

*Геодакян В.А.*

## ЗАГАДКА ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА – МИФ И РЕАЛЬНОСТЬ

Институт проблем экологии и эволюции РАН им. А.Н.Северцова, Москва

---

SECRET OF GENOMIC IMPRINTING – MYTH AND REALITY

*Geodakian V.A.*

---

1. Два базовых явления природы асимметрия и пол имеют много общего и тесно связаны между собой. Оба бинарно сопряженные дифференциации, из консервативной и оперативной подсистем (БСД=КП+ОП), в которых мноморфизм-диморфизм и симметрия-асимметрия, фактически, синонимы. У них изоморфная природа и эволюция. Стабильное состояние всегда симметрично и мноморфно, а эволюции – асимметрично и диморфно. Филогенез любого признака (функции) состоит из 4-х **стадий** в определенном порядке. 1. Стабильной при симметричном отсутствии признака. 2. **Эволюции** асимметричного появления признака. 3. Стабильной при симметричном наличии признака. 4. **Эволюции** асимметричной утраты признака. Ничего кроме. Например, явление **зиготности** в **эволюции** доминантности генов:  $aa \rightarrow aA \rightarrow AA$  (эволюция рецессивной гомозиготы в доминантную), или **гаметности** в **эволюции** **хромосом**:  $(A_1A_1) \rightarrow XX \rightarrow XY \rightarrow (YY)A_2A$  (гоносомы – эволюция старой пары аутосом в новую). Изоморфизм систем приводит к эффекту кроссворда, в котором по горизонтали загадки пола, по вертикали – асимметрии. С другой стороны, глубокий кризис с эпицентром в генетике пола, требует смены экоэволюционных парадигм и нейробиологии (асимметрии мозга), ибо коренные понятия: **организм, пол, генотип, фенотип, наследуемость, норма реакции** и др. перестали работать.

2. В 1984 г две группы ученых в Англии и США одновременно открыли на мышах странную **загадку**. Они хотели, объединив в одной зиготе гены двух яйцеклеток или двух спермиев получить клон одного родителя. Извлекали оплодотворенные яйцеклетки до слияния генов матери и отца, перемещением ядрышек, создавали три типа зигот:  $\text{♀}+\text{♂}$ ,  $\text{♀}+\text{♀}$ ,  $\text{♂}+\text{♂}$ , внедряли их в матку приёмных матерей. Через 21 день рождался только двуполоый, однополые гибли. Оказалось, что в случае  $\text{♀}+\text{♀}$  эмбрион сначала развивался нормально, но не образовывал плаценту, оболочки плода и погибал. В случае  $\text{♂}+\text{♂}$ , наоборот, плацента (на 10-е сутки), была больше нормы, были оболочки, но в них вместо эмбриона – аморфный комок [6,7]. Значит, начало развития эмбриона определяют гены только матери, а плаценты – только отца! Это противоречит основам генетики. Придумали новое название “геномный импринтинг”. Оно не объясняет **сути**: эволюционной логики, цели, роли, функции.

Для чего геномный импринтинг? Что даёт? Ответа нет. В 1989 г Д. Хейг попытался объяснить явление ложной “теорией” антагонизма, конфликта, войны полов, паразитизма плода, и прочей алогичной (даже вредной!) чепухи. Мужской пол не доверяет женскому развитию плаценты (?). Почему он решает, что и кому доверять в чужом организме? Начало развития более важного эмбриона доверяет, а плаценты – нет? Японец Й. Иваси пытался ответить в рамках другой “теории”, компенсации дозы Х-генов у женского пола. Если бы конденсация действительно была для этого, то она должна быть всегда у гомогаметного пола. Но у птиц инактивируется единственная (!) Z-хр самок [4]. Какая же это компенсация дозы?! 2006 г появились еще две “теории”, Вольфа-Хагера и А.И. Кутмина такие же слабые, как первые. Тутанхамон, прожив всего 18 лет, сказал “Правда, только одна”. Если существует много теорий явления, то истинной может быть только одна, остальные окажутся или ложными, или частными случаями истинной. Эйнштейн предлагал три критерия оценки теорий: простоту посылок, дальность связей и широту применения. Добавим ещё – **прогностичность**. Это – важный критерий. Теория должна предсказывать ниоткуда иначе не следующие вещи.

3. В 1959 г. я обнаружил, что биологи не могут объяснить, для чего существуют два пола, адаптивный смысл дифференциации полов, раздельнополости, и предложил эволюционную теорию пола, по которой, это не лучший метод размножения, а экономный способ эволюции и “экологии” (контакта со средой). Специализация по главным альтернативным аспектам **эволюции**: **сохранения – женский** (базовый) пол, и **изменения – мужской** (пробный) [1,4]. Главная гипотеза новой теории – идея **дихронной эволюции** полов: сначала мужской, потом, много поколений позже, – женский. Цель дихронизма – проверка **всех** новых генов (в том числе и сугубо женских) в мужском геноме, прежде, чем они попадут в женский. Дихронизм создает разная норма реакции полов: у **женского** пола она **шире**, чем у **мужского** по всем признакам. А это – результат разной концентрации половых гормонов. Им же (и другим эволюционным гормонам) теория дает обобщенную трактовку: **эстрогены** (КП) – вещества, которые, **расширяя** норму реакции, **удаляют** систему от среды и **тормозят эволюцию**, **андрогены** (ОП) – наоборот, **сужая норму реакции, приближают** к среде и **ускоряют эволюцию**. Это делает **СН<sub>3</sub>** радикал, как элементарный **половой диморфизм** таких молекул: **ОП+СН<sub>3</sub>=КП**, т.е. метилизация тестостерона превращает его в эстрон и феминизирует ген (гормон), а деметилизация, наоборот, маскулинизирует его. При этом в геноме матери более ранние версии генов, отца – поздние. Из **дихронизма** вытекают все остальные положения теории. Одно из главных, что **эволюционно новые** гены только у **мужского** пола и дети получают их от **отца**, а **старые** только у **женского**, получают от **матери**.

К идее дихронизма я пришел интуитивно. Потом понял, что **разгадать** загадку пола позволил переход от парадигмы синхронной эволюции полов, к дихронной. Идея оказалась очень плодотворной. В 1967 г она была обобщена для изоморфной трактовки ряда бинарно-сопряженных систем: ДНК-белки,

аутосомы-гомосомы, ядро-цитоплазма, симметрия-асимметрия организмов, мозга, тела, правши-левши и др. Она объясняет, репликацию одной X-хр до аутосом, а другой и Y- после, предсказывает и вскрывает в составе репродуктивного полового диморфизма (общие аутосомные гены, разные гормоны), две новые эволюционные формы. 1. Модификационный половой диморфизм без генной основы, фенотипический, гормональный (первая реакция популяции на изменение среды). Его цель – убрать женский пол из зон отбора, оставив там только мужской. 2. Эволюционный, селекционный половой диморфизм генов. Его создает элиминация мужского пола, приводящая к потере численности, дисперсии и ускорению его эволюции. Значит, женский пол сохраняет численность и дисперсию, гены прошлого, мужской привносит сдвиг среднего генотипа, т.е. новые гены. Эволюционный половой диморфизм – вектор, “компас”, показывающий направление эволюции. Он возникает внутри популяции. А при скрещивании 2-х разных видов (рас, этносов, наций) дихронизм создает другую загадку генетики – реципрокных эффектов, асимметрию родителей.

4. Лошадь и осёл, появившись ~ 4-8 тыс. лет назад, не застали шумеров, но египтяне и парфяне, пересев с верблюда и слона на лошадь, уже знали, что оба их гибрида: **мул** (отец осёл), и **лошак** (отец лошадь) похожи на отцов. Лошадь и осёл возникли дивергентно от общего предка тарпана (или лошади Пржевальского). Более далекие предки были величиной с кошку. После дивергенции лошадь стала длиннее, выше, быстрее, хвост из длинных волос. У осла удлинились уши, укрупнилась голова, сузились копыта, утончился хвост с кистью из волос. Гены этих признаков, как **новые**, должны быть вначале только у самцов. При дивергентной эволюции всегда бывает стадия, когда мужской пол, как авангард, **уже** бимодален, а женский – арьергард, **еще** мономодален, тогда оба гибрида, двух разных самцов с общей самкой, при аддитивном наследовании,  $(\text{♀} + \text{♂})/2$ , попадают в вид отца. А при конвергентной эволюции двух видов, самцы по новому признаку **уже** одинаковы, а самки **ещё** – разные и оба гибрида попадают в вид матери. Но, т.к. эволюция в многомерных нишах (тропики) и вся селекция дивергентна, то отцовский эффект наблюдается намного чаще, чем материнский. А конвергентная эволюция бывает в одномерных нишах, где доминирует один фактор среды: мороз за полярным кругом, или жара в пустыне.

Наличие сугубо мужских генов, зная об Y-хр, трудно отрицать. А сугубо женские гены отрицают по умолчанию (т.к. нет специальной хромосомы). На самом деле вся совокупность фактов прекрасно укладывается в следующую дедуктивную схему. Геном продвинутых раздельнополых форм состоит из двух субпопуляций генов: мужской и женской. Дихронизм слегка смещает их распределения и по координате система→среда (диморфизм) и по времени старые→новые (дихронизм). Тогда геном **дихромоморфной** популяции всегда из трех частей: у женского пола **старые** и **общие**, у мужского **общие** и **новые**, т.е. с системной стороны старые, со средовой – новые, а между ними общие аутосомные гены. Старые гены у женского пола в 2-х “папках”: вечного хранения (от одноклеточных до появления Адама), и на срок дихронизма (архив-

ные гены, уже утраченные мужским полом). Новые гены по локализации также 2-х типов: в Y- и X-хр. Первые, самые новые, опасны и для мужского пола, должны быть в начале надёжно закрыты. Эти гены в, открытых в Y-хр, палиндромах и не работают, т.к. их продукты – химические антагонисты – гасят друг друга. Вторые, рецессивные гены в X-хр, находятся в мужском геноме в гемизиготном состоянии, т.е. доступны отбору, а в женском геноме они прикрыты доминантными генами 2-й X-хр. Без дихронизма, реципрокный эффект невозможно объяснить. Таких загадок в генетике пола синхронной парадигмы накопилось много! Например, почему женские черепа пещер Схул и Табун – неандертальские, мужские – кромоньёнские? Почему дерматоглифика болгарок – литовская, болгар – турецкая? Почему у башкирок 1 тип черепов, у башкир – 4? Почему девочки рождаются на неделю раньше мальчиков, с костным возрастом на месяц старше, половая зрелость раньше на 2 г, остановка роста на 3 г? Почему у крупных форм всегда крупнее самцы, у мелких – самки? Почему у самцов лягушек 8 позвонков, у самок 10, у самцов крабов 1-2 пары брюшных ног, у самок – 3-4 (шла редукция), а у змей-гигантов, должно быть, наоборот, у самцов больше (шёл рост, ~ 450), чем у самок? Почему из 30 генов окраски самцов гуппи только один в аутосоме, 29 в Y-хр? Почему обезьяны корм берут чаще левой рукой, шпингалет открывают только – правой? Почему у многих видов левая сторона эмбриона развивается раньше правой? Почему хватательный рефлекс сильнее у женщин и слева, а 92% эмбрионов сосут большой палец правой руки? Почему селекционные качества у всех с/х животных и растений лучше у мужского пола? Почему у покрытосеменных растений женский гаметофит (шла редукция) ещё из 8 кл, мужской уже из 3-х?

5. Такая логика легко и просто объясняет и геномный импринтинг и реципрокные эффекты. Никаких великих и эпохальных загадок нет давно. Оба – эволюционный половой диморфизм, временная асимметрия родителей, т.е. **дихронизм**, идея которой была вскрыта в 1965 г, а суть родительских эффектов в 1979 и 1981 на старых и новых признаках коров, кур и свиней [1,2,3]. Было показано, что генотипическая “удойность” быков и “яйценоскость” петухов всегда выше, чем у коров и кур тех же пород. А на свиньях беконной породы ландрас, по всем признакам селекции: длине тела, оплаты корма и скороспелости – чётко выраженный отцовский эффект.

Геном любой самки состоит из  $C+nAA$ , любого самца –  $nAA+H$  где  $C$  – старые гены,  $H$  – новые,  $n$  – число пар аутосом в геноме. Тогда, у трех зигот в опытах [6,7] состав генов:  $\text{♀}+\text{♂}=C+nAA+H$ ,  $\text{♀}+\text{♀}=2C+nAA$ ,  $\text{♂}+\text{♂}=2H+nAA$ . Хромосомная формула мула:  $\text{♀}_{л}+\text{♂}_{о}=C_{л}+nA_{л}A_{о}+H_{о}$ , лошака:  $\text{♀}_{о}+\text{♂}_{л}=C_{о}+nA_{о}A_{л}+H_{л}$ , а т.к. при дивергентной эволюции **старые гены одинаковы**:  $C_{л}\approx C_{о}\approx C_{т}$ , а **новые разные**:  $H_{о}\neq H_{л}$ , то оба попадают в породу отца. А при конвергентной эволюции, наоборот,  $C_{1}\neq C_{2}$ , а  $H_{1}\approx H_{2}$ , – в породу матери. Значит, и в [6,7] и в реципрокных эффектах все дело в старых и новых генах. Тогда совершенно очевидно, что загадка геномного импринтинга, не что иное как: **удвоенные старые гены матери** или **удвоенные новые – отца**, т.е. двойной эволюционный половой диморфизм. Число и соотношение 3-х типов ге-

нов:  $C$ ,  $nAA$ ,  $H$  зависит от экологической ниши вида. Чем стабильнее среда, тем меньше  $H/(C+nAA)$ , и наоборот. Если популяция, долго живет в стабильной среде, у неё все новые гены станут аутосомными, а старые – останутся, т.к. без них невозможно повторение филогенеза в каждом онтогенезе. В такой популяции будет только материнский эффект.

6. Дихронизм проливает свет на ещё одну важную загадку, открытую в программе “Геном человека” – **Y-хр**. В заключительном абзаце “Генетические и биологические различия между полами,” статьи международная группа из 40 авторов, определив полную последовательность пар нуклеотидов одной Y-хр одного мужчины (Дж. Уотсона), пишет, что геномы двух случайно выбранных женщин или мужчин на 99,9% идентично по нуклеотидам. Но если сравнить женщину с мужчиной, то вторая X-хр, 160 Mb (megabases), или ~ 3% от диплоидного ДНК, вместо маленькой Y-хр, 60 Mb, или ~ 1 %, то по сравнению с этой разницей, общий полиморфизм окажется карликом. (если 1 % – 60 Mb, то 3 % д.б. 180 Mb, иначе сумма не будет 100 %, я позволил себе для простоты и наглядности ввести эту поправку). Так как в геноме человека ~ 6.000 Mb, (100 %), аутосомные гены составляют ~ 95%, или ~ 5.700 Mb. Значит в женском геноме XX ~ 6%, в мужском – XY ~ 4%, т.е. в XX 1,5 раза больше генов, чем в XY. Если считать, что число женщин и мужчин равно, что поток генов через геном стационарный (архив≈карантину), то доадамовых (древних) генов ~ 2,5%, т.е. ~ 5 раз больше емкости Y-хр, то получим баланс по парам оснований. Но тут гораздо важнее не количество, а качество, что 0,5% в Y-хр – это **новые** (будущие) гены, а 2,5% в женской мит-ДНК (или в X-хр) – это **древние** (прошлые) гены. Стало быть, партитура генов матери и отца в эмбриогенезе из 3-х актов: 1. **Соло** генов **матери** (3%), 2. **Дует** генов **матери** и **отца** (95%) 3. **Соло** генов **отца** (2%). Плавный переход от генов матери к генам отца. Это и есть самое простое и логичное объяснение загадки плаценты!

А в самом конце статьи авторы пишут: “Переведя эти знания в понимание **мириад** различий между полами в анатомии, физиологии, творчестве, поведении и подверженности болезням, сможем бросить **монументальный** вызов широчайшего **значения** и **интереса**”. Я думаю, для реализации этой мечты, необходимо понимание эволюционной логики пола, а редуccionный путь не может привести к этому. На уровне молекул и атомов нельзя понять роль почек в организме (или аккумулятора в автомобиле). Наоборот, надо подняться на уровень организма и популяции, тогда мы опять придём к дихронной эволюции.

7. Итак, **дихронизм** позволяет объяснять с единой позиции не только опыты [6,7], геномный импринтинг, реципрокные эффекты, роль  $CH_3$ , и многие другие загадки эпигенетики. А также группу изоморфных явлений, в которых появление двух сред приводит к возникновению второго “экологического” (мужского) пола, скажем, система мелких и крупных самцов у лососей, пауков, пчёл, (муравьев?), или речных рыб-вегетарианцев, дивергирующих в озёрах на илоедов и хищников, и предсказывать новые явления. Поэтому девальвация базовых понятий генетики, “экологии”, эволюции в 20 в – это кризис всех трех



ветвей биологии (классической, медицинской, молекулярной). Чтобы сохранить менделизм, дарвинизм и теорию асимметрии нужна смена парадигмы синхронной эволюции на дихронную. И чем раньше мы это поймем и сделаем, тем лучше. Как гласит восточная пословица, когда караван поворачивает вспять, хромым верблюд (теоретическая биология 20 века) оказывается впереди.

8. Одно из главных, что **эволюционно новые** гены в начале только у **мужского** пола (карантин) поэтому от **отца** получают их только сыновья, а **старые** – нужны и дочерям (с правом передачи) и сыновьям (без) и только у **женского**, получают от **матери**.

**Сокращения.** **хр** – хромосома. **АА** – аутосомы пара гомологов. **БСД** – бинарно сопряженная дифференциация. **ЭТП** – Эволюционная теория пола. **л** – лошадь, **о** – осёл, **т** – тарпан.

Литература:

1. Алтухов Ю.П. //ДАН СССР. 1996. Т. 348. № 6. С. 842-845
2. Геодакян В.А. //Пробл. передачи информации. 1965. Т. 1, № 1. С. 105-113.
3. Геодакян В.А. //ДАН СССР. 1979.Т. 248. № 1. С. 230-234.
4. Геодакян В.А. //ЖОБ. 1981. Т.42. № 5. С.657-668.
5. Геодакян В.А. //Изв. РАН. Сер. биол. 2000. № 2, С. 133-148.
6. Геодакян В.А. //Усп. физиол. наук. 2005. Т.36. № 1. С.24-53.
7. Кутмин А.И. //Журн. общ. Биол. 2006. Т. 67. № 5. С. 361-375.
8. Haig D., Westoby M. //American Naturalist. 1989. V. 134. P. 147-155.
9. Pagel M. //Nature. 1999 V. 397. P. 19-20.
10. McGrath J., Solter D. //Cell. 1984. V. 37. P. 179-183.
11. Skaletsky H. et al. //Nature. 2003. V. 423. P. 825-837.
12. Surani M.A.H. et al. //Nature. 1984. V. 308. P. 548-550.
13. Wolf J.B., Hager R. //PLoS Biology, 2006. 4(12): e380. DOI:10.1371/journal.pbio.0040380
14. [www.geodakian.com](http://www.geodakian.com)