

## Нелинейная динамика клеточного рианодинового канала

Л. Е. Коньков, Т. Л. Чижова, Ю. В. Кудряшова, В. М. Чудновский, С. В. Пранц\*

Тихоокеанский океанологический институт имени В. И. Ильичева  
690041, Россия, Владивосток, Балтийская, 43

\*E-mail: prants@poi.dvo.ru

Динамика высвобождения ионов кальция исследуется в рамках простейшей электронно-конформационной модели клеточного рیانодинового канала — гигантской белковой молекулы, играющей важную роль во множестве физиологических процессов. Учитывая всего две связанные степени свободы (внешнюю конформационную и внутреннюю электронную), мы вводим гамильтониан одиночного рیانодинового канала, относящийся к классу спин-бозонных гамильтонианов. Соответствующие уравнения движения являются нелинейной пятимерной динамической системой с двумя изолирующими интегралами движения. Гамильтонов хаос в этой системе возникает в результате трансверсального пересечения устойчивого и неустойчивого многообразий сепаратрисы соответствующей интегрируемой системы. Вычисленный максимальный показатель Ляпунова положителен в определенном диапазоне значений управляющих параметров. Вычисленные сечения Пуанкаре демонстрируют типичную картину гамильтонова хаоса с сосуществованием областей регулярного и хаотического движения, соответствующих регулярным и хаотическим колебаниям внутреннего состояния рیانодинового канала. Численно обнаружена и объяснена перемежаемость этих колебаний, вызванная эффектом «прилипания» траекторий к границам островов регулярного движения в фазовом пространстве. Таким образом, даже одиночный рیانодиновый канал способен работать в различных режимах (регулярном, хаотическом и слабо хаотическом) в зависимости от величины управляющих параметров.

Ключевые слова: клеточный рیانодиновый канал, гамильтонов хаос

**L. E. Konkov, T. L. Chizhova, Yu. V. Koudryashova, V. M. Chodnovsky, S. V. Prants**  
**Nonlinear dynamics of a cellular Ryanodine channel**

Dynamics of calcium ions releasing is studied in the framework of a simple electron-conformal model of a cellular Ryanodine channel, a giant protein molecule playing an important role in many biochemical processes. Taking into account only two coupled degrees of freedom (external conformal and internal electron ones), we introduce a Hamiltonian of a cellular Ryanodine channel belonging to the class of spin-boson Hamiltonians. The corresponding equations of motion constitute a nonlinear five-dimensional dynamical system with two isolated integrals of motion. Hamiltonian chaos may arise in that system as a result of a transversal intersection of stable and unstable manifolds of an unperturbed separatrix. The maximal Lyapunov exponent computed is positive in a certain range of values of control parameters. Poincare sections computed demonstrate typical patterns of Hamiltonian chaos with coexisting domains of regular and chaotic motion corresponding to regular and chaotic oscillations of the internal state of the cellular Ryanodine channel. An intermittency of those oscillations is found numerically and explained in terms of a stickiness effect of trajectories to the boundaries of stability islands in the phase space. Thus, even a single cellular Ryanodine channel is able to work in different regimes (regular, chaotic and weakly chaotic) depending on the values of the control parameters.

Keywords: cellular Ryanodine channel, Hamiltonian chaos

Mathematical Subject Classifications: 70K55, 70K70

## 1. Введение

В качестве универсального клеточного мессенджера ионы  $Ca^{2+}$  играют важную роль в множестве физиологических процессов, включая мышечное сокращение, синаптическую передачу, гормональную секрецию, генную транскрипцию, клеточное выживание, клеточную гибель и др. Важнейшим процессом, регулирующим динамику кальция в клетках, является процесс высвобождения ионов  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных хранилищ через кальций-высвобождающие каналы. В мышечных клетках этот процесс обеспечивается в основном рианодиновыми каналами RyR, динамика которых интенсивно исследуется экспериментально и теоретически уже более 20 лет [1].

Известно три изоформы рианодинового рецептора (канала): RyR1, RyR2 и RyR3, кодируемые тремя разными генами. Динамика рианодиновых рецепторов второго типа RyR2, ответственных, в частности, за функционирование сердечных мышц [2], определяется в процессе так называемого кальцием индуцированного высвобождения кальция (КИВК, calcium induced calcium release) [3]. Особенность этого явления заключается в триггерном характере высвобождения большого количества  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных накопителей (саркоплазматического ретикулума), обусловленного поступлением в клетку относительно небольшого количества  $Ca^{2+}$  из внеклеточной среды через сарколемные каналы L типа. В эксперименте КИВК наблюдается методами конфокальной микроскопии в виде «кальциевых вспышек», получивших название спарки (spark) [4]. Спарки были предсказаны теоретически в рамках теории «локального контроля» [5], описывающей высвобождение  $Ca^{2+}$ , как пространственно-временное наложение большого количества единичных событий высвобождения ионов  $Ca^{2+}$ , происходящих в локальных структурах клетки — элементарных  $Ca^{2+}$  высвобождающих единицах ( $Ca^{2+}$  release units). Предполагается, что высвобождение кальция в виде спарков вызвано сопряженной группой RyR каналов числом от 10 до 200, образующих решетку каналов (кластер), взаимодействующих с L-каналом в пределах малого диадного пространства (dyadic space) между поверхностями мембраны саркоплазматического ретикулума и сарколеммы. Ток  $Ca^{2+}$  через L-канал, открывающийся с малой вероятностью и на очень короткое время, приводит к повышению концентрации  $Ca^{2+}$  в диадном пространстве, регенеративному открытию RyR-каналов кластера и взрывному высвобождению  $Ca^{2+}$  из прилегающего участка (люмена) саркоплазматического ретикулума, что экспериментально наблюдается как спарк. Помимо спарков, обнаружены другие, существенно более слабые, кальциевые сигналы, связанные с динамикой рианодиновых каналов, такие как кварки (quark), пики (spike), которые относят к событиям, связанным с открытием одиночных RyR, кальциевое тление (ember) и др. [4].

Основными параметрами, измеряемыми экспериментально, являются интенсивность кальциевого сигнала (превышение сигнала над фоном), длительность, геометрические размеры, крутизна фронтов и время начала вспышки относительно возбуждающего электрического импульса, который активирует L-каналы сарколеммы. Важно отметить, что при воспроизводстве экспериментальных условий все эти измеряемые параметры демонстрируют случайный характер и никогда в совокупности не воспроизводятся. Теория «локального контроля» предусматривает такое развитие событий, поскольку предполагает случайный характер попадания ионов  $Ca^{2+}$  в диадное пространство, однако стохастический характер кальциевых сигналов при КИВК может иметь еще одну причину, обусловленную собственно белковой природой рианодинового рецептора.

Согласно современным представлениям, открытое и закрытое состояние рианодинового канала второго типа, молекулы которого представляют из себя тетрамер с молекулярной массой каждой из белковых субъединиц 565 kDa, соответствует различным конформационным состоя-

ниям RyR, причем закрытое состояние соответствует замыканию четырех «лепестков» транс-мембранной части RyR, а открытое — раскрытию этих белковых «лепестков». В свою очередь, конформационные переходы в RyR, как и во всяких белках, связаны с собственными колебаниями многих степеней свободы белковой глобулы [6]. Связанная система колебательно-конформационных переходов является нелинейной и способна генерировать как регулярные, так и хаотические сигналы, природа которых обусловлена не какими-либо случайными внешними импульсами, а полностью детерминированной внутренней динамикой рианодинового канала. Целью настоящей работы является демонстрация на примере упрощенной модели возможности существования различных режимов работы канала: хаотического, регулярного и слабо хаотического.

Задачу о нелинейной динамике рианодинового канала удобно рассматривать в рамках электронно-конформационной модели [7], в которой учитываются только два состояния RyR-канала — открытое и закрытое, что описывается двумя состояниями эффективного спина 1/2, переходы между которыми соответствуют конформационным переходам рианодинового рецептора.

## 2. Уравнения движения

Рианодиновый канал является гигантской белковой молекулой с большим числом степеней свободы. Вслед за авторами [7] будем огрубленно описывать динамику одиночного рианодинового канала всего двумя степенями свободы: внешней конформационной и внутренней электронной. Конформационная степень свободы описывает колебательное состояние канала с координатой центра масс  $\hat{Q}$  и импульсом  $\hat{P}$ , а внутренняя степень свободы с помощью стандартных операторов Паули  $\hat{\sigma}_{x,y,z}$  описывает два электронных состояния канала — закрытое и открытое. Моделью конформационной степени свободы является гармонический осциллятор, а моделью электронной — двухуровневая квантовая система с двумя базисными векторами  $|0\rangle$  и  $|1\rangle$ , соответствующими открытому и закрытому состояниям канала. В терминах этих векторов операторы Паули с коммутационными соотношениями  $[\hat{\sigma}_i, \hat{\sigma}_j] = 2i\hat{\sigma}_k$  ( $i, j, k = x, y, z$ ) принимают вид:

$$\hat{\sigma}_x \equiv |0\rangle\langle 0| - |1\rangle\langle 1|, \quad \hat{\sigma}_y \equiv i(|0\rangle\langle 1| - |1\rangle\langle 0|), \quad \hat{\sigma}_z \equiv |0\rangle\langle 1| + |1\rangle\langle 0|. \quad (2.1)$$

Простейшая форма гамильтониана одиночного рианодинового канала с двумя степенями свободы такова:

$$\hat{H} = \frac{\hat{P}^2}{2m} + \frac{m\omega_q^2}{2}\hat{Q}^2 - \frac{1}{2}\hbar\Delta_0(|0\rangle\langle 1| + |1\rangle\langle 0|) + \frac{1}{2}\hbar\Omega\hat{Q}(|0\rangle\langle 0| - |1\rangle\langle 1|), \quad (2.2)$$

где первые два члена описывают гармонические колебания канала, третий член — возможность внутренней степени свободы канала находиться в квантовом суперпозиционном состоянии и совершать туннельные переходы между состояниями «канал открыт» и «канал закрыт», а последний член моделирует взаимодействие колебательной и электронной степеней свободы. Вводя операторы рождения  $\hat{a}^+$  и уничтожения  $\hat{a}$  квантов колебательной энергии с коммутатором  $[\hat{a}, \hat{a}^+] = 1$

$$\hat{Q} \equiv \sqrt{\frac{\hbar}{2\omega_q m}}(\hat{a} + \hat{a}^+), \quad \hat{P} \equiv i\sqrt{\frac{\hbar\omega_q m}{2}}(\hat{a}^+ - \hat{a}) \quad (2.3)$$

(где  $m$  и  $\omega_q$  — масса и частота колебаний белковой молекулы) и учитывая (2.1), гамильтониан (2.2) можно представить в следующем виде:

$$\hat{H} = \hbar\omega_q \left( \hat{a}^+ \hat{a} + \frac{1}{2} \right) - \frac{1}{2} \hbar \Delta_0 \hat{\sigma}_z + \hbar k (\hat{a} + \hat{a}^+) \hat{\sigma}_x, \quad (2.4)$$

где  $k \equiv \Omega \sqrt{\frac{\hbar}{2\omega_q m}}$  — константа связи. Записанный в таком виде гамильтониан относится к классу спин-бозонных гамильтонианов, моделирующих самые разнообразные физические процессы [8–12]. В квантовой оптике — это фундаментальная модель взаимодействия двухуровневого атома с единственной модой квантованного электромагнитного поля, а в физике твердого тела — простейшая модель электрон-фононного взаимодействия.

Подчеркнем, что выбранный гамильтониан — сильно упрощенная модель динамики риадинового канала, и ее следует рассматривать как своего рода первое приближение для анализа такой динамики. Конечно, реальная динамика не является ни гамильтоновой, ни строго детерминированной, а скорее — стохастической и диссипативной. Эффекты диссипации и внешнего шума можно включить в уравнения движения, однако на первом этапе следует разобраться с фундаментальными свойствами гамильтоновой динамики риадинового канала, которые, как мы сейчас покажем, совсем не тривиальны.

В представлении Гейзенберга эволюция со временем любого оператора  $\hat{A}$  описывается уравнением

$$\frac{d\hat{A}}{dt} = \frac{1}{i\hbar} [\hat{A}, \hat{H}], \quad (2.5)$$

где  $[\hat{A}, \hat{H}]$  — коммутатор этого оператора с гамильтонианом. Для описания динамики риадинового канала естественно выбрать следующую совокупность операторов:  $\hat{Q}$ ,  $\hat{P}$ ,  $\hat{\sigma}_x$ ,  $\hat{\sigma}_y$ ,  $\hat{\sigma}_z$ . Уравнения движения (2.5) для них имеют вид

$$\begin{aligned} d\hat{\sigma}_x/dt &= \Delta_0 \hat{\sigma}_y, \\ d\hat{\sigma}_y/dt &= -\Delta_0 \hat{\sigma}_x - 2k \hat{\sigma}_z \hat{Q}, \\ d\hat{\sigma}_z/dt &= 2k \hat{\sigma}_y \hat{Q}, \\ d\hat{Q}/dt &= \omega_q \hat{P}, \\ d\hat{P}/dt &= -\omega_q \hat{Q} - 2k \hat{\sigma}_x. \end{aligned} \quad (2.6)$$

Операторные уравнения (2.6) не замкнуты, т. к. содержат произведения операторов, относящихся к разным степеням свободы. Стандартный прием, называемый *полуклассическим приближением*, заключается в том, чтобы при квантовом усреднении операторов по произвольному начальному квантовому состоянию среднее от произведения операторов положить равным произведению средних значений операторов-сомножителей, т. е. расцепить корреляторы следующим образом:  $\langle \hat{\sigma}_z \hat{Q} \rangle = \langle \hat{\sigma}_z \rangle \langle \hat{Q} \rangle$  и  $\langle \hat{\sigma}_y \hat{Q} \rangle = \langle \hat{\sigma}_y \rangle \langle \hat{Q} \rangle$ . Оправданием этой процедуры является тот факт, что колебательную степень свободы гигантской белковой молекулы можно описывать классическим образом и пренебречь квантовыми корреляциями макроскопических колебаний с двухуровневой системой. Вводя обозначения для квантовых средних операторов,  $x \equiv \langle \hat{\sigma}_x \rangle$ ,  $y \equiv \langle \hat{\sigma}_y \rangle$ ,

$z \equiv \langle \hat{\sigma}_z \rangle$ ,  $q \equiv \sqrt{\frac{\hbar}{2\omega_q m}} \langle \hat{Q} \rangle$ ,  $p \equiv \sqrt{\frac{\hbar\omega_q m}{2}} \langle \hat{P} \rangle$ , и нормируя время,  $\tau \equiv kt$ , получим из (2.6) замкну-

тую нелинейную систему уравнений движения

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \delta y, \\ \dot{y} &= -\delta x - 2zq, \\ \dot{z} &= 2yq, \\ \dot{q} &= \omega p, \\ \dot{p} &= -\omega q - 2x, \end{aligned} \tag{2.7}$$

где точка над безразмерными переменными означает дифференцирование по  $\tau$ , а величины

$$\delta \equiv \frac{\Delta_0}{k}, \omega \equiv \frac{\omega_q}{k} \tag{2.8}$$

являются управляющими параметрами.

Пятимерная динамическая система (2.7) имеет два первых интеграла:

$$\begin{aligned} W &\equiv \omega(q^2 + p^2) - 2\delta z + 4qx, \\ x^2 + y^2 + z^2 &= 1, \end{aligned} \tag{2.9}$$

являющихся следствием сохранения энергии автономной гамильтоновой системы и сохранения длины так называемого вектора Блоха  $\mathbf{R} : (x, y, z)$  соответственно. Сохранение длины вектора  $\mathbf{R}$ , в свою очередь, вытекает из закона сохранения полной вероятности состояний двухуровневой системы. Таким образом, эффективным фазовым пространством нашей модели риаодиного канала является трехмерная гиперповерхность.

Система (2.7) имеет несколько особых точек:

$$\begin{aligned} S_- : x_s &= y_s = q_s = p_s = 0, z_s = -1, W_{S_-} = 2\delta; \\ S_+ : x_s &= y_s = q_s = p_s = 0, z_s = 1, W_{S_+} = -2\delta; \\ S_{1,2} : x_s &= \sqrt{1 - \mu^2}, y_s = 0, z_s = \mu, q_s = -\frac{2}{\omega} \sqrt{1 - \mu^2}, p_s = 0, W_{S_1} = -2\delta\mu - \frac{4}{\omega}(1 - \mu^2); \\ S_2 : x_s &= -\sqrt{1 - \mu^2}, y_s = 0, z_s = \mu, q_s = \frac{2}{\omega} \sqrt{1 - \mu^2}, p_s = 0, W_{S_2} = W_{S_1}. \end{aligned} \tag{2.10}$$

Анализ показывает, что точка  $S_-$  всегда неустойчива, точка  $S_+$  может быть как устойчивой, так и неустойчивой, в зависимости от соотношений параметров  $\delta$  и  $\omega$ . Координаты особых точек  $S_{1,2}$  зависят от величины параметра  $\mu \equiv \frac{\delta\omega}{4}$ , а сами точки существуют только при условии  $\mu \leq 1$ . При  $\mu = 1$  точки  $S_{1,2}$  сливаются с  $S_+$ .

### 3. Хаотическая динамика риаодиного канала

Гамильтониан задачи, записанный в форме (2.4), изоморфен гамильтониану базовой модели квантовой оптики, описывающей взаимодействия двухуровневого атома с одномодовым электромагнитным квантованным полем, записанным без приближения вращающейся волны (ПВВ) и без учета каких-либо потерь энергии. Полуклассическая нелинейная динамика такого взаимодействия изучалась ранее в ряде работ [10–14], некоторые результаты которых можно использовать для анализа динамики риаодиного канала. Авторы цитированных работ показали, что полуклассическая гамильтонова динамика двухуровневого атома в одномодовом поле теоретически может быть хаотической. Однако пороговая величина константы взаимодействия атома с полем, при превышении которой наступает хаос, практически недостижима для одиночного атома. Для достижения хаотического режима осцилляций внутренней энергии (так называемые осцилляции



Раби) требуется очень большая плотность атомов. Что касается чисто математического аспекта, то сценарий возникновения хаоса одинаков и в «биофизической» и в базовой модели квантовой оптики.

В работе [14] аналитически изучен механизм возникновения динамического хаоса в базовой модели квантовой оптики. В той статье полные уравнения движения типа (2.7), записанные без ПВВ, с помощью некоторого искусственно введенного параметра  $r$ , представлены в виде

$$\dot{\mathbf{u}} = \mathbf{f}(\mathbf{u}) + r\mathbf{g}(\mathbf{u}), \quad (3.1)$$

где  $\mathbf{u} = (x, y, z, q, p)^T$  — вектор-функция  $\mathbf{f}(\mathbf{u})$  описывает систему в ПВВ, а вектор-функция  $\mathbf{g}(\mathbf{u})$  описывает возмущение, вызванное учетом быстро осциллирующих членов в исходном гамильтониане (2.4). При  $r = 1$  уравнения (3.1) переходят в исходную систему (2.7), а при  $r = 0$  они являются интегрируемой ПВВ-системой, которая благодаря существованию дополнительного первого интеграла допускает точное решение, найденное в [14].

У интегрируемой системы имеется сепаратриса, которая в фазовом пространстве является тором, стянутым к особой седловой точке  $S_-$ . Его поверхность заполнена двоякоасимптотическими траекториями, входящими при  $t \rightarrow \pm\infty$  в седловую точку  $S_-$ . Устойчивое и неустойчивое многообразие этой точки совпадают у системы с ПВВ, т. е. при  $r = 0$ . Точное решение на сепаратрисе найдено в [14].

Система уравнений (3.1) при  $r > 0$  становится неинтегрируемой. Используя метод Мельникова в работе [14], аналитически доказано трансверсальное пересечение устойчивого и неустойчивого многообразий при сколь угодно малом  $r$ , в результате которого в окрестности невозмущенной сепаратрисы в фазовом пространстве формируется гомоклиническая структура с бесконечным множеством неустойчивых периодических траекторий всевозможных периодов и хаотических траекторий. Чувствительная зависимость этих траекторий от малого изменения начальных условий и/или управляющих параметров характеризуется, как известно, показателями Ляпунова.

Мы вычислили максимальный показатель Ляпунова  $\lambda$  для системы уравнений (2.7) в широком диапазоне значений управляющих параметров  $\omega = 0,1 \div 10$  и  $\delta = 10^{-3} \div 1$  и обнаружили, что  $\lambda > 0$  при  $\omega \simeq 0,1 \div 3$  и  $\delta \simeq 0,05 \div 1$ . На рис. 1 оттенками серого цвета показаны значения  $\lambda$  в тех диапазонах параметров, где динамика рианодинового канала является хаотической. При  $\omega > 3$  и  $\delta < 0,05$  (или  $\delta > 3$ ) динамика регулярна.

Для наглядной иллюстрации перехода от регулярного движения к хаотическому мы используем отображение Пуанкаре, которое дает координаты следов пересечения траекториями некоторой двумерной поверхности. Выбирая несколько начальных условий и проецируя следы соответствующих траекторий на плоскость осциллятора  $q-p$ , строим сечения Пуанкаре. На рис. 2 показаны четыре сечения Пуанкаре, построенные для одной и той же совокупности начальных условий ( $x_0 = 1, y_0 = z_0 = 0$ , начальные значения  $q_0$  выбирались равномерно в диапазоне  $-1 < q_0 < 1$ , а значения  $p_0$  выбирались так, чтобы энергия системы  $W$  была одинаковой для всех траекторий) при фиксированном значении нормированной частоты туннелирования  $\delta = 1$  и различных значений безразмерной частоты конформационных колебаний канала  $\omega$ . При  $\omega = 3,6$  динамика рианодинового канала регулярна (см. рис. 2а), при  $\omega = 3,4$  на сечении Пуанкаре появляются узкие стохастические слои, свидетельствующие о наступлении слабого хаоса (рис. 2б). При  $\omega = 3,2$  хаос проникает в более обширные области фазового пространства, вместе с которыми сосуществуют области регулярного движения — пустоты на сечении Пуанкаре на рис. 2с, куда не проникают хаотические траектории. Наконец, при  $\omega = 1$  динамика рианодинового канала практически полностью хаотична (см. рис. 2д).

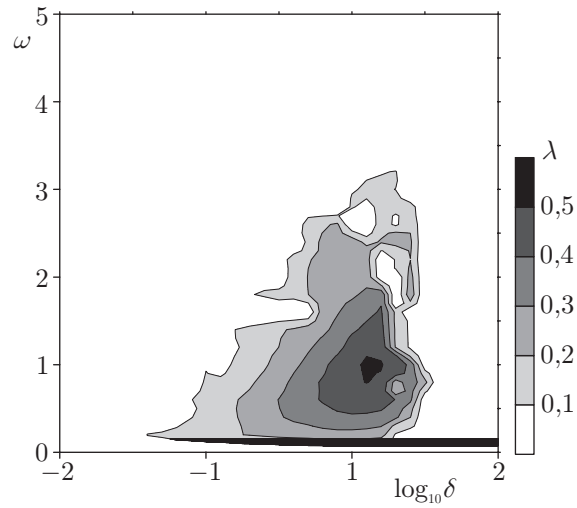


Рис. 1. Зависимость величины максимального показателя Ляпунова  $\lambda$  от нормированных частот туннелирования  $\delta$  и конформационных колебаний канала  $\omega$

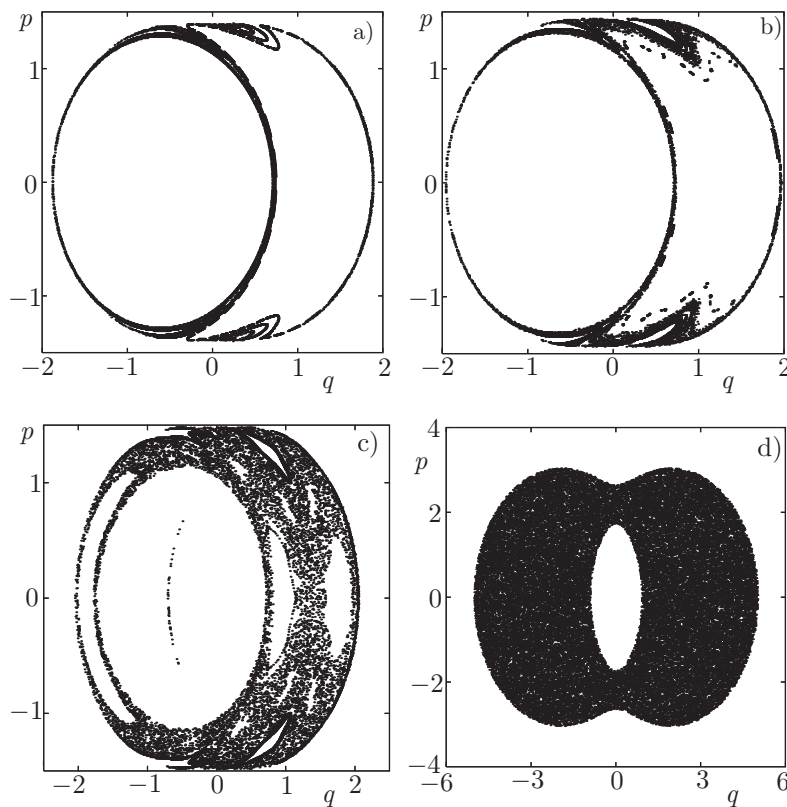


Рис. 2. Проекция сечения Пуанкаре на плоскость  $q-p$  конформационной степени свободы для  $\delta = 1$ : (а) регулярная динамика,  $\omega = 3, 6$ ; (б) слабый хаос,  $\omega = 3, 4$ ; (с) умеренный хаос,  $\omega = 3, 2$ ; (д) сильный хаос,  $\omega = 1$

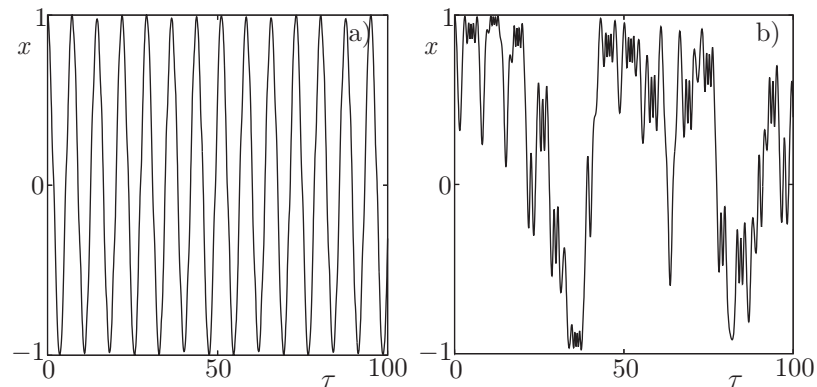


Рис. 3. (а) Регулярные ( $\delta = 1, \omega = 4$ ) и (б) хаотические ( $\delta = \omega = 1$ ) колебания внутреннего состояния риаодинового канала.  $x = 1$ : канал открыт;  $x = -1$ : канал закрыт

Практический интерес представляют колебания внутреннего состояния риаодинового канала. Состоянию  $|0\rangle$ , в котором канал открыт, соответствует значение  $x = 1$ , а состоянию, в котором он закрыт, — значение  $x = -1$ . Состояния с промежуточными значениями  $-1 < x < 1$  являются квантовыми суперпозициями  $|\Psi(t)\rangle = c_0(t)|0\rangle + c_1(t)|1\rangle$  с различными вероятностями обнаружить канал в открытом состоянии  $|c_0(t)|^2$  и в закрытом состоянии  $|c_1(t)|^2$ . На рис. 3а приведен пример регулярного поведения канала, когда он периодически закрывается и открывается. Вычисления проводились для начального условия  $x_0 = 1, y_0 = z_0 = 0, q_0 = -1, p_0 = 1, 118$  при значениях параметров  $\delta = 1$  и  $\omega = 4$ , когда максимальный показатель Ляпунова  $\lambda$  равен нулю. Пример хаотического поведения канала представлен на рис. 3б. В этом случае система уравнений движения 2.7 интегрировалась при том же начальном условии, что и на рис. 3а, но для  $\delta = \omega = 1$ . Для этих значений параметров  $\lambda \simeq 0,5$ , и динамика настолько неустойчива, что через промежуток времени

$$\tau_p \simeq \frac{1}{\lambda} \ln \frac{\Delta x}{\Delta x_0} \quad (3.2)$$

мы практически не в состоянии предсказать, в каком состоянии находится внутренняя степень свободы канала. Подчеркнем, что эта неопределенность вызвана не квантовыми эффектами, а локальной неустойчивостью. В формуле (3.2)  $\Delta x$  — доверительный интервал прогноза значения величины  $x$ , а  $\Delta x_0$  — практически неизбежная неточность измерения начального значения этой величины. Для сильного хаоса с  $\lambda \simeq 0,3 \div 0,5$  горизонт прогноза очень мал и буквально составляет несколько безразмерных единиц времени  $\tau$ .

Существование в фазовом пространстве гамильтоновой системы множества островов регулярного движения, погруженных в хаотическое море, приводит к своеобразному эффекту, называемому «прилипанием» [15]. Сам эффект заключается в том, что хаотическая траектория на протяжении длительного промежутка времени демонстрирует практически регулярное поведение, которое сменяется фрагментами нерегулярного движения. Эта перемежаемость регулярного и нерегулярного поведения траекторий (глобально хаотических) является особенностью хаоса в гамильтоновых системах [15]. Исчерпывающей теории этого явления не существует, однако можно указать по крайней мере на две причины «прилипания».

Возмущение интегрируемой гамильтоновой системы приводит, как правило, к тому, что некоторые КАМ-торы (прежде всего те из них, числа вращения которых не удовлетворяют диффрантову условию КАМ-теоремы) разрушаются. На их месте возникают неустойчивые инвари-



антные множества — канторы [16, 17]. Под действием возмущения на сечении Пуанкаре на месте инвариантной окружности, соответствующей устойчивому квазипериодическому движению, появляется канторово инвариантное множество со щелями конечной меры и с топологической размерностью, по крайней мере, меньше размерности кривой. Движение изображающей точки по кантору квазипериодическое, но неустойчивое. Канторы появляются вблизи границ островов регулярного движения, причем чем ближе кантор к границе острова, тем меньше его щели. Поскольку канторы неустойчивы, они не видны на сечениях Пуанкаре. Однако они являются своего рода «динамическими ловушками» для хаотических траекторий, т. к. траектория, попавшая в близкую окрестность устойчивого многообразия кантора, длительное время «отслеживает» его, приближаясь к кантору, проникая по мере этого движения сквозь щели этого и других канторов. Поскольку это происходит вблизи островов регулярного движения, то соответствующая фазовая точка длительное время двигается вокруг острова (или цепочки островов) практически регулярно. Уход траектории из приграничной области происходит вдоль неустойчивых многообразий канторов и также может занимать длительное время, т. к. ей приходится «выпутываться» из сети канторов со щелями разного размера.

Другой причиной «прилипания» может быть сложность гомоклинической структуры в окрестности гиперболических точек выживших и разрушенных нелинейных резонансов. В окрестности этих точек возникает такое сложное сплетение устойчивых и неустойчивых многообразий бесконечного множества неустойчивых периодических и аperiodических траекторий, что «запутывание» и длительное пребывание траекторий в этой области вполне вероятно даже при отсутствии там канторов.

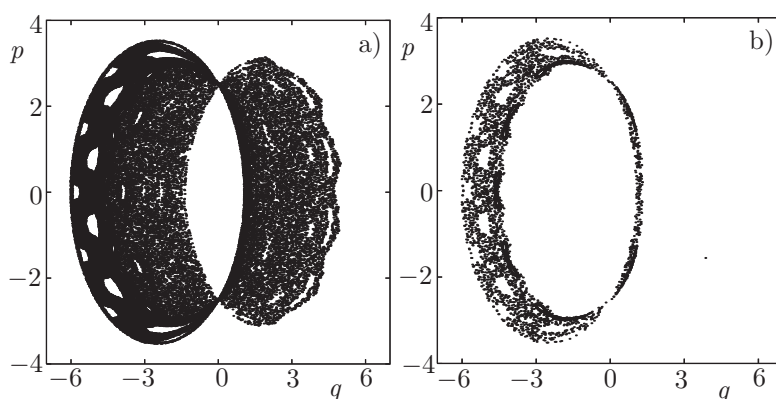


Рис. 4. Проекция сечения Пуанкаре при  $W = 5$ ,  $\delta = 0, 1$ ,  $\omega = 0, 8$  для (а) совокупности начальных условий и для (б) единственной хаотической траектории с «прилипанием» к границам малых островов регулярного движения

Какой бы ни была причина «прилипания», на сечениях Пуанкаре оно проявляется в виде сгущения точек вблизи границ островов. Для значений параметров  $\delta = 0, 1$  и  $\omega = 0, 8$  построим сечение Пуанкаре для совокупности начальных условий таких, что  $x_0 = 1$ ,  $y_0 = z_0 = 0$ , а значения  $q_0$  и  $p_0$  выбираются так, чтобы сохранялось значение полной энергии  $W = 5$ . Для этого значения энергии фиксируем значения переменных  $q$  и  $p$ , для которых  $y = 0$  и  $\dot{y} > 0$ . На рис. 4а, построенном для выбранной совокупности начальных условий, мы видим множество островов различного размера, погруженных в хаотическое море. На рис. 4б показаны следы одной хаотической траектории на плоскости  $q-p$ . Эффект «прилипания» этой траектории к границе цепоч-

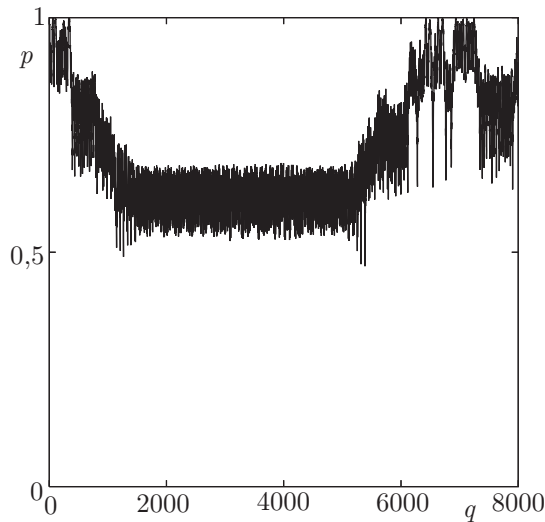


Рис. 5. Хаотические колебания внутреннего состояния канала с перемежаемостью для траектории, изображенной на рис.4б

ки островов, пары которых образуют  $\infty$ -образные фигуры, проявляется в сгущении точек как вдоль границ островов (влияние канторов), так и между островами, образующими пару (влияние гомоклинической структуры нелинейных резонансов). На графике зависимости величины  $x$  от  $\tau$  (рис. 5) «прилипание» проявляется в виде очень длинного ( $1000 < \tau < 5000$ ) фрагмента практически периодических колебаний этой величины.

#### 4. Заключение

Простейшая модель одиночного рианодинового канала с двумя связанными степенями свободы демонстрирует различные динамические режимы: регулярный, хаотический и слабо хаотический. В хаотическом режиме канал открывается и закрывается хаотически, что должно проявляться в нерегулярном характере кальциевых сигналов. Несмотря на то что модель полностью детерминирована, эти сигналы практически неотличимы от полностью случайных, вызванных стохастическим характером возбуждения. Время расщепления корреляции (3.2) детерминированной хаотической системы обратно пропорционально величине максимального показателя Ляпунова и может составлять в нашей модели несколько безразмерных единиц времени. Это означает, что в сильно хаотическом режиме уже через несколько актов открытия-закрытия канала практически невозможно предсказать (с учетом нашего неполного знания начального состояния канала) его состояние в текущий момент времени.

Модель допускает также режим колебаний, в определенном смысле промежуточный между регулярностью и хаосом. Формально сигнал может быть хаотическим (т. е.  $\lambda > 0$  при  $\tau \rightarrow \infty$ ), но фактически он состоит из случайной последовательности цугов регулярных и хаотических колебаний различной длительности. Это явление обусловлено сложной структурой фазового пространства гамильтоновых систем, в частности, наличием канторов и гомоклинических структур.

Не представляет труда обобщение полученных результатов на случай кластера из  $N$  независимых рианодиновых каналов. Гамильтониан кластера записывается в виде суммы  $N$  гамильтонианов (2.2), а динамика кластера управляется  $5N$  уравнениями движения (2.7), распадающи-

мися на  $N$  независимых подсистем, с  $2N$  изолирующими интегралами. Очевидно, что становится возможным как пространственно-временное наложение большого количества актов высвобождения ионов  $Ca^{2+}$  (спарки), так и слабые кальциевые сигналы, обусловленные открытием одиночных рианодинных каналов (кварки и пики).

Для интерпретации экспериментов КИВК требуется усложнение кластерной модели. Нужно учесть нелинейный и многочастотный характер конфигурационных колебаний белковых молекул, их стимулирование и диссипацию. В этом случае возможны другие режимы нелинейной динамики рианодинных каналов: предельные циклы, синхронизация и странные аттракторы. Это перспективная задача для будущих исследований.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума РАН «Математические методы в нелинейной динамике», Российского фонда фундаментальных исследований (проект 06-02-16421) и грантов Президиума Дальневосточного отделения РАН.

## Список литературы

- [1] Зинченко В. П., Долгачева Л. П. *Внутриклеточная сигнализация*, Пушкино: Аналитическая микроскопия, 2003.
- [2] Cheng H., Lederer W. J., Cannell M. B. Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle, *Science*, 1993, vol. 262, pp. 740–744.
- [3] Fill M., Copello J. A. Ryanodine receptor calcium release channels, *Physiol. Rev.*, 2002, vol. 82, pp. 893–922.
- [4] Niggli E., Shirokova N. A guide to sparkology: The taxonomy of elementary cellular  $Ca^{2+}$  signaling events, *Cell Calcium*, 2007, vol. 42, pp. 379–387.
- [5] Stern M. D. Theory of excitation-contraction coupling in cardiac muscle, *Biophys. J.*, 1992, vol. 63, pp. 497–517.
- [6] Мажуль В. М., Зайцева Е. М., Щербин Д. Г. Внутримолекулярная динамика и функциональная активность белков, *Молекулярная биофизика*, 2000, вып. 6, т. 45, с. 965–989.
- [7] Москвин А. С., Филиппев М. П., Соловьева О. Э., Махарсин В. С. Электронно-конформационная модель нелинейной динамики решетки рианодинных каналов в сердечной клетке, *Доклады РАН*, 2005, т. 400, № 2, с. 269–275.
- [8] Leggett A. J. *et al.* Dynamics of the dissipative two-state system, *Rev. Mod. Phys.*, 1987, vol. 59, pp. 1–87.
- [9] Wagner M. Non-radiative transitions: fundamental difficulties of the adiabatic base approach, *Phys. Stat. Sol(b)*, 1983, vol. 115, pp. 427–435.
- [10] Kon'kov L. E., Prants S. V. Quantum chaos in the group-theoretical picture, *J. Math. Phys.*, 1996, vol. 37, pp. 1204–1217.
- [11] Prants S. V. Dynamical complexity of driven two-level systems. II. Dynamical driving by a self-consistent radiation field, *Journal of Russian Laser Research*, 1997, vol. 18, pp. 69–86.
- [12] Prants S. V., Kon'kov L. E., Dmitrieva E. D. Semiclassical chaotic dynamics of cavity polaritons in semiconductor microcavities, *Physics Letters A*, 1998, vol. 237, pp. 283–291.
- [13] Белобров П. И., Заславский Г. М., Тартаковский Г. Х. Стохастическое разрушение связанных состояний в системе атомов, взаимодействующих с полем излучения, *Журн. exper. теор. физ.*, 1976, vol. 71, pp. 1799–1812.

- [14] Кириллюк И.Л., Пранц С.В. Механизм возникновения гамильтонова хаоса в базовой модели оптики, *Оптика и спектроскопия*, 2000, т. 89, с. 978–983.
- [15] Заславский Г.М. *Физика хаоса в гамильтоновых системах*, Москва–Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2004. 286 с. Original Engl. ed-п: Zaslavsky G.M. *Physics of Chaos in Hamiltonian Systems*, London: Imperial College Press, 1998.
- [16] Mather J.N. Existence of quasiperiodic orbits for twist homeomorphisms of the annulus, *Topology*, 1982, vol. 21. pp. 457–467.
- [17] Percival J. Variational principles for invariant tori and cantori, *AIP Conference Proceedings*, vol. 57: *Nonlinear Dynamics and the Beam-Beam Interaction*, ed. Month, Herrera, AIP, New York, 1979.