

## О хаотическом потенциале системы локальной трансляции в активированном синапсе

Хлебодарова Т.М.<sup>1</sup>, Когай В.В.<sup>2,3</sup>, Лихошвай В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт математики им. С.Л. Соболева, СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

[tamara@bionet.nsc.ru](mailto:tamara@bionet.nsc.ru)

Разработана математическая модель регуляции локальной трансляции белков постсинаптической плотности (PSD) в ответ на стимуляцию глутамат-зависимых рецепторов mGluR. Центральным звеном этой системы является mTOR (mammalian target of rapamycin) сигнальный путь. Анализ динамического поведения модели в зависимости от параметров активации и блокирования сар-зависимой трансляции в активированном синапсе показал высокий хаотический потенциал системы и возможность возникновения сложной динамики (колебательной и хаотической) синтеза постсинаптических белков, а также наличие множественных аттракторов в физиологической области функционирования системы локальной трансляции. Эти результаты позволяют предположить, что в основе известных фактов аутистических расстройств и эпилепсии, связанных с нарушением регуляции mTOR сигнального каскада, лежат нарушения стабильности протеома, связанные с формированием сложных динамических режимов синтеза белков PSD в ответ на стимуляцию mGluR рецепторов на постсинаптической мембране возбуждающих синапсов.

*Ключевые слова:* локальная трансляция, синапс, mTOR сигнальный путь, сложная динамика, хаос, математическая модель.

## On the Chaotic Potential of the Local Translation at Activated Synapses

Khlebodarova T.M.<sup>1</sup>, Kogai V.V.<sup>2,3</sup>, Likhoshvai V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>2</sup>Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>3</sup>Novosibirsk State University

We developed a mathematical model of the local translational regulation of postsynaptic density (PSD) proteins in response to glutamate-dependent mGluR receptor stimulation. The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling is a central regulatory pathway in this system. Analysis of the model dynamic behavior depending on the parameters of activation and arrest of cap-dependent translation in the activated synapse have demonstrated a high chaotic potential of the system and possible complex (oscillatory and chaotic) dynamics of postsynaptic protein synthesis, as well as the presence of multiple attractors within the physiological ranges of the local translation. These results suggest that known cases of epilepsy and autistic disorders associated with mTOR signaling dysregulation may be due to impaired proteome stability associated with the formation of complex dynamic regimes of PSD protein synthesis in response to stimulation of mGluR receptors on the postsynaptic membrane of excitatory synapses.

*Key words:* local translation, synapse, mTOR pathway, complex dynamics, chaos, mathematical model.

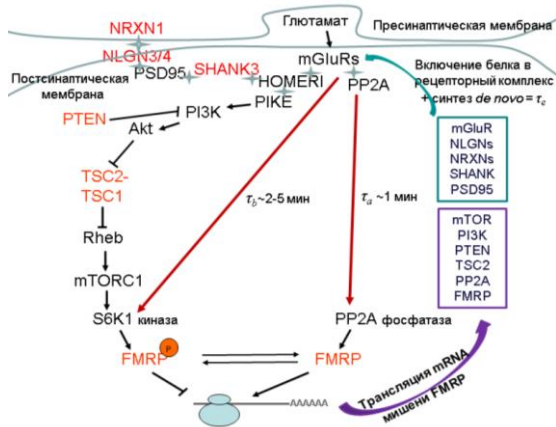
### 1. Введение

Существующие представления о важности стабильного протеома для формирования синаптической пластичности [1] и связанных с ней процессов обучения и памяти, выводят на первый план динамические аспекты функционирования системы локальной трансляции белков PSD в

активированном синапсе. Нарушения в регуляции этой системы связывают с целым рядом нейropsychических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, аутизм и эпилепсия [2, 3]. Центральным звеном регуляции локальной сар-зависимой трансляции в синапсе является mTOR сигнальный каскад. Именно нарушение его

активности, в том числе и в результате мутаций его компонентов, приводит к выше названным нейropsychическим заболеваниям. Негативным регулятором этой системы является РНК-связывающий белок FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein), который контролирует эффективность трансляции дендритной мРНК в ответ на стимуляцию mGluR рецепторов на постсинаптической мембране возбуждающих синапсов в пирамидальных клетках гиппокампа [4, 5]. Мишенями FMRP являются мРНК белков компонентов сигнального пути (PI3K киназа, PTEN фосфатаза, TSC2, mTOR, PP2A фосфатаза), белков-рецепторов (mGluR, NMDAR, AMPAR), белков постсинаптической плотности (NLGN, SHANK, PSD95) и собственная мРНК (FMR1) [6, 7] (см. рис. 1), что свидетельствует о ключевой роли FMRP в динамической регуляции протеома в активированном синапсе. Существующие данные о механизмах активации и блокирования активности FMRP [8, 9] позволили выделить простейший регуляторный контур FMRP-зависимой трансляции белков PSD в ответ на стимуляцию mGluR рецепторов в отдельном синапсе и исследовать его динамические свойства методами математического моделирования. Структура регуляторного контура показана на рисунке 1.

Анализ модели показал наличие высокого хаотического потенциала в системе локальной трансляции и возможность возникновения сложной динамики синтеза белков PSD во всем диапазоне исследованных параметров. Под хаотическим потенциалом мы понимаем распространенность хаотической динамики в исследуемой параметрической области функционирования системы локальной трансляции.



**Рис. 1.** Сигнальные пути регуляции активности локальной сар-зависимой трансляции в ответ на стимуляцию mGluR рецепторов в глутаматергических синапсах:  $\tau_a$  и  $\tau_b$  – параметры, определяющие время активации и блокирования трансляции в ответ на активацию синапса. В рамках названия белков PSD и mTOR сигнального пути, мРНК которых являются мишенью FMRP. Красным отмечены названия белков, мутации генов которых ассоциируются с аутизмом и другими нейродегенеративными заболеваниями.

## 2. Описание модели

Для выяснения внутренних свойств регуляторного контура в модели принято упрощение, что в активированном синапсе поддержание определенной плотности молекул белков PSD на мембране происходит только за счет *de novo* синтезированного белка. В модели генетический контур (рис. 1) описан дифференциальным уравнением с запаздывающими аргументами

$$\frac{da(t)}{dt} = V_i \cdot F_n(a(t - \tau_{ae}), a(t - \tau_{be})) - k_a a(t), \quad (1)$$

где  $a(t)$  – концентрация глутамат-специфических 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 регуляторные процессы активации и блокирования локальной трансляции;  $V_i$  – параметр, задающий максимальную скорость инициации локальной трансляции рецепторов;  $\tau_{ae} = \tau_a + \tau_e$  и  $\tau_{be} = \tau_b + \tau_e$  – длительности прохождения сигналов вдоль контуров активации и блокирования трансляции, соответственно;  $\tau_e$  – суммарное время трансляции белка и его включения в рецепторный комплекс.

Управляющая функция имеет следующий вид:

$$F_n(x, y) = \frac{\left(\frac{x}{K_a}\right)^{h_a}}{1 + \left(\frac{x}{K_a}\right)^{h_a} + \left(\frac{y}{K_b}\right)^{h_b}}. \quad (2)$$

Она относится к классу обобщенных функций Хилла и в наиболее простой феноменологической форме описывает процессы активации и блокирования процессов локальной трансляции. Параметры  $K_a$  и  $K_b$  имеют размерность концентрации и задают эффективность влияния глутамат-специфического сигнала на процессы активации и ингибирования локальной трансляции; параметры  $h_b$  и  $h_a$  являются безразмерными коэффициентами Хилла и задают нелинейность влияния сигналов на процессы фосфорилирования и дефосфорилирования FMRP,  $n$  – безразмерный коэффициент Хилла, который задает число молекул FMRP, диссоциирующих с мРНК в процессе активации.

Оценка параметров ( $\tau_a$ ,  $\tau_b$ ,  $\tau_e$ ,  $h_a$ ,  $h_b$ ,  $n$ ,  $k_a$ ,  $V_i$ ) модели (1), (2) была проведена на основании существующих данных о структурно-функциональной организации глутаматергических синапсов и механизмов регуляции локальной трансляции [6, 8–15]. Их значения представлены в таблице 1. Что касается параметров  $K_a$  и  $K_b$ , то в виду отсутствия конкретных данных, мы считали, что их значения пропорциональны концентрации рецепторов на мембране.

**Таблица 1.** Значения параметров модели (1), (2)

Параметр		Значение [ед. измерения]	Параметр	Значение [ед. измерения]*	Параметр	Значение [ед. измерения]
$\tau_a$		1 мин	$h_a$	1	$k_a$	1 мин <sup>-1</sup>
$\tau_b$		2–5 мин	$h_b$	2–6	$V_i$	4–1200 молекул / мин
$\tau_e$		3–13 мин	$n$	1–3		

\* если размерность не указана, то величина является безразмерной.

В модели принято, что  $K_a \leq K_b$  и  $1 \leq K_b/K_a \leq 10$ . Расчеты, демонстрирующие динамические свойства уравнения (1) проводили на безразмерных вариантах модели.

### 3. Методы

Интегрирование уравнения (1) проводили методом шагов [16] с помощью оригинальной программы, написанной на языке Фортран. Расчеты проводили на вычислительном комплексе Информационно-вычислительного центра Новосибирского государственного университета (<http://www.nusc.ru>). При равных значениях запаздывающих аргументов  $\tau_{ae} = \tau_{be}$  для оценки значений параметров  $V_i$ ,  $k_a$ ,  $K_a$ ,  $K_b$ ,  $h_b$  и  $h_a$ , при которых у уравнения (1) прогнозируется хаотическая динамика, использовали эмпирический критерий, разработанный ранее [17]. Для неравных значений запаздывающих аргументов  $\tau_{ae}$  и  $\tau_{be}$  соответствующего критерия не имеется. Поэтому хаотичность динамики изучали методом численного анализа, которую определяли с использованием двух критериев: чувствительность решений от начальных данных и специальный вид отображения Пуанкаре, порождаемого решением, которые описаны ранее [18, 19].

### 4. Результаты и обсуждение

Для оценки хаотического потенциала модели (1), мы использовали эмпирический критерий [17], который позволяет исключить из анализа параметры  $\tau_{ae}$ ,  $\tau_{be}$  и, не прибегая к решению задачи Коши для уравнения (1), (2), по функции  $V_i \cdot F(x, x)$  выявлять значения параметров ( $V_i$ ,  $K_b$ ,  $h_a$ ,  $h_b$ ,  $n$ ), для которых прогнозируется наличие хаотической динамики у модели (1), (2) при некоторых равных значениях параметров  $\tau_{ae}$  и  $\tau_{be}$ . Выборочные результаты анализа представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что система локальной трансляции в синапсе обладает хаотическим потенциалом в том интервале значений параметров  $h_b$  и  $n$ , которые мы определили, как вполне физиологические. Так, если в регуляции эффективности трансляции в синапсе участвует всего одна молекула FMRP, хаотическая динамика синтеза белков PSD может возникнуть уже при  $h_b = 4$ . Это значение, отражающее сложность и нелинейность процесса передачи сигнала через mTOR сигнальный каскад, не является чем-то особенным и, согласно нашим оценкам, вполне

реализуемо. Видно также, что если механизм супрессии трансляции сложнее, чем это предполагается сейчас [13, 14], и включает более одной молекулы FMRP ( $n = 2$  или 3), то граница проявления хаотической динамики сдвигается в сторону более низких значений  $h_b$ . Это свидетельствует о возможности возникновения хаоса в широком диапазоне физиологических значений параметров  $h_b$  и высоком хаотическом потенциале системы локальной трансляции.

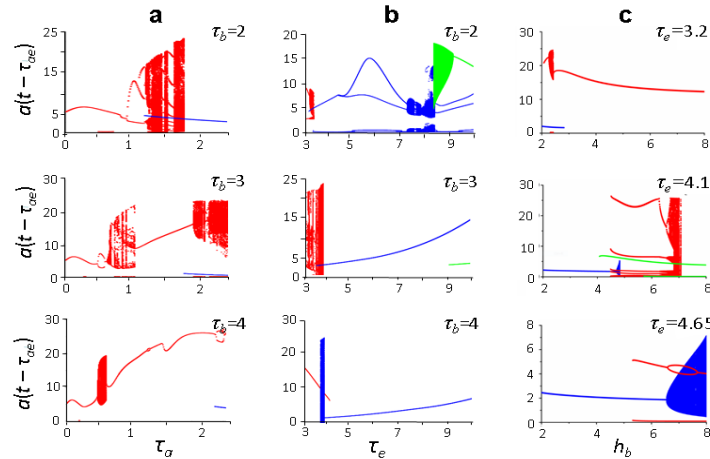
Однако известно, что существенную роль в формировании хаотической динамики играют значения запаздываний регуляторных сигналов [18, 20, 21]. Эмпирический критерий ничего не говорит о величине значения равных запаздывающих аргументов,  $\tau_{ae} = \tau_{be}$ , и, тем более, не дает информации о наличии / отсутствии хаотической динамики, если их значения различаются. В этом случае единственным методом анализа является численный эксперимент, который может быть проведен только для ограниченного набора значений параметров. Ниже представлен спектр динамических режимов функционирования модели (1), (2) в зависимости от параметров запаздывания ( $\tau_a$ ,  $\tau_b$ ,  $\tau_e$ ) и сложности механизмов регуляции трансляции через mTOR сигнальный путь (параметр  $h_b$ ). Значения остальных параметров в модели были зафиксированы.

На рисунке 2, а и b представлен спектр решений модели (1), (2) в физиологической области значений параметров активации ( $\tau_a$ ) и блокирования ( $\tau_b$ ) трансляции [8, 9] в активированном синапсе и в зависимости от скорости включения *denovo* синтезированных белков в постсинаптический рецепторный комплекс (параметр  $\tau_e$ ). На рисунке 2, c продемонстрированы динамические свойства модели (1), (2) в зависимости от сложности сигнального пути mTOR (параметр  $h_b$ ). Здесь анализ проведен при  $\tau_a = 1$  и  $\tau_b = 4$ , что физиологически оправдано и при некоторых значениях параметра  $\tau_e$ , для которого у нас определена только нижняя граница равная 3 мин. Обнаружено (рис. 2), что во всем диапазоне исследованных значений выше означенных параметров отсутствуют устойчивые стационары и наблюдается сложная динамика: периодическая, квазипериодическая или хаотическая. Причем динамическая сложность возрастает с уменьшением отношения между параметрами  $\tau_a$  и  $\tau_b$  и проявляется также в существовании множественных аттракторов, которые на рисунке 2 показаны разными цветами.

**Таблица 2.** Режимы функционирования модели (1), (2) в зависимости от значений параметров  $h_d$  и  $n$ , прогнозируемые на основе эмпирического критерия

Значение параметра $n$	Значения параметра $h_b$				
	2	3	4	5	6
1	Нет хаоса	Нет хаоса	Хаос, $V_i > 27^*$	Хаос, $V_i > 8^*$	Хаос, $V_i > 4.8^*$
2	Нет хаоса	Хаос, $V_i > 26$	Хаос, $V_i > 12.5$	Хаос, $V_i > 9.2$	Хаос, $V_i > 7.7$
3	Хаос, $V_i > 275$	Хаос, $V_i > 44$	Хаос, $V_i > 26.6$	Хаос, $V_i > 20.6$	Хаос, $V_i > 17.5$

\* значения остальных параметров  $k_a = 1, K_a = 1, K_d = 1, h_a = 1$ .



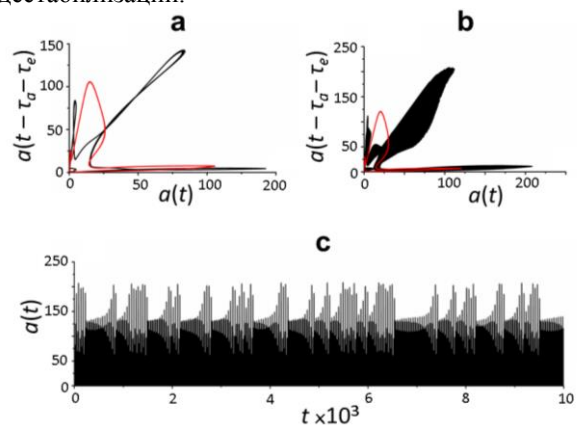
**Рис. 2.** Решения уравнения (1), (2) в зависимости от параметров запаздывания ( $\tau_a$ ,  $\tau_b$  и  $\tau_e$ ) и сложности сигнального пути mTOR ( $h_b$ ). Бифуркационные диаграммы построены при пересечении траектории  $(a(t), a(t - \tau_{ae}))$  с плоскостью Пуанкаре  $a(t) = 5$ . Столбцы (a), (b) – значения  $h_b = 4, \tau_e = 3$  (a),  $\tau_a = 1$ (b); значение параметра  $\tau_b$  показано с правой стороны рисунка. Столбец (c) –  $\tau_a = 1, \tau_b = 4$ ; значение параметра  $\tau_e$  показано с правой стороны рисунка. Значения остальных параметров:  $n = 1, k_a = 1, K_a = 1, K_b = 1, V_i = 30, h_a = 1$ . Различные ветви решений (аттракторы) показаны разными цветами.

Видно также, что с увеличением  $\tau_e$  при  $\tau_b/\tau_a > 2$  в системе локальной трансляции начинают преобладать простые циклы, которые на бифуркационных диаграммах выглядят как линии, что свидетельствует об относительном упрощении динамики поведения системы.

Наличие множественных аттракторов в одной параметрической области продемонстрировано на рисунке 3. Видно, как один из двух периодических аттракторов при  $\tau_a = 0.61$  (рис. 3,a), переходит в хаотический при  $\tau_a = 0.62$  (рис. 3,b). Переход к хаосу происходит через перемежаемость типа III (рис. 3,c), т.е., по сценарию Помо–Манневилля [22]. В биологических системах этот тип перехода к хаосу встречается и описан, в частности, в модели эпилепсии [23] и модели альтернативного сплайсинга [21, 24].

Таким образом, нами продемонстрирован высокий хаотический потенциал системы локальной трансляции, который является следствием ее структурно-функциональных особенностей и зависит как от соотношения процессов активации и блокирования этой системы в активированном синапсе, так и сложности механизмов передачи сигнала через mTOR сигнальный каскад. Поэтому неудивительно, что одним из проявлений аутистических патологий и эпилепсии является нарушение активности mTOR [4, 25–27], которое

может возникать как в результате мутаций, так и при различных внешних воздействиях. В силу простоты представленной модели мы не можем утверждать, что это реально существующая ситуация, но несомненно одно – в механизмах регуляции системы локальной трансляции в активированном синапсе заложены факторы ее дестабилизации.



**Рис. 3.** Множественность решений уравнения (1), (2): (a) – периодические решения при  $\tau_a = 0.61$ , (b) – периодическое решение и хаос при  $\tau_a = 0.62$ , (c) – переход к хаосу через перемежаемость III типа при  $\tau_a = 0.62$ . Значения остальных параметров:  $n = 3, h_b = 2, \tau_b = 2\tau_a, k_a = 1, K_a = 1, K_b = 1, h_a = 1, V_i = 700, \tau_e = 3$ .

## 5. Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН (проект № 0324-2018-0021).

## 6. Список литературы

1. Louros S.R., Osterweil E.K. Perturbed proteostasis in autism spectrum disorders. *J. Neurochem.* 2016. V. 139. P. 1081–1092. doi: [10.1111/jnc.13723](https://doi.org/10.1111/jnc.13723).
2. 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. doi: [10.1155/2016/3857934](https://doi.org/10.1155/2016/3857934).
3. Martin I. Decoding Parkinson's disease pathogenesis: the role of deregulated mRNA translation. *J. Parkinsons Dis.* 2016. V. 6. P. 17–27. doi: [10.3233/JPD-150738](https://doi.org/10.3233/JPD-150738).
4. Huber K.M., Kayser M.S., Bear M.F. Role for rapid dendritic protein synthesis in hippocampal mGluR-dependent long-term depression. *Science.* 2000. V. 288. № 5469. P. 1254–1257.
5. Chen E., Joseph S. Fragile X mental retardation protein: A paradigm for translational control by RNA-binding proteins. *Biochimie.* 2015. V. 114. P. 147–154. doi: [10.1016/j.biochi.2015.02.005](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.02.005).
6. 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. doi: [10.1016/j.cell.2011.06.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.013).
7. Ascano M.Jr., Mukherjee N., Bandaru P., Miller J.B., Nusbaum J.D., Corcoran D.L., Langlois C., Munschauer M., Dewell S., et al. FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature.* 2012. V. 492. P. 382–386. doi: [10.1038/nature11737](https://doi.org/10.1038/nature11737).
8. 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](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2969-07.2007).
9. 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](https://doi.org/10.1074/jbc.C800055200).
10. 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: [10.1016/j.molcel.2014.03.023](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.023).
11. 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: [10.1016/j.mcn.2006.01.010](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2006.01.010).
12. Okabe S. Molecular anatomy of the postsynaptic density. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007. V. 34. P. 503–518. doi: [10.1016/j.mcn.2007.01.006](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.01.006).
13. Napoli I., Mercaldo V., Boyd 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: [10.1016/j.cell.2008.07.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.031).
14. 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: [10.1111/jnc.12930](https://doi.org/10.1111/jnc.12930).
15. 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: [10.1007/s00401-016-1603-8](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1603-8).
16. Эльсгольц Л.Э., Норкин С.Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом. М.: Наука, 1971. 296 с.
17. 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](https://doi.org/10.17537/2017.12.385).
18. 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. doi: [10.1038/srep38870](https://doi.org/10.1038/srep38870).
19. 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. V. 15. Article No. 1650042. doi: [10.1142/S0219720016500426](https://doi.org/10.1142/S0219720016500426).
20. 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. Article No. 1340009. doi: [10.1142/S021972001340009X](https://doi.org/10.1142/S021972001340009X).
21. 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. doi: [10.1142/S021972001540003X](https://doi.org/10.1142/S021972001540003X).
22. Pomeau Y., Manneville P. Intermittent transition to turbulence in dissipative dynamical systems, *Commun. Math. Phys.* 1980. V. 74. P. 189–197.
23. Velazquez J.L., Khosravani H., Lozano A., Bardakjian B.L., Carlen, P.L., Wennberg, R. Type

- III intermittency in human partial epilepsy. *Eur. J. Neurosci.* 1999. V. 11. P. 2571–2576.
24. 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](https://doi.org/10.1142/S0218127417300063).
25. Meng X.F., Yu J.T., Song J.H., Chi S., Tan L. Role of the mTOR signaling pathway in epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 2013. V. 332. P. 4–15. doi: [10.1016/j.jns.2013.05.029](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.029).
26. Won H., Mah W., Kim E. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. *Front. Mol. Neurosci.* 2013. V. 6. Article No. 19. doi: [10.3389/fnmol.2013.00019](https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00019).
27. 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](https://doi.org/10.3389/fped.2017.00043).