

Теория эволюционной роли наследуемых опухолей (*carcino-evo-devo*), её нетривиальные предсказания, взаимоотношения с другими биологическими теориями и медициной.

Козлов А.П.

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Биомедицинский центр и Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

contact@biomed.spb.ru

Резюме

Основная гипотеза теории *carcino-evo-devo* заключается в том, что эволюционная роль наследуемых опухолей состоит в предоставлении эволюционирующим организмам дополнительных клеточных масс для экспрессии эволюционно новых генов, возникающих в ДНК зародышевых клеток, и эволюционно новых сочетаний генов, что приводит к возникновению эволюционно новых типов клеток, тканей и органов [Козлов, 1976, 1983, 1987, 1988, 2008; Kozlov, 1979, 1996, 2010, 2014].

Основная гипотеза стала принимать очертания теории после выхода в свет нашей монографии *Evolution by Tumor Neofunctionalization* [Kozlov, 2014]. В монографии, кроме обсуждения предпосылок и формулировки основной гипотезы, были суммированы экспериментальные данные, полученные в лаборатории автора, подтверждающие нетривиальные предсказания теории. Монография была издана также на русском [Козлов, 2016] и китайском [Kozlov, 2019] языках.

В работе, опубликованной в журнале *Acta Naturae* в 2019 году, были проанализированы взаимоотношения новой теории с уже существующими биологическими теориями, и предпринята попытка объяснения целого ряда необъяснённых биологических явлений. Дальнейшее развитие теории получила в работах [Kozlov, 2022 a,b,d,e].

Несколько нетривиальных предсказаний теории *carcino-evo-devo* были подтверждены в нашей лаборатории (обзор в [Kozlov, 2022e]).

В 1987 году, когда было известно всего несколько онкогенов, нами была предсказана необходимость соответствия между числом онкогенов и числом типов дифференцированных клеток, которых тогда было описано около двухсот [Козлов, 1987; Kozlov, 1996]. Действительно, к настоящему времени у человека описано более двухсот онкогенов (от 246 до 380), что примерно соответствует числу морфологически описанных у человека типов клеток (от 240 до 411). Число онкогенов у других многоклеточных организмов также соответствует числу клеточных типов [Makashov et al., 2019]. С помощью компьютерной геномики нами было подтверждено предсказание о параллельной эволюции отдельных классов генов, связанных с опухолегенезом и дифференцировкой – онкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста, и дифференцировочных генов [Makashov et al., 2019].

Предсказание об экспрессии в опухолях эволюционно новых генов было подтверждено во многих наших публикациях. Нами был описан новый класс генов – эволюционно новые гены, экспрессирующиеся преимущественно в опухолях (*TSEEN* genes – tumor specifically expressed, evolutionarily novel genes). Нами описаны как единичные *TSEEN* гены (*PBOV1*, *ELFN1-AS1*), так и целые классы *TSEEN* генов – гены опухолевотестикулярных антигенов (CT genes), эволюционно новые гены некодирующих РНК и эволюционно молодые эндогенные ретровирусы человека [Евтушенко и соавт., 1989; Baranova et al., 2001; Krukovskaya et al., 2005; Kozlov et al., 2006; Palena et al., 2007; Galachyants and Kozlov, 2009; Polev et al., 2009; Krukovskaya et al., 2008; Krukovskaya et al., 2010; Polev et al., 2011; Samusik et al., 2011; Dobrynin et al., 2013; Samusik et al., 2013; Polev et al., 2014; Matyunina et al., 2015; Kozlov, 2016; Krukovskaya et al., 2016; Makashov et al., 2019; Matyunina et al., 2019; Karnaukhova et al., 2022; Козлов и соавт., 2021; Kozlov, 2022c; Kozlov, 2022, in press].

Важной особенностью *TSEEN* генов является их экспрессия в широком круге опухолей.

Мы предлагаем рассматривать *TSEEN* гены как суперкласс эволюционно новых и эволюционирующих генов с опухолеспецифической экспрессией, включающий несколько классов и семейств *TSEEN* генов различных систематических групп организмов.

С использованием модели трансгенных индуцибельных опухолей рыб нами было показано приобретение прогрессивных функций, не встречающихся у рыб, человеческими ортологами *TSEEN* генов рыб [Matyunina et al., 2019]. Эти данные являются прямым подтверждением теории *carcino-evo-devo*.

Возможность участия опухолей в образовании эволюционно новых органов была подтверждена на модели «шапочек» золотых рыбок. Нами было гистологически доказано, что «шапочки» являются доброкачественными опухолями. Это первый описанный в мировой литературе пример искусственного отбора опухолей на новую функцию в организме [Козлов и соавт., 2012].

В 2022 году вышла серия из двух наших статей, в которых мы рассмотрели ещё одно нетривиальное предсказание нашей теории: эволюционно новые органы, если они действительно происходили из наследуемых опухолей или опухолеподобных структур, должны рекапитулировать некоторые признаки опухолей в своём развитии [Kozlov, 2022 a,b]. В первой из статей были рассмотрены многочисленные свидетельства, что такие эволюционно молодые органы, как плацента, молочная железа, простата и человеческий мозг действительно имеют много признаков опухолей, включая инвазивность на определённых стадиях развития и более высокую заболеваемость раком. Мы предложили называть эволюционно молодые органы, имеющие много признаков опухолей, опухолеподобными органами [Kozlov 2022a].

В следующей работе из этой серии были рассмотрены опухолевые признаки жировых тканей млекопитающих, в совокупности составляющих, согласно современным воззрениям, эволюционно новый жировой орган млекопитающих. Оказалось, что для жирового органа млекопитающих характерно большинство т.н. «основных признаков опухолей» (“hallmarks of cancer”), включая способность к безграничной экспансии и способность инфильтрировать нормальные органы и разрушать их. Таким образом, согласно полученным нами данным, ожирение представляет собой опухолеподобный процесс [Kozlov, 2022b]. В этой статье нами была описана генная сеть, участвующая в развитии жирового органа млекопитающих, и состоящая из ортологов *TSEEN* генов рыб, описанных нами в статье [Matyunina et al., 2019]. Особенностью генов, участвующих в этой сети, является то, что каждый из них является, в зависимости от контекста, онкогеном или геном - супрессором опухолевого роста. Данные об антагонистическом дуализме новой генной сети были доложены в текущем году на нескольких международных конференциях, включая AACR22 [Kozlov, 2022c].

Данные, опубликованные в этой серии работ, позволяют предположить, что при происхождении морфологических новшеств у млекопитающих опухолевые или опухолеподобные процессы могли играть особенно важную роль. Таким образом, учение об опухолеподобных органах является дальнейшим развитием теории *carcino-evo-devo*.

В нашей следующей статье, основываясь на теории пространства возможностей Карла Поппера и представлениях о компьютерных процессах, протекающих в природе, мы предлагаем концепцию биологического пространства возможностей, в котором эволюция сложности осуществляется с помощью биоконьютерных процессов с участием опухолей в качестве поисковых систем [Kozlov, 2022d].

Итак, новая биологическая теория *carcino-evo-devo* объединяет в едином рассмотрении три основных вида биологического развития: эволюционное, индивидуальное и неопластическое развитие, и поэтому имеет потенциал объединения существующих биологических теорий. Теория *carcino-evo-devo* уже сегодня состоит из нескольких разделов, описывающих различные аспекты коэволюции нормального и неопластического развития.

Она обладает предсказательной силой и объясняет целый ряд необъяснённых биологических явлений.

В докладе будут также рассмотрены возможности создания новых технологий на основе теории *carcino-evo-devo* и *TSEEN* генов, а также значение новой теории для медицины.