

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 преемственность 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 транзикация 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. *PBOVI*: 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