



РЕГУЛЯРНЫЕ И ХАОТИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ В МОДЕЛИ АСТРОЦИТА С РЕГУЛЯЦИЕЙ ДИНАМИКИ КАЛЬЦИЕВОГО ВЫБРОСА

В. В. Матросов¹, Н. В. Болдырева¹, В. Б. Казанцев^{1,2}

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

²Институт прикладной физики РАН

В статье исследуется динамика модели астроцита – глиальной клетки головного мозга, регулирующей колебания основных сигнальных клеток – нейронов. За счет сложных молекулярных преобразований астроциты способны генерировать кальциевые автоколебания, которые, в свою очередь, связаны с выбросом во внеклеточное пространство нейроактивных веществ. В трехкомпонентной модели астроцита, учитывающей, в отличие от классических моделей химической возбудимости, регуляцию процесса выброса кальция за счет нелинейной динамики инозитол-трифосфата, проведен бифуркационный анализ устойчивости состояний равновесия, возникновения регулярных и хаотических колебаний. Показано, в частности, что учет динамики инозитол-трифосфата может привести к возникновению сложных динамических режимов, включая мультистабильные режимы генерации и импульсные колебания сложной формы.

Ключевые слова: Астроцит, кальций, генерация, бифуркация, хаос.

Введение

Исследования принципов работы мозга и построение адекватных математических моделей его структур и функций являются в настоящее время одной из глобальных междисциплинарных научных задач [1]. Наряду с традиционно изучаемыми в нелинейной динамике моделями нейронов и нейронных сетей важную роль в современных нейронаучных задачах начинают играть глиальные клетки (астроциты), также образующие сети и взаимодействующие с основными сигнальными клетками – нейронами. Как показывают последние исследования нейрофизиологов, нейрон-глиальные взаимодействия могут играть существенную роль не только в процессах поддержания жизнедеятельности нейронов, но и в сигнальных функциях, регулируя возбудимые свойства нейронов и эффективность синаптической передачи сигналов [2]. Такая модуляция осуществляется за счет химических взаимодействий и может быть описана в рамках следующих основных функциональных схем.

- При срабатывании синаптической связи между нейронами происходит выброс во внеклеточное пространство нейроактивных химических веществ, нейротрансмиттеров. Эти вещества детектируются соседним нейроном, что приводит к

возникновению ответного сигнала. Однако часть нейротрансмиттера диффундирует от синаптического контакта и может быть захвачена соседними астроцитами. Это приводит к каскаду молекулярных преобразований, результатом которых является генерация кальциевых импульсов. С точки зрения нелинейной динамики, этот процесс подобен классической схеме автогенерации колебаний [3].

- Изменение концентрации кальция приводит к выбросу астроцитом других нейротрансмиттеров (глиотрансмиттеров), которые, диффундируя во внеклеточном пространстве, детектируются соседними нейронами. Это приводит к изменению как возбудимых свойств самих нейронов, так и к изменению эффективности синаптической передачи (усилению или ослаблению синаптической связи) [4, 5].
- Астроциты связаны между собой посредством так называемых щелевых контактов, динамика которых описывается линейной диффузионной связью, образуя таким образом в мозгу сети астроцитарных клеток. Через контакты, в частности, могут проходить молекулы инозитол-трифосфата (ИТФ). Как было показано в недавних модельных работах, эффект диффузионной связи может привести к спонтанной генерации кальциевых колебаний в сети астроцитов, возникновению мультистабильности и сложным (хаотическим) режимам [7–9]. В распределенных моделях кальциевой сигнализации внутриклеточная диффузия ИТФ приводит к возникновению сложных колебательных режимов, включая режимы самоорганизованной критичности [10].
- Растущий интерес исследователей к астроцитам связан также и с тем, что эти клетки контактируют как с нейронами, так и с клетками кровеносных сосудов, что делает их удобной «мишенью» для доставки веществ, воздействующих на мозг, и лекарственных средств [2].

Экспериментальные исследования астроцитов показывают, что динамика ИТФ во многом является определяющей в процессе возникновения кальциевых колебаний, поскольку ИТФ фактически «запускает» кальциевый генератор, обеспечивая выход ионов кальция из внутриклеточных хранилищ. ИТФ вовлечен в множество сложных молекулярных каскадов, часть из которых не учитывается в традиционных упрощенных моделях астроцитов. Учет динамики ИТФ приводит к трехкомпонентным моделям, где динамические режимы могут включать возникновение сложных хаотических колебаний (см., например, [6]). В одной из недавних моделей астроцитарной динамики, предложенной де Питта с соавторами [5], были учтены процессы нелинейной релаксации ИТФ за счет активности протеинкиназы С (ПКС). Такая модификация позволила получить кальциевые сигналы более сложной и реалистичной формы. Однако, динамические механизмы возникновения таких колебаний описаны не были.

В данной работе мы исследуем модель де Питта [5] кальциевого генератора с регуляцией кальциевого выброса с помощью бифуркационного анализа и показываем, что учет такой регуляции приводит к усложнению бифуркационных механизмов генерации колебаний, возникновению мультистабильности и хаотических колебаний даже в одиночной клетке. Мы также исследуем основные динамические характеристики колебаний, изменения их формы с помощью анализа фазовых проекций и построения одномерных бифуркационных диаграмм.

1. Модель

Рассмотрим модель химической сигнализации астроцита с учетом нелинейной релаксации ИТФ, предложенную в работе [5]:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= O_{\beta} + \frac{O_{\delta}k_{\delta}}{k_{\delta} + I}H(C^2, K_{\delta}) - O_{3K}H(C^4, K_D)H(I, K_{3K}) - \Omega_{5p}I, \\ \frac{dC}{dt} &= \rho_A(\Omega_N m_{\infty}^3 h^3 + \Omega_L)(C_0 - (1 - \rho_A)C) - O_p H(C^2, K_p), \\ \frac{dh}{dt} &= \Omega_h(h_{\infty} - h), \end{aligned} \quad (1)$$

где I – концентрация ИТФ, C – внутриклеточная концентрация кальция, h – доля инактивированных ИТФ-зависимых каналов эндоплазматического ретикула (ЭР), ($0 < h < 1$), $H(x, K, n) = x^n / (x^n + K^n)$ – функция Хилла (x – переменная, n и K – параметры), $m_{\infty} = H(I, d_1)H(C, d_5)$, $\Omega_h = O_2(Q_2 + C)$, $Q_2 = d_2(I + d_1)/(I + d_3)$, $h_{\infty} = Q_2/(Q_2 + C)$. Константы и параметры, входящие в выражения для правых частей модели (1), определяются кинетикой биохимических преобразований, и установлены в соответствии с экспериментальными данными исследования культуры астроцитов. Значения констант и диапазоны изменения параметров для модели (1) приведены в Таблице согласно данным статьи [5].

Таблица

Параметр	Описание	Значения	Размерность
O_{β}	Скорость продуцирования ИТФ при активации фосфолипазы С β , PLC β	0	$\mu M s^{-1}$
O_{δ}	Скорость продуцирования ИТФ при активации фосфолипазы С δ , PLC δ	>1	$\mu M s^{-1}$
k_{δ}	Константа подавления фосфолипазы С δ	1.0	μM
O_{3K}	Максимальная скорость деградации ИТФ за счет 3-киназы	>1	$\mu M s^{-1}$
Ω_{5p}	Максимальная скорость деградации ИТФ за счет дефосфолирования	0.01	s^{-1}
K_{δ}	Аффинность Ca ²⁺ к PLC δ	0.5	μM
K_D	Аффинность Ca ²⁺ к 3-киназе	0.5	μM
K_{3K}	Аффинность ИТФ к 3-киназе	1.0	μM
ρ_A	Соотношение между объемами ЭР и цитозоли	0.5	–
Ω_N	Скорость выброса Ca ²⁺ через ИТФ зависимые рецепторы ЭР	6.0	s^{-1}
Ω_L	Скорость утечки Ca ²⁺ через мембрану ЭР	0.05	s^{-1}
C_0	Полная концентрация Ca ²⁺ в клетке	7.2	μM
O_p	Максимальная скорость закачки кальция в ЭР активными насосами	1	$\mu M^{-1} s^{-1}$
K_p	Аффинность Ca ²⁺ к активным насосам	0.1	μM
d_1	Константа диссоциации ИТФ	0.1	μM
d_2	Инактивационная константа диссоциации Ca ²⁺	1.05	μM
d_3	Константа диссоциации ИТФ	0.1	μM
d_5	Активационная константа диссоциации Ca ²⁺	0.08	μM
O_2	Скорость связывания инактивационных гейтов ИТФ-зависимых рецепторов с Ca ²⁺	0.2	s^{-1}

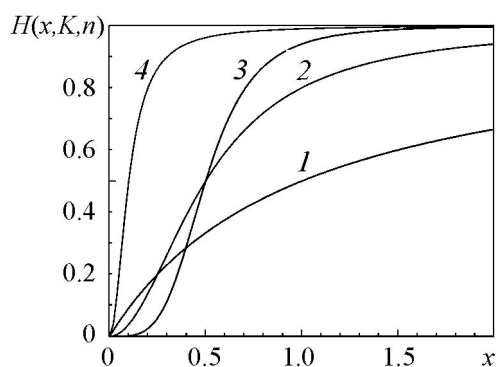


Рис. 1. Вид функции Хилла при значениях параметров: $n = 1, K = 1$ (линия 1), $n = 2, K = 0.5$ (линия 2); $n = 4, K = 0.5$ (линия 3), $n = 2, K = 0.1$ (линия 4)

Описывают базовые динамические режимы в виде однопараметрических зависимостей. В данной работе мы проводим расширенный бифуркационный анализ динамики модели (1) в плоскости двух параметров. Он основан на методах теории колебаний и теории бифуркаций с использованием программного комплекса ДНС [12]. Далее остановимся на анализе полученных результатов.

1.1. Анализ равновесных состояний. В фазовом пространстве системы (1) в зависимости от значений параметров может существовать либо одно — O_1 (O_3), либо три — O_1, O_2, O_3 состояния равновесия (рис. 2, а). Координаты устойчивых состояний равновесия определяют стационарные концентрации ИТФ, кальция и долю открытых каналов ЭР. На рис. 2, б представлено разбиение плоскости параметров (O_{3K}, O_{δ}) модели (1) на области с различным числом и устойчивостью состояний равновесия. Здесь область существования трех состояний равновесия ограничена штрихпунктирными линиями 1 и 2. При выходе из этой области через линию 1 сливаются и исчезают состояния равновесия O_3 и O_2 , на линии 2 — состояния равновесия O_1 и O_2 . Пунктирные линии 3 соответствуют смене устойчивости состояний равновесия, которая происходит в результате бифуркации Андронова–Хопфа. Точками N_1, N_2, N_3, N_4 отмечены значения параметров, где первая ляпуновская величина L обращается в ноль. На участках линии 3, расположенных ниже точки N_3 и выше N_4 , смена устойчивости состояний равновесия происходит жестко, поскольку здесь $L > 0$. На остальных участках линии 3 смена устойчивости состояний равновесия происходит мягко ($L < 0$). В точках N_1 и N_2 состояние равновесия O_1 имеет два нулевых собственных числа, в этих точках линия 2 и линия 3 соприкасаются.

На рис. 2, б светло-серым цветом отмечены области B_1^A, B_1^B, B_1^C , где модель (1) имеет одно устойчивое состояние равновесия, темно-серым цветом — область B_3 с двумя устойчивыми состояниями равновесия. В области B_0 устойчивые состояниями равновесия в фазовом пространстве модели (1) отсутствуют. В областях B_1^A и B_1^B состояния равновесия O_1 и O_3 устойчивы глобально. В области B_3 в фазовом пространстве системы (1) существуют два устойчивых состояния равновесия O_1, O_3 , бассейны притяжения которых разделяет устойчивое инвариантное многообразие седла O_2 (рис. 2, а). Координаты C^*, I^* устойчивых состояний равновесия O_1 и O_3 таковы, что они определяют высокую и низкую концентрацию кальция и ИТФ, соответственно. Таким образом, равновесные значения концентраций при значении-

Отметим, что процессами обмена кальция с внешней средой в модели (1) пренебрегается. Виды функции Хилла для модельных значений параметров представлены рис. 1. Основное отличие модели (1) от предшественников (например, также трехкомпонентной модели Уллаха [11]) заключается в учете молекулярных механизмов нелинейной деградации ИТФ, опосредованной активностью различных ферментов. Некоторые результаты исследования модели (1) приведены в [5]. Эти результаты подтверждают адекватность предложенной математической модели и опи-

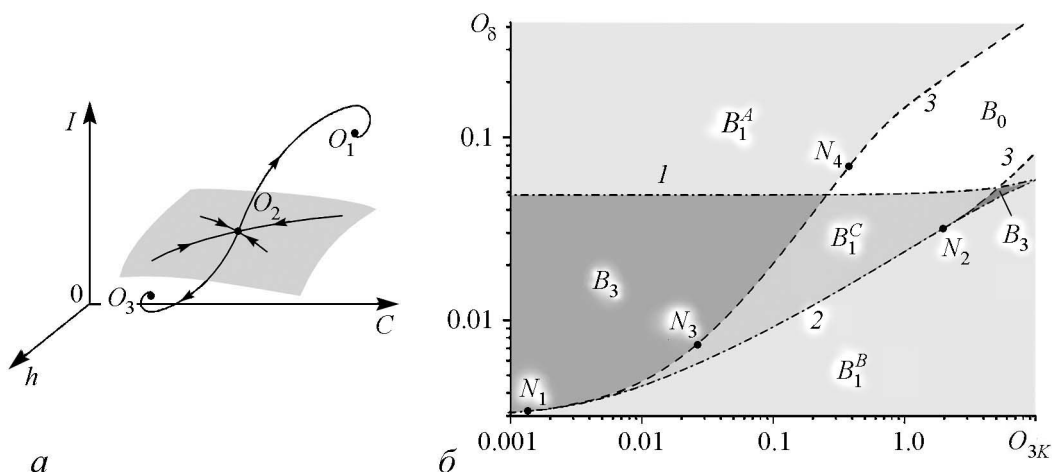


Рис. 2. К анализу состояний равновесия модели (1): *a* – качественный фазовый портрет при значениях параметров из области B_3 , *b* – структура плоскости параметров (O_{3K}, O_δ) при $\Omega_{5p} = 0.01$

ях параметров из области B_3 определяются начальными условиями. Отметим также, что при вариациях параметров концентрации кальция и ИТФ могут изменяться по разному. На рис. 3 приведены однопараметрические диаграммы, иллюстрирующие некоторые возможные сценарии эволюции концентраций кальция, ИТФ и доли инактивированных ИТФ-зависимых каналов ЭР при вариациях параметров O_{3K} и O_δ . На диаграммах устойчивые и неустойчивые ветви отмечены сплошными и пунктирными линиями соответственно, точки K_1 и K_2 отражают смену устойчивости режимов стационарной концентрации, серые области характеризуют диапазоны изменения концентраций кальция, ИТФ и доли инактивированных каналов в автоколебательных режимах. Остановимся на анализе представленных диаграмм более подробно.

При построении диаграмм, представленных на рис. 3, *б,г,е*, начальные значения параметров располагались в области B_1^A ($O_{3K} = 0.08$, $O_\delta = 0.06$). Далее, не меняя O_{3K} , значения параметров плавно перемещались в область B_1^B , проходя при этом области B_3 и B_1^C . При достижении параметром O_δ значений 0.0001, осуществлялся обратный ход, из области B_1^B в область B_1^A .

В области B_1^A реализуется режим высокой концентрации кальция и ИТФ, при низкой доли инактивированных каналов ЭР. С уменьшением O_δ концентрации падают, доля инактивированных каналов растет, в точке K_1 устойчивый режим стационарной концентрации замещается автоколебательным. В автоколебательном режиме концентрации кальция, ИТФ и доля инактивированных каналов ЭР периодически меняются, диапазоны изменения переменных на диаграммах отмечены серым цветом. Видно, что концентрация кальция и доля инактивированных каналов изменяются в широком диапазоне, а концентрация ИТФ практически не осциллирует. При убывании O_δ амплитуда колебаний концентрации кальция уменьшается, при $O_\delta = 0.01298$ автоколебательный режим разрушается, все фазовые траектории устремляются к устойчивому состоянию равновесия O_3 , определяющему режим низкой равновесной концентрации кальция и ИТФ и высокой доли инактивированных каналов. Дальнейшее уменьшение O_δ влечет снижение концентрации кальция и ИТФ, но эти изменения плавные и небольшие. Доля инактивированных каналов практически не меняется. При изменении значений параметра O_δ в обратную сто-

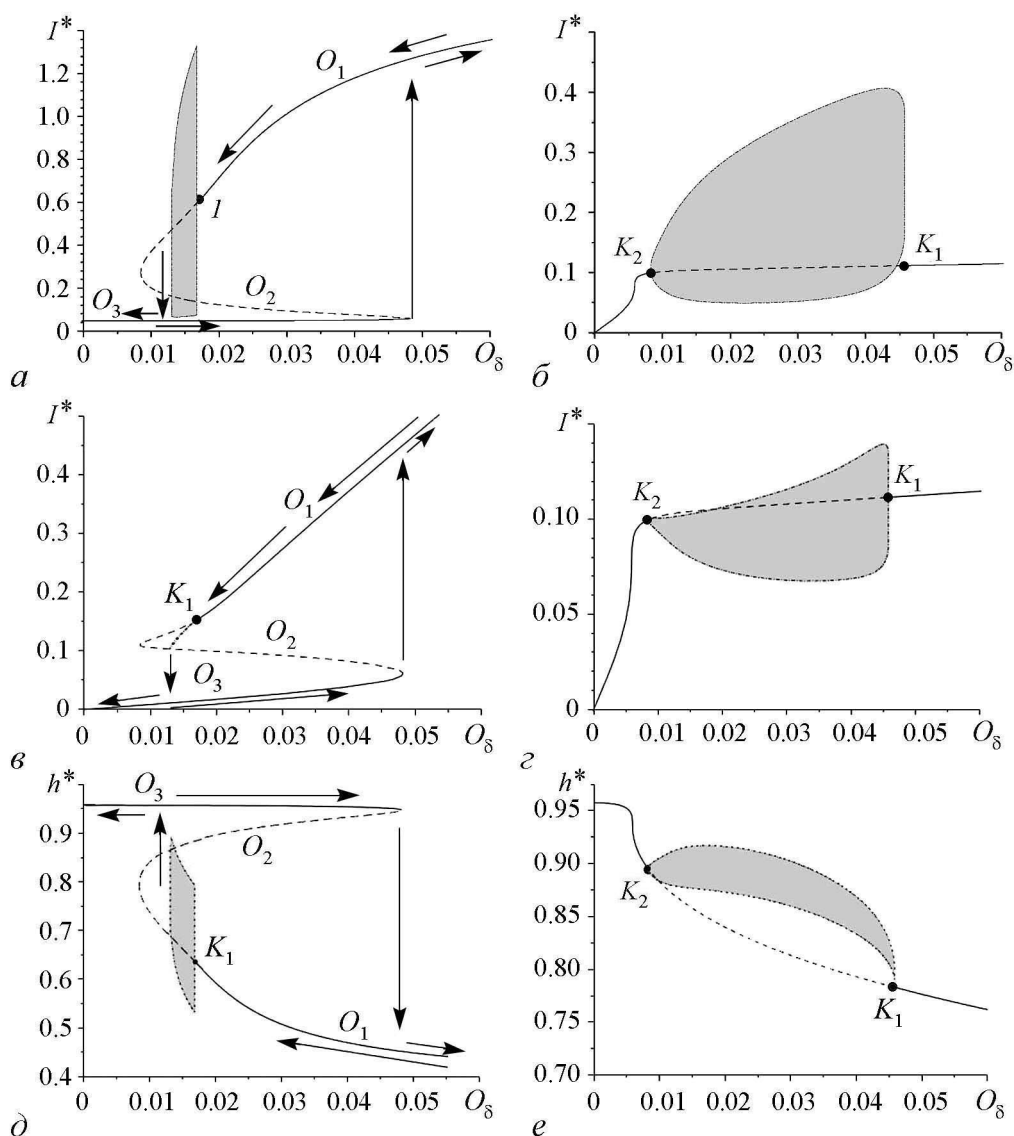


Рис. 3. Однопараметрические диаграммы, отражающие эволюции концентраций кальция, ИТФ и переменной h в зависимости от O_δ при $O_{3K} = 0.08$ (а, в, г) и $O_{3K} = 10$ (б, з, е), $\Omega_{sp} = 0.01$

рону (при увеличении O_δ) координаты C_3^* и I_3^* состояния равновесия O_3 растут, что характеризует плавное увеличение концентраций кальция, ИТФ. При достижении $O_\delta^* = 0.048273$ происходит резкое увеличение концентраций, которые при дальнейшем росте O_δ повышаются, но уже плавно. Доля инактивированных каналов при прохождении O_δ^* резко снижается. В фазовом пространстве резкое увеличение концентраций связано с исчезновением состояния равновесия O_3 , и переходом фазовых состояний к устойчивому состоянию равновесия O_1 .

Заметим, что в точке K_1 теоретически смена устойчивости происходит мягко¹, то есть она должна сопровождаться рождением автоколебаний малой амплитуды. В действительности же, из рис. 3, а следует, что при прохождении точки K_1 концен-

¹Смена устойчивости состояния равновесия O_1 происходит в результате бифуркации Андронова-Хопфа, при этом первая ляпуновская величина $L < 0$.

трация кальция сразу начинает изменяться в широком диапазоне, что характеризует жесткий механизм возникновения колебаний. Этот эффект мы объясним ниже, при рассмотрении автоколебательных режимов.

Теперь рассмотрим эволюцию концентраций кальция и ИТФ при вариациях O_δ в случае $O_{3K}=10$ и $\Omega_{53}=0.01$, когда в фазовом пространстве модели (1) существует одно состояние равновесия. Эти изменения характеризуют диаграммы на рис. 3, *в,г*. Здесь параметр O_δ сначала уменьшался от 0.6 до 0.0001, потом увеличивался от 0.0001 до 0.6. В результате наблюдались следующие явления: при уменьшении O_δ до точки K_1 концентрации кальция и ИТФ практически не меняются, в точке K_1 наблюдается жесткий переход на автоколебательный режим, амплитуда которого при убывании O_δ уменьшается до нуля (в точке K_2), далее в районе $O_\delta = 0.5$ наблюдается резкое снижение концентраций. При обратном ходе наблюдаемые ранее явления сохраняются вплоть до точки K_1 . После точки K_1 существует небольшой интервал, где модель (1) демонстрирует бистабильное поведение. При рассматриваемых значениях параметров интервал бистабильности настолько мал, что на представленной диаграмме он не виден. Из анализа представленных диаграмм и сравнения их с диаграммами на рис. 3, *а,б* следует, что при увеличении O_{3K} сужаются диапазоны изменения концентраций кальция и ИТФ (как в стационарных, так и автоколебательных режимах), уменьшается зона гистерезиса, при этом интервалы скачкообразного возрастания сохраняются.

1.2. Анализ автоколебательных режимов. Область существования автоколебательных режимов приведена на рис. 4, она выделена серым цветом. Границами области служат бифуркационные кривые предельных циклов модели (1), в частности, касательной бифуркации (линия 4), бифуркации удвоения периода (линия 6), петли сепаратрис седла O_2 (линия 7), многообходных петель сепаратрис седла O_2 и удвоения периода циклов большой кратности (линия 9), бифуркации Андронова–Хопфа (пунктирные линии 3). Кроме линий, ограничивающих область существования автоколебаний, на рис. 4 приведены бифуркационные кривые предельных циклов (линии 5, 8), не приводящие к исчезновению автоколебаний, и состояний равновесия (линии 1–3). Из описания границ области существования автоколебательных режимов следует, что в фазовом пространстве модели (1) устойчивые предельные циклы появляются в результате бифуркации Андронова–Хопфа, касательной бифуркации, а также из гомоклинической траектории седла O_2 . Остановимся на анализе этих бифуркаций более подробно.

В результате бифуркации Андронова–Хопфа теряет устойчивость состояние равновесия O_1 , соответствующее высокой концентрации кальция и ИТФ. На рис. 4 этой бифуркации отвечают пунктирные линии 3. При пересечении участков этой линии, расположенных выше точки N_2 , и между точками N_3 и N_4 в фазовом пространстве модели (1) в

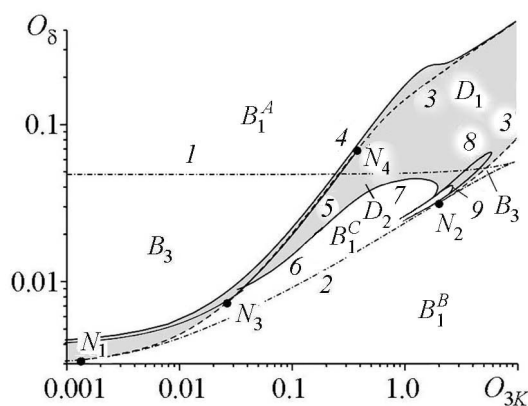


Рис. 4. К анализу состояний атоколебательных режимов модели (1): двухпараметрическая бифуркационная диаграмма в плоскости параметров (O_{3K}, O_δ) при $\Omega_{5p} = 0.01$

окрестности состояния равновесия O_1 появляется предельный цикл L_2 . Поскольку первая ляпуновская величина на рассматриваемых участках линии 3 отрицательна, то в момент рождения цикл L_2 устойчив, а его амплитуда мала. Напомним, что смена устойчивости состояния равновесия O_1 при фиксированных значениях O_{3K} на участке линии 3, примыкающем к точке N_2 , происходит с ростом O_δ , а на участке между точками N_3 и N_4 при убывании O_δ . На участке линии 3 выше точки N_4 и ниже точки N_3 смена устойчивости O_1 происходит за счет стягивания в точку седлового предельного цикла, который появляется при пересечении линии 4 слева направо, в результате бифуркации двукратного предельного цикла. Обратим внимание на то, что линия 4 проходит левее линии 3, то есть в модели (1) с ростом параметра O_{3K} автоколебания всегда появляются жестко. В серой области, расположенной между линиями 4 и 3, устойчивый предельный цикл L_1 существует совместно с устойчивыми состояниями равновесия, амплитуда цикла L_1 изначально не мала, при увеличении O_{3K} она растет. Появление в фазовом пространстве модели (1) устойчивого предельного цикла L_1 до смены устойчивости состояния равновесия O_1 объясняет наблюдаемую картину жесткого перехода на автоколебательный режим при увеличении O_{3K} (уменьшении O_δ) даже в случае мягкой смены устойчивости O_1 .

Рассмотрим два сценария возбуждения автоколебаний в модели (1) при выходе из области B_1^A с уменьшением O_δ при фиксированных значениях O_{3K} : когда смена устойчивости O_1 происходит жестко (при $O_{3K} = 1$) и мягко (при $O_{3K} = 0.1$) (рис. 5).

Случай $O_{3K} = 1$, рис. 5, а. В области B_1^A система (1) глобально асимптотически устойчива, единственным аттрактором модели является состояние равновесия O_1 , в области D_1 единственным аттрактором модели является цикл L_1 . Двигаясь с убыванием O_δ из области B_1^A в область D_1 , последовательно пересекаем линии 4,3 (рис. 5, а): на линии 4 в результате касательной бифуркации возникают устойчивый L_1 и седловой Γ_1 – предельные циклы, при уменьшении O_δ циклы L_1 и Γ_1 расходятся, при этом амплитуда цикла Γ_1 убывает до нуля. Цикл Γ_1 стягивается в точку O_1 на линии 3, состояние равновесия O_1 теряет устойчивость жестко ($L > 0$), фазовые траектории из его окрестности устремляются к циклу L_1 большой амплитуды. При дальнейшем уменьшении O_δ амплитуда цикла L_1 убывает. При обратном ходе (при увеличении O_δ) амплитуда цикла L_1 растет, при $O_\delta = 0.1784$ цикл L_1 сталкивается с неустойчивым циклом Γ_1 и исчезает. Фазовые траектории возвращаются к устойчи-

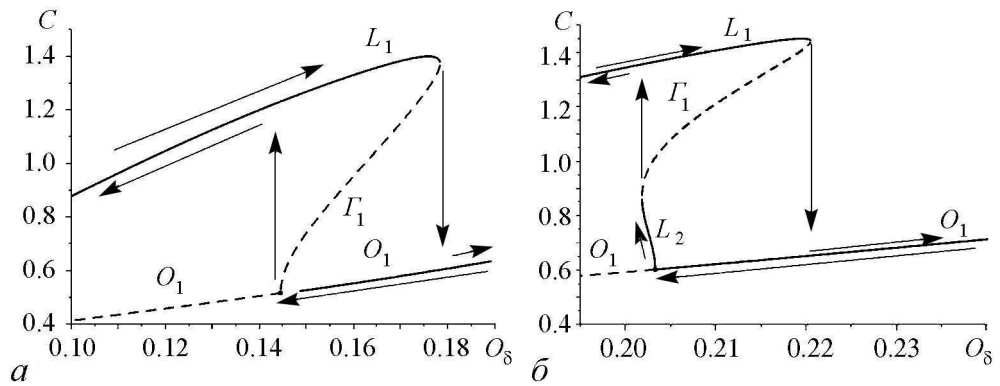


Рис. 5. Диаграмма эволюции максимумов концентрации кальция в автоколебательном режиме при изменении O_δ при $O_{3K} = 1$ (а), $O_{3K} = 0.1$ (б), $\Omega_{sp} = 0.01$

вому состоянию равновесия O_1 . Таким образом, модель (1) имеет зону бистабильного поведения, обуславливающая гистерезисные явления на границе существования автоколебательных режимов.

Случай $O_{3K} = 0.1$, рис. 5, б. Двигаясь с убыванием O_δ из области B_1^A в область D_2 , последовательно пересекаем линии 1,4,3,5: на линии 1 в фазовом пространстве модели (1) появляется устойчивое состояние равновесия O_3 , которое не вносит изменений в поведение модели; на линии 4 в результате касательной бифуркации возникают устойчивый L_1 и седловой Γ_1 предельные циклы, при уменьшении O_δ циклы L_1 и Γ_1 расходятся; на линии 3 состояние равновесия O_1 теряет устойчивость, в его окрестности возникает устойчивый предельный цикл L_2 малой амплитуды, при убывании O_δ амплитуда цикла L_2 растет, однако этот рост ограничен временем жизни цикла, которое пропорционально расстоянию между линиями 3 и 5; на линии 5 цикла L_2 сталкивается с циклом Γ_1 и исчезает, в результате фазовые траектории из окрестности цикла L_2 сравнительно малой амплитуды устремляются к циклу L_1 большой амплитуды. Так как смена устойчивости состояния равновесия O_1 , рождение и исчезновения предельного цикла L_1 происходит на малом интервале изменения параметров, то картина возникновения автоколебаний при мягкой смене устойчивости O_1 , аналогична картине, наблюдаемой при жесткой смене устойчивости O_1 .

Теперь проследим эволюцию автоколебательного режима при выходе из областей D_1 и D_2 существования автоколебательных режимов. В процессе численных экспериментов нами выявлено большое разнообразие сценариев разрушения автоколебаний. Рассмотрим некоторые из них.

При выходе из области D_1 через участок линии 3, примыкающий к точке N_2 , амплитуда автоколебаний уменьшается до нуля – в фазовом пространстве модели (1) устойчивый предельный цикл L_1 стягивается в точку O_1 , состояние равновесия O_1 ставится устойчивым, и система переходит в режим стационарной концентрации. При обратном движении по параметру через кривую 3 состояние равновесия O_1 теряет устойчивость, в его окрестности мягко рождается устойчивый предельный цикл L_1 . Таким образом, в окрестности кривой 3, примыкающей к точке N_2 , гистерезис отсутствует.

Рис. 6 отражает изменения концентрации кальция и межспайкового интервала в автоколебательном режиме при вариациях O_{3K} . Из анализа представленных диа-

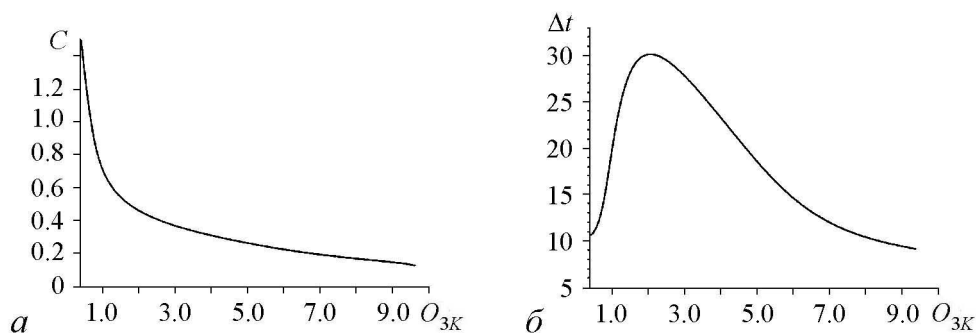


Рис. 6. Эволюция максимальных значений концентраций кальция (а) и межспайкового интервала (б) в автоколебательном режиме при вариациях O_{3K} при $\Omega_{5p}=0.01$, $O_\delta=0.08$

грамм следует, что с ростом O_{3K} в автоколебательном режиме концентрация кальция монотонно убывает до некоторого стационарного значения, межспайковый интервал сначала возрастает, при $O_{3K}=2.0975$ принимает значение $\Delta t = 30.12$, далее убывает до $\Delta t = 9.12$ при $O_{3K}=9.5575$.

В диапазоне $O_{3K} \in [0.16; 1.95]$ нижней границей существования автоколебательных режимов служит бифуркационная кривая петли сепаратрис (линия 7). В этом интервале при переходе из области D_1 в область B_1^C с убыванием O_δ сначала пересекаем линию 1 потом линию 7. При пересечении линии 1 в фазовом пространстве появляется устойчивое состояние равновесия O_3 , глобальная устойчивость предельного цикла L_1 нарушается. При пересечении линии 7 предельный цикл L_1 исчезает, вливая в петлю сепаратрис, фазовые траектории из окрестности предельного цикла устремляются к устойчивому состоянию равновесия O_3 . Поскольку цикл L_1 исчезает в петлю сепаратрис, то период колебаний при приближении к линии 7 стремится к бесконечности, при этом амплитуда колебаний по переменным C и I остается практически неизменной. Изменение концентраций кальция и межспайкового интервала в автоколебательном режиме с убыванием O_δ иллюстрирует рис. 7.

Здесь цикл исчезает при $O_\delta^* = 0.011316$, где состояние равновесия O_3 имеет следующие координаты $I_3^* = 0.04491$, $C_3^* = 0.05207$, $h_3^* = 0.95275$. Если, находясь в области B_1^C начать обратное движение в область D_1 , увеличивая O_δ , то восстановление автоколебательного режима произойдет при пересечении линии 1. На рис. 7 автоколебательный режим восстанавливается при $O_\delta = 0.0384$, где состояние равновесия O_3 имеет координаты $I_3^* = 0.036$, $C_3^* = 0.050$, $h_3^* = 0.954$.

В интервале $O_{3K} \in [1.95, 4.345]$ динамика модели (1) богата и разнообразна. Здесь в зависимости от значений параметров можно наблюдать регулярные колебания с простой (рис. 8, а, б) и сложной структурой (рис. 8, в, г) (пачечную активность с различным числом колебаний в пачке), а также разнообразные хаотические колебания (рис. 8, д, е). При выходе из области существования автоколебательных режимов в рассматриваемом интервале O_{3K} можно наблюдать хаотизацию колебаний, мягкие и жесткие переходы между хаотическими и регулярными движениями различной сложности, формирование пачечной активности и ее разрушение. Упомянутые перестройки динамических режимов происходят как при вариациях O_δ , так и при изменении O_{3K} . При этом наблюдаемые картины бифуркационных переходов при увеличении O_δ^* или O_{3K} не совпадают с картинками, полученными при обратном

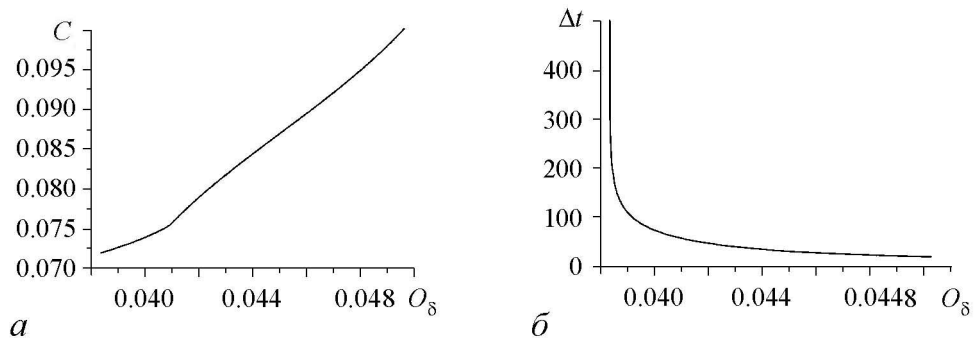


Рис. 7. Эволюция концентрации кальция (максимальных значений переменной C в автоколебательном режиме) (а) и межспайкового интервала (б), при уменьшении O_δ для $O_{3K} = 0.5$, $\Omega_{5p} = 0.01$

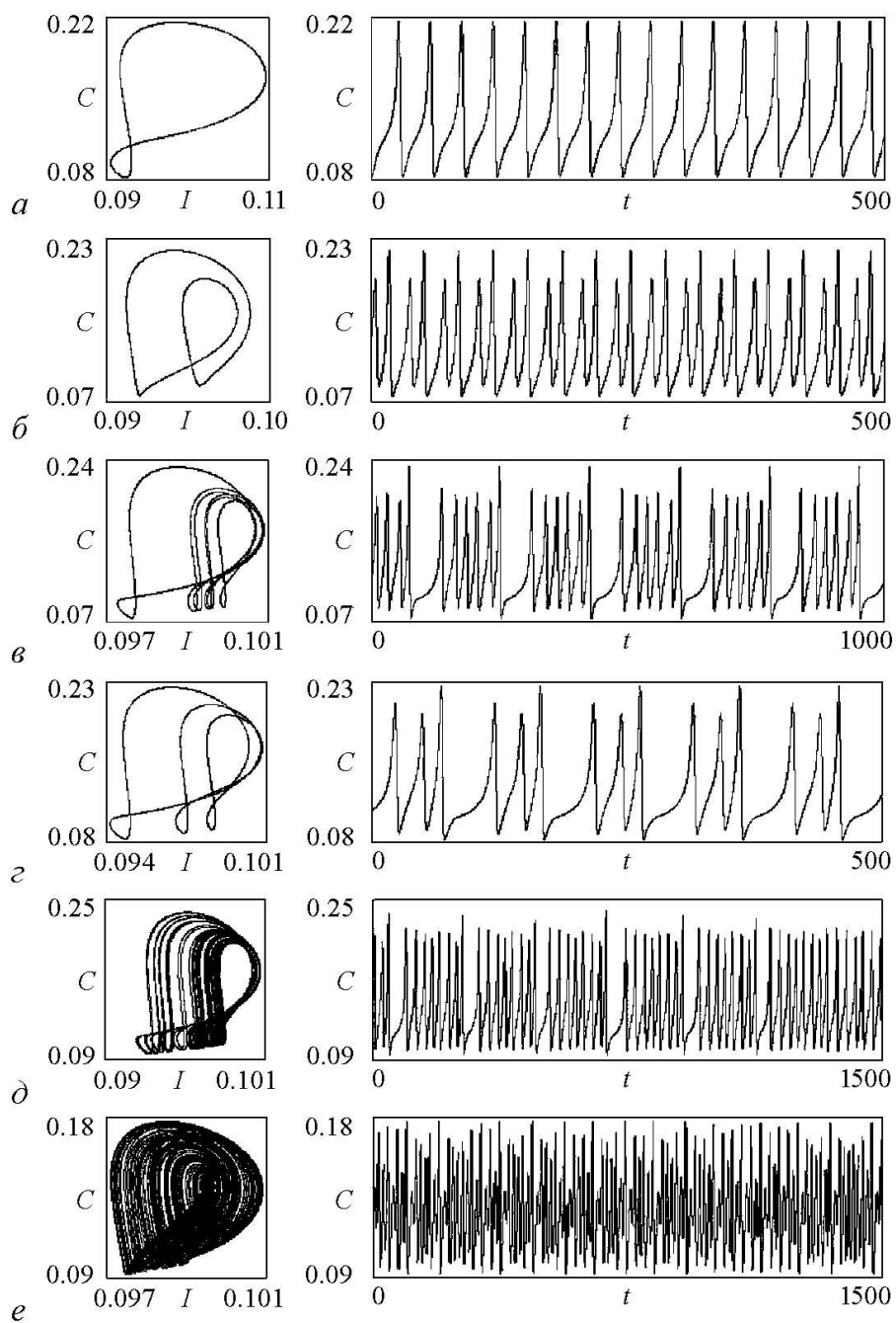


Рис. 8. (I, C) -проекции и (t, C) -осциллограммы аттракторов модели (1) при $O_{3K} = 2.1$, $O_{\delta} = 0.0375$ (а), $O_{3K} = 4.4$, $O_{\delta} = 0.059$ (б), $O_{3K} = 2.15$, $O_{\delta} = 0.037925$ (в), $O_{3K} = 2.1$, $O_{\delta} = 0.0373$ (г), $O_{3K} = 2.14$, $O_{\delta} = 0.037895$ (д), $O_{3K} = 3.85$, $O_{\delta} = 0.048$ (е)

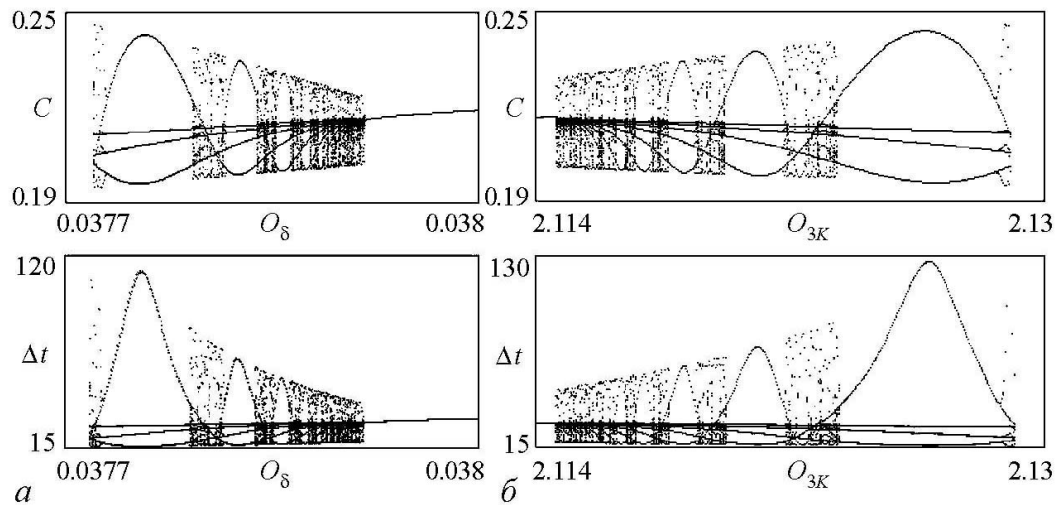


Рис. 9. Эволюция характеристик (концентраций кальция C и межспайкового интервала Δt) автоколебательного режима при уменьшении O_δ в случае $O_{3K} = 2.13$ и увеличении O_{3K} в случае $O_\delta = 0.03768$, $\Omega_{5p} = 0.01$

изменении параметра (при уменьшении O_δ или O_{3K}), что свидетельствует, о существовании зон мультистабильного поведения. Рис. 9 иллюстрирует трансформацию автоколебательных режимов при изменениях параметров O_δ и O_{3K} .

Выводы

В работе проведен бифуркационный анализ трехкомпонентной модели астроцита с нелинейной кинетикой регуляции выброса кальция. В пространстве параметров выделены области с различным динамическим поведением. Они включают: область глобальной устойчивости модели, где единственным динамическим режимом является режим стационарной концентрации кальция и ИТФ; область бистабильности и сосуществования двух стационарных режимов с высоким и низким уровнями равновесных концентраций кальция и ИТФ; область глобальной устойчивости автоколебательного режима, где концентрации кальция и ИТФ изменяются периодически; область совместного существования режимов стационарной и периодически изменяющимися концентрациями кальция и ИТФ.

Проанализированы изменения концентрации кальция и ИТФ при вариациях параметров модели. Установлено, что в области малых значениях O_{3K} существует диапазон по параметру O_δ , где система демонстрирует мультистабильное поведение, при котором результат установления высокой или низкой концентрации кальция и ИТФ определяется начальным состоянием (начальными условиями) или, например, внешним импульсом, перебрасывающим систему в область притяжения того или иного состояния. Динамика в области малых значениях O_{3K} при вариациях O_δ характеризуется гистерезисными явлениями. В области больших значений O_{3K} гистерезисные явления при вариациях O_δ отсутствуют, но при этом явление скачкообразного изменения концентраций сохраняется. Отметим, что возникновение бистабильности является следствием учета в модели (1) нелинейной кинетики релаксации

ИТФ. Стационарные режимы, по сути, определяются балансом между генерацией ИТФ за счет PLC- δ и нелинейной релаксацией ИТФ.

Далее, были исследованы бифуркационные механизмы возникновения автоколебаний. Установлено, что автоколебания могут появляться в результате бифуркаций Андронова–Хопфа, двукратного предельного цикла (касательная бифуркация) и петли сепаратрис седла. Показано, что ростом параметра O_{3K} автоколебания всегда появляются жестко. Выявлена возможность существования сложных периодических и хаотических колебаний, которые определяют пачечные (спайк-берстовые) колебания внутриклеточного кальция. Изучены бифуркационные механизмы хаотизации регулярных колебаний.

Отметим, что в сравнении с другими моделями астроцитов, учет кинетики деградации ИТФ, регулирующей кальциевый выброс приводит к возникновению новых динамических режимов даже в случае автономной динамики астроцита.

Работа поддержана грантом РФФИ соглашение №13-02-01223-14 от 12.03.2014.

Библиографический список

1. Principles of Neural Science/ Eds E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell/ Third Edition. Prentice-Hall Intern. Inc., 1991.
2. *Verkhratsky A., Butt A.* Glial Neurobiology, Wiley, 2007.
3. *Гордлеева С.Ю., Матросов В.В., Казанцев В.Б.* Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 1. Астроцит как генератор кальциевых колебаний // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2012. Т. 20, № 3. С. 29.
4. *Gordleeva S.Yu., Stasenko S.V., Semyanov A.V., Dityatev A.E., Kazantsev V.B.* Bidirectional astrocytic regulation of neuronal activity within a network // Frontiers in computational neuroscience. 2012. Vol. 6. P.92.
5. *De Pitta M., Goldberg M., Volman V., Berry H., Ben-Jacob E.* Glutamate regulation of calcium and IP3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes // Journal of Biological Physics. 2009. 35:383-411.
6. *Houart G., Dupont G., Goldbeter A.* Bursting, chaos and birhythmicity originating from self-modulation of the inositol 1,4,5-trisphosphate signal in a model for intracellular Ca^{2+} oscillations // Bulletin of Mathematical Biology. 1999. Vol. 61. P. 507.
7. *Казанцев В.Б., Воробьев А.В.* Осцилляторная неустойчивость и спонтанные подпороговые колебания в сети диффузионно связанных кальциевых осцилляторов // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2009. Т. 17, № 2. С. 123.
8. *Матросов В.В., Гордлеева С.Ю., Казанцев В.Б.* Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 2. Астроцит как генератор кальциевых колебаний // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2012. Т. 20, № 3. С. 40.
9. *Matrosov V.V., Kazantsev V.B.* Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes // Chaos. 2011. Vol. 21, № 2. P. 023103.
10. *Wu Y.W., Tang X., Arizono M., Bannai H., Shih P.Y., Dembitskaya Y., Kazantsev V.,*

- Tanaka M., Itohara S., Mikoshiba K., Semyanov A.* Spatiotemporal calcium dynamics in single astrocytes and its modulation by neuronal activity // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2014. 55(2):119-129.
11. *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.
 12. *Матросов В.В.* Динамика нелинейных систем. Программный комплекс для исследования нелинейных динамических систем с непрерывным временем. Н. Новгород: ННГУ, 2002.
 13. *Болдырева Н.В., Матросов В.В.* Анализ динамики модифицированной модели астроцита // Труды 17-й научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию со дня рождения В.С. Троицкого / Под ред. С.М. Грача, А.В. Якимова. Н. Новгород: ННГУ, 2013. С. 89.

References

1. Principles of Neural Science/ Eds E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell/ Third Edition. Prentice-Hall Intern. Inc., 1991.
2. *Verkhatsky A., Butt A.* Glial Neurobiology, Wiley, 2007.
3. *Gordleeva S.Yu., Matrosov V.V., Kazantsev V.B.* // *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2012. Vol.20, №3. Ss.29–39. (In Russian).
4. *Gordleeva S.Yu., Stasenko S.V., Semyanov A.V., Dityatev A.E., Kazantsev V.B.* Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network // *Frontiers in computational neuroscience*. 2012. Vol.6.
5. *De Pitta M., Goldberg M., Volman V., Berry H., Ben-Jacob E.* Glutamate regulation of calcium and IP3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes // *Journal of Biological Physics*. 2009. 35:383-411.
6. *Houart G., Dupont G., Goldbeter A.* Bursting, chaos and birhythmicity originating from self-modulation of the inositol 1,4,5-trisphosphate signal in a model for intracellular Ca²⁺ oscillations // *Bulletin of Mathematical Biology*. 1999. Vol. 61. P. 507.
7. *Kazantsev V.B., Vorobiev A.V.* // *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2009. Vol.17, №2. Ss.123–137. (In Russian).
8. *Matrosov V.V., Gordleeva S.Yu., Kazantsev V.B.* // *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2012. Vol.20, №3. Ss.40–50. (In Russian).
9. *Matrosov V.V., Kazantsev V.B.* Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes // *Chaos*. 2011. Vol. 21, № 2. P. 023103.
10. *Wu Y.W., Tang X., Arizono M., Bannai H., Shih P.Y., Dembitskaya Y., Kazantsev V., Tanaka M., Itohara S., Mikoshiba K., Semyanov A.* Spatiotemporal calcium dynamics in single astrocytes and its modulation by neuronal activity // *Cell Calcium*. 2014. Vol. 55(2). P. 119-129.
11. *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.
12. *Matrosov V.V.* Dinamika nelineynyh sistem. Programmnyi complex dlya issledovaniya nelineynyh dynamicheskikh sistem s nepreryvnym vremenem. N.Novgorod: NNGU, 2002. 54 s. (In Russian).

13. *Boldyreva N.V., Matrosov V.V.* // Proceedings of the XVII-th Scientific Conference on Radiophysics dedicated to the 100th Anniversary of V.S. Troitskiy's Birth (Nizhni Novgorod, May 13-17, 2013). /Ed. by S.M. Grach, A.V. Yakimov. Nizhni Novgorod: UNN, 2013. P. 89-90.

Поступила в редакцию 11.11.2014
После доработки 22.01.2015

REGULAR AND CHAOTIC OSCILLATIONS IN ASTROCYTE MODEL WITH REGULATION OF CALCIUM RELEASE KINETICS

V. V. Matrosov¹, N. V. Boldyreva¹, V. B. Kazantsev^{1,2}

¹Nizhny Novgorod State University

²IPF RAN, Nizhny Novgorod

The dynamics of an astrocyte model is investigated. The astrocytes represent a type of glial cells regulating oscillations of major signaling cells, e.g. neurons. Subverted by complex molecular mechanisms the astrocytes generate calcium auto-oscillations which, in turn, are associated with the release of neuroactive chemicals into extracellular space. At variance with classical astrocyte models the three-component model considered takes into account a regulation of calcium release due to nonlinear dynamics of inositol-1,4,5 trisphosphate (IP3). Stability of steady states, generation of regular and chaotic oscillations were analysed using bifurcation analysis. In particular, it was found that nonlinear IP3 relaxation dynamics can lead to appearance of complex modes in astrocyte dynamics including multistability and pulse oscillations of complex shape.

Keywords: Astrocyte, calcium, generation, bifurcation, chaos.



Матросов Валерий Владимирович – родился в 1960 году, окончил факультет вычислительной математики и кибернетики Горьковского государственного университета им. Н.И. Лобачевского в 1982 году по специальности прикладная математика. Защитил диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук (1994), доктора физико-математических наук (2007), профессор. С 1999 года работает на радиофизическом факультете ННГУ, в настоящее время декан радиофизического факультета и заведующий кафедрой 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, трех монографий и трех учебных пособий (в соавторстве).

603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

E-mail: matrosov@rf.unn.ru



Болдырева Наталья Викторовна – родилась в 1990 году, окончила магистратуру радиофизического факультета Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского по программе «Нелинейные колебания и волны» (2013). В настоящее время – аспирант кафедры теории колебаний и автоматического регулирования радиофизического факультета ННГУ. Область научных интересов – моделирование динамики нелинейных систем. Имеет 5 публикаций.

603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
E-mail: BO-209@yandex.ru



Казанцев Виктор Борисович – родился в 1973 году. Выпускник радиофизического факультета ННГУ (1996). Защитил кандидатскую диссертацию (1999) по теме «Структуры, волны и их взаимодействие в многослойных активных решетках» и докторскую диссертацию (2005) по теме «Кооперативные эффекты нелинейной динамики активных многоэлементных систем: Структуры, волны, хаос, управление». Область научных интересов: нейронаука, математические модели нейронов и нейронных сетей, нейрогибридные системы, нейрон-глиальные взаимодействия, колебания и волны в нейродинамике. Работал в Институте прикладной физики РАН, в 2002–2014 годах заведующим лабораторией, с 2006 года заведующий кафедрой нейродинамики и нейробиологии биологического факультета ННГУ. В 2014 году – директор нового НИИ – Института живых систем ННГУ, занимающегося исследованиями в области биомедицинских нейротехнологий, с 2015 года – проректор по научной работе ННГУ. Имеет более 80 статей в российских и зарубежных реферируемых журналах, несколько учебно-методических разработок.

603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова 46
Институт прикладной физики РАН
E-mail: kazantsev@neuron.nnov.ru