= МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ =

УДК: 57.087

О стационарных решениях уравнения с запаздывающими аргументами: модель локальной трансляции в синапсе

Лихошвай В.А.¹, Хлебодарова Т.М.^{*1,2}

¹ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия ²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Представлены результаты Аннотация. аналитического анализа стационарных решений дифференциального уравнения с двумя запаздывающими аргументами, используемого для моделирования молекулярно-генетических систем, в которых запаздывание присутствует как их естественная составляющая. Анализ проведен на модели локальной трансляции в активированном синапсе. Описаны условия существования неотрицательных стационаров и разработана теория их устойчивости в зависимости от значений запаздывающих аргументов, которая позволяет полностью охарактеризовать эти стационары для всего спектра значений параметров модели. Теория гарантирует неустойчивость положительного стационара для любых значений запаздывающих аргументов $\tau_2 \ge \tau_1 \ge 0$, если он является неустойчивым при нулевых значениях τ₁ и τ₂ (безусловная неустойчивость). Если положительный стационар является устойчивым только при нулевых значениях запаздывающих аргументов, то для реальных молекулярно-генетических систем эта область также является областью безусловной неустойчивости. Для положительных стационаров, которые устойчивы при $\tau_1 = \tau_2 = 0$, определены области безусловной устойчивости, когда стационары сохраняют устойчивость при любых значениях т, и относительной неустойчивости, когда они ее теряют при некоторых значениях т. Показано, что с увеличением эффективности трансляции, сложности и нелинейности механизмов ее регуляции, области безусловной и устойчивости положительного относительной стационара модели уменьшаются, а области безусловной неустойчивости стационара увеличиваются. Т.е., повышенная активность системы локальной трансляции может быть фактором ее нестабильности и риска нейропсихических заболеваний, связанных с нарушением пластичности синапса и памяти, для которых постулируется важность стабильного протеома в синапсе.

Ключевые слова: обыкновенные дифференциальные уравнения, запаздывающий аргумент, обобщенные функции Хилла, локальная трансляция, стационары, сложная динамика, моделирование.

введение

При описании многих биологических процессов используется нелинейное уравнение с запаздывающим аргументом вида:

^{*}tamara@bionet.nsc.ru; khlebodarovatm@icg.sbras.ru

$$\frac{dx(t)}{dt} = F\left(x(t-\tau), x(t)\right). \tag{1}$$

Оно широко применяется для моделирования нелинейных динамических процессов, характерной особенностью которых является наличие запаздывания сигнала от момента его возникновения до момента воздействия на систему. В молекулярногенетических системах запаздывание возникает как следствие матричного принципа хранения и передачи наследственной информации реализуемого через сложно организованные процессы транскрипции и трансляции, которые у эукариот к тому же разнесены в разные компартменты: транскрипция протекает в ядре, а трансляция в цитоплазме. Оба процесса представляют собой многостадийный синтез вещества без ветвления с n промежуточными стадиями, который может быть представлен автономной системой из n дифференциальных уравнений, обладающей предельным свойством [1, 2], а именно, при неограниченном росте числа промежуточных стадий концентрация конечного продукта синтеза x(t) определяется, как решение уравнения с запаздывающим аргументом

$$\frac{dx(t)}{dt} = f\left(x(t-\tau)\right) - kx(t) \quad . \tag{2}$$

Это позволяет достаточно просто моделировать функционирование таких сложно процессов как транскрипция и трансляция, без описания организованных промежуточных стадий. Управляющая функция f в таких моделях может описываться унимодальными, монотонно возрастающими и монотонно убывающими функциями, или их сочетанием. В таких системах часто демонстрируют сложную динамику, в том числе и хаотическую [3–12]. Ранее анализ сложных (периодических и хаотических) решений уравнения с запаздывающим аргументом был проведен как на моделях гипотетических генных сетей, так и на моделях систем, имеющих реальный биологический прототип [3, 4, 11, 13–18]. Оказалось, что запаздывание, которое присутствует в природных молекулярно-генетических системах как их естественная составляющая, является одним из факторов возникновения хаоса [12]. Более того, выяснилось, что наиболее высокий хаотический потенциал демонстрируют системы, функционирование которых контролируется через позитивно-негативные регуляторные механизмы, среди которых системы автокаталитического синтеза и деградации транскрипционных факторов и локальной трансляции в активированном синапсе [3, 4, 19]. Однако экспериментальных доказательств возможности возникновения хаоса в этих системах нет. В то же время, наличие спектра нейропсихических заболеваний, включая аутизм и эпилепсию, для которых постулируется важность стабильного протеома в активном синапсе (см. обзоры: [20, 21]), косвенно свидетельствует о такой возможности [19].

В связи с этим вопрос наличия стационаров в моделях молекулярно-генетических систем, описываемых уравнениями с запаздыванием, и оценки их устойчивости, приобретает особый интерес.

Для уравнения (2) с управляющей функцией $f(x) = \frac{\alpha}{1+x^h}$, в которой *h* является коэффициентом Хилла и определяет степень нелинейности монотонно убывающей

коэффициентом Хилла и определяет степень нелинейности монотонно уоывающей функции *f*, свойства стационаров исследованы подробно [22]. Эта модель описывает молекулярный механизм негативного типа регуляции эффективности экспрессии генетического элемента конечным продуктом *x* (механизм авторепрессии), который широко распространен в природных молекулярно-генетических процессах [23–31]. Для неё показано наличие единственной неотрицательной точки покоя, которая для любых значений параметров α и *h* при $\tau = 0$ является устойчивой, и к ней стремятся все

ЛИХОШВАЙ, ХЛЕБОДАРОВА

траектории уравнения (2). Однако если запаздывание больше некоторого критического значения, то эта точка покоя теряет устойчивость, и в ней рождается цикл. Так, для эукариотической системы – сомитогенеза у позвоночных твердо установлено, что осциллирующий характер ее развития определяется активностью авторепрессора Hes 7 [32–40]. Экспериментально показано, что уменьшение времени задержки сигнала авторепрессии гена *Hes* 7 в результате делеций интронов в последовательности этого гена является критическим для формирования осцилляций [39, 40].

Условия возникновения нестабильности в моделях генных сетей, описываемых уравнениями вида (2), исследованы достаточно подробно [12–18]. Оказалось, что помимо запаздывания на стабильность данных систем влияют сложность и нелинейность механизма, описываемого управляющей функцией – чем она выше, тем больше вероятность потери стабильности в системе [13, 17].

Ранее мы показали наличие высокого хаотического потенциала в модели локальной трансляции в синапсе, что является критическим с точки зрения его функционирования [19, 41]. В модели процесс трансляции был описан одним дифференциальным уравнением с двумя запаздывающими аргументами вида

$$\frac{dx(t)}{dt} = F_n\left(x(t-\tau_1), x(t-\tau_2)\right) - kx(t).$$
(3)

Нетрудно видеть, что если время активации и блокирования синтеза белка x совпадают ($\tau_1 = \tau_2$), то систему (3) можно свести к уравнению (2). Управляющая функция F_n в этой модели описывала позитивно-негативный механизм регуляции локальной трансляции и относилась к классу обобщенных функций Хилла [42]. Нестабильность этой системы зависела от параметров запаздывания и нелинейности механизмов регуляции трансляции, как и в других исследованиях решений уравнений вида (2) [12–18, 22]. Встал вопрос о поиске устойчивых решений уравнения (3) с управляющей функцией F_n . Однако для данного конкретного вида уравнений с запаздываниями нам не удалось в доступной литературе обнаружить теории устойчивости неотрицательных стационаров в зависимости от значений запаздывающих аргументов.

Настоящая работа посвящена описанию метода анализа устойчивости стационаров в уравнении с двумя запаздывающими аргументами на примере модели локальной трансляции в активированном синапсе.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Модель локальной трансляции в активированном синапсе описывает простейший генетический контур регуляции *de novo* синтеза рецепторных белков в синапсе в ответ на их стимуляцию в зависимости от соотношения параметров запаздывания сигналов активации и блокирования трансляции [19]. В модели этот регуляторный контур описан дифференциальным уравнением с запаздывающими аргументами

$$\frac{da(t)}{dt} = V_i \cdot F_n(a(t - \tau_{ae}), a(t - \tau_{be})) - k_a a(t).$$
(4)

где a(t) – концентрация рецепторов; $V_i \cdot F_n(a(t-\tau_{ae}), a(t-\tau_{be}))$ – скорость восстановления рецепторов на мембране; $k_a a(t)$ – скорость утилизации рецепторов с мембраны, k_a – константа скорости утилизации; F_n – функция, описывающая процессы активации и блокирования локальной трансляции; V_i – параметр, задающий максимальную скорость инициации трансляции рецепторов; τ_a и τ_b – время, необходимое для активации и блокирования трансляции, соответственно; τ_e – суммарное время трансляции белка и его включения в рецепторный комплекс; $\tau_{ae} = \tau_a + \tau_e$ и $\tau_{be} = \tau_b + \tau_e$ — длительности прохождения сигналов вдоль контуров активации и блокирования трансляции.

Управляющая функция имеет следующий вид

$$F_n(x,y) = \left[\frac{\left(\frac{x}{K_a}\right)^{h_a}}{1 + \left(\frac{x}{K_a}\right)^{h_a} + \left(\frac{y}{K_b}\right)^{h_b}}\right]^n.$$
(5)

и в наиболее простой феноменологической форме описывает процессы активации и блокирования процессов локальной трансляции: при росте x значение F_n растет, а при росте y – уменьшается. Параметры K_a и K_b имеют размерность концентрации и задают эффективность влияния рецепторов на процессы активации и ингибирования трансляции, соответственно; параметры h_a и h_b являются безразмерными коэффициентами Хилла и задают нелинейность влияния рецептор-инициирующих сигналов на процессы активации и блокирования трансляции, n – безразмерный коэффициент Хилла, который задает число молекул белка FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), участвующих в контроле локальной трансляции.

Оценка параметров (τ_a , τ_b , τ_e , h_a , h_b , n, k_a , V_i ,) модели (4),(5) была проведена на основании существующих данных о структурно-функциональной организации глютаматергических синапсов и механизмов регуляции локальной трансляции [43–51]. Их значения представлены в таблице 1.

Параметр	Значение [ед. измерения]	Параметр	Значение [ед. измерения] [*]	Параметр	Значение [ед. измерения]
τ_a	1 [мин]	h_a	1	k_a	1 [мин ⁻¹]
τ_b	2-5 [мин]	h_b	2–6	V_i	4-1200
$ au_e$	3–13 [мин]	n	1–3		[молекул/мин]

Таблица 1. Значения параметров модели (4),(5)

^{*}Если размерность не указана, то величина является безразмерной.

Что касается оценки параметров K_a и K_b , то в виду отсутствия конкретных данных, мы приняли, что значения K_a и K_b пропорциональны концентрации рецепторов на мембране и, следовательно, по порядку величины сравнимы с количеством рецепторов на мембране PSD, которое составляет 50–1000 молекул на мембрану [43, 48]. Также, исходя из того, что процесс активации предшествует процессу ингибирования можно предположить, что процесс активации не только наступает раньше процесса ингибирования, но и осуществляется, как минимум, не менее эффективно. Отсюда принимаем неравенство $K_a \leq K_b$. Для определенности, при расчетах считали $1 \leq K_b/K_a \leq 10$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Метод анализа устойчивости неотрицательных стационаров системы уравнений (4),(5)

Для поиска неотрицательных стационаров в модели (4),(5) имеем уравнение

$$\frac{V_i}{k_a}F_n(x,x) = x.$$
(6)

При $nh_a > 0$ оно всегда имеет нулевое решение. Из вида функции F_n следует, что при $nh_a = 1$ уравнение (4) во всем диапазоне значений параметров имеет ровно один положительный корень. При $nh_a > 1$ в зависимости от значений параметров количество положительных решений колеблется от 0 до 2. В общем случае количество и значения положительных решений вычисляли численно. Примеры для всех вариантов решений показаны на рисунке 1.

При нулевых значениях параметров поведение функции $\frac{V_i}{k_a}F_n(x,x)-x$ в точках

пересечения оси абсцисс дает исчерпывающую информацию об устойчивости соответствующей точки покоя системы уравнений (4),(5). Критерий следующий: если в точке пересечения функция убывает, то точка покоя является устойчивой. В случае возрастания – точка покоя является неустойчивой. Особый случай представляет касание функции оси абсцисс (рис. 1,b). В этом случае точка покоя является полуустойчивой, и все решения стремятся к нулю.



Рис. 1. Графики функции $\frac{V_i}{k_a}F_n(x,x) - x$ при различных значениях параметров. (**a**) $V_i = 12$, $h_a = 1$, $h_b = 2$, n = 3; (**b**) $V_i = 20.9$, $h_a = 1$, $h_b = 2$, n = 3; (**c**) $V_i = 4$, $h_a = 2$, $h_b = 4$, n = 1; (**d**) $V_i = 6$, $h_a = 1$, $h_b = 6$, n = 1. Значения остальных параметров приняты равными $K_a = 1$, $K_b = 1$, $k_a = 1$. По осям абсцисс отложены значения x, по осям ординат отложены значения функции.

Исследуем устойчивость неотрицательных стационаров системы уравнений (4),(5) в зависимости от значений запаздывающих аргументов.

Отметим, без доказательства, что если стационар системы уравнений (4),(5) является неустойчивым при нулевых значениях запаздывающих аргументов, то он остается таковым и при любых значениях запаздывающих аргументов $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$.

Рассмотрим стационары, устойчивые при нулевых значениях запаздывающих аргументов. Всего их может существовать два типа: нулевой стационар ($x_0 = 0$) и, если существует, максимальный положительный корень ($x_1 > 0$) уравнения (6).

Для исследования зависимости устойчивости стационаров от значений запаздывающих аргументов линеаризуем уравнения (4),(5) в области точек покоя:

$$\begin{aligned} \frac{da(t)}{dt} &= w_{j1}a(t - \tau_{ae}) - w_{j2}x(t - \tau_{be}) - a(t), \ j = 0, 1, \\ w_{j1} &= w_x(x_j, x_j), w_{j2} = -w_y(x_j, x_j), x_0 = 0, x_1 > 0, w_{j1}, w_{j2} \ge 0, k_a > 0 \\ w_x(x, y) &= \frac{V_i}{k_a} \frac{\partial}{\partial x} F_n(x, y), w_y(x, y) = \frac{V_i}{k_a} \frac{\partial}{\partial y} F_n(x, y), \end{aligned}$$

Характеристическое уравнение имеет следующий вид

$$w_{j1}e^{-\tau_{ae}\lambda} - w_{j2}e^{-\tau_{be}\lambda} = (1+\lambda), \lambda = x + iy, j = 0, 1.$$
(7)

Перепишем (4) в виде системы двух уравнений

$$\begin{cases} w_{j1}e^{-\tau_{ae}x}\cos(\tau_{ae}y) - w_{j2}e^{-\tau_{be}x}\cos(\tau_{be}y) = (1+x) \\ w_{j1}e^{-\tau_{ae}x}\sin(\tau_{ae}y) - w_{j2}e^{-\tau_{be}x}\sin(\tau_{be}y) = -y \end{cases}$$
(8)

относительно неизвестных x и y. Исследуем устойчивость нулевой точки при h_a , h_b , $n \ge 1$.

Для $nh_a > 1$ имеем $w_{01} = w_{02} = 0$. Из (8) сразу получаем локальную устойчивость нулевого решения при любых значениях запаздывающих аргументов.

Для $nh_a = 1$, $w_{01} = V_i$, $w_{02} = 0$. Тогда система (8) принимает вид

$$\begin{cases} w_{01}e^{-\tau_{ae}x}\cos(\tau_{ae}y) = (1+x) \\ w_{01}e^{-\tau_{ae}x}\sin(\tau_{ae}y) = -y \end{cases}$$
(9)

Т.е., устойчивость нулевого решения не зависит от значения запаздывающего аргумента τ_{be} .

Пусть сначала $w_{01} < 1$.

Из первого уравнения (9) имеем условие разрешимости системы (9) в действительной области: $\cos(\tau_{ae} y) = \frac{1+x}{w_{01}} e^{\tau_{ae} x} \le 1$. Очевидно, что данное неравенство не

выполняется ни при каких неотрицательных x, но выполняется для некоторых отрицательных x, следовательно, нулевая точка покоя является локально устойчивой для всех значений запаздывающих аргументов τ_{ae} , τ_{be} .

Пусть теперь $w_{01} \ge 1$. В этом случае, при $\tau_{ae} = 0$ нулевой стационар является локально устойчивым.

Тогда, чтобы найти значение τ_{ae} , при котором нулевой стационар теряет устойчивость, необходимо решить систему

$$\begin{cases} w_{01} \cos(\tau_{ae} y) = 1\\ w_{01} \sin(\tau_{ae} y) = -y \end{cases}$$

относительно τ_{ae} и у. Опуская выкладки, получаем, что в точке $\tau_{ae} = \frac{1}{y} \arccos w_{01}, y = \sqrt{w_{01}^2 - 1}, 0 \le \arccos w_{01} \le \pi$, нулевая точка покоя теряет

устойчивость.

Исследуем теперь на устойчивость максимальный положительный стационар системы уравнений (4),(5). Напомним, что он является устойчивым при нулевых значениях запаздывающих аргументов. Т.е., выполняется условие $w_{11} - w_{12} < 1$.

Сначала рассмотрим случай $|w_{11} - w_{12}| < 1$.

Сразу замечаем, что при $\tau_{ae} = \tau_{be}$ положительный стационар является устойчивым. Действительно, из (8) имеем

$$\left|\cos\left(\tau_{ae}y\right)\right| = \frac{(1+x)}{|w_{11} - w_{12}|} e^{\tau_{ae}x} \Longrightarrow \forall x \ge 0, \frac{(1+x)}{|w_{11} - w_{12}|} e^{\tau_{ae}x} \ge \frac{1}{|w_{11} - w_{12}|} > 1.$$

Следовательно, все решения системы (8) имеют отрицательные действительные части.

Пусть теперь при некоторых τ_{ae} и τ_{be} решение является неустойчивым, т.е. система (8) имеет решение (x > 0, y). Тогда в силу непрерывности существует такая пара $\tau_1 = \tau_{ae}$ и $\tau_{ae} < \tau_1 + \tau_2 < \tau_{be}$, для которой система (5) имеет решение (x = 0, y).

Таким образом, (5) имеет вид

$$\begin{cases} w_{11}\cos\tau_{1}y - w_{12}\cos(\tau_{1} + \tau_{2})y = 1\\ -w_{11}\sin\tau_{1}y + w_{12}\sin(\tau_{1} + \tau_{2})y = y\end{cases}$$
(10)

Возводя уравнения (10) в квадрат и складывая, путем несложных преобразований, получаем

$$f(y) = y^{2} + 2w_{11}w_{12}\cos\tau_{2}y + (1 - w_{11}^{2} - w_{12}^{2}) = 0.$$

Замечаем, что

$$f(0) = 1 + 2w_{11}w_{12} - w_{11}^{2} - w_{12}^{2} = 1 - (w_{11} - w_{12})^{2} \ge 0.$$

Также легко устанавливается, что если $\tau_2 w_{11} w_{12} < 1$, то

$$\left(y^{2} + 2w_{11}w_{12}\cos\tau_{2}y + \left(1 - w_{11}^{2} - w_{12}^{2}\right)\right)'_{y} \Big|_{y=0} = 2\left(y - w_{11}w_{12}\tau_{2}\sin\tau_{2}y \right) \Big|_{y=0} = 0$$

$$\left(y^{2} + 2w_{11}w_{12}\cos\tau_{2}y + \left(1 - w_{11}^{2} - w_{12}^{2}\right)\right)''_{y} \Big|_{y=0} = 2\left(1 - w_{11}w_{12}\tau_{2}^{2}\cos\tau_{2}y \right) \Big|_{y=0} < 0$$

т.е. f(y) убывает в нуле.

Исследуем экстремумы функции f(y). Без доказательства приведем ряд утверждений.

Утверждение 1. Существует конечное количество экстремумов, и все они находятся в интервале $y \in [0, w_{11}w_{12}\tau_2]$.

Утверждение 2. В точке $y_{\max,0} = 0$ размещается локальный максимум. В каждом интервале $[a_i, b_{i+1}]$ существует ровно один максимум

$$y_{\max,i} \in [a_i, b_{i+1}], a_i = \frac{1}{\tau_2} \left(\frac{\pi}{2} + 2i\pi\right) < b_i = \frac{1}{\tau_2} \left(\frac{3\pi}{2} + 2i\pi\right) \le w_{11} w_{12} \tau_2, i = 1...$$

и ряд $f(y_{\max,i})$ является возрастающим по *i*. Других максимумов нет.

Утверждение 3. В каждом интервале $[b_{i-1}, a_i]$ существует ровно один минимум

$$y_{\min,i} \in [b_{i-1}, a_i], b_0 = 0, a_i = \frac{1}{\tau_2} \left(\frac{\pi}{2} + 2i\pi\right) < b_i = \frac{1}{\tau_2} \left(\frac{3\pi}{2} + 2i\pi\right) \le w_{11} w_{12} \tau_2, i = 1...$$

и ряд $f(y_{\min,i})$ является возрастающим по *i*. Других минимумов нет.

Из вышеприведенных утверждений получаем следующую систему для переменных τ₁, τ₂, *y*:

$$\begin{cases} y^{2} + 2w_{11}w_{12}\cos\tau_{2}y = w_{11}^{2} + w_{12}^{2} - 1\\ \sin\tau_{2}y = \frac{y}{w_{11}w_{12}\tau_{2}} \\ w_{11}\cos\tau_{1}y - w_{12}\cos(\tau_{1} + \tau_{2})y = 1 \end{cases}$$
(11)

Легко устанавливается, что если $w_{11} + w_{12} < 1$, то система (11) не имеет действительных решений ($\tau_1 > 0$, $\tau_2 > 0$, y). В противном случае, система (11) имеет искомое решение ($\tau_{2,bif} > 0$, y_{bif}), для которого выполняется неравенство $0 < \tau_{2,bif}$, $y_{bif} < \pi$.

Значения ($\tau_{2,bif} > 0$, y_{bif}) устанавливаем из первых двух уравнений системы (11). Тогда в качестве значения $\tau_{1,bif}$ берется минимальное положительное значение

$$\tau_{1} = \frac{-\phi + \arcsin \frac{1}{\sqrt{1 + y_{bif}^{2}}}}{y_{bif}}, \phi = \arcsin \frac{\left(w_{11} - w_{12} \cos \tau_{2} y_{bif}\right)}{\sqrt{1 + y_{bif}^{2}}}.$$

Пусть теперь выполняется неравенство $w_{11} - w_{12} < -1$. Пусть $\tau_{ae} = \tau_{be}$. Тогда (8) преобразуется в систему

$$\begin{cases} (w_{11} - w_{12})e^{-\tau_{ae}x}\cos(\tau_{ae}y) = 1 + x\\ (w_{11} - w_{12})e^{-\tau_{ae}x}\sin(\tau_{ae}y) = -y \end{cases}$$

Чтобы найти значение запаздывающего аргумента τ_{ae} , при котором положительная точка покоя теряет устойчивость, решаем следующую систему уравнений относительно неизвестных τ_{ae} и *у*:

$$\begin{cases} \cos(\tau_{ae} y) = \frac{1}{w_{11} - w_{12}}, \\ \sin(\tau_{ae} y) = -\frac{y}{w_{11} - w_{12}}. \end{cases}$$

Из нее находим решение

$$\tau_{ae,bif} = \frac{\arccos \frac{1}{w_{11} - w_{12}}}{y_{bif}}, y_{bif} = -\sqrt{\left(w_{11} - w_{12}\right)^2 - 1}, -\pi \le \arccos \frac{1}{w_{11} - w_{12}} \le 0$$

Легко устанавливаем, что если $\tau_{ae} > \tau_{ae,bif}$, то для любого $\tau_{be} \ge \tau_{ae}$, стационарное решение является неустойчивым. Иными словами, если положительная точка покоя неустойчива при равных значениях запаздывающих аргументов, $\tau_{ae} = \tau_{be} = \tau$, то она неустойчива и при любых значениях $\tau_{ae} = \tau$, $\tau_{be} > \tau$. Напротив, если $\tau_{ae} < \tau_{ae,bif}$, то система

$$\begin{cases} w_{11} \cos \tau_{ae} y - w_{12} \cos (\tau_{be}) y = 1, \\ w_{11} \sin \tau_{ae} y - w_{12} \sin (\tau_{be}) y = -y, \end{cases}$$

имеет такое решение τ_{be} , *у*, что $\tau_{be,bif} > \tau_{ae}$. Т.е., если положительная точка покоя устойчива при равных значениях запаздывающих аргументов, $\tau_{ae} = \tau$, $\tau_{be} = \tau$, то она теряет устойчивость в точке $\tau_{ae} = \tau$, $\tau_{be} = \tau_{be,bif}$.

2. Анализ устойчивости стационаров модели (4),(5)

Теория, изложенная выше, дает полную информацию об устойчивости стационаров системы уравнений (4),(5). В частности, из нее следует, что для любых значений запаздывающих аргументов $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$, при $n \cdot h_a > 1$ нулевой стационар является локально устойчивым, а при $n \cdot h_a = 1$ – неустойчивым. Отсюда делаем вывод, что при $n \cdot h_a > 1$ в модели (4),(5) существует область вырождения. И, напротив, при $n \cdot h_a = 1$ область вырождения отсутствует. Наличие условий существования в модели (4),(5) области вырождения представляется важным теоретическим наблюдением, так как поднимает вопрос о возможности спонтанной деградации постсинаптических бугорков. Существующие в настоящее время данные о механизмах регуляции локальной

ЛИХОШВАЙ, ХЛЕБОДАРОВА

трансляции в активированном синапсе позволяют предположить такую возможность. Так, хотя в настоящее время считается, что в регуляции локальной трансляции участвует одна молекула мРНК-связывающего белка FMRP, взаимодействующая с 3'-UTR через TDP-43 (TAR DNA binding protein, 43 kDa) и с фактором инициации трансляции eIF4E через CYFIP1 (Cytoplasmic FMRP interacting protein 1) [50, 52], не исключается возможность реализации более сложных вариантов регуляции трансляции с участием дополнительных молекул FMRP, взаимодействующих с кодирующей последовательностью мРНК и/или L5 белком 80S рибосомы [46, 49], т.е. *п* может быть больше 1.

Что касается параметра h_a , который определяет механизм активации трансляции через дефосфорилирование FMRP, то его значение также может быть больше 1. Несмотря на то, что этот процесс является одноступенчатым и реализуется через PP2A фосфатазу [44], которая получает сигнал и дефосфорилирует FMRP без промежуточных множественных посредников. наличие FMRP сайтов y (де)фосфорилирования [53, 54] создает условия для определенной нелинейности в реализации этого процесса.

Рассмотрим теперь положительные стационары. Как уже отмечалось выше, положительные стационары могут отсутствовать, положительный стационар может быть единственным, или же, их может быть два, с учетом кратности (рис.1). Изложенная выше теория гарантирует неустойчивость положительного стационара для любых значений запаздывающих аргументов $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$, если он является неустойчивым для нулевых значений запаздывающих аргументов $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$.

Поэтому остается рассмотреть положительные стационары, которые устойчивы для нулевых значений запаздывающих аргументов $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$. Из вида (5) функции F_n легко получаем, что таковым является положительный стационар, если он единственный, или максимальный положительный стационар, если их имеется два. Обозначим его через x_1 .

Устойчивость/неустойчивость положительного стационара x_1 при конкретных значениях запаздывающих аргументов $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$ (далее будем называть данную информацию статусом стационара) зависит от значений только двух параметров, w_1 и $w_{2:}$

$$w_{x}(x, y) = \frac{V_{i}}{k_{a}} \frac{\partial}{\partial x} F_{n}(x, y) = \frac{nh_{a}V_{i}}{k_{a}} \frac{F_{n}(x, y)}{x\left(1 + \left(\frac{x}{K_{a}}\right)^{h_{a}} + \left(\frac{y}{K_{b}}\right)^{h_{b}}\right)},$$

$$w_{y}(x, y) = \frac{V_{i}}{k_{a}} \frac{\partial}{\partial y} F_{n}(x, y) = -\frac{nh_{b}V_{i}}{k_{a}} \frac{F_{n}(x, y)\left(\frac{y}{K_{b}}\right)^{h_{b}}}{y\left(1 + \left(\frac{x}{K_{a}}\right)^{h_{a}} + \left(\frac{y}{K_{b}}\right)^{h_{b}}\right)},$$
(12)

$$\frac{V_i}{k_a} \frac{F_n(x_1, x_1)}{x_1} = 1, w_1 = w_x(x_1, x_1) = \frac{nh_a}{\left(1 + \left(\frac{x_1}{K_a}\right)^{h_a} + \left(\frac{x_1}{K_b}\right)^{h_b}\right)}, w_2 = -w_y(x_1, x_1) = \frac{nh_b\left(\frac{x_1}{K_b}\right)}{\left(1 + \left(\frac{x_1}{K_a}\right)^{h_a} + \left(\frac{x_1}{K_b}\right)^{h_b}\right)}.$$

Например, для набора параметров, использованных при расчете, размещенном на рисунке 1,с, устойчивость стационара теряется при $\tau_{ae} = 0.005$, $\tau_{be} = 0.72$, а для набора параметров, использованных при расчете, размещенном на рисунке 1,d – при $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0.69$. Диаграмма устойчивости положительных стационаров модели (4),(5) в зависимости от значений величин w_1 и w_2 приведена на рисунке 2.

МОДЕЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ТРАНСЛЯЦИИ В СИНАПСЕ

При расчетах выявились качественно различающиеся области устойчивости максимального положительного стационара. В области, обозначенной желтым полем (рис. 2), стационары были неустойчивыми при любых значениях запаздывающих аргументов $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$ (безусловная неустойчивость). В области, обозначенной синим полем, стационары сохраняют устойчивость при любых значениях запаздывающих аргументов, $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$ (безусловная устойчивость). Две качественно различных области, обозначенных красным и белым полем, можно назвать областями условной устойчивости. Однако в области, обозначенной красным полем, максимальные положительные стационары теряют устойчивость при некоторых значениях запаздывающих аргументов, $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$, причем хотя бы одно неравенство является строгим, тогда как в области, обозначенной белым полем, положительный стационар является устойчивым только при нулевых значениях $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$. При этом для всякого $\tau_{ae} \ge 0$, существует $\tau_{be} \ge \tau_{ae}$, при котором стационар теряет устойчивость. Поскольку для реального синапса значения $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$ является практически нереализуемым условием, то эту параметрическую область можно также считать областью безусловной неустойчивости системы локальной трансляции.



Рис. 2. Диаграмма устойчивости позитивного стационара уравнения (4),(5). Зоны разных типов стационаров показаны различными цветами. Желтое поле – $w_1 - w_2 > 1$, стационар является неустойчивым при любых значениях запаздывающих аргументов $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$. Синее поле – $|w_1 - w_2| < 1$, $w_1 + w_2 < 1$, стационар является устойчивым при любых значениях $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$. Красное поле – $|w_1 - w_2| < 1$, $w_1 + w_2 < 1$, стационар является устойчивым при любых значениях $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$. Красное поле – $|w_1 - w_2| < 1$, $w_1 + w_2 > 1$, стационар является устойчивым при любых значениях $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$ и для всякого $\tau_{ae} \ge 0$ существует $\tau_{be} > \tau_{ae}$ при котором стационар теряет устойчивость. Белое поле – $w_1 - w_2 < -1$, $w_1 + w_2 > 1$, стационар является устойчивым при нулевых значениях $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$ и для всякого $\tau_{ae} \ge 0$ существует $\tau_{be} \ge \tau_{ae}$ при котором стационар теряет устойчивость. Черными точками отмечены значения варьирующих параметров, для которых прогнозировалась хаотическая динамика (см. табл. 2 из [19]).

Действительно, ранее, анализируя хаотический потенциал модели (4),(5) [19], мы в выборочных экспериментах определили ряд значений варьирующих параметров (V_i , K_b , h_a , h_b , n), для которых у модели прогнозируется наличие хаотической динамики. Для этого мы использовали эмпирический критерий [55], который позволяет исключить из анализа параметры τ_{ae} , τ_{be} и, не прибегая к решению задачи Коши для системы уравнений (4),(5), по функции $V_i \cdot F(x, x)$ выявлять значения параметров (V_i , K_b , h_a , h_b , n), для которых у модели (4),(5) при некоторых равных значениях запаздывающих параметров прогнозируется хаос. На рисунке 2 результаты этого анализа показаны черными точками. Все точки оказались расположенными в области $w_1 - w_2 < -1$, $w_1 + w_2 > 1$. Т.е. область, где положительный стационар является устойчивым только при нулевых значениях $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$, можно считать областью хаотической динамики модели (4),(5).

Разработанная теория позволяет полностью охарактеризовать стационары уравнения для любых конкретных значений параметров (V_i , k_a , K_a , K_b , h_a , h_b , n). Так как решение вопроса устойчивости стационаров имеет смысл только в физиологической области значений параметров V_i , k_a , K_b , h_a , h_b , n, то необходимо было определить примерные размеры данной области. Учитывая отсутствие экспериментальных данных для большей части этих параметров, мы снизили размерность пространства анализа, приняв во внимание следующее. На основании того, что V_i и k_a входят в уравнение стационара (6) в виде отношения, то, не ограничивая общности, мы положили $k_a = 1$. Так же мы приняли $K_a = 1$, так как в противном случае мы всегда можем сделать замену $x := x/K_a$, $y := y/K_a$, так $K_b := K_b/K_a$. Значение $h_a = 1$ мы зафиксировали на основе биологических данных [44]. В результате неопределенными остались четыре параметра (V_i , K_b , h_b , n), которые входят в w_1 и w_2 . Мы определили примерные физиологические границы этих параметров (см. табл. 1) и, с использованием изложенной выше теории, исследовали для этой области статус максимального положительного стационара. Результаты анализа устойчивости положительных стационаров модели (4),(5) в зависимости от значений параметров V_i , K_b , h_b и *n* показаны на рисунке 3.

Хорошо видно, что область безусловной устойчивости (зеленое поле) максимального положительного стационара модели (4),(5) уменьшается, а зона хаотической динамики (красное поле) увеличивается с увеличением значений параметров, описывающих сложность (n) и нелинейность (h_b) функционирования FMRP-зависимого механизма регуляции локальной трансляции в активном синапсе, а также с увеличением эффективности (скорости, V) трансляции.

Этот вывод не противоречит полученным ранее данным [19] и позволяет предположить, что в основе известных фактов аутистических расстройств, связанных с повышенной активностью аппарата трансляции в синапсе [56, 57], могут лежать нарушения стабильности протеома, связанные с формированием сложных динамических режимов синтеза рецепторных белков в ответ на стимуляцию глутаматспецифичных рецепторов в возбуждающих синапсах пирамидальных клеток гиппокампа.



Рис. 3. Области устойчивости положительного стационара модели (4),(5) в зависимости от максимальной скорости синтеза рецепторного белка (V) и значений константы эффективности блокирования локальной трансляции в синапсе (K_b). Значения параметров: (**a**) n = 1, $h_b = 2$; (**b**) n = 2, $h_b = 4$; (**c**) n = 3, $h_b = 6$. Белое поле – значения параметров, при которых у модели (4),(5) отсутствуют положительные стационары. Зеленое поле – стационары являются устойчивыми при любых значениях $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$. Желтое поле – стационары теряют устойчивость при некоторых значениях $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$. Красное поле – положительные стационары устойчивы только при $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$.

Таким образом, разработанная теория позволила полностью охарактеризовать неотрицательные стационары в модели (4),(5) с управляющей функцией F_n для конкретных значений параметров модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были сформулированы следующие условия существования положительного корня у уравнения (6):

1. Если $n \times h_a = 1$, то уравнение (6) имеет положительное решение тогда и только тогда, когда $\frac{V_i}{K_a k_a} > 1$.

2. Если $n \times h_a > 1$, то уравнение (6) имеет положительное решение тогда и только

тогда, когда $\frac{V_i}{kK_a} > z$, где $z = \frac{\left(u^{h_a} \left(2 + nh_b\right) + n\left(h_b - h_a\right)\right)^n}{\left(1 + nh_b\right)^n u^{h_a n - 1}}$, а *и* является решением

уравнения
$$\left(\frac{K_a}{K_b}\right)^{n_b} (1+nh_b) u^{h_b} + u^{h_a} - (nh_a - 1) = 0$$
 из интервала $0 < u < (nh_a - 1).$

Для формулирования условий устойчивости неотрицательных стационаров у системы уравнений (4),(5) потребовались параметры w_1 и w_2 , вычисленные в неотрицательных стационарах x_1 уравнения (6) по частным производным:

$$w_{x}(x,y) = \frac{V_{i}}{k_{a}} \frac{\partial}{\partial x} F_{n}(x,y), w_{y}(x,y) = \frac{V_{i}}{k_{a}} \frac{\partial}{\partial y} F_{n}(x,y),$$

$$w_{1} = w_{x}(x_{1},x_{1}) = \frac{nh_{a}}{\left(1 + \left(\frac{x_{1}}{K_{a}}\right)^{h_{a}} + \left(\frac{x_{1}}{K_{b}}\right)^{h_{b}}\right)}, w_{2} = -w_{y}(x_{1},x_{1}) = \frac{nh_{b}\left(\frac{x_{1}}{K_{b}}\right)^{h_{b}}}{\left(1 + \left(\frac{x_{1}}{K_{a}}\right)^{h_{a}} + \left(\frac{x_{1}}{K_{b}}\right)^{h_{b}}\right)}.$$

В итоге, условия устойчивости неотрицательных стационаров у системы уравнений (4),(5) сформулированы следующим образом:

1. Если неотрицательный стационар является неустойчивым при нулевых значениях запаздывающих аргументов $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$, то он остается таковым и при любых $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$.

2. Нулевой стационар при любых $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$ и $n \times h_a > 1$ является локально устойчивым, а при $n \times h_a = 1$ он устойчив при $\frac{V_i}{K_a k_a} < 1$, и неустойчив при $\frac{V_i}{K_a k_a} > 1$.

3. Если для положительного стационара $w_1 - w_2 > 1$, то он является неустойчивым при любых $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$.

4. Если для положительного стационара $|w_1 - w_2| < 1$, $w_1 + w_2 < 1$, то стационар при любых $\tau_{be} \ge \tau_{ae} \ge 0$ является локально устойчивым.

5. Если для положительного стационара $|w_1 - w_2| < 1$, $w_1 + w_2 > 1$, то данный стационар является локально устойчивым при любых $\tau_{be} = \tau_{ae} \ge 0$ и для любого фиксированного $\tau_{ae} \ge 0$ существует $\tau_{be} > \tau_{ae}$, являющееся решением системы

$$\begin{cases} w_1 \cos \tau_{ae} y - w_2 \cos \left(\tau_{be}\right) y = 1\\ w_1 \sin \tau_{ae} y - w_2 \sin \left(\tau_{be}\right) y = -y \end{cases}$$

565

относительно неизвестных τ_{be} и *у*, при которых стационар теряет устойчивость;

6. Если для положительного стационара $w_1 - w_2 < -1$, то данный стационар является локально устойчивым при $\tau_{be} = \tau_{ae} = 0$ и существует $\tau_{be} = \tau_{ae}$, являющееся решением системы (4), при котором стационар теряет устойчивость; более того, для любого τ_{ae} меньше данного решения, существует $\tau_{be} > \tau_{ae}$, являющееся решением системы (4), при котором стационар теряет устойчивость.

Описанные выше условия дают полное решение проблемы поиска стационаров для конкретного вида (3) уравнения с запаздыванием и управляющей функцией F_n .

Работа выполнена при финансовой поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН II.1 (интеграционный проект № 0324-2018-0021 «Биоинформатика и системная биология мультифакториальных заболеваний»). Автор благодарен д.ф.-м.н. В.П. Голубятникову и к.б.н. С.А. Лашину за помощь в подготовке публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г. Моделирование уравнением с запаздывающим аргументом многостадийного синтеза без ветвления. Сиб. журн. индустр. матем. 2004. Т. 7. № 1(17). С. 73–94.
- 2. Фадеев С.И., Лихошвай В.А., Штокало Д.Н. Исследование модели синтеза линейных биомолекул с учётом обратимости процессов. *Сиб. журн. индустр. матем.* 2005. Т. 8. № 3(23). С. 149–162.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Chaos and hyperchaos in simple gene network with negative feedback and time delays. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2017. V. 15. No. 2. Article No.1650042. doi: <u>10.1142/S0219720016500426</u>.
- 4. Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015. V.13. Article No. 1540003.
- 5. Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Chaos and hyperchaos in a model of ribosome autocatalytic synthesis. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Article No. 38870. doi: 10.1038/srep38870.
- Suzuki Y., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N. Periodic, Quasi-periodic and chaotic dynamics in simple gene elements with time delays. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Article No. 21037. doi: <u>10.1038/srep21037</u>.
- Mackey M.C., Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*. 1977. V. 197. P. 287–289.
- 8. Perez F.J., Malta C.P., Coutinho F.A. Qualitative analysis of oscillations in isolated populations of flies. J. Theor. Biol. 1978. V. 71. № 4. P. 505–514.
- 9. Ikeda K., Matsumoto K. High-dimensional chaotic behavior in systems with timedelayed feedback. *Physica D*. 1987. V. 29. P. 223–235.
- 10. Bastos de Figueiredo J.C., Diambra L., Glass L., Malta C.P. Chaos in two-looped negative feedback systems. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys.* 2002. V. 65. Article No. 051905.
- Kogai V.V., Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Multiple scenarios of transition to chaos in the alternative splicing model. *Int. J. Bifurcat. Chaos.* 2017. V. 27. Article No. 1730006. doi: 10.1142/S0218127417300063.
- 12. Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M. On the chaos in gene networks. J. Bioinform. Comput. Biol. 2013. V. 11. № 1. Article No. 1340009.
- 13. Фадеев С.И., Когай В.В., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. О численном исследовании периодических решений уравнения с запаздывающим аргументом в биологических моделях. Сиб. журн. индустр. матем. 2016. Т. 19. № 1. С. 94–105.

- Monk N.A. Oscillatory expression of Hes1, p53, and NF-κB driven by transcriptional time delays. *Curr. Biol.* 2003. V. 13. P. 1409–1413. doi: <u>10.1016/S0960-</u> <u>9822(03)00494-9</u>.
- 15. Jensen M., Sneppen K., Tiana G. Sustained oscillations and time delays in gene expression of protein Hes1. *FEBS Lett.* 2003. V. 541. P. 176–177.
- Momiji H., Monk N. Dissecting the dynamics of the Hes1 genetic oscillator. J. Theor. Biol. 2008. V. 254. P. 784–798. doi: <u>10.1016/j.jtbi.2008.07.013</u>.
- 17. Bernard S., Cajavec B., Pujo-Menjouet L., Mackey M.C., Herzel H. Modelling transcriptional feedback loops: the role of Gro/TLE1 in Hes1 oscillations. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2006. V. 364. P. 1155–1170.
- Bodnar M., Bartlomiejczyk A. Stability of delay induced oscillations in gene expression of Hes1 protein model. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2012. V. 13. P. 2227–2239.
- 19. Хлебодарова Т.М., Когай В.В., Лихошвай В.А. О хаотическом потенциале системы локальной трансляции в активированном синапсе. В: *Математическая биология и биоинформатика*. Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № е68. doi: 10.17537/icmbb18.6.
- Klein M.E., Monday H., Jordan B.A. Proteostasis and RNA binding proteins in synaptic plasticity and in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders. *Neural. Plast.* 2016. V. 2016. Article No. 3857934. doi: <u>10.1155/2016/3857934</u>.
- 21. Louros S.R., Osterweil E.K. Perturbed proteostasis in autism spectrum disorders. J. Neurochem. 2016. V. 139. P. 1081–1092.
- 22. Фадеев С.И., Лихошвай В.А. О гипотетических генных сетях. Сиб. журн. индустр. матем. 2003. Т. 6. № 3(15). С. 134–153.
- 23. Shan B., Chang C.Y., Jones D., Lee W.H. The transcription factor E2F-1 mediates the autoregulation of *RB* gene expression. *Mol. Cell. Biol.* 1994. V. 14. P. 299–309.
- 24. Hirata H., Yoshiura S., Ohtsuka T., Bessho Y., Harada T., Yoshikawa K., Kageyama R. Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop. *Science*. 2002. V. 298. P. 840–843.
- Trieu M., Ma A., Eng S.R., Fedtsova N., Turner E.E. Direct autoregulation and gene dosage compensation by POU-domain transcription factor Brn3a. *Development*. 2003. V. 130. P. 111–121.
- Magenheim J., Hertz R., Berman I., Nousbeck J., Bar-Tana J. Negative autoregulation of *HNF-4alpha* gene expression by HNF-4alpha1. *Biochem. J.* 2005. V. 388. P. 325– 332.
- 27. Monteiro R., Pouget C., Patient R. The gata1/pu.1 lineage fate paradigm varies between blood populations and is modulated by tif1γ. *EMBO*. J. 2011. V. 30. P. 1093–1103.
- 28. Bonev B., Stanley P., Papalopulu N. MicroRNA-9 Modulates Hes1 ultradian oscillations by forming a double-negative feedback loop. *Cell. Rep.* 2012. V. 2. P. 10–18.
- Navarro P., Festuccia N., Colby D., Gagliardi A., Mullin N.P., Zhang W., Karwacki-Neisius V., Osorno R., Kelly D., Robertson M., Chambers I. OCT4/SOX2-independent *Nanog* autorepression modulates heterogeneous *Nanog* gene expression in mouse ES cells. *EMBO*. J. 2012. V. 31. P. 4547–4562.
- Fidalgo M., Faiola F., Pereira C.F., Ding J., Saunders A., Gingold J., Schaniel C., Lemischka I.R., Silva J.C., Wang J. Zfp281 mediates *Nanog* autorepression through recruitment of the NuRD complex and inhibits somatic cell reprogramming. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. P. 16202–16207.
- 31. Foka P., Singh N.N., Salter R.C., Ramji D.P. The tumour necrosis factor-alphamediated suppression of the CCAAT/enhancer binding protein-alpha gene transcription

in hepatocytes involves inhibition of autoregulation. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009. V. 41. P. 1189–1197.

- 32. Kageyama R., Niwa Y., Isomura A., González A., Harima Y. Oscillatory gene expression and somitogenesis. *Wiley. Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2012. V. 1. P. 629–641. doi: <u>10.1002/wdev.46</u>.
- 33. Holley S.A., Jülich D., Rauch G.J., Geisler R., Nüsslein-Volhard C. Her1 and the notch pathway function within the oscillator mechanism that regulates zebrafish somitogenesis. *Development*. 2002. V. 129. P. 1175–1183.
- Bessho Y., Hirata H., Masamizu Y., Kageyama R. Periodic repression by the bHLH factor Hes7 is an essential mechanism for the somite segmentation clock. *Genes. Dev.* 2003. V. 17. P. 1451–1456.
- 35. Dale J.K., Maroto M. A *Hes*1-based oscillator in cultured cells and its potential implications for the segmentation clock. *Bioessays*. 2003. V. 25. P. 200–203.
- Hirata H., Bessho Y., Kokubu H., Masamizu Y., Yamada S., Lewis J., Kageyama R. Instability of Hes7 protein is crucial for the somite segmentation clock. *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 750–754.
- 37. Mara A., Holley S.A. Oscillators and the emergence of tissue organization during zebrafish somitogenesis. *Trends. Cell. Biol.* 2007. V. 17. P. 593–599.
- Harima Y., Kageyama R. Oscillatory links of Fgf signaling and *Hes7* in the segmentation clock. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2013. V. 23. P. 484–490. doi: 10.1016/j.gde.2013.02.005.
- 39. Takashima Y., Ohtsuka T., Gonzalez A., Miyachi H., Kageyama R. Intronic delay is essential for oscillatory expression in the segmentation clock. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA. 2011. V. 108. P. 3300–3305.
- 40. Harima Y., Takashima Y., Ueda Y., Ohtsuka T., Kageyama R. Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the *Hes*7 gene. *Cell. Rep.* 2012. V. 3. P. 1–7.
- 41. Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Trifonova E.A., Likhoshvai V.A. Dynamic landscape of the local translation at activated synapses. *Mol. Psychiatry*. 2018. V. 23. P. 107–114. doi: <u>10.1038/mp.2017.245</u>
- 42. Likhoshvai V., Ratushny A. Generalized Hill function method for modeling molecular processes. J. Bioinform. Comput. Biol. 2007. V. 5. P. 521–531.
- Pougnet J.T., Toulme E., Martinez A., Choquet D., Hosy E., Boué-Grabot E. ATP P2X receptors downregulate AMPA receptor trafficking and postsynaptic efficacy in hippocampal neurons. *Neuron*. 2014. V. 83. P. 417–430. doi: 10.1016/j.neuron.2014.06.005.
- 44. Narayanan U., Nalavadi V., Nakamoto M., Pallas D.C., Ceman S., Bassell G.J., Warren S.T. FMRP phosphorylation reveals an immediate-early signaling pathway triggered by group I mGluR and mediated by PP2A. *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 14349–14357. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2969-07.2007.
- 45. Narayanan U., Nalavadi V., Nakamoto M., Thomas G., Ceman S., Bassell G.J., Warren S.T. S6K1 phosphorylates and regulates fragile X mental retardation protein (FMRP) with the neuronal protein synthesis-dependent mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling cascade. J. Biol. Chem. 2008. V. 283. P. 18478–18482. doi: 10.1074/jbc.C800055200.
- Chen E., Sharma M.R., Shi X., Agrawal R.K., Joseph S. Fragile X mental retardation protein regulates translation by binding directly to the ribosome. *Mol. Cell*. 2014. V. 54. P. 407–417. doi: <u>10.1016/j.molcel.2014.03.023</u>.
- Sharma K., Fong D.K., Craig A.M. Postsynaptic protein mobility in dendritic spines: long-term regulation by synaptic NMDA receptor activation. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006. V. 31. P. 702–712. doi: <u>10.1016/j.mcn.2006.01.010</u>.

- 48. Okabe S. Molecular anatomy of the postsynaptic density. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007. V. 34. P. 503–518. doi: <u>10.1016/j.mcn.2007.01.006</u>.
- 49. Darnell J.C., Van Driesche S.J., Zhang C., Hung, K.Y., Mele A., Fraser C.E., Stone E.F., Chen C., Fak J.J., Chi S.W. et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell*. 2011. V. 146. P. 247–261.
- Napoli I., Mercaldo V., Boyl P.P., Eleuteri B., Zalfa F., De Rubeis S., Di Marino D., Mohr E., Massimi M., Falconi M. et al. The fragile X syndrome protein represses activity-dependent translation through CYFIP1, a new 4E-BP. *Cell*. 2008. V. 134. P. 1042–1054. doi: <u>10.1016/j.cell.2008.07.031</u>.
- 51. Pandey S., Mahato P.K., Bhattacharyya S. Metabotropic glutamate receptor 1 recycles to the cell surface in protein phosphatase 2A-dependent manner in non-neuronal and neuronal cell lines. *J. Neurochem.* 2014. V. 131. P. 602–614. doi: <u>10.1111/jnc.12930</u>.
- Majumder P., Chu J.F., Chatterjee B., Swamy K.B., Shen C.J. Co-regulation of mRNA translation by TDP-43 and Fragile X Syndrome protein FMRP. *Acta. Neuropathol.* 2016. V. 132. P. 721–738. doi: <u>10.1007/s00401-016-1603-8</u>.
- Bartley C.M., O'Keefe R.A., Blice-Baum A., Mihailescu M.R., Gong X., Miyares L., Karaca E., Bordey A. Mammalian FMRP S499 is phosphorylated by CK2 and promotes secondary phosphorylation of FMRP. *eNeuro*. 2016. V. 3. doi: <u>10.1523/ENEURO.0092-</u><u>16.2016</u>.
- Ceman S., O'Donnell W.T., Reed M., Patton S., Pohl J., Warren S.T. Phosphorylation influences the translation state of FMRP-associated polyribosomes. *Hum. Mol. Genet.* 2003. V. 12. P. 3295–3305.
- 55. Лихошвай В.А., Когай В.В., Фадеев С.И., Хлебодарова Т.М. О связи свойств одномерных отображений управляющих функций с хаосом в уравнениях специального вида с запаздывающим аргументом. *Матем. биол. биоинформ.* 2017. Т. 12. № 2. С. 385–397. doi: 10.17537/2017.12.385.
- 56. Pramparo T., Pierce K., Lombardo M.V., Carter Barnes C., Marinero S., Ahrens-Barbeau C., Murray S.S., Lopez L., Xu R., Courchesne E. Prediction of autism by translation and immune/inflammation coexpressed genes in toddlers from pediatric community practice. *JAMA*. *Psychiatry*. 2015. V. 72. P. 386–394.
- 57. Onore C., Yang H., Van de Water J., Ashwood P. Dynamic Akt/mTOR signaling in children with autism spectrum disorder. *Front. Pediatr.* 2017. V. 5. Article No. 43. doi: 10.3389/fped.2017.00043.

Рукопись поступила в редакцию 28.10.2019, переработанный вариант поступил 29.11.2019. Дата опубликования 03.12.2019.