



# МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

© О. Н. Тиходеев

УДК 575.2

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербург

✿ Традиционная концепция изменчивости полна противоречий. Эти противоречия успешно преодолимы, если четко разграничивать такие аспекты изменчивости как способность различий наследоваться, их молекулярная природа и факторы, определяющие фенотип организма. Деление изменчивости на наследственную и ненаследственную тоже нуждается в пересмотре, поскольку известны многочисленные явления промежуточного характера. Предложена более дробная классификация, отражающая три автономных аспекта наследуемости. Этот подход может служить фундаментом для построения новой парадигмы в представлениях об изменчивости.

✿ **Ключевые слова:** классификация изменчивости; новая парадигма; длительные модификации; генотрофия; терминальная дифференцировка; соматические мутации; морфозы.

## КРИЗИС ТРАДИЦИОННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ИЗМЕНЧИВОСТИ: НА ПУТИ К НОВОЙ ПАРАДИГМЕ

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на впечатляющие успехи современной генетики, общая теория изменчивости до сих пор не построена и перспективы ее создания довольно туманны. Дело в том, что целый ряд ключевых представлений, в течение многих десятилетий считавшихся аксиомами и, казалось бы, составлявших основу этой теории, требуют в настоящее время серьезного пересмотра. В частности, в соответствии с классической концепцией, принято различать наследственную и ненаследственную изменчивость, отводя им принципиально разную эволюционную роль (Тимофеев-Ресовский и др., 1977; Шмальгаузен, 1968; Darwin, 1859). Еще недавно считалось само собой разумеющимся, что их механизмы должны быть кардинально различны. Однако такие ожидания не оправдались (Инге-Вечтомов, 2010 а). Оказалось, что сходные молекулярные события способны приводить к обеим формам изменчивости. И, напротив, за одной и той же формой изменчивости могут скрываться совершенно разные молекулярные механизмы. Наконец, обнаружен широкий спектр явлений, сочетающих элементы наследственной и ненаследственной изменчивости и потому выходящих за рамки традиционной классификации.

Тот факт, что классическая концепция изменчивости устарела, не означает, что она должна быть полностью отвергнута. Но ее необходимо существенно переосмыслить. В представлениях об изменчивости требуется новая парадигма (Инге-Вечтомов, 2010 а), т. е. новый, нестандартный взгляд на старую проблему. В настоящей статье предложены контуры такой парадигмы.

### РАЗНООБРАЗИЕ КЛАССИФИКАЦИЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Ситуация с понятием «изменчивость» парадоксальна. Несмотря на широкое использование в научной литературе, это понятие не имеет однозначной интерпретации (Зеликман, 1966; Парамонова, 1979; Langlet, 1971). Иногда его трактуют как всеобщее свойство живого изменяться в ряду поколений или в онтогенезе, иногда — как процесс, приводящий к возникновению различий, иногда — как конечные результаты такого процесса. Зачастую все эти трактовки используются попеременно, что дополнительно дезориентирует читателей.

Нет единства и в оценке масштабов рассматриваемого явления. Некоторые авторы понимают его очень широко, как любые аспекты биологического разнообразия (Вавилов, 1935; Инге-Вечтомов, 2010 б), некоторые сводят к разнообразию в пределах вида (Тейлор и др., 2002; Филипченко, 1926; Darwin, 1859; Dobzhansky, 1950), а некоторые — к внутривидовому разнообразию (Mayr, 1942).

Наконец, изменчивость — настолько многогранное явление, что каждый биолог, в зависимости от своих интересов, сосредотачивается лишь на от-

Поступила в редакцию 03.08.2012  
Принята к публикации 08.11.2012

Дискуссионная статья

Таблица 1

## Разнообразие традиционных классификаций изменчивости (по Парамонова, 1979; с изменениями)

Принцип классификации изменчивости	Конкретные варианты классификации	Соответствующие формы изменчивости	Их традиционные синонимы
По сопоставляемым биологическим единицам	По таксономической принадлежности сопоставляемых единиц	Внутривидовая Межвидовая	— —
	По объему сопоставляемых единиц	Индивидуальная Групповая	— —
По внешним проявлениям изменчивости	По характеру исследуемых признаков	Морфологическая Физиологическая Этологическая Молекулярная	Структурная Функциональная Изменчивость поведения —
	По характеру проявления исследуемых признаков	Прерывистая Непрерывная	Качественная, альтернативная Количественная, рядовая
	По характеру связей между разными признаками	Коррелятивная Некоррелятивная	Соотносительная, сопряженная, связанная, зависимая —
	По характеру проявления в пространстве	Клиальная Дискретная	— —
	По характеру проявления во времени	Направленная Ненаправленная	— —
	По наследуемости различий	Наследственная Ненаследственная	Генотипическая, неопределенная, колеблющаяся Модификационная, определенная, паратипическая
По причинам возникновения различий	По факторам, определяющим фенотип	Обусловленная разнообразием генотипов	Наследственная, генотипическая, неопределенная, колеблющаяся
		Обусловленная закономерностями индивидуального развития	Онтогенетическая
		Обусловленная воздействиями внешней среды	Ненаследственная, модификационная, определенная, паратипическая
	По молекулярным механизмам	Мутационная и комбинативная Связанная с изменением экспрессии генов	Наследственная, генотипическая, неопределенная, колеблющаяся Эпигенетическая*
	По роли исследователя	Спонтанная Индукционная	— —

\* — этот термин нередко используют в разных смыслах. Мы придерживаемся исходной точки зрения, что любые события, называемые эпигенетическими, являются результатами регуляции действия генов (Waddington, 1942; Nanney, 1958).

дельных ее аспектах. В результате существуют различные классификации изменчивости (табл. 1). Некоторые из них заметно перекрываются, но многие в значительной степени или полностью автономны. В связи с этим, невозможно создать единую классификацию, охватывающую все аспекты изменчивости сразу. Для каждого аспекта необходима своя классификация.

### КАК КЛАССИФИЦИРОВАТЬ ИЗМЕНЧИВОСТЬ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ?

Для генетика наиболее важны три аспекта изменчивости: способность различий наследоваться в ряду поколений (для краткости мы будем называть ее наследуемостью различий); факторы, непосредственно опре-

Изменчивость			
Наследственная			Ненаследственная
Мутационная	Комбинативная	Онтогенетическая	

Рис. 1. Классификация форм изменчивости по Инге-Вечтомову, 1989

деляющие фенотип и тем самым лежащие в основе возникновения различий; конкретная молекулярная природа изучаемых различий. В течение долгого времени было принято считать, что эти аспекты изменчивости очень близки, и потому соответствующие классификации дублируют друг друга (наследственная изменчивость = генотипическая изменчивость = мутационная + комбинативная изменчивость; ненаследственная изменчивость = модификационная изменчивость = изменчивость за счет регуляции экспрессии генов). Осложнял ситуацию лишь один нерешенный вопрос: что делать с онтогенетической изменчивостью, которая совершенно не вписывается в данную схему.

Эту проблему пытались решить различными способами. Некоторые авторы придерживались той точки зрения, что любые изменения, возникающие в онтогенезе, имеют отношение не к изменчивости, а к развитию — другому всеобщему свойству живых существ (Мамаев, 1972; Парамонова, 1979). Получается, что онтогенетической изменчивости нет, и тогда все три классификации легко совместимы. Некоторые авторы решали проблему иначе. Признавая существование онтогенетической изменчивости, они включали ее в общую схему как особую форму, промежуточную между наследственной и ненаследственной (Инге-Вечтомов, 1989; рис. 1).

Искусственность обоих подходов вполне очевидна. В первом использован сугубо формальный повод, чтобы избавиться от «неудобной» формы изменчивости. Во втором происходит смешение разных классификаций: онтогенетическая изменчивость поставлена в один ряд с мутационной и комбинативной, хотя принципы их выделения сильно разнятся (табл. 1).

Нет сомнений, что нужно искать иные пути. В этом плане особого внимания заслуживает концепция, предложенная недавно С. Г. Инге-Вечтомовым (2007; 2010 а; 2010 б). Автор отмечает, что каждая из перечисленных классификаций изначально отражала лишь внешние проявления изменчивости, т.е. была сугубо феноменологической. В дальнейшем, по мере развития молекулярной генетики, стало ясно, что ни одна из этих классификаций с конкретными механизмами изменчивости не коррелирует. Например, непосредственной основой мутационной изменчивости могут служить не только точечные мутации, но и хромосомные перестройки, миграции транспозонов, изменения степени метилированности ДНК и целый ряд других моле-

кулярных событий (Ауэрбах, 1978; Миронова, 2010; Чураев, 2010; Richards, 2006; Walbot, 2000). Стойкие изменения конформации прионных белков у некоторых объектов, таких как дрожжи-сахаромицеты, относятся к механизмам наследственной изменчивости, а у некоторых, таких как овцы, — к механизмам ненаследственной (Миронова, 2010; Chernoff, 2007). Автор предлагает отказаться от привычных классификаций, изначально целиком основанных на феноменологии, и перейти к современной, т.е. молекулярной.

Предлагаемый подход вызывает много вопросов. Положив в основу классификации молекулярные механизмы, мы рано или поздно дойдем и до феноменологии и в итоге неизбежно окажемся перед необходимостью отличать наследственную изменчивость от ненаследственной, онтогенетическую от модификационной и т.д. Отказаться от «старых» классификаций все равно не удастся. Тем не менее, здесь есть отчетливое конструктивное зерно: разные классификации изменчивости несопоставимы, поскольку отражают разные аспекты проблемы и в принципе не могут быть сведены в единую схему.

Развивая эту мысль, мы приходим к следующей концепции. В современной генетике для описания изучаемых различий широко используют три классификации изменчивости (табл. 2). Первая из них отражает наследуемость различий. В этом плане выделяют наследственную и ненаследственную изменчивость. Вторая классификация иллюстрирует важнейшие факторы, непосредственно определяющие фенотип конкретного организма. Речь идет о наследственных задатках, закономерностях индивидуального развития и воздействиях внешней среды. В соответствии с этим, принято вычленять генотипическую, онтогенетическую и модификационную изменчивость. Третья классификация является молекулярной: она отражает конкретную природу изучаемых различий.

Многочисленные факты убедительно свидетельствуют о том, что эти классификации в значительной степени автономны. Бесперспективно жестко увязывать их друг с другом. Вместо этого их нужно накладывать друг на друга, получая большое разнообразие форм изменчивости. Предложенный подход устраняет все противоречия, характерные для традиционных представлений об изменчивости, и может рассматриваться в качестве фундамента новой парадигмы. Вместе с тем, каждая из трех упомянутых классификаций требует существенного уточнения и дополнения. В на-

стоящей статье мы остановимся только на первой, а две остальные рассмотрим в последующих публикациях.

### КЛАССИКАЦИЯ ИЗМЕНЧИВОСТИ ПО НАСЛЕДУЕМОСТИ РАЗЛИЧИЙ

Традиция делить изменчивость на наследственную и ненаследственную сложилась еще в середине XIX века. Правомочность такого деления, казалось бы, очевидна. Наследственная изменчивость реализуется в виде различий, способных стабильно передаваться от предков потомкам в ряду потенциально неограниченного числа поколений. Ненаследственная изменчивость реализуется принципиально иначе: возникающие различия потомкам не передаются.

Вместе с тем, существуют и явления промежуточного характера. Один из классических примеров описан у дафний: недостаточное питание приводит у этих ракообразных к возникновению морфологических аномалий у потомства. Такие аномалии не наследуются половым путем, но сохраняются в нескольких партеногенетичес-

ких поколениях (Woltereck, 1911). Сходные явления, называемые длительными модификациями, обнаружены и у целого ряда других объектов, например у многих инфузорий (Женермон, 1970; Полянский, Орлова, 1948; Franceschi, 1964; Jollos, 1921) и цветковых растений (Henderson et al., 2003). Во всех этих случаях наблюдается сходная закономерность: возникшие изменения не наследуются при половом размножении, но сохраняются хотя бы в нескольких поколениях при бесполом.

У растений описано явление соматоклональной изменчивости (Evans, 1989; Hammerschlag, 1992; Larkin, Scowcroft, 1981). Его суть заключается в высоком фенотипическом разнообразии, наблюдаемом среди регенерантов из клеточных культур. Получаемые при этом изменения крайне гетерогенны. Некоторые из них нестойки и быстро утрачиваются, некоторые стабильно наследуются в ряду поколений и при вегетативном, и при половом размножении, а некоторые способны сохраняться лишь при клонировании (Bozorgipour, Snape, 1997; Dix, 1977; Hammerschlag, 1992; Wersuhn et al.,

Таблица 2

#### Автономные классификации изменчивости, используемые в современной генетике\*

Принцип классификации	Основные формы изменчивости	Их современные синонимы
По наследуемости различий	Наследственная Ненаследственная	— —
По факторам, определяющим фенотип	Обусловленная разнообразием генотипов Обусловленная закономерностями индивидуального развития Обусловленная воздействиями внешней среды	Генотипическая Онтогенетическая Модификационная**
По молекулярным механизмам	Реализуемая посредством точковых мутаций (транзиций, трансверзий, вставок или выпадений нуклеотидов)	Мутационная***
	Реализуемая через новые сочетания носителей генетической информации Реализуемая посредством молекулярной рекомбинации (гомологичной, гомеологичной, незаконной, сайт-специфической и т. д.) Реализуемая через изменение копийности носителей генетической информации (эуплоидию, анеуплоидию, амплификацию и т. д.)	Комбинативная***
	Реализуемая посредством модификации ДНК Реализуемая посредством модификации гистонов Реализуемая посредством малых РНК и т. д.	Эпигенетическая

\* Мы рассматриваем изменчивость как способность живых существ изменяться в филогенезе или онтогенезе. Каждая из представленных в таблице форм изменчивости отражает определенную сторону этой способности. Например, под наследственной изменчивостью мы понимаем способность живых существ претерпевать различного рода наследуемые изменения, под онтогенетической изменчивостью — способность живых существ изменяться в силу закономерностей индивидуального развития, под эпигенетической изменчивостью — способность живых существ регулировать экспрессию генов и т. д. Любые конкретные варианты возникающих изменений мы рассматриваем как результаты соответствующих способностей.

\*\* Некоторые факторы внешней среды (например, радиация) оказывают существенное влияние на генотип организма. В этом случае фенотип определяется не внешней средой, а индуцированным ею изменением наследственных задатков. Соответствующая изменчивость не является модификационной.

\*\*\* Оба термина крайне расплывчаты и требуют уточнения. Дело в том, что некоторые молекулярные события (например, встраивание транспозона в промотор гена) с точки зрения производимого эффекта рассматриваются как мутации, а с точки зрения конкретных механизмов — как рекомбинации. В данной таблице мы отталкиваемся от механизмов.

1988). Нетрудно заметить, что изменения последнего рода вполне соответствуют длительным модификациям.

Известны и более сложные примеры. В частности, резкое изменение минерального питания вызывает у проростков льна направленные аномалии, способные сохраняться в нескольких половых поколениях. В дальнейшем полученные аномалии, как правило, затухают и в конечном итоге могут исчезнуть полностью. Данное явление было названо генотрофией (Durrant, 1962; 1971; Evans et al., 1966). Сходные эффекты, вызванные температурным стрессом или немутагенными химическими соединениями, обнаружены у дрозофилы (Светлов, Корсакова, 1962; Хесин, Башкиров, 1979; Jollos, 1934) и некоторых цветковых растений (Махмудова и др., 2012; Hoffman, 1927).

У многих животных описаны соматические мутации. С одной стороны, по своей молекулярной природе они относятся к числу классических наследственных изменений и, в принципе, могут сохраняться неограниченно долго как в клеточных, так и в клональных поколениях. С другой стороны, те же самые соматические мутации являются типичными примерами ненаследственных изменений, поскольку половому потомству не передаются (у животных соматические клетки четко обособлены от клеток зародышевого пути).

Очевидно, что в каждом из перечисленных выше явлений сочетаются элементы и наследственной, и ненаследственной изменчивости. Таким образом, все они носят промежуточный характер. Тем не менее, до сих пор в генетической литературе их рассматривают в качестве примеров ненаследственной изменчивости. Возникает вполне естественный вопрос: почему? Такая традиция обусловлена тремя причинами. Во-первых, деление изменчивости на наследственную и ненаследственную считалось настолько общепризнанным и несомненным, что любые явления, имеющие промежуточный харак-

тер, подгоняли, хотя и с трудом, под эту классификацию. Во-вторых, многие явления промежуточного характера возникают под действием факторов внешней среды и потому воспринимаются как некие модификации, а они, по классическим представлениям, наследоваться не должны. И в-третьих, все закономерности формальной генетики изначально были выявлены у эукариот при анализе потомства, полученного половым путем. Поэтому вопрос о наследуемости любых изменений было принято решать именно гибридологическим методом. И если оказывалось, что те или иные изменения не передаются при скрещивании половому потомству, их с полной уверенностью квалифицировали как ненаследуемые.

Сегодня подобный подход уже неприемлем. Обсуждая вопрос о наследуемости конкретного изменения, необходимо отчетливо разграничивать три параметра:

1. способность изменения передаваться половому потомству;
2. способность изменения передаваться бесполому потомству;
3. степень стабильности данного изменения.

Таким образом, с точки зрения наследуемости различий можно выделить, по меньшей мере, 6 форм изменчивости (табл. 3). Кратко рассмотрим каждую из них по отдельности.

**Стабильно-наследственная изменчивость.** Различия, характерные для этой формы изменчивости, независимо от их конкретной молекулярной природы, способны стабильно наследоваться в ряду поколений как при бесполом, так и при половом размножении. Данное явление по своей феноменологии полностью совпадает с классической наследственной изменчивостью и потому не требует более подробного описания. Отметим лишь, что в соответствии с современными представлениями, в основе такой изменчивости может лежать очень широкий спектр молекулярных событий, от разнообразных

Таблица 3

#### Разнообразие форм изменчивости, классифицируемых по наследуемости различий

Параметры наследуемости		Способность различий передаваться потомству при половом размножении			
		+		–	
		Способность различий передаваться потомству при бесполом размножении		Способность различий передаваться потомству при бесполом размножении	
		+	–	+	–
Стабильность различий	Высокая	Стабильно-наследственная изменчивость* (классические примеры наследственной изменчивости независимо от их конкретных молекулярных механизмов)	Неизвестна	Асексуальная стабильно-наследственная изменчивость (соматические мутации, стойкие длительные модификации, некоторые примеры соматической изменчивости)	Необратимая ненаследственная изменчивость (морфозы, некоторые виды терминальной дифференцировки)
	Низкая	Нестабильно-наследственная изменчивость (генотрофия и сходные с ней явления)	Неизвестна	Асексуальная нестабильно-наследственная изменчивость (постепенно угасающие длительные модификации)	Обратимая ненаследственная изменчивость (классические адаптивные модификации)

\* В скобках представлены примеры соответствующих явлений



точковых мутаций до стойких изменений конформации белков (Ауэрбах, 1978; Миронова 2010; Чураев, 2010; Richards, 2006; Walbot, 2000).

**Нестабильно-наследственная изменчивость.** Главная отличительная особенность этого явления — сравнительно невысокая стабильность возникающих изменений при их потенциальной способности передаваться потомкам как половым, так и бесполом путем. Здесь необходимо специально остановиться на том, что понимать под «сравнительно невысокой стабильностью». За редкими исключениями, такими как протяженные делеции, наследуемые изменения не бывают абсолютно стабильными, поскольку возможны реверсии, хотя бы и единичные. Иногда вероятность реверсий весьма велика. Например, инсерции ДНК-транспозона *Ac* ревертируют у кукурузы в клетках эндосперма с частотой до нескольких процентов за одно деление (Kunze et al., 1997; Walbot, 2000). Тем не менее, даже через много десятков поколений исходная инсерция сохраняется у некоторых потомков в своем изначальном, строго неизменном виде. Такую изменчивость можно считать стабильно-наследственной. В случае нестабильно-наследственной изменчивости возникшее изменение сохраняется лишь в нескольких поколениях, а затем начинает постепенно ослабевать и в конечном итоге утрачивается полностью.

Данное явление исследовано крайне слабо. В частности, до сих пор остается неясным, какие механизмы лежат в его основе. Возможно, это некие обратимые перестройки генома. Дело в том, что наиболее стабильные генотрофы льна отличаются от нормы количеством ядерной ДНК, в том числе — копийностью многих повторяющихся последовательностей (Cullis, 1973; 2005). Как показывают исследования на разных модельных объектах, подобные изменения, действительно, индуцируются стрессом (Ратнер, Васильева, 2000; Bassi, 1991; DeBolt, 2010; Fogel, Welch, 1982; Grandbastien, 1998; Hastings et al., 2000; 2009; Johnston, 1996; Natali et al., 1995; Tani et al., 2008) и, в принципе, могут сохраняться в ряду поколений. Но обычно они не обладают высокой стабильностью, и после прекращения действия стрессового фактора структура генома постепенно нормализуется. Вполне вероятно, что именно такие события и являются основой нестабильно-наследственной изменчивости. Впрочем, нельзя исключать и другие механизмы, например, некие направленные эпигенетические изменения, возникающие под действием стрессового фактора и затем постепенно затухающие в ряду поколений.

**Асексуальная стабильно-наследственная изменчивость.** Для этой формы изменчивости характерны различия, достаточно стабильные в ряду митотических поколений, но не способные наследоваться половым путем. Подобного рода изменчивость может быть обусловлена двумя совершенно разными причинами. Так, соматические мутации у высших животных половому

потомству не передаются, поскольку затрагивают сому, а не зародышевый путь, и тем самым физически не могут оказаться в гаметах. В данном случае важна не природа изучаемых изменений, а специфика клеток, в которых они возникают. Сходное явление описано у инфузорий. Несмотря на свою одноклеточную организацию, эти протисты имеют и сому, и зародышевый путь (макронуклеус и микронуклеус, соответственно). Изменения, возникающие в генетическом материале макронуклеуса, способны стабильно сохраняться в митотических поколениях, но не могут наследоваться при половом процессе (макронуклеус подвергается в мейозе полному разрушению; см. Betermier, 2004).

Совершенно иная причина лежит в основе асексуальной стабильно-наследственной изменчивости, наблюдаемой при стойких длительных модификациях или среди растений-регенерантов. Вероятнее всего, это некие эпигенетические изменения, стабильные в митозе, но полностью утрачиваемые в мейозе (Dix, 1977; Kaeppler et al., 2000; Miguel, Marum, 2011; Paszkowski, Grossniklaus, 2011). Один из возможных механизмов — метилирование гистонов. Такая гипотеза опирается на следующие факты. У многих цветковых растений умеренного пояса продолжительное действие холода на семена, луковицы, клубни, проростки и т. п. способствует более раннему переходу к цветению (Henderson et al., 2003). Этот фенотипический эффект сохраняется у прививок, вегетативных потомков и даже растений-регенерантов, но половому потомству не передается. Судя по результатам исследований на арабидопсисе, главную роль в регуляции ответа на холод играют гены *FRI* и *FLC* (Burn et al., 1993; Henderson et al., 2003). В клетках, подвергнутых длительному воздействию холода, происходит тройное метилирование гистона H3, что ведет к подавлению экспрессии гена *FLC* и в итоге — к ускоренному запуску цветения (Bastow et al., 2004). Триметилированное состояние данного гистона стабильно воспроизводится в ряду митотических поколений благодаря белковому комплексу *PRC2* (Crevillen, Dean, 2010; Kim et al., 2009), но полностью утрачивается и в женских, и в мужских гаметофитах, поскольку в мейозе этот комплекс не функционирует (Choi et al., 2009; Sheldon, 2008). Безусловно, возможны и другие эпигенетические механизмы, приводящие примерно к такой же феноменологии.

**Асексуальная нестабильно-наследственная изменчивость.** Данная форма изменчивости близка к предыдущей, но отличается от нее одним существенным нюансом — сравнительно невысокой стабильностью возникающих изменений. Соответствующие различия наследуются лишь бесполом путем, постепенно угасают и в итоге утрачиваются полностью. Типичный пример — нестойкие длительные модификации, индуцируемые скудным питанием у дафний (Woltereck, 1911). Механизмы подобных явлений пока неизвестны. Предполагают, что это направленные изменения

цитоплазмы (Jollos, 1935), не способные передаваться потомкам через мейоз и медленно угасающие в ряду митотических поколений.

*Необратимая ненаследственная изменчивость.* Для этого явления характерны фенотипические изменения, способные стабильно сохраняться в онтогенезе, но не наследуемые ни половым, ни бесполом путем. Яркий пример — разнообразные морфозы (стабильные неадаптивные ненаследуемые изменения). Подобные события могут возникать спонтанно (Чадов и др., 2004), но обычно они индуцированы каким-либо стрессом, например, высокой температурой или антибиотиками (Breugel et al., 1975; Goldschmidt, 1945; Hoenigsberg, 1968; Queitsch et al., 2002). Принято считать, что в условиях жесткого стресса происходит кратковременный сбой в экспрессии генов, принимающих участие в контроле развития организма. Однако он приводит к морфозу только в том случае, когда захвачена определенная стадия онтогенеза, критическая для формирования данного признака. Так, генотипически нормальные личинки дрозофилы, потребляющие пищу с добавкой нитрата серебра, развиваются в имаго с желтым цветом тела, и затем этот признак от пищи уже не зависит (Рапопорт, 1939; Di Stefano, 1943). Но если личинки получают обычную пищу, цвет тела оказывается нормальным, т.е. серым независимо от характера питания имаго. В данном случае чувствительна только личиночная стадия, а именно — первый и начало второго возраста личинки (Hemat, Seminani, 2003).

Некоторые стрессовые факторы действуют направленно, вызывая один и тот же тип морфозов с очень высокой частотой, до 100 % (Di Stefano, 1943). Некоторые приводят к широкому спектру морфозов и имеют при этом сравнительно низкую эффективность (Queitsch et al., 2002). Таким образом, несмотря на общность феноменологии, разные морфозы отличаются своими механизмами.

Понятие «морфоз» обычно используют по отношению к животным. Однако похожие события нетрудно обнаружить и у других объектов, включая микроорганизмы. Например, у некоторых мутантов дрожжей-сахаромицетов осмотический стресс запускает программу спаривания: клетка заметно округляется, прекращает делиться и в итоге останавливается на стадии  $G_0$  (O'Rourke, Herskowitz, 1998). Единственный возможный выход из этого состояния — гибридизация с клеткой противоположного типа спаривания. В результате образуется обычная зигота, дающая начало новым поколениям клеток. Ее потомки как митотические, так и мейотические тоже демонстрируют нормальную способность к делению, что указывает на ненаследственный характер индуцированного стрессом состояния. Подобные события вполне соответствуют морфозам: возникающие изменения стабильны в онтогенезе, имеют неадаптивный характер и не наследуются.

Некоторые виды терминальной дифференцировки (в частности, созревание эритроцитов у млекопитающих

или формирование сосудов у цветковых растений) тоже сопровождаются необратимыми ненаследуемыми изменениями. Таким образом, проявления данной формы изменчивости и механизмы ее реализации весьма разнообразны.

*Обратимая ненаследственная изменчивость.* Различия, обусловленные этой формой изменчивости, не способны передаваться следующим поколениям и, к тому же, легко обратимы в онтогенезе. Чаще всего в основе подобных различий лежат нестабильные изменения экспрессии генов, не затрагивающие структуру генетического материала. Однако встречаются и более сложные ситуации. Например,  $\alpha$ -тип спаривания у дрожжей-сахаромицетов может кратковременно меняться на противоположный в результате успешно репарируемых повреждений ДНК (Степченкова и др., 2009). Точно такие же повреждения, не подвергшиеся репарации, способны приводить к стабильным изменениям генотипа и тем самым — к кардинально иной феноменологии. Таким образом, рассмотренная нами классификация изменчивости отражает лишь сугубо внешние аспекты явления и не связана ни с исходными молекулярными событиями, ни с факторами, непосредственно лежащими в основе различий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кризис традиционных представлений об изменчивости обусловлен изначально неверной идеей о том, что наследуемость различий, их молекулярные механизмы и факторы, лежащие в основе этих различий, должны очень тесно коррелировать между собой. На самом же деле, жесткой корреляции нет. Соответственно, каждый из перечисленных аспектов изменчивости необходимо рассматривать строго по отдельности, и для каждого из них нужна своя классификация.

В настоящей статье мы провели подробный анализ лишь одного из используемых в генетике аспектов изменчивости, а именно — наследуемости фенотипических различий. Мы показали, что этот аспект неоднороден. Он охватывает как минимум три автономных параметра: способность изменений передаваться половому потомству, способность изменений передаваться бесполому потомству, а также степень стабильности возникающих изменений. Таким образом, более чем столетняя традиция подразделять изменчивость на наследственную и ненаследственную нуждается сегодня в существенной детализации (табл. 3).

Наложение разных классификаций друг на друга широко применяют при описании генетических явлений. Ярким примером могут служить различные мутации. Как известно, существует множество классификаций мутаций: по молекулярной природе, по проявлению в гетерозиготе, по сцеплению с полом, по производимому эффекту и т.д. (Жимулев, 2002; Инге-Вечтомов, 2010 б; Лобашов,

1964; Ayala, Kiger, 1984). И все они практически полностью независимы друг от друга. Поэтому, давая описание конкретной мутации, генетик комбинирует несколько разных классификаций. В частности, в гене *quaking* у мышей нуклеотидная замена *qk<sup>ht4</sup>* является точковой рецессивной аутосомной летальной мутацией (Chen, Richard, 1998). Сходным образом нужно описывать и изменчивость. Например, у дрожжей-сахаромицетов элиминация [PSI]-фактора под действием гуанидин гидрохлорида (Инге-Вечтомов и др., 1988) является результатом стабильно-наследственной модификационной изменчивости посредством изменения конформации белков. А созревание эритроцитов у млекопитающих — результат необратимой ненаследственной онтогенетической изменчивости посредством эвакуации ядра.

Безусловно, было бы ошибкой утверждать, что разные классификации изменчивости абсолютно независимы. Между некоторыми из них существуют определенные корреляции. В частности, генотипическая изменчивость достаточно тесно коррелирует со стабильно-наследственной, а модификационная — с обратимой ненаследственной. Однако все эти корреляции не абсолютны, что свидетельствует об автономности разных классификаций (автономность не означает полной независимости). Именно в таком подходе к описанию изменчивости заключается фундамент новой парадигмы, позволяющей уйти от недостатков традиционной концепции.

### Благодарности

Работа поддержана грантами ФЦП (ГК 02.740.11.0698), грантом Президента РФ по поддержке ведущих научных школ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ауэрбах Ш., 1978. Проблемы мутагенеза. М.: Мир. 464 с.
2. Вавилов Н.И., 1935. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. Л.-М.: ОГИЗ, СЕЛЬХОГИЗ. 56 с.
3. Женермон Ж., 1970. Проблема длительных модификаций у простейших // Журн. общ. биол. Т. 31. С. 661–671.
4. Жимулев И. Ф., 2002. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск: Изд-во НГУ. 459 с.
5. Зеликман А. Л., 1966. Незаслуженно забытые идеи Ч. Дарвина в области изменчивости организмов // Генетика. № 3. С. 142–153.
6. Инге-Вечтомов С. Г., 1989. Генетика с основами селекции. М.: Высшая школа. 592 с.
7. Инге-Вечтомов С. Г., 2007. Механизмы модификационной изменчивости // Эколог. генетика. Т. 5. Вып. 1. С. 21–24.
8. Инге-Вечтомов С. Г., 2010 а. Что мы знаем об изменчивости? // Эколог. генетика. Т. 8. Вып. 4. С. 4–9.
9. Инге-Вечтомов С. Г., 2010 б. Генетика с основами селекции. 2-е издание. СПб.: Издательство Н.-Л. 720 с.
10. 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.
11. Мамаев С. А., 1972. Формы внутривидовой изменчивости древесных растений. М.: Наука. 283 с.
12. Махмудова К. Х., Богданова Е. Д., Кирикович С. С., Левитес Е. В., 2012. Оценка стабильности признаков, индуцированных тритоном X-100 у мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) // Вавиловский журнал генетики и селекции. Т. 16. № 1. С. 193–201.
13. Миронова Л. Н., 2010. Белковая наследственность и регуляция экспрессии генов у дрожжей // Экологическая генетика. Т. 8. Вып. 4. С. 10–16.
14. Парамонова Н. П., 1979. О классификации явлений внутривидовой изменчивости // Палеонтологический журнал. № 3. С. 12–20.
15. Полянский Ю. И., Орлова А. Ф., 1948. Об адаптивных изменениях и длительных модификациях у инфузорий *Paramecium caudatum*, вызванных действием высоких и низких температур // ДАН. Т. 59. С. 1025–1028.
16. Рапопорт И. А., 1939. Специфические морфозы у *Drosophila melanogaster*, вызванные химическими соединениями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. № 7. С. 415–417.
17. Ратнер В. А., Васильева Л. А., 2000. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов стрессовыми воздействиями // Соросовский образовательный журнал. Т. 6, № 6. С. 14–20.
18. 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.
19. Степченкова Е. И., Коченова О. В., Инге-Вечтомов С. Г., 2009. «Незаконная» гибридизация и «незаконная» цитодукция у гетероталлических дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* как система для анализа генетической активности экзогенных и эндогенных факторов в «альфа-тесте» // Вест. СПбГУ. Серия 3. Биология. Вып. 4. С. 129–139.
20. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У., 2002. Биология. Т. 3. М.: Мир, 451 с.
21. Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В., 1977. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука. 302 с.
22. Филиппенко Ю. А., 1926. Изменчивость и методы ее изучения, 2-е изд. Л. 272 с.
23. 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.



24. Чадов Б. Ф., Чадова Е. В., Копыл С. А. и др., 2004. Гены, управляющие онтогенезом: морфозы, фенкопии, диморфы и другие видимые проявления мутантных генов // Генетика. Т. 40. С. 353–365.
25. Чураев Р. Н., 2010. Эпигены — наследственные единицы надгенного уровня // Эколог. генетика. Т. 8. Вып. 4. С. 17–24.
26. Шмальгаузен И. И. 1968. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). М.: Наука. 451 с.
27. Ayala F. J., Kiger J. A., 1984. Modern Genetics, 2nd edition. Benjamin / Cummings: Menlo Park, California. xviii + 1012 pp.
28. Bassi P., 1991. Repetitive non-coding DNA: A possible link between environment and gene expression in plants? // Biologisches Zentralblatt. Vol. 110. P. 1–13.
29. Bastow, R. Mylne J. S., Lister C., et al., 2004. Vernalization requires epigenetic silencing of FLC by histone methylation // Nature. Vol. 427. P. 164–167.
30. Betermier M., 2004. Large-scale genome remodeling by the developmentally programmed elimination of germ line sequences in the ciliate *Paramecium* // Research in Microbiology. Vol. 155. P. 399–408.
31. Bird A., 2007. Perception of epigenetics // Nature. Vol. 447. P. 396–398.
32. Bozorgipour R., Snape J. W., 1997. An assessment of somaclonal variation as a breeding tool for generating herbicide tolerant genotypes in wheat (*Triticum aestivum* L.) // Euphytica. Vol. 94. P. 335–340.
33. Breugel F. M. A., Vermet-Rozeboom E., Gloor H., 1975. Phenocopies in *Drosophila hydei* induced by actinomycin D and fluorouracil with special reference to Notch mutants // Dev. Genes Evol. Vol. 178. P. 309–320.
34. Burn J. E., Smyth D. R., Peacock W. J., Dennis E. S. 1993. Genes conferring late flowering in *Arabidopsis thaliana* // Genetica. Vol. 90. P. 145–157.
35. Chen T., Richard S., 1998. Structure-function analysis of Qk1: a lethal point mutation in mouse quaking prevents homodimerization // Mol. Cell. Biol. Vol. 18. P. 4863–4871.
36. Chernoff Y. (Ed.), 2007. Protein-Based Inheritance. Austin, New York: Landes Bioscience and Kluwer Academic. P. 154 p.
37. Choi J., Hyun Y., Kang M. J., et al. 2009. Resetting and regulation of *FLOWERING LOCUS C* expression during *Arabidopsis* reproductive development // Plant J. Vol. 57. P. 918–931.
38. Crevillen P., Dean C., 2011. Regulation of the floral repressor gene *FLC*: the complexity of transcription in a chromatin context // Curr Opin Plant Biol. Vol. 14. P. 38–44.
39. Cullis C. A., 1973. DNA differences between flax genotrophs // Nature. Vol. 243. P. 515–516.
40. Cullis C. A., 2005. Mechanisms and control of rapid genomic changes in flax // Ann. Bot. (Lond.) Vol. 95. P. 201–206.
41. Darwin C. R., 1859. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. London: John Murray. 510 p.
42. DeBolt S., 2010. Copy number variation shapes genome diversity in *Arabidopsis* over immediate family generational scales // Genome Biol. Evol. Vol. 2. P. 441–453.
43. Di Stefano H. S., 1943. Effects of silver nitrate on the pigmentation of *Drosophila* // The American Naturalist. Vol. 77. P. 94–96.
44. Dix P. J., 1977. Chilling resistance is not transmitted sexually in plants regenerated from *Nicotiana sylvestris* cell lines // Zeitschrift für Pflanzenphysiologie. Vol. 84. Issue 3. P. 223–226.
45. Dobzhansky T., 1950. Heredity, Environment, and Evolution // Science. Vol. 111. P. 161–166.
46. Durrant A., 1962. The environmental induction of heritable changes in *Linum* // Heredity. Vol. 17. P. 27–61.
47. Durrant A., 1971. Induction and growth of flax genotrophe // Heredity. Vol. 27. P. 277–284.
48. Evans D. A., 1989. Somaclonal variation — genetic basis and breeding applications // Trends Genet. Vol. 5. N 2. P. 46–50.
49. Evans C. M., Durrant D. A., Rees H., 1966. Associated nuclear changes in the induction of flax genotrophs // Nature. Vol. 212. P. 697–699.
50. Fogel S., Welch J. W., 1982. Tandem gene amplification mediates copper resistance in yeast // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 79. P. 5342–5346.
51. Franceschi T., 1964. Nuovi studi sull'effetto dell'autogamia in linee durevolmente modificate di *Paramecium aurelia*, syngen 1 // Bol. di zoologia. Vol. 31. N 1. P. 1–14.
52. Goldschmidt R. B., 1945. Additional data on phenocopies and genic action // J. Exp. Zool. Vol. 100. P. 193–201.
53. Grandbastien M. A., 1998. Activation of plant retrotransposons under stress conditions // Trends in Plant Science. Vol. 3. P. 181–187.
54. Hammerschlag F. A., 1992. Somaclonal variation // Biotechnology of Perennial Fruit Crops / F. A. Hammerschlag and R. E. Litz, Eds. Wellingford: C. A. B. Inter. P. 35–55.
55. Hastings P. J., Bull H. J., Klump J. R., Rosenberg S. M., 2000. Adaptive amplification: An inducible chromosomal instability mechanism // Cell. Vol. 103. P. 723–731.
56. Hastings P. J., Lupski J. R., Rosenberg S. M., Grzegorz I., 2009. Mechanisms of change in gene copy number // Nat. Rev. Genet. Vol. 10. P. 551–564.
57. Hemat M., Seminani A., 2003. Determination of the phenocritical period for silver nitrate in producing the yellow body phenocopy in *Drosophila melanogaster* // Iranian J of Science and Technology. Transaction A — Science. Vol. 27. A1.
58. 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.

59. Hoenigsberg H.F., 1968. Temperature induction of phenodeviants in *Drosophila melanogaster* mutants // J. Genet. Vol. 60. P. 1–9.
60. Hoffman F.W., 1927. Some attempts to modify the germ plasm of *Phaseolus vulgaris* // Genetics. Vol. 12. P. 284–294.
61. Johnston J.S., Jensen A., Czeschin D.G., Price H.J., 1996. Environmentally induced nuclear 2C DNA content instability in *Helianthus annuus* (Asteraceae) // American Journal of Botany. Vol. 83. P. 1113–1120.
62. Jollos V., 1921. Experimentelle Protistenstudien // Arch. für Protistenk. Bd. 43. N 2. S. 1–222.
63. Jollos V., 1934. Inherited changes produced by heat treatment in *Drosophila melanogaster* // Genetica. Vol. 16. P. 476–494.
64. Jollos V., 1935. Studien zum Evolutionsproblem II. Dauermodifikation, “plasmatische Vererbung” und ihre Bedeutung für die Entstehung der Arten // Biolog. Zentralblatt. Bd. 55, H. 7/8, S. 390–436.
65. Kaeppler S.M., Kaeppler H.F., Rhee Y., 2000. Epigenetic aspects of somaclonal variation in plants // Plant Mol. Biol. Vol. 43. P. 179–188.
66. Kim D.H., Doyle M.R., Sung S., Amasino R.M., 2009. Vernalization: winter and the timing of flowering in plants // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. Vol. 25. P. 277–299.
67. Kunze R., Saedler H., Lonnig W.-E., 1997. Plant transposable elements // Adv. Bot. Res. Vol. 27. P. 331–470.
68. Langlet O., 1971. Revising some terms of intra-specific differentiation // Hereditas. Vol. 68. N 2. P. 277–280.
69. Larkin P.J., Scowcroft W.R., 1981. Somaclonal variation — a novel source of variability from cell cultures for plant improvement // Theor. Appl. Genet. Vol. 60. P. 197–214.
70. Mayr E., 1942. Systematics and the Origin of Species from the Viewpoint of a Zoologist. New York: Columbia University Press. 334 p.
71. 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.
72. Nanney D.L., 1958. Epigenetic control systems // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Vol. 44. P. 712–717.
73. Natali L., Giordani T., Cionini G., et al. 1995. Heterochromatin and repetitive DNA frequency variation in regenerated plants of *Helianthus annuus* L. // Theoretical and Applied Genetics. Vol. 91. P. 395–400.
74. O'Rourke S.M. and Herskowitz I., 1998. The Hog1 MAPK prevents cross talk between the HOG and pheromone response MAPK pathways in *Saccharomyces cerevisiae* // Genes Dev. Vol. 12. P. 2874–2886.
75. Paszkowski J., Grossniklaus U., 2011. Selected aspects of transgenerational epigenetic inheritance and resetting in plants // Current Opinion in Plant Biology. Vol. 14. P. 1–9.
76. Queitsch C., Sangster T.A., Lindquist S., 2002. Hsp90 as a capacitor of phenotypic variation // Nature. Vol. 417. N 6889. P. 618–624.
77. Richards E.J., 2006. Inherited epigenetic variation — revisiting soft inheritance // Nature Reviews. Genetics. Vol. 7. P. 395–401.
78. Sheldon C.C., Hills M. et al., 2008. Resetting of *FLOWERING LOCUS C* expression after epigenetic repression by vernalization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 105. P. 2214–2219.
79. Tani A., Inoue C., Tanaka Y. et al., 2008. The crucial role of mitochondrial regulation in adaptive aluminium resistance in *Rhodotorula glutinis* // Microbiology. Vol. 154. P. 3437–3446.
80. Waddington C.H., 1942. The epigenotype // Endeavour. Vol. 1. P. 18–20.
81. Walbot V., 2000. Saturation mutagenesis using maize transposons // Cur. Opin. Plant Biol. Vol. 3. P. 103–107.
82. Wersuhn G., Nhi H.H., Tellhelm E., Reinke G., 1988. Aluminium-tolerant regenerants from potato cell cultures // Potato Research. Vol. 31. P. 305–310.
83. Woltereck R., 1911. Beitrag zur Analyse der Vererbung erworbener Eigenschaften: Transmutation und Praeinduction bei *Daphnia* // Verh. D. Zool. Ges. S. 141–172.

#### CRISIS OF THE TRADITIONAL VARIABILITY CONCEPT: ON THE WAY TO A NEW PARADIGM

Tikhodeyev O.N.

✳ **SUMMARY:** The traditional concept of variability meets a lot of contradictions. These contradictions could be successfully overcome, when such variability aspects as a molecular nature of varieties, their heritability, and the factors directly determining organism phenotype, are clearly distinguished. The partition between hereditary and non-hereditary variability also needs correction since multiple intermediate phenomena are known. A more detailed classification is suggested, which reflects three autonomous aspects of heritability. This approach could be used as a basis for a new paradigm in the notion of variability.

✳ **KEY WORDS:** variability classification; new paradigm; dauermodifikationen; genotrophs; terminal differentiation; somatic mutations; morphoses.

✳ Информация об авторе

Тиходеев Олег Николаевич — Кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. E-mail: tikhodeyev@mail.ru

Tikhodeyev Oleg Nikolaevich — Department of Genetics and Biotechnology, St-Petersburg State University, St-Petersburg, University emb., 7/9. E-mail: tikhodeyev@mail.ru