

## КАЛЬЦИЕВЫЕ КОЛЕБАНИЯ В АСТРОЦИТАХ

### Часть 2

#### Динамика взаимодействующих кальциевых генераторов

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

В статье рассматриваются бифуркационные механизмы возникновения колебаний в биофизической модели ансамбля химически возбудимых клеток мозга – ансамбля астроцитов. В системе трех взаимодействующих клеток исследуются бифуркационные переходы, приводящие к генерации кальциевых колебаний за счет диффузии, изучаются основные механизмы разрушения соответствующих им предельных циклов и перехода системы в режим генерации хаотических кальциевых колебаний.

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

#### Введение

Данная статья продолжает исследования, связанные с изучением колебаний в глиальных клетках мозга – астроцитах. В [1] представлены результаты анализа механизмов возникновения колебаний в модели парциального элемента при отсутствии внешних возмущений, а также отклика астроцита на импульсные воздействия. Показано, что потеря устойчивости равновесного значения кальциевой концентрации может происходить как мягко, так и жестко. При увеличении концентрации внутриклеточного фермента инозитолтрифосфата (ИТФ; англ. IP3) переход астроцита в автоколебательный режим осуществляется мягко, через надкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа. При высоких концентрациях ИТФ автоколебания исчезают в результате бифуркации двухкратного предельного цикла, значение кальциевой концентрации стабилизируется на повышенном уровне. Снижение концентрации кальция возможно за счет снижения высоких концентраций ИТФ, однако этот процесс на определенном уровне прерывается жестким возбуждением автоколебаний через субкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа.

Анализ вынужденных колебаний астроцита при импульсной химической стимуляции свидетельствует, что, в отличие от динамических характеристик нейронных

генераторов, амплитуда кальциевых импульсов монотонно возрастает при увеличении интенсивности воздействия. Воздействие на астроцит периодической последовательностью импульсов приводит к возникновению сложной динамики, механизмы которой связаны с возникновением и разрушением в расширенном фазовом пространстве инвариантных торов.

Подобно нейронам, астроциты в мозге также формируют сети [2]. Согласно исследованиям нейрофизиологов, связь между клетками осуществляется преимущественно локально (с ближайшими соседями) через щелевые контакты (в англ. gap junctions) [3]. Эти контакты формируются специфическими белками – коннексинами CX43, проницаемыми избирательно для молекул ИТФ [4]. Поток ИТФ между соседними клетками пропорционален градиенту концентраций. Таким образом, взаимодействие между астроцитами имеет диффузионный характер и описывается моделями типа «реакция–диффузия».

В настоящей работе детально изучаются механизмы возникновения кальциевых колебаний в ансамбле связанных астроцитов, а также свойства этих колебаний, обусловленные параметрами связей. В моделях сетей взаимодействующих клеток установлено, что увеличение коэффициента связи между клетками может привести к потере устойчивости однородного состояния и возникновению спонтанных квазисинусоидальных колебаний [5, 6]. Возможность синхронизации колебаний астроцитов показана как экспериментально, так и теоретически [4, 7]. Показано, в частности, что в зависимости от значений контрольных 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 синхронизации между кальциевыми колебаниями в астроцитах.

## 1. Модель

**1.1. Динамическая система.** Динамика ансамбля астроцитов с учетом диффузионной связи при отсутствии внешних возмущений описывается следующей системой уравнений [5, 7]:

$$\begin{aligned} \dot{p}_j &= (p^* - p_j)/\tau_{IP3} + J_{PLC} + k_{IP3}(p_{j-1} - 2p_j + p_{j+1}), \\ \dot{q}_j &= J_{channel} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out}, \\ \dot{z}_j &= a_2 \left( d_2 \frac{p_j + d_1}{p_j + d_3} (1 - z_j) - z_j q_j \right), \end{aligned} \quad (*)$$

где

$$\begin{aligned} J_{channel} &= c_1 v_1 p_j^3 z_j^3 q_j^3 \left( \frac{c_0}{c_1} - \left( 1 + \frac{1}{c_1} \right) q_j \right) / [(p_j + d_1)(q_j + d_5)]^3, \\ J_{PLC} &= v_4 (q_j + (1 - \alpha)k_4) / (q_j + k_4), \\ J_{leak} &= c_1 v_2 \left( \frac{c_0}{c_1} - \left( 1 + \frac{1}{c_1} \right) q_j \right), \\ J_{pump} &= v_3 q_j^2 / (k_3^2 + q_j^2) \\ J_{in} &= v_5 + v_6 p^2 / (k_2^2 + p_j^2), \quad J_{out} = k_1 q_j, \end{aligned}$$

$j = 1, 2, \dots, N$  – номер клетки,  $p_j$  – концентрация ИТФ,  $z_j$  – доля неактивированных каналов ( $0 < z_j < 1$ ),  $q_j$  – внутриклеточная концентрации кальция,  $k_{IP3}$  – скорость диффузии ИТФ между клетками. Биофизический смысл констант и параметров можно найти в работах [4, 8, 9]. В соответствии с экспериментальными данными параметры (\*) имеют следующие фиксированные значения:  $c_0 = 2.0$  мкмоль,  $c_1 = 0.185$ ,  $v_1 = 6.0 \text{ с}^{-1}$ ,  $v_2 = 0.11 \text{ с}^{-1}$ ,  $v_3 = 2.2$  мкмоль  $\cdot$   $\text{с}^{-1}$ ,  $v_5 = 0.025$  мкмоль  $\cdot$   $\text{с}^{-1}$ ,  $v_6 = 0.2$  мкмоль  $\cdot$   $\text{с}^{-1}$ ,  $k_1 = 0.5 \text{ с}^{-1}$ ,  $k_2 = 1.0$  мкмоль,  $k_3 = 0.1$  мкмоль,  $k_4 = 1.1$  мкмоль,  $a_2 = 0.14$  мкмоль  $\cdot$   $\text{с}^{-1}$ ,  $d_1 = 0.13$  мкмоль,  $d_2 = 1.049$  мкмоль,  $d_3 = 0.9434$  мкмоль,  $d_5 = 0.082$  мкмоль,  $\alpha = 0.8$ ,  $\tau_{IP3} = 7.143 \text{ с}^{-1}$ ,  $p^* = 0.16$  мкмоль. В качестве контрольных параметров выбраны  $v_4 \sim 0.3 \dots 2.0$  мкмоль  $\cdot$   $\text{с}^{-1}$  и коэффициент диффузии ИТФ  $k_{IP3} \sim 0.01 \dots 1.00 \text{ с}^{-1}$ . Согласно экспериментальным данным [3], связь между астроцитами осуществляется преимущественно локально. Предполагаем, что каждый астроцит взаимодействует только с двумя ближайшими соседями, за исключением граничных элементов, имеющих одного соседа,  $p_0 = p_1$ ,  $p_{N+1} = p_N$ .

## 2. Эффекты диффузионного взаимодействия кальциевых генераторов

Рассмотрим динамику связанных кальциевых генераторов (\*) при  $k_{IP3} > 0$ . Отметим, что, как следует из анализа динамики одиночного генератора, изменения концентрации ИТФ могут привести к возбуждению генератора и возникновению кальциевых импульсов. Диффузия ИТФ, с одной стороны, приводит к выравниванию концентраций в соседних клетках и, как следствие, может привести к синхронизации соседних генераторов. С другой стороны, этот механизм, как показано в работах [5, 6], может привести к неустойчивости и возникновению спонтанных кальциевых колебаний в сети генераторов, не обладающих собственной колебательной активностью (находящихся в возбужденном режиме). Рассмотрим бифуркационные сценарии возникновения таких колебаний.

**2.1. Структура пространства параметров и некоторые свойства автоколебательных режимов.** На рис. 1 представлено разбиение плоскости параметров  $(k_{IP3}, v_4)$  модели (\*) на области с различным динамическим поведением. Оно получено путем численного моделирования, основанного на методах качественной теории динамических систем [10, 11] с использованием программного комплекса

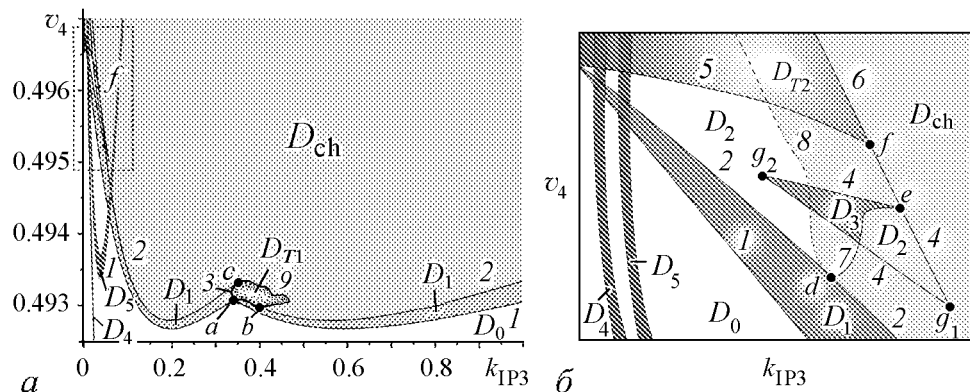


Рис. 1. *a* – структура плоскости параметров  $(k_{IP3}, v_4)$  модели (\*) в случае  $N=3$ , *b* – качественное изображение фрагмента, ограниченного на рис. 1, *a* пунктирной линией

ДНС [12]. Границами выделенных областей являются бифуркационные кривые аттракторов.

В области  $D_0$  единственным аттрактором модели является состояние равновесия  $O_1$  с координатами  $p_j^*, q_j^*, z_j^*, j = \overline{1, N}$ , которые определяют концентрации ИТФ, кальция и долю открытых кальциево-зависимых каналов эндоплазматического ретикулума, соответственно. В ансамбле идентичных элементов значения  $p_j^*, q_j^*, z_j^*$ , не зависят от  $k_{IP3}$ , поэтому они не меняются при вариациях  $j$ . Границей области  $D_0$  служит кривая  $v_4 = v_4^h(k_{IP3})$ , соответствующая смене устойчивости  $O_1$  через бифуркацию Андронова–Хопфа (линия 1). Первая ляпуновская величина на кривой  $v_4^h$  отрицательна, поэтому граница области  $D_0$  является безопасной [13]. Заметим, что состояние равновесия  $O_1$  меняет свою устойчивость три раза. Первый раз это происходит при пересечении линии 1, здесь состояние равновесия  $O_1$  типа<sup>1</sup>  $\{9,0\}$  – устойчивый фокус – становится седло-фокусом типа  $\{7,2\}$ . Эта смена устойчивости сопровождается мягким рождением устойчивого предельного цикла  $L_0$ . Вторая смена устойчивости  $O_1$  меняет тип состояния равновесия  $\{7,2\}$  на  $\{5,4\}$ , третья –  $\{5,4\}$  на  $\{3,6\}$ . Вторая и третья бифуркации Андронова–Хопфа приводят к рождению седловых предельных циклов, которые принципиального влияния на динамику ансамбля не оказывают. Бифуркационные кривые второй и третьей смены устойчивости  $O_1$  на рис. 1, а не приведены, здесь лишь отмечена точка  $a$ , где состояние равновесия  $O_1$  имеет две пары чисто мнимых корней, динамические перестройки окрестности этой точки более сложные, чем в окрестности бифуркационной кривой с одной парой чисто мнимых корней.

Отметим, что цикл  $L_0$  (как и другие устойчивые предельные циклы модели ансамбля) определяет режим регулярных периодических колебаний элементов ансамбля, в котором все элементы ансамбля колеблются на одной частоте – частоте предельного цикла. Что касается амплитуд и фаз колебаний элементов ансамбля, то они для различных элементов могут существенно отличаться друг от друга, поскольку эти характеристики определяются проекциями предельного цикла на соответствующие локальные подпространства фазовых переменных элементов ансамбля. Эти проекции для отдельных элементов ансамбля могут практически вырождаться в точку, что соответствует вырождению колебаний в отдельных элементах ансамбля.

Область  $D_1$  существования аттрактора  $L_0$  ограничена бифуркационными кривыми:  $v_4 = v_4^h(k_{IP3})$  – Андронова–Хопфа;  $v_4 = v_4^{c1}(k_{IP3})$  и  $v_4 = v_4^{c2}(k_{IP3})$  – двухкратного и трехкратного предельных циклов (линия 2);  $v_4 = v_4^n(k_{IP3})$  – Неймарка–Сакера (линия 3). Кривая  $v_4^h$  по  $k_{IP3}$  не всегда определена однозначно. Из рис. 1, а видно, что существует такой интервал по параметру  $v_4$ , на котором при увеличении коэффициента диффузии  $k_{IP3}$  колебания сначала появляются, потом пропадают, далее вновь появляются и опять пропадают. Несмотря на то, что механизм возникновения автоколебаний в обоих случаях одинаков (бифуркация Андронова–Хопфа), свойства возникающих колебаний различны и зависят от участка бифуркационной кривой  $v_4^h$  на котором происходит смена устойчивости  $O_1$ . В малой окрестности бифуркационной кривой  $v_4^h$  слева от точки  $a$  в автоколебательном режиме переменные  $p_1$  и  $p_3$  колеблются синфазно, а  $p_2$  по отношению к  $p_1$  ( $p_3$ ) колеблется в противофазе, справа

<sup>1</sup>Состояние равновесия  $n$ -мерного фазового пространства имеет тип  $\{p, q=n-p\}$ , если соответствующее ему характеристическое уравнение имеет  $p$  корней в левой полуплоскости и  $q$  корней в правой полуплоскости, то есть значения  $p$  и  $q$  определяют размерности устойчивого и неустойчивого многообразий [14].

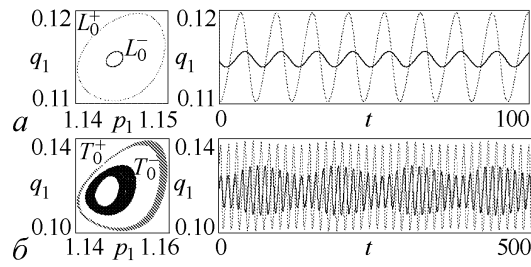


Рис. 2. Проекция предельных циклов  $L_0^+$  и  $L_0^-$  (а), инвариантных торов  $T_0^+$  и  $T_0^-$  (б)

от точки  $a$  в автоколебательном режиме переменные  $p_1$  и  $p_3$  колеблются в противофазе, а рассогласование фаз колебаний переменных  $p_2$  и  $p_1$  ( $p_3$ ) не кратно  $\pi$ . По мере удаления от *линии 1* амплитуда цикла  $L_0$  растет, при этом слева от точки  $a$  синхронность колебаний  $p_1$  и  $p_3$  сохраняется, а справа от точки  $a$  противофазная синхронизация  $p_2$  и  $p_1$  ( $p_3$ ) нарушается.

В точках  $b$  и  $c$  цикл  $L_0$  имеет два мультипликатора, равных единице. Эти точки являются концевыми для бифуркационных кривых  $v_4^n$ ,  $v_4^{c1}$  и  $v_4^{c2}$ . В точке  $d$  бифуркация двукратного предельного цикла (касательная бифуркация) трансформируется в бифуркацию трехкратного предельного цикла (бифуркацию типа «вилка»). В этой же точке берет начало кривая  $v_4 = v_4^{n1}(k_{IP3})$ , отвечающая бифуркации Неймарка–Сакера (*линия 7*).

При выходе из области  $D_1$  через *линию 2* между точками  $c$  и  $d$ , а также правее точки  $b$  цикл  $L_0$  исчезает, при этом в фазовом пространстве модели (\*) появляется хаотический аттрактор. Если выходить из области  $D_1$  через *линию 2* слева от точки  $d$ , цикл  $L_0$  теряет устойчивость, порождая пару устойчивых предельных циклов  $L_0^+$  и  $L_0^-$  (рис. 2, а). Синхронность колебаний переменных  $x_1, y_1, z_1$  и  $x_3, y_3, z_3$ , свойственная предельному циклу  $L_0$ , на циклах  $L_0^+$  и  $L_0^-$  отсутствует. Предельные циклы  $L_0^-(x_1^-, y_1^-, z_1^-, x_2, y_2, z_2, x_3^-, y_3^-, z_3^-)$  и  $L_0^+(x_1^+, y_1^+, z_1^+, x_2, y_2, z_2, x_3^+, y_3^+, z_3^+)$  инвариантны относительно замены  $\Pi_1 : (x_1^-, y_1^-, z_1^-, x_3^-, y_3^-, z_3^-) \leftrightarrow (x_3^+, y_3^+, z_3^+, x_1^+, y_1^+, z_1^+)$ . Из рис. 2, а видно, что в проекции на плоскость  $(x_1, y_1)$  размер предельного цикла  $L_0^+$  больше, чем размер  $L_0^-$ , однако в силу преобразования  $\Pi_1$  этот эффект меняется на противоположный при проецировании циклов на плоскость  $(x_3, y_3)$ , в этой проекции размер предельного цикла  $L_0^-$  больше, чем размер  $L_0^+$ .

При выходе из области  $D_1$  через *линию 3* (см. рис. 1, а) цикл  $L_0$  теряет устойчивость, порождая устойчивый тор  $T_0$  (рис. 3). Тор  $T_0$  существует при значениях параметров из области  $D_{T1}$  на рис. 1, а. Разрушение тора  $T_0$  происходит при пересечении *линии 9*, оно сопровождается возникновением хаотического аттрактора с амплитудой колебаний, в несколько раз превышающей амплитуду колебаний на торе  $T_0$ , то есть в ансамбле возникают колебания, характеризующие высокую концентрацию ИТФ и, следовательно, кальция.

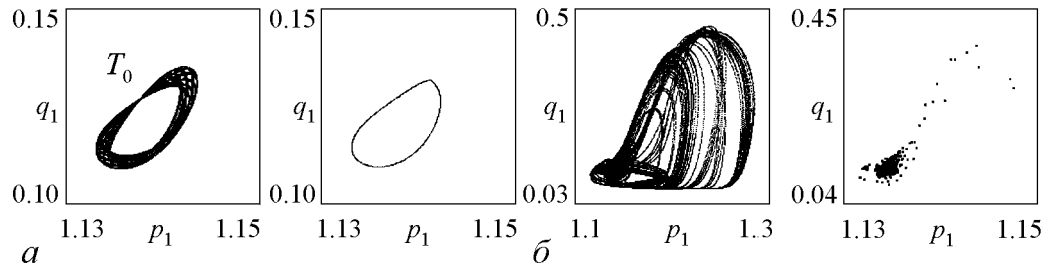


Рис. 3. Проекция фазового портрета и отображения Пуанкаре инвариантного тора  $T_0$  при значениях параметров  $v_4 = 0.4931$ ,  $k_{IP3} = 0.450$  (а) и хаотического аттрактора, возникшего в результате разрушения тора  $T_0$  при значениях параметров  $v_4 = 0.4931$ ,  $k_{IP3} = 0.454$  (б)

Циклы  $L_0^+$  и  $L_0^-$  существуют при значениях параметров из области  $D_2$ , ограниченной бифуркационными кривыми:  $v_4^{c2}$  – трехкратного предельного цикла (линия 2 левее точки  $d$  на рис. 1, б);  $v_4 = v_4^{c3}(k_{IP3})$  – двухкратных предельных циклов (линия 4);  $v_4 = v_4^{n1}(k_{IP3}), v_4 = v_4^{n2}(k_{IP3})$  – Неймарка–Сакера (линии 5,7). Кривая  $v_4^{c3}$  располагается между точками  $e$  и  $f$ , где выполняются условия нейтральности, при этом она содержит точки  $g_1$  и  $g_2$ , отвечающие бифуркации сборки. В результате бифуркаций сборки на плоскости параметров появляется область  $D_3$ , где система (\*) имеет четыре предельных цикла:  $L_0^+, L_0^-, L_1^+$  и  $L_1^-$ . Циклы  $L_1^+$  и  $L_1^-$  инвариантны относительно преобразования  $\Pi_1$ , по сравнению с циклами  $L_0^+$  и  $L_0^-$  их размеры меньше.

При выходе из области  $D_2$  через линию 4 циклы  $L_0^+$  и  $L_0^-$  исчезают, фазовые траектории из их окрестности устремляются к одному из аттракторов, которые появляются в фазовом пространстве системы (\*) при значениях параметров на штрихпунктирной линии 8 еще до кризиса аттракторов  $L_0^+$  и  $L_0^-$ . Таким образом, при выходе из области  $D_2$  через линию 4 смена динамического режима осуществляется жестко, при этом могут возникать как хаотические колебания, синхронизированные по фазовым переменным первого и третьего элементов ( $p_1=p_3, q_1=q_3, z_1=z_3$ ), так и асинхронные колебания. В последнем случае колебания могут быть как регулярными, так и хаотическими. На рис. 4 приведены проекции фазовых портретов и осциллограммы автоколебательных режимов, которые определяют мультистабильное поведение ансамбля. Колебания на аттракторах  $L_0^-, L_0^+, SA_{13}$  инвариантны относительно преобразования  $\Pi_1$ , а движения по циклу  $L_4$  – неинвариантны.

При выходе из области  $D_2$  через линии 5, 7 циклы  $L_0^+$  и  $L_0^-$  теряют устойчивость, в результате возникают устойчивые торы  $T_0^+$  и  $T_0^-$  инвариантны относительно преобразования  $\Pi_1$  (см. рис. 2, б). Линия 7 соединяет точки  $d$  и  $e$ , линия 5 начинается в точке, разделяющей автоколебательный и возбудимый режимы парциального элемента (бифуркация Анронова–Хопфа модели (\*) при  $k_{IP3} = 0$ ), и оканчивается в точке  $f$ . Торы  $T_0^+$  и  $T_0^-$  существуют при значениях параметров из областей  $D_{T2}$ . Область  $D_{T2}$ , примыкающая к линии 7, мала, поэтому на рис. 1 она не отмечена. Исчезновение торов  $T_0^+$  и  $T_0^-$  происходит либо в результате слияния с неустойчивыми торами (на линии 6), либо в результате потери гладкости, при этом модель (\*) переключается на регулярный или хаотический аттракторы.

Область  $D_{ch}$  существования аттракторов с большой амплитудой на рис. 1 выделена серым цветом, она ограничена линиями 2,8,9. Установлено, что область  $D_{ch}$  является областью мультистабильного поведения. Здесь одновременно можно наблюдать как хаотические аттракторы с различной топологией, так и регулярные

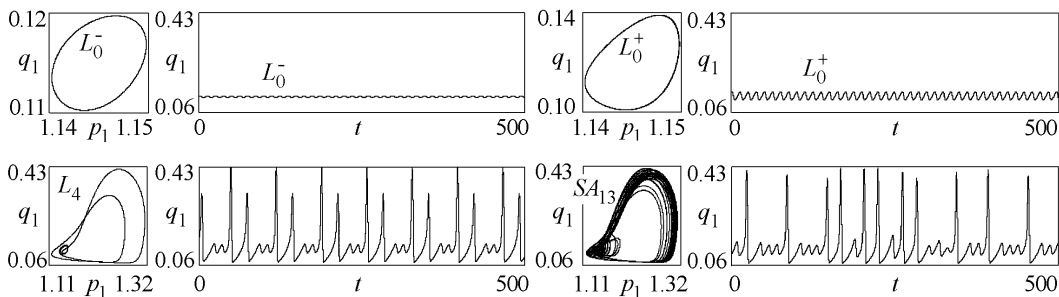


Рис. 4. Осциллограммы автоколебательных режимов модели (\*) при  $v_4 = 0.4954, k_{IP3} = 0.046$

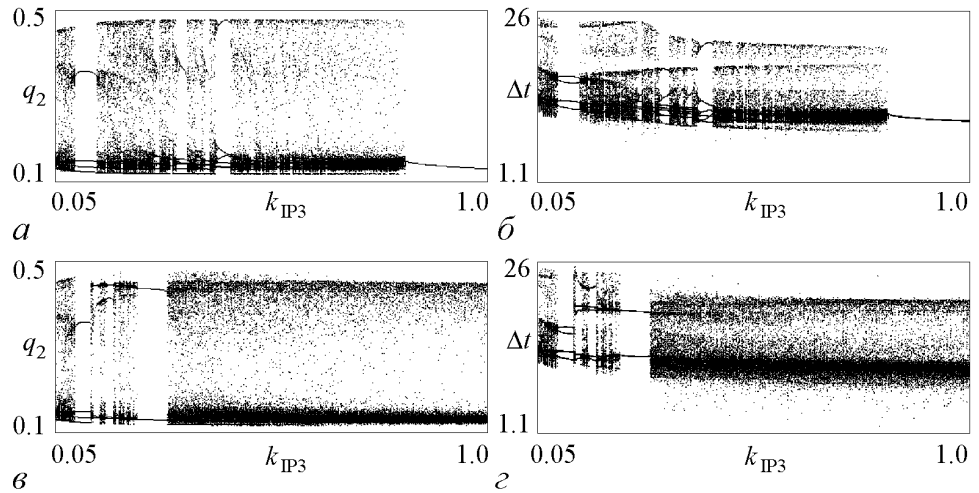


Рис. 5. Эволюция максимумов переменной  $q_2$  и межимпульсных интервалов  $\Delta t$  при увеличении (а, б) и уменьшении (в, г) параметра связи  $k_{IP3}$  в случае  $v_4=0.495$

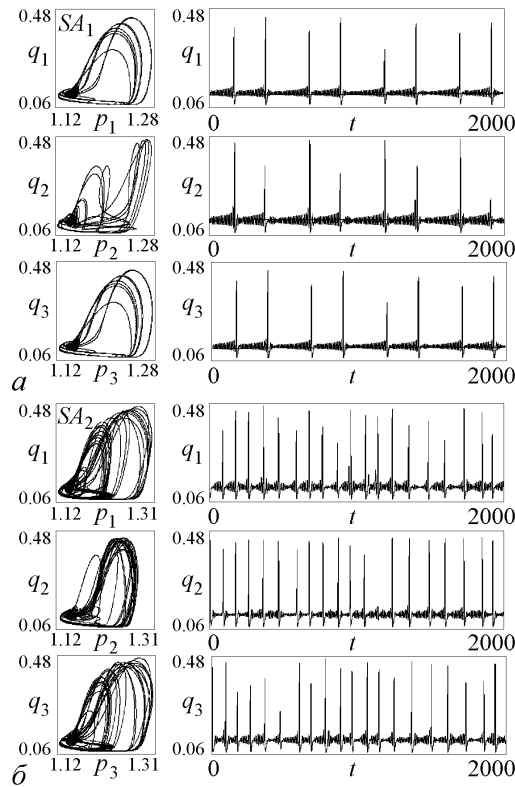


Рис. 6. Примеры хаотических аттракторов модели (\*) при значения параметров из области  $D_{ch}$

регулярные колебания также принадлежат многообразию  $W_{S13}$ . Диаграммы на рис. 5 в, г построены при уменьшении  $k_{IP3}$ . Здесь в качестве начального состояния системы (\*) использовался «асимметричный» хаотический аттрактор  $SA_2$  (рис. 6, б), который при  $k_{IP3} = 1$  существует совместно с регулярным симметричным аттрактором. В интервале  $k_{IP3} \in (0.05; 0.13)$  движения на рис. 6, б принадлежат многообразию  $W_{S13}$ .

движения. Структуру области  $D_{ch}$  характеризуют однопараметрические бифуркационные диаграммы, приведенные на рис. 5. Диаграммы на рис. 5 а, в отражают эволюцию распределения концентрации кальция при изменении силы связи  $k_{IP3}$ , диаграммы на рис. 5 б, г – распределение межимпульсных интервалов. При построении диаграмм на рис. 5 а, б исходное состояние определял предельный цикл  $L_0$ . При увеличении  $k_{IP3}$  этот предельный цикл исчезает, порождая «симметричный» хаотический аттрактор  $SA_1$  (рис. 6, а). Этот аттрактор располагается на инвариантном многообразии синхронизации,  $W_{S13} = \{p_1=p_3, q_1=q_3, z_1=z_3\}$ . С ростом  $k_{IP3}$  движения модели (\*) становятся регулярными, а синхронное поведение нарушается, однако при дальнейшем увеличении силы связи синхронные хаотические колебания появляются вновь и сохраняются вплоть до регуляризации колебаний. Появляющиеся

При значениях параметров из области  $D_4$  в фазовом пространстве модели (\*) существует устойчивый предельный цикл  $L_4$  (рис. 7, а). Область  $D_5$  отвечает существованию устойчивого цикла  $L_5$  инвариантного относительно  $\Pi_1$  (рис. 7, б). Циклы  $L_4$  и  $L_5$  появляются в результате касательной бифуркации, они могут трансформироваться в хаотические аттракторы по сценарию Фейгенбаума, а также терять устойчивость через бифуркацию Неймарка–Сакера. Характерной особенностью циклов  $L_4$  и  $L_5$ , а также сформированных на их основе хаотических аттракторов, является то, что они имеют большие размеры, то есть определяют импульсы с высокими (надпороговыми) значениями концентрации кальция.

Примечательно, что циклы  $L_4$  и  $L_5$  могут появляться в фазовом пространстве модели (\*) до бифуркации Андронова–Хопфа, то есть в ансамбле автоколебательные режимы могут существовать совместно со стационарным режимом, определяемым состоянием равновесия  $O_1$ .

Из представленного выше бифуркационного анализа следует, что плоскость параметров  $(k_{IP3}, v_4)$  модели (\*) содержит две большие области: область  $D_0$ , где концентрации ИТФ и кальция с течением времени не меняются, и область  $D_{ch}$ , в которой наблюдается кальциевая активность, то есть концентрация кальция не стационарна, на определенных интервалах времени она может достигать достаточно больших значений; эти изменения, как правило, имеют хаотический характер. Области  $D_0$  и  $D_{ch}$  разделены узкой полосой существования регулярных и квазирегулярных колебаний малой амплитуды. В этой полосе допускается неоднозначное поведение модели (\*), обусловленное одновременным существованием нескольких устойчивых регулярных (квазирегулярных) движений. Неоднозначность поведения модели (\*) в разделяющей полосе объясняет возможность существования различных сценариев возникновения кальциевой активности. Обратим внимание еще на один факт, выявленный в результате бифуркационного анализа модели (\*), – это наличие областей  $D_4$  и  $D_5$ , где автоколебательные режимы являются жесткими, то есть их реализация возможна только при определенных начальных условиях. Жесткие автоколебательные режимы могут быть как регулярными, так и хаотическими.

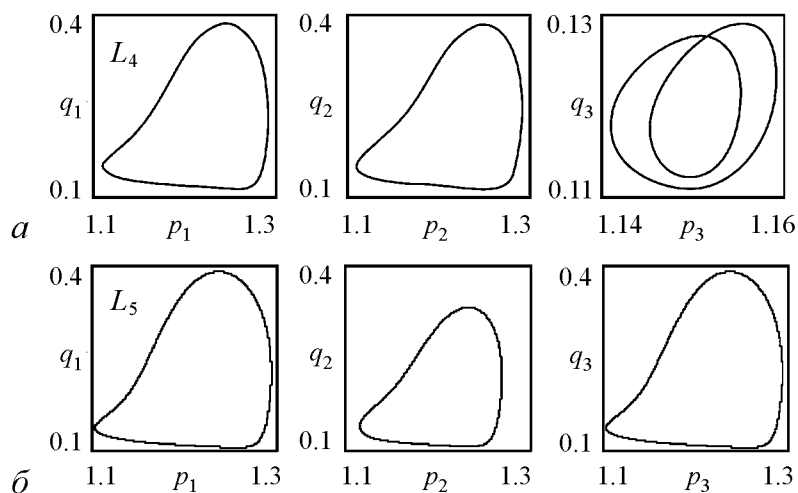


Рис. 7. Проекция аттракторов из областей  $D_4$  при  $k_{IP3} = 0.0069, v_4 = 0.4965$  (а) и  $D_5$  при  $k_{IP3} = 0.01107, v_4 = 0.4960$  (б)



## 2.2. Механизмы возникновения спонтанных кальциевых колебаний.

Из анализа движений модели (\*) следует, что колебания кальциевой активности (большой амплитуды), как правило, являются хаотическими. Они возникают при увеличении параметра связи  $k_{IP3}$ , а механизмы их возникновения могут быть как мягкими (обратимыми), так и жесткими (с явлениями гистерезиса на границе возникновения).

Мягкий переход имеет место в интервале  $v_4 \in (0.4927; 4.955)$  и осуществляется либо через перемежаемость I типа, либо в результате разрушения инвариантного тора. В обоих случаях колебаниям кальциевой активности предшествуют автоколебания малой амплитуды, которые возникают в результате потери устойчивости режима стационарной концентрации. Дальнейшее увеличение  $k_{IP3}$  влечет за собой монотонное нарастание амплитуды колебаний, при этом регулярные колебания могут трансформироваться в квазирегулярные колебания, но этот переход не нарушает плавности нарастания амплитуды. Рост амплитуды регулярных (квазирегулярных) колебаний ограничивает хаотизация колебаний, которая проявляется в виде коротких временных интервалов хаотических блужданий фазовых переменных. На рис. 8, а представлена осциллограмма хаотического процесса, возникшего через перемежаемость I типа. Для этого процесса характерны длинные зоны «регулярных» колебаний, прерываемые короткими нерегулярными всплесками, при этом амплитуда

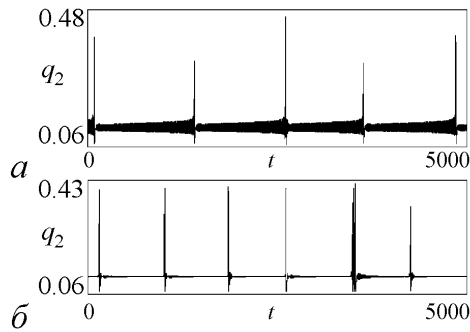


Рис. 8. Осциллограммы хаотических процессов модели (\*) при  $v_4=0.493$ ,  $k_{IP3}=0.14368$

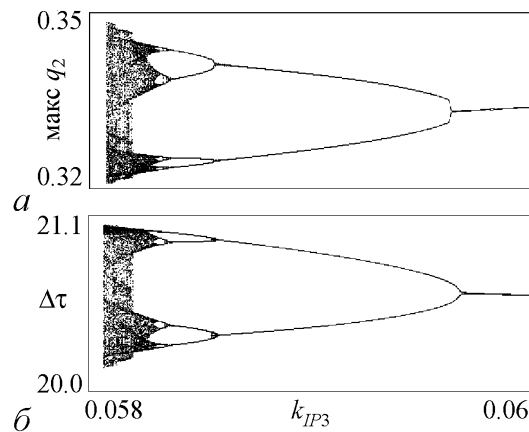


Рис. 9. Жесткий автоколебательный режим. Эволюция максимумов переменной  $q_2$  и межимпульсных интервалов при вариациях  $k_{IP3}$  в области  $D_5$  на уровне  $v_4 = 0.4947$

колебаний в зоне всплеска может в несколько раз превышать амплитуду «регулярных» колебаний. По мере удаления от границы возникновения хаоса длина зон регулярных колебаний уменьшается. На рис. 8, б представлена осциллограмма хаотического процесса типа тор-хаос, который появляется в результате разрушения квазирегулярных колебаний (инвариантного тора). Этот переход к хаотическим колебаниям является мягким, от перемежаемости I типа он отличается лишь тем, что зона «регулярных» колебаний здесь является зоной «квазирегулярных» колебаний.

При  $v_4 > 0.4955$  колебания кальциевой активности возникают жестко, через следующие бифуркационные механизмы: седло-узловая бифуркация предельного цикла, разрушение инвариантного тора (квазипериодического движения) как целого, в результате слияния его с неустойчивым тором, наконец, через потерю гладкости тора. При жестком режиме возбуждения характеристики аттрактора, характеризующего кальциевую активность, не зависят от характеристик предшествующих колебаний.

Жесткие регулярные автоколебания, сосуществующие с режимами стационарной концентрации, возникают в результате «уплотнения» фазовых траекторий, через касательную бифуркацию. Выход на эти колебания возможен либо в результате кризиса других аттракторов, либо в результате внешних воздействий, изменяющих состояния системы. При вариациях параметров регулярные колебания могут трансформироваться в хаотические через каскад бифуркаций удвоения периода. Области существования жестких хаотических колебаний малы, а хаотическая последовательность импульсов кальциевой активности мало отличается от порождающей ее регулярной последовательности (рис. 9).

### Заключение

Отметим в заключении характерные черты динамики кальциевой динамики связанных астроцитов, выявленных в результате бифуркационного анализа.

Учет диффузионной связи по ИТФ между соседними астроцитами приводит к возможности генерации колебаний за счет межклеточного взаимодействия. Обнаружены следующие бифуркационные сценарии. Колебания могут возникать мягко в результате бифуркации Андронова–Хопфа или жестко через бифуркацию двухкратного цикла. Дальнейшее увеличение связи ведет к бифуркациям предельных циклов, возникновению и последующему разрушению (или потери устойчивости) инвариантных торов и переходу модели в режим хаотической генерации импульсов. Предельные циклы, движения на торе и хаотические аттракторы обладают определенными свойствами симметрии, что соответствует различным режимам синхронизации колебаний парциальных элементов. Отметим также, что хаотические колебания, возникающие по сценарию перемежаемости, имеют форму сравнительно редких кальциевых импульсов на фоне длительных подпороговых флуктуаций, что качественно соответствует экспериментальным данным по спонтанной динамике астроцитов в мозге (см., например, [15]).

*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. Гордлеева С.Ю., Казанцев В.Б., Матросов В.В. Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 1. Астроцит как генератор кальциевых колебаний // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2012. Т. 20, № 3. С. 15.
2. Verkhratsky A., Butt A. Glial Neurobiology, Wiley, 2007.
3. Halassa M.M., Fellin T., Takano H., Dong J.-H., Haydon P.G. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte // J. Neurosci. 2007. Vol. 27, № 24. P. 6473.
4. 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.
5. Kazantsev V.B. Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes // Phys. Rev. E 2009. Vol. 79. 010901(R).
6. Казанцев В.Б., Воробьев А.В. Осцилляторная неустойчивость и спонтанные

- подпороговые колебания в сети диффузионно связанных кальциевых осцилляторов // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2009. Т. 17, № 2. С. 123.
7. *Matrosov V.V., Kazantsev V.B.* Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes // *Chaos*. 2011. Vol. 21, № 2. P. 023103.
  8. *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.
  9. *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.
  10. *Шильников Л.П., Шильников А.Л., Тураев Д.В., Чуа Л.* Методы качественной теории в нелинейной динамике. Часть 1. Москва;Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2004.
  11. *Шильников Л.П., Шильников А.Л., Тураев Д.В., Чуа Л.* Методы качественной теории в нелинейной динамике. Часть 2. Москва;Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2009.
  12. *Матросов В.В.* Динамика нелинейных систем. Программный комплекс для исследования нелинейных динамических систем с непрерывным временем. Н.Новгород: ННГУ, 2002.
  13. *Баутин Н.Н.* Поведение динамических систем вблизи границ области устойчивости. М.: Наука, 1984.
  14. *Афраймович В.С., Лукьянов В.И., Шильников Л.П.* Грубые состояния равновесия и периодические движения многомерных динамических систем. Часть 1. Методическое пособие по качественной теории дифференциальных уравнений: Горький: Изд-во ГГУ, 1985.
  15. *Nett W.J., Oloff S.H., McCarthy K.D.* Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity // *J. Neurophysiol.* 2002. Vol. 87. P. 528.

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

*Поступила в редакцию 29.03.2012*

## CALCIUM OSCILLATIONS IN ASTROCYTES

### Part 2

#### Dynamics of interacting calcium oscillators

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

We investigated bifurcation mechanisms of oscillatory dynamics of interacting chemically excitable cells (astrocytes). In model of three interacting astrocytes we studied bifurcation transitions leading to generation of calcium oscillations induced by the intercellular diffusion. We analyzed basic mechanisms of limit cycle instabilities and destructions, typical transitions to chaotic oscillations and basic properties of intercellular synchronization.

*Ключевые слова:* Calcium oscillator, bifurcation, synchronization, astrocyte.