



## КАЛЬЦИЕВЫЕ КОЛЕБАНИЯ В АСТРОЦИТАХ

### Часть 1

#### Астроцит как генератор кальциевых колебаний

*С.Ю. Гордлева, В.В. Матросов, В.Б. Казанцев*

В статье исследуются бифуркационные механизмы генерации колебаний в биофизической модели химически возбудимых клеток мозга – астроцитов. Такие клетки, в отличие от широко изучаемых в нелинейной динамике нейронных генераторов, не обладают собственной электрической активностью, однако способны генерировать химические сигналы, влияющие на динамику нейронов. Динамика кальциевого генератора описывается нелинейной системой третьего порядка, полученной на основе уравнений кинетики ключевых биохимических преобразований в астроците. Исследованы динамические механизмы возникновения автоколебаний в изолированных клетках, изучены особенности генерации вынужденных колебаний при воздействии на астроцит импульсными сигналами, моделирующими химическую стимуляцию астроцитов при возбуждении нейронов.

*Ключевые слова:* Кальциевый генератор, бифуркация, синхронизация, астроцит.

### Введение

Исследование динамических систем, описывающих колебательно-волновые процессы в нервных клетках мозга (нейронах) и в нейронных сетях, является в настоящее время одним из признанных направлений современной нелинейной динамики [1, 2]. Процессы генерации, передачи и преобразования электрических импульсов в нейронных системах являются основой обработки информации в мозге, принципы которой до конца не ясны и составляют одну из приоритетных междисциплинарных задач современной науки. Наряду с основными сигнальными клетками – нейронами – в мозге существуют так называемые глиальные клетки, играющие, как традиционно считалось в нейробиологии, поддерживающую роль, обеспечивая нейроны питательными веществами [3]. Один из самых распространенных типов глиальных клеток в мозге – астроциты. Астроциты взаимодействуют, с одной стороны, с нейронами, с другой – с клетками кровеносных капилляров. Как показывают исследования

нейробиологов последних лет, астроциты, кроме поддерживающей (метаболической) функции, способны воздействовать и на сигнальные функции нейронов, регулируя возбудимость нейронной мембраны и эффективность синаптической передачи [4–6]. Механизм этой регуляции опосредован сложными молекулярными каскадами. Как считается, он связан с генерацией кальциевых сигналов в астроцитах в ответ на прохождение высокочастотного сигнала через синаптическую связь между соседними нейронами. В свою очередь, кальциевый сигнал приводит к выбросу нейроактивных веществ, изменяющих эффективность синапса [6]. Астроциты, в отличие от нейронов, являются химически возбудимыми клетками и способны генерировать кальциевые импульсы при превышении некоторого порога возбуждения. Кроме того, подобно нейронам, астроциты также формируют сети за счет так называемых щелевых контактов, обеспечивающих диффузию активных химических веществ между клетками.

Уравнения кинетики биохимических преобразований в астроцитах известны и могут быть формализованы в виде систем нелинейных дифференциальных уравнений [7–9]. С точки зрения нелинейной динамики, такие системы, в отличие от нейронных моделей, изучались сравнительно мало. В одиночном астроците основным бифуркационным механизмом, переводящим клетку из возбудимого режима в автоколебательный, является бифуркация Андронова–Хопфа, связанная с потерей устойчивости (мягкой или жесткой в зависимости от параметров) равновесного значения кальциевой концентрации. Учет более тонких механизмов молекулярных преобразований, а также влияния межклеточных взаимодействий может привести к более сложным механизмам возникновения колебаний и генерации сигналов сложной (в том числе и хаотической) формы [10, 11].

В этой работе исследуются особенности автономной динамики астроцита при изменении контрольных параметров и динамические механизмы генерации вынужденных колебаний при воздействии на астроцит импульсными сигналами. Показано, в частности, что в зависимости от параметров в системе реализуются мультистабильные режимы, связанные с сосуществованием в фазовом пространстве устойчивых предельных циклов, инвариантных торов и хаотических аттракторов различной структуры, соответствующих в исходной модели различным режимам кальциевых колебаний в астроцитах.

## 1. Модель

**1.1. Динамическая система.** Динамика астроцита описывается следующей динамической системой [11, 12]:

$$\begin{aligned} \dot{p} &= (p^* - p)/\tau_{IP3} + J_{PLC} + J_{glu}, \\ \dot{q} &= J_{channel} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out}, \\ \dot{z} &= a_2 \left( d_2 \frac{p + d_1}{p + d_3} (1 - z) - zq \right), \end{aligned} \quad (1)$$

где

$$J_{\text{channel}} = c_1 v_1 p^3 z^3 q^3 \left( \frac{c_0}{c_1} - \left( 1 + \frac{1}{c_1} \right) q \right) / [(p + d_1)(q + d_5)]^3,$$

$$J_{\text{PLC}} = v_4 (q + (1 - \alpha)k_4) / (q + k_4),$$

$$J_{\text{leak}} = c_1 v_2 \left( \frac{c_0}{c_1} - \left( 1 + \frac{1}{c_1} \right) q \right),$$

$$J_{\text{pump}} = v_3 q^2 / (k_3^2 + q^2),$$

$$J_{\text{in}} = v_5 + v_6 p^2 / (k_2^2 + p^2), \quad J_{\text{out}} = k_1 q,$$

$p$  – концентрация инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ, англ. IP3),  $z$  ( $0 < z < 1$ ) – доля неинaktivированных кальциевых каналов эндоплазматического ретикулума (ЭР),  $q$  – внутриклеточная концентрации кальция,  $J_{\text{glu}}$  – функция внешнего воздействия, описывающая поток вещества (например, глутамата), инжектируемого во внешнюю среду. Биофизический смысл констант и параметров можно найти в работах [7–9]. В соответствии с экспериментальными данными параметры (1) имеют следующие фиксированные значения:  $c_0 = 2.0$  мкмоль,  $c_1 = 0.185$ ,  $v_1 = 6 \text{ с}^{-1}$ ,  $v_2 = 0.11 \text{ с}^{-1}$ ,  $v_3 = 2.2 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $v_5 = 0.025 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $v_6 = 0.2 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_1 = 0.5 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_2 = 1.0 \text{ мкмоль}$ ,  $k_3 = 0.1 \text{ мкмоль}$ ,  $k_4 = 1.1 \text{ мкмоль}$ ,  $a_2 = 0.14 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $d_1 = 0.13 \text{ мкмоль}$ ,  $d_2 = 1.049 \text{ мкмоль}$ ,  $d_3 = 0.9434 \text{ мкмоль}$ ,  $d_5 = 0.082 \text{ мкмоль}$ ,  $\alpha = 0.8$ ,  $\tau_{\text{IP3}} = 7.143 \text{ с}^{-1}$ . В качестве контрольных параметров мы выбираем  $v_4 \sim 0.3 \dots 2.0 \text{ мкмоль} \cdot \text{с}^{-1}$  и  $p^* \sim 0 \dots 6.0 \text{ мкмоль}$ .

**1.2. Принцип работы кальциевого генератора.** Рассмотрим кратко основные принципы генерации кальциевых сигналов в астроцитах на основе схемы изменения концентраций основных химических веществ, представленной на рис. 1. Из биофизики известно, что динамические процессы в клетке определяются изменениями концентрации двух основных веществ: ИТФ и свободного внутриклеточного кальция. Эти изменения описываются функциями «потока» вещества  $J$ . Основным источником кальция в астроците является ЭР [3]. Кальций хранится внутри ЭР и может проходить через каналы мембраны ЭР в цитоплазму, что соответствует повышению внутриклеточной концентрации кальция. Поток кальция из ЭР в цитоплазму,  $J_{\text{channel}}$ , является нелинейной функцией концентрации кальция и управляется концентрацией ИТФ. Скорость этого потока определяется долей каналов на мембране ЭР, находящихся в открытом (в неинaktivированном) состоянии  $0 < z < 1$ . Обратный поток кальция  $J_{\text{pump}}$  из цитоплазмы в ЭР является активным транспортом, закали-

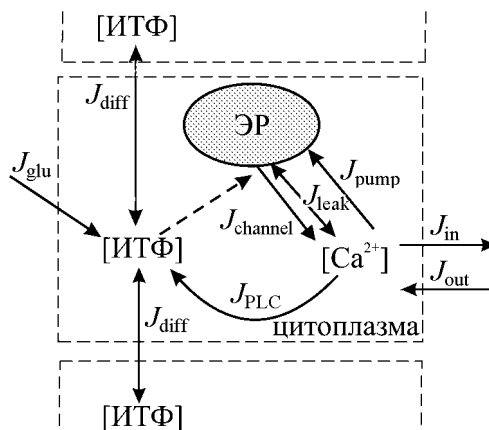


Рис. 1. Принцип генерации кальциевых сигналов в астроците. Схематическое изображение основных путей изменения концентрации кальция и ИТФ в клетке

вающим кальций обратно в ЭР и направленным против градиента концентраций. Кроме того, имеется пассивный поток  $J_{\text{leak}}$ , соответствующий градиентному переносу кальция через нейтральные каналы мембраны ЭР. Пренебрегая пассивными процессами обмена кальция с внешней средой  $J_{\text{in}}$  и  $J_{\text{out}}$ , а также влиянием кальция на концентрацию ИТФ, которая при отсутствии входного сигнала  $J_{\text{glu}}$  стремится к своему равновесному значению  $p = p^*$ , получим следующее уравнение баланса потоков кальция:

$$J_{\text{channel}} - J_{\text{pump}} + J_{\text{leak}} = 0 \quad (2)$$

и соответствующей доли неинaktivированных каналов

$$a_2 \left( d_2 \frac{p^* + d_1}{p^* + d_3} (1 - z) - zq \right) = 0. \quad (3)$$

В рамках сделанных приближений модель динамики одиночного астроцита принимает вид [8]

$$\dot{q} = J_{\text{channel}} - J_{\text{pump}} + J_{\text{leak}}, \quad (4)$$

$$\dot{z} = a_2 \left( d_2 \frac{p + d_1}{p + d_3} (1 - z) - zq \right).$$

Фазовый портрет модели (4) изображен на рис. 2. Пунктирными линиями отмечены зависимости  $z = z_1(q)$  и  $z = z_2(q)$ , полученные из уравнений (2) и (3), которые являются главными изоклинами. Видно, что функция  $z = z_1(q)$  имеет падающий участок. По аналогии с классическими автогенераторными системами в радиотехнике наличие такого участка можно трактовать как отрицательное «сопротивление». При этом концентрация кальция является аналогом «напряжения», переменная  $z$  – аналогом «тока», которая по своему биофизическому смыслу регулирует выход (ток) кальция из ЭР, а изоклина  $z = z_1(q)$  является характеристикой кальциевого генератора. Другими словами, повышение концентрации кальция выше некоторого критического значения (максимум характеристики  $z = z_1(q)$ ) приводит к проявлению положительной обратной связи в замкнутой цепочке потоков концентраций  $J_{\text{channel}}$ ,  $J_{\text{pump}}$ ,  $J_{\text{leak}}$  (см. рис. 1). В биофизической трактовке на этом участке повышается доля открытых ИТФ-зависимых каналов, что увеличивает

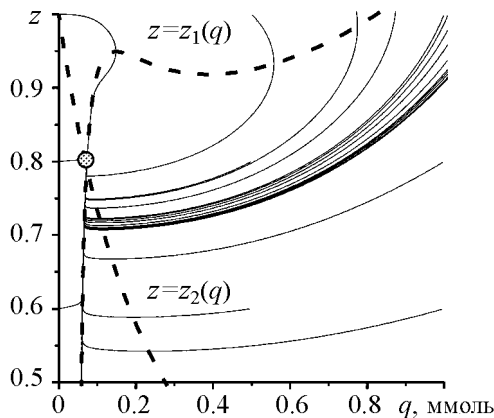


Рис. 2. Фазовый портрет модели (4)

выход кальция из ЭР и его повышение в цитоплазме. Дальнейшее повышение кальция приводит к «насыщению», когда ИТФ-зависимые каналы инактивируются (уменьшение  $z$ ) и выход кальция компенсируется его обратной закачкой в ЭР. При этом равновесная концентрация ИТФ играет роль постоянного «источника энергии» и фактически определяет положение «рабочей точки» генератора. При достаточно высокой концентрации ИТФ состояние равновесия попадает на падающий участок характеристики  $z = z_1(q)$ , и можно ожидать возникновения автоколебательного режима

(см. рис. 2). Отметим, что параметры обратной связи в данной постановке задаются кинетикой работы ИТФ-зависимого кальциевого канала и не регулируются.

Второй каскад динамического изменения концентраций в клетке включает поток  $J_{PLC}$ , изменяющий концентрацию ИТФ в зависимости от концентрации кальция. Это положительная обратная связь, управляющая «источником энергии» при повышении концентрации кальция. Величина этой обратной связи определяется контрольным параметром  $v_4$ . Токи  $J_{in}$  и  $J_{out}$  описывают обмен кальцием с внешней средой и существенного влияния на механизм возникновения кальциевых колебаний не оказывают, изменяя лишь параметры этих колебаний (амплитуду, форму, длительность).

## 2. Динамика одиночного генератора

Рассмотрим основные механизмы возникновения кальциевых колебаний в изолированном астроците, описываемым полной динамической системой (1). Рис. 3, *а* иллюстрирует механизм возникновения колебаний при изменении  $p^*$  равновесной концентрации ИТФ. При увеличении  $p^*$  колебания возникают мягко через бифуркацию Андронова–Хопфа. Эти колебания исчезают при высоких концентрациях  $p^*$  через бифуркацию двукратного предельного цикла. При изменении  $p^*$  в обратную сторону колебания возникают жестко в результате бифуркации Андронова–Хопфа с положительной первой ляпуновской величиной  $L_1$ . Таким образом, химическая динамика астроцитов обладает свойствами классических автогенераторных систем с мягким и жестким режимами возбуждения колебаний. Структура плоскости параметров  $(p^*, v_4)$  модели (1) приведена на рис. 3, *б*.

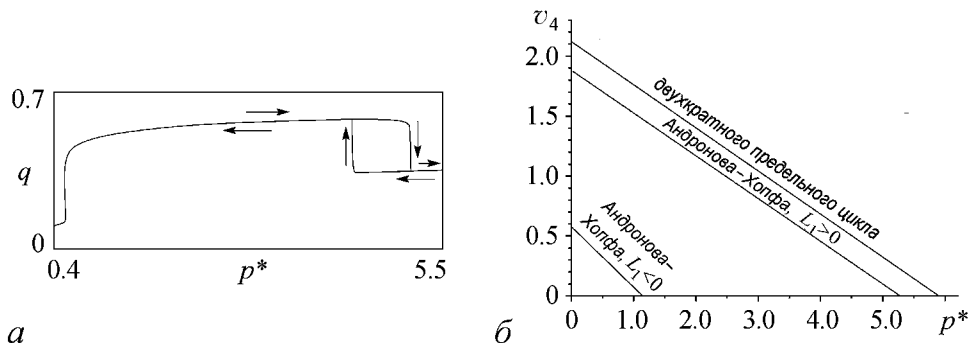


Рис. 3. Зависимость внутриклеточной концентрации кальция от концентрации  $p^*$  при  $v_4 = 0.3$  мкмоль·с<sup>-1</sup> (*а*); Границы бифуркационных переходов одиночного астроцита (*б*) в плоскости параметров  $(p^*, v_4)$

## 3. Динамика астроцита под действием прямоугольного импульса

Из экспериментальных данных [13] известно, что при резком изменении концентрации глутамата (вещество, выделяемое нейронами при активации синаптических связей) наблюдается повышение внутриклеточной концентрации ИТФ в астроците.

В качестве возбуждающего воздействия  $J_{glu}$  будем использовать одиночный прямоугольный импульс с амплитудой  $A$  и длительностью  $\tau$ . Пусть при отсутствии

внешних воздействий астроцит находится в возбудимом режиме, эволюционируя в окрестности устойчивого стационарного состояния. При импульсном воздействии переменная  $p$  начинает увеличиваться на интервале длительности импульса, затем медленно релаксирует к равновесному значению. На рис. 4 представлены фазовые траектории и временные реализации, соответствующие откликам астроцита на прямоугольный импульс различной амплитуды и фиксированной длительности. Отметим, что при увеличении амплитуды воздействия происходит резкое нарастание амплитуды кальциевого импульса.

Для определения пороговых (возбудимых) свойств модели рассмотрим зависимости характеристик кальциевого сигнала от амплитуды внешнего воздействия. Амплитудные характеристики сигнала представлены на рис. 5, *a*. Отметим резкое нарастание амплитуды ответного импульса при превышении входным сигналом некоторого порога. Рис. 5, *б* характеризует зависимость времени задержки возникновения импульса от амплитуды воздействия. Кривые имеют выраженный пик, соответствующий максимуму производной на амплитудных характеристиках рис. 5, *a*. Поскольку

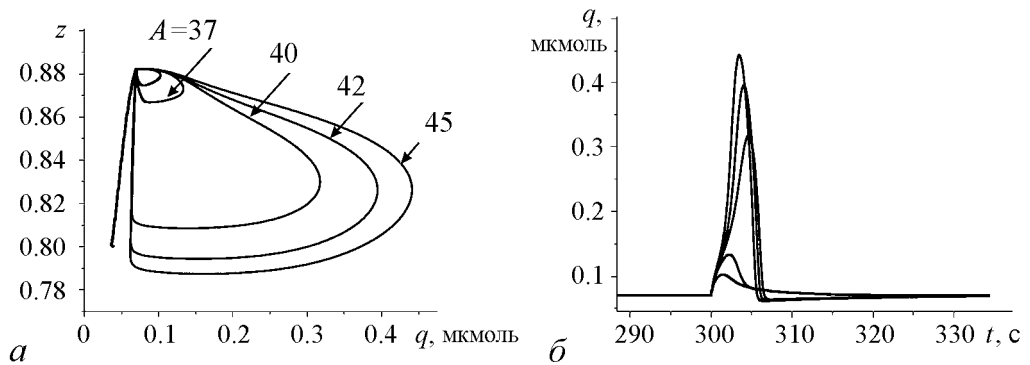


Рис. 4. Проекция фазовых траекторий системы на фазовую плоскость  $(q, z)$  при воздействии прямоугольного импульса с амплитудой  $A$ , мкмоль (*a*); временные реализации концентрации кальция  $q(t)$  также при различных амплитудах  $A$  внешнего стимула (*б*). Значения параметров для рис. *a* и *б*:  $\tau = 5$  мс;  $p^* = 0.16$  мкмоль,  $v_4 = 0.3$  мкмоль·с<sup>-1</sup>

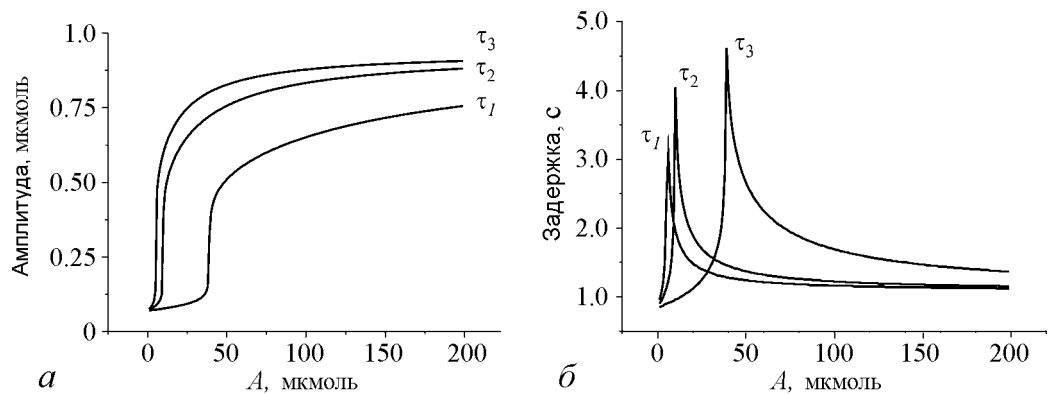


Рис. 5. Характеристики кальциевого генератора в возбудимом режиме при стимуляции коротким одиночным импульсом. Амплитуда кальциевого импульса в зависимости от амплитуды  $A$  воздействия (*a*). Задержка возникновения импульса (*б*). Кривые построены для трёх различных значений длительности внешнего стимула:  $\tau_1=5.0$ ,  $\tau_2=25.0$ ,  $\tau_3=50.0$  мс; значения параметров:  $p^* = 0.16$  мкмоль,  $v_4 = 0.3$  мкмоль·с<sup>-1</sup>

автономная система при выбранных параметрах имеет единственное состояние равновесия, такие свойства можно классифицировать как возбудимость с «пороговым множеством» [14].

Характер зависимостей амплитуды, длительности кальциевого импульса и времени задержки от длительности стимулирующего импульса при фиксированной амплитуде подобен графикам на рис. 5. Отметим, что характеристики сгенерированного сигнала на импульсный стимул определяются как амплитудой  $A$ , так и длительностью внешнего воздействия  $\tau$ .

#### 4. Динамика астроцита под действием последовательности импульсов

Рассмотрим теперь эффект воздействия на астроцит периодической последовательностью прямоугольных импульсов амплитудой  $A$ , длительностью  $\tau$ , с интервалом следования  $T$ . Очевидно, что при периоде следования импульсов, превышающем время релаксации переменной  $p$ , отклик астроцита представляет собой последовательность одинаковых импульсов одной и той же амплитуды и длительности (рис. 6, *a*). При значениях интервала следования, близких к характерным временам

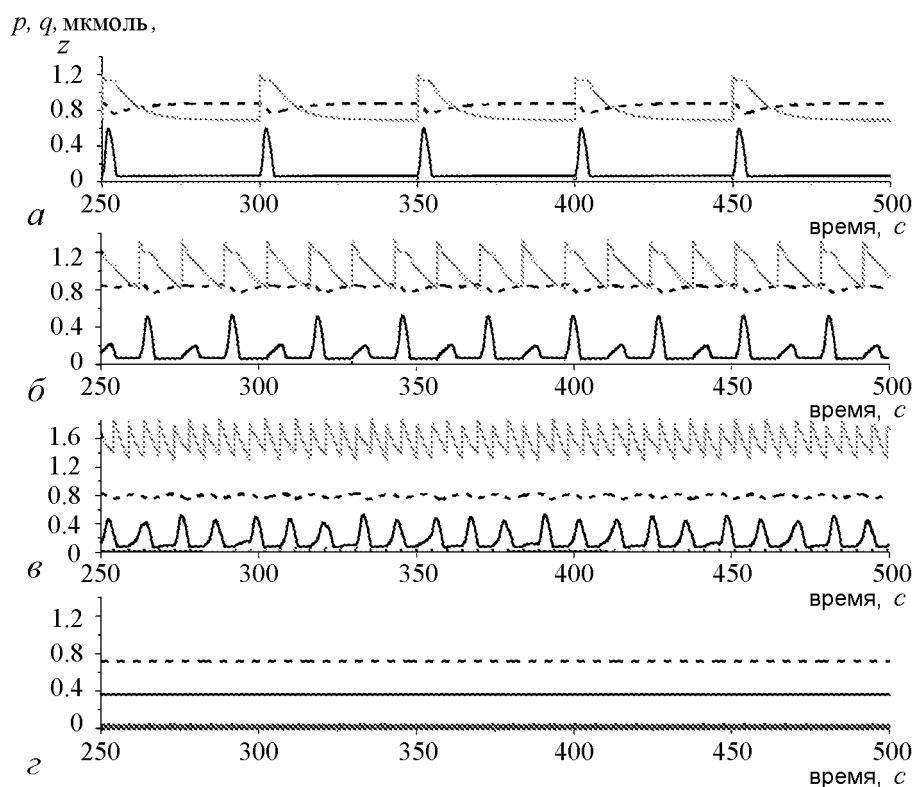


Рис. 6. Осциллограммы изменения концентрации кальция при стимуляции астроцита периодическим сигналом с амплитудой  $A = 50$  мкмоль, длительностью  $\tau = 100$  мс и с различным периодом  $T$  следования стимулов. Переменные  $p$ ,  $q$  и  $z$  показаны серой, черной и пунктирной кривыми, соответственно. *a* – интервал следования импульсов больше времени релаксации ( $T = 50$  с); *б* – отклик на половинной частоте, чередование импульсов большой и малой амплитуды ( $T = 13.5$  с); *в* – нерегулярный отклик, период следования стимулов порядка длительности одиночного кальциевого импульса ( $T = 4.8$  с); *г* – концентрация кальция квазистационарна ( $T = 0.5$  с)

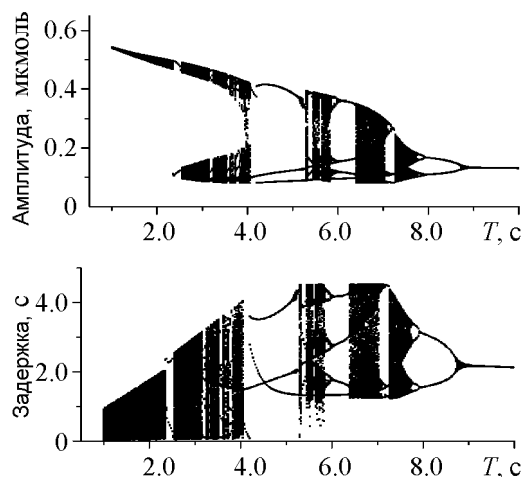


Рис. 7. Однопараметрические бифуркационные диаграммы отклика астроцита на периодический стимул с периодом следования импульсов  $T$  при  $A = 25$  мкмоль,  $\tau = 10$  мс,  $p^* = 0.16$  мкмоль,  $v_4 = 0.3$  мкмоль·с<sup>-1</sup>: *a* – эволюция максимальной амплитуды кальциевого импульса при вариации  $T$ ; *б* – распределение времен задержки кальциевых импульсов в ответ на стимул в виде периодической последовательности импульсов с интервалом следования  $T$

сложного отклика, при котором значения амплитуд кальциевых сигналов заполняют некоторый интервал. Наблюдаются также «окна периодичности», когда ответные импульсы характеризуются одним или несколькими фиксированными значениями амплитуд. Наряду с изменением амплитуды сигналов, изменяется также и время задержки возникновения отклика относительно стимула. Время задержки определялось как разница между моментом прихода стимула и временем, соответствующим максимуму последующего кальциевого импульса. Распределение этих времен иллюстрирует бифуркационная диаграмма на рис. 7, б.

Структура диаграммы подобна предыдущему случаю. Значения задержки на рис. 7, б, близкие к нулю, отвечают ситуации, когда очередной стимул не вызывает отклика и внутриклеточная концентрация кальция продолжает монотонно спадать до прихода следующего импульса.

Для иллюстрации механизмов возникновения сложной динамики рассмотрим проекции  $(q, z)$  отображения Пуанкаре, порождаемого фазовыми траекториями неавтономной модели. Неподвижные точки этого отображения будут соответствовать режимам вынужденной синхронизации кальциевого генератора, замкнутые инвариантные кривые – периодическим или квазипериодическим режимам отклика, хаотические аттракторы – сложным нерегулярным сигналам.

Существование в отображении устойчивой замкнутой инвариантной кривой (рис. 8, а) свидетельствует о том, что в расширенном фазовом пространстве существует устойчивый инвариантный тор. Движения по инвариантной кривой представляют собой квазипериодические движения, которые формируют непрерывное распределение точек на кривой при  $t \rightarrow \infty$ . При увеличении периода следования стимула (рис. 8, з) происходит разрушение инвариантного тора, что приводит к воз-

релаксации системы, сигнал отклика становится более сложным и в некоторых случаях нерегулярным (рис. 6, б, в). Отметим, что дальнейшее уменьшение периода стимуляции приводит к тому, что концентрация кальция становится квазистационарной (рис. 6, з). Медленные внутриклеточные процессы, фактически, усредняют высокочастотное импульсное воздействие и установившаяся концентрация характеризуется некоторой средней интенсивностью стимула, определяющей квазиравновесную концентрацию ИТФ.

Для характеристик основных бифуркационных переходов используем однопараметрическую бифуркационную диаграмму (рис. 7, а) распределения пиковых значений концентрации кальция. При уменьшении  $T$  происходит удвоение периода колебаний, затем при  $T \approx 7$  с система переходит в режим



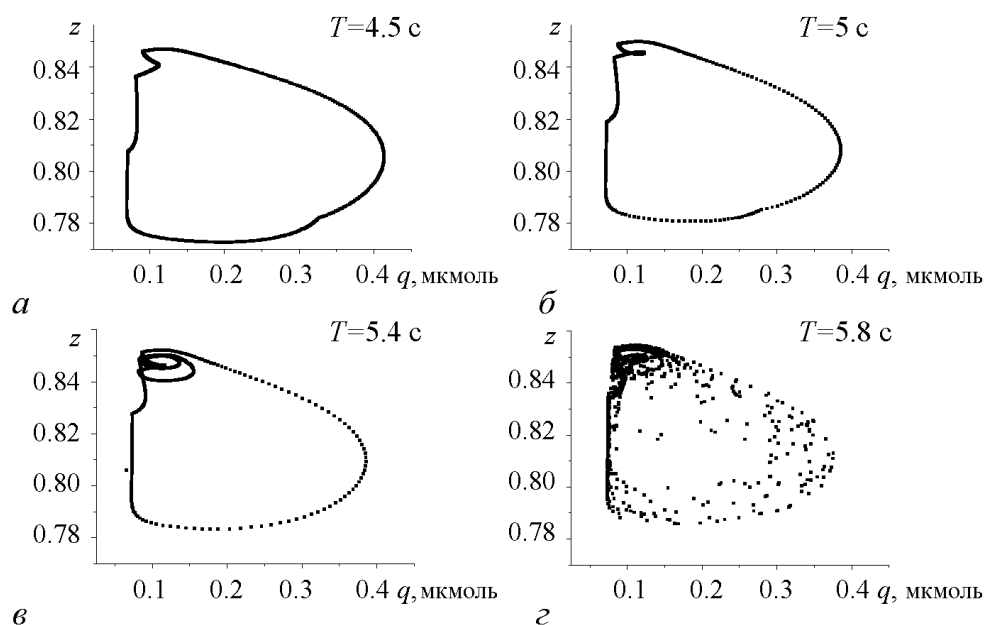


Рис. 8. Картины отображений Пуанкаре, порождаемых решениями модели (1) в случае  $A = 25$  мкмоль,  $\tau = 10$  мс,  $p^* = 0.16$  мкмоль,  $v_4 = 0.3$  мкмоль·с<sup>-1</sup> при различных интервалах  $T$  следования импульсов стимула

никновению хаотических движений. Отметим также, что изменение формы инвариантной кривой (рис. 8, а–в) связано с возникновением подпороговых колебаний в интервалах между импульсами отклика.

### Заключение

Отметим характерные черты динамики кальциевой динамики астроцитов, выявленные в результате бифуркационного анализа.

Механизм генерации сигналов в изолированных клетках обладает пороговыми свойствами. При превышении порогового значения внешними химическими воздействиями (инъекция глутамата) происходит возбуждение одиночного кальциевого импульса, после чего система возвращается в устойчивое состояние равновесия. В отличие от динамических характеристик нейронных генераторов, амплитуда кальциевых импульсов монотонно возрастает при увеличении интенсивности воздействия. При увеличении концентрации внутриклеточного фермента ИТФ астроцит переходит в автоколебательный режим, связанный с мягким рождением устойчивого предельного цикла. При высоких концентрациях предельный цикл исчезает через бифуркацию двухкратного цикла. Воздействие на астроцит периодической последовательностью импульсов приводит к возникновению сложной динамики, механизмы которой связаны с возникновением и разрушением (или потерей устойчивости) инвариантных торов в расширенном фазовом пространстве.

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-5096.2011.2, Программы МКБ РАН, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.*

## Библиографический список

1. *Rabinovich M.I., Varona P., Selverston A.I., Abarbanel H.D.I.* Dynamical principles in neuroscience // *Reviews of Modern Physics*. 2006. Vol. 78, № 4. P. 1213.
2. *Некоркин В.И.* Нелинейные колебания и волны в нейродинамике // *УФН*. 2008. Т. 178, № 3. С. 313.
3. *Verkhatsky A., Butt A.* *Glial Neurobiology*, Wiley, 2007.
4. *Nadkarni S., Jung P.* Spontaneous oscillations of dressed neurons: a new mechanism for epilepsy? // *Phys. Rev. Lett.* 2003. Vol. 91. 268101.
5. *Volman V., Ben-Jacob E., Levine H.* The astrocyte as a gatekeeper of synaptic information transfer // *Neural Comp.* 2007. Vol. 19. P. 303.
6. *De Pitta M., Volman V., Berry H., Ben-Jacob E.* A tale of two stories: Astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation // *PLoS Comput. Biol.* 2011. Vol. 7, № 12. P. e1002293. doi:10.1371/journal.pcbi.1002293.
7. *De Young G.W., Keizer J.* A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in  $Ca^{2+}$  concentration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. P. 9895.
8. *Li Y., Rinzel J.* Equations for  $IP_3$  receptor-mediated  $Ca^{2+}$  oscillations derived from a detailed kinetic model: A Hodgkin-Huxley-like formalism // *J. Theor. Biol.* 1994. Vol. 166. P. 461.
9. *Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A.H.* Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1,4,5)-trisphosphate regeneration // *Cell Calcium*. 2006. Vol. 39. P. 197.
10. *Schuster S., Marhl M., Hofer T.* Modelling of simple and complex calcium oscillations. From single-cell responses to intercellular signalling // *Eur. J. Biochem.* 2002. Vol. 269. P. 1333.
11. *Matrosov V.V., Kazantsev V.B.* Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes // *Chaos*. 2011. Vol. 21, № 2. P. 023103.
12. *Kazantsev V.B.* Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes // *Phys. Rev. E*. 2009. Vol. 79. 010901(R).
13. *Cuthbertson K.S.R., Chay T.R.* Modeling receptor-controlled intracellular calcium oscillators // *Cell Calcium*. 1991. Vol. 12. P. 97.
14. *Izhikevich E.M.* Neural excitability, spiking, and bursting // *Int. J. Bifurc. Chaos*. 2000. Vol. 10, № 6. P. 1171.

ННГУ им. Н.И. Лобачевского  
Институт прикладной физики РАН

Поступила в редакцию 29.03.2012  
После доработки 27.06.2012

## CALCIUM OSCILLATIONS IN ASTROCYTES

### Part 1

#### Astrocyte as generator of calcium oscillations

*S.Yu. Gordleeva, V.V. Matrosov, V.B. Kazantsev*

Bifurcation mechanisms of oscillatory dynamics in a biophysical model of chemically excitable brain cells (astrocytes) were analyzed. In contrast to neuronal oscillators widely studied in nonlinear dynamics the astrocytes do not possess electrical excitability

but capable to generate chemical oscillations which modulate neuronal signaling. Astrocyte dynamics is described by third-order system of ordinary differential equations derived from biophysical kinetics. We investigated bifurcation mechanisms of calcium oscillations in a single cell and stimulus-evoked dynamics of astrocytes under external pulse stimulation modeling neuron-astrocyte interaction.

*Keywords:* Calcium oscillator, bifurcation, synchronization, astrocyte.



*Гордлеева Сусанна Юрьевна* – родилась в 1987 году. С 2004 по 2010 год обучалась в Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского на радиофизическом факультете. В настоящее время аспирантка 2 года обучения в Институте прикладной физики РАН по специальности радиофизика. Автор более 10 научных публикаций, в том числе статьи в высокоимпактном международном журнале. Активно участвует во всероссийских и международных конференциях.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46  
Институт прикладной физики РАН  
E-mail: gordleeva@neuro.nnov.ru



*Матросов Валерий Владимирович* – родился в 1960 году, окончил Горьковский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (1982) по специальности «прикладная математика». Защитил диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук (1994), доктора физико-математических наук (2007). С 1999 года работает на радиофизическом факультете ННГУ, в настоящее время профессор кафедры теории колебаний и автоматического регулирования. Область научных интересов – динамика нелинейных систем, динамический хаос, синхронизация и управление хаосом, математическое моделирование. Имеет более 100 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, является соавтором двух монографий и трех учебных пособий.

603950 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
E-mail: matrosov@rf.unn.ru



*Казанцев Виктор Борисович* – родился в Дзержинске, Горьковской области (1973), окончил радиофизический факультет ННГУ (1996). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук (1999), доктора физико-математических наук (2006). В настоящее время является заведующим лабораторией «Нелинейных процессов в живых системах» Института прикладной физики РАН и заведующим кафедрой нейродинамики и нейробиологии на биологическом факультете ННГУ им. Н.И. Лобачевского в Нижнем Новгороде. Область научных интересов – теория колебаний и волн, структуры и волны в многоэлементных сетевых системах, нейродинамика. Имеет более 70 научных публикаций.

603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46  
Институт прикладной физики РАН  
E-mail: vkazan@neuron.appl.sci.nnov.ru