

ГЕННЫЕ И ЭПИГЕННЫЕ СЕТИ: ДВА УРОВНЯ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ

Р.Н. Чураев

Институт биологии Уфимского научного центра РАН, Уфа, e-mail: tchuraev@anrb.ru

Внутриклеточные управляющие генные сети, состоящие из генов и регуляторных связей между ними, рассматриваются как первый уровень организации наследственной системы. Приведены примеры как прокариотической управляющей генной сети – системы управления развитием λ -фага, так и эукариотической генной сети, управляющей ранним онтогенезом у *Drosophila*. Показаны кинетические кривые для некоторых генопродуктов этих сетей, полученных методом обобщенных пороговых моделей. Генные сети, управляющие онтогенетическими процессами, представимы как эпигенные сети – сети следующего уровня организации наследственных систем. В компьютерных экспериментах на математической модели показано, что даже простейшая гипотетическая двухэпигенная сеть способна обеспечить дивергентную детерминацию, сохранение детерминированных состояний и воспроизведение исходного «зиготического» функционального состояния. Показано на теоретической модели, что простейшая межклеточная сеть, связывающая «соматические» и «генеративные» копии двухкомпонентного эпигена, способна обеспечить наследование соматической эпимутации. Кроме того, приведены результаты экспериментов по конструированию искусственного эпигена.

Введение

Основной особенностью любых живых систем, одноклеточных и многоклеточных организмов является способность к самовоспроизведению посредством онтогенетических процессов. Для самовоспроизведения необходим запас наследуемой информации, сохраняемой в различных кодах в течение онтогенеза и передаваемой потомству в последовательном ряду генераций. Таким образом, феномен наследственности есть проявление закона сохранения информации. Всякая клетка, в том числе зигота и любая клетка многоклеточного организма, представляет собой систему кодирующих полимеров (ДНК, РНК, белков) и метаболитов. Во всякой такой системе всегда можно выделить *управляющую* и *управляемую* подсистемы, при этом законы динамики указанных подсистем различны и описываются для управляющих подсистем дискретными выражениями, а для управляемых – системами дифференциальных уравнений [1]. Любая клеточная управляющая система представима как генная сеть над генетическими блока-

ми, включающая в себя устройства хранения информации – *память*, информационные сигнальные процессы – *функцию*, а также *динамику* молекулярных носителей информации в управляющей генной сети. Управляющие генные сети (подсети) имеют две основные функции: управление быстрыми метаболическими процессами и медленными онтогенетическими процессами, приводящими к самовоспроизведению.

Данное сообщение посвящено тому, что дает для понимания феномена наследственности осознание посредством моделирования того факта, что наследственная система любого организма не есть просто набор генов, а сложная многоуровневая сеть, элементами которой являются управляющие и управляемые гены как молекулярные машины.

Генные сети

Для моделирования генных сетей, управляющих метаболическими, онтогенетическими и наследственными процессами, приводящими к самовоспроизведению, нами был разработан метод обобщенных порого-

вых моделей, позволяющий получать кинетические кривые для макромолекулярных компонент (ДНК, РНК, белков) управляющих генных сетей произвольной сложности [1]. Основная идея метода достаточно проста и заключается в разделении молекулярной системы кодирующих полимеров и метаболитов (м-системы) на собственно управляющую подсистему, где осуществляются дискретные сигнальные процессы управления, и управляемую подсистему, в которой происходят массовые процессы синтеза и деградации компонент м-системы. Управляющие процессы описываются на языке теории конечных автоматов, при этом учитываются своеобразная «логика взаимодействий» между генами, а также состояния комплексов «регуляторная молекула–ДНК», в результате в каждый момент времени формируются дискретные управляющие переменные для управляемой подсистемы. Вследствие массового характера процессов в этой системе они адекватно описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями, в правые части которых входят управляющие переменные. Таким образом, получается кусочно-линейная система дифференциальных уравнений, решение которой можно легко получить.

В случае, когда м-система содержит одну копию генома и управление производством j -го белка осуществляется на уровне транскрипции, ранее были получены уравнения динамики следующего вида:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{M}}_j = \mathbf{A}_{1j} \mathbf{U}_j - \mathbf{V}_{1j} \mathbf{M}_j, \\ \dot{\mathbf{r}} = \mathbf{A}_{2j}^T \mathbf{M}_j - b_{2j} \mathbf{r}_j, \end{cases} \quad (1)$$

где \mathbf{M}_j , \mathbf{U}_j – столбцы размером $n^j \times 1$; \mathbf{A}_{1j} , \mathbf{V}_{1j} – диагональные матрицы размером $n^j \times n^j$; \mathbf{A}_{2j}^T – строка размером $1 \times n^j$; r_j , b_{2j} – скалярные величины, причем компоненты $m_i^{(j)}$ вектора-столбца \mathbf{M}_j обозначают текущую концентрацию, измеренную числом молекул на клетку, транскриптов l -й фракции, содержащих j -й цистрон; $\mathbf{U}_j = \mathbf{U}_j(t)$ – управляющий вектор, формируемый логическим элементом и элементами задержки данного блока; диагональный элемент $a_{ll}^{(1j)}$ матрицы \mathbf{A}_{1j} обозначает

единичную интенсивность транскрипции, начинающейся с одной копии l -го $a_l^{(2j)}$ промотора; соответственно компонента строки \mathbf{A}_{2j}^T – единичная интенсивность трансляции с l -го транскрипта; диагональный элемент $b_{ll}^{(1j)}$ матрицы \mathbf{V}_{1j} – единичная интенсивность (коэффициент) деградации l -го транскрипта; b_{2j} – коэффициент деградации j -го полипептида.

Система (1) является кусочно-линейной системой обыкновенных дифференциальных уравнений, которая легко решается аналитически при фиксированных значениях управляющего вектора \mathbf{U}_j . Эта система стандартна для всех генетических блоков синтеза полипептидов, управляемых на уровне транскрипции [1]. Даже столь простой объект, как λ -фаг, геном которого содержит всего 48 генов, имеет сложную управляющую сеть (рис. 1).

При использовании метода обобщенных пороговых моделей была построена модель λ -фага и получены кинетические кривые для кодируемых им транскриптов и белков в лизогенном и литическом режимах, пример которых приведен на рис. 2. Обращаясь к этим результатам сейчас, можно с удовлетворением отметить, что основные особенности динамики онтогенеза λ -фага были описаны в рамках модели весьма точно. Появившееся большое количество новых экспериментальных данных существенно не изменило нашего представления о том, что генетические механизмы, контролирующие онтогенез этого фага, изящны, на удивление просты и именно поэтому адекватно описываются методом пороговых моделей. Что же касается молекулярно-генетических систем эукариотических организмов, к рассмотрению которых мы приступили в середине 1970-х гг., то возможность применения пороговых подходов для их описания первоначально представлялась неочевидной.

Эукариотические системы управления активностью генов имеют по сравнению с прокариотическими управляющими системами иной, более высокий, уровень сложности и характеризуются рядом принципиальных особенностей, а именно:

- периоды «рефрактерности» θ (средние времена жизни комплексов «регуляторное ве-

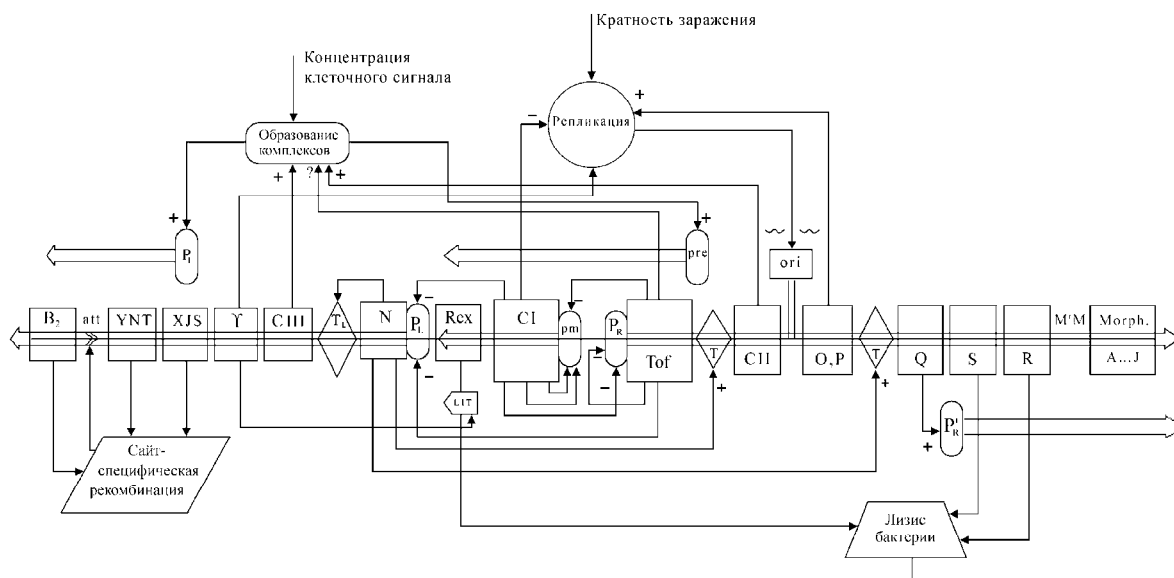


Рис. 1. Блок-схема модели системы управления развитием λ -фага с привязкой к генетической карте λ -фага.

Квадратами обозначены блоки синтеза регуляторных белков, овалами – промотор-операторные зоны, ромбами – терминаторы транскрипции. Стрелки обозначают функциональные связи между генетическими блоками. Четыре дополнительных блока соответствуют: образованию белковых комплексов; выбору режимов лизогении, в том числе лизису, репликации и интеграции-эксцизии [2].

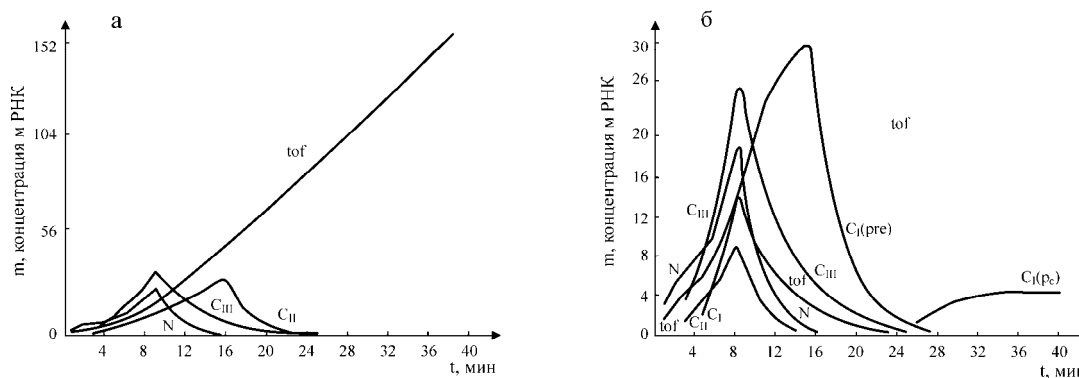


Рис. 2. Литический (а) и лизогенный (б) режимы системы управления развитием λ -фага. Кинетические кривые для концентраций мРНК, содержащих цистроны регуляторных белков.
 m – число молекул мРНК в клетке; t – время в минутах, прошедшее после заражения клетки.

щество – ДНК»), как правило, много больше, чем для геномов прокариот, а характерные времена взаимодействия (константы ассоциации) регуляторных белков с соответствующими сайтами имеют тот же порядок величин, что и для прокариот;

- в эукариотических генных сетях процессы транскрипции и трансляции разделены пространственно и происходят в разных компартментах;

- эукариотические мРНК подвергаются достаточно сложному процессу созревания, существенной частью которого является сплайсинг;
- эукариотические геномы часто содержат повторяющиеся генные последовательности (многокопийность генов) и имеют повторяющиеся сайты специфичности для регуляторных молекул, действующих на данный ген (многокопийность сайтов).

С учетом особенностей эукариотических генных сетей для простого случая, когда на регуляторный фрагмент эукариотического гена j , состоящего из k_j сайтов взаимодействия, действуют регуляторные белки лишь одного вида i , уравнения динамики для управляемых переменных эукариотического генетического блока (элемента эукариотической управляющей генной сети) имеют более сложный вид:

$$\begin{aligned} \dot{m}_j^{(0)}(t) &= \sum_{l=1}^{k_j} a_{lj} u_{lj}(t) - b_{lj} m_j^{(0)}(t), \\ m_j^{(9)}(t) &= \begin{cases} m_j^{(9-1)}(0), & \text{если } t \leq \theta, \\ m_j^{(0)}(t - \theta), & \text{если } t > \theta, \end{cases} \quad (2) \end{aligned}$$

$$\dot{r}_j(t) = a_{2j} m_j^{(9)}(t) - b_{2j} r_j(t),$$

где $m_j^{(0)} = m_j^{(0)}(t)$ – концентрация молекул пре-мРНК, содержащих j -цистрон;

$m_j^{(9)} = m_j^{(9)}(t)$ – концентрация «зрелых» молекул j -х фракций мРНК, связанных с рибосомами; параметр θ – промежуток времени, необходимый для процессинга, транспорта и трансляции j -й фракции мРНК; a_{lj} – «удельная единичная сила» одного (l -го) сайта специфичности данного блока; u_{lj} – l -я компонента управляющего вектора $\mathbf{u}_j(t)$, формируемого логическим элементом и элементами задержки данного блока; a_{2j} – единичная интенсивность (коэффициент) трансляции j -х транскриптов; b_{1j} – единичная интенсивность (коэффициент) деградации j -го транскрипта; b_{2j} – коэффициент деградации j -го полипептида [3].

К настоящему времени в базах данных накоплен большой массив сведений по структуре генных сетей у многоклеточных. Как пример приведем подсеть генной сети *Drosophila*, управляющей ее ранним онтогенезом (рис. 3). План строения тела *Drosophila* и дифференцированные структуры детерминируются уже на стадии формирования клеточной бластодермы [4]. Дифференциальная экспрессия генов на ранних стадиях эмбрионального развития *Drosophila* в значительной мере связана с регуляцией транскрипции генов пяти классов – maternal coordinate, gap, pair rule, segment polarity и

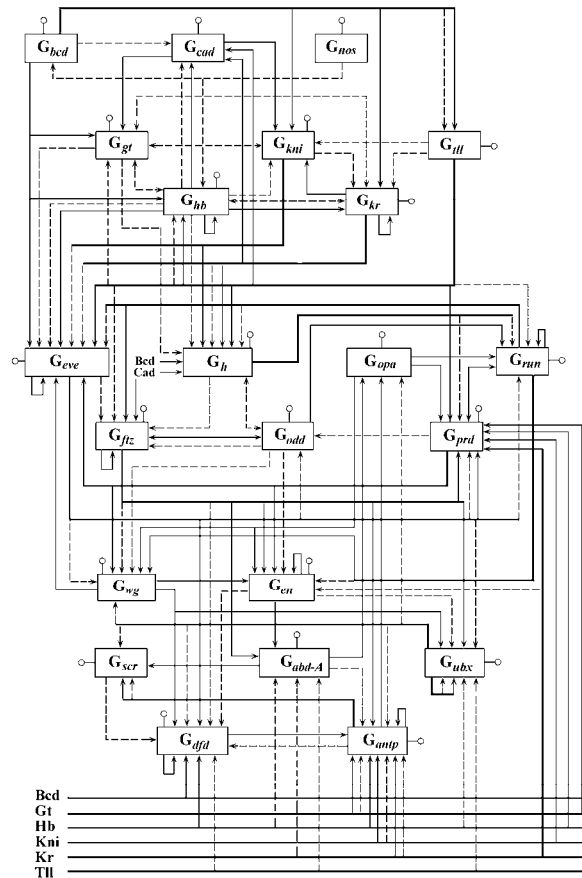


Рис. 3. Блок-схема модели генной подсети, управляющей ранним онтогенезом *Drosophila melanogaster*.

Управляющую генную подсеть образуют гены пяти классов: maternal coordinate, gap, pair rule, segment polarity, homeotic. Генетические блоки на схеме сгруппированы по принадлежности генов к соответствующим классам. Блок G_x синтеза белкового продукта гена x обозначается прямоугольником с отрезками, информационные связи между блоками – сплошными (позитивная регуляция) или пунктирными (негативная регуляция) линиями.

homeotic. Гены каждого класса находятся под воздействием генов, функционирующих на более ранних стадиях, и некоторых генов своего класса, так что смена стадий формирования тела *Drosophila* в процессе эмбриогенеза определяется иерархической регуляцией по времени. Посредством сопутствующего методу обобщенных пороговых моделей пакета программ [5] были получены кинетические кривые для морфогенов, показавшие качественное соответствие наблюдаемой динамики экспрессии генов имеющимся экспериментальным данным.

Также было проведено исследование, показавшее весьма высокий уровень параметрической устойчивости этой молекулярно-генетической системы (рис. 4) [6, 7].

Эпигены и эпигенные сети

К настоящему времени накопилось много экспериментальных данных принципиально нового характера, которые не «вписываются» в рамки классической теории Менделя–Моргана даже в ее молекулярно-генетической трактовке. К этим данным относятся факты наследуемой модификации хроматина (метилование/деметилование ДНК, ацетилирование/деацетилирование хромосомных белков), факты в пользу существования наследования приобретенных признаков, систематизированные в обзоре Отто Ландмана [8], и многие другие. Представляется интересной трактовка этих феноменов в рамках теории генных сетей, позволяющей реализовывать *динамический* спо-

соб хранения части наследственной информации (в отличие от структурного способа хранения наследственной информации в ДНК-последовательностях генома).

На математических моделях доказано существование в произвольных клеточных генных сетях контуров – циклических систем, управляющих экспрессией генов. Также доказано, что некоторые из этих контуров обладают свойствами ячеек динамической памяти, способных запоминать (сохранять) более одного режима функционирования и, более того, наследовать эти режимы в последовательном ряду генераций [9]. Такие циклические системы относятся к одному из классов эпигенов. *Эпигеном можно называть любую систему генов, имеющую не менее двух устойчивых режимов функционирования подчиненных ей генов и способную сохранять каждый из режимов в последовательном ряду генераций* [9–11]. Таким образом, эпигены позволяют при одном и том же геноме иметь более одной наследственной подпрограммы онтогенеза.

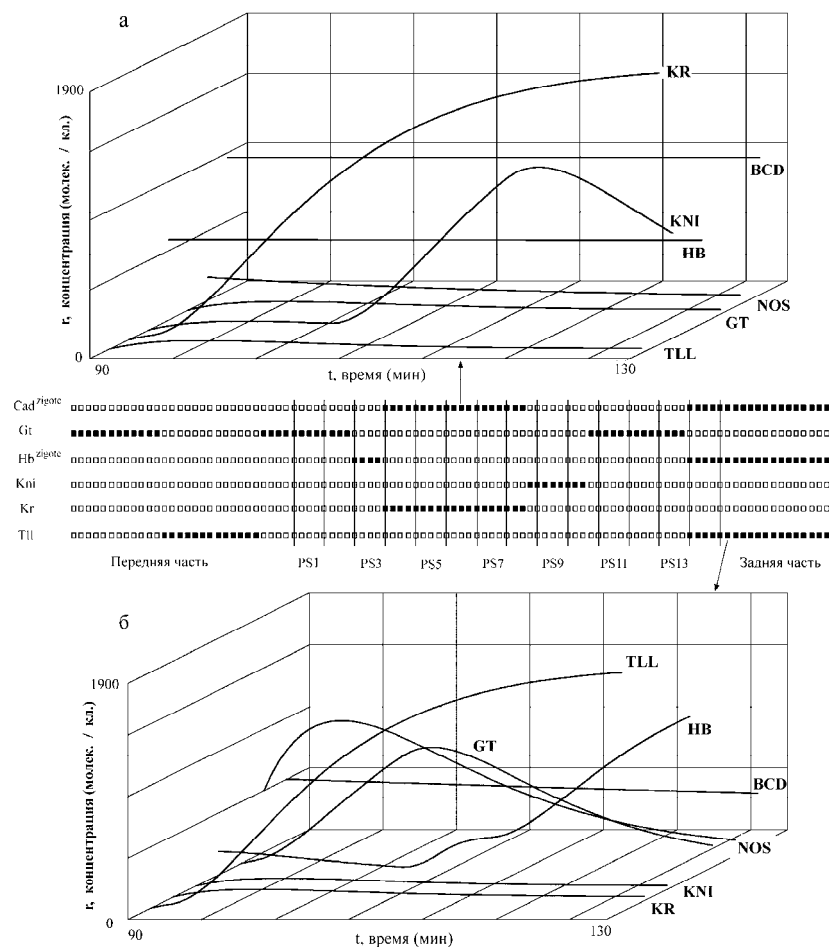


Рис. 4. Модельные паттерны экспрессии генов класса gap.

Черным цветом обозначены ядра, в которых соответствующий ген экспрессируется, белым – у данного гена нет экспрессии. Кинетические кривые для белков описывают динамику в модели генной сети в одном из ядер шестого парасегмента (PS6) (а) и в задней части яйца *Drosophila* (б) [6].

Эпигены способны хранить, кодировать и передавать потомству часть наследственной информации вне первичной последовательности геномной ДНК. В нашей лаборатории генно-инженерными методами сконструировано несколько искусственных эпигенов. В этих экспериментах конструкция создавалась таким образом, что один ген кодировал репрессор для другого гена, кодирующего репрессор для первого гена. Тогда, если функционирует первый ген, второй не транскрибируется и наоборот. Наследование при последовательных клеточных делениях каждого из двух функциональных состояний обеспечивается тем, что при каждом клеточном делении в дочерние клетки попадают молекулы соответствующего репрессора. На рис. 5 приведен пример одного из таких эпигенов, а на рис. 6 представлена схема тестирования наследования и переключения эпигенотипов. Разумеется, в эпигенных сетях, т. е. в сетях, элементы которых – эпигены, также могут быть другие модули, такие, как элементы задержки и комбинаторные модули формирования агрегулонов, т. е. сложных мультимерных комплексов, специфичность которых зависит от состава комплекса.

На рис. 7 приведен пример простейшей гипотетической эпигенной сети, состоящей из двух- и трехкомпонентных элементарных эпигенов. Даже такая простая сеть, как было показано в компьютерных экспериментах на ее математической модели (рис. 8), способна

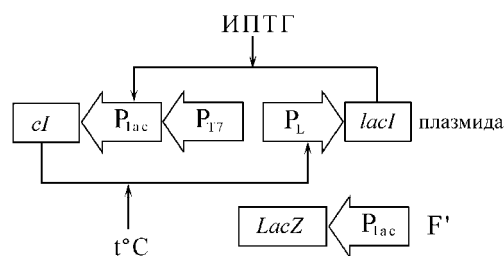


Рис. 5. Схема циклической дигенной системы с прямыми и обратными связями через белки-репрессоры.

Термочувствительный репрессор C_I ингибирует транскрипцию $lacI$ гена с P_L промотора и инактивируется температурным воздействием. Lac-репрессор подавляет транскрипцию cI гена (на плазмиде) с P_{lac} промотора и транскрипцию репортерного гена ($lacZ$) на F' -факторе и инактивируется низкомолекулярным метаболитом ИПТГ [12].

обеспечить три основных свойства любого эукариотического организма: дивергентную *детерминацию*, *сохранение* детерминированных состояний и *воспроизведение* исходного «зиготического» функционального состояния [13].

Наследование эпимутаций

Основным свойством эпигена является способность сохранять функциональное состояние после прекращения вызвавшего его внешнего воздействия. Для сохранения из-

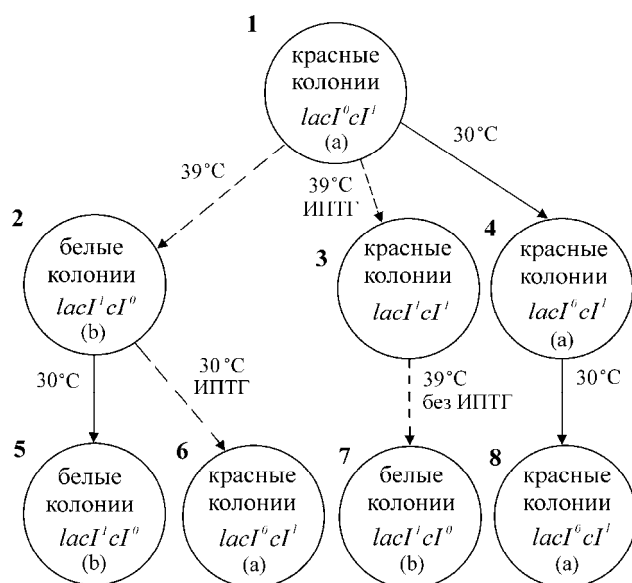


Рис. 6. Схема тестирования наследования и переключения эпигенотипов циклической системы генов $lacIcI$.

Переключение эпигенотипа (\rightarrow) $lacI^1 cI^0 (b)$ на $lacI^0 cI^1 (a)$ происходит при пересеве клеток на чашку с ИПТГ, а a и b – при температуре инкубации 39 °С. Устойчивые эпигенотипы a и b стабильно наследуются (\rightarrow) на протяжении 72 часов в течение трех перепечаток в отсутствие факторов, вызвавших переключение, т. е. при условиях 30 °С без ИПТГ [12].

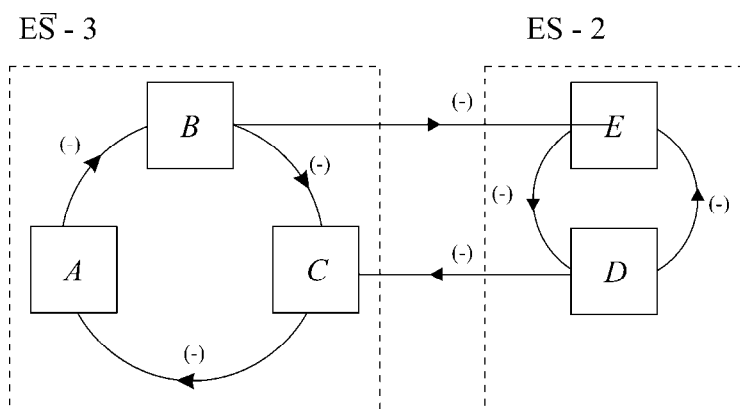


Рис. 7. Структура пятикомпонентного нестационарного эпигена.

Элементарные эпигены: ES-3 – осциллятор, нестационарный трехкомпонентный эпиген; ES-2 – двухпозиционный модуль памяти, стационарный двухкомпонентный эпиген.

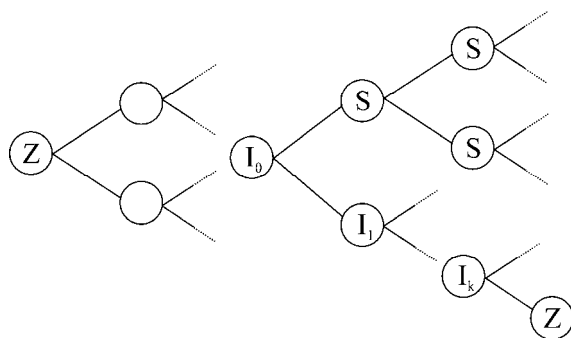


Рис. 8. Диаграмма, отражающая последовательные деления клеток, содержащих пятикомпонентный нестационарный эпиген.

Z, S, I₀ – клетки, в которых эпиген находится в состояниях: инициальном, стационарном, возбужденном. I₁, ..., I_k – последовательность состояний, приводящих к инициальному состоянию.

мененного состояния эпигена изменение первичной последовательности входящих в него генов не является необходимым. Такое наследуемое изменение состояния гена, по предложению Роберта Холлидея, называют *эпимутацией* [14]. Известно, что эпимутации, связанные с модификациями ДНК, наследуются полуконсервативным способом при участии метилирующих и деметилирующих комплексов. Эпигены у эукариот могут реализовываться, в частности, дигенными циклическими системами с отрицательными регуляторными связями. Могут ли наследоваться эпимутации в таких системах?

Допустим, что некоторая многоклеточная особь *x* содержит простейший двухкомпонентный эпиген, реализованный такой циклической дигенной системой из генов C и D, что часть особей имеет эпигенотип C¹D⁰, а другая часть – C⁰D¹, причем оба эпигенотипа наследуются в митотических и мейотических клеточных делениях.

Следует различать понятия «эпигенотип особи» и «клеточный эпигенотип». Поскольку эпигены – внутриклеточные системы молекулярного уровня, вполне допустима ситуация, когда часть клеток одной и той же особи имеет один эпигенотип, а другая часть – альтернативный эпигенотип.

Поэтому, строго говоря, можно сказать, что некая особь *x* имеет эпигенотип C¹D⁰ или C⁰D¹ лишь в том случае, если все ее клетки имеют одинаковые эпигенотипы, хотя случаи мозаицизма по состояниям эпигена нельзя исключать.

Пусть многоклеточная эмбриональная особь *x* имеет эпигенотип C¹D⁰, т. е. ее клетки также имеют эпигенотип C¹D⁰, который сохраняется при последовательных митотических делениях в ходе онтогенеза. Допустим, что в онтогенезе данной особи *x* произошла спонтанная или индуцированная внешним импульсным воздействием эпимутация, т. е. переключение эпигена из одного функционального состояния в другое (рис. 9). Здесь возможны два варианта: либо эпимутация произошла до обособления зародышевого пути, либо после детерминации клеток на генеративные и соматические. Проанализируем обе возможности. Если эпимутация произошла до обособления зародышевого пути, то при отсутствии специальных клеточных процессов стирания функциональной информации измененное функциональное состояние эпигена может сохраняться в ходе митотических и мейотических делений гаметогенеза и таким образом быть унаследовано потомством особи в следующем поколении.

Рассмотрим теперь ситуацию, когда эпимутация произошла после обособления зародышевого пути, после момента времени t_k .

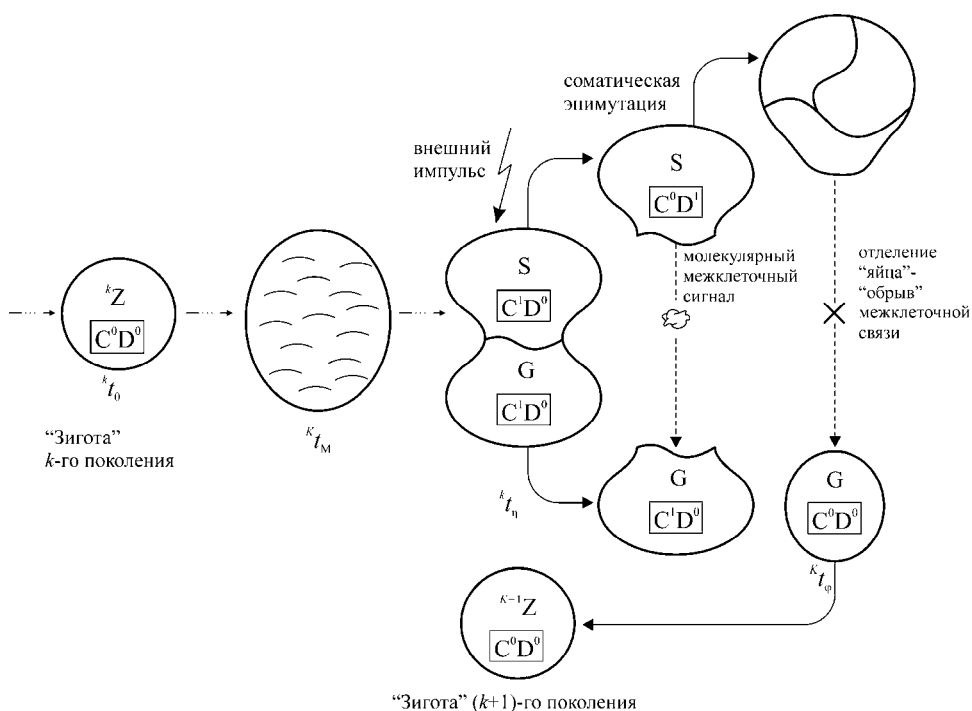


Рис. 9. Схема наследования соматической эпимутации $C^1D^0 \rightarrow C^0D^1$ через метастабильное неустойчивое состояние C^0D^0 , в которое переходит «генеративный» эпиген под действием межклеточного регуляторного сигнала и последующего нарушения межклеточной связи вследствие отделения «яйца» от сомы.

Эпимутация может произойти как в клетках генеративной линии, так и в соматических клетках. В первом случае, как уже было отмечено, ничто не препятствует ее передаче потомству следующего поколения. Гораздо менее тривиален второй случай, когда эпимутация $C^1D^0 \rightarrow C^0D^1$ произошла в эпигене соматической клетки и размножается в ходе митотических делений. При этом часть популяции соматических клеток будет иметь эпигенотип C^0D^1 , тогда как генеративные клетки имеют прежний эпигенотип C^1D^0 . Может ли эпимутация C^0D^1 , произошедшая в соматических клетках особи с эпигенотипом C^1D^0 , быть унаследована в потомстве особи следующего поколения?

Постановка этого вопроса по существу возвращает нас к давней гипотезе «пангенеза» Ч. Дарвина [15], согласно которой от соматических клеток отделяются мельчайшие частицы – «геммулы», которые достигают генеративных клеток. В онтогенезе следующего поколения геммулы превращаются в клетки того типа, из которого произошли, со всеми особенностями, приобретенными в течение предыдущего онтоге-

неза. Если считать геммулы молекулярными сигналами и допустить существование межклеточных каналов связи между управляющими генными сетями соматических клеток и клеток зародышевого пути, по которым возможна передача молекулярных сигналов, то гипотезу «пангенеза» можно переформулировать в следующей трактовке.

Между управляющими сетями соматических клеток и клеток зародышевого пути существуют межклеточные каналы связи, по которым посредством молекулярных сигналов может передаваться такая информация, которая далее будет наследоваться в последовательном ряду поколений.

Поскольку всякий эпиген – часть генной сети, вернемся к нашему примеру – циклической дигенной системе, в которой произошла эпимутация $C^1D^0 \rightarrow C^0D^1$ (рис. 9). Вследствие размножения соматической эпимутации особь x станет мозаичной по клеточным эпигенотипам: часть клеток имеет эпигенотип C^0D^1 , другая часть, включающая в себя клетки зародышевого пути, имеет эпигенотип C^1D^0 . Полагаем, что согласно гипотезе о пангенезе, существует межкле-

точный канал связи между соматическими копиями данного эпигена и копиями этого эпигена в клетках зародышевого пути, по которому возможна передача регуляторных молекул от соматических эпигенов к генеративным (рис. 10).

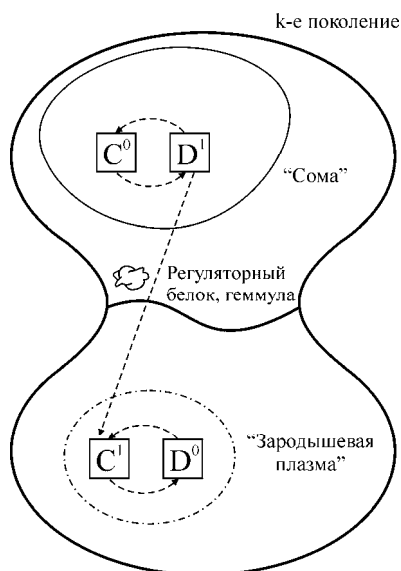


Рис. 10. Схема простейшей межклеточной эпигенной сети, в которой «соматический эпиген» посредством межклеточного регуляторного сигнала – белкового продукта гена D – выключает ген C.

В зависимости от стадии оогенеза, соотношения кинетических параметров, интенсивности молекулярного межклеточного сигнала, измеряемого числом молекул, попавших в акцепторные гониальные клетки, возможны следующие события: а) переключение «генеративных» эпигенов в состояние C^0D^1 , если поступает молекулярный сигнал достаточной интенсивности, а белки-репрессоры нестабильны; б) в гаметы входит эпиген в метастабильном состоянии C^0D^0 , т. е. вместе с генами – компонентами эпигена – в гаметы входят внегеномные регуляторные белки для генов C и D, возможно, в составе хромосомных комплексов; в) часть гамет имеет клеточный эпигенотип C^1D^0 , а часть – C^0D^1 .

Каждое из этих событий имеет следующие следствия: а) соматическая эпимутация индуцирует эпимутацию в генеративных клетках и, как следствие, происходит полное

наследование ее у всех потомков особи x, что подтверждено компьютерными экспериментами; б) особи следующего поколения будут мозаичными, часть их клеток будет иметь эпигенотип C^1D^0 , а часть – C^0D^1 ; в) в потомстве следующего поколения будет расщепление, т. е. часть особей F_1 имеет эпигенотип C^1D^0 , другая часть особей – эпигенотип C^0D^1 .

Таким образом, если допустить передачу регуляторных молекул от соматических клеток к генеративным, что не противоречит современным данным, то следует признать возможность *полного или частичного наследования соматической эпимутации в ряду последовательных генераций эукариотических особей*. Это означает также возможность наследования приобретенных признаков, контролируемых эпигенами.

Заключение

Подобно тому, что свойство мозга не есть совокупность свойств набора нейронов, а есть свойства нейронной сети как целого, хранение, передача, переработка и реализация наследственной информации – свойства генных и эпигенных систем, управляющих онтогенетическими процессами самовоспроизведения.

Литература

1. Tchuraev R.N. A new method for the analysis of the dynamics of the molecular genetic control systems. I. Description of the method of the generalized threshold models // J. Theor. Biol. 1991. V. 151. P. 71–87.
2. Kananyan G.Ch., Ratner V.A., Tchuraev R.N. Enlarged model of lambda phase ontogenesis // J. Theor. Biol. 1981. V. 88. P. 393–407.
3. Чураев Р.Н. Метод обобщенных пороговых моделей для анализа динамики эукариотических молекулярно-генетических систем управления: Препринт. Уфа: УНЦ РАН, 1993. 32 с.
4. Сигнер М., Берг П. Гены и геномы. М.: Мир, 1998. Т. 2. 391 с.
5. Galimzyanov A.V. Software automated package for analyzing the dynamics of control gene networks // Proceed. of the Second Intern. Conf. on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. Novosibirsk: ICG, 2000. V. 1. P. 233–34.
6. Чураев Р.Н., Галимзянов А.В. Моделирование реальных эукариотических управляющих

- генных подсетей на основе метода обобщенных пороговых моделей // Молекуляр. биология. 2001. Т. 35, № 6. С. 1088–1094.
7. Tchuraev R.N., Galimzyanov A.V. Parametric stability evaluation in computer experiments on the mathematical model of *Drosophila* control gene subnetwork // In Silico Biol. 2003. V. 3. P. 101–115.
 8. Landman O.E. The inheritance of acquired characteristics // Ann. Rev. Genet. 1991. V. 25. P. 1–20.
 9. Чураев Р.Н. Элементы неканонической теории наследственности: Препринт. Уфа: УНЦ РАН, 1997. 54 с.
 10. Чураев Р.Н. Гипотеза об эпигене // Исследования по математической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1975. С. 77–94.
 11. Tchuraev R.N. On storing, coding, passing and processing the hereditary information in living system // Computat. Technol. 2000. V. 5, № 2. P. 100–111.
 12. Tchuraev R.N., Stupak I.V., Tropynina T.S., Stupak E.E. Epigenes: design and construction of new hereditary units // FEBS Lett. 2000. V. 486. P. 200–202.
 13. Tchuraev R.N. On a stochastic model of a molecular genetic system capable of differentiation and reproduction of the initial state // Biom. J. 1980. V. 22, № 2. P. 189–194.
 14. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects // Science. 1987. V. 238. P. 163–170.
 15. Darwin C.R. The Variation of Animals and Plants under Domestication. London: John Murray, 1868. V. 1/2.