

Теория *carcino-evo-devo* – единая теория биологического развития

Kozlov A.P.

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

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

Гипотеза возможной эволюционной роли наследуемых опухолей (основная гипотеза) была впервые опубликована нами в 1979 году [Kozlov, 1979] и с тех пор развивалась в серии публикаций. Основная гипотеза 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, 1983, 1987, 1988, 2008; Kozlov, 1979, 1996, 2010, 2014].

После выхода в свет нашей монографии *Evolution by Tumor Neofunctionalization* [Kozlov, 2014], впоследствии переведённой на русский [Козлов, 2016] и китайский [Kozlov, 2019] языки, основная гипотеза стала принимать очертания теории. В монографии, кроме обсуждения предпосылок и формулировки основной гипотезы, были также суммированы экспериментальные данные, полученные в лаборатории автора и другими авторами, подтверждающие нетривиальные предсказания основной гипотезы.

В работе, опубликованной в отечественном журнале *Acta Naturae* в 2019 году, был сделан следующий важный шаг в развитии теории: были проанализированы взаимоотношения новой теории с уже существующими биологическими теориями и предпринята попытка объяснения целого ряда необъяснённых биологических явлений с позиций новой теории. Был сделан вывод о непротиворечивости и взаимной дополнительности новой теории по отношению к существующим теориям. Теории было дано название *carcino-evo-devo*, которое происходит из понятий *carcinoembryonic* и *evo-devo*, уже имеющих распространение в научной литературе и восходящих к работам выдающихся отечественных учёных Г.И. Абелева и А.Н. Северцова.

Серия работ, опубликованных в 2022 году [Kozlov, 2022a, 2022b, 2022c], завершает теорию *carcino-evo-devo* в её современном состоянии. В этих статьях разработано учение об опухолеподобных органах и их значении в эволюции [Kozlov, 2022a, b], а также представление о роли биокомпьютерных процессов в эволюции сложности и месте опухолей в этих процессах [Kozlov, 2022c].

Несколько нетривиальных предсказаний теории *carcino-evo-devo* были подтверждены в нашей лаборатории.

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 описано более двухсот онкогенов, что примерно соответствует числу морфологически

описанных типов клеток у человека [Makashov et al., 2019]. Более того, 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]. Эти примеры ярко демонстрируют предсказательную мощь нашей теории.

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). Мы описали как единичные TSEEN гены (например, ген *PBVO1*, характеризующийся повышенной экспрессией в опухолях молочной железы и простаты, возникший *de novo* у человека), так и целые семейства TSEEN генов [reviewed in Kozlov, 2016].

Возможность участия опухолей в образовании эволюционно новых органов была подтверждена на модели «шапочек» золотых рыбок. «Шапочки» золотых рыбок обладают способностью к неограниченному росту, что является опухолевым признаком, а симметрия, определённая локализация и связь с определёнными стадиями развития являются признаками нормальных органов. Нами было гистологически доказано, что «шапочки» являются доброкачественными опухолями [Козлов и др., 2012]. Это первый описанный в мировой литературе пример искусственного отбора опухолей на новую функцию в организме. 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 основной гипотезы.

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, 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 предыдущей 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, 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 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 осуществляется с помощью биокомпьютерных процессов с участием опухолей в качестве поисковых систем [Kozlov, 2022c].

Таким образом, 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* состоит из нескольких разделов, описывающих различные аспекты коэволюции нормального и неопластического развития. Она обладает предсказательной силой и объясняет целый ряд необъяснённых биологических явлений.