

УДК 616-006-056

ТЕОРИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ РОЛИ НАСЛЕДУЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ (CARCINO-EVO-DEVO): ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ. ЧАСТЬ 2. СТАНОВЛЕНИЕ ТЕОРИИ В КНИГЕ “EVOLUTION BY TUMOR NEOFUNCTIONALIZATION”

© 2024 г. А. П. Козлов^{1, 2, 3, *}

¹ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

² Биомедицинский центр, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: contact@biomed.spb.ru

Поступила в редакцию 06.06.2024 г.

После доработки 06.06.2024 г.

Принята к публикации 09.06.2024 г.

В этой части статьи рассматривается становление теории эволюционной роли наследуемых опухолей в книге “Evolution by Tumor Neofunctionalization”. В 2014 г. вышла в свет наша монография “Evolution by Tumor Neofunctionalization”. В монографии обобщены результаты более чем тридцатилетней работы. Она состоит из двенадцати глав и содержит более тысячи ссылок — на порядок больше, чем содержали предыдущие теоретические статьи. Появились новые разделы, которых не было в предыдущих теоретических статьях. Структура книги в основном соответствует современной структуре теории *carcino-evo-devo*. Таким образом, в монографии концепция возможной эволюционной роли опухолей приобретает структуру теории. Книга издана также на русском и китайском языках.

Ключевые слова: наследуемые опухоли, *evo-devo*, эволюция путем неофункционализации опухолей

DOI: 10.31857/S0042132424040011, EDN: PQVKEN

ВВЕДЕНИЕ

После формулировки основной гипотезы в 1979 г. ее развитие осуществлялось в рамках широкой и целостной концепции возможной эволюционной роли наследуемых опухолей, объединявшей несколько направлений исследования. Результаты этого развития обобщены в монографии “Evolution by Tumor Neofunctionalization” (Kozlov, 2014).

В монографии обобщены результаты более чем тридцатилетней работы. Она содержит двенадцать глав и более тысячи ссылок — на порядок больше, чем содержали предыдущие теоретические статьи. Появились новые разделы, которых не было в предыдущих теоретических статьях. В монографии концепция возможной эволюционной роли опухолей приобрела структуру теории.

Сформировавшаяся структура книги в значительной мере определила современную структуру теории *carcino-evo-devo*.

Книга издана также на русском (Козлов, 2016) и китайском (Kozlov, 2019a) языках.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ МОНОГРАФИИ “EVOLUTION BY TUMOR NEOFUNCTIONALIZATION” (KOZLOV, 2014)

Монография “Evolution by Tumor Neofunctionalization” (Kozlov, 2014) содержит двенадцать глав, обзор книги и заключение.

В главе 1 рассматривается современный подход, синтезирующий идеи эволюционной биологии и наук о здоровье, который дал начало новым направлениям науки — Дарвиновской медицине, эволюционной эпидемиологии и эволюционной онкологии. Важный вывод этой главы: наша теория не находится в силу своей оригинальности в некоторой изоляции, а является частью тенденции развития эволюционной медицины, которая начала реализовываться в конце XX в.

В главе 2 анализируются отношения эволюции и патологии. Приводятся примеры патогенов и патологий, которые могли иметь адаптивную и/или эволюционную значимость.

На примере мутационного процесса формулируется парадокс “эволюция против патологии”, который в дальнейшем будет использован для понимания парадокса эволюционной роли опухолей.

В главе 3 представлены данные о широкой распространенности опухолей среди многоклеточных организмов. В разделе 3.1 обсуждаются особенности опухолей беспозвоночных и рыб, псевдонеоплазмы, пограничные опухолеподобные процессы и истинные злокачественные неоплазмы у беспозвоночных и холоднокровных позвоночных. Делается вывод, что “неоплазия может быть свойством, присущим всем или почти всем многоклеточным”. В разделе 3.2 обсуждаются данные о древнем происхождении и консерватизме клеточных онкогенов и генов — супрессоров опухолевого роста, поддерживающие представление о том, что наличие опухолей характерно для всех многоклеточных организмов. В разделе 3.3 делается вывод, что широкая распространенность опухолей позволяет предполагать их эволюционную значимость.

Глава 4 посвящена свойствам опухолей, которые могли быть использованы в эволюции. К ним отнесены: экспрессия в опухолях большого числа необычных генов; способность опухолевых клеток к дифференцировке с потерей злокачественности; избыточность опухолевых клеточных масс, не являющихся функционально необходимыми организму; структура опухолей как атипических органов или тканей; морфогенетический потенциал опухолей.

В главе 5 нами впервые рассматривается ко-эволюция опухолевых процессов и процессов нормального развития — тема, которая является важнейшей составляющей теории *carcino-evo-devo*. Поэтому рассмотрим главу 5 более подробно.

В этой главе шесть разделов.

В разделе 5.1 рассматриваются история вопроса, классическая теория эмбриональных остатков Конгейма и ее варианты; современная теория раковых стволовых клеток; конвергенция опухолевых сигнальных путей и сигнальных путей, связанных с нормальным развитием. Делается вывод о фундаментальной связи опухолей и эмбрионального развития и возможном участии опухолей в эволюции онтогенеза.

В разделе 5.2 анализируются концепции опухолей как болезней дифференцировки. Итогом этого анализа является вывод о динамическом характере взаимосвязи между опухолями и дифференцировкой. Роль функциональной обратной связи оказывается определяющей в дифференцировке опухолей, если этот процесс

происходит, и это могло использоваться в эволюционном происхождении новых клеточных типов, тканей и органов.

Раздел 5.3 посвящен эпителиально-мезенхимальной транзиции (ЭМТ) при нормальном и неопластическом развитии. Собранные вместе представления о раковых стволовых клетках, о раке как болезни дифференцировки, о конвергенции онкогенных и эмбриональных сигнальных путей и об ЭМТ указывают на фундаментальный характер связи между неопластическим и эмбриональным развитием. Эта связь существовала на протяжении всей эволюции многоклеточных и могла играть роль в эволюции онтогенеза.

В разделе 5.4 обсуждаются взаимоотношения между филогенезом и онтогенезом, теория *evo-devo* и примеры возможного участия опухолей в эволюции развития. Метаморфоз морского ежа с участием резервных клеток, имеющих признаки опухолей, в формировании взрослого организма рассматривается как пример девиации по А.Н. Северцову. В настоящее время автор склоняется к интерпретации этого примера как ароморфоза, поскольку имеет место полная перестройка регуляторных сетей.

Относительно поздняя инициация опухолей у взрослых организмов может быть связана с изменениями в онтогенезе путем добавления конечных стадий развития, т. е. с анаболией.

В разделе 5.4 делается следующий вывод: если опухоли действительно участвуют в анаболии, мы можем искать рекапитуляцию некоторых свойств опухолей в эволюционно молодых органах. Таким образом, впервые выдвинута гипотеза о существовании эволюционно новых опухолеподобных органов.

В разделе 5.5 в качестве примера опухолеподобного органа представлен человеческий мозг, у которого имеются многие опухолевые черты. К ним относятся: непропорциональное увеличение в размерах; производство избыточного числа нейронов; опухолеподобная форма некоторых частей мозга; пролонгирование высокой пренатальной скорости роста до периода раннего детства; миграция промежуточных клеток-предшественников; анеуплоидия нейробластов и нейронов. Мобильные генетические элементы L1 перемещаются в развивающихся клетках мозга подобно тому, как они ведут себя в раковых клетках. Для мозга характерен наиболее высокий уровень экспрессии генов. В мозге экспрессируются гены раково-тестикулярных антигенов — СТВ (cancer/testis/brain)-гены.

Увеличение размеров мозга в ходе эволюции млекопитающих и приматов связано с действи-

ем многих онкогенов и генов — супрессоров опухолевого роста. Так, делеция у человека тканеспецифического энхансера субвентрикулярной зоны переднего мозга, находящегося вблизи опухолевого супрессорного гена *GADD45G*, коррелирует с увеличением специфических отделов мозга.

Таким образом, человеческий мозг, недавно эволюционировавший орган, обладает многими свойствами опухолей.

В разделе 5.6 собрано значительное число данных об опухолевых свойствах плаценты, которая также является относительно новым органом у млекопитающих. Плацента имеет свойства локальной инвазии и метастазирования; при трансплантации растет как злокачественная опухоль; характеризуется аэробным гликолизмом; ДНК плаценты гипометилирована; некоторые раково-тестикулярные антигены экспрессируются в плаценте; плацентарный трофобласт способен создавать большие плоидности.

Опухолевые маркеры включают плацентарные белки. Клетки на инвазивном фронте плаценты претерпевают ЭМТ. Плацента продуцирует ангиогенные факторы.

Таким образом, предсказание об опухолевых свойствах эволюционно молодых органов находит подтверждение на примерах мозга человека и плаценты млекопитающих.

В главе 6 обсуждается вопрос о том, какие опухоли могли играть роль в эволюции. В первую очередь, это наследуемые опухоли. Рассматривается двухударная гипотеза Альфреда Кнадсена, в которой сформулировано представление об опухолевых генах-супрессорах, — одно из первых умозаключений такого рода. Проанализированы мутации гена предрасположенности к раку молочной железы *BRCA1*, а также гены *APC*, *PTEN*, *LKB1* и гены репарации, мутации в которых приводят к различным типам опухолей. При этом некоторые опухоли являются доброкачественными, что представляет особый интерес для нашей теории. Обсуждается генетическая предрасположенность к опухолям у рыб и в инбредных линиях лабораторных животных. Делается вывод о возможности участия популяций животных-опухоленосителей в эволюции.

Далее разбираются эмбриональные и детские опухоли, особенности которых могут использоваться в эволюции онтогенеза, в частности путем добавления конечных стадий развития (анаболии); доброкачественные опухоли, карциномы *in situ* и так называемые псевдоболести — опухоли, выявляемые при скрининге; опухоли на ранних и промежуточных стадиях прогрессии; опу-

холи, подвергающиеся спонтанной регрессии; опухоли с устойчивой массой. Все эти типы опухолей могли предоставлять дополнительный клеточный материал для эволюции многоклеточных организмов.

В этой главе также обсуждаются механизмы, способные поддерживать избыточную опухолевую клеточную массу в состоянии равновесия до тех пор, пока она, согласно основной гипотезе, не дифференцируется и не приобретет функцию в организме.

В главе 7 представлены примеры опухолей, которые уже сыграли определенную роль в эволюции. К ним автор отнес азотфиксирующие клубеньки бобовых растений; меланоматозные клетки и макромеланомы меченосцев *Xiphophorus*; так называемые шапочки у золотых рыбок; злокачественный папилломатоз и симбиотические ворсинки в желудке полевок. Во всех этих примерах возникновение новых органов или типов клеток из опухолей связано с приобретением новых функций.

Особенно подробно разбирается плацента млекопитающих как эволюционно молодой орган. Обсуждается происхождение плаценты в результате ретровирусной инфекции у предков млекопитающих. Приводится большое число опухолевых признаков плаценты, в том числе способность к инвазии и метастазированию. Возникает вопрос: чем плацента отличается от опухоли? Ответом на этот вопрос является мощная негативная регуляция пролиферации, миграции и инвазии клеток плаценты со стороны децидуальной оболочки матки, в которой участвует трансформирующий фактор роста TGF- β . Таким образом, плацента является регулируемой опухолью.

Все приведенные примеры — эволюционно молодые образования. Примечательно, что в трех из обсуждающихся в главе случаях: клубеньков бобовых, макромеланом меченосцев и плаценты — неофункционализация опухолей связана с эволюционно новыми генами.

В заключении главы 7 парадокс “эволюция против патологии”, сформулированный ранее в главе 2 для мутаций, распространяется на опухоли. С одной стороны, опухолевые процессы могут приводить к злокачественным новообразованиям. С другой стороны, опухолевые процессы дают дополнительные клеточные массы с высоким биосинтетическим потенциалом, которые могут быть использованы в прогрессивной эволюции для происхождения новых типов клеток, тканей и органов, если организмы-опухоленосители живут достаточно долго, чтобы оставить потомство.

Поскольку в основной гипотезе эволюционной роли наследуемых опухолей используется

представление об эволюционно новых генах, в главе 8 рассматриваются общие принципы и молекулярные механизмы их происхождения. При этом подразумевается, что эволюционно новые гены происходят в ДНК зародышевых клеток, а не в клетках опухолей, что определяет их передачу потомству.

Эволюционно новые гены могут происходить из предсуществующих генов или *de novo*. Дупликация генов, перестановка экзонов и происхождение *de novo* — наиболее фундаментальные способы происхождения новых генов. Транспозоны и эндогенные ретровирусы также участвуют в происхождении генов и в эволюции генома. На каждый из основных способов происхождения генов приходится по несколько молекулярных механизмов, участвующих в этом процессе. Считается, что дупликация генов, особенно дупликация полных геномов, являлась основным фактором, определившим эволюцию сложности и происхождение эволюционных инноваций. В этой главе также рассматривается происхождение семейств генов и генов некодирующих РНК. В заключение делается вывод: происхождение эволюционно новых генов — частый, широко распространенный и продолжающийся эволюционный процесс.

В главе 9 обсуждается эволюция новых функций и структурной сложности у многоклеточных организмов и связь этих процессов с возникновением эволюционно новых генов. Глава состоит из двух разделов.

Раздел 9.1 рассказывает о приобретении эволюционно новыми генами новых и измененных функций. Различные механизмы образования генов: дупликация генов, перетасовка экзонов и возникновение *de novo* — соотносятся с несколькими отличными путями приобретения новых функций.

Эволюция дуплицированных генов может быть связана с неофункционализацией — возникновением абсолютно новых функций, а также с субфункционализацией, когда каждый из двух генов сохраняет лишь часть своих исходных функций. Термином “субнеофункционализация” обозначают ситуации, когда вслед за субфункционализацией идет процесс неофункционализации.

Очевидно, что перетасовка экзонов приводит к образованию новых комбинаций уже существующих функций. Это сыграло важную роль в эволюции модулярных белков, участвующих в клеточных коммуникациях у многоклеточных организмов. У многоклеточных к новым можно отнести функции, связанные с межклеточным взаимодействием и адгезией. Существуют гены

и белки, участвующие в адгезии клеток и в клеточных взаимодействиях, которые происходят в линии вторичноротых/хордовых и у позвоночных.

Химерные или слитые (*fusion*) гены обретают новые функции вследствие наличия у них значительных структурных различий в сравнении с предковыми генами. В эволюции химерных генов быстрый отход от предковых функций (неофункционализация) может рассматриваться как наиболее значимый феномен.

Гены, возникшие *de novo*, должны иметь некоторые новые, ранее не существовавшие функции. Эти функции предположительно могут быть связаны с развитием или конечной дифференцировкой. Это заключение согласуется с результатами, которые показывают, что более поздние стадии онтогенеза характеризуются экспрессией эволюционно новых генов.

Таким образом, возникновение и эволюция новых генов связаны с возникновением и эволюцией новых молекулярных и организменных функций. Если новые функции выгодны организму, естественный отбор будет поддерживать и усиливать такие новые функции.

Раздел 9.2 дает представление об эволюционно новых генах, о появлении эволюционных инноваций и морфологических новшеств у многоклеточных организмов.

В ходе эволюции число клеточных типов у многоклеточных организмов непрерывно возрастает. Число типов дифференцированных клеток в многоклеточном организме — один из важнейших показателей его сложности. Например, человеческий организм имеет 411 различных типов специализированных клеток. Насчитывается до 479 морфологических признаков, которые могут служить показателями морфологической сложности позвоночных. Первые инновации такого рода произошли у хордовых. Другие прогрессивные признаки приобретены позднее в ходе эволюции челюстноротых позвоночных.

Многие авторы связывают эволюционные новшества и увеличение морфологической сложности у позвоночных с увеличением размеров генома и числа генов за счет их дупликации. Семейства генов, увеличивающиеся вследствие геновой дупликации у позвоночных, кодируют факторы транскрипции, сигнальные молекулы, структурные белки и ферменты. Развитие различных органов и общего строения организмов (*body plan*) сопряжено с возникновением и расширением соответствующих семейств генов. Так, большее число генов *Hox* и их кластеров, увеличение сложности организации кластеров и усиление регуляции были важными

факторами для увеличения сложности и адаптивной эволюции позвоночных.

Многие гены, экспрессирующиеся в нервном валике (neural crest) зародыша, являются инновационными для позвоночных. Эти новые гены возникли либо вследствие дивергенции генов после дупликации, либо путем эволюции *de novo*. Они ассоциированы с появлением новых молекулярных и клеточных функций и с тканями, которые считаются инновациями позвоночных.

Дупликации всего генома (whole genome duplications, WGDs) могут быть связаны с увеличением морфологической сложности. Два цикла геномной дупликации у предшественников позвоночных сопровождалась появлением важных морфологических инноваций, таких как усовершенствованные нервная, эндокринная и кровеносная системы и органы чувств; более сложный мозг; череп, позвоночник, эндоскелет и зубы; у челюстноротых позвоночных — парные конечности, шарнирно-сочлененные челюсти и адаптивная иммунная система. Многие авторы считают, что дупликации всего генома, хотя они и являются достаточно редкими в эволюции, привели к увеличению биологической сложности и появлению эволюционных инноваций.

Корреляция появления филогенетических различий на поздних стадиях онтогенеза с экспрессией эволюционно новых генов и другие данные, обсужденные выше, подтверждают роль новых генов в возникновении эволюционных морфологических инноваций.

Ученые, изучающие возникновение новых генов, обычно не задаются вопросом, где эти гены могут быть экспрессированы. Предполагается, что новые гены вполне могут экспрессироваться в предсуществующих клетках или что в организме автоматически образуются дополнительные клетки в количествах, достаточных для экспрессии новых генов и для их новых функций. Однако существуют отношения конкуренции и несовместимости между генами, что нарушает вышеупомянутый сценарий. Экспрессия новых генов в той же клетке может вызывать энергетические трудности и быть селективно невыгодной.

Трудно представить, что процесс возникновения эволюционно новых генов сопровождался адекватным увеличением числа клеток, и имеются экспериментальные данные против этого. Скорее, некие автономные клеточные пролиферативные процессы (опухоли) были использованы в качестве резервуара для экспрессии новых генов. Возможно, возникновение новых клеточных типов является результатом совпадения относительно независимых процессов на различных структурных уровнях (на уровне

генов, клеток и клеточных масс) и дальнейшего замораживания значимых совпадений посредством отбора. Таким образом, опухоли, подобно процессам дупликации и ретротранспозиции генов, участвующим в эволюции генома, могут поставлять исходный материал для возникновения эволюционных инноваций и новых морфологических структур.

Глава 10 целиком посвящена концепции эволюционной роли наследуемых опухолей. В этой главе четко обособилась основная гипотеза — гипотеза эволюции путем неофункционализации опухолей: она сформулирована в компактном виде в самом начале — в разделе 10.1:

“Tumors are the source of extra cell masses, which may be used in the evolution of multicellular organisms for the expression of evolutionarily new genes, for the origin of new differentiated cell types with novel functions and for building new structures, which constitute evolutionary innovations and morphological novelties.

Hereditary tumors may play an evolutionary role by providing conditions (space and resources) for the expression of genes newly evolving in the DNA of germ cells. As a result of expression of novel genes, tumor cells may acquire new functions and differentiate in new directions, which may lead to the origin of new cell types, tissues and organs. The new cell type is inherited in progeny generations due to genetic and epigenetic mechanisms similar to those for pre-existing cell types” (Kozlov, 2014, p. 109).

Для правильного понимания основной гипотезы существенно отметить, что в книге обсуждается также экспрессия в опухолях эволюционно новых сочетаний генов.

Так, в разделе 9.1 пишется следующее: “Novel combinations of interacting genes may participate in the origin of new functions, which may arise in multidimensional networks of functional interactions, such as the protein-protein interactions” (p. 92).

А в разделе 10.13 отмечено: “...Tumors could be regarded as unstable transitory search organs for innovations and expression of evolutionarily novel genes and new combinations of expressed genes, which are not possible in established organs...” (p. 128).

Таким образом, в книге достигается компромисс между генетической теорией морфологической эволюции (King, Wilson, 1975) и теорией эволюции путем дупликации генов (Ohno, 1970).

Другие аспекты концепции эволюционной роли наследуемых опухолей проанализированы в последующих разделах главы (разделы 10.2–10.13).

Детально рассматриваются следующие вопросы: конкуренция генов и возможная эволюционная роль опухолей (10.2); возможная эволюционная роль клеточных онкогенов (10.3); происхождение обратных связей, регулирующих новые функции, экспрессию новых генов и пролиферацию новых типов клеток (10.4); наследование новых клеточных типов у потомства (10.5); популяции организмов-опухоленосителей с наследуемыми опухолями как переходные формы между видами организмов на разных ступенях прогрессивной эволюции (10.6); теория “замороженного случая” и происхождение новых клеточных типов/тканей/органов (10.7); экспрессия эволюционно новых генов в опухолях и возникновение новых организменных функций генов (10.8); опухоли и ранняя эволюция многоклеточных (10.9); необходимость для эволюции многоклеточных организмов постоянного снабжения дополнительными клеточными массами (10.10); неадаптивное происхождение сложности (10.11); опухоли и сложность (10.12); опухоли как поисковый механизм для инноваций и новых молекулярных комбинаций (10.13).

Рассмотрение всех этих аспектов показало, что сценарий, описываемый концепцией эволюционной роли наследуемых опухолей, осуществим в плане возможных механизмов его реализации и не противоречит существующим биологическим теориям.

Среди различных аспектов концепции эволюционной роли наследуемых опухолей одним из наиболее важных вопросов является наследуемость новых клеточных типов в поколениях организмов. Наследуемость новых клеточных типов обусловлена возникновением эволюционно новых генов в ДНК зародышевой плазмы; наследуемой природой опухолей, в которых экспрессируются эволюционно новые гены; эпигенетическим наследованием паттернов экспрессии генов. Таким образом, новые клеточные типы наследуются благодаря генетическим и эпигенетическим механизмам, сходным с механизмами наследования уже существующих клеточных типов.

Глава 11 посвящена анализу экспериментальных подтверждений нетривиальных предсказаний. Поскольку соответствующие работы подробно рассматривались в первой части статьи, мы не будем здесь на них останавливаться. Важно отметить, что в этой главе впервые сделано обобщение о существовании феномена опухолеспецифической экспрессии эволюционно новых генов. Впервые эти гены были названы *TSEEN*-генами (tumor specifically expressed, evolutionarily novel genes).

Глава 11 намечает пути дальнейших экспериментальных исследований.

В главе 12 представлены дополнительные свидетельства в пользу концепции положительной эволюционной роли опухолей и гипотезы эволюции путем неофункционализации опухолей.

Эти свидетельства включают:

- позитивный отбор многих генов, экспрессирующихся преимущественно в опухолях человека, в линии приматов;

- дополнительные сведения об эволюционно новых генах человека, экспрессирующихся преимущественно в опухолях, включая данные о дифференциальной экспрессии эндогенных ретровирусов человека;

- данные об экспрессии эволюционно новых генов в плаценте, опухолеподобном органе.

Отдельный раздел этой главы посвящен отбору, направленному против опухолей (anti-cancer selection), который может быть связан с ограничениями развития и эволюционными ограничениями.

Делается вывод, что все содержание этой книги, включая результаты наших собственных экспериментов, поддерживает концепцию позитивной роли опухолей в эволюции и гипотезу эволюции путем неофункционализации опухолей.

В главе 13 содержится краткий обзор книги.

В Заключении книги концепция положительной эволюционной роли опухолей впервые названа теорией: “Теория положительной эволюционной роли опухолей в качестве новой научной парадигмы может значительно расширить наши представления о природе опухолей и о возможностях влияния на опухолевые процессы”. Таким образом, в монографии (Kozlov, 2014) концепция эволюционной роли наследуемых опухолей превратилась в новую биологическую теорию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: РОЛЬ МОНОГРАФИИ “EVOLUTION BY TUMOR NEOFUNCTIONALIZATION” В СТАНОВЛЕНИИ НОВОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ

Содержание и структура монографии “Evolution by Tumor Neofunctionalization” (Kozlov, 2014) соответствуют существующим представлениям о научной теории, поэтому выход в свет монографии ознаменовал переход концепции эволюционной роли опухолей в ранг теории.

В монографии обобщены результаты более чем тридцатилетней работы. Появились новые разделы, которых не было в предыдущих теоретических статьях (разделы, посвященные коэволюции опухолей и нормального развития; раздел, содержащий анализ принципов и ме-

ханизмов возникновения эволюционно новых генов; раздел, освещающий происхождение эволюционно новых функций; раздел, посвященный подтверждению нетривиальных предсказаний; некоторые нетривиальные объяснения).

Как показано в первой части статьи, основная гипотеза сформулирована, исходя из более общих принципов. Затем она развивалась в составе более общей концепции на основе имеющихся биологических данных. В книге основная гипотеза получила название “эволюция путем неофункционализации опухолей”, чтобы подчеркнуть преобладание с книгой “Эволюция путем дупликации генов” (Ohno, 1970).

В книге произошел переход от концепции к теории. Она содержит более тысячи ссылок — на порядок больше, чем наши предшествовавшие теоретические статьи, т. е. объем систематизированных данных значительно увеличился. Структура книги очень усложнилась по сравнению со структурой предшествовавших теоретических статей. Это очевидно из оглавления книги (см. Приложение). В книге содержатся доказательства нетривиальных предсказаний и нетривиальные объяснения некоторых необъясненных ранее биологических феноменов.

Таким образом, в монографии концепция эволюционной роли наследуемых опухолей впервые приобрела структуру и другие признаки теории. В заглавии нашей следующей теоретической статьи (Kozlov, 2019b) твердо стоят слова “новая теория”.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность эволюционной школе Санкт-Петербургского государственного университета, онкологической школе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Национальному онкологическому институту США (National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA), Санкт-Петербургскому Биомедицинско-

му центру, Санкт-Петербургскому политехническому университету Петра Великого и Институту общей генетики им. Н.И. Вавилова.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования с участием человека или животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kozlov A.P. Эволюция путем неофункционализации опухолей. Новообразования как фактор прогрессивной эволюции. СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2016. 263 с.
- King M.C., Wilson A.C. Evolution at two levels in humans and chimpanzees // *Science*. 1975. V. 188. P. 107–116.
- Kozlov A.P. Evolution by tumor neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. Boston: Elsevier–Acad. Press, 2014. 248 p.
- Kozlov A.P. Evolution by tumor neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. Beijing, China: China Sci. Publ. & Media Ltd., 2019a. 200 p.
- Kozlov A.P. The role of heritable tumors in evolution of development: a new theory of *carcino-evo-devo* // *Acta Naturae*. 2019b. V. 11 (4). P. 65–72.
- Ohno S. Evolution by gene duplication. N.Y.: Springer-Verlag, 1970. 150 p.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Благодарность

Вступление

1. Современный синтез эволюционной биологии и наук о здоровье

2. Эволюция и патология

2.1. Патогены и патологии могут иметь адаптивную и/или эволюционную значимость

2.2. Парадокс “эволюция против патологии”

3. Широкая распространенность опухолей у многоклеточных организмов

3.1. Сравнительные данные по распространенности опухолей у различных групп многоклеточных организмов

- 3.2. Древнее происхождение и консерватизм клеточных онкогенов и опухолевых генов-супрессоров
- 3.3. Широкая распространенность опухолей позволяет предполагать их эволюционную значимость
4. Свойства опухолей, которые могли быть использованы в эволюции
 - 4.1. Необычные гены и группы генов активируются в опухолях и могут участвовать в происхождении новых клеточных типов
 - 4.2. Опухолевые клетки могут дифференцироваться с потерей злокачественности, что может приводить к образованию новых клеточных типов
 - 4.3. Опухоли предоставляют избыточные клеточные массы, не являющиеся функционально необходимыми для организма, которые могли быть использованы в эволюции для образования новых клеточных типов, тканей и органов
 - 4.4. Опухоли как атипичные органы/ткани, которые с течением времени могут преобразоваться в нормальные структуры
 - 4.4.1. Морфогенетический потенциал опухолей мог использоваться в эволюции для возникновения морфологических инноваций
5. Опухоли могли участвовать в эволюции онтогенеза
 - 5.1. Опухоли и нормальный эмбриогенез
 - 5.2. Опухоли как болезни дифференцировки клеток
 - 5.3. Эпителиально-мезенхимальная транзición происходит при нормальном и неопластическом развитии
 - 5.4. Опухоли, *evo-devo* и добавление конечных стадий в эволюции онтогенеза
 - 5.5. Человеческий мозг как недавно эволюционировавший орган обладает многими свойствами, напоминающими свойства опухолей
 - 5.5.1. Увеличение размера мозга в ходе эволюции млекопитающих и приматов вызвано действием многих протоонкогенов и генов — опухолевых супрессоров
 - 5.5.2. Кора головного мозга человека как результат отбора по опухолевому росту
 - 5.5.3. Увеличение мозга, гены микроцефалии и опухоли
 - 5.5.3.1. *MCPH1* — это ген — супрессор опухолевого роста, взаимосвязанный с другим опухолевым геном-супрессором — *BRCA1*
 - 5.5.3.2. Ген *ASPM* является основной детерминантой размеров коры головного мозга человека и обладает повышенной экспрессией в опухолях и семенниках
 - 5.5.4. Длительная экспансия нервных стволовых клеток ведет к образованию опухолей мозга
- 5.6. Плацента является эволюционной инновацией и повторяет многие свойства опухолей
6. Опухоли, которые могли играть роль в эволюции
 - 6.1. Наследуемые опухоли
 - 6.2. Эмбриональные и детские опухоли
 - 6.3. Доброкачественные опухоли, карциномы *in situ* и псевдоболести
 - 6.4. Опухоли на ранних и промежуточных стадиях прогрессии
 - 6.5. Спонтанно регрессирующие опухоли
 - 6.6. Опухоли с устойчивой массой
7. Опухоли, которые сыграли роль в эволюции
 - 7.1. Азотфиксирующие клубеньки бобовых растений
 - 7.2. Меланоматозные клетки и макромеланофоры рыб *Xiphophorus*
 - 7.3. Шапочка золотой рыбки — искусственно отобранная опухоль
 - 7.4. Злокачественный папилломатоз и симбиотические ворсинки в желудке полевок
 - 7.5. Плацента — регулируемая опухоль
 - 7.6. Парадокс “эволюция против патологии” может также существовать для опухолей
8. Общие принципы и молекулярные механизмы происхождения новых генов

- 8.1. Дупликация генов
 - 8.1.1. Молекулярные механизмы дупликации генов
- 8.2. Перестановка экзонов
 - 8.2.1. Молекулярные механизмы перестановки экзонов
- 8.3. Происхождение генов *de novo*
 - 8.3.1. Молекулярные механизмы происхождения генов *de novo*
- 8.4. Роль транспозонов в возникновении генов
- 8.5. Возникновение мультигенных семейств
- 8.6. Возникновение генов некодирующих РНК
- 8.7. Возникновение эволюционно новых генов является широко распространенным и продолжающимся процессом
- 9. Происхождение эволюционно новых генов и эволюция новых функций и структурной сложности у многоклеточных организмов
 - 9.1. Новые и измененные функции эволюционно новых генов
 - 9.1.1. Адаптивная эволюция и позитивная селекция новых генов
 - 9.1.2. Гены-сироты или таксономически ограниченные гены
 - 9.1.3. Роль экспрессии в происхождении и эволюции новых генов и их функций
 - 9.2. Эволюционно новые гены и появление эволюционных инноваций и морфологических новшеств у многоклеточных организмов
 - 9.2.1. Где экспрессируются новые гены, и откуда берутся клетки, дающие начало эволюционным инновациям и морфологическим новшествам?
 - 9.2.2. Подобно генной дупликации и ретротранспозиции, опухоли могут давать исходный материал для эволюции сложности
- 10. Происхождение новых типов клеток, тканей и органов путем неофункционализации опухолей
 - 10.1. Гипотеза эволюции путем неофункционализации опухолей
 - 10.2. Конкуренция генов и возможная эволюционная роль опухолей
 - 10.3. Возможная эволюционная роль клеточных онкогенов
 - 10.4. Происхождение обратных связей, регулирующих новые функции, экспрессию новых генов и пролиферацию новых типов клеток
 - 10.5. Как новые типы клеток наследуются в поколениях потомков?
 - 10.6. Организмы-опухоленосители как переходные формы в эволюции
 - 10.6.1. Морфологические новшества, ограничения развития и опухоли
 - 10.7. Теорию замороженного случая можно применить к происхождению новых типов клеток/тканей/органов
 - 10.8. Обеспечивая возможность экспрессии возникающих эволюционно новых генов, опухоли также способствуют появлению новых организменных функций генов
 - 10.9. Опухоли и ранняя эволюция многоклеточных
 - 10.10. Необходимость непрерывного снабжения дополнительными клеточными массами в процессе эволюции
 - 10.11. Неадаптивное происхождение организменной сложности
 - 10.12. Опухоли и сложность: что раньше?
 - 10.13. Опухоли как поисковый механизм инноваций и новых молекулярных комбинаций
- 11. Экспериментальное подтверждение нетривиальных предсказаний гипотезы эволюции путем неофункционализации опухолей
 - 11.1. Эволюционно молодые и новые гены экспрессируются в опухолях
 - 11.1.1. Анализ эволюционной новизны опухолеспецифически экспрессирующихся последовательностей EST
 - 11.1.2. *ELFN1-ASI*, новый ген приматов с возможной функцией микроРНК, экспрессируется преимущественно в опухолях

- 11.1.3. *PBOV1*: недавно возникший *de novo* ген человека с высокой опухолевой специфичностью экспрессии
- 11.1.4. Эволюционная новизна генов раково-тестикулярных антигенов человека
 - 11.1.4.1. Класс генов раково-тестикулярных антигенов
 - 11.1.4.2. Результаты изучения *in silico* эволюционной новизны генов раково-тестикулярных антигенов
- 11.1.5. Феномен опухолеспецифической экспрессии эволюционно новых (*TSEEN*) генов, или *carcino-evo-devo*
- 11.2. Искусственный отбор опухолей
 - 11.2.1. Шапочка золотых рыбок является доброкачественной опухолью
 - 11.2.2. Шапочка золотых рыбок является искусственно отобранной доброкачественной опухолью
- 12. Дополнительные свидетельства в пользу положительной эволюционной роли опухолей и гипотезы эволюции путем неофункционализации опухолей
 - 12.1. Позитивный отбор многих генов, экспрессирующихся преимущественно в опухолях, в линии приматов
 - 12.2. Еще об эволюционно новых генах, экспрессирующихся в опухолях
 - 12.3. Экспрессия множества эволюционно новых генов в плаценте — опухолеподобном органе
 - 12.4. Отбор, направленный против опухолей (anti-cancer selection), может быть связан с ограничениями развития и эволюционными ограничениями
- 13. Обзор книги
- 14. Заключение
- 15. Список литературы

A Theory of the Evolutionary Role of Hereditary Tumors (*carcino-evo-devo*): The History and the Current State. Part 2. Formation of a Theory in the Monograph “Evolution by Tumor Neofunctionalization”

A. P. Kozlov ^{a, b, c, *}

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Biomedical Center, St. Petersburg, Russia*

^c*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*

^{*}*e-mail: contact@biomed.spb.ru*

In this part of the article, the formation of a theory of the evolutionary role of hereditary tumors (*carcino-evo-devo*) in the monograph “Evolution by Tumor Neofunctionalization” is discussed. In 2014 our monograph “Evolution by Tumor Neofunctionalization” Elsevier Academic Press. The monograph generalized the results of thirty years of work. It contained twelve chapters and over one thousand references — an order of magnitude more than in previous theoretical papers. New chapters appeared as compared to previous papers. The structure of the book corresponds to the current structure of the *carcino-evo-devo* theory. Thus, in the monograph the concept of the possible evolutionary role of hereditary tumors acquired the structure of the theory. The monograph was later published in Russian and Chinese.

Keywords: hereditary tumors, *evo-devo*, evolution by tumor neofunctionalization