

# МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

О.Н. Тиходеев, Т.В. Журина

Кафедра генетики и селекции  
Санкт-Петербургского государственного университета

✿ Настоящая статья посвящена автономной изменчивости. Показано, что изменчивость этого типа обусловлена сугубо стохастическими молекулярными процессами, а потому не может быть сведена ни к наследственной, ни к онтогенетической, ни к модификационной. Рассмотрены примеры автономной изменчивости у животных и растений. Обсуждаются возможные механизмы данной изменчивости.

✿ **Ключевые слова:** фенотипическая изменчивость, стохастические процессы, шапероны, пенетрантность.

*Посвящается 100-летию со дня рождения  
академика Бориса Львовича Астаурова (1904-1974)*

## АВТОНОМНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ: ФЕНОМЕН И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из всеобщих свойств живого является изменчивость. Ее причины исследуются уже достаточно давно, однако крупные успехи в этом направлении были достигнуты только к концу XX века в связи с зарождением и бурным развитием молекулярной генетики. В результате выявлено множество механизмов изменчивости. Они оказались настолько разнообразными, что уже с трудом поддаются классификации. Более того, похожие молекулярные механизмы могут приводить к совершенно разным эффектам. Например, дифференциальное метилирование ДНК играет важную роль в обеспечении онтогенетической изменчивости [23, 63, 67], но иногда становится причиной наследуемых различий [21, 35]. Поэтому механизмы изменчивости удобнее классифицировать, опираясь не на их конкретные молекулярные нюансы, а на особенности более общего характера (степень стабильности возникающих изменений, их обусловленность внешними или внутренними факторами, способность передаваться из поколения в поколение и т. п.). В соответствии с этим все известные механизмы изменчивости можно условно подразделить на 4 типа.

К первому из них относятся различные механизмы, приводящие к достаточно стабильным молекулярным изменениям, способным сохраняться не только в онтогенезе, но и при переходе от одного поколения к другому. Это могут быть изменения в структуре генетического материала, такие как мутации, различные перестройки и т. п. [5, 6, 16, 29] или же некоторые эпигенетические события, в частности, геномный импринтинг и прионизация белков [7, 21, 35]. Несмотря на свое впечатляющее разнообразие, подобные механизмы лежат в основе одного и того же явления: они обуславливают наследственную изменчивость.

Молекулярные механизмы, относящиеся ко второму типу, закономерно изменяют экспрессию генетического материала в зависимости от стадии индивидуального развития организма. Такой регуляцией может быть затронут практически любой из этапов экспрессии генов, начиная с инициации транскрипции и заканчивая посттрансляционной модификацией белков [8, 9, 28, 38]. Изменения, обусловленные подобными механизмами, могут характеризоваться различной степенью стабильности, но при этом обычно не сохраняются в ряду поколений. В результате у организмов наблюдается онтогенетическая изменчивость.

К третьему типу относятся молекулярные механизмы, также способные регулировать экспрессию генов. Но эта регуляция не связана со стадиями онтогенеза: она индуцирована различными воздействиями внешней среды [13, 26, 31, 43]. Как правило, возникающие изменения сравнительно неста-

бильны, а потому не могут передаваться из поколения в поколение. В итоге формируется модификационная изменчивость организмов. Вполне естественно, что этот тип изменчивости обычно рассматривают как результат экологических взаимоотношений [12, 19, 22, 60].

Наконец, описаны многочисленные случаи изменчивости, обусловленной некими внутренними факторами, спонтанно варьирующими в пределах организма [2, 3, 15]. Это явление получило название автономной изменчивости. Ее механизмы пока изучены очень слабо. Более того, сам факт ее существования воспринимается многими биологами весьма скептически. В результате автономную изменчивость обычно интерпретируют как следствие неких неконтролируемых методических погрешностей: либо недостаточно выровненного генотипа, либо нестабильных условий окружающей среды [16, 29]. Однако постепенно накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что автономная изменчивость является не артефактом, а реальностью. Эти данные получены на широком круге объектов, включающем как животных, так и растения. Познакомимся с некоторыми наиболее яркими примерами.

#### АВТОНОМНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ У ЖИВОТНЫХ

Одной из первых работ, продемонстрировавших автономную изменчивость у животных, было исследование проявления мутации *tetraptera* в некоторых линиях *Drosophila melanogaster* [1, 15]. Эта мутация приводила к аномальному развитию жужжальцев, в результате чего у дрозофилы возникала лишняя пара крыльев (рис. 1). Характерно, что данная аномалия развития наблюдалась не у всех представителей одной и той же линии. Как показал анализ на протяжении 10 поколений, такая изменчивость не была обусловлена генетическими различиями. Действительно, вне зависимости от своего фенотипа (т. е. от наличия или отсутствия лишней пары крыльев), дрозофилы этой линии производили потомков, среди которых встречались и двухкрылые, и четырехкрылые особи. Именно для таких нестабильно проявляющихся мутаций было введено понятие неполной пенетрантности [59].



Рис. 1. У дрозофил с проявлением признака *tetraptera* наблюдается преобразование жужжальца в маленькое крыло. Это изменение может быть выражено в разной степени: от появления на жужжальце небольшого участка прозрачного хитина до формирования настоящего дополнительного крылышка [1]

Особого внимания заслуживает тот факт, что аномалия развития, вызванная мутацией *tetraptera*, часто затрагивала только одну из сторон организма. Трудно представить, чтобы левая и правая половины дрозофилы находились бы в существенно неодинаковых условиях. Поэтому изменчивость проявления мутации *tetraptera*, по-видимому, не была индуцирована внешними воздействиями.

Основываясь на частотах проявления мутации *tetraptera* только на левой и только на правой половине тела, нетрудно рассчитать вероятность возникновения дрозофил, обладающих аномальным развитием обоих жужжальцев. Оказалось, что эта теоретически ожидаемая вероятность очень близка к реальной частоте четырехкрылых дрозофил (табл. 1). Таким образом, левая и правая половины организма, хотя и обладали одинаковым генотипом, вели себя независимо в проявлении изучаемого признака. В свою очередь, это убедительно свидетельствует о том, что проявление или не проявление мутации *tetraptera* определялось некими внутренними факторами, способными спонтанно варьировать (флуктуировать) в организме.

Как показали дальнейшие исследования Б.Л. Астаурова, мутация *tetraptera* далеко не уникальна в плане

Таблица 1

Проявление признака *tetraptera* у *Drosophila melanogaster* [1]

	Особь с симметричным проявлением признака	Особь с асимметричным проявлением признака		Нормальные особи	N
		левосторонние	правосторонние		
Реальное соотношение	28	45	47	80	200
Теоретически ожидаемое соотношение*	27,39	92,24		79,37	200

Примечание: \* — Рассчитано на основании закономерностей биномиального распределения.  $\chi^2 = 0,0353$ ;  $v = 2$ .

своего нестабильного проявления у дрозофилы. Аналогичный эффект продемонстрирован и для мутации *Ramuli*, приводившей к формированию дополнительной жилки на крыле [15]. При этом прослеживалась четкая закономерность: чем крупнее были мухи, тем чаще проявлялась мутация. На основании полученных данных было высказано предположение, что наиболее четкому проявлению мутации *Ramuli* способствуют благоприятные условия развития личинок и, в первую очередь, хороший обильный корм. Напротив, развитие личинок в условиях перенаселенности (т. е. при жесткой конкуренции за пищу) заметно снижает пенетрантность исследуемой мутации. Эти предположения были экспериментально подтверждены. Таким образом, изменчивость проявления мутации *Ramuli* существенно зависела от условий окружающей среды.

И все же было бы неверно делать вывод, что эта изменчивость носила сугубо модификационный характер. Действительно, в условиях жесткой пищевой конкуренции мутация *Ramuli* довольно часто проявлялась только на левом или только на правом крыле дрозофилы. Очевидно, что сам по себе недостаток корма должен был вызвать практически одинаковые эффекты и в левой, и в правой половинах развивающейся личинки. Тем не менее встречались асимметрично развитые дрозофилы. Это значит, что жесткая пищевая конкуренция создавала в организме своеобразный «провокационный фон», на котором проявление или не проявление мутации *Ramuli* зависело от неких флуктуирующих внутренних факторов. При обильном же корме эти факторы становились несущественными.

Итак, изменчивость проявления мутации *Ramuli* оказалась частично модификационной, а частично — автономной. То же самое характерно и для многих других мутаций, обладающих нестабильным проявлением у билатеральных животных. В частности, автономная компонента изменчивости выявлена для мутаций *extra veins* у *Drosophila ampelophila* [40], *radius incompletus* у *D. funebris* [10] и *dichaeta* у *D. melanogaster* [47]. Четко выраженная автономная изменчивость продемонстрирована для количества щетинок на параподиях у полихет [15] и для характера распределения белых пятен на левых и правых ногах у арабских скакунов [64].

#### АВТОНОМНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ У РАСТЕНИЙ

Растения в силу особенностей своей организации ведут преимущественно прикрепленный образ жизни. Такие организмы вынуждены пассивно приспосабливаться к различным изменениям окружающей среды. В связи с этим для подавляющего большинства растений характерна высокая степень пластичности фенотипа, в основе которой обычно лежит модификационная изменчивость [12, 18, 22, 26].

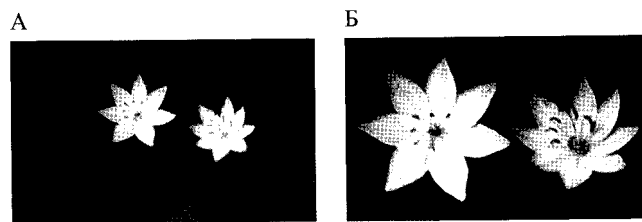


Рис. 2. Растение седмичника европейского с двумя структурно различными цветками: левый цветок Ч7Л7Т7, правый — Ч7Л8Т7

А — общий вид растения, Б — цветки при крупном увеличении (фото О.Н. Тиходеева)

Помимо разнообразных индуцированных изменений фенотипа, у растений описаны и примеры автономной вариабельности. К таким примерам относится изменчивость структуры цветка у целого ряда мутантов *Arabidopsis thaliana* [33, 39, 52]. В частности, для мутантов по гену *WIGGUM* характерны нарушения развития цветочной меристемы, приводящие к увеличению количества формируемых элементов: чашелистиков, лепестков, тычинок и плодolistиков. При этом конкретное количество «лишних» элементов варьирует в пределах одного и того же растения даже при выровненных условиях культивирования, свидетельствуя об автономном характере изменчивости признака [52].

Намного более сложная задача — выявлять автономную изменчивость у растений в природе на фоне неконтролируемых условий внешней среды. Примером исследований в этом направлении является анализ структурной изменчивости цветка в природных популяциях седмичника европейского (*Trientalis europaea*). Наиболее типичными для этого травянистого растения считаются цветки с 7 чашелистиками, 7 лепестками и 7 тычинками, однако встречается и несколько десятков других вариантов [20, 32, 42]. При этом для описания каждого конкретного цветка можно использовать всего лишь два структурных параметра [11, 57]:

- исходную кратность зачатков в цветочной меристеме; данный параметр может варьировать от 5 до 8;
- локальные аномалии развития цветочной меристемы, приводящие либо к недоразвитию одного зачатка, либо к формированию одного лишнего зачатка. Если меристема не затронута подобными аномалиями, из нее разовьется цветок с равным количеством чашелистиков, лепестков и тычинок; если же локальная аномалия возникла, количество чашелистиков, лепестков и тычинок окажется неодинаковым (табл. 2); в редких случаях одна и та же цветочная меристема может подвергнуться двум аномалиям одновременно (табл. 3 и 4).

Обычно на одном растении седмичника формируется сразу несколько цветков. Все они должны быть одинаковыми по генотипу, однако часто имеют различное строение, что свидетельствует о ненаследственном характере их изменчивости (рис. 2). Более того, строение цветков седмичника никак не связано с их очеред-

ностью распускания, а значит не находится под онтогенетическим контролем. При этом особого внимания заслуживает тот факт, что цветки, сформированные на одном и том же растении, проявляют независимый друг от друга характер развития в плане возникновения локальных аномалий [57]. Таким образом, локальные аномалии цветочной меристемы обусловлены у седмичника некими случайными событиями. Правомочность подобного вывода подтверждается тем, что каждый конкретный вариант локальных аномалий возникает в меристемах в соответствии с распределением Пуассона [58].

Какова же природа этих случайных событий? Вполне возможно, что она имеет автономный характер, как в случае с мутантом *wiggum* у *Arabidopsis thaliana*. Одна-

ко нельзя отвергать и другого объяснения. Можно представить, что локальные аномалии цветочной меристемы индуцируются некими флуктуациями окружающей среды наподобие суточных колебаний температуры. В этом случае строение каждого конкретного цветка должно определяться специфическими внешними воздействиями, причем не суммарными за весь период его формирования (такие воздействия примерно одинаковы для разных цветков), а приходящимися на ключевые стадии развития меристемы. И если цветки одного и того же растения пройдут через эти стадии неодновременно (т. е. при разных воздействиях окружающей среды), их строение окажется существенно различным. Таким образом, постоянные флуктуации окружающей среды впол-

Таблица 2

Структурное разнообразие цветков седмичника европейского [11, 57]

Исходная кратность зачатков в цветочной меристеме	Тип локальной аномалии						
	—	-1Ч*	+1Ч	-1Л	+1Л	-1Т	-1Т
5	Ч <sub>3</sub> Л <sub>3</sub> Т <sub>3</sub> **	Ч4Л5Т5	Ч6Л5Т5	Ч5Л4Т5	Ч5Л6Т5	Ч5Л5Т4	Ч <sub>3</sub> Л <sub>3</sub> Т <sub>6</sub>
6	Ч <sub>6</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>3</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>5</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>6</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>6</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>5</sub>	Ч <sub>6</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>7</sub>
7	Ч <sub>7</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>6</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>8</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>8</sub>
8	Ч <sub>8</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>8</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>8</sub>	Ч9Л8Т8	Ч <sub>8</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>8</sub>	Ч <sub>8</sub> Л <sub>9</sub> Т <sub>8</sub>	Ч <sub>8</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>7</sub>	Ч8Л8Т9

Примечание: \* — Обозначение -1 соответствует недоразвитию одного зачатка; +1 — формированию лишнего зачатка; Ч, Л и Т — зачаткам чашелистиков, лепестков и тычинок.

\*\* — Жирным шрифтом выделены варианты цветков, обнаруженные в 24 природных популяциях (N = 4385). Цветки с наименьшей (5) и наибольшей (8) кратностью зачатков встречаются в природе достаточно редко, поэтому некоторые их производные пока не обнаружены.

Таблица 3

Структурное разнообразие цветков седмичника европейского, претерпевших две одинаковые аномалии развития [57]

Исходная кратность зачатков в цветочной меристеме	Тип локальных аномалий					
	-2Ч	+2Ч	-2Л	+2Л	-2Т	+2Т
5	Ч3Л5Т5	Ч7Л5Т5	Ч5Л3Т5	Ч5Л7Т5	Ч5Л5Т3	Ч5Л5Т7
6	Ч <sub>6</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>8</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>6</sub>	Ч6Л4Т6*	Ч6Л8Т6*	Ч <sub>6</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>4</sub>	Ч <sub>6</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>8</sub>
7	Ч <sub>7</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>9</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>7</sub>	Ч7Л5Т7*	Ч7Л9Т7*	Ч <sub>7</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>5</sub>	Ч7Л7Т9
8	Ч <sub>8</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>8</sub>	Ч10Л8Т8	Ч <sub>8</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>8</sub>	Ч8Л10Т8	Ч <sub>8</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>6</sub>	Ч8Л8Т10

Примечание: \* — Лепестки затрагиваются локальными аномалиями развития примерно в два раза реже, чем чашелистики и тычинки. Поэтому многие варианты с двойными аномалиями лепестков пока не удалось обнаружить из-за их крайней редкости. Прочие пояснения — см. табл. 2.

Таблица 4

Структурное разнообразие цветков седмичника европейского, претерпевших две разные аномалии развития [57]

Исходная кратность зачатков в цветочной меристеме	Типы локальных аномалий*					
	-1Ч+1Л	+1Ч-1Л	-1Ч+1Т	+1Ч-1Т	-1Л+1Т	+1Л-1Т
5	Ч4Л6Т5	Ч6Л4Т5	Ч4Л5Т6	Ч6Л5Т4	Ч5Л4Т6	Ч5Л6Т4
6	Ч5Л7Т6	Ч7Л5Т6	Ч <sub>5</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>5</sub>	Ч6Л5Т7	Ч6Л7Т5
7	Ч <sub>6</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>7</sub>	Ч <sub>8</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>7</sub>	Ч6Л7Т8	Ч <sub>8</sub> Л <sub>7</sub> Т <sub>6</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>6</sub> Т <sub>8</sub>	Ч <sub>7</sub> Л <sub>8</sub> Т <sub>6</sub>
8	Ч <sub>7</sub> Л <sub>9</sub> Т <sub>8</sub>	Ч9Л7Т8	Ч7Л8Т9	Ч9Л8Т7	Ч8Л7Т9	Ч8Л9Т7

Примечание: \* — Варианты двойных локальных аномалий -1Ч-1Л, +1Ч+1Л, -1Ч-1Т, +1Ч+1Т, -1Л-1Т и +1Л+1Т не приведены, поскольку их невозможно отличить от одиночных локальных аномалий +1Т, -1Т, +1Л, -1Л, +1Ч и -1Ч соответственно. Такие двойные аномалии должны быть очень редкими, поэтому ими можно пренебречь. Прочие пояснения — см. табл. 2 и 3.

не могут быть причиной локальных аномалий, возникающих в цветочных меристемах, казалось бы, случайно.

Однако вряд ли для каждого типа локальных аномалий (+1Ч, -1Ч, +1Л, -1Л, +1Т и -1Т) имеется свой особый индуцирующий фактор. Скорее всего, воздействия внешней среды лишь провоцируют цветочную меристему на нестандартное развитие, а выбор конкретного типа локальной аномалии уже происходит на основании неких случайных причин. Поэтому изменчивость структуры цветка у седмичника, по-видимому, сочетает и модификационную, и автономную компоненту.

#### ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АВТОНОМНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Каковы же молекулярные механизмы автономной изменчивости? На эту роль, из самых общих соображений, должны претендовать какие-то молекулярные события, способные осуществляться в организме сугубо случайно. Теоретически к таким событиям могли бы относиться различные сбои в работе систем сигнальной трансдукции, варьирование скорости ключевых химических реакций, флуктуация экспрессии генов и т. д. [17, 24, 41, 44]. Но происходят ли подобные события в действительности?

Каждый вид обладает специальными буферными системами, канализирующими процессы развития организмов несмотря на разнообразные воздействия внешней среды и довольно высокую генетическую гетерогенность в популяциях [27, 54, 61]. Одним из важнейших компонентов этих систем у эукариот является шаперон Hsp90 [49, 53, 56, 66]. Он тесно взаимодействует со многими белками, принимающими участие в процессах сигнальной трансдукции, в том числе — с транскрипционными факторами и протеинкиназами [48, 50, 55]. Для этих белков характерна высокая конформационная лабильность. Поэтому шаперон Hsp90 удерживает их в исходной конформации, не давая активироваться до прихода соответствующих сигналов.

Известно, что функция шаперона Hsp90 специфически подавляется некоторыми антибиотиками, в частности радициолом и гельданомицином [51]. Как показано в экспериментах на *Drosophila melanogaster* и *Arabidopsis thaliana*, такое воздействие приводит к резкому усилению изменчивости, причем затрагиваться могут любые структуры организма [49, 53, 56]. По-видимому, данный эффект объясняется тем, что в результате ослабления функции шаперона Hsp90 происходит конформационная дестабилизация многих белков. В свою очередь, это отражается на их функционировании и в итоге приводит к соответствующим изменениям фенотипа.

Наиболее заметное усиление фенотипической изменчивости, спровоцированное радициолом и гельда-

номицином, наблюдается у гибридов с высокой степенью гетерозиготности [49, 53]. Это связано с тем, что любая гетерозигота обладает определенными скрытыми ресурсами изменчивости за счет присутствия разных аллелей в своем генотипе. Обычно такие ресурсы не проявляются. Они «замаскированы» буферными системами организма, обеспечивающими четкое доминирование по каждому из генов [14, 25, 62, 65]. Но ослабленные функции шаперона Hsp90, по-видимому, дестабилизируют эти системы и тем самым выявляет скрытые ресурсы изменчивости.

Очевидно, что у полностью гомозиготных организмов подобные ресурсы должны практически отсутствовать. Тем не менее обработка радициолом и гельданомицином провоцирует весьма значительную фенотипическую изменчивость даже на фоне высокой степени гомозиготности [49, 53]. При этом у особой одного и того же генотипа (будь то гомо- или гетерозиготы) очень часто оказываются затронутыми разные признаки. Трудно представить, чтобы такие фенотипические эффекты определялись исключительно скрытыми ресурсами изменчивости. Ведь эти ресурсы должны быть совершенно одинаковыми у всех организмов данного генотипа, а потому и проявляться должны совершенно одинаково. Намного более вероятно другое объяснение. Скорее всего, подобные изменения фенотипа имеют сугубо стохастическую природу: они обусловлены случайными молекулярными событиями, спровоцированными ослаблением функций шаперона Hsp90. Таким образом, случайные молекулярные события действительно способны влиять на фенотип.

Оказалось, что резкого усиления фенотипической изменчивости можно добиться не только воздействием радициола и гельданомицина. К сходным эффектам приводят и мутации, непосредственно затрагивающие структуру шаперона Hsp90 [53]. Кроме того, примерно такую же изменчивость вызывает и повышение температуры на несколько градусов [49]. По-видимому, это температурное воздействие слегка дестабилизирует конформацию многих полипептидов, в результате чего шаперон Hsp90 уже не столь успешно справляется со своими функциями.

Итак, ослабление функции шаперона Hsp90, какие бы причины ни приводили к этому эффекту, способно значительно усиливать молекулярную стохастичность. В результате клетки одного и того же организма, даже те, что находятся в полностью выровненных условиях (т. е. имеют идентичный генотип, претерпевают один и тот же вариант дифференцировки, а также испытывают сходные воздействия внешней среды), могут существенно различаться по некоторым молекулярным процессам. Очень многие из этих случайно возникающих различий, скорее всего, не отражаются на развитии организма. Однако некоторые могут привести к значительным по-

следствиям. Это наиболее вероятно в тех ситуациях, когда клетки находятся на решающей стадии дифференцировки, определяющей выбор из нескольких альтернативных программ [4, 30, 37, 45, 46]. В итоге могут возникнуть разнообразные морфозы, в том числе затрагивающие только часть многоклеточного организма.

Такую изменчивость, учитывая ее механизмы, нельзя рассматривать ни как наследственную, ни как онтогенетическую, ни как модификационную. Зато она полностью соответствует автономной изменчивости. Вполне возможно, что именно за счет молекулярной стохастичности возникают асимметрично развитые билатеральные животные, как в случае мутантов *tetraptera* у дрозофилы. То же самое относится и к автономной изменчивости у растений, например, к локальным аномалиям развития, затрагивающим цветочные меристемы седмичника европейского. Наконец, стохастическое варьирование молекулярных процессов может являться одной из наиболее важных причин, обуславливающих неполную пенетрантность многих мутаций.

Какие же факторы способствуют проявлению автономной изменчивости? Во-первых, высокая гетерозиготность организма. Она обеспечивает значительные скрытые ресурсы изменчивости, способные выявиться на том или ином провокационном фоне. Во-вторых, различные внешние воздействия, затрудняющие нормальное функционирование буферных систем и тем самым приводящие к усилению молекулярной стохастичности. Это могут быть (на примере шаперона Hsp90) специфические эффекты некоторых антибиотиков, сравнительно небольшие повышения температуры, а возможно, и какие-то другие стрессовые воздействия. В-третьих, мутации, затрагивающие функционирование буферных систем.

К настоящему времени подобные системы исследованы очень слабо. Единственным четко установленным их компонентом является шаперон Hsp90. Но это не значит, что все стохастические процессы в организме канализированы исключительно данным шапероном. В их обслуживании, вероятно, участвуют и другие белки, обеспечивающие стабилизацию различных макромолекул. Так, важными компонентами буферных систем могут оказаться некоторые белки теплового шока: убиквитин, различные шапероны и т. п. В этом случае инактивация любого из перечисленных белков должна приводить к заметному усилению автономной изменчивости.

Впрочем, можно представить и такие ситуации, при которых автономная изменчивость возникает спонтанно, не нуждаясь в ослаблении функций буферных систем. Дело в том, что любые взаимодействия между молекулами носят сугубо стохастический характер. Например, это касается связывания транскрипционного фактора с промоторной областью соответствующего

гена [36, 44]. В результате возможна высокая гетерогенность экспрессии в абсолютно нормальных и полностью выровненных условиях [34]. Вполне вероятно, что такая спонтанная гетерогенность тоже способна привести к автономной изменчивости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что термин «автономная изменчивость» недостаточно точно отражает рассматриваемое явление. Этот термин (в первоначальном варианте — «самостоятельная изменчивость») был введен для описания строго определенных ситуаций: неодинакового развития симметричных друг другу структур одного и того же билатерального организма [15]. Тем самым подчеркивалась относительная автономность морфогенетических процессов, протекающих в каждой структуре такого рода. Однако, по-видимому, данное явление значительно шире. Во-первых, оно распространяется и на организмы, которым не свойственна двухсторонняя симметрия, как в случае с седмичником европейским. Во-вторых, оно может затрагивать не отдельную структуру, а практически весь многоклеточный организм, как в случаях неполной пенетрантности многих мутаций. В этих случаях «исчезает» автономность наблюдаемых изменений.

Вне зависимости от того, как проявляется данная изменчивость, она связана с некими стохастическими молекулярными процессами. Именно это и делает ее принципиально несводимой ни к наследственной, ни к онтогенетической, ни к модификационной. Обсуждая отличительные особенности автономной изменчивости, Б.Л. Астауров широко использовал понятие «флуктуации», полностью отвечающее ее стохастическому характеру [15]. Поэтому мы предлагаем называть такую изменчивость не «автономной», а «флуктуационной».

Публикуемые результаты получены благодаря поддержке гранта CRDF-Минобразование ST-012-0, а также гранта Президента РФ на поддержку ведущих научных школ № НШ-2214.2003.4.

## Литература

1. Астауров Б.Л. Исследование наследственного изменения гальтеров у *Drosophila melanogaster* Schin. // Журн. эксп. биол. Серия А, 1927. — Т. 3. — Вып. 1–2. — С. 1–61.
2. Астауров Б.Л. Генетика и проблемы индивидуального развития // Онтогенез. — 1972. — Т. 3, N 6. — С. 547–565.
3. Бабков В.В. Московская школа эволюционной генетики // М.: Наука, 1985. — 216 с.
4. Беляев Н.К. Экспериментальное исследование изменчивости окраски гусениц *Spilosoma lubricipeda* Esp. (Arctiidae, Lepidoptera) // Журн. эксп. биол. Серия А. — 1926. — Т. 2. — Вып. 4. — С. 157–219, 249–251.
5. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика // Новосибирск: Издательство Новосибирского университета, Сибирское университетское издательство, 2002. — 458 с.

6. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. — М.: Высшая школа, 1989. — 592 с.
7. Инге-Вечтомов С.Г., Миронова Л.Н., Аленин В.В., Борхсениус А.С. Прионы, синтез белка и клеточный цикл // Вестн. СПб ун-та, 1999. Сер. Биология. — Вып. 4. — С. 53–71.
8. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. — М.: Наука. — 1999. — 253 с.
9. Лутова Л.А., Проворов Н.А., Тиходеев О.Н., Тихонович И.А., Ходжайова Л.Т., Шишкова С.О. Генетика развития растений // СПб.: Наука. — 2000. — 539 с.
10. Тимофеев-Ресовский Н.В. О фенотипическом проявлении генотипа. — I. Генотипическая *radius incompletus* у *Drosophila funebris* // Журн. эксп. биол. — 1925. — Серия А. — Т. 1. — Вып. 3–4. — С. 93–142.
11. Тиходеев О.Н., Тиходеева М.Ю. Изменчивость цветка в природных популяциях седмичника европейского (*Trientalis europaea* L.) // Экология. — 2001. — N 3. — С. 225–230.
12. Тихонович И.А., Ходжайова Л.Т. Молекулярно-генетические аспекты взаимодействия растений и микроорганизмов // Вестн. СПб ун-та, 1999. Сер. Биология. — Вып. 4. — С. 43–52.
13. Филипенко Ю.А. Изменчивость и методы ее изучения. — Л.: Наука, 1929. — 260 с.
14. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). — М.: Изд-во АН СССР, 1946. — 396 с.
15. Astaroff B.L. Analyse der erblichen Störungsfälle der bilateralen Symmetrie im Zusammenhang mit der selbständigen Variabilität anlicher Strukturen // Ztschr. f. inductive Abstammungs und Vererbungslehre, 1930. — Bd. 55. — Heft 3. — S. 183–262.
16. Ayala F.J. & Kiger J.A. Jr. Modern Genetics. Second edition // London, Amsterdam, Ontario, Sydney: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., 1984.
17. Blake W.J., Kaern M., Cantor C.R., Collins J.J. Noise in eukaryotic gene expression // Nature. — 2003. — Vol. 422, N 6932. — P. 633–637.
18. Bradshaw A.D. Evolutionary significance of phenotypic plasticity in plants // Adv. Genet. — 1965. — Vol. 13. — P. 115–155.
19. Callahan H.S., Pigliucci M. & Schlichting C.D. Developmental phenotypic plasticity: where ecology and evolution meet molecular biology // BioEssays, 1997. — Vol. 19, N 6. — P. 519–525.
20. Charlier C.V.L. A statistical description of *Trientalis europaea* // Arkiv Bot. — 1913. — Vol. 12, N 14. — P. 1–28.
21. Chen Z.J. & Pikaard C.S. Epigenetic silencing of RNA polymerase I transcription: A role for DNA methylation and histone modification in nucleolar dominance // Gen. Dev. — 1997. — Vol. 11, N 16. — P. 2124–2136.
22. Cook S.A. & Johnson M.P. Adaptation to heterogenous environments. I. Variation in heterophylly in *Ranunculus flammula* L. // Evolution. — 1968. — Vol. 22, N 3. — P. 496–516.
23. Ehrlich M. Expression of various genes is controlled by DNA methylation during mammalian development // J. Cell. Biochem. — 2003. — Vol. 88, N 5. — P. 899–910.
24. Elowitz M.B., Levine A.J., Siggia E.D. & Swain P.S. Stochastic gene expression in a single cell // Science. — 2002. — Vol. 297, N 5584. — P. 1183–1186.
25. Fisher R.A. The possible modifications of the response of the wild type to recurrent mutations // Am. Nat. — 1928. — Vol. 62. — P. 115–126.
26. Funkhauser C. & Chory J. Light control in plant development // Ann. Rev. Cell. Dev. Bio. — 1997. — Vol. 13. — P. 203–229.
27. Gibson G. & Wagner G. Canalization in evolutionary genetics: a stabilizing theory? // BioAssays. — 2000. — Vol. 22, N 4. — P. 372–380.
28. Gilbert S.F. Developmental Biology, 6th Edition // Sunderland: Sinauer Associates, Inc. — 2000. — 695 p.
29. Griffiths A.J.F., Miller J.H., Suzuki D.T., Lewontin R.C. & Gelbart W.M. An Introduction to Genetic Analysis. Fifth edition. — New York: W. H. Freeman and Company. — 1993. — 840 p.
30. Harrington R.W. Jr. 1968. Delimitation of the thermolabile phenocritical period of sex determination and sex differentiation in the ontogeny of the normally hermaphroditic fish *Rivulus marmoratus* // Physiol. Zool. — 1968. — Vol. 41. — P. 447–460.
31. Harvell C.D. The ecology and evolution of inducible defenses // Q. Rev. Biol. — 1990. — Vol. 65. — P. 323–340.
32. Hiirsalmi H. *Trientalis europaea* L. A study of the reproduction biology, ecology and variation in Finland // Annals Botanici Fennici. — 1969. — Vol. 6, N 2. — P. 119–173.
33. Huang H. & Ma H. FON1, an arabidopsis gene that terminates floral meristem activity and controls flower organ number // The Plant Cell. — 1997. — Vol. 9, N 2. — P. 115–134.
34. Hume D. Probability in transcriptional regulation and its implication for leukocyte differentiation and inducible gene expression // Blood. — 2000. — Vol. 96, N 7. — P. 2323–2328.
35. Kakutani T., Manukata K., Richards E.J. and Hirochika H. Meiotically and mitotically stable inheritance of DNA hypomethylation induced by *ddm1* mutations of *Arabidopsis thaliana* // Genetics. — 1999. — Vol. 151, N 2. — P. 831–838.
36. Ko M. Induction mechanism of a single gene molecule // BioEssays. — 1992. — Vol. 14, N 5. — P. 341–346.
37. Kronhamn J., Frei E., Daube M., Jiao R., Shi Y., Noll M. & Rasmuson-Lestander A. Headless flies produced by mutations in the paralogous *Pax6* genes *eyeless* and *twin of eyeless* // Development. — 2002. — Vol. 129, N 4. — P. 1015–1026.
38. Lee J.C. & Peter M.E. Regulation of apoptosis by ubiquitination // Immunol. Rev. — 2003. — Vol. 193. — P. 39–47.
39. Leyser H.M.O. & Furner I.J. Characterization of three shoot apical meristem mutants of *Arabidopsis thaliana* // Development. — 1992. — Vol. 116, N 2. — P. 397–403.
40. Lutz F.E. Experiments with *Drosophila ampelophila* concerning evolution // Carnegie Inst. Publ. — 1911. — N 143. — P. 1–35.
41. McAdams H.H. & Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94, N 3. — P. 814–819.
42. Matthews J.R. and Roger J.G. Variation in *Trientalis europaea* Linn. // J. Bot. — 1941. — Vol. 79. — P. 80–83.
43. Nijhout H.F. Development and evolution of adaptive polyphenisms // Evol. Dev. — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 9–18.
44. Paldi A. Stochastic gene expression during cell differentiation: order from disorder? // Cell Mol. Life Sci. — 2003. — Vol. 60, N 9. — P. 1775–1778.
45. Palauqui J.C., Elmayan T., De Borne F.D., Crete P., Charles C., Vaucheret H. Frequencies, timing, and spatial patterns of co-suppression of nitrate reductase and nitrite reductase in transgenic tobacco plants // Plant Physiol. — 1996. — Vol. 112, N 4. — P. 1447–1456.
46. Petersen N.S. Effects of heat and chemical stress on development // Adv. Genet. — 1990. — Vol. 28. — P. 275–296.
47. Plunkett C.R. The interaction of genetic and environmental factors in development // J. Exper. Zool. — 1926. — Vol. 46, N 2. — P. 181–244.
48. Pratt W.B. The hsp90-based chaperone system: involvement in signal transduction from a variety of hormone and growth factor receptors // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 217, N 4. — P. 420–434.
49. Queitsch C., Sangster T.A. & Lindquist S. Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation // Nature. — 2002. — Vol. 417, N 6889. — P. 618–624.
50. Richter K. & Buchner J. Hsp90: chaperoning signal transduction // J. Cell Physiol. — 2001. — Vol. 188, N 3. — P. 281–290.
51. Roe S.M., Prodromou C., O'Brien R., Ladbury J.E., Piper P.W. & Pearl L.H. Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, N 2. — P. 260–266.
52. Running M.P., Fletcher J.C. & Meyerowitz E.M. The WIGGUM gene is required for proper regulation of floral meristem size in *Arabidopsis* // Development. — 1998. — Vol. 125, N 14. — P. 2545–2553.
53. Rutherford S.L. & Lindquist S. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution // Nature. — 1998. — Vol. 396, N 6709. — P. 336–342.
54. Scharloo W. Canalization: genetic and developmental aspects // Annu. Rev. Ecol. Syst. — 1991. — Vol. 22. — P. 65–93.
55. Scroggins B.T., Prince T., Shao J., Uma S., Huang W., Guo Y., Yun B.G., Hedman K., Matts R.L. & Hartson S.D. High affinity binding of Hsp90 is triggered by multiple discrete segments of its kinase clients // Biochemistry. — 2003. — Vol. 42, N 43. — P. 12550–12561.

56. Sollars V., Lu X., Xiao L., Wang X., Garfinkel M.D. & Ruden D.M. Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution // *Nature Genet.* — 2003. — Vol. 33, N 1. — P. 70–74.
57. Tikhodeyev O.N. & Tikhodeyeva M.Y. Flower development in *Trientalis europaea* L.: The possible role of environment and stochastic events // *Wulfenia.* — 2002. — Vol. 9. — P. 77–87.
58. Tikhodeyev O.N., Neustroeva M.A. & Tikhodeyeva M.Y. (+1) and (-1) deviations in development of floral meristems in *Trientalis europaea* L. // *Wulfenia.* — 2003. — Vol. 10. — P. 103–114.
59. Timofeeff-Ressovsky N.W. Studies on the phenotype manifestation of hereditary factors. I. On the phenotypic manifestation of the genovariation *radius incompletus* in *Drosophila funebris* // *Genetics.* — 1927. — Vol. 12. — P. 128–198.
60. Via S., Gomulkiewicz R., de Jong G., Scheiner S.M., Schlichting C.D. & van Tienderen P.H. Adaptive phenotypic plasticity: consensus and controversy // *Trends Ecol. Evol.* — 1995. — Vol. 10, N 5. — P. 212–217.
61. Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature.* — 1942. — Vol. 396. — P. 336–342.
62. Waddington C.H. *The Strategy of the Genes: A Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology* // New York: MacMillan. — 1957. — 262 p.
63. Walsh C.P. & Bestor T.H. Cytosine methylation and mammalian development // *Genes Dev.* — 1999. — Vol. 13, N 1. — P. 26–34.
64. Woolf C.M. Influence of stochastic events on the phenotypic variation of common white leg marking in the Arabian horse: implication for various genetic disorders in humans // *J. Hered.* — 1995. — Vol. 86, N 2. — P. 129–135.
65. Write S. The evolution of dominance // in: *Evolution and Genetics of Populations.* Vol. 3. Chicago: University of Chicago Press. — 1977. — P. 498–526.
66. Young J.C., Moarefi I. & Hartl F.U. HSP90: a specialized but essential protein-folding tool // *J. Cell Biol.* — 2001. — Vol. 154, N 2. — P. 267–274.
67. Zluvova J., Janousek B. & Vyskot B. Immunohistochemical study of DNA methylation dynamics during plant development // *J. Exp. Bot.* — 2001. — Vol. 52, N 365. — P. 2265–2273.

**Autonomous variability: phenomenon and possible mechanisms**

O.N. Tikhodeev, T.V. Zhurina

Department of genetics and breeding of Saint Petersburg state university

✿ **SUMMARY:** The present paper is devoted to autonomous variation. It is shown that such type of variation is determined by entirely stochastic molecular processes. Therefore it can't be reduced to other types of variation that depend on some differences in genetic material, developmental stage or environmental influences. Certain examples of autonomous variation in plants and animals are observed. The possible mechanisms of this variation are discussed.

✿ **KEY WORDS:** phenotypic variability, stochastic processes, chaperones, penetration.