



МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

УДК 575

© О. Н. Тиходеев
Санкт-Петербургский
государственный университет

КЛАССИФИКАЦИЯ ИЗМЕНЧИВОСТИ ПО ФАКТОРАМ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИМ ФЕНОТИП: ТРАДИЦИОННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И ИХ СОВРЕМЕННАЯ РЕВИЗИЯ

✿ Проведен критический анализ факторов, обуславливающих фенотип. Показано, что этих факторов четыре: исходные наследственные задатки организма, закономерности индивидуального развития, направленные воздействия внешней среды и молекулярная стохастика. Соответственно, выделено четыре формы изменчивости: генотипическая, онтогенетическая, модификационная и флуктуационная. Обсуждается специфика этих явлений и их место в современных представлениях о классификации изменчивости.

✿ **Ключевые слова:** неполная пенетрантность; варьирующая экспрессивность; флуктуирующая асимметрия; молекулярная стохастика; генотипическая изменчивость; онтогенетическая изменчивость; модификационная изменчивость; флуктуационная изменчивость.

ВВЕДЕНИЕ

Многие данные, полученные современной генетикой, не укладываются в рамки классических представлений об изменчивости. В частности, оказалось, что некоторые модификации способны стабильно наследоваться в ряду поколений (Женермон, 1970; Миронова, 2010; Henderson et al., 2003), а некоторые нарушения структуры генетического материала, напротив, приводят к ненаследуемым изменениям фенотипа (Inge-Vechtomov, Repnevskaya, 1989). Таким образом, классическая концепция изменчивости настоятельно требует серьезного пересмотра (Инге-Вечтомов, 2005; 2010 а).

Мы показали, что главным недостатком классической концепции является исходно неверная идея о том, что наследуемость различий, их молекулярная природа и факторы, лежащие в основе этих различий, должны очень тесно коррелировать друг с другом (Тиходеев, 2012 а). На самом же деле, каждый из перечисленных аспектов в значительной степени автономен от остальных и должен рассматриваться строго по отдельности. Для каждого нужна своя классификация изменчивости.

В предыдущем обзоре (Тиходеев, 2012 а) мы рассмотрели первый из упомянутых выше аспектов. Учитывая широкий спектр генетических явлений, промежуточных между наследственной и ненаследственной изменчивостью и тем самым выходящих за рамки традиционной классификации, мы предложили четко разграничивать три параметра: способность изменения наследоваться при бесполом размножении; способность изменения наследоваться при половом размножении; и степень устойчивости данного изменения. Мы показали, что эти параметры автономны друг от друга. Поэтому, описывая способность различий наследоваться, невозможно уложиться всего в две формы изменчивости. Мы предложили более дробную классификацию, значительно лучше отвечающую генетической фактологии.

Данный обзор посвящен второму аспекту изменчивости, т. е. факторам, обуславливающим фенотип. Третий аспект изменчивости (молекулярные механизмы) будет рассмотрен в последующих публикациях.

КАКИМИ ФАКТОРАМИ ОБУСЛОВЛЕН ФЕНОТИП?

В соответствии с традиционной точкой зрения, фенотип организма определяется тремя факторами: генотипом, стадией развития и условиями среды. В связи с этим принято различать три формы изменчивости: генотипическую, онтогенетическую и модификационную. Чтобы четко вычленить каждое из перечисленных явлений нужно прибегать к специальным лабораторным исследованиям, где один из изучаемых факторов варьирует, в то время как два других искусственно выравнены. Например, исследуя представителей конкретного вида, достигших одной и той же стадии развития при строго одинаковых условиях внешней среды, можно вычленить генотипическую изменчивость признака. Этот принцип является фундаментом генетического анализа.

Поступила в редакцию 11.02.2013
Принята к публикации 06.03.2013

Если такая концепция верна, следует ожидать, что при выравнивании всех трех факторов фенотип организмов должен быть практически одинаковым. Однако реальная ситуация намного сложнее. Оказалось, что некоторые признаки способны варьировать даже в том случае, когда все три фактора строго выровнены. Это явление отмечено у широкого спектра видов, начиная с бактерий (Rotem et al., 2010) и заканчивая высшими эукариотами (Тимофеев-Ресовский, 1925; Астауров, 1972; Gartner, 1990; Vogt et al., 2008). Оно известно в генетике под разными названиями: слабое проявление признака (Тимофеев-Ресовский, 1925), неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность (Vogt, 1926), «третья» или реализационная изменчивость (Струнников, 1989), случайная изменчивость (Gartner, 1990), эпигенетическая соматоклональная изменчивость (Каерплер et al., 2000), вариации развития (Vogt et al., 2008), альтернативная экспрессия эпигенов (Чураев, 2010). Сходную форму изменчивости можно обнаружить даже в пределах одного организма. Речь идет о случайных нарушениях двусторонней симметрии, известных у многих животных и растений как автономная изменчивость (Астауров, 1927) или флуктуирующая асимметрия (Ludwig, 1936; Van Valen, 1962).

Эти явления нельзя объяснить ни разнообразием генотипов (представители одной и той же инбредной линии, а тем более симметричные структуры одного организма должны быть практически идентичны по наследственным задаткам), ни воздействиями внешней среды (все особи культивируются в строго одинаковых условиях), ни различиями онтогенетического характера (все особи исследуются на одной и той же стадии развития). Таким образом, существует некий дополнительный фактор, способный заметно влиять на фенотип, но неохваченный классической концепцией изменчивости. Речь идет о стохастической природе молекулярных процессов, приводящей к сугубо случайным изменениям фенотипа (Тиходеев, Журина, 2004; Paldi, 2003; Pilpel, 2011). Подобные события принято называть флуктуациями. В связи с этим мы вычленим еще одну форму изменчивости и называем ее флуктуационной (Тиходеев, Журина, 2004; Тиходеев, 2012 б).

Итак, говоря о причинах разнообразия фенотипов, следует выделять четыре формы изменчивости: генотипическую, онтогенетическую, модификационную и флуктуационную. Кратко рассмотрим каждую из них по отдельности.

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Вполне очевидно, что данная форма изменчивости имеет непосредственное отношение к разнообразию генотипов. Однако определенные уточнения все же нужны. Дело в том, что понятие «генотип» довольно расплывчато и в принципе может трактоваться неоднозначно. Ос-

новная проблема касается многоклеточных организмов, у которых в процессе формирования тканей и органов происходят закономерные изменения наследственных задатков (de Saint Phalle, Sullivan, 1996; Muller, Tobler, 2000; Xu et al., 2012). В результате возникает естественный вопрос: что в этом случае понимать под термином «генотип» и сколько всего генотипов у многоклеточного организма?

Если подходить к генотипу с привычной точки зрения как к некому конкретному набору наследственных задатков, придется признать, что одному и тому же организму, а точнее — разным его клеткам, тканям и т. д. могут быть свойственны разные генотипы. Но тогда возникает очень серьезная проблема: как описать генотип всего организма с учетом изменений в каждой конкретной клетке? Кроме того, любые онтогенетические события, приводящие к изменению исходных наследственных задатков, тоже придется относить к генотипической изменчивости. В результате мы не сможем провести отчетливую границу между генотипической и онтогенетической изменчивостью, что свидетельствует о неудачности такого подхода.

Если же рассматривать генотип как систему задатков, присущую начальной стадии развития организма (например, зиготе, споре и т. п.) и способную изменяться в процессе онтогенеза, для каждого организма характерен лишь один генотип. Мы придерживаемся именно этой точки зрения. Соответственно, под генотипической изменчивостью мы понимаем *всеобщую способность живых существ различаться своими исходными наследственными задатками*. При этом любые процессы в онтогенезе, даже если они и затрагивают наследственные задатки, подпадают уже под другие формы изменчивости.

Необходимо сделать еще одно важное уточнение. Говоря о генотипе организма, мы имеем в виду всю совокупность исходных наследственных задатков, независимо от их конкретной молекулярной природы. Помимо «обычных» носителей генетической информации в виде молекул ДНК (или РНК), это могут быть стойкие конформационные состояния белков (Chernoff, 2007), наличие авторегулируемых факторов транскрипции (Чураев, 2010), стабильные модификации хроматина (Richards, 2006) и т. п. Таким образом, понятие «генотипическая изменчивость» не имеет жесткой привязки к конкретному механизму.

Различия, свойственные данной форме изменчивости, обычно устойчиво наследуются в ряду поколений. Однако бывают и исключения из этого правила. Например, у дафний известны аномалии развития, обусловленные скудным питанием материнского организма. Такие аномалии не наследуются половым путем, но сохраняются в нескольких поколениях при партеногенезе (Woltereck, 1911). Особенно интересны потомки второго поколения. Сами они не испытывали недостатка пи-

тания ни на одной из стадий своего онтогенеза (первое поколение подвергалось этому воздействию, находясь на стадии зиготы в материнском организме), но тоже имеют соответствующую аномалию. В итоге напрашивается вполне очевидный вывод: данная аномалия обусловлена во втором поколении не воздействием внешней среды, а наследственными задатками, полученными от представителей первого поколения. Таким образом, это результат генотипической изменчивости, где наследственное различие неустойчиво (постепенно угасает) и не передается потомству половым путем. Примеры постепенно угасающих наследственных различий известны и у целого ряда других объектов (Махмудова и др., 2012; Светлов, Корсакова, 1962; Хесин, Башкиров, 1979; Durrant, 1962; 1971; Hoffman, 1927; Jollos, 1934).

Итак, говоря о генотипической изменчивости, мы имеем в виду, что в основе анализируемых различий лежит разнообразие исходных наследственных задатков, но не касаемся ни их природы, ни характера наследования.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Под онтогенетической изменчивостью мы понимаем *всеобщую способность живых существ изменяться в связи с закономерностями индивидуального развития*. В данной формулировке очень важную роль играет слово «закономерности». Дело в том, что процесс индивидуального развития организма может сопровождаться сугубо случайными событиями (например, потерями отдельных хромосом, соматическими мутациями или митотическим кроссинговером), не являющимися обязательными элементами онтогенеза, но способными заметно влиять на фенотип. Подобного рода события имеют отношение не к онтогенетической, а к флуктуационной изменчивости и будут рассмотрены нами в соответствующем разделе.

Следует отметить, что процессы онтогенеза характерны не только для сложных многоклеточных организмов, обладающих четко выраженными тканями и органами, но даже для одноклеточных, включая прокариот. Примерами таких процессов на уровне клетки являются спорообразование у бацилл (Driks, 2002), формирование макронуклеуса у инфузорий (Prescott, 1999), переключения типа спаривания у гомоталличных дрожжей-сахаромицетов (Haber, 2012), смена поверхностных антигенов у трипаносом (Donelson, 2003), инцистирование токсоплазмы (Dubey, 1997) и т.п. Наконец, каждая стадия клеточного цикла — это, по сути, этап индивидуального развития клетки. Таким образом, понятие «онтогенетическая изменчивость» применимо ко всем без исключения живым существам.

Механизмы данного явления крайне разнообразны. К их числу относятся дифференциальная экспрессия генов с регуляцией на любом из этапов этого процесса (Ко-

рочкин, 1999; Лутова и др., 2010; Friml, 2010; Penalva, Sanchez, 2003; Reik et al., 2003; Steimer et al., 2004; Wei et al., 2006), избирательная репликация генома (Gerbi, Urnov, 1996), специфические перестройки ДНК (Гришанин и др., 2006; Haber, 2012; Haraldsen, Sonenshein, 2003; Palmer, Brayton, 2007; Xu et al., 2012), запрограммированные потери отдельных хромосом (Goday, Esteban, 2001), а в некоторых случаях — эвакуация всего ядра (Kawane et al. 2001; Nishimoto et al. 2003; Thorsch, Esau, 1981).

Даже сходные по своей природе онтогенетические изменения могут сильно варьировать по способности передаваться потомкам. Для примера обратимся к специфическим перестройкам генома. Перестройка кодирующей области гена *sigK*, необходимая для спорообразования у *Clostridium difficile*, носит необратимый характер и не наследуется (Haraldsen, Sonenshein, 2003). Перестройки генома макронуклеуса у инфузорий наследуются устойчиво, но только бесполом путем (Betermier, 2004). То же самое относится к диминуции ДНК у аскарид (Muller, Tobler, 2000), к аналогичным событиям у рачка *Cyclops strenuus* (Гришанин и др., 2006) и к перестройкам главного комплекса тканевой совместимости в ходе специализации лимфоцитов у млекопитающих (Xu et al., 2012). Результаты направленной конверсии локуса *MAT* у гомоталличных дрожжей-сахаромицетов способны наследоваться как митотически, так и мейотически, но при этом резко различаются по своей устойчивости в «опытных» и «неопытных» гаплоидных клетках. В «неопытных» клетках они устойчивы, а в «опытных» — нет (Sil, Herskowitz, 1996).

Таким образом, понятие «онтогенетическая изменчивость» не приурочено ни к конкретным формам наследования, ни к конкретной молекулярной природе наблюдаемых различий. Оно указывает только на то, что эти различия непосредственно связаны с закономерностями онтогенеза.

МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Представления о данной изменчивости крайне противоречивы (Инге-Вечтомов, 2005; 2010 а; 2010 б). Среди того, что обычно называют модификациями (табл. 1), наблюдается настолько широкое разнообразие по устойчивости возникающих изменений в онтогенезе, их адаптивности, направленности, причинам возникновения, способности передаваться потомкам и т.п., что искусственность такого объединения вполне очевидна.

С одной стороны, считается, что в основе модификаций лежат разнообразные воздействия внешней среды. С другой стороны, к модификациям принято относить любые фенотипические изменения ненаследственного характера, включая и те, что возникают сугубо спонтанно. И у каждой из этих трактовок есть слабые места.

Таблица 1

Разнообразие явлений, традиционно относимых к модификациям

Явление	Пример	Индущий агент	Устойчивость изменений в онтогенезе	Способность изменений передаваться потомкам		Адаптивность изменений	Специфичность изменений*	Направленность изменений
				в митозе	в мейозе			
Адаптивные модификации	Загар у человека	Ультрафиолет	–	–	–	+	+	+
	Синдром теплового шока у дрозофилы	Различные стрессовые воздействия	–	–	–	+	–	+
Фенотипическая супрессия	Подавление нонсенс-мутаций у дрожжей	Аминогликозидные антибиотики	–	–	–	–	+	+
Специфические морфозы	Индукция желтого цвета тела у дрозофилы	Соли серебра	+	–	–	–	+	+
Неспецифические морфозы	Аномалии развития у дрозофилы	Различные стрессовые воздействия	+	–	–	–	–	–
Неполная пенетрантность	Развитие прибылых пальцев у лайки	– (спонтанно)	+	–	–	–	–	–
Варьирующая экспрессивность	Количество пятен на теле у пойнера	– (спонтанно)	+	–	–	–	–	–
Флуктуирующая асимметрия	Нарушения симметрии листовой пластинки у липы	– (спонтанно)	+	–	–	–	–	–
Длительные модификации	Яровизация у цветковых растений	Длительный холод	+	+	–	+	+	+
Наследственные изменения, индуцируемые немутагенами	Генотрофия у льна	Измененное минеральное питание	+	+	+	–	–	–
	Элиминация прионов у дрожжей	Гуанидин гидрохлорид	+	+	+	–	+	+

* — четкая приуроченность изменений к конкретному индуцирующему агенту

Как известно, под действием некоторых внешних факторов индуцируются не столько модификации, сколько мутации (Надсон, Филиппов, 1925; Muller, 1927; Stadler, 1928). Это значит, что, первая трактовка неадекватна. Не менее серьезные проблемы и со второй. Дело в том, что описаны длительные модификации, способные стабильно наследоваться бесполом путем на протяжении многих десятков поколений (Женермон, 1970; Dix, 1977; Henderson et al., 2003). Более того, некоторые изменения фенотипа, возникающие под действием немутагенных факторов, стабильно передаются и митотическому, и мейотическому потомству (Dugant, 1962; 1971; Skinner, Guerrero-Bosagna, 2009). Таким образом, понятие «модификация» требует уточнения.

Это понятие имеет сложную историю. Изначально модификациями называли приобретенные свойства, индуцированные условиями внешней среды (Nägeli, 1865). Оказалось, что такие свойства, как правило, не наследуются (Johannsen, 1903; Weissmann, 1913). В итоге произошло смешение двух разных характеристик, и в дальнейшем главной отличительной чертой модификаций стали считать неспособность передаваться потомкам.

Что же относить к модификациям с современной точки зрения? Для того чтобы четко ответить на этот вопрос необходимо напомнить, что разные аспекты изменчивости в значительной степени автономны друг от друга, и каждый должен рассматриваться строго по отдельности. Таким образом, говоря о модификационной изменчивости,

следует обращать внимание лишь на причины, непосредственно лежащие в основе возникновения различий. В данном случае для нас не имеют особого значения ни степень устойчивости изменений в онтогенезе, ни их молекулярная природа, ни их адаптивность, ни способность передаваться потомкам, ни специфичность. Зато очень важным оказывается тот факт, возникают ли эти изменения спонтанно или они обусловлены внешней средой.

Если изменения носят спонтанный характер, в их основе лежат не внешние, а внутренние причины. Подобные события, в зависимости от ряда нюансов, должны рассматриваться в рамках либо онтогенетической, либо флуктуационной изменчивости (см. ниже). Соответственно, такое явление как спонтанные морфозы (Чадов и др., 2004) к модификационной изменчивости отношения не имеет.

То же самое касается любых ненаправленных изменений, даже если они индуцированы внешними воздействиями. В качестве примера можно привести морфозы, вызываемые у арабидопсиса или дрозофилы высокой температурой или антибиотиками: в результате одного и того же внешнего воздействия возникают совершенно разные изменения фенотипа (Mitchell, Petersen, 1982; Queitsch et al., 2002; Rutherford, Lindquist, 1998; Sollars et al., 2003). Это значит, что в основе каждого такого события лежат какие-то сугубо стохастические процессы, а внешние факторы играют лишь роль провокационного фона. Подобного рода события являются результатами не модификационной, а флуктуационной изменчивости. Та же логика вполне применима и к индукции мутаций.

Исходя из вышеизложенных соображений, под модификационной изменчивостью мы понимаем *всеобщую способность живых существ направленно изменяться под действием внешней среды*. Данная форма изменчивости может быть реализована в виде адаптивных модификаций, фенотипической супрессии, специфических морфозов, длительных модификаций, а также направленных наследственных изменений фенотипа, индуцируемых немутагенными внешними воздействиями.

Нетрудно заметить, что приведенная выше трактовка тесно перекликается с понятием «определенная изменчивость», предложенным еще в середине XIX века (Darwin, 1859). Имеется только одно существенное отличие: определенную изменчивость считали синонимом ненаследственной, а в нашей трактовке подобная связь некорректна. И действительно, разные типы модификаций различаются по своей способности передаваться потомкам (напомним, что при описании этого свойства необходимо учитывать три автономных аспекта: способность изменения наследоваться при бесполом размножении; способность изменения наследоваться при половом размножении; и степень устойчивости данного изменения). Адаптивные модификации и фенотипическая супрессия не наследуются ни половым, ни бесполом путем и легко обратимы в ходе онтогенеза. Специфические морфозы тоже не способны наследоваться, но в отличие

от предыдущих явлений, необратимы. Длительные модификации устойчивы в онтогенезе и сохраняются хотя бы в нескольких митотических поколениях при неспособности передаваться потомству половым путем. Наконец, известны направленные изменения фенотипа, вызываемые немутагенными факторами среды и наследуемые как митотически, так и мейотически (Инге-Вечтомов и др., 1988; Tuite et al., 1981; Wickner et al., 1999).

Механизмы рассматриваемой нами формы изменчивости подробно изучены лишь для адаптивных модификаций. В их основе лежит регуляция экспрессии генов, чаще всего — на этапе инициации транскрипции за счет изменения активности транскрипционных факторов (Devlin, 2002; Bertolotto, 2002; Jacob, Monod, 1961; Struhl, 1995; Wu, 1995) или ремоделирования хроматина (Berg, 2012; Schulze, Wallrath, 2007; Yang et al., 2009). Вместе с тем, известно достаточно много примеров, где регулируются более поздние этапы экспрессии. Это может происходить посредством аттенуации транскрипции (Yanofsky, 1988), изменения стабильности определенных иРНК (Ambrosone et al., 2012), регуляции их созревания (Gassmann, 2008) или трансляции (Pain, 1994; Ramu et al., 2009), изменения конформации зрелых белков (Volkov et al., 2008) и т. п.

Таким образом, понятие «модификационная изменчивость» не связано ни с конкретными молекулярными механизмами, ни с конкретными формами наследованиями возникающих различий. Оно указывает только на то, что наблюдаемые различия обусловлены детерминирующими внешними воздействиями.

ФЛУКТУАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Данное явление приводит к фенотипическому разнообразию даже при строго выровненных условиях среды, стадиях развития и исходных наследственных задатках. О том, что такая изменчивость существует, было известно еще в начале XX века (Астауров, 1927; Тимофеев-Ресовский, 1925; Ludwig, 1936; Vogt, 1926), но должного внимания ей не уделяли. Это связано с традициями Менделевской генетики. В соответствии с ними, в качестве родительских форм выступают контрастно различающиеся чистые линии, и чем четче они различаются, тем лучше. В связи с этим, любые проявления флуктуационной изменчивости (неполная пенетрантность, варьирующая экспрессивность и т. п.) воспринимались подавляющим большинством генетического сообщества как свидетельства «нечистоты» используемого материала или «неудачности» выбранного признака.

Только во второй половине XX века отношение к проблеме стало постепенно меняться. Изучая различные наследственные патологии человека, медицинская генетика пришла к пониманию того, что некоторые признаки не имеют жесткой детерминации и формируются с явным участием вероятностной компоненты (Баранов и др., 2000). Этот вывод нашел подтверждение на многих

объектах, включая бактерии (Rotem et al., 2010), цветковые растения (Бузовкина и др., 1993; Lutova et al., 1997) и высших животных (Demant, 2003; Gough, Thomas, 2010; Sang, Burnet, 1967). В результате возникло новое научное направление: поиск генов, участвующих в контроле предрасположенностей.

Поскольку традиционный гибридологический анализ для решения данной задачи малопригоден, пришлось разработать совершенно иные подходы, такие как поиск генетических ассоциаций (de Bakker et al., 2005), анализ сцепления (Bailey-Wilson et al., 2011), мета-анализ (Nogman, 1999) и т.п. Уже сегодня они приносят ощутимые плоды в изучении генетического контроля мультифакторных признаков, значимых для медицины, психологии и селекции (Баранов и др., 2000; Тиходеев, 2011; Mulley et al., 2005; Rankinen et al., 2006; Turnbull, Rahman, 2008). Таким образом, флуктуационная изменчивость представляет не только сугубо теоретический, но и совершенно конкретный прикладной интерес.

Механизмы этой формы изменчивости исследованы слабо. По-видимому, к ним относятся любые события, приводящие к случайному варьированию экспрессии генов (Тиходеев, Журина, 2004; MacNeil, Walhout, 2011; Paldi, 2003; Pilpel, 2011). Наиболее вероятными кандидатами на данную роль являются случайные изменения на уровне хроматина. Во-первых, такие изменения, действительно, происходят (Lansdorp et al., 2012; Miguel, Marum, 2011). Во-вторых, они отражаются на экспрессии генов (Коряков, 2006; Eden, Cedar, 1994; Razin, Kantor, 2005). В-третьих, возникнув на ранних этапах онтогенеза, они способны сохраняться в ряду митотических делений и тем самым влиять на фенотип всего организма или хотя бы отдельных его частей (Паткин, Сучкова, 2006; Yoder et al., 1997). Подобного рода события могут быть причиной и неполной пенетрантности, и варьирующей экспрессивности, и флуктуирующей асимметрии (рис. 1).

Впрочем, вполне вероятны и другие механизмы. Например, эти же явления можно объяснять случайным варьированием активности транскрипционных факторов на крити-

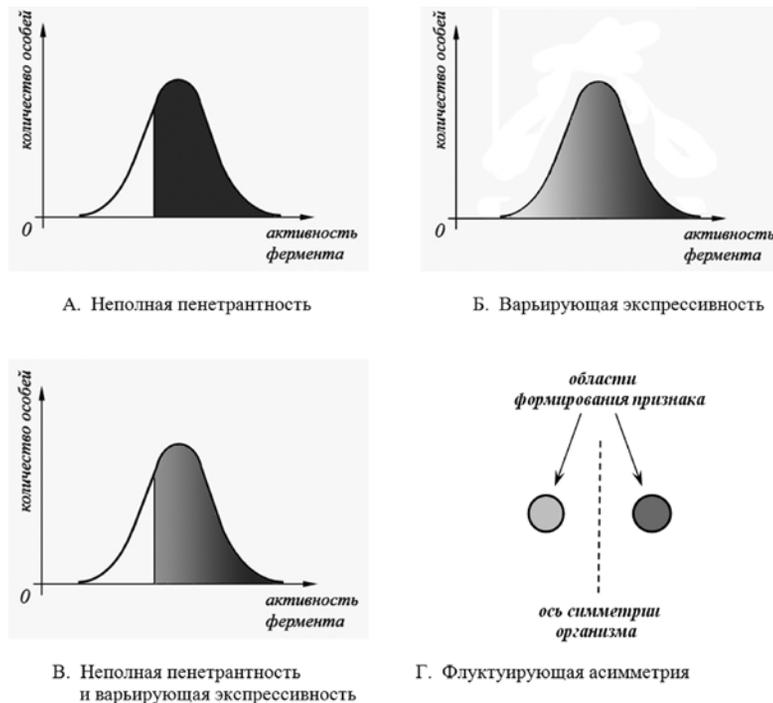


Рис. 1. Реализация молекулярной стохастичности в виде неполной пенетрантности, варьирующей экспрессивности и флуктуирующей асимметрии (модель). Предположим, что у особей одного и того же генотипа наблюдаются случайные различия по степени метилирования определенного участка генома, в котором находится ген, контролирующий синтез черного пигмента. В результате этот ген экспрессируется с разной интенсивностью, и активность соответствующего фермента у разных особей подчиняется нормальному распределению. В зависимости от нюансов функционирования данного фермента, итоговое разнообразие фенотипов может быть следующим: А — если синтез пигмента возможен лишь после того, как активность фермента достигнет порогового уровня, и этого уровня достаточно для полноценной окраски организма, будет лишь два варианта особей: неокрашенные и окрашенные; Б — если интенсивность окраски организма прямо пропорциональна активности фермента при отсутствии каких бы то ни было пороговых уровней, будет множество вариантов окраски с разной интенсивностью; В — если активность фермента характеризуется пороговым уровнем (как в случае А), но степень окраски пропорциональна этой активности, некоторые особи будут неокрашенными, а некоторые — окрашенными с разной интенсивностью; Г — если окраска симметричных структур одного и того же организма контролируется по любой из вышеперечисленных схем, но независимым образом (т.е. степень метилирования данного участка генома в симметричных структурах организма может варьировать), по данному признаку будет наблюдаться флуктуирующая асимметрия

чески значимых этапах онтогенеза. Главное — случайный характер молекулярных событий, непосредственно лежащих в основе анализируемых различий. Соответственно, под флуктуационной изменчивостью мы понимаем *всеобщую способность живых существ изменяться в связи со стохастической молекулярных процессов*.

Необходимо особо отметить, что под эту формулировку подпадает и целый ряд биологических явлений, казалось бы, очень далеких от неполной пенетрантности, варьирующей экспрессивности и флуктуирующей асимметрии. Речь идет о случайных изменениях наследственных задатков, например, о предмутационных повреждениях ДНК, точковых мутациях, кроссинговере и т. п. Как известно, такие события непредсказуемы. Их можно индуцировать некоторыми внешними воздействиями, но предвидеть, где именно возникнет новая мутация или где произойдет очередной кроссинговер, нельзя: это определяется исключительно молекулярной стохастикой (Ауэрбах, 1978; Инге-Вечтомов, 2010 б). В результате получается та же непредсказуемость фенотипа, что и в случае любой наследственной предрасположенности.

Вполне очевидно, что данная форма изменчивости во многом напоминает дарвиновскую неопределенную, но отличается одной принципиально важной деталью: флуктуации крайне разнообразны по способности наследоваться. Продемонстрируем это на нескольких примерах. Переключения типа спаривания $\alpha \rightarrow a$, обусловленные у гетероталличных дрожжей-сахаромицетов предмутационными повреждениями локуса *MAT*, не наследуются и носят легко обратимый характер (Inge-

Vechtomov, Repnevskaya, 1989). Вариации фенотипа, характерные для неполной пенетрантности, тоже не могут сохраняться в ряду поколений, но при этом необратимы в онтогенезе. Соматические мутации способны наследоваться в митозах, но половому потомству не передаются. Наконец, сходные изменения генетического материала, возникающие в клетках зародышевого пути, устойчиво наследуются независимо от способа размножения.

Таким образом, понятие «флуктуационная изменчивость» указывает только на то, что наблюдаемые различия являются результатами некоей молекулярной стохастики. При этом оно не имеет непосредственного отношения ни к характеру их наследования, ни к их природе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с классической концепцией изменчивости, фенотип организма обусловлен тремя факторами: генотипом, стадией развития и условиями среды. Мы показали, что эти представления требуют пересмотра. Существует еще один фактор — молекулярная стохастика, тоже способный заметно влиять на фенотип. Поэтому, говоря о причинах фенотипических различий, следует выделять не три, как было принято раньше, а четыре формы изменчивости: генотипическую, онтогенетическую, модификационную и флуктуационную.

Данный подход отличается от традиционного не только добавлением новой формы изменчивости, но и конкретизацией «старых» (табл. 2). В результате их можно

Таблица 2

Разнообразие форм изменчивости, классифицируемых по факторам, определяющим фенотип

Форма изменчивости	Непосредственная причина фенотипических различий*	Требования для четкого вычленения данной формы изменчивости	Главное отличие от традиционной классификации
Генотипическая	Разнообразие организмов по <i>исходным</i> наследственным задаткам	Выравненность по стадии онтогенеза и условиям среды, отсутствие флуктуационной изменчивости по исследуемому признаку	Не захватывает разнообразие фенотипов, обусловленное изменением наследственных задатков в рамках онтогенетической, модификационной или флуктуационной изменчивости
Онтогенетическая	<i>Закономерные</i> изменения в ходе индивидуального развития	Выравненность по генотипу и условиям среды, отсутствие флуктуационной изменчивости по исследуемому признаку	Не захватывает разнообразие фенотипов, обусловленное случайными изменениями в онтогенезе
Модификационная	Разные <i>детерминирующие</i> воздействия внешней среды	Выравненность по генотипу и стадии онтогенеза, отсутствие флуктуационной изменчивости по исследуемому признаку	Не захватывает разнообразие фенотипов, индуцированное ненаправленными внешними воздействиями или обусловленное внутренними причинами
Флуктуационная	Стохастика молекулярных процессов (как спонтанных, так и индуцированных)	Выравненность по генотипу, стадии онтогенеза и условиям среды	Описывает разнообразие фенотипов, не охватываемое традиционной концепцией изменчивости

* — Жирным курсивом выделены элементы формулировок, уточняющие суть конкретной формы изменчивости по сравнению с традиционной классификацией

достаточно четко разграничить. Традиционная схема этого не позволяла, что в конечном итоге и привело к глубоким противоречиям.

Одно из предложенных нами уточнений касается сути понятия «генотип». Мы трактовали данное понятие как совокупность исходных наследственных задатков организма, что намного удачнее классической формулировки. Но тогда неизбежно встает еще один вопрос: как называть совокупности наследственных задатков, характерные для одного и того же организма, но отличающиеся от исходных (т.е. генотипа) в результате соматических мутаций, геномных перестроек, потерь хромосом, полиплоидии и т.п.? Подходящего термина в генетическом лексиконе нет. В связи с этим, мы вводим новое понятие — «*локальные дериваты генотипа*». Оно применимо не только к сложным многоклеточным организмам, но и к целому ряду одноклеточных, например, к инфузориям (в данном случае в качестве локального деривата генотипа выступает совокупность наследственных задатков макронуклеуса).

Многие локальные дериваты достаточно стабильны, но некоторые оказываются крайне недолговечными. Одна из причин — кратковременные изменения ДНК, связанные с возникновением пиримидиновых димеров, выпадением отдельных азотистых оснований и т.п. Обычно такие изменения успешно распознаются и быстро устраняются системами репарации без каких бы то ни было последствий для организма (Сойфер, 1997), но иногда успевают отразиться на фенотипе (Inge-Vechtomov, Repnevskaya, 1989). Соответственно, понятие «локальные дериваты генотипа» применимо даже к гаплоидному одноклеточному организму с тем лишь нюансом, что речь идет о локальности во времени.

Очевидно, что в свете предложенной нами концепции требует уточнения и понятие «норма реакции». Но эта тема выходит за рамки данной статьи и будет рассмотрена в последующих публикациях.

Чтобы вычленив определенную форму изменчивости необходимо искусственно выровнять три фактора и изучать различия, вызванные варьированием четвертого. Однако такая ситуация не всегда достижима. В частности, количество пятен на теле у пойнера контролируется аллелями гена S, экспрессивность которых довольно сильно варьирует (Little, 1957). Мы наблюдаем здесь сочетание двух форм изменчивости (генотипической и флуктуационной), и как разграничить их — неочевидно, ведь неизвестно, сколько пятен у конкретного организма обусловлено случайными событиями, а сколько — генотипом. Тем не менее новая концепция срабатывает и тут. Количество пятен на теле конкретной особи является прямым результатом молекулярной стохастичности, а роль генотипа реализуется совершенно иначе: она заметна не на уровне отдельного организма, а только на уровне крупных сопоставляемых выборок в виде статистических различий между ними. Благодаря большому объему ис-

пользуемых выборок происходит некое «уравнивание» случайных событий, и в итоге вычленяется именно генотипическая изменчивость. Получаемые данные, конечно, довольно расплывчаты, но более четкий анализ здесь невозможен. Сходный принцип вполне применим и в других ситуациях, где совместно проявляются две разные формы изменчивости, одна из которых — флуктуационная.

Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что факторы, определяющие фенотип организма, не имеют жесткой привязки к молекулярной природе или к характеру наследования возникающих различий. Этот вывод полностью согласуется с нашей концепцией, в соответствии с которой разные аспекты изменчивости автономны друг от друга и требуют отдельных классификаций (Тиходеев, 2012 а). Таким образом, получено еще одно важное подтверждение справедливости предложенной нами концепции изменчивости.

Благодарности

Работа поддержана грантами ФЦП (ГК 02.740.11.0698), грантом Президента РФ по поддержке ведущих научных школ, грантом СПбГУ № 0.38.518.2013.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астауров Б.Л., 1927. Исследование наследственного изменения гальтеров у *Drosophila melanogaster* Schin. // Журн. эксп. биол. Серия А. Т. 3. Вып. 1—2. С. 1—61.
2. Астауров Б.Л. Генетика и проблемы индивидуального развития // Онтогенез. 1972. Т. 3. № 6. С. 547—565.
3. Ауэрбах Ш., 1978. Проблемы мутагенеза. М.: Мир. 464 с.
4. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В., 2000. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика. 271 с.
5. Бузовкина И.С., Кнешке И., Лутова Л.А., 1993. Моделирование опухолеобразования *in vitro* у линий и гибридов редиса // Генетика. Т. 29. С. 1002—1008.
6. Гришанин А.К., Акифьев А.П., Шеховцов А.К. и др., 2006. Проблема диминуции хроматина на рубеже XX и XXI веков // Цитология. Т. 48. С. 379—397.
7. Женермон Ж., 1970. Проблема длительных модификаций у простейших // Журн. общ. биол. Т. 31. С. 661—671.
8. Инге-Вечтомов С.Г., 2005. Роль генетических процессов в модификационной изменчивости. Пророчество Б.Л. Астаурова // Онтогенез. Т. 36. С. 274—279.
9. Инге-Вечтомов С.Г., 2010 а. Что мы знаем об изменчивости? // Экологическая генетика. Т. 8. Вып. 4. С. 4—9.
10. Инге-Вечтомов С.Г., 2010 б. Генетика с основами лекции. 2-е издание. СПб.: Издательство Н-Л. 720 с.

11. Инге-Вечтомов С.Г., Тиходеев О.Н., Тихомирова В.Л., 1988. Нонсенс-супрессия у дрожжей при смене источников углерода и понижении температуры, опосредованная нехромосомными генетическими детерминантами // Генетика. Т. 24. С. 2110–2120.
12. Коржинский С.И., 1899. Гетерогенезис и эволюция: К теории происхождения видов // Зап. Имп. Акад. Наук. Т. 9. № 2. С. 1–94.
13. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М.: Наука, 1999. 253 с.
14. Коряков Д.Е., 2006. Модификация гистонов и регуляция работы хроматина // Генетика. Т. 42. С. 1170–1185.
15. Лутова Л.А., Ежова Т.А., Додуева И.Е., Осипова М.А., 2010. Генетика развития растений. СПб.: Издательство Н-Л. 432 с.
16. Махмудова К.Х., Богданова Е.Д., Кирикович С.С., Левитес Е.В., 2012. Оценка стабильности признаков, индуцированных трифоном X-100 у мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) // Вавиловский журнал генетики и селекции. Т. 16. № 1. С. 193–201.
17. Миронова Л.Н., 2010. Белковая наследственность и регуляция экспрессии генов у дрожжей // Экологическая генетика. Т. 8. Вып. 4. С. 10–16.
18. Надсон Г.А., Филиппов Г.С., 1925. О влиянии рентгеновских лучей на половой процесс и образование мутантов у низших грибов (Мисогасеае) // Вестн. рентгенол. и радиол. № 3. С. 305–309.
19. Паткин Е.Л., Сучкова И.О., 2006. Регуляторные механизмы импринтинга у млекопитающих // Цитология. Т. 48. С. 578–594.
20. Рапопорт И.А., 1939. Специфические морфозы у *Drosophila melanogaster*, вызванные химическими соединениями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. № 7. С. 415–417.
21. Светлов П.Г., Корсакова Г.Ф., 1962. Действие кратковременного повышения температуры среды мутантов «forked» *Drosophila melanogaster* на признаки их потомства // ДАН СССР. Т. 143. С. 961–964.
22. Сойфер В.Н., 1997. Репарация генетических повреждений // Соросовский образовательный журнал. № 8. С. 4–13.
23. Струнников В.А., 1989. Третья изменчивость // Природа. № 2. С. 17–27.
24. Тимофеев-Ресовский Н.В., 1925. О фенотипическом проявлении генотипа. — I. Геновариация *radius incompletus* у *Drosophila funebris* // Журн. эксп. биол., Серия А. Т. 1. Вып. 3–4. С. 93–142.
25. Тиходеев О.Н., 2011. Основы психогенетики. М.: Академия. 320 с.
26. Тиходеев О.Н., 2012 а. Кризис традиционных представлений об изменчивости: на пути к новой парадигме // Экологическая генетика. Т. 10. Вып. 4. С. 56–65.
27. Тиходеев О.Н., 2012 б. Флуктуационная изменчивость структуры цветка у седмичника европейско-го (*Trientalis europaea* L.) // Ботанический журнал. Т. 97. С. 901–917.
28. Тиходеев О.Н., Журина Т.В., 2004. Автономная изменчивость: феномен и возможные механизмы // Экологическая генетика. Т. 2. Вып. 2. С. 3–10.
29. Хесин Р.Б., Башкиров В.Н., 1979. Влияние направления скрещиваний, дополнительного гетерохроматина в геноме родителей и температуры их развития на эффект положения гена *white* у потомства *Drosophila melanogaster* // Генетика. Т. 15. № 2. С. 261–272.
30. Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Копыл С.А. и др., 2004. Гены, управляющие онтогенезом: морфозы, фенотипии, диморфы и другие видимые проявления мутантных генов // Генетика. Т. 40. С. 353–365.
31. Чураев Р.Н., 2010. Эпигены — наследственные единицы надгенного уровня // Экологическая генетика. Т. 8. Вып. 4. С. 17–24.
32. Ambrosone A., Costa A., Leone A., Grillo S., 2012. Beyond transcription: RNA-binding proteins as emerging regulators of plant response to environmental constraints // Plant Science. Vol. 182. P. 12–18.
33. Astauroff B. L., 1930. Analyse der erblichen Stoerungsfuelle der bilateralen Symmetrie im Zusammenhang mit der selbstaendigen Variabilitaet aenlicher Strukturen // Ztschr. f. inductive Abstammungs und Vererbungslehre, Bd. 55. Heft 3. S. 183–262.
34. Bailey-Wilson J.E., Wilson A.F., 2011. Linkage analysis in the next-generation sequencing era // Hum. Hered. Vol. 72. P. 228–236.
35. Berr A., Ménard R., Heitz T., Shen W.H., 2012. Chromatin modification and remodelling: a regulatory landscape for the control of *Arabidopsis* defense responses upon pathogen attack // Cell Microbiol. Vol. 14. P. 829–839.
36. Bertolotto C., 2002. The molecular mechanism of cAMP induced melanogenesis. In: J.-P. Ortonne, R. Ballotti (eds). Mechanisms of Suntanning. London: Martin Dunitz. pp. 99–108.
37. Betermier M., 2004. Large-scale genome remodeling by the developmentally programmed elimination of germ line sequences in the ciliate *Paramecium* // Res. Microbiol. Vol. 155. P. 399–408.
38. Chernoff Y. (Ed.), 2007. Protein-Based Inheritance. Austin, New York: Landes Bioscience and Kluwer Academic Press. 154 p.
39. Darwin C.R., 1859. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favored Races in the Struggle for Life. London: John Murray. 510 p.
40. De Bakker P.I., Yelensky R., Pe'er I. et al., 2005. Efficiency and power in genetic association studies // Nat. Genet. Vol. 37. P. 1217–1223.
41. Demant P., 2003. Cancer susceptibility in the mouse: genetics, biology and implications for human cancer // Nat. Rev. Genet. Vol. 4. P. 721–734.

42. Devlin P.F., 2002. Signs of the time: environmental input to the circadian clock // *Exp. Bot.* Vol. 53. P. 1535–1550.
43. Dix P.J., 1977. Chilling resistance is not transmitted sexually in plants regenerated from *Nicotiana sylvestris* cell lines // *Zeitschrift für Pflanzenphysiol.* Vol. 84. Issue 3. P. 223–226.
44. Driks A., 2002. Overview: Development in bacteria: spore formation in *Bacillus subtilis* // *Cell. Mol. Life Sci.* Vol. 59. P. 389–391.
45. Donelson J.E., 2003. Antigenic variation and the African trypanosome genome // *Acta Tropica.* Vol. 85. P. 391–404.
46. Dubey J.P., 1997. Bradyzoite-induced murine toxoplasmosis: stage conversion, pathogenesis, and tissue cyst formation in mice fed bradyzoites of different strains of *Toxoplasma gondii* // *J. Euk. Microbiol.* Vol. 44. P. 592–602.
47. Durrant A., 1962. The environmental induction of heritable changes in *Linum* // *Heredity.* Vol. 17. P. 27–61.
48. Durrant A., 1971. Induction and growth of flax genotrophe // *Heredity.* Vol. 27. P. 277–284.
49. Eden S., Cedar H., 1994. Role of DNA methylation in the regulation of transcription // *Curr. Biol.* Vol. 4. P. 255–259.
50. Friml J., 2010. Subcellular trafficking of PIN auxin efflux carriers in auxin transport // *Eur. J. Cell Biol.* Vol. 89. P. 231–235.
51. Gassmann W., 2008. Alternative splicing in plant defense // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* Vol. 326. P. 219–233.
52. Gerbi S.A., Urnov F.D., 1996. Differential DNA replication in insects // *Cold Spring Harbor Monograph Archive.* V. 31. DNA Replication in Eukaryotic Cells. P. 947–969.
53. Goday C., Esteban M.R., 2001. Chromosome elimination in sciarid flies // *Bioessays.* Vol. 23. P. 242–250.
54. Gough A., Thomas A., 2010. Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats. 2nd Edition. Wiley-Blackwell. 352 p.
55. Haber J.E., 2012. Mating-type genes and MAT switching in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics.* Vol. 191. P. 33–64.
56. Haraldsen J.D., Sonenshein A.L., 2003. Efficient sporulation in *Clostridium difficile* requires disruption of the σ^K gene // *Molecular Microbiology.* Vol. 48. P. 811–821.
57. Henderson I.R., Shindo C., Dean C., 2003. The need for winter in the switch to flowering // *Annu. Rev. Genet.* Vol. 37. P. 371–392.
58. Hoffman F.W., 1927. Some attempts to modify the germ plasm of *Phaseolus vulgaris* // *Genetics.* Vol. 12. P. 284–294.
59. Inge-Vechtomov S.G., Repnevskaya M.V., 1989. Phenotypic expression of primary lesions of genetic material in *Saccharomyces yeast* // *Genome.* Vol. 31. P. 497–502.
60. Jacob F., Monod J., 1961. On the regulation of gene activity // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* Vol. 26. P. 193–211.
61. Johannsen W., 1903. *Über Erbllichkeit in Populationen und in reinen Linien.* Jena: Gustav Fischer. 68 s.
62. Jollos V., 1934. Inherited changes produced by heat treatment in *Drosophila melanogaster* // *Genetica.* Vol. 16. P. 476–494.
63. Kaeppler S.M., Kaeppler H.F., Rhee Y., 2000. Epigenetic aspects of somaclonal variation in plants // *Plant Mol. Biol.* Vol. 43. P. 179–188.
64. Kawane K., Fukuyama H., Kondoh G. et al., 2001. Requirement of DNase II for definitive erythropoiesis in the mouse fetal liver // *Science.* Vol. 292. P. 1546–1549.
65. Lansdorp P.M., Falconer E., Tao J. et al., 2012. Epigenetic differences between sister chromatids? // *Annals N. Y. Acad. Sci.* Vol. 1266. P. 1–6.
66. Lutova L.A., Buzovkina I.S., Smirnova O.A. et al., 1997. Genetic control of in vitro differentiation processes in radish // *In Vitro Cell. Dev. Biol. — PLANT.* Vol. 33. P. 269–274.
67. Little C.C., 1957. *The Inheritance of Coat Color in Dogs.* Ithaca, NY: Comstock Publishing Associates. xiii + 194 p.
68. MacNeil L.T., Walhout A.J.M., 2011. Gene regulatory networks and the role of robustness and stochasticity in the control of gene expression // *Genome Res.* Vol. 21. P. 645–657.
69. Miguel C., Marum L., 2011. An epigenetic view of plant cells cultured in vitro: somaclonal variation and beyond // *J. Exp. Bot.* Vol. 62. P. 3713–3725.
70. Mitchell H.K., Petersen N.S., 1982. Developmental abnormalities in *Drosophila* induced by heat shock // *Developmental Genetics.* Vol. 3. P. 91–102.
71. Muller H.J., 1927. Artificial transmutation of the gene // *Science.* Vol. 66. N 1699. P. 84–87.
72. Muller F., Tobler H., 2000. Chromatin diminution in the parasitic nematodes *Ascaris suum* and *Parascaris univalens* // *International Journal for Parasitology.* Vol. 30. P. 391–399.
73. Mulley J.C., Scheffer I.E., Harkin L.A. et al., 2005. Susceptibility genes for complex epilepsy // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 14. Spec N 2. R 243–249.
74. Nägeli C., 1865. *Ueber den Einfluss äusserer Verhältnisse auf die Varietätenbildung im Pflanzenreiche.* Sitzungsber. Königl. Bayer. Akad. Wiss.
75. Nishimoto S., Kawane K., Watanabe-Fukunaga R. et al., 2003. Nuclear cataract caused by a lack of DNA degradation in the mouse eye lens // *Nature.* Vol. 424. P. 1071–1074.
76. Norman S.-L.T., 1999. Tutorial in biostatistics. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining and reporting // *Statistics in Medicine.* Vol. 18. P. 321–359.

77. Pain V.M., 1994. Translational control during amino acid starvation // *Biochimie*. Vol. 76. P. 718–728.
78. Paldi A., 2003. Stochastic gene expression during cell differentiation: order from disorder? // *Cell Mol. Life Sci.* Vol. 60. P. 1775–1778.
79. Palmer G.H., Brayton K.A., 2007. Gene conversion is a convergent strategy for pathogen antigenic variation // *Trends Parasitol.* Vol. 23. P. 408–413.
80. Penalva L.O.F., Sanchez L., 2003. RNA binding protein Sex-Lethal (Sxl) and control of *Drosophila* sex determination and dosage compensation // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. Vol. 67. P. 343–359.
81. Pilpel Y., 2011. Noise in biological systems: pros, cons, and mechanisms of control // *Methods Mol Biol.* Vol. 759. P. 407–425.
82. Prescott D.M., 1999. The evolutionary scrambling and developmental unscrambling of germline genes in hypotrichous ciliates // *Nucleic Acids Res.* Vol. 27. P. 1243–1250.
83. Queitsch C., Sangster T.A., Lindquist S., 2002. Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation // *Nature*. Vol. 417. N 6889. P. 618–624.
84. Ramu H., Mankin A., Vazquez-Laslop N. et al., 2009. Programmed drug-dependent ribosome stalling // *Mol. Microbiol.* Vol. 71. P. 811–824.
85. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al., 2006. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity (Silver Spring)*. Vol. 14. P. 529–644.
86. Razin A, Kantor B., 2005. DNA methylation in epigenetic control of gene expression // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* Vol. 38. P. 151–167.
87. Reik W., Santos F., Mitsuya K. et al., 2003. Epigenetic asymmetry in the mammalian zygote and early embryo: relationship to lineage commitment? // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* Vol. 358. P. 1403–1409.
88. Richards E.J., 2006. Inherited epigenetic variation — revisiting soft inheritance // *Nature Reviews. Genetics*. Vol. 7. P. 395–401.
89. Rotem E., Loinger A., Ronin I. et al., 2010. Regulation of phenotypic variability by a threshold-based mechanism underlies bacterial persistence // *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 107. P. 12541–12546.
90. Rutherford S.L., Lindquist S., 1998. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution // *Nature*. Vol. 396. N 6709. P. 336–342.
91. Sang J.H., Burnet B., 1967. Physiological genetics of melanotic tumors in *Drosophila melanogaster*. IV. Gene-environment interactions of tu-bw different third chromosome backgrounds // *Genetics*. Vol. 56. P. 743–754.
92. Schulze S.R., Wallrath L.L., 2007. Gene regulation by chromatin structure: paradigms established in *Drosophila melanogaster* // *Annu. Rev. Entomol.* Vol. 52. P. 171–192.
93. Sil A., Herskowitz I., 1996. Identification of an asymmetrically localized determinant, Ash1p, required for lineage-specific transcription of the yeast HO gene // *Cell*. Vol. 84. P. 711–722.
94. Skinner M.K., Guerrero-Bosagna C., 2009. Environmental signals and transgenerational epigenetics // *Epigenomics*. Vol. 1. P. 111–117.
95. Sollars V., Lu X., Xiao L. et al., 2003. Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution // *Nature Genet.* Vol. 33. P. 70–74.
96. Stadler L.J., 1928. Mutations in barley induced by X-rays and radium // *Science*. Vol. 68. P. 186–187.
97. Stapley J., Reger J., Feulner P.G., 2010. Adaptation genomics: the next generation // *Trends Ecol. Evol.* Vol. 25. P. 705–712.
98. Steimer A., Schöb H., Grossniklaus U., 2004. Epigenetic control of plant development: new layers of complexity // *Cur. Opin. Plant Biol.* Vol. 7. P. 11–19.
99. Struhl K., 1995. Yeast transcriptional regulatory mechanisms // *Annu. Rev. Genet.* V. 29. P. 651–674.
100. Тимофеев-Рессовский Н.В., Zimmer K.G., Delbrück M., 1935. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // *Nachrichten der gelehrten Gesellschaften der Wissenschaften zu Göttingen. Math.-Phys. Klasse. Fachgr. 6.* Vol. 13. S.190–245.
101. Thorsch J., Esau K., 1981. Nuclear degeneration and the association of endoplasmic reticulum with the nuclear envelope and microtubules in maturing sieve elements of *Gossypium hirsutum* // *J. Ultrastruct. Res.* Vol. 74. P. 195–204.
102. Tuite M.F., Mundy C.R., Cox B.S., 1981. Agents that cause a high frequency of genetic change from [psi+] to [psi-] in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. Vol. 98. P. 691–711.
103. Turnbull C., Rahman N., 2008. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* Vol. 9. P. 321–345.
104. Volkov A. G., Adesina T., Markin V. S., Jovanov E., 2008. Kinetics and mechanism of *Dionaea muscipula* trap closing // *Plant Physiology*. Vol. 146. P. 694–702.
105. Wei X.Y., Sakr S., Li J.H. et al., 2006. Expression of split dnaE genes and trans-splicing of DnaE intein in the developmental cyanobacterium *Anabaena* sp. PCC 7120 // *Res. Microbiol.* Vol. 157. P. 227–234.
106. Wickner R.B., Taylor K.L., Edskes H.K. et al., 1999. Prions in *Saccharomyces* and *Podospora* spp.: Protein-based inheritance // *Microbiol Mol Biol Rev.* Vol. 63. P. 844–861.
107. Wu C., 1995. Heat shock transcription factors: Structure and regulation // *Rev. Cell Dev. Biol.* Vol. 11. P. 441–469.

108. Xu Z., Zan H., Pone E.J., Mai T., Casali P., 2012. Immunoglobulin class-switch DNA recombination: induction, targeting and beyond // *Nat. Rev. Immunol.* Vol. 12. P. 517–531.
109. Yang J., Ledaki I., Turley H. et al., 2009. Role of hypoxia-inducible factors in epigenetic regulation via histone demethylases // *Ann. N Y Acad. Sci.* Vol. 1177. P. 185–197.
110. Yanofsky C., 1988. Transcription attenuation // *J. Biol. Chem.* Vol. 263. P. 609–612.
111. Yoder J.A., Soman N.S., Verdine G.L., Bestor T.H., 1997. DNA (cytosine-5)-methyltransferases in mouse cells and tissues. Studies with a mechanism-based probe // *J. Mol. Biol.* Vol. 270. P. 385–395.
10. Betermier M. *Res. Microbiol.* 2004. 155 (5). P. 399–408.
11. Buzovkina I.S., Kneschke I., Lutova L.A. *Genetika.* 1993. 29 (6). P. 1002–1008.
12. Chadov B.F., Chadova E.V., Kopyl S.A., et al. *Genetika.* 40 (3). P. 353–365.
13. Chernoff Y. (Ed). *Protein-Based Inheritance.* Austin, New York: Landes Bioscience and Kluwer Academic Press. 2007. 154 p.
14. Churaev R.N. *Ekologicheskaya Genetika.* 2010. 8 (4). P. 17–24.
15. Darwin C.R. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favored Races in the Struggle for Life.* London: John Murray. 1859. 510 p.
16. de Bakker P.I., Yelensky R., Pe'er I., et al. *Nat. Genet.* 2005. 37 (11). P. 1217–1223.
17. Demant P. *Nat. Rev. Genet.* 2003. 4 (9). P. 721–734.
18. Devlin P.F. *Exp. Bot.* 2002. 53 (374). P. 1535–1550.
19. Dix P.J. *Zeitschrift für Pflanzenphysiol.* 1977. 84 (3). P. 223–226.
20. Driks A. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002. 59 (3). P. 389–391.
21. Donelson J.E. *Acta Tropica.* 2003. 85 (3). P. 391–404.
22. Dubey J.P.J. *Euk. Microbiol.* 1997. 44 (6). P. 592–602.
23. Durrant A. *Heredity.* 1962. 17. P. 27–61.
24. Durrant A. *Heredity.* 1971. 27. P. 277–284.
25. Eden S., Cedar H. *Curr. Biol.* 1994. 4 (2). P. 255–259.
26. Friml J. *Eur. J. Cell Biol.* 2010. 89 (2–3). P. 231–235.
27. Gassmann W. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008. 326. P. 219–233.
28. Genermont J. *Zhurnal Obshchei Biologii.* 1970. 31 (6). P. 661–671.
29. Gerbi S.A., Urnov F.D. *Cold Spring Harbor Monograph Archive.* 1996. 31. P. 947–969.
30. Goday C., Esteban M.R. *Bioessays.* 2001. 23 (3). P. 242–250.
31. Gough A., Thomas A. *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats.* 2nd Edition. Wiley-Blackwell. 2010. 352 p.
32. Grishanin A.K., Shekhovtsov A.K., Boikova T.V., et al. *Tsitologia.* 2006. 48 (5). P. 379–397.
33. Haber J.E. *Genetics.* 2012. 191 (1). P. 33–64.
34. Haraldsen J.D., Sonenshein A.L. *Molecular Microbiology.* 2003. 48 (3). P. 811–821.
35. Henderson I.R., Shindo C., Dean C. *Annu. Rev. Genet.* 2003. 37. P. 371–392.
36. Hoffman F.W. *Genetics.* 1927. 12 (4). P. 284–294.
37. Inge-Vechtomov S.G. *Ontogenez.* 2005. 36 (4). P. 274–279.
38. Inge-Vechtomov S.G. *Ekologicheskaya Genetika.* 2010 a. 8 (4). P. 4–9.
39. Inge-Vechtomov S.G. *Genetika s Osnovami Seleksii* [Genetics with the Basics of Selection]. 2nd Edition. St-Petersburg. 2010b. 720 p.

**CLASSIFICATION OF VARIABILITY FORMS
BASED ON PHENOTYPE DETERMINING FACTORS:
TRADITIONAL VIEWS AND THEIR REVISION**

Tikhodeyev O.N.

☼ **SUMMARY:** Phenotype determining factors are critically analyzed. It is shown that these factors are four: initial hereditary material of an organism, ontogenetic regularities, directional environmental influences, and molecular stochastics. As a result, four separate forms of variability (genotypic, ontogenetic, environmental and fluctuational) are distinguished. Delineation of these phenomena and their place in modern views on variability classification are discussed.

☼ **KEY WORDS:** incomplete penetrance; varying expressiveness; fluctuating asymmetry; molecular stochastics; genotypic variability; ontogenetic variability; environmental variability; fluctuational variability.

☼ **REFERENCES (TRANSLITERATED)**

1. Ambrosone A., Costa A., Leone A., Grillo S. *Plant Science.* 2012. 182 (1). P. 12–18.
2. Astauroff B.L. *Zhurnal Experimental'noi Biologii. Ser. A.* 1927. 3 (1–2) P. 1–61.
3. Astauroff B.L. *Ztschr. f. inductive Abstammungs und Verebnungslehre.* 1930. 55 (3). S. 183–262.
4. Astauroff B.L. *Ontogenez.* 1972. 3 (6). P. 547–565.
5. Auerbach C. *Problemy mutagenеза* [Problems of Mutagenesis]. Moscow. 1978. 464 p.
6. Bailey-Wilson J.E., Wilson A.F. *Hum. Hered.* 2011. 72 (4). P. 228–236.
7. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivaschenko T.E., Aseev M.V. *Genom Cheloveka i Geny "Predraspolozhennosti"* [Human Genome and "Predisposition" Genes]. St-Petersburg. 2000. 271 p.
8. Berr A., Ménard R., Heitz T., Shen W.H. *Cell Microbiol.* 2012. 14 (6). P. 829–839.
9. Bertolotto C. In: J.-P. Ortonne, R. Ballotti (eds). *Mechanisms of Suntanning.* London: Martin Dunitz. 2002. pp. 99–108.

40. Inge-Vechtomov S. G., Tikhodeyev O. N., Tikhomirova V. L. *Genetika*. 1988. 24 (12). P. 2110–2120.
41. Inge-Vechtomov S. G., Repnevskaya M. V. 1989. Phenotypic expression of primary lesions of genetic material in *Saccharomyces yeast*//*Genome*. V. 31. P. 497–502.
42. Jacob F., Monod J. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1961. 26. P. 193–211.
43. Johannsen W. *Über Erbllichkeit in Populationen und in reinen Linien*. Jena: Gustav Fischer. 1903. 68 s.
44. Jollos V. *Genetica*. 1934. 16 (5–6). P. 476–494.
45. Kaeppler S. M., Kaeppler H. F., Rhee Y. *Plant Mol. Biol.* 2000. 43 (2–3). P. 179–188.
46. Kawane K., Fukuyama H., Kondoh G., et al. *Science*. 2001. 292 (5521). P. 1546–1549.
47. Khesin R. B., Bashkirov V. N. *Genetika*. 1979. 15 (2). P. 261–272.
48. Korochkin L. I. *Vvedenie v Genetiku Razvitiya* [Introduction to Developmental Genetics]. Moscow. 1999. 253 p.
49. Korzhinski S. I. *Zapiski Imperatorskoi Akademii Nauk*. 1899. 9 (2). P. 1–94.
50. Koryakov D. E. *Genetika*. 2006. 42 (9). P. 1170–1185.
51. Lansdorp P. M., Falconer E., Tao J., et al. *Annals N. Y. Acad. Sci.* 2012. 1266. P. 1–6.
52. Little C. C. *The Inheritance of Coat Color in Dogs*. Ithaca, NY: Comstock Publishing Associates. 1957. xiii + 194 p.
53. Lutova L. A., Buzovkina I. S., Smirnova O. A., et al. *In Vitro Cell. Dev. Biol. — PLANT*. 1997. 33. P. 269–274.
54. Lutova L. A., Ezhova T. A., Dodueva I. E., Osipova M. A. *Genetika Razvitiya Rasteniy* [Genetics of Plant Development]. St-Petesburg. 2010. 432 p.
55. MacNeil L. T., Walhout A. J. M. *Genome Res.* 2011. 21 (5). P. 645–657.
56. Makhmudova K. H., Bogdanova E. D., Kirikovich S. S., Levites E. V. *Vavilovsky Zhurnal Genetiki i Selektzii*. 2012. 16 (1). P. 193–201.
57. Miguel C., Marum L. J. *Exp. Bot.* 2011. 62 (11). P. 3713–3725.
58. Mironova L. N. *Ekologicheskaya Genetika*. 2010. 8 (4). P. 10–16.
59. Mitchell H. K., Petersen N. S. *Developmental Genetics*. 1982. 3 (2). P. 91–102.
60. Muller H. J. *Science*. 1927. 66 (1699). P. 84–87.
61. Muller F., Tobler H. *International Journal for Parasitology*. 2000. 30 (4). P. 391–399.
62. Mulley J. C., Scheffer I. E., Harkin L. A., et al. *Hum. Mol. Genet.* 2005. 14 (suppl. 2). R243–249.
63. Nägeli C. *Ueber den Einfluss äusserer Verhältnisse auf die Varietätenbildung im Pflanzenreiche*. Sitzungsber. Königl. Bayer. Akad. Wiss. 1865.
64. Nadson G. A., Filippov G. S. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 1925. N 3. P. 305–309.
65. Nishimoto S., Kawane K., Watanabe-Fukunaga R., et al. *Nature*. 2003. 424 (6952). P. 1071–1074.
66. Norman S.-L. T. *Statistics in Medicine*. 1999. 18 (3). P. 321–359.
67. Pain V. M. *Biochimie*. 1994. 76 (8). P. 718–728.
68. Paldi A. *Cell Mol. Life Sci.* 2003. 60 (9). P. 1775–1778.
69. Palmer G. H., Brayton K. A. *Trends Parasitol.* 2007. 23 (9). P. 408–413.
70. Patkin E. L., Suchkova I. O. *Tsitologia*. 2006. 48 (7). P. 578–594.
71. Penalva L. O. F., Sanchez L. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2003. 67 (3). P. 343–359.
72. Pilpel Y. *Methods Mol Biol.* 2011. 759. P. 407–425.
73. Prescott D. M. *Nucleic Acids Res.* 1999. 27 (5). P. 1243–1250.
74. Queitsch C., Sangster T. A., Lindquist S. *Nature*. 2002. 417 (6889). P. 618–624.
75. Ramu H., Mankin A., Vazquez-Laslop N., et al. *Mol. Microbiol.* 2009. 71 (4). P. 811–824.
76. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y. C., et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2006. 14 (4). P. 529–644.
77. Rapoport I. A. *Byullyuten' Experimental'noy Biologii i Meditsiny*. 1939. N 7. P. 415–417.
78. Razin A., Kantor B. *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2005. 38. P. 151–167.
79. Reik W., Santos F., Mitsuya K., et al. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 2003. 358 (1436). P. 1403–1409.
80. Richards E. J. *Nature Reviews. Genetics*. 2006. 7 (5). P. 395–401.
81. Rotem E., Loinger A., Ronin I., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010. 107 (28). P. 12541–12546.
82. Rutherford S. L., Lindquist S. *Nature*. 1998. 396 (6709). P. 336–342.
83. Sang J. H., Burnet B. *Genetics*. 1967. 56 (4). P. 743–754.
84. Schulze S. R., Wallrath L. L. *Annu. Rev. Entomol.* 2007. 52. P. 171–192.
85. Sil A., Herskowitz I. *Cell*. 1996. 84 (5). P. 711–722.
86. Skinner M. K., Guerrero-Bosagna C. *Epigenomics*. 2009. 1 (1). P. 111–117.
87. Soifer V. N. *Sorosovsky Obrazovatel'ny Zhurnal*. 1997. N 8. P. 4–13.
88. Sollars V., Lu X., Xiao L., et al. *Nature Genet.* 2003. 33 (1). P. 70–74.
89. Stadler L. J. *Science*. 1928. 68 (1756). P. 186–187.
90. Stapley J., Reger J., Feulner P. G. *Trends Ecol. Evol.* 2010. 25 (12). P. 705–712.
91. Steimer A., Schöb H., Grossniklaus U. *Cur. Opin. Plant Biol.* 2004. 7 (1). P. 11–19.
92. Struhl K. *Annu. Rev. Genet.* 1995. 29. P. 651–674.
93. Strunnikov V. A. *Priroda*. 1989. N 2. P. 17–27.
94. Svetlov P. G., Korsakova G. F. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1962. 143 (4). P. 961–964.
95. Tikhodeyev O. N. *Osnovy Psichogenetiki* [Basics of Psychological Genetics]. Moscow. 2011. 320 p.

96. Tikhodeyev O. N. *Ekologicheskaya Genetika*. 2012 a. 10 (4). P. 56–65.
97. Tikhodeyev O. N. *Botanicheskiy Zhurnal*. 2012b. 97 (7). P. 901–917.
98. Tikhodeyev O. N., Zhurina T. V. *Ekologicheskaya Genetika*. 2004. 2 (2). P. 3–10.
99. Timofeev-Ressovski N. W. *Zhurnal Experimental'noi Biologii*. Ser. A. 1925. 1 (3–4). P. 93–142.
100. Timoféeff-Ressovsky N. W., Zimmer K. G., Delbrück M. *Nachrichten der gelehrten Gesellschaften der Wissenschaften zu Göttingen. Math.-Phys. Klasse. Fachgr.6*. 1935. 13. S.190–245.
101. Thorsch J., Esau K. J. *Ultrastruct. Res*. 1981. 74 (2). P. 195–204.
102. Tuite M. F., Mundy C. R., Cox B. S. *Genetics*. 1981. 98 (4). P. 691–711.
103. Turnbull C., Rahman N. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2008. 9. P. 321–345.
104. Volkov A. G., Adesina T., Markin V. S., Jovanov E. *Plant Physiology*. 2008. 146 (2). P. 694–702.
105. Wei X. Y., Sakr S., Li J. H., et al. *Res. Microbiol*. 2006. 157 (3). P. 227–234.
106. Wickner R. B., Taylor K. L., Edskes H. K., et al. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999. 63 (4). P. 844–861.
107. Wu C. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 1995. 11. P. 441–469.
108. Xu Z., Zan H., Pone E. J., Mai T., Casali P. *Nat. Rev. Immunol*. 2012. 12 (7). P. 517–531.
109. Yang J., Ledaki I., Turley H., et al. *Ann. N Y Acad. Sci*. 2009. 1177. P. 185–197.
110. Yanofsky C. *J Biol Chem*. 1988. 263 (2). P. 609–612.
111. Yoder J. A., Soman N. S., Verdine G. L., Bestor T. H. J. *Mol. Biol*. 1997. 270 (3). P. 385–395.

✪ Информация об авторе

Тиходеев Олег Николаевич — доцент. Кафедра генетики и биотехнологии, кафедра проблем конвергенции гуманитарных и естественных наук. Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.
E-mail: tikhodeyev@mail.ru.

Tikhodeyev Oleg Nickolayevich — Associate Professor. Department of Genetics and Biotechnology, Department of Problems in Humanitarian and Natural Science Convergence. Saint-Petersburg State University. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab, 7/9. Russia. E-mail: tikhodeyev@mail.ru.