

УДК 616-006-056

ТЕОРИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ РОЛИ НАСЛЕДУЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ (*CARCINO-EVO-DEVO*): ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ. ЧАСТЬ 4. ОБЩАЯ ТЕОРИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ В ПРОГРЕССИВНОЙ ЭВОЛЮЦИИ

© 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 25.06.2024 г.

После доработки 25.06.2024 г.

Принята в печать 25.06.2024 г.

Новые разделы теории *carcino-evo-devo* посвящены участию опухолей в биокомпьютерных процессах, закономерностям увеличения биологической сложности и выведению формулы увеличения биологической сложности с помощью диаграмм *carcino-evo-devo*. Делается вывод о том, что новые разделы могут составить основу более общей теории — теории увеличения биологической сложности, специальной частью которой станет теория *carcino-evo-devo*.

Ключевые слова: поисковики, пространство возможностей, биокомпьютерные процессы, увеличение сложности, диаграммы *carcino-evo-devo*

DOI: 10.31857/S0042132424050011 EDN: OHFLAF

ВВЕДЕНИЕ

В самые последние годы появились новые разделы теории эволюционной роли наследуемых опухолей, посвященные диаграммам *carcino-evo-devo* (Kozlov, 2019, 2022a, 2023b), биологическим компьютерным процессам (Kozlov, 2022c) и закономерностям увеличения биологической сложности в прогрессивной эволюции (Kozlov, 2022c, 2023b, 2024). Новые разделы теории можно рассматривать как возвращение к более общим принципам, обсуждение которых было начато в наших первых теоретических статьях (Козлов, 1976, 1983; Kozlov, 1979).

В (Kozlov, 2023b) мы предложили формулу увеличения сложности организмов в прогрессивной эволюции, полученную с использованием диаграмм *carcino-evo-devo* и преобразованной диаграммы центральной догмы молекулярной биологии, развернутой в эволюционном измерении. Таким образом, был сделан шаг вперед на пути формализации закономерностей увеличения биологической сложности в прогрессивной

эволюции с использованием аппарата математической теории категорий.

Ниже мы рассмотрим эти вопросы более подробно. Для обозначения разделов используются две нумерации: нумерация разделов этой части статьи (I–III) и соответствующая сквозная нумерация разделов теории *carcino-evo-devo*, приведенная в табл. 1 из предыдущей части статьи (X–XII) (Козлов, 2024).

I (X). РОЛЬ ОПУХОЛЕЙ КАК ПОИСКОВИКОВ В ПРОСТРАНСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ, УЧАСТИЕ ОПУХОЛЕЙ В БИОЛОГИЧЕСКИХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОЦЕССАХ

Мы впервые сформулировали представление об опухолях как поисковиках новых молекулярных комбинаций в разделе 10.13 нашей монографии (Kozlov, 2014). Поскольку представление о поисковиках используется компьютерными науками, нашим следующим шагом было выяснить,

какое место опухоли в качестве поисковиков занимают в биологических компьютерных процессах.

В (Kozlov, 2022c) мы рассмотрели компьютерные процессы, происходящие в природе, включая биологические компьютерные процессы. При этом было использовано представление о пространстве возможностей, впервые развитое Карлом Поппером (Popper, 1990). Мы сформулировали понятие биологического пространства возможностей, в котором происходит биологическая эволюция, и показали, что биологические компьютерные процессы осуществляются в пространстве биологических возможностей (Kozlov, 2022c).

В пространстве биологических возможностей происходит ДНК-вычисление информации о новых структурах. Процессы, происходящие в иммуноглобулиновом локусе позвоночных, являются примером ДНК-вычисления в пространстве биологических возможностей. Другим примером такого рода является возникновение эволюционно новых генов. Если только один, хотя и сложный, локус генома позвоночных может вычислить разнообразие антител, соответствующее всему разнообразию антигенов, эволюционирующий геном позвоночных может вычислить все пространство возможностей для эволюции морфологических структур позвоночных и их адаптаций к различным условиям внешней среды. Мы рассматриваем происхождение эволюционно новых генов как первоначальное ДНК-вычисление нереализованных возможностей (Kozlov, 2022c).

Эволюция генома связана с увеличением числа генов у эволюционирующих организмов. В нашей основополагающей работе (Kozlov, 1979) мы сформулировали утверждение, которое назвали принципом эволюции генетической информации: “*Progressive evolution is connected with an increase of the number of qualitatively different genes in the genomes of evolving organisms*” (Kozlov, 1979, p. 2). То есть генетическая информация у прогрессивно эволюционирующих организмов имеет тенденцию к увеличению для обеспечения увеличения структурно-функциональной сложности организмов. Связанные с этими представлениями парадоксы C-value и G-value обсуждаются в (Kozlov, 2014) и (Markov et al., 2010).

Параллельно с эволюцией генома происходит поиск пространства для экспрессии эволюционно новых генов и новых сочетаний экспрессирующихся генов (Kozlov, 2022c). Согласно теории *carcino-evo-devo* наследуемые опухоли принимают самое активное участие в этом процессе: они создают пространство возможностей — допол-

нительные клеточные массы — для экспрессии эволюционно новых генов и сочетаний генов.

В результате ДНК-вычислений генерируется информация о нереализованных биологических возможностях, которая хранится в ДНК как генетическая информация. Во время индивидуального и эволюционного развития многоклеточных организмов поиск сущностей из пространства биологических возможностей начинается с поиска в пространстве генетической информации. В существующих онтогенезах поиск необходимой генетической информации осуществляется с помощью регуляторных механизмов (Davidson, 2006). Эти механизмы оперируют в пространстве реализованных возможностей.

Особенностью эволюционного поиска новых биологических сущностей является то, что такие сущности еще не существуют. В эволюционирующих онтогенезах нужны дополнительные поисковые алгоритмы, которые могут осуществлять поиск генетической информации об эволюционных инновациях и морфологических новшествах в пространстве нереализованных возможностей.

Молекулярными механизмами, которые могли быть частью таких алгоритмов, являются генная конкуренция (Козлов, 1976; Kozlov, 1979) и стохастическая экспрессия генов (Raj, van Oudenaarden, 2008), которые уже существовали до происхождения регуляторных механизмов. Эти механизмы могли использоваться для эволюционного поиска в пространстве нереализованной генетической информации.

К клеточным и многоклеточным механизмам поиска эволюционно новых сочетаний экспрессирующихся генов, согласно теории *carcino-evo-devo*, относятся наследуемые опухоли. Стохастическая экспрессия генов является характерной для опухолевых клеток (Capp, 2011, 2017; Felts et al., 2019; Russo et al., 2021). В опухолевых клетках экспрессируются эволюционно новые гены (Kozlov, 2016, 2022d; Matyunina et al., 2019; Makashov et al., 2019). Правила совместимости серьезно отличаются в опухолях (например, эктопические синтезы (Kozlov, 2014)). Поэтому наследуемые опухоли, с их эпигенетическими особенностями, играют роль поисковиков нереализованной генетической информации. Наследуемые опухоли расширяют пространство возможностей для экспрессии эволюционно новых генов и комбинаций генов, что приводит к возникновению новых типов клеток, тканей и органов в эволюционной перспективе (Kozlov, 1996, 2010, 2014, 2019).

Итак, опухоли с присущей им пластичностью участвуют в поиске новых совместимых комбинаций генов и признаков из пространства нереализованных биологических возможностей (Kozlov, 2022c).

Принципом, в соответствии с которым происходит поиск эволюционно значимых сочетаний генов, является принцип совместимости генов (признаков), сформулированный нами в 1979 г.: *“We can thus suppose that the general principle of functional organization of the genome of both unicellular and multicellular organisms is the organization of the genome from the groups of compatible genes, with antagonistic relations between at least some genes of different compatibility groups”* (Kozlov, 1979, p. 10).

В эволюционирующих организмах продукты эволюционно новых генов должны быть совместимы с продуктами эволюционно более старых генов. Несовместимость между генами нейтрализуется путем пространственно-временного разграничения их продуктов. В многоклеточных организмах это осуществляется путем дифференцировки клеток в новых направлениях, следствием чего является происхождение новых типов клеток, тканей и органов (Козлов, 1976; Kozlov, 1979).

В результате возникает дивергентная функциональная организация генома из групп (сетей) совместимых генов, при которой несовместимые гены находятся в различных группах совместимости. Такая функциональная организация генома соответствует закономерностям онтогенеза и структурно-функциональной организации многоклеточного организма (Kozlov, 1979).

Описанные выше биокомпьютерные процессы с участием опухолей приводят к увеличению биологической сложности в процессе прогрессивной эволюции (Kozlov, 2022c).

II (XI). ПРИНЦИП УВЕЛИЧЕНИЯ СЛОЖНОСТИ

Используя терминологию Поппера, увеличение сложности происходит в пространстве возможностей и определяется предсуществующими структурами.

Мы впервые сформулировали принцип увеличения сложности в нашей работе 1979 г.: *“One of the most fundamental properties of matter is its internal capability for development, i.e. for increasing the degree of aggregation and for complication its structure. As a result of this development living matter has emerged. Living matter possesses an internal capacity for further development. The self-development of living matter is the basis of progressive biological evolution”* (Kozlov,

1979, p. 1–2). Главным в этом определении сложности является утверждение о внутренне присущей материи способности к саморазвитию и усложнению структуры, очень важное для наших будущих построений.

Увеличение сложности у живых организмов является многоуровневым процессом, который протекает относительно независимо на разных уровнях организации. Образование организмов с более высокой сложностью является результатом совпадения относительно независимых процессов, происходящих на макромолекулярном, клеточном и многоклеточном уровнях организации (Козлов, 1983; Kozlov, 1979).

Связь наследуемых опухолей с увеличением сложности организмов обсуждалась в нашей монографии в разделах 9.2, 10.6, 10.10–10.12. Основным в этом обсуждении была идея о необходимости дополнительных клеточных масс для увеличения сложности, т. е. связь избыточности и сложности. Был сделан вывод о возможности неадаптивного происхождения сложности: *“The increase in complexity of multicellular organisms may be due to non-adaptive processes, and is largely driven by nonadaptive evolutionary forces — at least at the initial stages of complexification”* (Kozlov, 2014, p. 127).

В (Kozlov, 2019) было продолжено обсуждение роли популяций организмов-опухоленосителей как переходных форм в эволюции и роли опухолей как общего механизма преодоления ограничений, связанных с развитием. Раздел *“Tumors and evo-devo”* был посвящен роли опухолей в эволюции онтогенеза. Автор писал: *“Thus, tumors may participate in evolution of ontogenesis. Participation of hereditary tumors in evolution of ontogenesis and in the origin of major evolutionary morphological novelties, or phylogenetic new formations, may become an integral part of evolutionary developmental biology, and may be called carcino-evo-devo”* (Kozlov, 2019, p. 21).

Таким образом, популяции организмов-опухоленосителей могут быть переходными формами в прогрессивной эволюции организмов к увеличению сложности (Kozlov, 1996, 2010, 2014, 2019).

В (Kozlov, 2022a,b) мы рассмотрели особенности эволюционно молодых органов и пришли к представлению об опухолеподобных органах, т. е. об относительно нестабильных эволюционно молодых органах с опухолевыми признаками, которые произошли относительно недавно с участием опухолевых процессов.

В работах (Козлов, 2023; Kozlov, 2022c, 2023a) были выделены специальные разделы, в которых рассматривался принцип увеличения сложности.

В работе (Kozlov, 2022c) мы подошли к представлениям об участии биологических компьютерных процессов в увеличении биологической сложности и дали следующее определение:

“The complexity increase in progressive evolution is realized through biological computation of the maximum number of compatible structural entities in evolving lineages of multicellular organisms. Biological computation of complexity increase involves DNA computation in the space of unrealized possibilities; stochastic gene expression and gene competition; compatibility search and incompatibility neutralization at different levels of organization; autonomous search engines and unfolding possibility spaces; unstable transitional forms and “freezing” of biologically meaningful constellations of entities, compatible within the ontogeny of multicellular organisms. The complexity of progressively evolving organisms tends to increase to a maximum and can be measured as the number of structural entities from the biological possibility space realized within the ontogeny of the multicellular organism” (Kozlov, 2022c, p. 3).

В (Козлов, 2023) увеличение сложности рассматривалось как происходящее в пространстве возможностей и определяющееся предшествующими структурами. Было дано следующее определение закона увеличения сложности в живой природе:

“В живой природе имеет место тенденция к реализации максимального числа совместимых сущностей из пространства биологических возможностей, которая осуществляется с помощью биологических компьютерных процессов и ведет к возрастанию сложности организмов в прогрессивной эволюции” (Козлов, 2023, с. 49).

В (Kozlov, 2023a) была дана схожая формулировка:

“In living nature, there is a tendency to realize the maximum number of compatible structural entities from the biological possibility space. This tendency is realized with the help of biological computational processes and autonomous search engines. The result is the increase in complexity of multicellular organisms in progressive evolution” (Kozlov, 2023a, p. 13).

Наша работа (Kozlov, 2024) уже целиком посвящена принципу увеличения сложности как фундаментальному закону природы.

В этой статье впервые в мировой литературе принцип увеличения сложности рассматривается как принцип сквозного действия от атомов до многоклеточных организмов. Впервые увеличение сложности живых организмов рассматривается как часть более общего процесса увеличения сложности, включающего неорганические уровни структурной организации — атомарный и молекулярный. Начинаясь на атомарном уровне,

закон увеличения структурной сложности действует на молекулярном и макромолекулярном уровнях, а также на уровне одноклеточных и многоклеточных организмов. Увеличение сложности очевидно на каждом из уровней структурной организации и между уровнями. Линия независимых отдельностей, участвующих в увеличении структурной сложности, следующая: атомы—молекулы—макромолекулы—одноклеточные организмы—многоклеточные организмы. Взаимодействия на различных уровнях структурной организации отличаются. В живых организмах структурная сложность становится структурно-функциональной сложностью.

Организмы представляют отличающийся от предыдущих уровень организации — структурно-функциональный уровень организации.

Организмы являются открытыми системами, и их динамическая стабильность зависит от обмена веществ и наличия источников свободной энергии. Признаки, важные для обеспечения динамической стабильности, называются функциями. Регуляция появляется одновременно с организмами и функциями. Функции и их регуляция обратными связями стабилизируют живые организмы.

В природе стабилизация за счет обратных связей впервые появляется у живых организмов.

Увеличение сложности организмов связано с возникновением новых функций и новых обратных связей. Функции становятся связанными с морфологическими структурами. Мы будем называть функции, связанные с морфологическими структурами, “структурами-функциями” (“structure-functions”).

Увеличение сложности организмов — это увеличение структурно-функциональной сложности. В организмах реализуется новый тип взаимодействий — структурно-функциональные взаимодействия. Особенностью структурно-функциональных взаимодействий является взаимодействие различных уровней структурной организации.

Увеличение структурно-функциональной сложности живых организмов является многоуровневым процессом, который состоит из совпадений относительно независимых процессов на различных структурных уровнях. Удачные совпадения стабилизируются структурно-функциональными обратными связями и сохраняются в геологическом времени благодаря дифференциальному выживанию и дифференциальному размножению (естественному отбору). Такого рода удачные совпадения называют “замороженными случаями”.

Поскольку время жизни организмов значительно короче, чем у стабильных изотопов и молекул, существование организмов в геологическом времени связано с их репродукцией. Каждое новое поколение должно выживать снова и снова. Признаки, важные для репродукции и выживания, называются адаптациями.

Избыточность (redundancy) является важным элементом процессов усложнения. Впервые об этом написали С. Оно в своей книге “Эволюция путем дубликации генов” (Ohno, 1970) для генов и мы в нашей книге “Эволюция путем неофункционализации опухолей” (Kozlov, 2014) для более высоких уровней организации.

Увеличение избыточности на отдельных уровнях структурной организации у живых организмов может не являться адаптивным. Наследуемые опухоли, до приобретения функции в результате неофункционализации, не являются адаптациями и могут быть патологиями во многих случаях. Эволюционно новые последовательности (гены) могут еще не иметь функций. Автономное увеличение избыточности на отдельных структурных уровнях может играть роль фоновых процессов, которые используются в прогрессивной эволюции.

Нестабильные переходные формы могут быть названы транзиторными, чтобы подчеркнуть их недолговечное состояние в небольших популяциях. Атипические опухолевые органы могут быть промежуточными транзиторными структурами. Организмы с атипическими опухолевыми органами могут быть “отсутствующими звеньями” (“missing links”) в палеонтологии, и их нужно искать среди ископаемых остатков.

Увеличение структурной сложности имеет место уже на атомарном и молекулярном уровнях. Поскольку атомы и молекулы не реплицируются, можно утверждать, что принцип увеличения структурной сложности является более фундаментальным принципом по отношению к естественному отбору как дифференциальному выживанию и дифференциальному размножению организмов.

Морфологические инновации и эволюционные новшества, которые приобретали функции и становились адаптивно выгодными, подвергались действию естественного отбора. То есть естественный отбор тоже участвовал в увеличении структурно-функциональной сложности организмов.

Увеличение структурной и структурно-функциональной сложности имеет свои внутренние законы, связанные в первую очередь с динамической стабильностью эволюционирующих структур. Как говорилось выше, важным прин-

ципом увеличения структурно-функциональной сложности является совместимость генов и соответствующих им признаков в онтогенезах многоклеточных организмов.

Мы полагаем, что принцип увеличения структурной и структурно-функциональной сложности может рассматриваться как фундаментальный закон природы, который реализуется при определенных условиях в некоторых областях Вселенной.

Мы также полагаем, что увеличение сложности является неотъемлемым свойством материи. Увеличение структурно-функциональной сложности в процессе прогрессивной эволюции является свойством, внутренне присущим живой материи. В этом наша теория увеличения структурно-функциональной сложности согласуется с законом градации Ламарка (Ламарк, 1935; Lamarck, 1809).

Мы считаем, что фундаментальная тенденция к увеличению структурно-функциональной сложности задает направление прогрессивной эволюции.

В (Kozlov, 2024) мы сформулировали принцип увеличения структурно-функциональной сложности с использованием терминологии биологических компьютерных процессов и представлений о многоуровневой эволюции организмов и пространстве биологических возможностей:

“In living nature, there is a tendency to realize the maximum number of compatible entities from the space of biological possibilities, which is carried out by means of biological computation and results in structural-functional complexity growth during progressive evolution of organisms. Structural-functional complexity growth is a multilevel process, which consists of frozen coincidences of the structural complexity growth events at different levels of organization in the organism as a whole” (Kozlov, 2024).

III (XII). ДИАГРАММЫ CARCINO-EVO-DEVO. ФОРМУЛА УВЕЛИЧЕНИЯ СЛОЖНОСТИ

В (Kozlov, 2019) мы предложили диаграммы, описывающие роль опухолей в эволюции развития (рис. 1a, b). Очевидно, что эти диаграммы соответствуют основным положениям (1) и (4) теории *carcino-evo-devo*, которые обсуждались в предыдущей части настоящей статьи.

Отсутствие стрелок *devo* → *evo* на *carcino-evo-devo* диаграммах (a) и (б) является важным запретом: для эволюции развития необходима переходная форма Carcino. Нормальный онтогенез не может эволюционировать из-за ограничений, связанных с развитием (developmental constraints) (Kozlov, 2019).

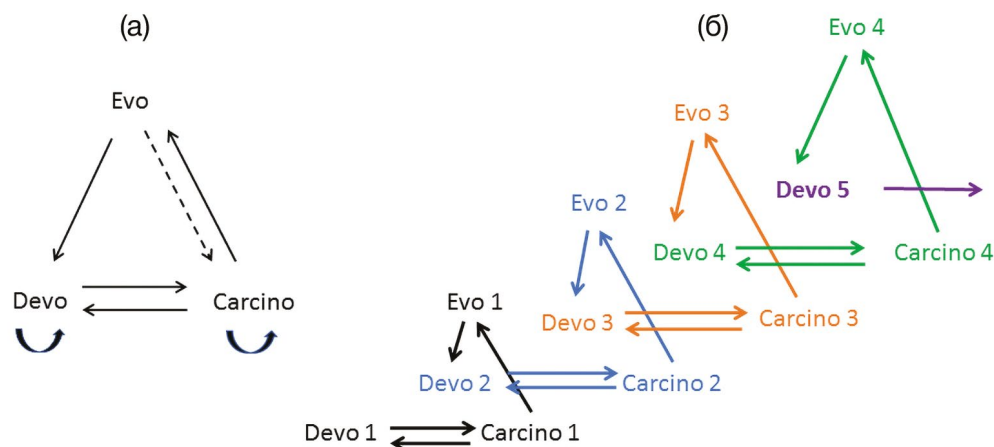


Рис. 1. Диаграммы *carcino-evo-devo*, которые показывают коэволюцию индивидуального и неопластического развития (а) и четыре последовательных шага прогрессивной эволюции с промежуточной формой Carcino (б).

(а) Основная диаграмма.

Devo — нормальные онтогенезы; Carcino — онтогенезы с наследуемыми опухолями; Evo — прогрессивная эволюция онтогенезов.

(б) Основная диаграмма, развернутая в эволюционном времени.

Devo 1 — предковый организм; Devo 2, Devo 3, Devo 4 и Devo 5 — онтогенезы с эволюционно новыми прогрессивными признаками; Carcino 1, Carcino 2, Carcino 3 и Carcino 4 — переходные формы — организмы-опухоленосители;

Evo 1, Evo 2, Evo 3 и Evo 4 — последовательные стадии прогрессивной эволюции. Стрелки обозначают участие в соответствующих процессах или существенные связи.

Изогнутые стрелки обозначают способность к репродукции.

В (Kozlov, 2022a) мы ввели диаграмму, описывающую место опухолеподобных органов и атипических опухолевых органов в эволюции развития (рис. 2). Очевидно, что эта диаграмма соответствует основному положению (3) теории *carcino-evo-devo*.

В (Kozlov, 2023b) мы вывели формулу многоуровневого ступенчатого увеличения сложности в эволюции многоклеточных организмов, которая описывает перспективные совпадения событий на разных уровнях организации, согласно теории *carcino-evo-devo* (рис. 3).

Формула (I) состоит из четырех диаграмм (i–iv), связанных математическим знаком включения $\subset$, расположенным в соответствии с положением диаграмм.

Диаграмма (i) описывает взаимодействие между процессами эволюции, протекающими на разных уровнях организации в многоклеточных организмах (Kozlov, 1979).

ММЛ — макромолекулярный уровень организации; СЛ — клеточный уровень организации; МСЛ — многоклеточный уровень организации.

Стрелки в $\text{ММЛ} \rightleftharpoons \text{СЛ} \rightleftharpoons \text{МСЛ}$ обозначают структурно-функциональные взаимодействия между уровнями и обратные связи между процессами эволюции, протекающими на разных уровнях организации.

Диаграмма (ii) — это диаграмма *carcino-evo-devo*, описывающая взаимодействия между неопластическим (Carcino), эволюционным (Evo), и индивидуальным (Devo) типами развития (по: Kozlov, 2019, с изменениями).

Диаграмма (iii) представляет модифицированную диаграмму центральной догмы, описывающую эволюцию генома и экспрессии генов (Kozlov, 2023b).

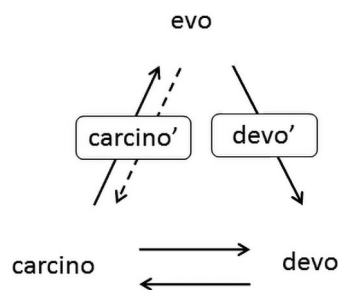


Рис. 2. Диаграмма *carcino-evo-devo*, описывающая опухолеподобные органы и атипические опухолевые органы (по: Kozlov, 2022a, с изменениями).

devo — нормальные онтогенезы; carcino — онтогенезы с наследуемыми опухолями; devo' — опухолеподобные органы; carcino' — атипические опухолевые органы.

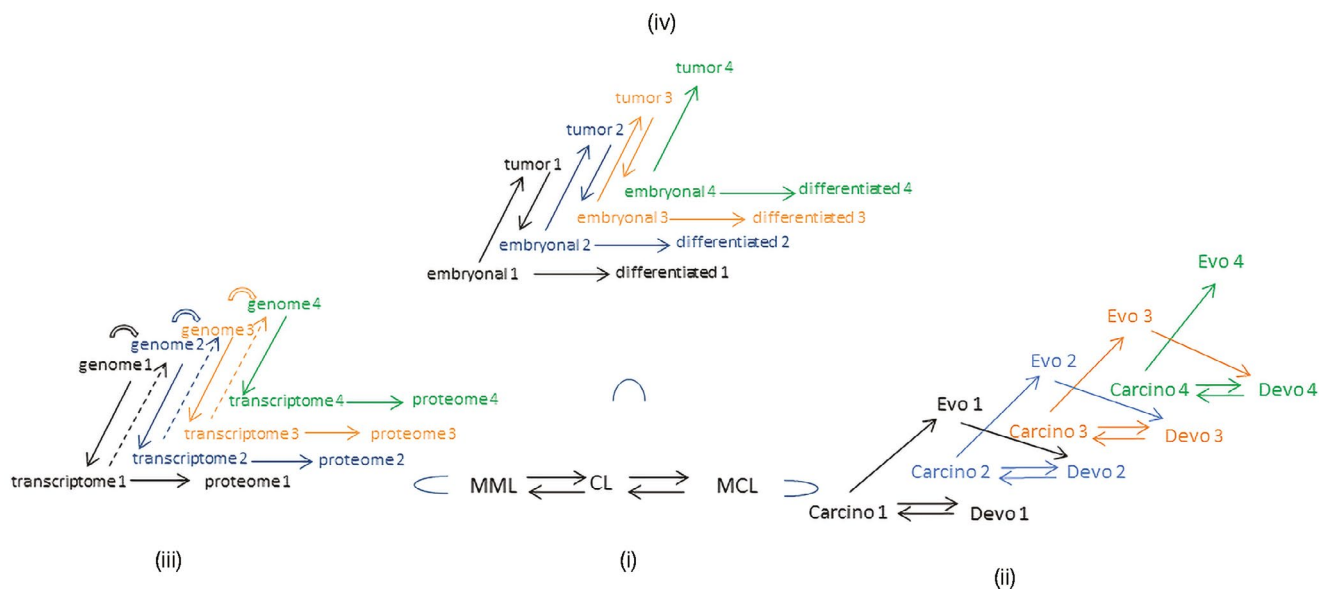


Рис. 3. Формула (I) многоуровневого ступенчатого увеличения структурно-функциональной сложности многоклеточных организмов в прогрессивной эволюции (по: Kozlov, 2023b, с изменениями).

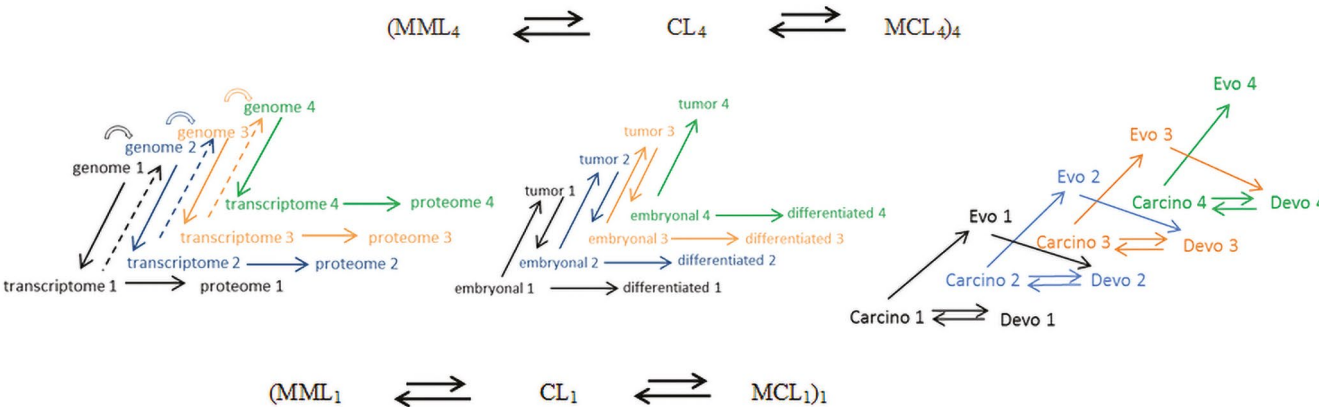


Рис. 4. Формула (II) многоуровневого ступенчатого увеличения структурно-функциональной сложности многоклеточных организмов в прогрессивной эволюции.

Диаграмма (iv) является клеточной диаграммой, описывающей происхождение новых клеточных типов (differentiated) в прогрессивной эволюции с участием опухолевых клеток как промежуточных (tumor), в соответствии с теорией *carcino-evo-devo* (Kozlov, 2023b).

Стрелки на диаграммах (ii–iv) указывают на участие в соответствующих процессах или существенные связи (Kozlov, 2019).

Насколько нам известно, это первая опубликованная формула, описывающая в рамках еди-

ного рассмотрения три основных типа биологического развития организмов (индивидуальное, эволюционное и неопластическое) и три основных уровня структурной организации (макромолекулярный, клеточный и многоклеточный).

На рис. 4 формула многоуровневого ступенчатого увеличения структурно-функциональной сложности живых организмов представлена в другом (симметричном) виде (формула II). Здесь диаграммы соответствуют диаграммам на рис. 3, а скобки $(MML_n \rightleftharpoons CL_n \rightleftharpoons MCL_n)_n$

соответствуют многоклеточным организмам, находящимся на разных стадиях прогрессивной эволюции. При этом различные уровни организации в скобках (многоклеточных организмах) взаимосвязаны друг с другом и соответствуют друг другу в структурно-функциональной сложности, что обозначено стрелками обратных связей. Различные уровни сложности связаны переходами, которые обозначены соответствующими диаграммами (ii–iv).

Формулы (I) и (II) на рис. 3 и рис. 4 описывают четыре последовательных шага в прогрессивной эволюции, т. е. четыре последовательных совпадения относительно независимых событий на трех основных уровнях организации (proteome 1, differentiated 1, Devo 1; proteome 2, differentiated 2, Devo 2; proteome 3, differentiated 3, Devo 3 и proteome 4, differentiated 4, Devo 4).

Формулы (I) и (II) многоуровневого увеличения структурно-функциональной сложности описывают все основные положения теории *carcino-evo-devo*, которые обсуждались в третьей части настоящей статьи. Они представляют исходный материал для дальнейшей формализации теории увеличения структурно-функциональной биологической сложности с помощью математической теории категорий. Эта работа нами сейчас ведется совместно со специалистами в области теории категорий.

ПРЕДСКАЗАНИЯ В НОВЫХ РАЗДЕЛАХ ТЕОРИИ

Согласно биокомпьютерному разделу нашей теории, мы можем вычислить информацию о будущих путях эволюционного развития с помощью суперкомпьютеров: “*We can perform in silico computing of future functions of evolutionarily novel genes (in silico evolution), which are in the stage of their origin (Popper’s reality in the making)*” (Kozlov, 2022c, p. 3).

Мы планируем использовать машинное обучение для анализа траектории эволюции *TSEEN*-генов рыб, описанных в (Matyunina et al., 2019), между рыбами и человеком, и происхождения прогрессивных функций у человеческих ортологов *TSEEN*-генов рыб. Полученные сведения будут использованы для предсказания будущих прогрессивных функций у *TSEEN*-генов человека. Такое вычисление будущих функций сходно с вычислением незанятых электронных орбиталей в атомной физике или с предсказанием новых элементов в периодической таблице Д.И. Менделеева. Возможность такого вычисления вытекает из фундаментальной природы принципа увеличения структурной сложности, действующего на всех уровнях структурной организации.

После вычисления будущих функций *TSEEN*-генов человека мы сможем использовать эту информацию для изучения их влияния на опухоли, в которых экспрессируются эти гены.

Организмы с атипическими опухолевыми органами могут быть “отсутствующими звеньями” (“missing links”) в палеонтологии, и их нужно искать среди ископаемых остатков (Kozlov, 2024). Хотя это предсказание было сформулировано нами еще в монографии (Kozlov, 2014), где мы привели некоторые сведения в ее поддержку, основная работа по подтверждению этого предсказания еще впереди, и автор рассчитывает на содействие в этом отношении со стороны отечественных палеонтологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые разделы теории отличаются от предыдущих разделов. Они имеют более общий характер и привлекают новые, более общие понятия.

Представления о биокомпьютерных процессах позволяют понять явления, не всегда объяснимые в рамках традиционных описаний, например происхождение адаптивного иммунитета с его огромным разнообразием антител (Kozlov, 2019). Становится понятной роль опухолей как поисковиков в пространстве биологических возможностей. Представления о биокомпьютерных процессах использованы нами в формулировке принципа увеличения структурной сложности.

Из принципа увеличения структурной сложности следует, что увеличение структурно-функциональной сложности у живых организмов является частью более общего процесса увеличения структурной сложности, затрагивающего все уровни структурной организации. В этом смысле естественный отбор как дифференциальное выживание и дифференциальное размножение организмов является менее фундаментальным законом по сравнению с принципом увеличения структурной сложности.

Центральными положениями нашей теории увеличения сложности являются: утверждение о внутренне присущей материи способности к саморазвитию и усложнению структуры; принцип совместимости структур-функций; биокомпьютерный перебор совместимых сущностей из пространства биологических возможностей с использованием автономных поисковиков; относительная нестабильность переходных форм и многоуровневая эволюция организмов с относительной независимостью процессов, протекающих на разных уровнях структурной организации.

Диаграммы *carcino-evo-devo* позволили вывести формулы (I) и (II) многоуровневого увеличения структурно-функциональной сложности живых организмов в прогрессивной эволюции, которая описывает все основные положения теории *carcino-evo-devo*. Поскольку диаграммы используются в математической теории категорий, в настоящее время ведется совместная работа с представителями этой науки по приведению формулы увеличения сложности к виду, принятому в теории категорий.

Принцип увеличения структурной сложности как фундаментальный закон природы был впервые сформулирован нами в нашей основополагающей статье (Kozlov, 1979), в которой также была сформулирована основная гипотеза теории эволюционной роли опухолей — гипотеза эволюции путем неофункционализации опухолей. Разработав теорию *carcino-evo-devo*, мы вернулись на более высоком витке спирали к фундаментальным истокам, и в настоящее время работаем над более общей теорией увеличения структурно-функциональной сложности, специальным случаем которой является теория *carcino-evo-devo*. Ситуация напоминает известную в физике общую теорию относительности в том, что сначала мы объединили основные типы биологического развития в рамках единого рассмотрения (*carcino-evo-devo*), а затем показали, что *carcino-evo-devo* является частью еще более общего процесса увеличения сложности.

Таким образом, мы полагаем, что новые теоретические разделы, обсуждавшиеся в настоящей статье, составили основу новой, более общей теории увеличения биологической сложности.

Уже после того, как рукопись была подготовлена к печати, наше внимание привлекла статья (Marquard et al., 2021). В этой статье авторы показали, что возникновение генов, связанных с метастазированием, совпадает с переходом от бесчелюстных к челюстноротым, где переходные формы не описаны. Упомянутые гены участвуют в развитии челюстей рыб и в опухолевых процессах. Таким образом, эти данные поддерживают наше предсказание о том, что переходными формами в прогрессивной эволюции могли быть организмы-опухоленосители.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность ассистенту кафедры высшей геометрии СПбГУ А. Антонику за участие в обсуждении формулы (II).

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 Биомедицинскому 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

- Козлов А.П. Регуляторные механизмы как выражение и результат эволюции конкурентных отношений между генами. Соленостные адаптации водных организмов. Л.: Наука, 1976. С. 237–245.
- Козлов А.П. Принципы многоуровневого развития организмов. Проблемы анализа биологических систем. М.: МГУ, 1983. С. 48–62.
- Козлов А.П. Теория эволюционной роли опухолей, *carcino-evo-devo*. М.: Акварель, 2023. 72 с.
- Козлов А. П. Теория эволюционной роли наследуемых опухолей (*carcino-evo-devo*): история развития и современное состояние. Часть 3. Современное состояние теории *carcino-evo-devo* и ее взаимоотношения с другими биологическими науками // Успехи соврем. биол. 2024. Т. 144 (4). С. 374–401.
- Ламарк Ж.Б. Философия зоологии. М., Л.: Гос. изд-во биол. и мед. литературы, 1935. 292 с.
- Capp J.P. Stochastic gene expression is the driving force of cancer // BioEssays. 2011. V. 33 (10). P. 781–782.
- Capp J.P. Tissue disruption increases stochastic gene expression thus producing tumors: cancer initiation without driver mutation // Int. J. Cancer. 2017. V. 140. P. 2408–2413.
- Davidson E.H. The regulatory genome. USA, UK: Academic Press/Elsevier, 2006. 304 p.
- Felts S.J., Tang X., Willett B. et al. Stochastic changes in gene expression promote chaotic dysregulation of homeostasis in clonal breast tumors // Commun. Biol. 2019. V. 2. P. 206.
- Kozlov A.P. Evolution of living organisms as a multilevel process // J. Theor. Biol. 1979. V. 81 (1). P. 1–17.

- Kozlov A.P. Gene competition and the possible evolutionary role of tumors // *Med. Hypotheses*. 1996. V. 46 (2). P. 81–84.
- Kozlov A.P. The possible evolutionary role of tumors in the origin of new cell types // *Med. Hypotheses*. 2010. V. 74. P. 177–185.
- Kozlov A.P. Evolution by tumor neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. 1st ed. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Academic Press/Elsevier, 2014. 248 p.
- Kozlov A.P. Expression of evolutionarily novel genes in tumors // *Infect. Agent. Cancer*. 2016. V. 11 (34).
- Kozlov A.P. The role of heritable tumors in evolution of development: a new theory of *carcino-evo-devo* // *Acta Naturae*. 2019. V. 11 (4). P. 65–72.
- Kozlov A.P. Mammalian tumor-like organs. 1. The role of tumor-like normal organs and atypical tumor organs in the evolution of development (*carcino-evo-devo*) // *Infect. Agent. Cancer*. 2022a. V. 17 (1). Art. 2.
- Kozlov A.P. Mammalian tumor-like organs. 2. Mammalian adipose has many tumor features and obesity is a tumor-like process // *Infect. Agent. Cancer*. 2022b. V. 17 (1). Art. 15.
- Kozlov A.P. Biological computation and compatibility search in the possibility space as the mechanism of complexity increase during progressive evolution // *Evol. Bioinf.* 2022c. V. 18. P. 1–5.
- Kozlov A.P. The theory of *carcino-evo-devo* and its non-trivial predictions // *Genes*. 2022d. V. 13 (1). P. 2347.
- Kozlov A.P. *Carcino-evo-devo*, a theory of the evolutionary role of hereditary tumors // *Int. J. Mol. Sci.* 2023a. V. 24 (10). P. 8611.
- Kozlov A.P. Diagrams describing the evolution of gene expression, the emergence of novel cell types during evolution, and *evo-devo* // *Gene Expression*. 2023b. V. 22 (3). P. 262–269.
- Kozlov A.P. Structural complexity growth as a fundamental law of nature. Multilevel increase in complexity, frozen accidents, and transitory forms in macroevolution // *Paleontol. J.* 2024. V. 58 (12). P. 1438–1448.
- Lamarck J.B. *Philosophie Zoologique*. Paris: Dentu, 1809. 718 p.
- Makashov A.A., Malov S.V., Kozlov A.P. Oncogenes, tumor suppressor and differentiation genes represent the oldest human gene classes and evolve concurrently // *Sci. Reports*. 2019. V. 9. P. 16410.
- Markov A.V., Anisimov V.A., Korotayev A.V. Relationship between genome size and organismal complexity in the lineage leading from prokaryotes to mammals // *Paleontol. J.* 2010. V. 44 (4). P. 363–373.
- Marquard S., Pavlopoulou A., Takan I. et al. A system-based key innovation-driven approach infers co-option of jaw developmental programs during cancer progression // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. 682619. <https://doi.org/110.3389/fcell.2021.682619>
- Matyunina E.A., Emelyanov A.V., Kurbatova T.V. et al. Evolutionarily novel genes are expressed in transgenic fish tumors and their orthologs are involved in development of progressive traits in humans // *Infect. Agent. Cancer*. 2019. V. 14 (46).
- Ohno S. *Evolution by gene duplication*. N. Y.: Springer-Verlag, 1970. 150 p.
- Popper K.R. *A world of propensities: two new views of causality*. Bristol, UK: Thoemmes Antiquarian Books Ltd., 1990. P. 24–329.
- Raj A., van Oudenaarden A. Stochastic gene expression and its consequences // *Cell*. 2008. V. 135. P. 216–226.
- Russo G., Tramontano A., Iodice I. et al. Epigenome chaos: stochastic and deterministic DNA methylation events drive cancer evolution // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13 (8). P. 1800.

A Theory of the Evolutionary Role of Hereditary Tumors (*carcino-evo-devo*): The History and the Current State. Part 4. A General Theory of Increasing Biological Complexity in Progressive Evolution

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

^aVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^bBiomedical Center, St. Petersburg, Russia

^cPeter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

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

New chapters of *carcino-evo-devo* theory are devoted to tumor participation in biological computational processes; the principle of increase in biological complexity; and the formula of complexity growth in progressive evolution based on *carcino-evo-devo* diagrams. The conclusion is made that new chapters establish the basis of a more general theory — the theory of the increase in complexity, the special part of which is the *carcino-evo-devo* theory.

Keywords: search engines, possibility space, biocomputational processes, *carcino-evo-devo* diagrams