

pismavavilov.ru

DOI 10.18699/Letters2020-6-21

Обзор

# О решенных и нерешенных проблемах биологии в исследованиях В.А. Лихошвая

Т.М. Хлебодарова ⊠

Аннотация: В обзоре представлена история исследований ряда проблем эволюционной и клеточной биологии, выполненных В.А. Лихошваем – математиком, посвятившим жизнь анализу закономерностей биологических процессов методами математического моделирования. Всеми своими исследованиями В.А. Лихошвай старался показать и доказать, что метод математического моделирования в биологии в умелых руках не менее эффективен, чем в физике, и с его помощью можно открывать законы функционирования живых систем, особенно в тех областях биологии, в которых трудно или невозможно поставить эксперимент. К таковым он относил эволюционную биологию. В первой части обзора рассмотрены работы В.А. Лихошвая, связанные с анализом механизмов возникновения фенотипической множественности и их роли в эволюции живых организмов, а также механизмов, лежащих в основе феномена прерывистой эволюции. Результатом этих исследований стали оригинальные гипотезы о происхождении клеток-персистеров и роли полового размножения в возникновении сложной динамики в развитии биоты на Земле. Во второй части обзора рассмотрен больший цикл исследований, выполненный В.А. Лихошваем с коллегами, посвященный анализу механизмов возникновения хаоса в генных сетях. В работах показано, что хаотическим потенциалом обладают все молекулярно-генетические системы, которые контролируются по механизму обратной связи. Одной из них является система локальной трансляции в активированном синапсе, изучение которой позволило представить совершенно новый взгляд на причину возникновения синаптопатологий и связанных с ними аутистических расстройств.

**Ключевые слова:** динамические системы; сложная динамика; хаос и гиперхаос; локальная трансляция; фенотипическая множественность; нейтрально-сопряженная коэволюция; прерывистая эволюция; математическое моделирование.

**Благодарности:** Работа выполнена в рамках программы фундаментальных исследований Сибирского отделения Российской академии наук, проект № 0324-2019-0040-C-01.

**Для цитирования:** Хлебодарова Т.М. О решенных и нерешенных проблемах биологии в исследованиях В.А. Лихошвая. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21

Review

# On solved and unresolved biology problems in research of V.A. Likhoshvai

T.M. Khlebodarova ⊠

**Abstract:** The review is devoted to the history of research related to the solution of a number of problems of evolutionary and cellular biology, presented in the works of V.A. Likhoshvai, a mathematician who devoted his life to the analysis of the laws of biological processes by methods of mathematical modeling. With all his research he tried to show and prove that the method of mathematical modeling in biology (in skilled hands) is no less effective than in physics, and is able to open the laws of functioning of living systems, especially in those areas of biology where it is difficult or impossible to set up an experiment. He referred to evolutionary biology as such. In the first part of the review, V.A. Likhoshvai's works related to the analysis of the mechanisms of phenotypic plurality and their role in the evolution of living organisms, as well as the mechanisms underlying the phenomenon of discontinuous evolution, were considered. These studies have resulted in original hypotheses about the origin of persister cells and about the role of sexual reproduction in the emergence of complex dynamics in the development of biota on Earth. In the second part of the review, we consider a series of V.A. Likhoshai and his colleagues' studies devoted to the analysis of mechanisms of chaos origin in gene networks. They showed that all molecular genetic systems, which are controlled by the feedback mechanism, have chaotic potential. One of them is the system of local translation in activated synapse, the analysis of which allowed us to present a completely new view on the cause of synaptopathologies and related autism disorders.

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия Курчатовский геномный центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia Kurchatov Genomic Center of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Отратова Т.М., 2020

**Key words:** dynamic systems; complex dynamics; chaos and hyperhaos; local translation; phenotypic plurality; neutrally coupled coevolution; punctuated evolution; mathematical modeling.

For citation: Khlebodarova T.M. On solved and unresolved biology problems in research of V.A. Likhoshvai. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):168-178. DOI 10.18699/Letters2020-6-21 (in Russian)

Памяти В.А. Лихошвая (29.06.1954 – 10.02.2019)

У Виталия Александровича Лихошвая было два любимых афоризма: высказывание Иммануила Канта «В каждой естественной науке заключено столько истины, сколько в ней есть математики» и выражение, которое приписывается немецкому физику Кирхгофу, – «Нет ничего практичнее хорошей теории». Этими изречениями он всегда начинал или заканчивал свои доклады.

Виталий Александрович был абсолютно убежден, что пройдет совсем немного времени и математика в биологии станет таким же мощным инструментом познания законов функционирования живых систем, каковым она является в физике, и разработка математической теории биологических процессов будет предшествовать постановке эксперимента. То есть эксперимент станет более целенаправленным и осознанным. Более того, Виталий Александрович считал, что в тех биологических науках, в которых трудно или практически невозможно поставить эксперимент, метод математического моделирования — основной инструмент познания закономерностей функционирования биологических процессов. К таковым он в частности относил эволюционную биологию.

К решению каждого вопроса В.А. Лихошвай подходил с точки зрения того, что живые системы на всех уровнях организации являются системами динамическими, открытыми и нелинейными и метод математического моделирования потенциально способен открывать законы их функционирования. Виталий Александрович считал, что чем глобальнее система, тем фундаментальнее и одновременно проще по сути, но не по содержанию должны быть законы, определяющие ее функционирование.

В последние 10 лет я бы выделила всего два направления в работах Виталия Александровича: исследование роли сложной динамики и хаоса в функционировании генных сетей и изучение закономерностей функционирования и эволюции живых систем, причем второе в последние 3–4 года стало основным. В его ближайших планах была разработка двух теорий: динамической теории происхождения сложности у одноклеточных организмов и математической теории прерывистой эволюции глобальных экосистем.

#### Математические модели эволюции

## Происхождение сложности в эволюции одноклеточных организмов

Эта тема возникла в наших исследованиях на стыке двух направлений. Первое было связано с желанием Виталия Александровича использовать накопленный в отделе системной биологии материал по моделированию метаболи-

ческих и молекулярно-генетических процессов у бактерий (более 300 моделей) для создания «электронной клетки». Модели были разработаны коллективом отдела при выполнении проекта с японской фирмой «Аджиномото» в 2004—2006 годах под руководством В.А. Лихошвая (рис. 1) и не могли быть использованы (согласно договору) в течение двух последующих лет.

Для активизации этого направления работ в 2010 году Виталий Александрович начал разрабатывать модель клеточного цикла бактерий и пригласил меня участвовать в ее создании в качестве биолога-эксперта. Постепенно сложился коллектив, заинтересованный в создании «электронной клетки» (Акбердин и др., 2013). Однако со временем это направление угасло, и не исключено, что это было связано в том числе со сменой интересов самого В.А. Лихошвая.

Второе направление было связано с моим настойчивым желанием найти прототип биологического процесса для модели простейшей саморазвивающейся системы, разработанной Виталием Александровичем ранее (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004). Дело в том, что результат, полученный на этой модели, был настолько необычным для меня как генетика, что не обратить на него внимание было невозможно. Я узнала об этой модели достаточно поздно, из докторской диссертации Виталия Александровича (Лихошвай, 2008). Если коротко, то из модели следовало, что перенос информации в процессе эволюции потенциально может протекать в направлении от фенотипа к генотипу, то есть вначале возникает новый фенотипический признак, а затем при определенных условиях он закрепляется на генетическом уровне (Лихошвай, 2008). Однако Виталий Александрович отказался от продолжения этой работы без привязки модели к конкретному биологическому процессу.

Во время создания модели клеточного цикла бактерий и анализа динамики ее функционирования возникли вопросы, связанные с проблемой согласования основных клеточных процессов - роста и репликации в клеточном цикле прокариот, которая, как оказалось, была поставлена еще в 1960-х годах и к тому времени не имела решения (см. обзор: Хлебодарова, Лихошвай, 2014). Анализ динамических свойств разработанной модели позволил выделить два типа роста клетки – экспоненциальный и линейный – и доказать, что законы экспоненциального типа, в сравнении с линейным, порождают проблему неограниченного роста. Показано, что законы роста размера бактерий относятся исключительно к линейному типу, независимо от природы молекулярных механизмов, которыми они осуществляются, и что данное свойство является следствием универсального генетического принципа хранения и передачи информации,



Виталий Александрович Лихошвай, 25 мая 2018

присущего всем живым организмам. Отмечено, что для клеток, в которых репликация не влияет на длительность клеточного цикла, характерна проблема неограниченного роста числа геномов (Лихошвай, Хлебодарова, 2013, 2015; Likhoshvai, Khlebodarova, 2014). Однако этот аспект остался до конца неисследованным.

Дело в том, что все это время я не забывала о модели простейшей саморазвивающейся системы и, обнаружив феномен бактериальной персистенции — ненаследуемой толерантности части клеточной популяции бактерий к антибиотикам, наличие которого было доказано только в 2004 году (Balaban et al., 2004; Keren et al., 2004), поняла, что этот феномен может быть отражением явления, наблюдаемого в модели (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004; Лихошвай, 2008).

Явление бактериальной персистенции считается причиной хронического течения многих инфекционных заболеваний, и его суть состоит в том, что чувствительная к антибиотику популяция бактериальных клеток практически всегда, даже после длительной обработки антибиотиком, содержит с небольшой частотой (10-3-10-6) клетки, толерантные к нему, которые способны восстановить клеточную популяцию после прекращения воздействия. Однако это свойство толерантности своим потомкам они не передают. Воссозданная популяция клеток бактерий также чувствительна к воздействию антибиотика, как и исходная. В настоящее время механизмы возникновения персистентных

клеток связывают с приобретением клетками различных стресс-индуцируемых молекулярных триггеров, включая токсин-антитоксиновые (Dörr et al., 2010; Tripathi et al., 2014; Schumacher et al., 2015). Однако этот механизм не позволяет объяснить свойство неистребимости персистентных клеток и их возникновение в нестрессовых условиях (см. обзор: Хлебодарова, Лихошвай, 2019).

Этот феномен заинтересовал Виталия Александровича, и мы начали исследования по выявлению механизмов возникновения фенотипической множественности у бактерий на разработанной к тому времени модели клеточного цикла бактерий (Лихошвай, Хлебодарова, 2016а), а затем математически строгого их доказательства на более простом варианте модели (Лихошвай, Хлебодарова, 2018; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018).

Так, впервые было теоретически доказано, что в основе феномена персистенции может лежать явление бистабильности, возникающее благодаря универсальным нелинейным свойствам сопряженной системы транскрипции-трансляции, под управлением которой протекают все клеточные процессы. Показано, что фенотипическая множественность возникает в простейшей детерминированной самовоспроизводящейся системе при равномерной передаче структурных компонентов дочерним клеткам в процессе деления и в отсутствие каких-либо специальных механизмов контроля молекулярно-генетических процессов, ферментативных ре-



**Рис. 1.** Финал проекта «Аджиномото», 2006. 1-й ряд (слева направо): А.В. Ратушный, В.А. Лихошвай, Т.М. Хлебодарова, Е.А. Ананько, Е.Л. Мищенко, Е.А. Недосекина-Ощепкова; 2-й ряд: О.Г. Смирнова, Н.Л. Подколодный, Н.Н. Подколодная, И.В. Лохова, О.А. Подколодная, Е.В. Игнатьева; 3-й ряд: И.Р. Акбердин, К.Д. Безматерных, Ф.В. Казанцев

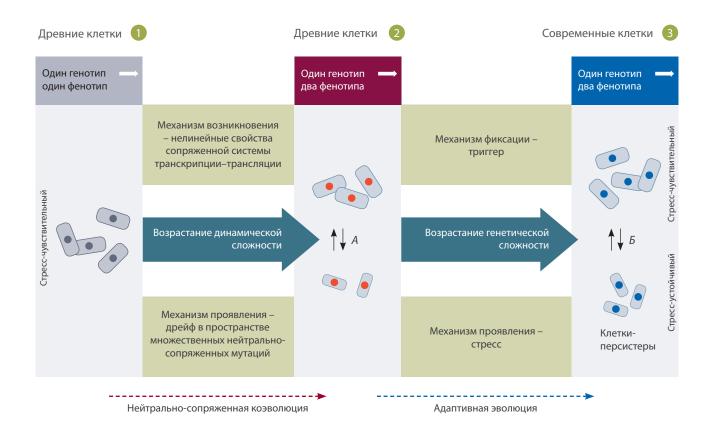
акций и влияния стохастичности молекулярных процессов (Лихошвай, Хлебодарова, 2016а; Хлебодарова, Лихошвай, 2016).

Была высказана гипотеза, согласно которой феномен бактериальной персистенции современных клеток является результатом генетического закрепления фенотипической множественности, возникшей у примитивных клеток в процессе нейтрально-сопряженной коэволюции - генетического дрейфа множественных нейтрально-сопряженных мутаций. Это предположение позволяет объяснить свойства клеток-персистеров, а также их происхождение и неистребимость. Предложен эволюционный сценарий происхождения клеток, обладающих персистентным фенотипом, который существенно опирается на уникальное свойство нейтрально-сопряженной коэволюции проявлять имманентно присущую клеткам способность к бистабильности, обусловленную автокаталитическими свойствами сопряженной системы транскрипции-трансляции (рис. 2). Высказано предположение, что это же уникальное свойство нейтрально-сопряженной коэволюции в прошлом могло

выступить реальным механизмом возникновения не только клеток-персистеров, но и других стресс-устойчивых клеточных форм, и что именно этот тип нейтральной коэволюции мог создать и развести пути эволюции мезо- и экстремофилов как у бактерий, так и архей (Лихошвай, Хлебодарова, 2018; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018).

Виталий Александрович считал, что нет принципиальных запретов на то, чтобы нейтрально-сопряженная коэволюция в определенные периоды прошлого выступила в качестве дизайнера и драйвера усложнения живых систем по сценарию: возрастание динамической сложности поведения популяции живых организмов — включение динамической сложности в норму реакции путем формирования специализированных генетических программ — возрастание сложности строения организма (Лихошвай, Хлебодарова, 2018).

Этот уникальный потенциал нейтрально-сопряженной коэволюции показывает направление поиска решения вопроса эволюционного усложнения строения живых систем – одной из самых актуальных и сложных проблем теории



**Рис. 2.** Сценарий возникновения клеток-персистеров в результате нейтрально-сопряженной коэволюции и благодаря нелинейным свойствам системы транскрипции–трансляции

Из популяции древних клеток, состоящей из клеток, способных осуществлять цикл развития только одним способом (1), возникает популяция древних клеток, в которой наряду с клетками первого типа появляются особи качественно нового типа (2) – клетки, способные осуществлять цикл развития несколькими альтернативными способами (фенотипами). Популяция современных клеток (3) возникает из клеток древней популяции (2) в результате формирования на генетическом уровне регуляторных контуров триггерного типа, которые включают оба фенотипа в норму реакции. Переход А происходит благодаря флуктуациям концентраций внутриклеточных компонентов во время деления клетки, переход Б – при стрессе. Чувствительные клетки и клетки-персистеры являются генетически идентичными особями, осуществляющими клеточный цикл альтернативными способами (Лихошвай, Хлебодарова, 2018; Khlebodarova, Likhoshvai, 2018)

эволюции, которая не только не решена до сих пор, но и, по мнению Е.В. Кунина (Koonin, 2012), для решения которой пока даже не предложено подходов.

В наших ближайших планах было продолжение исследований возникновения сложности в эволюции простейших. Предварительные расчеты были обнадеживающими и свидетельствовали о том, что потенциал нейтрально-сопряженной коэволюции намного выше, чем мы показали на примере персистентных клеток, и возможно возникновение на одном генотипе как минимум четырех контрастных клеточных типов, отличающихся и уровнем метаболизма, и размерами. Один из клеточных типов, который возникал при существенном недостатке питательных ресурсов, обладал большими размерами и низкой скоростью деления. Мы назвали такие «клетки» (кавычками подчеркиваем, что речь идет о моделируемой, а не природной клетке) тучными. «Клетки» с таким фенотипом не являются уникальными среди существующих одноклеточных организмов. Я твердо

убеждена, что феномен бистабильности, который возникает благодаря универсальным нелинейным свойствам сопряженной системы транскрипции-трансляции, – реальный механизм увеличения сложности клеточных форм с последующим закреплением ее на генетическом уровне в результате нейтрально-сопряженной коэволюции. И заслуга В.А. Лихошвая в том, что он доказал наличие такой возможности математически строго (Khlebodarova, Likhoshvai, 2018).

## Феномен прерывистости и неравномерности эволюционного процесса на Земле

Тема прерывистой эволюции возникла в наших работах, вернее, была инициирована результатами исследования механизмов возникновения персистентных клеток и понимания роли феномена бистабильности в эволюции сложности клеточных форм. Дело в том, что еще при моделировании эволюции простейшей саморазвивающейся живой системы Виталий Александрович высказал идею о

том, что явление бистабильности может лежать в основе феномена прерывистой эволюции (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004).

Теория прерывистой эволюции, сформулированная S.J. Gould и N. Eldredge (Gould, Eldredge, 1993; Eldredge, Gould, 1997), не относится к числу строгих. Идея базируется на обобщениях ряда фактов, давно подмеченных палеонтологами, которые свидетельствуют о том, что в эволюции видов длительные периоды стабильности, когда основные черты видов сохраняются неизменными, чередуются с короткими интервалами быстрых качественных перемен, которые характеризуются внезапным исчезновением старых видов и появлением новых. Феномен прерывистости эволюции тесно связан с вопросом неравномерности темпов эволюции (Voje, 2016). До недавнего времени этот ключевой вопрос эволюционной теории был одним из самых острых. В настоящее время можно считать доказанным, что скачкообразность эволюции на палеонтологическом уровне имеет свое отражение и на молекулярном (Pagel et al., 2006; Wolf et al., 2006; Palmer et al., 2012).

Мы предположили, что внезапные исчезновения многих видов в разные периоды истории Земли и замена их на новые, известные как глобальные вымирания, наблюдаемые в палеонтологической летописи Земли последние 500–600 млн лет, являются отражением феномена прерывистой эволюции на планетарном уровне. Причинами их возникновения считаются абиогенные факторы, однако они не объясняют такие особенности эволюционного процесса, как периодическая прерывистость и неравномерность темпов эволюции живых организмов. Это позволяет предположить существование более глубоких, глобальных, внутренних причин наблюдаемых явлений.

В.А. Лихошвай разработал серию простейших логистических моделей развития биоты, в которых воспроизводство и смертность организмов в популяции зависели от ее плотности. Их анализ показал, что живые системы с различными способами размножения реализуют разные эволюционные законы саморазвития: «бесполые» экосистемы демонстрировали стазис, а «половые» - эволюционировали циклически (Лихошвай, Хлебодарова, 20166; Лихошвай и др., 20176). Оказалось, что если в популяции идет отбор в направлении повышения приспособленности ее особей к условиям существования, то на определенном этапе эволюции живой системы (возникновение полового размножения) он может выступать в качестве фактора, дестабилизирующего систему. В этом исследовании следует отдать должное доктору физико-математических наук Станиславу Ивановичу Фадееву – специалисту в области вычислительной математики. Он провел анализ фазовых портретов решений модели эволюции популяций с различными функционалами приспособленности и разными типами размножения - половым и бесполым (Лихошвай и др., 20176) – и подтвердил данные, полученные ранее (Лихошвай, Хлебодарова, 2016б).

Дальнейший анализ показал, что такие детали прерывистой эволюции, наблюдаемые в палеонтологической летописи, как катастрофы вымирания, фазы быстрого роста и стазиса биоразнообразия, понимания причин возникно-

вения которой нет до сих пор (Voje, 2016; Voje et al., 2018), являются отражением возникновения в саморазвивающейся системе, каковой является биота Земли, бистабильности: двух устойчивых состояний, каждое из которых можно интерпретировать как древо жизни, одно из которых проявлено, а другое нет. Причем если вектор эволюции направлен в сторону улучшения приспособленности особей популяции к условиям обитания, то в какой-то момент времени происходит потеря устойчивости проявленного состояния и система скачком переходит в новое устойчивое состояние, которое до этого существовало, но было непроявленным. Результат такого перехода можно интерпретировать как внезапное исчезновение старых видов и взрывообразное появление новых, то есть смену одного древа жизни другим (Хлебодарова, Лихошвай, 2020). Для динамической нелинейной системы с математической точки зрения в этом нет ничего необычного.

Так в приложении к глобальным экосистемам идея Виталия Александровича о существовании у саморазвивающейся живой системы латентного фенотипа – внутреннего ресурса ее эволюционного развития (Likhoshvai, Matushkin, 2000, 2004) – трансформировалась в гипотезу двух древ жизни (Хлебодарова, Лихошвай, 2020).

#### О хаосе в генных сетях

В 2010 году, когда я начала работать с В.А. Лихошваем, тема хаотических генных сетей уже была в области его интересов, позиционировалась как один из разделов теории генных сетей, но исследовалась им скорее с точки зрения математика, нежели биолога (Лихошвай и др., 2008). Расписывая мне возможности метода математического моделирования в исследовании молекулярно-генетических систем, Виталий Александрович с большим энтузиазмом демонстрировал структуры странных аттракторов, картины которых висели над его столом, рассказывал об «узких» аттракторах и их фрактальности, показывал, как будет выглядеть лента Мебиуса в четырехмерном пространстве. Не знаю, насколько это было правдоподобно, но его легкость восприятия многомерности поражала.

Хаотическим потенциалом обладают все молекулярно-генетические системы, которые контролируются по механизму обратной связи. К 2010 году Виталий Александрович уже разработал методы построения хаотических нелинейных систем дифференциальных уравнений, моделирующих генные сети произвольной структуры, размерности и с различными типами симметрии. Эти методы были основаны на функциях, генерирующих дискретные хаотические отображения, такие как функция Макки – Гласса, логистическая, треугольная, отображение Эно. Суть метода состояла в следующем: сначала на основе этих функций строятся хаотические уравнения с запаздывающими аргументами, затем они преобразуются в хаотические системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Далее метод распространяется на многомерные дискретные отображения и из них конструируются хаотические многомерные системы дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами и без таковых, имеющих различные типы симметрий и свободные от них.

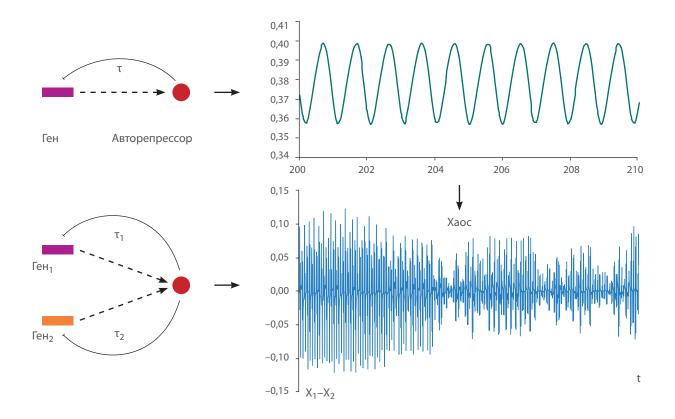


Рис. 3. Возможность возникновения хаотической динамики в простейшей генетической системе, контролирующей синтез авторепрессора

Хаос может возникнуть в диплоидных организмах у гетерозигот при условии, что времена запаздывания регуляторного ответа для аллельных вариантов гена, кодирующего авторепрессор, различаются (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013)

С использованием этих методов показано, что можно снижать размерность систем обыкновенных дифференциальных уравнений, моделирующих генные сети, вплоть до минимальной, равной трем, сохраняя в них хаотическую динамику. Механизмом, позволяющим снижать размерность систем, является увеличение модальности функций, описывающих регуляцию эффективности экспрессии генов (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013).

В трехмерных хаотических циклических системах В.А. Лихошвай выявил симметричные и ассиметричные аттракторы с «узким» хаосом, которые имеют Мебиусо-подобное строение, возникают в результате бифуркаций удвоения циклов и имеют фрактальное строение, а в трехмерном пространстве выглядят как деформированные кольца с контрастными параметрами длины, ширины и толщины (пропорции составляют примерно 1:10-3:10-5) (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013). И что особенно важно, при исследовании этих систем были выявлены два мотива, наличие которых позволяет строить хаотические искусственные генные сети любой размерности независимо от типов симметрии, - это запаздывание входного сигнала и присутствие в структурно-функциональной организации сети регуляторных петель, действующих по принципу обратной связи (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013).

Именно эти два мотива оказались основными, на которые я ориентировалась при поиске биологических систем

с хаотическим потенциалом. Здесь необходимо отметить, что ранее В.А. Лихошвай с коллегами показали, что многостадийные процессы синтеза ДНК, РНК и белков, лежащие в основе функционирования всех природных молекулярно-генетических систем, можно моделировать уравнениями с запаздыванием (Лихошвай и др., 2004, 2008, 2010). Это направление исследований до сих пор находится в области интересов его коллеги – математика Г.В. Демиденко (2020). Тот факт, что запаздывание регуляторного сигнала является естественной составляющей молекулярно-генетических систем и отражением определенной длительности процессов передачи информации от гена к белку и обратно, означает, что все молекулярно-генетические системы, которые контролируются по механизму обратной связи, должны обладать хаотическим потенциалом.

Наверное, в то же время Виталий Александрович разработал эмпирический критерий, который позволял не прибегая к вычислениям определять наличие хаотического потенциала у определенного класса уравнений с запаздыванием и оценивать параметрическую область реализации хаотической динамики. Критерий был основан на теореме Шарковского, согласно которой если у одномерного отображения существуют циклы длины три, то существует и хаос. В.А. Лихошвай успешно использовал его при анализе всех исследуемых нами генетических систем, но опубликовал только в последние годы (Лихошвай и др., 2017а). В этих исследованиях впервые показано, что простейшие генетические системы, состоящие из одного гена и контролирующие собственную экспрессию по механизму негативной обратной связи, уже несут в себе хаотический потенциал. Пример проявления хаотического потенциала в такой системе в процессе полового размножения показан на рис. 3 (Лихошвай и др., 2008; Likhoshvai et al., 2013).

Аналогичная возможность продемонстрирована на примере транскрипционного фактора SRF, контролирующего экспрессию собственного гена по механизму обратной связи изоформами белка, синтезируемыми в результате альтернативного сплайсинга и обладающими противоположными регуляторными свойствами – активаторными и репрессорными (Likhoshvai et al., 2015). В этой работе подробно исследованы условия возникновения хаоса и показано, что если синтезируемые изоформы белка контролируют экспрессию собственного гена через разные сайты и независимо друг от друга, то для возникновения хаотической динамики достаточно, чтобы регуляторные белки имели димерную структуру. Если белки-регуляторы действуют через один сайт, то хаотическая динамика в системе возникает только в том случае, если изоформа белка-репрессора обладает более высоким уровнем мультимерности - тетрамер и выше. При этом белок-активатор может быть димером. Также показано, что если изоформы транскрипционного фактора обладают только активирующей или ингибирующей активностью и невысокой мультимерностью (<4), то независимо от типа регуляции модель демонстрирует либо циклические траектории, либо стационары. Более того, на примере этой системы впервые продемонстрирована возможность реализации хаотической динамики по всем основным сценариям перехода к хаосу.

В настоящее время известно три классических сценария, которые обнаружены при исследовании турбулентности в гидродинамических задачах: через каскад удвоения периода, квазипериодические режимы и перемежаемость. Сценарий перехода к хаосу через бесконечную последовательность бифуркаций удвоения периода цикла описан М. Фейгенбаумом (Feigenbaum, 1979, 1980), который обнаружил ряд закономерностей, сопровождающих этот тип перехода. Сценарий перехода через разрушение тора после двукратного удвоения квазипериодического цикла исследован Д. Рюэлем и Ф. Такенсом (Ruelle, Takens, 1971). Вариант перехода к хаосу через перемежаемость описан И. Помо и П. Манневиллем (Pomeau, Manneville, 1980), которые указали несколько возможных ситуаций, при которых в диссипативной системе может возникнуть перемежаемость, и ввели в рассмотрение три типа перемежаемости -I, II и III. Таким образом, можно говорить о пяти сценариях перехода к хаосу, поскольку каждый из них имеет свою область перехода из устойчивого состояния в хаотическое и обладает характерными параметрическими особенностями. Оказалось, что все эти сценарии могут быть реализованы в генной сети регуляции экспрессии транскрипционного фактора SRF, причем возможность перехода к хаосу через перемежаемость II типа в биологических системах продемонстрирована впервые (Когай и др., 2015; Likhoshvai et al., 2015; Kogai et al., 2017). Этот цикл исследований в 2015 году

был признан одним из важнейших результатов Института математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук.

Не менее значимым был результат, полученный на модели биогенеза рибосом, описывающей автокаталитические процессы синтеза рибосом и ферментов, обеспечивающих их деградацию, демонстрирующий принципиальную возможность порождения хаоса в системах, являющихся основой существования клетки как таковой (Likhoshvai et al., 2016).

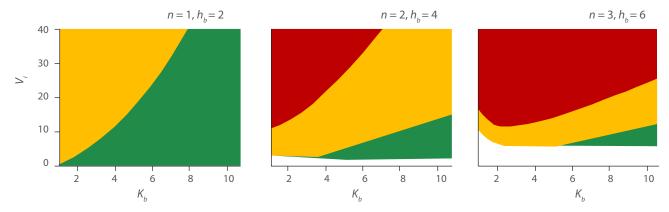
Определенный интерес представляет модель генетических систем, сочетающих негативную регуляцию факторов транскрипции на уровне их синтеза и деградации. Оказалось, что наличие такого контура приводит к формированию множественных ветвей хаотических решений, а также гиперхаоса при равных и достаточно низких значениях запаздывающего аргумента, что может быть реализовано не только в эукариотической, но и прокариотической клетке (Khlebodarova et al., 2017).

Так, впервые встал вопрос о механизмах преодоления клеткой нестабильности на молекулярно-генетическом уровне. И оказалось, что клетка эволюционно избегает закрепления таких регуляторных контуров (Khlebodarova et al., 2017). Необходимо добавить, что хотя теоретически возможность возникновения хаоса была предсказана и в других моделях, в частности генетической регуляции циркадной осцилляции PER- и TIM-белков у дрозофилы и белка FRQ у нейроспоры (см. обзор: Goldbeter et al., 2001), доказательств возможности возникновения хаоса на внутриклеточном уровне *in vivo* до сих пор не получено.

### Нестабильность локальной трансляции в синапсе и аутизм

Наиболее остро вопрос о механизмах преодоления нестабильности на внутриклеточном уровне встал при анализе модели локальной трансляции в активированном синапce (Khlebodarova et al., 2018, 2020). В этой модели процесс трансляции описан одним дифференциальным уравнением с двумя запаздывающими аргументами, и для данного конкретного вида уравнений Виталий Александрович разработал (вследствие отсутствия таковой) теорию устойчивости неотрицательных стационаров в зависимости от значений запаздывания, которая позволяет полностью охарактеризовать стационары уравнения для любых конкретных значений параметров модели (Лихошвай, Хлебодарова, 2019). Анализ условий существования неотрицательных стационаров показал (рис. 4), что область безусловной устойчивости (зеленое поле) максимального положительного стационара модели локальной трансляции в активированном синапсе уменьшается, а зона хаотической динамики (красное поле) увеличивается с ростом значений параметров, описывающих сложность и нелинейность функционирования FMRPзависимого механизма регуляции локальной трансляции в активном синапсе, а также с возрастанием эффективности трансляции (Khlebodarova et al., 2018; Лихошвай, Хлебодарова, 2019). Сомневаться в сложности этих механизмов не приходится.

Так, впервые продемонстрирована принципиальная возможность возникновения хаоса в системе локальной транс-



**Рис. 4.** Нестабильность локальной трансляции в активном синапсе зависит от ее скорости (V), эффективности (K<sub>b</sub>), сложности (n) и нелинейности (h<sub>c</sub>) механизма ее регуляции

Белое поле – значения параметров, при которых у модели отсутствуют положительные стационары; зеленое поле – стационары являются устойчивыми при любых значениях запаздывающих аргументов  $\tau_1 \ge \tau_2 \ge 0$ ; желтое поле – стационары теряют устойчивость при некоторых значениях  $\tau_1 \ge \tau_2 \ge 0$ ; красное поле – положительные стационары устойчивы только при  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  (Лихошвай, Хлебодарова, 2019)

ляции в активированном синапсе, причем в физиологической области ее функционирования, и высказана гипотеза, что в основе известных фактов аутистических расстройств, связанных с повышенной активностью аппарата трансляции в синапсе (Pramparo et al., 2015; Onore et al., 2017), 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 (Хлебодарова и др., 2018; Khlebodarova et al., 2018; Лихошвай, Хлебодарова, 2019).

Таким образом, в этих работах представлен совершенно новый взгляд на причины некоторых нейропсихических расстройств, которые могут быть связаны с динамическими особенностями функционирования системы локальной трансляции. Это также очень важный результат с точки зрения механизмов формирования пластичности синапса и долговременной памяти, для которых постулируется стабильность протеома (Cajigas et al., 2010; Louros, Osterweil, 2016).

Высокий хаотический потенциал системы локальной трансляции в синапсе является отражением внутренней нестабильности системы трансляции в целом (Likhoshvai et al., 2016) и особенностей регуляции синтеза белков de novo в постсинаптическом пространстве активированного синапса (Хлебодарова и др., 2018; Khlebodarova et al., 2018; Лихошвай, Хлебодарова, 2019), поэтому вопрос о механизмах преодоления этой нестабильности вышел на первый план. Не исключено, что феномен был связан с излишней простотой модели и для проверки этого Виталий Александрович разработал более сложную математическую модель, в которой поддержание определенного пула активных рецепторов на постсинаптической мембране происходит не только за счет синтеза рецепторных белков de novo, но также вследствие восстановления их функции в процессе рециклизации. Анализ динамических свойств модели показал, что вклад рециклизации рецепторов в поддержание их пула на мембране действительно снижает хаотический потенциал системы локальной трансляции, то есть уменьшает параметрическую

область возникновения хаоса, однако характер режима синтеза рецепторных белков de novo в активированном синапсе в существенной степени определяется соотношением параметров активности трансляции и экспонирования de novo синтезированных рецепторов на постсинаптической мембране, а также механизмами регуляции этих процессов (Khlebodarova et al., 2020). В целом вопрос о стабильности протеома в активированном синапсе остался открытым, поскольку практически на всем пространстве изменения параметров трансляции устойчивые стационарные решения возникали намного реже, чем циклические (Khlebodarova et al., 2020). А это означает, что циклический характер функционирования системы локальной трансляции в активированном синапсе может быть ее нормальным динамическим состоянием.

Необходимо отметить, что в данном цикле исследований значительная часть вычислительных экспериментов выполнена нашим коллегой – математиком Владиславом Когаем, учеником Станислава Ивановича Фадеева. В ходе этих исследований ему пришлось использовать для вычислений ресурс Информационно-вычислительного центра НГУ и более мощного кластера в Центре данных ДВО РАН (Хабаровск). Мы подумывали уже о переходе на вычислительный кластер МГУ, однако судьба распорядилась иначе.

Исследования, в которых мне пришлось участвовать, – лишь небольшая часть тех проблем и вопросов, в решении которых Виталий Александрович играл определяющую роль. И так сложилось, что рассказать об этих исследованиях кроме меня уже некому. В начале этого года ушел из жизни и Станислав Иванович Фадеев (01.04.1936–18.01.2020), много лет сотрудничавший с Виталием Александровичем. В их послужном списке около 40 общих публикаций в российских и зарубежных журналах. Но остались ученики – математики, физики и биологи, воспринявшие его идеи и принципы, которыми должен руководствоваться математический биолог при изучении живых систем (см. статьи-воспоминания в этом номере: Клименко, 2020; Ратушный, 2020; Савина и др., 2020); друзья и коллеги, в том числе продол-

жающие теоретические исследования взаимосвязи структуры генных сетей и их динамических свойств (Golubyatnikov, Minushkina, 2020), которые до последних лет были в области интересов В.А. Лихошвая (Likhoshvai et al., 2020).

Мне всегда казалось, что в бегущих цифрах расчетов модели на экране монитора, от которых у меня только рябило в глазах и болела голова, Виталий Александрович видел картину процесса. Так обычно смотрят на бегущую воду или пламя костра, но он не просто наблюдал эту картину, он ее анализировал и очень быстро определял критические параметры, влияющие на процесс. Да, за колонками цифр он видел процесс, но видеть – не значит доказать. На доказательство иногда уходят годы. Судьба не дала ему такой возможности и остановила на полпути. Теории остались незавершенными.

### Список литературы / References

- Акбердин И.Р., Казанцев Ф.В., Ермак Т.В., Тимонов В.А., Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. «Электронная клетка»: проблемы и перспективы. *Матем. биол. биоинформ.* 2013;8(1):287-307. DOI 10.17537/2013.8.295.
  - [Akberdin I.R., Kazantsev F.V., Ermak T.V., Timonov V.S., Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. *In silico* cell: challenges and perspectives. *Math. Biol. Bioinf.* 2013;8(1):287-307. (in Russian)]
- Демиденко Г.В. О новом методе решения одной биологической задачи большой размерности. Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;6(4):185-187. DOI 10.18699/Letters2020-6-23. [Demidenko G.V. On a new method for solving one biological problem of large dimension. Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020;6(4):185-187.DOI 10.18699/Letters2020-6-23. (in Russian)]
- Клименко А.И. В.А. Лихошвай: учитель, ученый, собеседник. *Письма* в Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;6(4):199-200. DOI 10.18699/Letters2020-6-26.
  - [Klimenko A.I. V.A. Likhoshvai as an educator, a scientist, an interlocutor. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;6(4):199-200. DOI 10.18699/Letters2020-6-26. (in Russian)]
- Когай В.В., Хлебодарова Т.М., Фадеев С.И., Лихошвай В.А. Сложная динамика в системах альтернативного сплайсинга мРНК: математическая модель. Вычислительные технологии. 2015;20(1):38-52. [Kogai V.V., Khlebodarova T.M., Fadeev S.I., Likhoshvai V.A. Complex dynamics in alternative mRNA splicing: mathematical model. Computational Technologies. 2015;20(1):38-52. (in Russian)]
- Лихошвай В.А. Математическое моделирование и компьютерный анализ генных сетей. Диссертация на соискание доктора биологических наук. ИЦиГ СО РАН, 2008;1-364.
  - [Likhoshvay V.A. Mathematical modeling and computer analysis of gene networks. Dissertation for Doctor Science degree. Novosibirsk: ICG SB RAS. 2008;1-364. (in Russian)]
- Лихошвай В.А.,Голубятников В.П.,Демиденко Г.В., Евдокимов А.А., Матвеева И.И., Фадеев С.И. Теория генных сетей. В: Системная компьютерная биология. Ред.: Н.А. Колчанов, С.С. Гончаров, В.А. Лихошвай, В.А. Иванисенко. Новосибирск: СО РАН, 2008;397-480. [Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Demidenko G.V., Evdokimov A.A., Matveeva I.I., Fadeev S.I. Gene network theory. In: Systems Computational Biology. Eds: N.A. Kolchanov, S.S. Goncharov, V.A. Likhoshvai, V.A. Ivanisenko, Novosibirsk: SB RAS. 2008;397-480.
- 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.* 2017a;12(2):385-397. DOI 10.17537/2017.12.385.

(in Russian)]

[Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. On the correlation between properties of one-dimensional mappings of control functions and chaos in a special type delay differential equation. *Math. Biol. Bioinf.* 2017a;12(2):385-397. (in Russian)]

- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Демиденко Г.В., Матушкин Ю.Г. Моделирование многостадийного синтеза вещества без ветвления уравнением с запаздывающим аргументом. Сибирский журнал индустриальной математики. 2004;7(1):73-94.
  - [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Demidenko G.V., Matushkin J.G. Simulation of the equation with retarded argument nonbranching multistage synthesis. *J. Appl. Indust. Mathem.* 2004;7:73-94.]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И., Хлебодарова Т.М. Стазис и периодичность в эволюции глобальной экосистемы: минимальная логистическая модель. *Матем. биол. биоинформ.* 20176;12(1):120-136. DOI 10.17537/2017.12.120.
  - [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Stasis and periodicity in the evolution of a global ecosystem: the minimum logistic model. *Math. Biol. Bioinf.* 2017b;12(1):120-136. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Фадеев С.И. Штокало Д.Н. Об исследовании нелинейных моделей многостадийного синтеза вещества. Препринт № 246, Институт математики им. Соболева СО РАН. 2010;1-36. [Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Shtokalo D.N. On the investigation of nonlinear models of multi-stage synthesis of the substance. Preprint № 246, Novosibirsk, Sobolev Institute of Mathematics SB RAS. 2010;1-36. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Согласование темпов роста объема клетки и репликации ДНК: математическая модель. *Матем. биол. биоинформ.* 2013;8(1):66-92. DOI 10.17537/2013.8.66.
  - [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Coordination of cell growth and DNA replication: a mathematical model. *Math. Biol. Bioinf.* 2013;8(1):66-92. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. О типах законов роста бактерий. *Матем. биол. биоинф,* 2015;10(1):154–163.
  - [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. On the types of bacterial growth laws. *Math. Biol. Bioinf.* 2015;10(Suppl.):t20-t28. DOI 10.17537/2015.10.t201.
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Фенотипическая множественность клеточного цикла бактерий: математическая модель. *Матем. биол. биоинформ.* 2016a;11(1):91-113. DOI 10.17537/2016.11.
  - [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Phenotypic variability of bacterial cell cycle: mathematical model. *Math. Biol. Bioinf.* 2017;12(Suppl):t23-t44. DOI 10.17537/2017.12.t23]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Минимальная логистическая модель эволюции глобальной экосистемы. Доклады VI международной конференции «Математическая биология и биоинформатика», Пущино, 16-21 октября 2016, Пущино, 20166;6:116-117. [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. The minimum logistic model of a global ecosystem evolution. Proc. of the VI Intern. Conf "Mathematical Biology and Bioinformatics", Puschino, 16-21 October, 2016b;6:116-117. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Один генотип → два фенотипа: «нейтрально-сопряженная коэволюция» и происхождение персистентных клеток. В: Математическая биология и биоинформатика. Под ред. В.Д. Лахно. Т. 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018; 7:e67.1-e67.6 DOI 10.17537/icmbb18.5.
  - [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. One genotype two phenotypes: "neutrally coupled coevolution" and the origin of "persister cells". In: Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics. Ed. Lakhno V.D. Puschino: I MPB RAS. 2018;7:e67.1-e67.6. (in Russian)]
- Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. О стационарных решениях уравнения с запаздывающими аргументами: модель локальной трансляции в синапсе. *Матем. биол. биоинформ.* 2019;14(2):554-569. DOI 10.17537/2019.14.554.
  - [Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. On stationary solutions of delay differential equations: a model of local translation in synapses. *Math. Biol. Bioinf.* 2019:14(2):554-569. (in Russian)]
- Ратушный А.В. В память о Виталии Александровиче Лихошвае, научном наставнике и учителе. Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;6(4):179-184. DOI 10.18699/Letters2020-6-22. [Ratushny A.V. In memory of Vitaly A. Likhoshvai, scientific mentor and teacher. Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020;6(4):179-184.
- Савина М.С., Казанцев Ф.В., Безматерных К.Д., Штокало Д.Н., Миронова В.В., Акбердин И.Р. Памяти Виталия Александровича Ли-

DOI 10.18699/Letters2020-6-22. (in Russian)]

- хошвая: уроки, беседы и воспоминания. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25.
- [Savina M.S., Kazantsev F.V., Bezmaternykh K.D., Shtokalo D.N., Mironova V.V., Akberdin I.R. In memory of Vitaly A. Likhoshvai: lessons, conversations and memories. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):193-198. DOI 10.18699/Letters2020-6-25. (in Russian)]
- 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. Пущино: ИМПБ РАН, 2018;7:e68.1-e68.6. DOI 10.17537/ icmbb18.6.
  - [Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Likhoshvai V.A. On the chaotic potential of the local translation at activated synapses. In: Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics, Ed. Lakhno V.D. Puschino: IMPB RAS. 2018;7:e68.1-e68.6. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Старая проблема в свете новых данных: о согласовании механизмов регуляции репликации ДНК с ростом клетки у бактерий. *Генетика*. 2014;50(9):1013-1024. [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. New evidence of an old problem: the coupling of genome replication to cell growth in bacteria. *Genetika = Russ. J. Genet*. 2014;50(9):891-901.]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Фенотипическая множественность клеточного цикла следствие универсальных свойств сопряженной системы транскрипции-трансляции. В: Математическая биология и биоинформатика. Ред. Лахно В.Д. М.: МАКС Пресс. 2016;6:98-99.
  - [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Phenotypic multiplicity of the cell cycle: A consequence of unique properties of the coupled transcription–translation system. In: Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics. Ed. Lakhno V.D. Moscow: MAKS Press, 2016;6:98-99. (in Russian)]
- Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Молекулярные механизмы ненаследуемой толерантности к антибиотикам у бактерий и архей. Молек. биол. 2019;53(4):531-540. DOI 10.1134/S0026898419040050. [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Molecular mechanisms of non-inherited antibiotic tolerance in bacteria and archaea. Mol. Biol. 2019;53(4):475-483. DOI 10.1134/S0026893319040058]
- Хлебодарова Т.М. Лихошвай В.А. Причины массовых вымираний в истории жизни: факты и гипотезы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(4):407-419. DOI 10.18699/VJ20.633.
  - [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Causes of global extinctions in the history of life: facts and hypotheses. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020;24(4):407-419. DOI 10.18699/VJ20.633]
- Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science*. 2004;305:1622-1625. DOI 10.1126/science.1099390
- Cajigas I.J., Will T., Schuman E.M. Protein homeostasis and synaptic plasticity. *EMBO J.* 2010;29:2746-2752. DOI 10.1038/emboj.2010.173.
- Eldredge N., Gould S.J. On punctuated equilibria. *Science*. 1997;276(5311): 338-341. DOI 10.1126/science.276.5311.337c
- Goldbeter A., Gonze D., Houart G., Leloup J.C., Halloy J., Dupont G. From simple to complex oscillatory behavior in metabolic and genetic control networks. *Chaos*. 2001;11(1):247-260. DOI 10.1063/1.1345727.
- Golubyatnikov V.P., Minushkina L.S. Combinatorics and geometry of circular gene networks models. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(4):188-192. DOI 10.18699/Letters2020-6-24.
- Gould S.J., Eldredge N. Punctuated equilibrium comes of age. *Nature*. 1993;366(6452):223-227. DOI 10.1038/366223a0.
- 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. Bioinf. Comput. Biol. 2017;15(2):1650042. DOI 10.1142/ S0219720016500426

- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Likhoshvai V.A. On the dynamical aspects of local translation at the activated synapse. *BMC Bioinf*. 2020;21:258. DOI 10.1186/s12859-020-03597-0.
- Khlebodarova T.M., Kogai V.V., Trifonova E.A., Likhoshvai V.A. Dynamic landscape of the local translation at activated synapses. *Mol. Psych.* 2018;23(1):107-114. DOI 10.1038/mp. 2017.245.
- Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Persister cells a plausible outcome of neutral coevolutionary drift. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14309. DOI 10.1038/s41598-018-32637-2.
- 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;27(2):1730006. DOI 10.1142/S0218127417300063.
- Koonin E.V. The logics of chance. The nature and origin of biological evolution. New Jersey: FT Press Science, 2012.
- Likhoshvai V.A., Fadeev S.I., Kogai V.V., Khlebodarova T.M. On the chaos in gene networks. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2013;11(1):1340009. DOI 10.1142/S021972001340009X.
- Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Khlebodarova T.M. Limit cycles in models of circular gene networks regulated by negative feedbacks. *BMC Bioinformatics*. 2020;21:255. DOI 10.1186/s12859-020-03598-z.
- Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Mathematical modeling of bacterial cell cycle: The problem of coordinating genome replication with cell growth. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2014;12(3):1450009. DOI 10.1142/S0219720014500097.
- Likhoshvai V.A., Kogai V.V., Fadeev S.I., Khlebodarova T.M. Alternative splicing can lead to chaos. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015;13(1):1540003. DOI 10.1142/S021972001540003X.
- 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;6:38870. DOI 10.1038/srep38870.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Latent phenotype as adaptation reserve: a simplest model of cell evolution. Proc. of the II Inter. Conf. "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure". Novosibirsk. 2000;1:195-198.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Sporadic emergence of latent phenotype during evolution. Bioinformatics of genome regulation and structure. Eds. Kolchanov N., Hofestaedt R. Kluwer Academic Publishers, 2004;231-243.
- Louros S.R., Osterweil E.K. Perturbed proteostasis in autism spectrum disorders. J. Neurochem. 2016;139:1081-1092. DOI 10.1111/jnc.13723.
- Onore C., Yang H., Van de Water J., Ashwood P. Dynamic Akt/mTOR signaling in children with autism spectrum disorder. *Front. Pediatr.* 2017;5:43. DOI 10.3389/fped.2017.00043.
- Pagel M., Venditti C., Meade A. Large punctuational contribution of speciation to evolutionary divergence at the molecular level. *Science*. 2006;314:119-121. DOI 10.1126/science.1129647.
- Palmer S.A., Clapham A.J., Rose P., Freitas F.O., Owen B.D., Beresford-Jones D., Moore J.D., Kitchen J.L., Allaby R.G. Archaeogenomic evidence of punctuated genome evolution in Gossypium. *Mol. Biol. Evol.* 2012;29(8):2031-2038. DOI 10.1093/molbev/mss070.
- 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;72:386-394. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2014.3008.
- Voje K.L. Tempo does not correlate with mode in the fossil record. *Evolution*. 2016;70(12):2678-2689. DOI 10.1111/evo.13090.
- Voje K.L., Starrfelt J., Liow L.H. Model adequacy and microevolutionary explanations for stasis in the fossil record. Am. Nat. 2018;191:509-523. DOI: 10.1086/696265.
- Wolf Y.I., Viboud C., Holmes E.C., Koonin E.V., Lipman D.J. Long intervals of stasis punctuated by bursts of positive selection in the seasonal evolution of influenza A virus. *Biol. Direct.* 2006;1:34. DOI 10.1186/1745-6150-1-34.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.09.2020. После рецензирования 05.10.2020. Принята к публикации 05.10.2020