\sigma}}\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma \Delta t})\,,$$
$$\sqrt{\sigma}\int_0^{\Delta t} \mathrm{erf}(\sqrt{\sigma t})\, dt = \left(\sqrt{\sigma}\Delta t - \frac{1}{2\sqrt{\sigma}}\right)\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma \Delta t}) + \sqrt{\frac{\Delta t}{\pi}} e^{-\sigma \Delta t}\,,$$

将它们合并可得 $\int_0^{\Delta t} g(t)\, dt$ 在（D.8）中。类似地，第二个积分 $\int_0^{\Delta t} t g(t)\ dt$ 在（D.8）中的计算是将两个积分合并后逐项进行的

$$\int_0^{\Delta t} \sqrt{\frac{t}{\pi}} e^{-\sigma t}\, dt = -\frac{\sqrt{\Delta t}}{\sigma\sqrt{\pi}} e^{-\sigma \Delta t} + \frac{1}{2\sigma^{3/2}}\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma \Delta t})\,,$$
$$\sqrt{\sigma}\int_0^{\Delta t} t\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma t})\, dt = \left(\frac{1}{2}\sqrt{\sigma}(\Delta t)^2 - \frac{3}{8\sigma^{3/2}}\right)\,\mathrm{erf}(\sqrt{\sigma \Delta t}) + \frac{\sqrt{\Delta t}}{4\sigma\sqrt{\pi}} e^{-\sigma \Delta t}(2\sigma \Delta t + 3)\,.$$

接下来，我们概述积分 I_1 和 I_2 在（D.14）中的计算过程，由此得到局部贡献 D_{Ljk}（t）。利用（2.17c）处理 G（a_{jk}，t），可得（D.26）

$$I_1 = \int_0^{\Delta t} G(a_{jk}, z)\, dz = \frac{1}{(4\pi D)^{3/2}} I_{\Delta t} \qquad \text{where} \qquad I_{\Delta t} \equiv \int_0^{\Delta t} \frac{e^{-\sigma z - b/z}}{z^{3/2}}\, dz \quad \text{with} \quad b \equiv \frac{a_{jk}^2}{4}\,.$$

通过作变量代换 $\xi = \sqrt{b/z}$，并令 $c = \sqrt{b/\Delta t} > 0$，我们可以将 $I_{\Delta t}$ 改写并计算为（D.27）

$$I_{\Delta t} = \frac{2}{\sqrt{b}} \int_{\sqrt{b/\Delta t}}^{\infty} e^{-\xi^2 - \sigma b/\xi^2}\, d\xi = \frac{2}{\sqrt{b}}\left(\frac{\sqrt{\pi}}{4}\right)\left[e^{2\sqrt{\sigma b}}\mathrm{erfc}\left(c + \frac{\sqrt{\sigma b}}{c}\right) + e^{-2\sqrt{\sigma b}}\mathrm{erfc}\left(c - \frac{\sqrt{\sigma b}}{c}\right)\right]\,.$$

通过设定 $b = a_{jk}^2/4$ 和$c = \sqrt{b/\Delta t}$ 在（D.27）中，并结合（D.26），我们得到 I_1在（D.15）中的结果。对于 I_2 在（D.15）中的结果，只需对 I_1 关于 σ 求导即可得到

$$I_2 = \int_0^{\Delta t} z G(a_{jk}, z)\, dz = -\frac{1}{(4\pi D)^{3/2}} \frac{d}{d\sigma} I_{\Delta t}\,.$$

利用余误差函数 erfc(z) $\sim(\sqrt{\pi}z)^{-1}\,e^{-z^2}\left(1-1/(2z^2)\right)$，对于 $z\gg 1$，我们估计 $\Delta t\ll 1$，得到最后，

$$I_1\sim\frac{4\sqrt{\Delta t}}{(4\pi D)^{3/2}a_{jk}^2}\exp\left(-\frac{a_{jk}^2}{4\Delta t}-\sigma\Delta t\right),\qquad I_2\sim\frac{4\left(\Delta t\right)^{3/2}}{(4\pi D)^{3/2}a_{jk}^2}\exp\left(-\frac{a_{jk}^2}{4\Delta t}-\sigma\Delta t\right). \tag{D.28}$$

这表明，当 $\Delta t\ll 1$ 时，I_1 和 I_2 都非常小。

参考文献。

[1] R. P. Aristides 和 R. L. Viana. 扩散介导耦合动力系统的积分微分方程。《非线性动力学》，100(4):3759–3770，2020年。[2] G. Beylkin 和 L. Monzón. 关于用指数和逼近函数。《应用与计算调和分析》，19(1):17–48，2005年。[3] G. Beylkin 和 L. Monzón. 重新探讨指数和逼近。《应用与计算调和分析》，28(2):131–140，2010年。[4] T. Danino、O. Mondragón-Palomino、L. Tsimring 和 J. Hasty. 未耦合细胞振荡器的同步分子时钟。《Nature》，463(7279):326–330，2010年。[5] S. Danø、M. F. Madsen 和 P. G. Sørensen. 酵母细胞同步的定量表征。《PNAS》，104(31):12732–12736，2007年。[6] S. Danø、P. G. Sørensen 和 F. Hynne. 活细胞中的持续振荡。《Nature》，402(6759):320–322，1999年。[7] S. De Monte、F. d'Ovidio、S. Danø 和 P. G. Sørensen. 动态群体感应：细胞动力学编码的种群密度。《PNAS》，104(47):18377–18381，2007年。[8] J. Ding 和 A. Zhu. 秩一更新矩阵的特征值及其若干应用。《应用数学快报》，20(12):1223–1226，2007年。[9] A. Goldbeter. 生化振荡与细胞节律：周期性和混沌行为的分子基础。剑桥大学出版社，1997年。[10] D. Gomez、S. Iyaniwura、F. Paquin-Lefebvre 和 M. J. Ward. 将线性体扩散与动态活性膜或细胞耦合的图案形成系统。《英国皇家学会哲学汇刊A辑》，379:20200276，2021年。[11] A. Gomez-Marin、J. Garcia-Ojalvo 和 J. M. Sancho. 膜-体耦合诱导的自持时空振荡。《Phys. Rev. Lett.》，98:168303，2007年4月。[12] J. Gou、W.-Y. Chiang、P.-Y. Lai、M. J. Ward 和 Y.-X. Li. 通过扩散性化学信号耦合实现同步的理论。《Physica D》，339:1–17，2017年。[13] J. Gou、Y. X. Li、W. Nagata 和 M. J. Ward. 线性体扩散耦合膜动力学的一维模型中的同步振荡动力学。《SIAM J. Appl. Dyn. Sys.》，14(4):2096–2137，2015年。[14] J. Gou 和 M. J. Ward. 体扩散耦合动态活性区室的二维模型的渐近分析。《非线性科学杂志》，26(4):979–1029，2016年。[15] J. Gou 和 M. J. Ward. 具有FitzHugh–Nagumo动力学的耦合膜-体扩散模型的振荡动力学。《SIAM J. Appl. Math.》，76(2):776–804，2016年。[16] T. Gregor、K. Fujimoto、N. Masaki 和 S. Sawai. 社会性变形虫中集体行为的起始。《Science》，328(5981):1021–1025，2010年。[17] F. C. Hoppensteadt 和 E. M. Izhikevich. 弱连接神经网络，应用数学科学丛书第126卷。Springer-Verlag，纽约，1997年。[18] S. Iyaniwura 和 M. J. Ward. 由体相扩散场耦合的二维局部化信号区室：充分混合极限下的群体感应与同步振荡。《欧洲应用数学杂志》，32(5):1001–1031，2021年。[19] S. Iyaniwura 和 M. J. Ward. 扩散介导的小型信号区室间通信的二维偏微分方程-常微分方程模型的同步性与振荡动力学。《SIAM J. Appl. Dyn. Sys.》，20(1):438–499，2021年。[20] S. Iyaniwura 和 M. J. Ward. 三维球形区域中经由体扩散耦合的动态活性信号区室的振荡不稳定性。《Physica D》，476(134645)，2025年。

[21] S. Jiang、L. Greengard 和 S. Wang. 热核的高效指数和近似及其应用。《计算与应用数学进展》，41:529–551，2015年。[22] Torbensen K.、Rossi F.、Ristori S. 和 Abou-Hassan A. 微流控制备的Belousov-Zhabotinsky微振荡器网络中液滴乳液的化学通信与动力学。《Lab Chip.》，17(7):1179–1189，2017年。[23] H. Karoui、P. S. Patwal、B. V. V. S. Pavan Kumar 和 N. Martin. 人工细胞中的化学通信：基本概念、设计与挑战。《Front. Mol. Biosci.》，9:880525，2022年。[24] Y. Kuramoto. 具有非局部相互作用的湍流振荡器的标度行为。《Prog. Theor. Phys.》，94(3):321–330，1995年。[25] M. López-Fernández、C. Lubich 和 A. Schädle. 记忆型演化方程中的自适应、快速且无记忆卷积。《SIAM J. Sci. Comput.》，30(2):1015–1037，2008年。[26] J. H. Merkin、D. J. Needham 和 S. K. Scott. 密闭容器中的振荡化学反应。《Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.》，406(1831):299–323，1986年。[27] T. Mora 和 W. Bialek. 生物系统是否处于临界状态？《J. Stat. Phys.》，144(2):268–302，2011年。[28] V. Mukwaya、S. Mann 和 H. Dou. 合成细胞/活细胞界面的化学通信。《Communications Chemistry》，4(1):161，2021年。[29] J. Müller、C. Kuttler、B. A. Hense、M. Rothballer 和 A. Hartmann. 通过群体感应实现细胞间通信与降维。《J. Math. Biol.》，53(4):672–702，2006年。[30] J. Müller 和 H. Uecker. 用常微分方程近似扩散介质中通信细胞的动力学——局部化均匀化。《J. Math. Biol.》，67(5):1023–1065，2013年。[31] V. Nanjundiah. 盘基网柄菌中的环磷酸腺苷振荡：模型与观察。《Biophys. Chem.》，72(1-2):1–8，1998年。[32] J. Noorbakhsh、D. J. Schwab、A. E. Sgro、T. Gregor 和 P. Mehta. 盘基网柄菌种群中振荡与螺旋波的建模。《Phys Rev. E.》，91(6):062711，2015年。[33] F. Paquin-Lefebvre、W. Nagata 和 M. J Ward. 二维耦合体相-表面反应-扩散系统中的模式形成与振荡动力学。《SIAM J. Appl. Math.》，80(3):1520–1545，2020年。[34] M. Pelz. 扩散耦合标量微分方程作为Wentzell边界条件时的动力学行为。https://arxiv.org/abs/2608.08537，2026年。arXiv:2608.08537 [math.AP]. [35] M. Pelz、S. Janu˜sonis 和 G. Handy. 脑组织细胞外血清素微尺度动力学的区室反应-扩散框架。《SIAM Journal on Life Sciences》，1(3):509–553，2026年。[36] M. Pelz 和 A. Scheel. 标量微分方程与扩散场耦合产生的振荡，2026年。arXiv预印本 arXiv:2604.01135。[37] M. Pelz 和 M. J. Ward. 两种扩散率相近的体扩散物种耦合区室反应动力学所产生的空间图案。《Philos. Trans. R. Soc. A》，381(2245):20220089，2023年。[38] M. Pelz 和 M. J. Ward. R^2中的细胞-体相常微分方程-偏微分方程模型的同步的记忆依赖性细胞内振荡。《SIAM J. Appl. Dyn. Sys.》，24(2):1752–1811，2025年。[39] W. Ridgway、M. J. Ward 和 B. T. Wetton. 具有Lux细胞内动力学的细胞-体相常微分方程-偏微分方程模型中群体感应诱导的双稳态稳态间跃迁。《J. Math. Bio.》，84(1-2)，2021年。[40] F. A. Rodrigues、T. K. D. Peron、P. Ji 和 J. Kurths. 复杂网络中的Kuramoto模型。《Physics Reports》，610:1–98，2016年。[41] S. Sadr、B. Zargar、M. G. Aucoin 和 B. P. Ingalls. 从单细胞到群落：细菌群体感应的数学视角。《Computational and Structural Biotechnology Journal》，27:4340–4351，2025年。[42] E. E. Sel'kov. 糖酵解中的自激振荡 1. 一个简单的动力学模型。《Eur. J. Biochem.》，4(1):79–86，1968年。[43] K. Showalter 和 I. R. Epstein. 从化学系统到系统化学：时空中的模式。《Chaos》，25:097613，2015年。[44] E. Süli 和 D. Mayers. 数值分析导论。剑桥大学出版社，2003年。

[45]M. E. Taga 和 B. L. Bassler。细菌之间的化学通信。*PNAS*，100(suppl 2):14549–14554，2003。[46] A. F. Taylor、M. Tinsley 和 K. Showalter。通过耦合化学振荡器群体深入了解细胞集体行为。*Phys. Chemistry Chem Phys.*，17(31):20047–20055，2015。[47] M. R. Tinsley、A. F. Taylor、Z. Huang 和 K. Showalter。可激发催化剂负载颗粒群体中集体行为的涌现：时空动态群体感应。*Phys.Rev. Lett.*，102:158301，2009。[48] M. R. Tinsley、A. F. Taylor、Z. Huang、F. Wang 和 K. Showalter。可激发与振荡催化颗粒集合中的动态群体感应与同步。*Physica D*，239(11):785–790，2010。[49] M. Toiya、H. O. Gonzalez-Ochoa、V. K. Vanag、S. Fraden 和 I. R. Epstein。化学微振荡器的同步。*J. Phys. Chem. Lett.*，1(8):1241–1246，2010。[50] M. J Ward。斑点、陷阱与斑块：某些线性与非线性扩散系统局域解的渐近分析。*Nonlinearity*，31(8):R189，2018。[51] M. Whiteley、S. P. Diggle 和 E. P. Greenberg。细菌群体感应：新兴研究领域的进展与前景。*Nature*，551:7680，2017年11月15日。[52] B. Xu 和 P. Bressloff。裂殖酵母细胞极化的 PDE-DDE模型。*SIAM J. Appl.Math.*，76(3):1844–1870，2016。