

УДК 519.1+612.089

DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.4.9839>

КОНЦЕПТУАЛЬНІ УЗАГАЛЬНЕННЯ ПРО РОЛЬ ПРОСТОРОВИХ ТРИГЕРНИХ ХВИЛЬ У СИСТЕМНІЙ БІОЛОГІЇ ТА СИСТЕМНІЙ МЕДИЦИНІ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

У ряді попередніх статей ми зупинялись на особливій важливості тригерних процесів у біології та медицині [1-3]. Також підкреслювалось значення тригерних ефектів в явищах апоптозу [2, 3]. Новітні дослідження дозволяють розглянути системні біологічні процеси з ще одного боку. Просторові тригерні хвилі — біологічний феномен, що пояснює включення та передавання інформації швидко, надійно і на значних відстанях. Розглянуто роль просторових тригерних хвиль у процесах апоптозу, анастазу, розвитку запалення, а також повторного виникнення гострої запальної реакції та інші події. Постульовано, що головними особливостями NF-κB регуляторної мережі є просторове поєднання функціонування петель швидкого позитивного зворотного зв'язку та повільно негативного зворотного зв'язку, що необхідно для активного поширення хвиль цитокінів. Постульовано також, що NF-κB бере участь у механізмі, відповідальному за поширення тригерних хвиль і за досить надійну генерацію сигналу, забезпечуючи короткі експозиції токсичної дії продукованих цитокінів. Наявні дані дозволяють припустити, що NF-κB є системним компонентом, який бере участь у механізмі генерації хвиль поширення хемоаттрактантів — цитокінів. Висловлено припущення, що анастаз пов'язаний із поширенням тригерних увігнутих спіральних хвиль, які є переносниками енергії від периферії до центру процесів реверсування апоптозу.

Ключові слова: просторові тригерні хвилі, поширення запалення, анастаз, увігнуті тригерні хвилі, «збудливе середовище», математичне моделювання, ядерний фактор транскрипції NF-κB.

CONCEPTUAL GENERALIZATIONS ABOUT THE ROLE OF SPATIAL TRIGGER WAVES IN SYSTEM BIOLOGY AND SYSTEM MEDICINE

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Background. In a number of previous articles, we dwelt on the special importance of trigger processes in biology and medicine [1-3]. The importance of trigger effects in apoptosis has also been emphasized [2, 3]. The latest research allows us to consider systemic biological processes from another side. Spatial trigger waves are a biological phenomenon that explains the inclusion and transmission of information quickly, reliably, and at significant distances.

Results. The role of spatial trigger waves in the processes of apoptosis, anastasis, the development of inflammation, as well as the recurrence of an acute inflammatory reaction and other events is considered. It was postulated that the main features of the NF-κB regulatory network are the spatial combination of the functioning of fast positive feedback loops and slow negative feedback, which is necessary for active propagation of cytokine waves. It has also been postulated that NF-κB is involved in the mechanism responsible for the propagation of trigger waves and for fairly reliable signal generation, providing short exposures of the toxic effect of the produced cytokines.

Conclusions. The available data suggest that NF-κB is a system component involved in the mechanism of generation of chemoattractant propagation waves — cytokines. It has been suggested that anastasis is associated with the spread of trigger concave spiral waves, which carry energy from the periphery to the center of the processes of reversing apoptosis.

Key words: spatial trigger waves, inflammation distribution, anastasis, concave trigger waves, excitable environment, mathematical modeling, nuclear transcription factor NF-κB.

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОБОБЩЕНИЯ О РОЛИ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ТРИГГЕРНЫХ ВОЛН В СИСТЕМНОЙ БИОЛОГИИ И СИСТЕМНОЙ МЕДИЦИНЕ

О. П. Минцер, В. Н. Залесский

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

В ряде предыдущих статей мы останавливались на особой важности триггерных процессов в биологии и медицине [1-3]. Также подчеркивалось значение триггерных эффектов в явлениях апоптоза [2, 3]. Новейшие исследования позволяют рассмотреть системные биологические процессы с еще одной стороны. Пространственные триггерные волны – биологический феномен, который объясняет включение и передачу информации быстро, надежно и на значительных расстояниях. Рассмотрена роль пространственных триггерных волн в процессах апоптоза, анастаза, развития воспаления, а также повторного возникновения острой воспалительной реакции и других событиях. Постулировано, что главными особенностями NF-κB регуляторной сети являются пространственное сочетание функционирования петель быстрой положительной обратной связи и медленной отрицательной обратной связи, что необходимо для активного распространения волн цитокинов. Постулировано также, что NF-κB участвует в механизме, ответственном за распространение триггерных волн и за достаточно надежную генерацию сигнала, обеспечивая короткие экспозиции токсичного действия продуцируемых цитокинов. Именуемые данные позволяют предположить, что NF-κB является системным компонентом, участвующим в механизме генерации волн распространения хемоаттрактантов — цитокинов. Высказано предположение, что анастаз связан с распространением триггерных вогнутых спиральных волн, являющихся переносчиками энергии от периферии к центру процессов реверсирования апоптоза.

Ключевые слова: пространственные триггерные волны, распространение воспаления, анастаз, вогнутые триггерные волны, «возбудимая среда», математическое моделирование, ядерный фактор транскрипции NF-κB.

Вступ. На думку доктора Феррелла, «триггерні хвилі» присутні в живій природі всюди [51]. Вони запускають процеси розмноження клітин, передавання нервових сигналів у мозку та навіть поширення вірусів від клітини до клітини. Відома велика різноманітність триггерних (пускових) хвиль у живому організмі, що не зазнають амплітудних змін навіть при переміщенні на великі відстані. Підкреслимо, що білки, які генерують хвилі кальцію, хвилі актину, хвилі мітозу і, звичайно, хвилі потенціалу різні. Тимчасові шкали різних хвиль коливаються в межах дев'яти порядків. Проте, динамічні процеси, які лежать в основі поширення таких хвиль, схожі [5, 8], що дозволяє зробити висновок, що проблема генерації триггерних хвиль дотепер залишається відкритою.

Первісне використання набору простих рівнянь у FHN («Fitz Hugh – Nagano model») з метою моделювання триггерних хвиль потенціалу дії дозволило розглянути їх як процес взаємопов'язаних циклів позитивного та негативного зворотного зв'язку, в рамках якого могли відбуватися різні типи динамічних хвильових реакцій: просторове перемикання («switches»), імпульсні та релаксаційні осциляції.

Мета роботи: розгляд особливостей триггерних хвиль, що працюють у межах одиничних клітин, а також участь їх у механізмі апоптозу, анастазу, поширення запалення (як «збудливого середовища») в тканинах.

Результати та їх обговорення. Триггерні хвилі дозволяють порівняно швидко передавати біологічну інформацію на значні відстані. Наприклад, у людини у відповідь на травму (механічний удар, опік) підвищується частота серцевих скорочень, розширюються зіниці та звужуються периферичні судини протягом декількох секунд. Участь тільки одного процесу — реакції дифузії не дозволила би розподіляти сигнальні молекули навіть в організмах із міліметровими або сантиметровими розмірами досить швидко в умовах скоординованої фізіологічної поведінкової відповіді. З урахуванням дифузії малих молекул (при коефіцієнті дифузії в цитоплазмі 300 мкм²/с у комахи) загальний час дифундування на відрізьку 1 см його тіла становить ~ 2 дні, швидкий транспорт нейтрофіло ментного білка у кальмара (в межах 1 метра його тканини) складає — 12 днів [26].

Проведено дослідження комунікаційних зв'язків на великі відстані у людини. Показано на прикладі

наднирників, що середній час для передавання біологічної інформації становить ~ 1 хв у межах одного оберту крові в організмі [15], що еквівалентно швидкості поширення потоку сигналів — 30 мм/с. Проте, потік рідини занадто повільний, щоб координувати швидкі поведінкові акти, які відбуваються в багатоклітинних організмах. Так, у відповідь м'язова реакція при опіку або здавленні корінців у людини відбувається через кілька десятих мілісекунди [23]. В цьому випадку, час поширення потенціалу дії до спинного мозку і назад для досягнення швидкої рефлекторної відповіді становить ~ 100 м/с [34]. Визначено швидкість поширення хвиль іонів кальцію між клітинами, що становить ~ 5 -30 мкм/с [33]. При цьому таке транспортування сигналів відбувалося без уповільнення й амплітудних змін.

В останні роки виявлено час поширення тригерних хвиль мітозу (1 мкм/с) в цитоплазмі хепорус у процесі клітинного циклу [8]. Автори вважають, що такий часовий варіант поширення мітотичних реакцій сприяє процесу просторової координації при клітинному розподілі. В культурі клітин також виявлені тригерні хвилі протрузії мембрани полімеризування актину — організатори та генератори клітинної рухливості [5, 7]. Кожне з названих явищ є прикладом дії просторових тригерних хвиль [38, 40]. Як було зазначено раніше, класичними прикладами біологічних тригерних хвиль є: хвилі потенціалу дії аксонів; хвилі кальцію в запліднених яйцеклітинах стрічкового хробака («*cerebratilis lacteus*») і хвилі мітозів в яйцеклітинах хепорус.

Розглянемо окремі приклади тригерних хвиль. Ключовими білками в генерації (горбок аксона) та поширенні (по аксону) хвиль потенціалу дії є білки потенціал-чутливих натрієвих каналів. Коли плазматична мембрана починає деполяризацію, тобто внутрішньоклітинний бік мембрани стає менш негативним по відношенню до позаклітинного боку, відбувається стохастичне відкриття чутливих до напруги натрієвих каналів і натрій спрямовується всередину клітини проти градієнта концентрації. Це є петлею позитивного зворотного зв'язку. Завдяки тому, що контур зворотного зв'язку працює на рівні змін конформації ключових білків і швидких іонних потоків, стає можливим досягнення піку потенціалу дії (<1 мс). При цьому, потенціал дії є результатом двох процесів: 1) затримка відкриття потенціал-чутливих калієвих каналів, що дозволяє K^+ помірно швидко виходити з клітини та 2) аутоінактиваційний потенціал-залежних

натрієвих каналів. Разом узяті вони являють собою систему взаємопов'язаних петель позитивного та негативного зворотного зв'язку [17, 19].

Іншим прикладом є хвилі Ca^{2+} , що виникають у багатьох видів і типів клітин тварин і рослин [30]. Одним із яскравих прикладів хвиль Ca^{2+} є процес запліднення сперматозоїдом яйцеклітини жаби («*Xenopus laevis*»). Хвилі кальцію позиціонуються в точці активності сперматозоїда та поширюються по яйцеклітині зі швидкістю 5-30 мкм/с [33]. Хвилі Ca^{2+} , що виникають в інших клітинах, ініціюються у вигляді як поодиноких імпульсів (осциляцій), групи імпульсів або стійких осциляцій [22, 32].

Як і хвилі потенціалу дії, хвилі Ca^{2+} генеруються в ланцюги з позитивним зворотним зв'язком. У цьому випадку підвищення рівня вільного внутрішньоклітинного кальцію активує фрагмент фосфоліпази C (PLC), що розщеплює фосфатидил інозитом — 4,5 біофосфат (PIP2) і генерує вторинний месенджер (відправник) інозитол трифосфат (ІТЗ). Потім ІТЗ зв'язується з рецептором ІТЗ (ІТЗR) на заповненому іонами кальцію ендоплазматичному ретикулумі (ER) викликаючи вихід кальцію в цитоплазму з наступною активацією PLC. Отже, захоплення внутрішньоклітинного кальцію призводить до подальшого підвищення його вмісту в цитоплазмі. Крім цього цитозольний Ca^{2+} стимулює його вивільнення з ER шляхом регулювання ІТЗ- і ріанодінового рецепторів ER. Тому існують дві взаємозалежні петлі позитивного зворотного зв'язку, що працюють у схожих тимчасових масштабах [32].

Цікавість представляють хвилі мітозу. Після запліднення яйцеклітини *Xenopus laevis* хвиля активації ключового білка циклін B-Cdk1 поширюється від центросоми до клітинної поверхні мембрани яйцеклітини жаби зі швидкістю ~ 1 мкм/с [8]. Автори вважають, що хвилі мітозу допомагають просторово скоординувати процес клітинного циклу та мітотичний процес у цілому.

Процес формування хвилі мітозу центрован на циклін B — циклін-залежному комплексі кінази 1 (Cdk1) — центральному білку — регуляторі мітозу. Протеїн кіназа Cdk1 регулюється взаємопов'язаними втратами позитивного та двічі негативного зворотного зв'язку. При цьому, білок Cdk1 стимулює активатор Cdc25C та інактивує його інактиватор Wee1, що є просторовим бістабільним перемикачем («*bistable switch*») [28]. Такий бістабільний перемикач формує затримку негативного зворотного зв'язку, в той час як Cdk1

активує комплекс (APC / CCdc20) і убіквітин E3 лігази, яка просуває як руйнування циклін В так і відновлення системи до рівня низької Cdk1 активності [41].

Надзвичайно важливим в розумінні ролі тригерних хвиль можна вважати аналіз розвитку апоптозу — еволюційно консервативної форми програмованої клітинної загибелі, що є необхідною для розвитку та підтримки тканинного гомеостазу.

У роботі колективу авторів Стенфордського університету показано, що сигнали запуску програмованої смерті пересуваються по клітинах, як хвиля, рухаючись зі швидкістю 30 мікрметрів за хвилину [43].

Ці результати дозволяють дискусію про те, чи поширюються ці сигнали смерті дифузією з сигнальними молекулами, що працюють по-своєму через клітину, або як саморегенеруючі тригерні хвилі (принцип доміно). Процес апоптозу починається з ушкодження, що сприяє появі хімічних сигналів смерті, зокрема, витік цитохрому С із пошкодженої мітохондрії. Як тільки концентрація цитохрому стає досить високою, активізується група каспаз. Останні, в свою чергу, пошкоджують сусідні мітохондрії, визначаючи підвищення рівня цитохрому. Ця ланцюгова реакція на думку авторів відбувається швидше, ніж дифузія. За їх словами, в африканському яйці пазуристої жаби тригерна хвиля займає близько півгодини, щоб поширитися по 1,2-міліметровій комірці, в той час як дифузія займе п'ять годин.

Отже, можна зробити висновок, що хвилі апоптозу представляють поширення апоптотичних сигналів хімічної активності за допомогою тригерних хвиль у клітині. Мережевий контроль апоптозу включає кілька петель з позитивним зворотним зв'язком, що дозволяють поширюватися у фронтах хімічної проапоптотичної активності завдяки самоорганізації тригерних хвиль. Апоптоз поширюється як в інтактних клітинах, так і в безклітинних екстрактах через тригерні хвилі апоптозу зі швидкістю ~ 30 мкм/хв. Одна з петель позитивного зворотного зв'язку включає групу ключових цитозольних білків — каспаз -3, -7, і -9, а також XIAP. Інша петля включає систему ключових білків — регуляторів (Bax і Bak). Їх активація призводить до пермеабілізації зовнішньої мембрани мітохондрії і виходу цитохрому С.

Довгий час вважалося, що після проходження певних етапів звернути процес апоптозу вже неможливо. Таких віх три: руйнування ядерної

(1) та мітохондріальної ДНК (2), активація каспаз — ферментів, що руйнують пептидні зв'язку між амінокислотами, «ламаючи» молекули білків (3). Якщо всі ці процеси ініційовані, подальші процеси однонаправлені та повністю визначені. Проте, в 2012 році показано, що частина клітин, підданих радіації, хімічним і іншим стресам, що викликають апоптоз виявилася більш живучою, ніж очікувалося [4, 44].

Аналіз показав, що в багатьох клітинах, що вижили, мали місце й активація ефektorних каспаз, і руйнування ДНК, проте потім почався загадковий процес, що дозволив відновитися навіть клітинам з сильно пошкодженою ДНК. Несподіване реверсування апоптозу в пізній стадії виявлено в клітинах серця, макрофагах, фібробластах NIH 3T3, клітинах Hela раку шийки матки і клітинах мозку. Після впливу індуктора апоптозу в клітинах виявлялися типові множинні морфологічні та біохімічні ознаки апоптозу на пізній стадії, включаючи фрагментацію мітохондрій, активацію каспаз-3 і пошкодження ДНК. Однак, переважна більшість вмираючих клітин припиняли апоптотичний процес і відновлювалися після видалення індуктора. Важливо відзначити, що деякі клітини набули постійних генетичних змін і зазнали онкогенну трансформацію з більш високою частотою, ніж у органів управління. Аналіз глобальної експресії генів виявив молекулярну сигнатуру процесу реверсування. Автори припустили, що реверсування апоптозу є непередбаченим механізмом порятунку клітин від кризи і запропонували назвати цей механізм «Анастасіс» (грецький «rising to life»). У той час як канцерогенез є шкідливим побічним ефектом, потенційні переваги анастаза можуть включати збереження клітин, що важко замінити, та викликану стресом генетичну різноманітність. Анастас виявився притаманним, у тому числі й ссавцям, що дозволило припустити, що цей процес є дуже древній еволюційний механізм. У результаті було зроблено припущення, що анастас допомагає зберегти ті клітини, втрата яких занадто дорого обходиться організму: в першу чергу нейрони та клітини серцевого м'яза.

Можливо, що розворот апоптозу може бути обумовлений механізмом, який дозволяє клітинам пережити перехідну кризу, але тоді результати геномних перебудов, стають схожими на ті, що недавно були опубліковані щодо секвенування генома.

Однак, який фізичний механізм передавання сигналів може бути задіяний у цьому випадку?

Нами висловлено припущення, що подібні процеси пов'язані з поширенням увігнутих хвиль. Експериментально увігнуті хвилі вперше були виявлені В. К. Ваногом у 2001 році, коли був відкритий принципово новий тип спіралей — анти-спіралі [45]. Якщо звичайні спіральні хвилі завжди поширюються від ядра спіралі назовні, то в анти-спіралях хвилі рухаються до центру. Встановлено, що антиспіралі це фазові хвилі, в той час як звичайні спіральні хвилі це імпульсні тригерні хвилі. В роботі були виявлені увігнуті автохвилі тригерного типу, здатні переносити енергію [4]. Для моделювання таких автохвиль було використано рівняння ФітцХьюНагумо. Активне середовище для утворення критичної увігнутої автохвилі повинно бути неоднорідним, що складається з окремих смуг, в яких швидкість поширення жорстко синхронізована та зменшуються від периферії до центру. На відміну від фазових увігнутих хвиль в автоколивальному активному середовищі тригерні увігнуті спіральні хвилі є переносниками енергії від периферії до центру. Це дозволяє реалізувати розгляд різних додатків увігнутих хвиль, зокрема, і проблему анастаза.

Необхідно відзначити, що існує тісна аналогія між механізмами, що лежать в основі індукції тригерних хвиль апоптозу та хвилями кальцію. Один включає цитохром С-залежний викид цитохрому С та інших медіаторів апоптозу з мітохондрій, у той час як інший — включає кальцій-залежний вихід кальцію з ендоплазматичного ретикулула. При цьому, важлива роль окремих ключових білків індукторів тригерних хвиль апоптотичної індукції клітинної загибелі [30].

Ці чотири приклади просторово – тимчасової сигналізації в клітині у багатьох відношеннях різні. З одного боку, в складі учасників генерації і поширення просторових тригерних хвиль виступають різні ключові білки: 1) білки натрієвих і калієвих каналів у разі хвиль потенціалу дії; 2) фосфоліпази, IP3 – рецептори в разі хвиль кальцію; 3) кінази, фосфатази й убіквітин лігази в разі хвиль мітозу; 4) каспази, у разі хвиль апоптозу.

Швидкості поширення хвиль і відстань, на які зазвичай поширюються тригерні хвилі, також різні. Нарешті, деякі з цих хвиль повторюються коливальним чином, а деякі — поодинокими імпульсами. Однак, у всіх прикладах: деполяризація мембрани, накопичення внутрішньоклітинного Ca^{2+} , активність цикліну (B-Cdk1) — сполучною ланкою є тригерні хвилі.

Існування просторових тригерних хвиль стає реальним фактом завдяки двом основним процесам. Перший — це локальні осциляторні реакції, що зазвичай виявляють бістабільність (просторове перемикання), збудливість (хвилеподібна імпульсна активність) і релаксаційні коливання (коливальні хвилі) [13].

Для аналізу різних типів поведінки просторових тригерних хвиль (бістабільність, збудливість і релаксаційні коливання) активно використовується FHN – моделі в яких, завдяки простим диференціальним рівнянням, можливий аналіз взаємопов'язаних петель позитивного та негативного зворотного зв'язку. Іншим важливим процесом просторового поширення хвиль є реакція дифузії — механізм забезпечення зв'язків у реакційно-дифузних станах [14]. Для стійкої генерації тригерних хвиль необхідна система як неоднорідна, так і просторово пов'язана. При цьому такі процеси як потенціали дії, хвилі кальцію та мітозу виникають у ділянках просторової неоднорідності різних систем. Оскільки всі ці процеси відбуваються в межах цитозоля відзначено, що дифузія може забезпечувати просторовий зв'язок, а стійкий коефіцієнт дифузії може просувати високий потенціал чутливості взаємодіючих ділянок до всіх типів тригерних хвильових реакцій [14].

Тригерні хвилі можуть самоорганізуватися, виникаючи в реальних просторово неоднорідних біологічних системах і тому вихідні умови та параметри математичного моделювання, що використовуються для їх аналізу, повинні враховувати вплив потоку «шумових сигналів». Виявилось, що в процесі оцінювання коливань за допомогою FHN – моделі «шум», який виникає, істотно маскує тригерні хвилі [13].

Однак дискретні фокуси, в яких виникають коливання, в кінцевому результаті, позиціонувалися в одній області, амплітуда осциляцій яких виявлялася найбільш високою та домінуючою над усіма дискретними мікровогнищами коливань. Подібна поведінка характерна для тригерних хвиль у біологічних об'єктах. Відзначено, що тригерні хвилі мітозу стають високо амплітудними після кількох мітотичних циклів і виявляють схильність самоорганізуватися. Отже, тригерні хвилі не тільки несуть інформаційний сигнал порівняно швидко, але також сприяють самовпорядкуванню «шуму» [13].

Дотепер ми розглядали тригерні хвилі, що працюють в межах однієї клітини, спільно з дифузиею, що забезпечує механізм просторового

зв'язку. В принципі, подібне просторове з'єднання може забезпечувати й інші механізми взаємодії. Наприклад, хвилі актину в поєднанні з дифузією, а також механічною напругою та процесом полімеризації можуть активно залучатися до просторових подій клітинної рухливості [5].

Більш того, якщо система має міжклітинний механізм зв'язку, опосередкований, наприклад, паракринною сигналізацією або безпосередньою клітина – клітинною взаємодією, то тригерні хвилі можуть організовувати зв'язки всередині багатоклітинного оточення в тканинах. Класичним прикладом є схема серцевого ритму, де найшвидші осцилятори (в синусовому вузлі) утримують повільніші осцилятори (в нижніх відділах міокарда) завдяки просторовим тригерним хвилям. Мабуть, багато інших прикладів функціонування міжклітинних тригерних хвиль до теперішнього часу залишаються не визначеними та малозрозумілими. Наприклад, аналізуючи запальну відповідь в якості збудливого середовища, автори [42] запропонували, що запальні реакції можуть поширюватися в тканинах за допомогою тригерних хвиль.

Розглянемо запальну відповідь в якості «збудливого середовища» та її поширення за допомогою тригерних хвиль цитокінів.

Добре відомо, що запальна реакція в тканинах вимагає участі процесу ефективного хемотаксису нейтрофілів до місць інфекції [24], обмежуючи розв'язання запального процесу при багатьох хронічних захворюваннях людини. Проте залишається відкритим питання, як хемотактантний сигнал нейтрофілів передається через тканину *in vivo*. Встановлено, що так звані «хвилі поширення» («propagating waves») є оптимальним способом передавання сигналів на великі відстані в біологічних системах [21, 27, 31].

Процес поширення тригерних хвиль хемотактанта, що використовується амебою («*Dictyostelium D*») — став гарною моделлю хемотаксису нейтрофілів [12]. Хемотактант — речовини, що з'єднуються зі специфічними рецепторами монопуклеарів, викликають їх пересування (позитивний хемотаксис) за градієнтом концентрації. На відміну від діктіостела *D*, нейтрофіли самі не генерують тригерні хвилі, тому постійно ведуться пошуки механізмів ініціації та поширення хвиль хемотактантів нейтрофілів під час запалення.

Виявлено, що такою відсутньою ланкою для поширення хемотактантного сигналу в тканинах при запаленні є ядерний фактор транскрипції

NF- κ B. Він бере участь у регуляції транскрипції багатьох цитокінів (среди них: TNF, IL-1 β , IL-8, IL-11), що служать в якості хемотактантів для нейтрофілів [29]. Водночас, дані цитокіни безпосередньо активують фактор NF- κ B. При цьому, проста модель просторово пов'язаних клітин у ділянці тканинного запалення містить усі необхідні компоненти для ініціювання виникнення та поширення хвиль цитокінів, як хемотактантів для нейтрофілів. Дана модель поводитьсь як «збудливе середовище» [25] та включає відомі характеристики запальних реакцій: 1) швидку транзиторну відповідь NF- κ B; 2) позитивний зворотній зв'язок NF- κ B з цитокінами; 3) короткий напівперіод життєвого циклу цитокінів. У процесі математичного моделювання дані властивості запальної відповіді сприяють аналізу розподілу та поширення хвилі цитокінів [42].

Описано прості та складні варіанти способів передавання сигналу хемотактантів через тканину. В найпростіших випадках молекула хемотактанта пасивно розсіюється в оточенні вогнища інфекції. Це формує короткодистантні сигнали з їх концентрацією, що убуває (від вогнища). Другий сценарій обумовлений безперервним посиленням довгодистантного сигналу тканинними клітинами; і третій — клітинами периферичного кровотоку [42].

Деякі нейтрофільні хемотактантні, наприклад, такі як TNF і IL-1 β , мають унікальну здатність до самопосилення («Self - amplify») за допомогою оточуючих клітин або тканин резидентних макрофагів. Наприклад, локальне підвищення активності TNF в міокарді може вільно індукувати регуляцію TNF в оточенні здорової тканини серцевого м'язу за рахунок посиленого («amplifies») накопичення цитокінів у тканині [26]. Виникає статичний градієнт концентрації (довгостроково зберігається в часі), що виявляється високо токсичним для тканини. Наприклад, високотоксичні рівні TNF у тканинах викликають клітинну загибель — апоптоз [6]. У той же час, статичний градієнт (але з тимчасовою динамікою) є оптимальним для позитивного хемотаксису нейтрофілів, що дозволяє уникати стійкої взаємодії токсичних цитокінів і не обмежує передавання сигналу хемотактанта в тканині [12]. Така транзиторна реакція хемотактанта при запаленні не перешкоджає поширенню тригерних хвиль цитокінів у тканинах [16, 42]. При цьому, цитокіни двофазні (за рахунок первинної секреції та вторинної індукції активності NF- κ B — ключового регулятора запалення) та відповідно до

ауторегулюванню механізму тривалої підтримки імунзапальних реакцій сприяють надійному контролю множинних процесів внутрішньотканинної активації молекул NF- κ B in vivo [16].

У процесі математичного моделювання роботи NF- κ B – подібних ланцюгів, при позаклітинній стимуляції запалення, враховувалося підвищення рівнів активності NF- κ B, що досягало пікових значень через ~ 30 хв і мало тенденцію до зниження через ~ 1 годину [18, 35]. Виявилось, що транзиторна прозапальна відповідь NF- κ B забезпечується включенням декількох петель негативного зворотного зв'язку, контролюючих взаємодію фактора NF- κ B та їм індукованої експресії специфічних інгібіторів. Деякі з цих інгібіторів діяли безпосередньо на NF- κ B (IkB α , IkB ϵ). Інші (в т.ч., човників A20 – сімейства білків, а також білки сімейства «Cesappe») гальмували підвищену («upstream») сигналізацію на рівні ІКК ланцюгів і вище. В цілому, вдалося уточнити механізм регуляції переходу від транзиторної реакції NF- κ B до просторово-тимчасового профілю цитокінів у тканинах при поширенні тригерних хвиль запалення, шляхом скорочення кількості петель (до однієї петлі) негативного зворотного зв'язку в умовах математичного моделювання [11, 20].

Позитивний зворотний зв'язок активації NF- κ B зі зверхрегулюючим продукуванням цитокінів дозволив в умовах моделювання надійно кодувати порогову активацію в мережах NF- κ B і виявити оптимальні умови міцності функціонування петлі зворотного зв'язку при стохастичній динаміці системної реакції запалення [35, 37].

Просторовий зв'язок одиничних клітин при запаленні можливий за допомогою знову синтезованих цитокінів, що секретуються в позаклітинний простір, де вони дифундують і викликають NF- κ B – відповідну реакцію в сусідніх клітинах. Частина цитокінів відноситься потоком крові в мікросудинах, звільняючи простір для знову синтезованих цитокінів, хоча роль впливу мікросудин на дифузію цитокінів виявилась незначною [42].

Поширення тригерних хвиль виникає з просторово пов'язаних ланцюгів NF- κ B. Метод математичного моделювання дозволив оцінити поширення процесу запалення, як у початковій, так і пізньої фазах, де концентрації накопичення прозапальних факторів обумовлювалися високими та низькими піками, відповідно. Причому пізня фаза відповіді була повністю пов'язана з функціонуванням петлі позитивного зворотного зв'язку та вимагала участі накопичення TNF так і IL-1 цитокінів [16].

Вирівнювання піків накопичення прозапальних факторів у клітці формує процес поширення сигналів від клітини до клітини шляхом індукції хвилі поширення NF- κ B із подальшим виробленням цитокінів [39]. Можливості такого динамічного сценарію пов'язані з трьома умовами: 1) транзиторні зміни вторинної активації NF- κ B (повільний негативний зворотний зв'язок); 2) швидке підвищення вироблення прозапальних цитокінів (позитивний зворотний зв'язок); 3) дифузія цитокінів у міжклітинний простір (просторовий зв'язок).

Детальний аналіз механізму формування збудженого середовища в біологічних об'єктах виявив, що відповіді NF- κ B у просторі є гарним прикладом збудженого середовища. Математичне моделювання показало, що сполука NF- κ B ланцюгів у просторі дійсно сприяє індукції виникнення тригерних хвиль у збудженому середовищі [42]. Порівняно недавно відзначено, що робастність осциляцій, що знову виникають, пов'язана з функціонуванням петель як позитивного, так і негативного зворотного зв'язку [36]. Примітно, що умови для індукції виникнення тригерних хвиль залежать від двох параметрів: 1) цитокін-пов'язаної петлі біологічного зворотного зв'язку та 2) тривалості напівперіоду життєвого циклу цитокінів, що знаходяться в обернено-пропорційній залежності. Необхідно відзначити, що період півжиття цитокінів дуже короткий і коливається від 3 до 25 хвилин [9]. Частота виникнення хвиль цитокінів залежить від локального накопичення нейтрофілів (гостра фаза запалення). Однак при хронічному запаленні постійне підвищення продукування цитокінів може викликатися лише коротким імпульсом подразника, тобто запальна відповідь не усувається навіть після відновлення запального ушкодження тканин [1].

Отже, аналіз генерації декількох типів тригерних хвиль (хвилі перемикавання «switching», хвильоподібні імпульси «wave – like pulses», і коливальні хвилі «oscillatory waves») з використанням моделі Fitz Hugh-Nagumo, з одновимірною дифузією, показав їх здатність до поширення без уповільнення і, як правило, до самоорганізації в межах одиничної клітини. У той же час, здатність передавати інформацію з однієї точки організму в іншу має вирішальне значення для багатоклітинних систем. У разі запалення, прозапальні цитокіни можуть або бути пасивними (в разі дифузії), або брати активну участь у передаванні запального сигналу [10, 26].

Висновки. 1. Встановлено, що головними особливостями NF- κ B регуляторної мережі є просторове поєднання функціонування петель швидкого позитивного зворотного зв'язку та повільно негативного зворотного зв'язку, що необхідно для активного поширення хвиль цитокінів. При математичному моделюванні підтверджується роль негативного зворотного зв'язку в динаміці NF- κ B, поряд із роллю петлі позитивного зворотного зв'язку при запаленні в просторово-розподілених клітинах.

2. При уповільненому хронічному запаленні перехідний (транзиторний) характер тригерних хвиль цитокінів нейтрофілів природним чином мінімізує запальне пошкодження тканин, а осциляторна зона («oscillatory region»),

близька до кровоносних мікросудин, бере участь у постійному супроводі запалення низької інтенсивності.

3. Наявні дані дозволяють припустити, що 1) NF- κ B є системним компонентом, який бере участь у механізмі генерації хвиль поширення хемоатрактантів – цитокінів; 2) NF- κ B бере участь у механізмі, відповідальному за поширення тригерних хвиль і за досить надійну генерацію сигналу, забезпечуючи короткі експозиції токсичної дії продуктованих цитокінів.

4. Висловлено припущення, що анастаз пов'язаний із поширенням тригерних увігнутих спіральних хвиль, які є переносниками енергії від периферії до центру процесів реверсування апоптозу.

Література.

1. Мінцер О. П. Щодо межі доцільності використання поняття «тригерні взаємодії» в біології та медицині. Перше повідомлення – постановка проблеми / Мінцер О. П., Ігрунова К. М. // Медична інформатика та інженерія. — 2014. — № 4. — С. 14-22.
2. Мінцер О. П. Фотоактивність біологічних молекул як можливий фактор корегування тригерзалежних системних процесів (перше повідомлення) / Мінцер О. П., Ватліцов Д. В. // Медична інформатика та інженерія. — 2015. — № 4. — С. 7-10.
3. Ватліцов Д. В. Регулятори програмованої клітинної смерті ізольованих модельних систем / Д. В. Ватліцов // Медична інформатика та інженерія. — 2016. — № 1. — С. 56-57.
4. Мазуров М. Е. Нелинейные вогнутые спиральные автоволны в активных средах, переносящие энергию, их приложения в биологии и медицине / М. Е. Мазуров // Математическая биология и биоинформатика. — 2018. — Т. 13, № 1. — С. 187-207.
5. Allard J. Traveling waves in actin dynamics and cell motility / Allard J., Mogilner A. // Curr. Opin. Cell Biol. — 2013. — № 25. — P. 107-115.
6. Baund V. Signal transmission by tumor necrosis factor and its relatives / Baund V., Karin M. // Trends in Cell Biol. — 2001. — № 11(9). — P. 372-377.
7. Bretschneider T. The three — dimensional dynamics of actin waves, a model of cytoskeletal self — organization / Bretschneider T., Anderson K., Ecke M. et al. // Biophys J. — 2009. — № 96. — P. 2888-2900.
8. Chang J. B. Mitotic trigger waves and the spatial coordination of the xenopus cell cycle / Chang J. B., Ferrell J. E. // Nature. — 2013. — № 500. — P. 603-607.
9. Cheong R. Transient κ B activity mediates temporal NF- κ B dynamics in response to a wide range of tumor necrosis factor — alpha doses / Cheong R., Bergmann A., Werner S. L. et al. // J. Biol. Chem. — 2006. — № 281 (5). — P. 2945-2950.
10. Cybulsky M. I. Protein synthesis dependent and independent mechanisms of neutrophil emigration. Different mechanisms of inflammation in rabbits induced by IL-1, TNF — α or endotoxin versus leucocytes chemoattractants / Cybulsky M. I., Mc-Comb D. J., Movat H. R. // Am. J. Patol. — 1989. — № 135 (1). — P. 227-237.
11. Enesa K. NF- κ B suppression by the deubiquitinating entrance Ceranue / Enesa K., Zakkar M., Choudhury H. et al. // J. Biol. Chem. — 2008. — № 282 (11). — P. 7036-7045.
12. Geiger J. Human polymorph nuclear leukocytes respond to waves of Chemo attractant Like Dictyostelium / Geiger J., Wessels D., Soll D. R. // Cell. Motil. Cytoskeleton. — 2003. — № 56. — P. 27-44.
13. Gelens L. Spatial trigger waves: positive feedback gets you a long wag / Gelens L., Anderson A., Ferrell J. E. // Mol. Biol. Cell. — 2014. — № 25 (22). — P. 3486-3493.
14. Hagberg A. Pattern formation in non-gradient reaction — diffusion systems: the effects of front bifurcation / Hagberg A., Maron E. // Nonlinearity. — 1994. — № 7. — P. 805-835.
15. Hall J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology / Hall J. E., (Ed.). — Maryland Heights, MO: WB Saunders, 2010.
16. Han S. J. Molecular mechanism for lipopolysaccharide — induced biphasic activation of nuclear factor — κ B / Han S. J., Ko H. M., Choi J. H. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — № 277 (47). — P. 44715-44721.
17. Hodgkin A. L. Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / Hodgkin A. L., Huxley A. F. // J. Physiol. — 1952. — № 117. — P. 500-544.
18. Hoffman A. The κ B — NF — κ B signaling module: temporal control and selective gene activation / Hoffman A., Levchenko A., Coff M. L. et al. // Science. — 2002. — № 298 (5596). — P. 1241-1245.
19. Hursh J. B. Conduction velocity and diameter of nerve fiber / Hursh J. B. // Am. J. Physiol. — 1939. — № 127. — P. 131-139.

20. Hutti J. E. Ikappa B kinase beta phosphorylates the K63 denubiquitinase A20 to cause feedback inhibition of the NF-kB pathway / Hutti J. E., Turk B. E., Asara J. M. et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 2007. — № 27 (21). — P. 7451-7461.
21. Lechleiter J. Spiral calcium wave propagation and annihilation in xenopus leaves oocytes / Lechleiter J., Girard S., Peralta E. et al. // *Science.* — 1991. — № 252 (5002). — P. 123-126.
22. Lewis R. S. Calcium oscillation in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression / Lewis R. S. // *Biochem. Soc. Trans.* — 2003. — № 31. — P. 925-929.
23. Malcolm D. C. A method of measuring reflex times applied in sciatica and other conditions due to nerve — root compression / Malcolm D. C. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1951. — № 14. — P. 15-24.
24. Medrhimov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame / Medrhimov R. // *Cell.* — 2010. — № 140 (6). — P. 771-776.
25. Meron E. Pattern formation in excitable media / Meron E. // *Physics Reports.* — 1992. — № 218. — P. 1-66.
26. Nian M. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / Nian M., Lee P., Khaper N. et al. // *Circ. Res.* — 2004. — № 94 (12). — P. 1543-1553.
27. Oikawa N. Usual spiral wave dynamics in the vessel — Levine model of an excitable medium / Oikawa N., Bodenschatz S. E., Zykov U. S. // *Chaos.* — 2015. — № 25 (5). — P. 0531115.
28. Pomerening J. R. Building a cell cycle oscillator: hysteresis and bistability in activation of Cdc2 / Pomerening J. R., Sontag E. D., Ferrell J. E. // *Nat. Cell. Biol.* — 2003. — № 5 (4). — P. 346-351.
29. Rekdal O. The TNFR p55 and p57 mediate cleavage of PMM Induced by TNF α and TNF α 36-62 peptide / Rekdal O., Konopski Z., Evendsen J. S. et al. // *Mediators Inflamm.* — 1994. — № 3 (5). — P. 347-352.
30. Sheng X. Apoptosis. Propagates through the apoptosis as trigger waves / Sheng X., Pharrell J. E. // *Science.* — 2018. — № 361 (6402). — P. 607-612.
31. Starobin J. M. Critical scale of propagation influences dynamics of waves in a model excitable medium / Starobin J. M., Dauforet C. P. // *Nonlinear Biomed. Phys.* — 2009. — № 3 (1). — P. 4.
32. Stranb S. V. Calcium wave propagation in pancreatic acinar cells: functional interaction of inositol 1, 4, 5 — triphosphate receptors, ryanodine receptors and mitochondria / Stranb S. V., Giovanuucci D. R., Yule D. I. // *J. Gen. Physiol.* — 2000. — № 116. — P. 547-560.
33. Stricker S. A. Comparative biology of calcium signaling during fertilization and egg activation in animals / Stricker S. A. // *Dev. Biol.* — 1999. — № 211. — P. 157-176.
34. Swadlow H. A. Axonal contention delays / Swadlow H. A., Waxman S. G. // *Sholarpedia.* — 2012. — № 7. — P. 1451.
35. Tay S. Single — cell NF — kB dynamics reveal digital activation and analogue infraction processing / Tay S., Hughey J. J., Lee T. K. et al. // *Nature.* — 2010. — № 466 (7303). — P. 267-271.
36. Tsai T. Y. C. Robust, tunable biological oscillations from interlined positive and negative feedback loops / Tsai T. Y. C., Choi Y. S., Ma W. et al. // *Science.* — 2008. — № 321 (5885). — P. 126-129.
37. Turher D. A. Physiological levels of TNF — α stimulation induced stochastic dynamics of NF — Kb responses in single living cells / Turher D. A., Paszek P., Woodcock D. J. et al. // *J. Cell. Sci.* — 2010. — № 123 (pt16). — P. 2834-2843.
38. Tyson J. J. Singular perturbation theory of traveling waves in excitable media / Tyson J. J., Keener J. P. // *Physica D.* — 1988. — № 32. — P. 327-361.
39. Werner C. L. Stimulus specificity of gene expression programs determined by temporal control of IKK activity / Werner C. L., Barken D., Hoffmann A. // *Science.* — 2005. — № 309 (5742). — P. 1857-1861.
40. Winfree A. T. Spiral waves of chamois activity / Winfree A. T. // *Science.* — 1972. — № 175. — P. 634-636.
41. Yand Q. The Cdk 1 — APC/C cell cycle oscillator circuit function as a time — delayed ultrasensitive switch / Yand Q., Ferrell J. E. // *Nat. Cell. Biol.* — 2013. — № 15. — P. 519-525.
42. Yde F. Modeling the NF-Kb mediated inflammatory response predicts cytokine waves in tissue / Yde F., Menge B., Jensen M. H. et al. // *BMC Syst. Biol.* — 2011. — № 5. — P. 115.
43. Ho L. T. Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response / Ho L. T., Ho M. T., Keng H. M. et al. // *MolBioCell.* — 2012. — № 23 (12). — P. 2240-2252.
44. Vanag V. K. Inwardly Rotating Spiral Waves in Reaction-Diffusion System / Vanag V. K., Epstein I. R. // *Science.* — 2001. — P. 294, 835.
45. Liu P. Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements / Liu P. et al. // *Cell.* — 2011. — № 146. — P. 889-903.
46. Cheng X. Apoptosis propagates through the cytoplasm as trigger waves / X. Cheng, J. E. Ferrell, Jr. // *Science.* — 2018. — Vol. 361. — P. 607.

References.

1. Mintser O. P., Ibrunova K. M. (2014). Shchodo mezhi dotsilnosti vykorystannia poniattia «tryherni vziaimodii» v biologii ta medytsyni. Pershe povidomlennia — postanovka problems [Expediency limits of using the «Trigger interactions» concept in biology and medicine. The first message — statement of the problem]. *Medichna informatika ta inzheneriya (Medical Informatics & Engineering)*, 4, 14-22. [In Ukrainian].
2. Mintser O. P., Vatlitsov D. V. (2015). Fotoaktyvnist biologichnykh molekul yak mozhlyvyi faktor korehuvannia tryherzaleznykh systemnykh protsesiv (pershe povidomlennia) [Photoactivity of biological molecules as a possible correction factor for trigger-dependent system processes (first message)]. *Medichna*

- informatika ta inzheneriya (Medical Informatics & Engineering), 4, 7-10. [In Ukrainian].
3. Vatlitsov D. V. (2016). Rehulatory proqramovanoi klitynnoi smerti izolovanykh modelnykh system [Regulators of programmable cell death of isolated model systems]. *Medichna informatika ta inzheneriya* (Medical Informatics & Engineering), 1, 56-57. [In Ukrainian].
 4. Mazurov M. E. (2018). Nelineynyye vognutyie spiralnyie avtovolny v aktivnyih sredah, perenosyashchie energiyu, ih prilozheniya v biologii i meditsine [Nonlinear concave spiral autowaves in active media that transfer energy, their applications in biology and medicine]. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika* (Mathematical Biology and Bioinformatics), Vol. 13, Is. 1, 187-207. doi: 10.17537/2018.13.187. [In Russian].
 5. Allard J., Mogilner A. (2013). Traveling waves in actin dynamics and cell motility. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 25, 107-115.
 6. Baund V., Karin M. (2001). Signal transmission by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends in Cell Biol.*, 11(9), 372-377.
 7. Bretschneider T., Anderson K., Ecke M., et al (2009). The three dimensional dynamics of actin waves, a model of cytoskeletal self organization. *Biophys J.*, 96, 2888-2900.
 8. Chang J.B., Ferrell J.E. (2013). Mitotic trigger waves and the spatial coordination of the xenopus cell cycle. *Nature.*, 500, 603-607.
 9. Cheong R., Bergmann A., Werner S.L., et al (2006). Transient κ B activity mediates temporal NF- κ B dynamics in response to a wide range of tumor necrosis factor alpha doses. *J. Biol. Chem.*, 281(5), 2945-2950.
 10. Cybulsky M.I., Mc-Comb D.J., Movat H.R. (1989). Protein synthesis dependent and independent mechanisms of neutrophil emigration. Different mechanisms of inflammation in rabbits induced by IL-1, TNF α or endotoxin versus leucocytes chemoattractants. *Am. J. Patol.*, 135(1), 227-237.
 11. Enesa K., Zakkar M., Choudhury H., et al (2008). NF- κ B suppression by the deubiquitinating entrance Ceramide. *J. Biol. Chem.*, 282(11), 7036-7045.
 12. Geiger J., Wessels D., Soll D.R. (2003). Human polymorph nuclear leukocytes respond to waves of Chemoattractant Like Dictyostelium. *Cell. Motil. Cytoskeleton.*, 56, 27-44.
 13. Gelens L., Anderson A., Ferrell J.E. (2014). Spatial trigger waves: positive feedback gets you a long way. *Mol. Biol. Cell.*, 25(22), 3486-3493.
 14. Hagberg A., Maron E. (1994). Pattern formation in non-gradient reaction diffusion systems: the effects of front bifurcation. *Nonlinearity*, 7, 805-835.
 15. Hall J.E., (Ed.) (2010). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Maryland Heights, MO: WB Saunders.
 16. Han S.J., Ko H.M., Choi J.H., et al (2002). Molecular mechanism for lipopolysaccharide induced biphasic activation of nuclear factor κ B. *J. Biol. Chem.*, 277(47), 44715-44721.
 17. Hodgkin A.L., Huxley A.F. (1952). Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117, 500-544.
 18. Hoffman A., Levchenko A., Scoff M.L., et al (2002). The κ B NF κ B signaling module: temporal control and selective gene activation. *Science*, 298(5596), 1241-1245.
 19. Hursh J.B. (1939). Conduction velocity and diameter of nerve fiber. *Am. J. Physiol.*, 127, 131-139.
 20. Hutt J.E., Turk B.E., Asara J.M., et al (2007). κ B kinase beta phosphorylates the K63 denbignitase A20 to cause feedback inhibition of the NF- κ B pathway. *Mol. Cell. Biol.*, 27(21), 7451-7461.
 21. Lechleiter J., Girard S., Peralta E., et al. (1991). Spiral calcium wave propagation and annihilation in xenopus leaves oocytes. *Science*, 252(5002), 123-126.
 22. Lewis R.S. (2003). Calcium oscillation in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression. *Biochem. Soc. Trans.*, 31, 925-929.
 23. Malcolm D.C. (1951). A method of measuring reflex times applied in sciatica and other conditions due to nerve root compression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 14, 15-24.
 24. Medrhimov R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.
 25. Meron E. (1992). Pattern formation in excitable media. *Physics Reports*, 218, 1-66.
 26. Nian M., Lee P., Khaper N., et al (2004). Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ. Res.*, 94(12), 1543-1553.
 27. Oikawa N., Bodenschatz S.E., Zykov U.S. (2015). Usual spiral wave dynamics in the vessel Levine model of an excitable medium. *Chaos*, 25(5), 0531115.
 28. Pomerening J.R., Sontag E.D., Ferrell J.E. (2003). Building a cell cycle oscillator: hysteresis and bistability in activation of Cdc2. *Nat. Cell. Biol.*, 5(4), 346-351.
 29. Rekdal O., Konopski Z., Evendsen J.S., et al (1994). The TNFR p55 and p57 mediate chemotaxis of PMN Induced by TNF α and TNF α 36-62 peptide. *Mediators Inflamm*, 3(5), 347-352.
 30. Sheng X., Pharrell J.E. (2018). Apoptosis. Propagates through the apoptosis as trigger waves. *Science*, 361(6402), 607-612.
 31. Starobin J.M., Dauforet C.P. (2009). Critical scale of propagation influences dynamics of waves in a model excitable medium. *Nonlinear Biomed. Phys.*, 3(1), 4.
 32. Stranb S.V., Giovanucci D.R., Yule D.I. (2000). Calcium wave propagation in pancreatic acinar cells: functional interaction of inositol 1, 4, 5 triphosphate receptors, ryanodine receptors and mitochondria. *J. Gen. Physiol.*, 116, 547-560.
 33. Stricker S.A. (1999). Comparative biology of calcium signaling during fertilization and egg activation in animals. *Dev. Biol.*, 211, 157-176.

34. Swadlow H.A., Waxman S.G. (2012). Axonal contention delays. *Sholarpedia*, 7, 1451.
35. Tay S., Hughey J.J., Lee T.K., et al (2010). Single cell NF kB dynamics reveal digital activation and analogue infraction processing. *Nature*, 466 (7303), 267-271.
36. Tsai TYC., Choi Y.S., Ma W., et al (2008). Robust, tunable biological oscillations front interlined positive and negative feedback logos. *Science*, 321(5885), 126-129.
37. Turher D.A., Paszek P., Woodcock D.J., et al (2010). Physiological levels of TNF α stimulation induced stochastic dynamics of NF Kb responses in single living cells. *J. Cell. Sci.*, 123(pt16), 2834-2843.
38. Tyson J.J., Keener J.P. (1988). Singular perturbation theory of traveling waves in excitable media. *Physica D.*, 32, 327-361.
39. Werner C.L., Barken D., Hoffmann A. (2005). Stimulus specificity of gene expression programs determined by temporal control of IKK activity. *Science*, 309(5742), 1857-1861.
40. Winfree A.T. (1972). Spiral waves of chamois activity. *Science*, 175, 634-636.
41. Yand Q., Ferrell J.E. (2013). The Cdk 1 APC/C cell cycle oscillator circuit function as a time delayed ultrasensitive switch. *Nat. Cell. Biol.*, 15, 519-525.
42. Yde F., Menge B., Jensen M.H., et al (2011). Modeling the NF-Kb mediated inflammatory response predicts cytokine waves in tissue. *BMC Syst. Biol.*, 5, 115.
43. Ho L. T., Ho M. T., Keng H. M. et al (2012). Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response. *MolBioCell*, 23(12), 2240-2252.
44. Vanag V.K., Epstein I.R. (2001). Inwardly Rotating Spiral Waves in Reaction-Diffusion System. *Science*, 294, 835.
45. Liu P., et al (2011). Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell.*, 146, 889-903.
46. Cheng X., J. E. Ferrell, Jr. (2018). Apoptosis propagates through the cytoplasm as trigger waves. *Science*, Vol. 361, 607.