

© Р. Н. Чураев

Учреждение Российской академии наук  
Институт биологии Уфимского  
научного центра РАН, Уфа

✿ Рассмотрены теоретические и экспериментальные аспекты концепции эпигенов. В эпигенах часть наследственной информации хранится, кодируется и передается потомству вне первичной структуры молекул ДНК генома. На простейших модельных эпигенах продемонстрировано их поведение при скрещиваниях. Приведены варианты молекулярно-генетических механизмов эпигенов и оригинальные данные по экспериментальному конструированию генно-инженерными методами искусственных эпигенов. Обсуждаются возможные роли эпигенных систем в онто- и филогенезе. Показано, что даже простейшие эпигенные системы могут детерминировать ключевые события онтогенеза. Эпигенные системы могут служить основой недарвиновских стратегий эволюции посредством «запоминания» относительно неудачных ходов эволюции и сохранения запасных вариантов онтогенеза.

✿ **Ключевые слова:** эпигены; онтогенез; эволюционные стратегии.

## ЭПИГЕНЫ — НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЕДИНИЦЫ НАДГЕННОГО УРОВНЯ

### ВВЕДЕНИЕ

Феномен наследственности есть проявление некоторого (неизвестного) закона сохранения информации, т. е. под понятием *наследственность* будем подразумевать сохранение в некоторых кодах в течение онтогенеза и передачу потомству в последовательном ряду генераций запаса информации (*наследуемой информации*), необходимого для самовоспроизведения. Таким образом, процесс *наследования* включает в себя *сохранение* наследуемой информации в ходе онтогенеза, *кодирование* ее в определенных кодовых группах и *передачу* от одного поколения к другому в актах размножения.

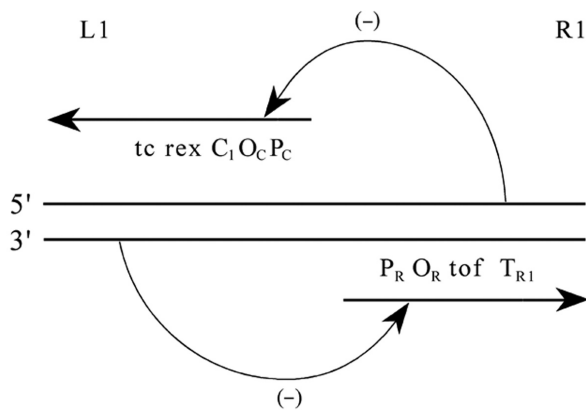
Открытие триплетного кода привело к широко распространенному представлению о том, что вся наследственная информация организмов закодирована в первичной последовательности геномных молекул ДНК — «неписанная догма Херши». Однако это не исключает другой возможности хранения, кодирования и передачи части наследственной информации. Данное сообщение посвящено рассмотрению одного нетрадиционного подхода к механизму наследственности.

### ПОНЯТИЕ ОБ ЭПИГЕНАХ

Известно, что любая информация может храниться либо путем сохранения определенного расположения элементов пространственной структуры (*структурный способ*), либо путем циркулирования сигналов в циклической системе элементов (*динамический способ*). В генах информация сохраняется структурным способом в молекулах ДНК генома, кодируется четырехбуквенными (А, Г, Т, Ц) линейно-упорядоченными кодовыми группами, а ее передача осуществляется посредством конвариантной редупликации в актах размножения клеток. В рамках исследования динамического способа хранения информации 35 лет тому назад была предложена гипотеза о существовании особого класса наследственных единиц — *эпигенов*, в которых часть наследственной информации хранится, кодируется и передается потомству вне первичной структуры молекул ДНК генома [2]. Основной особенностью эпигенов является возможность изменения содержащейся в них части наследственной информации без изменения первичной структуры нуклеотидных последовательностей. За последние 25 лет появилось много фактов в пользу этой гипотезы [1]. Более того, формируется новая ветвь биологии — *эпигенетика*, изучающая наследуемые изменения генной экспрессии, которые происходят без изменения ДНК-последовательностей [10].

*Эпигеном* была названа наследственная единица — генная система, имеющая не менее двух режимов функционирования подчиненных ей генов и способная сохранять каждый из режимов в последовательном ряду поколений. Если все режимы эпигена стационарны, то он называется *стационарным эпигеном*. Иными словами, такие эпигены имеют не менее двух наследуемых состояний подчиненных им генов. Важно отметить, что если под действием внешнего фактора произошел переход из одного состояния в альтернативное,

Поступила в редакцию 21.05.2010.  
Принята к публикации 03.11.2010.

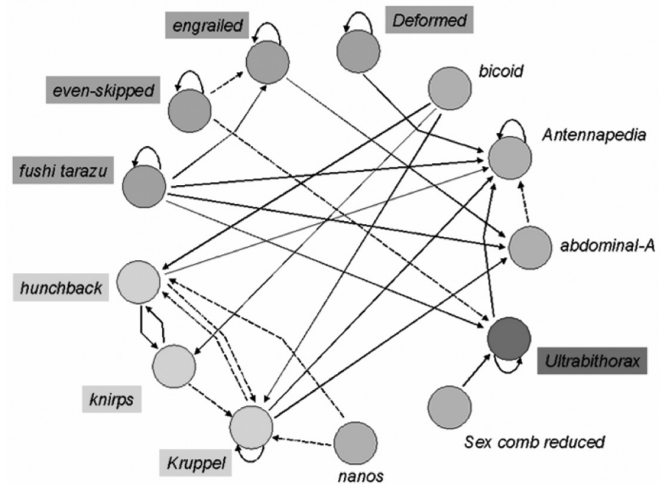


**Рис. 1.** Двухкомпонентный эпиген  $\lambda$ -фага. Белковые продукты цистронов  $C_1$  и  $tof$  являются репрессорами для оперонов  $R_1$  и  $L_1$  соответственно.  $P_C$ ,  $O_C$ ,  $P_R$ ,  $O_R$  — промотор-операторные зоны оперонов  $L_1$  и  $R_2$ ,  $t_c$ ,  $t_{R_1}$  — терминаторы транскрипции этих оперонов

то это состояние сохраняется и после прекращения действия внешнего фактора.

Классическим примером реально существующего стационарного эпигена является двухкомпонентный молекулярный триггер у  $\lambda$ -фага, представляющий собой часть системы управления развитием этого фага и состоящий из двух оперонов  $L_1$  и  $R_1$  (рис. 1). Эта циклическая система имеет два устойчивых состояния: первое — включен оперон  $L_1$ , выключен оперон  $R_1$ ; второе — включен оперон  $R_1$ , выключен оперон  $L_1$ . Первое функциональное состояние эпигена соответствует признаку  $im^+$  фага, при котором подавляется рост вновь внедрившихся в клетку фаговых геномов того же штамма, что и профаг. Это состояние обеспечивает реализацию подпрограммы лизогенного режима онтогенеза. Второе состояние детерминирует включение альтернативной подпрограммы литического развития фага и соответствует признаку  $im^-$ , когда допускается размножение суперинфицированных фаговых штаммов. Первое из этих состояний сохраняется как при жизни клетки-хозяина, так и при ее последовательных делениях. Второе функциональное состояние сохраняется в ряду последовательных циклов дупликации фага. В этом случае геном фага кодирует структуру системы, а ее состояние определяется внегеномными факторами (наличием или отсутствием соответствующего репрессора). При делении клетки-хозяина молекулы репрессора распределяются между дочерними клетками, обеспечивая наследование функционального состояния [2].

В подобных циклических системах (динамических эпигенах) кодирование части наследуемой информации осуществляется бинарным кодом — наличием или



**Рис. 2.** Фрагмент генной сети, управляющей ранним онтогенезом у дрозофилы.

Сплошные стрелки означают положительные связи, реализуемые активаторными белковыми продуктами генов. Пунктирные стрелки — отрицательные связи, реализуемые соответствующими репрессорами

отсутствием определенного регуляторного белка, хранение информации реализуется динамическим способом благодаря циклическим связям, а передача конкретного функционального состояния при последовательных клеточных делениях происходит путем распределения регуляторных молекул между дочерними клетками. Заметим, что, конечно, не всякая циклическая система генов имеет эпигенные свойства.

На математических моделях доказано как теорема существования в эукариотических клеточных сетях контуров — циклических систем, управляющих экспрессией генов. Также показано, что некоторые из этих контуров обладают свойствами эпигенов, способных запоминать (сохранять) более одного режима функционирования подчиненных им генов и наследовать эти режимы в последовательном ряду поколений [3, 14]. Эти контуры представляют собой фрагменты управляющих генных сетей [11].

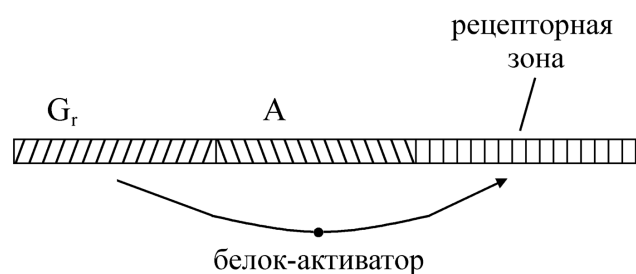
На рисунке 2 показана часть генной сети управления ранним онтогенезом у дрозофил, содержащая циклические подсистемы.

### ПРОСТЕЙШИЕ МОДЕЛЬНЫЕ ЭПИГЕНЫ

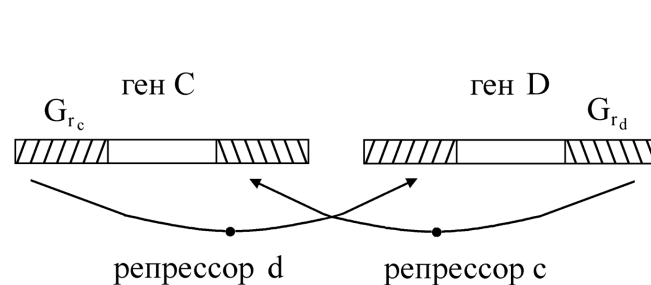
Рассмотрим две простейшие предельно схематизированные системы, обладающие свойствами эпигенов.

Сначала рассмотрим простейшую циклическую систему, состоящую из одного гена, стабильный белковый продукт — активатор которого необходим для транскрипции этого гена (рис. 3).

Если концентрация активатора меньше некоторого порогового значения, то эффективной транскрипции не



**Рис. 3.** Простейший однокомпонентный эпиген. ДНК-фрагмент (бокс)  $G_g$  кодирует домен сайт-специфичности белка-активатора продукта гена А, который может иметь и другие функции



**Рис. 4.** Схема двухкомпонентного эпигена. Белки и генов С и D кодируют репрессорные функции белков с и d соответственно

происходит, если больше, то происходит. Как показано на математической модели, учитывающей особенности эукариотических систем управления экспрессией генов, такая система имеет два альтернативных состояния: активное и неактивное. Каждое состояние сохраняется при жизни клетки и передается дочерним клеткам при последовательных делениях, причем состояние системы дочерней клетки определяется наличием или отсутствием белка-активатора в родительской клетке, то есть состоянием системы родительской клетки. *Преимущество, или «наследование» активного функционального состояния системы*, в этом случае обеспечивается при делении клеток переходом белков-активаторов от родительской к дочерним клеткам, в которых активаторы запускают транскрипцию гена. Наследование неактивного состояния очевидно. Такая однокомпонентная модель имеет много реальных прообразов, как у прокариот, так и у эукариот.

Каждое состояние эукариотической эпигенной системы должно сохраняться при прохождении через мейоз, гаметную стадию, оплодотворение и ранние фазы эмбриогенеза. В случае однокомпонентной модели эти процессы не повлияют на сохранение неактивного состояния. Наследование активного состояния в латентном виде возможно при стабильных иРНК для белковых активаторов. Заметим, что высокая стабильность иРНК типична для эукариот.

Большинство эукариот диплоидны. В клетках диплоидов эпигены представлены парами. Пусть гомологичные гены, входящие в эпигены, структурно не различаются, организм гомозиготен по этим генам. Состояние гена, входящего в эпиген, будем обозначать двоичным верхним индексом при символе гена, например,  $A^1$  — активное состояние гена,  $A^0$  — неактивное состояние. *Эпигенотипом* был назван перечень генов, входящих в эпиген, с указанием их состояния [2]. При одном и том же генотипе организмы могут иметь разные эпигенотипы. Так, в случае однокомпонентной модели организм с генотипом А/А может иметь эпигенотипы  $A^1/A^1$  и  $A^0/A^0$ . Эти организмы производят гаметы либо  $A^1$ , либо  $A^0$ . Фенотипи-

чески организм с эпигенотипом  $A^0/A^0$  будет выглядеть как рецессивная гомозигота, а организм с эпигенотипом  $A^1/A^1$  — как доминантная гомозигота.

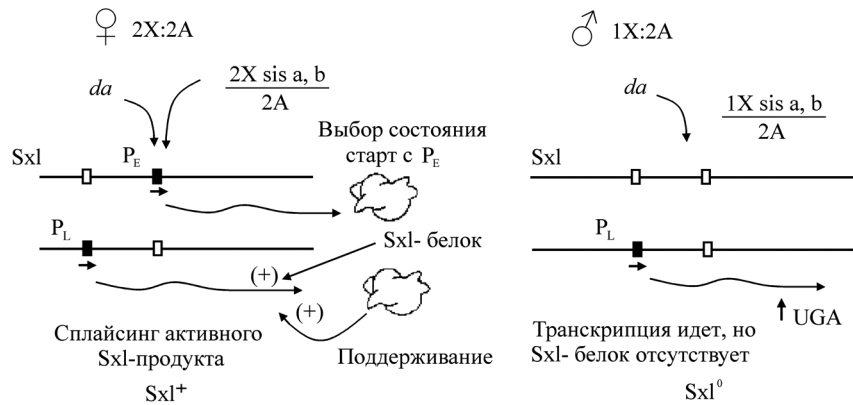
Рассмотрим в случае однокомпонентной модели скрещивания особей с учетом их эпигенотипа.

- 1)  $A^0/A^0 \times A^0/A^0 \rightarrow A^0/A^0$
- 2)  $A^1/A^1 \times A^1/A^1 \rightarrow A^1/A^1$
- 3)  $A^1/A^1 \times A^0/A^0 \rightarrow A^1/A^1$

В случае (1) партнеры образуют гаметы, не содержащие активаторов. В случае (2) в зиготу перейдут активаторы из гамет. В последнем случае вследствие свободной миграции активатора неактивный эпиген перейдет в активное состояние. Фенотипически это будет выглядеть как переход одного аллеля в другой. Унификация состояний эпигенов, находящихся в разных состояниях, была названа *поглощением* [2]. При поглощении «гибриды» первого поколения будут давать гаметы одного сорта, и при дальнейших скрещиваниях эпигенотип  $A^0/A^0$  не появится, т. е. *расщепление отсутствует*.

Теперь рассмотрим другую простую систему — эукариотическую циклическую дигенную систему, в которой белковый продукт каждого гена репрессирует экспрессию другого гена (рис. 4). Эти системы имеют устойчивые альтернативные функциональные состояния, каждое из которых сохраняется при последовательных митотических делениях, причем переходы из одного состояния в другое характеризуются инертностью, а для состояний генов характерна латентность, т. е. они длительное время могут не проявляться.

Вид эпигенотипов гамет организма с такими системами зависит от того, когда происходит выделение зародышевого пути: до установления состояний  $C^0D^1/C^0D^1$ ,  $C^1D^0/C^1D^0$  или после. Организмы с ранним выделением зародышевого пути (организмы типа I) производят гаметы двух сортов:  $C^0D^1$  и  $C^1D^0$ . Организмы с поздним выделением зародышевого пути (организмы типа II) будут формировать гаметы с эпигенотипами либо только  $C^0D^1$ , либо только  $C^1D^0$ , причем вид гамет конкретного организма случаен.



**Рис. 5.** Эпигенная регуляция ключевого гена детерминации пола у дрозофилы. У самок ген *Sxl* всегда активен, у самцов неактивен. Ген имеет два промотора: ранний  $P_E$  и поздний  $P_L$ . Сигнал запуска определяется соотношением доз аутосом и половых хромосом с решающей ролью дозы локализованных в X-хромосоме «генов-номинаторов» пола и *sis-a* и *sis-b*; для активации  $P_E$  необходим также продукт материнского гена *da*. Ранний промотор у самок запускается в первые часы развития и образуется ДНК-связывающий белок *Sxl*, который затем позитивно авторегулирует или самоподдерживает правильный сплайсинг. У самцов сплайсинг неправилен, считывается часть интрона со стоп-сигналом, то есть транскрипция есть, но функционально активного белка нет. ДНК-связывающий белок ключевого гена *Sxl* затем активирует промотор следующего гена в каскадной цепи детерминаторов пола [5, 8]

Будем для простоты следить только за состоянием одного гена  $C$  циклической генной системы и обозначим «крышкой» ген организма  $I$ -го типа. В этих обозначениях распишем следующие скрещивания:

- 1)  $C^1/C^1 \times C^0/C^0 \rightarrow \hat{C}/\hat{C}$  — образование «гибрида»;
- 2)  $\hat{C}/\hat{C} \times C^1/C^1 \rightarrow \hat{C}/\hat{C}; C^1/C^1$ ;
- 3)  $\hat{C}/\hat{C} \times C^0/C^0 \rightarrow \hat{C}/\hat{C}; C^0/C^0$  — аналог анализирующего скрещивания;
- 4)  $\hat{C}/\hat{C} \times \hat{C}/\hat{C} \rightarrow C^1/C^1; C^0/C^0; \hat{C}/\hat{C}$  — расщепление.

Таким образом, здесь мы получаем три сорта особей, имеющих одинаковые генотипы. Поведение при скрещивании особей  $\hat{C}/\hat{C}$  дает основание назвать их *эпигетерозиготами*. Легко заметить, что в рассмотренном случае эпиген «маскируется» под ген. Действительно, аналогичные фенотипы получаются при скрещивании вида 1–4), если вместо пары эпигенов, различающихся лишь состояниями, взять пару аллелей  $C$  и  $c$ , различающихся структурно. Заметим, что классический генетический объект — дрозофила относится именно к тем организмам, у которых можно ожидать существование эпигетерозигот, поскольку у нее рано выделяется зародышевый путь.

Итак, подведем итоги рассмотрения скрещивания особей, различающихся лишь эпигенотипами. При скрещивании особей, содержащих эпигены в разных состояниях, в зависимости от конкретного механизма эпигена и особенностей онтогенеза в потомстве от скрещиваний могут произойти следующие события: 1) поглощение (потомство будет иметь эпигены в одинаковых состояниях); 2) образование эпигетерозиготы, дающей гаметы разных сортов; 3) образование таких особей, что каждая из них производит лишь один сорт гамет, но разные особи могут производить разные сорта гамет.

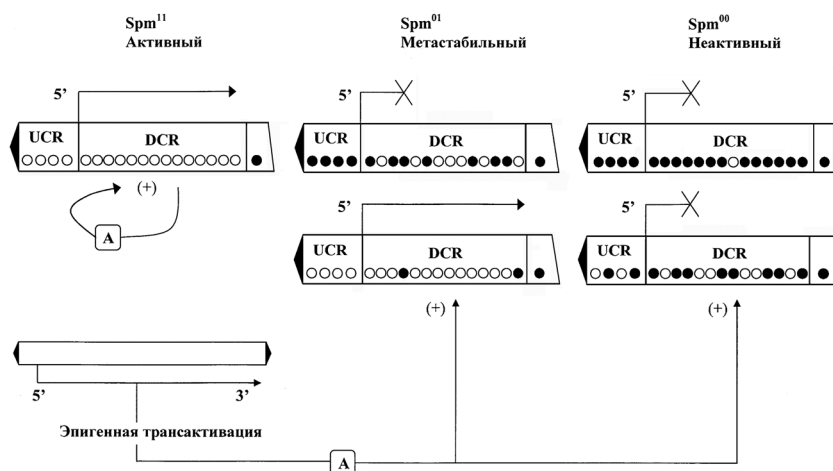
#### ВАРИАНТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭПИГЕНОВ

Эпигенные системы, содержащие эпигены, могут иметь различные функционально-эквивалентные молекулярно-генетические механизмы. В рассмотренном выше динамическом механизме циклические связи между генами реализуются посредством управления экспрессией генов на уровне транскрипции, но они могут осуществляться и на посттранскрипционном уровне.

Экспериментально выявлены циклические моногенные системы с положительной обратной связью, которые действуют на посттранскрипционном уровне. Пример такой системы приведен на рисунке 5. В зависимости от активности гена *Sxl* в онтогенезе дрозофилы реализуется подпрограмма развития либо женского, либо мужского пола. Если этот ген активен, то он обеспечивает каскадную активацию других генов регуляторов пола и происходит дифференциация в сторону женского пола. Если ген *Sxl* неактивен, развитие идет по мужскому типу. Хотя *Sxl*-система имеет признаки эпигенной организации, система детерминации пола требует более детального изучения.

Кроме динамического механизма, возможен и модификационный.

Многие экспериментальные данные показывают, что активность эукариотических генов может контролироваться посредством хромосомной модификации как геномной ДНК (метилирование/деметилирование ЦГ-дублетов), так и белков хроматина (ацетилирование/деацетилирование). Паттерн модифицированных и немодифицированных цитозинон геномной ДНК наследуется по полуконсервативному механизму.



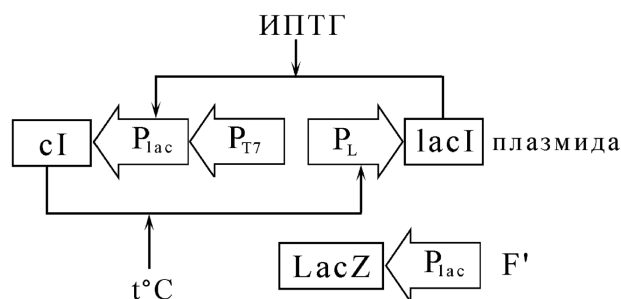
**Рис. 6.** Система авторегуляции Spt-транспозона. Регуляторная зона состоит из двух районов общей длиной 500 н. п., расположенных один слева (UCR) и другой справа (DCR) от старта транскрипции. • — метилированные, о — деметилированные ЦГ-дублиеты, А — позитивные авторегуляторные молекулы транспозазы

В этом механизме большую роль играют метилирующие и деметилирующие внегеномные факторы. Яркий пример молекулярного механизма управления активностью гена по такому принципу был выявлен при исследовании Spt-системы у кукурузы [6]. В Spt-системе (рис. 6.) имеет место и передача модифицированных участков полуконсервативным способом при репликации и циклическая связь, реализуемая полифункциональным белком транспозазой, которая обеспечивает сохранение активного состояния Spt-фрагмента. В этом случае эпиген устроен по принципам и динамического, и структурного способов хранения и передачи наследственной информации.

Заметим, что в принципе возможен транспозиционный механизм эпигена, основанный на сайтспецифической репликативной транспозиции.

В чем отличие эпигенов от генов? В случае динамических эпигенов (циклических генных систем) они отличаются от генов по трем кардинальным признакам — способам хранения, кодирования и передачи наследственной информации. В генах информация хранится структурным способом, кодируется четырех буквенным кодом, передается потомству посредством конвариантной редупликации. В эпигенах часть наследственной информации хранится динамическим способом, кодируется бинарным кодом, передается путем распределения внегеномных регуляторных молекул между дочерними клетками.

В общем случае эпигены от генов различаются по крайней мере по способу кодирования содержащейся в них информации; они содержат разную «информацию по смыслу», которая записана в разных алфавитах разными кодами; переход из одного функционального состояния в альтернативное детерминирован и обратим. Эти свойства эпигенов инвариантны относительно конкретных молекулярных механизмов их реализующих. Эпигены — надгенные системы, т. е. «сделаны» из генов и их частей. Таким



**Рис. 7.** Схема циклической дигенной системы с прямыми и обратными связями через белки-репрессоры. Термочувствительный репрессор CI подавляет транскрипцию lacI гена с P<sub>L</sub> промотора и инактивируется температурным воздействием. Lac-репрессор подавляет транскрипцию cI гена (на плазмиде) с P<sub>lac</sub> промотора и транскрипцию репортерного гена (lacZ) на F-факторе и инактивируется ИПТГ

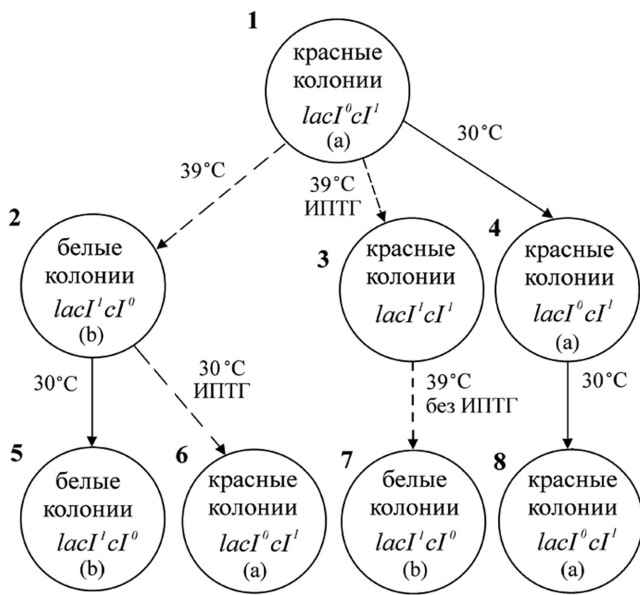
образом, эпигены и гены — наследственные единицы разных рангов.

### ИСКУССТВЕННЫЕ ЭПИГЕНЫ

Старая гипотеза о существовании эпигенов как динамических устройств хранения, кодирования и передачи части наследственной информации получила теоретическое и экспериментальное подтверждение при исследовании управляющих генных сетей.

Другой путь к проблеме эпигенов — конструктивный, т. е. конструирование генно-инженерными методами эпигенов с наперед заданными управляемыми извне наследуемыми свойствами. В группе Гарднера Бостонского центра и в нашей лаборатории были сконструированы плазмиды, несущие циклическую систему вида, представленного на рисунке 7. Нами экспериментально





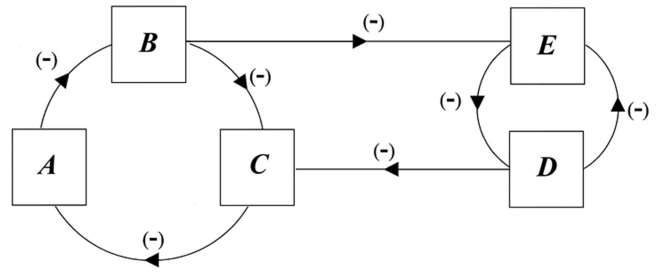
**Рис. 8.** Схема тестирования наследования и переключения эпигенотипов циклической системы генов *lacIcI*. Переключение эпигенотипа (— →) *lacI<sup>1</sup>cI<sup>0</sup>(b)* на *lacI<sup>0</sup>cI<sup>1</sup>(a)* происходит при пересеве клеток на чашку с ИПТГ, а на *b* — при температуре инкубации 39 °С. Устойчивые эпигенотипы *a* и *b* стабильно наследуются (→) на протяжении 72 часов в течение трех перепечаток даже в отсутствие факторов, вызвавших переключение, т. е. при условиях 30 °С без ИПТГ

показано, что эта система является элементарным стационарным эпигеном, т. е. может кодировать, хранить и передавать клеточному потомству вызванные внешними специфическими сигналами изменения функционального состояния без изменения ДНК-последовательностей, входящих в систему генов [13]. На следующем рисунке (рис. 8.) показана схема наследования функциональных состояний эпигена.

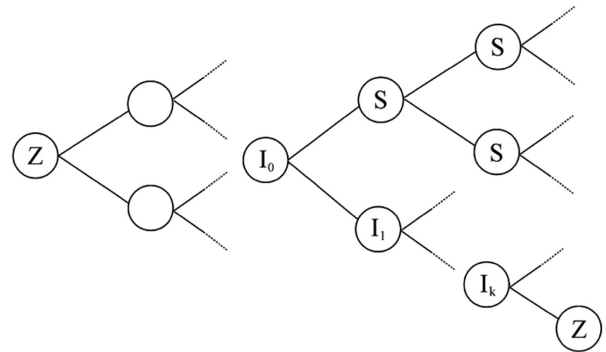
**ЭПИГЕНЫ В ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗЕ**

*Онтогенез.* Посмотрим, какую роль могли бы играть эпигенные системы в онтогенезе.

Механизмом «клеточной памяти» вполне могут быть эпигены, обеспечивающие наследование в ряду митотических делений. Простейшая эпигенная система, состоящая всего из пяти генов (рис. 9), как было показано на компьютерной модели [12], способна обеспечивать дивергентную детерминацию, хранение детерминированных состояний и воспроизведение исходного «зиготического» состояния после ряда клеточных делений (рис. 10). Иначе говоря, даже такая простейшая эпигенная система может в ходе переработки функциональной информации



**Рис. 9.** Структура пятикомпонентного нестационарного эпигена. А, В, С, D, E — гены, отрицательные связи между которыми реализуются посредством специфических репрессоров



**Рис. 10.** Диаграмма, отражающая последовательные деления клеток, содержащих пятикомпонентный нестационарный эпиген (рис. 16). Z, S, I<sub>0</sub> — клетки, в которых эпиген находится в состояниях: инициальном, стационарном, возбужденном, I<sub>1</sub>, ..., I<sub>k</sub> — последовательность состояний, приводящих к инициальному состоянию

детерминировать ключевые события онтогенеза. Можно полагать, что реальные эпигенные системы обеспечивают «связку» блоков наследственной программы онтогенеза в подпрограммы и сохранение их как в онтогенезе, так и в последовательном ряду поколений.

В экспериментах с искусственными эпигенами нами было выявлено у них еще одно интересное свойство. Результаты экспериментов на популяции *E. coli* с плазмидным двухкомпонентным эпигеном показали, что искусственный эпиген, помимо свойства устойчиво сохранять (наследовать) динамическим способом каждые из двух альтернативных функциональных состояний в ряду последовательных клеточных делений, имеет также особое метастабильное состояние, позволяющее исходно однородной клеточной популяции после ряда генераций разделиться на две субпопуляции, в которых копии эпигенов будут находиться в альтернативных функциональных состояниях [4].

Таким образом, мы получили экспериментальную модель одного из возможных механизмов первичной биохимической дивергентной детерминации.

*Филогенез.* Обратимся теперь к эволюционным аспектам концепции эпигенов.

В эволюционном плане существование эпигенов, по-видимому, могло бы обеспечить их обладателям некоторые преимущества. Когда эпигены находятся в неактивном состоянии, мутации подчиненных им генов не проявляются и выглядят совершенно нейтральными. Таким образом, возможно накопление мутаций (мобилизационного резерва изменчивости), их реализация и оценка отбором при включении соответствующих эпигенов. В отличие от ненаправленной генной изменчивости, изменчивость, обусловленная эпигенами, может быть связана с состоянием среды. Как отмечалось выше, наследуемые состояния эпигена могут изменяться не только спонтанно, но и под действием внешнего импульсного действия, которое, во-первых, вызовет переключение лишь в определенное состояние, во-вторых, это переключение будет массовым. Это приводит к интересным следствиям. Много лет тому назад мы с М. А. Коростышевским показали, что в изменчивой периодической среде модель популяции с эпигеном предпочтительнее традиционной модели популяции, в которой происходит отбор мутаций, причем абсолютное предпочтение получается в случае, если есть зависимость перехода от одного состояния в другое. В согласии с этим старым результатом Мишель Лашман и Ева Яблонка в своих моделях получили, что в периодической флуктуирующей среде наследуемые фенотипические вариации продуцируются неклассическими наследственными системами, включая не ДНК-овые наследственные системы, и ввели понятие «ламаркианский» фактор в эволюции для обозначения механизма, дающего наследуемые фенотипические вариации [9].

Эпигены и эпигенные системы упорядочивают общую наследственную случайную изменчивость и тем самым до определенной степени канализируют процесс эволюции. Таким образом, эпигенная изменчивость не носит, как правило, случайный характер и может привести к формированию из готовых блоков (подпрограмм) новых вариантов наследственных программ онтогенеза по принципу тинкеринга, т. е. когда каждый предыдущий блок может функционировать как единое целое.

В процессе эволюции происходит последовательное формирование наследственных программ онтогенеза, которые сохраняются в общей наследственной памяти каждого организма. В каждом поколении происходят некоторые изменения наследственных программ онтогенеза. Образно говоря, биосистема постоянно находится в игровой ситуации с внешней средой, делая в соответствии с некоторой стратегией «удачные» или «неудачные» относительно данной среды «ходы». В классической дарвиновской эволюционной стратегии «неудачный ход», т. е. неблагоприятное изменение наследственной программы, как правило, приводит к элиминации особей, развивающихся в соответствии с этой программой, и тем самым этот ход «забывается».

Существование эпигенов, функциональной наследственной памяти, по-видимому, дает возможность для реализации другой (*недарвиновской*) эволюционной стратегии, когда относительно неудачные ходы в наследственной памяти некоторых особей не «забываются», и соответствующие подпрограммы сохраняются в выключенном состоянии в функциональной наследственной памяти, не проявляясь в онтогенезе. При качественном изменении внешней среды включение этих подпрограмм может обеспечить «удачный ход» относительно новой среды. И, наоборот, сформировавшаяся «удачная» для данной среды подпрограмма при макроизменении среды может стать «неудачной», но сохраниться в латентном состоянии, и активизировавшись, дать преимущества, когда среда, снова изменившись, станет схожей с той, при которой сформировалась наследуемая подпрограмма. Таким образом, можно предполагать существование дополнительного эволюционного механизма формирования наследственных программ онтогенеза, основанного на проявлениях функциональной наследственной памяти, состоящей из эпигенов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подведем итоги. Из существования эпигенов следует, что *первичная структура ДНК геномов эукариот и некоторых прокариот не содержит всей наследственной информации, необходимой для самовоспроизведения организма*. Это означает, что получение полной размеченной нуклеотидной последовательности генома, его физических и генетических карт, а также выявление правил кодирования функций генов в его первичной структуре не означает полной расшифровки наследственной информации. Весь огромный массив экспериментальных данных, относящихся к эпигенетике вполне согласуется с этим выводом.

Можно полагать, что наследственная система организма в значительной своей части представляет собой гены, организованные в эпигенные системы, которые обеспечивают онтогенез (детерминацию, дифференцировку клеток одного организма) и дают возможность формировать репертуар различных вариантов онтогенеза.

Работа выполнена при частичной поддержке подпрограммы «Генофонды и генетическое разнообразие» программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Биологическое разнообразие».

## Литература

1. Голубовский М. Д., 1996. Концепция эпигена 20 лет спустя // Биополимеры и клетка. Т. 12. № 6. С. 5–24.
2. Чураев Р. Н., 1975. Гипотеза об эпигене // Исследования по математической генетике / Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР. С. 77–94.

3. Чураев Р. Н., 2005. Контуры неканонической теории наследственности: от генов к эпигенам // Журн. Общ. Биол. Т. 66. № 2. С. 99–122.
4. Чураев Р. Н., Ступак И. В., Ступак Е. Э., Галимзянов А. В., 2006. Новое свойство эпигенов: метастабильные эпигенотипы // ДАН. Т. 406. № 4. С. 570–573.
5. Cline T. W., 1993. The *Drosophila* sex determination signal: how do flies count to two // Trends in Genet. Vol. 9. № 11. P. 385–390.
6. Fedoroff N. V., Schlappi M., Raina R., 1995. Epigenetic regulation of the maize Spm transposon // Bioessays. Vol. 17. № 4. P. 291–297.
7. Gardner T. S., Cantor C. R., Collins J. J., 2000. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli* // Nature. Vol. 403. P. 339–342.
8. Keyes N. L., Cline T. W., Schedl P., 1992. The primary sex determination signal of *Drosophila* acts at the level of transcription // Cell. Vol. 68. P. 933–943.
9. Lanchmann M., Jablonka E., 1996. The inheritance of phenotypes: an adaptation to fluctuating environments // J. Theor. Biol. Vol. 181. P. 1–9.
10. Riggs A. D., Porter T. N., 1996. Overview of Epigenetic Mechanisms // Epigenetic mechanism of gene regulation. / Eds. V. W. A. Russo, R. A. Martienssen, A. G. Riggs. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. P. 489–505.
11. Spirov A. V., Borovsky M., Spirova O. A., 2002. HOX Pro DB: the functional genomics of hox ensembles // Nucleic Acids Res. Vol. 30. № 1. P. 351–353.
12. Tchuraev R. N., 1980. On a stochastic model of a molecular genetic system capable of differentiation and reproduction of the initial state // Biom. J. Vol. 22. № 2. P. 189–194.
13. Tchuraev R. N., Stupak I. V., Tropynina T. S., Stupak E. E., 2000. Epigenes: design and construction of new hereditary units // FEBS Lett. Vol. 486. P. 200–202.
14. Tchuraev R. N., 2006. General principles of organization and laws of functioning in governing gene networks // Bioinformatics of genome regulation and structure / Eds. N. Kolchanov and R. Hofstaedt. N.Y.: Springer Science Media, Inc. P. 367–377.

#### EPIGENES — OVERGENES LEVEL HEREDITARY UNITS

*Thuraev R. N.*

✿ **SUMMARY:** The theoretical and experimental aspects concept of epigenes are considered. In epigenes part of the heritable information is preserved, coded and transmitted in generations out of the primary structure of genomic DNA. The behaviour under crosses simples modelic epigenes is demonstrated. The variants of molecular-genetics mechanisms of epigenes and original results of experimental construction artificials epigenes by methods gene-engendering are presented. The ontogenetic and phylogenetic roles of epigene systems are discussed. It has been shown, that even simplest epigene systems can provide key events of ontogeny. The epigenes systems can provide non-Darwinian evolutionary strategy by means of “remember” relatively unsuccessful moves of evolution and preservation reserved variants of ontogeny.

✿ **KEY WORDS:** epigenes; ontogeny; evolutionary strategy.

✿ Информация об авторах

**Чураев Рустэм Нурович** —

Учреждение Российской академии наук Институт биологии Уфимского научного центра РАН.

450054, Уфа, пр. Октября, 69.

E-mail: tchuraev@anrb.ru.

**Thuraev Rustem Nurovich** —

Institute of biology of the Ufa Scientific Centre RAS, Ufa.

450054, Ufa, av. Oktyabrya, 69.

E-mail: tchuraev@anrb.ru.