

ЕCHO OF *CARCINO-EVO-DEVO*. О ПОЛЕЗНОЙ РОЛИ НАСЛЕДУЕМЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЭВОЛЮЦИИ ОРГАНИЗМОВ

© 2025 г. Р. И. Атауллаханов

Государственный научный центр Институт иммунологии, Москва, Россия
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

e-mail: ravshan.ataullakhanov@gmail.com

Поступила в редакцию 11.02.2025 г.

В аналитической статье критически рассматриваются некоторые аспекты теории *carcino-evo-devo*, проверяя ее на прочность, что, как известно, полезно для укрепления и совершенствования как новых, так и давно устоявшихся представлений в научном мире.

Ключевые слова: теория *carcino-evo-devo*, живые системы, гены, молекулы, клетки, организмы

DOI: 10.31857/S0042132425020106, **EDN:** GEIUMR

А.П. Козлов около 50 лет исследует положительную роль наследуемых опухолей в эволюции живых существ. Теория *carcino-evo-devo* – продукт этого продолжительного исследования. Суть теории укладывается в несколько утверждений. Живые существа эволюционируют путем создания новых генов, полезность которых апробируется в наследуемых опухолях. Организмы-опухоленосители – это переходные формы, они служат материальной основой для селекции новых полезных функций и структур, в конечном счете, новых видов.

Дополнительные постулаты, необходимые для теории: по мере эволюции и усложнения видов количество генов в геноме живых существ постоянно растет за счет вновь возникающих генов; новые гены могут конкурировать с существующими генами данного организма, нарушая его структуры и функции; удобным способом избежать конкурентного, неблагоприятного, влияния вновь возникающих генов является их изолированная экспрессия в опухоли – ткани, которая не имеет полезной функции в организме и не нужна для нормального функционирования всех органов и систем.

Опухоль принято считать паразитическим органом, биология которого подчинена собственному (опухоли) выживанию и прогрессии без учета потребностей других органов и систем и организма в целом. Теория *carcino-evo-devo* наделяет опухоль полезной функцией для данного организма и его потомков, а также для успеха популяции и даже возникновения новых видов. Теория *carcino-evo-devo* рассматривает положительную роль опухоли в эволюции живых существ и, по определению, ограничивается пределами

многоклеточных живых существ и наследуемых опухолей, которые устойчиво передаются потомству из поколения в поколение. Одноклеточные живые существа не имеют подобных опухолей. Ненаследуемые опухоли, в частности, уникальные по своим свойствам злокачественные новообразования, спонтанно или индуцировано возникающие у отдельных индивидов, тоже должны быть исключены из рассмотрения в рамках данной теории.

Теория *carcino-evo-devo* не бесспорна. Она, на мой взгляд, ценна своей оригинальностью. Именно необычные идеи открывают новые области науки или существенно меняют сложившиеся представления, если эти новые идеи можно проверить. Теория А.П. Козлова предсказывает ряд практически проверяемых следствий, что и делает ее интересной и ценной. Сам автор и другие исследователи нашли объективные подтверждения некоторым предсказаниям *carcino-evo-devo*.

В своей аналитической статье я хотел бы критически рассмотреть некоторые аспекты теории *carcino-evo-devo*, проверяя ее на прочность, что, как известно, полезно для укрепления и совершенствования как новых, так и давно устоявшихся представлений в научном мире.

РАЗМЕРЫ ГЕНОМА, КОЛИЧЕСТВО ГЕНОВ И ЭВОЛЮЦИЯ ОРГАНИЗМОВ

Один из основополагающих постулатов, на которых базируется теория А.П. Козлова, состоит в том, что эволюция геномов происходит через увеличение числа генов. Это представле-

ние кажется очевидным, но при более основательном анализе оказывается не бесспорным.

Не вызывает сомнений, что организмы разной сложности, стоящие на разных ступенях эволюции, возникшие, скажем, 1 млрд или 200 тыс. лет назад, сильно различаются своими геномами, генами, структурой и разнообразием белков, кодируемых этими генами. Конечно, есть некая общность и преемственность в строении генов и их продуктов. Удачные “изобретения” на ранних стадиях эволюции широко распространились в природе, используются у всех или большинства эволюционно более поздних организмов. Можно привести множество подобных примеров относительно структурных, моторных, рецепторных, сигнальных, синтетических, защитных и других элементов клеток. Универсальны принципиальное строение и функционирование клетки, молекулярные машины, обеспечивающие клеточные деления, клеточную подвижность, обнаружение и потребление пищевых субстратов. Широко используются одни и те же молекулярные инструменты для межклеточных контактов, дистанционной коммуникации клеток, их кооперативного взаимодействия

в масштабах отдельной ткани и всего многоклеточного организма.

Вместе с универсальностью многих элементов и систем, унаследованных от эволюционных предшественников, каждый вид изобрел что-то свое, оригинальное. И это оригинальное не может обойтись без оригинальных белков и, следовательно, уникальных по структуре (новых) генов, кодирующих эти белки. Такое очевидное представление о развитии живых существ на Земле по умолчанию подразумевает многократное появление новых генов и накопление генного арсенала в процессе прогрессивной эволюции. Тут легко заключить, что размеры генома и число белок-кодирующих генов должны были расти в процессе эволюции живых существ. Однако при анализе это заключение оказывается поспешным. Объективные данные открывают более сложную картину и заслуживают внимательного рассмотрения.

В табл. 1 представлена зависимость размеров генома и числа белок-кодирующих генов у организмов, существенно различающихся сложностью и уровнем эволюционного развития.

Таблица 1. Размеры геномов на разных уровнях эволюции живых существ

№	Группа (класс)	Вид	Время появления на Земле, лет назад	Длина генома, п.н.	Количество белок-кодирующих генов	Источник
1	Археи (Archaea)	<i>Methanococcus jannaschii</i>	~3.5 млрд	~2 Мб	~1 800	Bult et al., 1996
2	Бактерии (Bacteria)	<i>Escherichia coli</i>	~3.5 млрд	~5 Мб	~4 400	Blattner et al., 1997
3	Дрожжи (Fungi)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	~1 млрд	~12 Мб	~6 000	Goffeau et al., 1996
4	Малярийный плазмодий	<i>Plasmodium falciparum</i>	~1 млрд	~23 Мб	~5 300	Gardner et al., 2002
5	Амёбы (Amoebozoa)	<i>Entamoeba histolytica</i>	~1.5 млрд	~24 Мб	~9 938	Loftus et al., 2005
6	Амёбы (Amoebozoa)	<i>Acanthamoeba castellanii</i>	~1.5 млрд	~42 Мб	~15 455	Clarke et al., 2013
7	Амёбы (Amoebozoa)	<i>Dictyostelium discoideum</i>	~1 млрд	~34 Мб	~12 500	Eichinger et al., 2005
8	Инфузории (Ciliophora)	<i>Tetrahymena thermophila</i>	~1 млрд	~103 Мб	~27 000	Eisen et al., 2006
9	Губки (Porifera)	<i>Amphimedon queenslandica</i>	~700 млн	~167 Мб	~18 000	Srivastava et al., 2010
10	Книдарии (Cnidaria)	<i>Nematostella vectensis</i>	~550 млн	~450 Мб	~27 000	Putnam et al., 2007

Таблица 1. Продолжение

№	Группа (класс)	Вид	Время появления на Земле, лет назад	Длина генома, п.н.	Количество белок-кодирующих генов	Источник
11	Гидроидные (Hydrozoa)	<i>Hydra vulgaris</i>	~550 млн	~1050 Мб	~20 000	Chapman et al., 2010
12	Плоские черви (Platyhelminthes)	<i>Schistosoma mansoni</i>	~700 млн	~363 Мб	~13 197	Berriman et al., 2009
13	Коловратки (Rotifera)	<i>Brachionus plicatilis</i>	~500 млн	~100 Мб	~23 000	Grbić et al., 2022
14	Нематоды (Nematoda)	<i>Caenorhabditis elegans</i>	~600 млн	~100 Мб	~20 470	The <i>C. elegans</i> sequencing consortium, 1998
15	Ракообразные (Crustacea)	<i>Daphnia pulex</i>	~540 млн	~200 Мб	~31 000	Colbourne et al., 2011
16	Ракообразные (Crustacea)	<i>Procambarus virginialis</i>	~500 млн	~3500 Мб	~21 000	Gutekunst et al., 2018
17	Моллюски (Mollusca)	<i>Lottia gigantea</i>	~500 млн	~340 Мб	~23 000	Simakov et al., 2013
18	Моллюски (Mollusca)	<i>Crassostrea gigas</i>	~500 млн	~542 Мб	~28 000	Zhang et al., 2012
19	Круглоротые (Cyclostomata)	<i>Petromyzon marinus</i>	~500 млн	~987 Мб	~22 167	Smith et al., 2013
20	Круглоротые (Cyclostomata)	<i>Eptatretus burgeri</i>	~500 млн	~1800 Мб	~20 000	Ota et al., 2011
21	Хрящевые рыбы (Chondrichthyes)	<i>Callorhynchus milii</i>	~420 млн	~910 Мб	~22 000	Venkatesh et al., 2014
22	Рыбы (Pisces)	<i>Danio rerio</i>	~400 млн	~1400 Мб	~26 000	Howe et al., 2013
23	Рыбы (Pisces)	<i>Takifugu rubripes</i>	~400 млн	~400 Мб	~20 000	Aparicio et al., 2002
24	Земноводные (Amphibia)	<i>Xenopus tropicalis</i>	~370 млн	~1500 Мб	~22 000	Hellsten et al., 2010
25	Земноводные (Amphibia)	<i>Rana temporaria</i>	~250 млн	~4110 Мб	~23 000	Streicher, 2021
26	Рептилии (Reptilia)	<i>Anolis carolinensis</i>	~310 млн	~1800 Мб	~17 000	Alföldi et al., 2011
27	Рептилии (Reptilia)	<i>Chrysemys picta bellii</i>	~310 млн	~2200 Мб	~20 000	Shaffer et al., 2013
28	Птицы (Aves)	<i>Gallus gallus</i>	~150 млн	~1040 Мб	~17 000	International chicken genome sequencing consortium, 2004
29	Птицы (Aves)	<i>Taeniopygia guttata</i>	~150 млн	~1200 Мб	~18 000	Warren et al., 2010
30	Млекопитающие (Mammalia)	<i>Mus musculus</i>	~100 млн	~2700 Мб	~22 000	Waterston et al., 2002
31	Млекопитающие (Mammalia)	<i>Balaenoptera musculus</i>	~50 млн	~2800 Мб	~21 000	Rensch et al., 2022

Таблица 1. Окончание

№	Группа (класс)	Вид	Время появления на Земле, лет назад	Длина генома, п.н.	Количество белок-кодирующих генов	Источник
32	Примитивные приматы (Primates)	<i>Microcebus murinus</i>	~60 млн	~2600 Мб	~21 000	Warren et al., 2005
33	Человекообразные обезьяны (Hominidae)	<i>Pan troglodytes</i>	~6 млн	~3300 Мб	~20 800	The chimpanzee sequencing and analysis consortium, 2005
34	Гоминины (Hominini)	<i>Homo neanderthalensis</i>	~400 тыс.	~3000 Мб	~20 000–25 000	Green et al., 2010
35	Гоминины (Hominini)	<i>Homo denisova</i>	~400 тыс.	~3000 Мб	~20 000–25 000	Reich et al., 2010
36	Человек	<i>Homo sapiens</i>	~300 тыс.	~3200 Мб	~20 000–21 000	International human genome sequencing consortium, 2001

Размер генома и количество белок-кодирующих генов значительно растут по мере эволюции одноклеточных форм живых существ. Так, у амёб и инфузорий они в десятки раз больше, чем у архей и бактерий (табл. 1, рис. 1 и 2).

В эволюции многоклеточных организмов изменение размеров генома и числа генов прин-

ципально иное, по сравнению с эволюцией одноклеточных. В процессе возникновения все более сложных форм многоклеточных в течение последних 500–700 млн лет размеры генома неуклонно росли (рис. 3 и 5). При этом совершенно неожиданно количество генов оставалось на одном и том же уровне, несмотря на гранди-



Рис. 1. Размеры генома прокариот и одноклеточных эукариот.

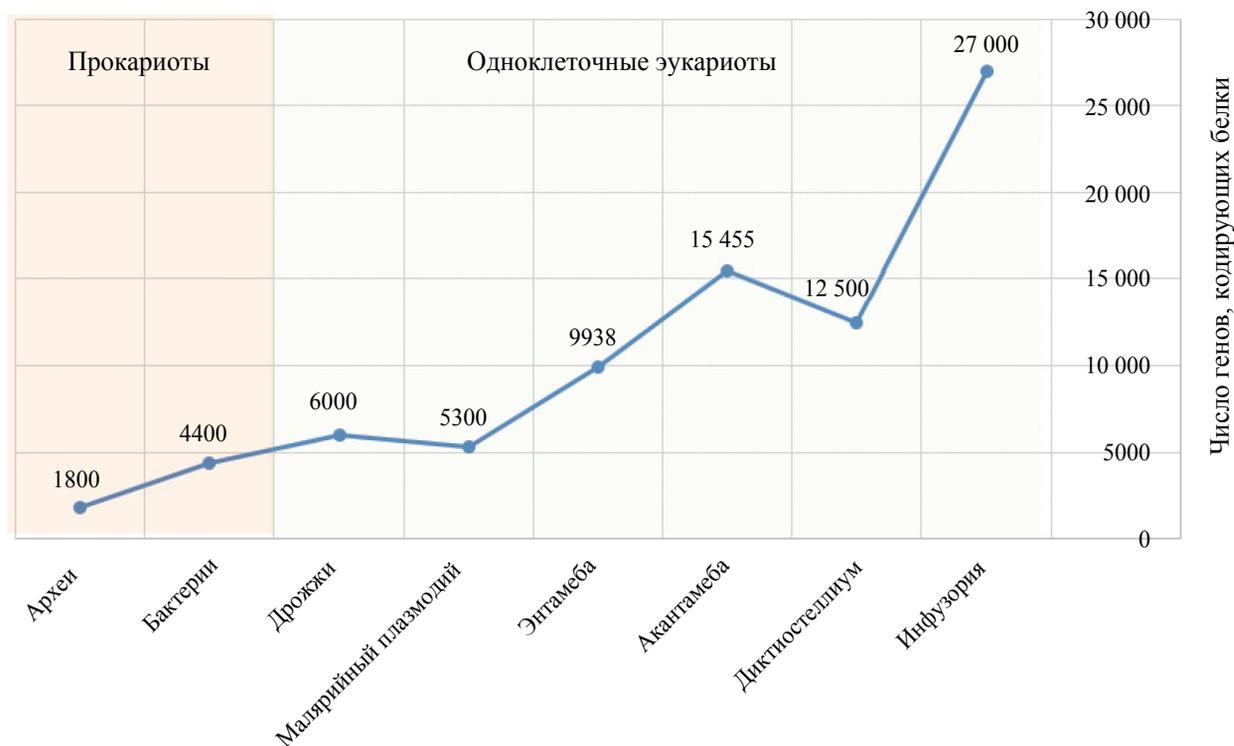


Рис. 2. Количество белок-кодирующих генов у прокариот и одноклеточных эукариот.

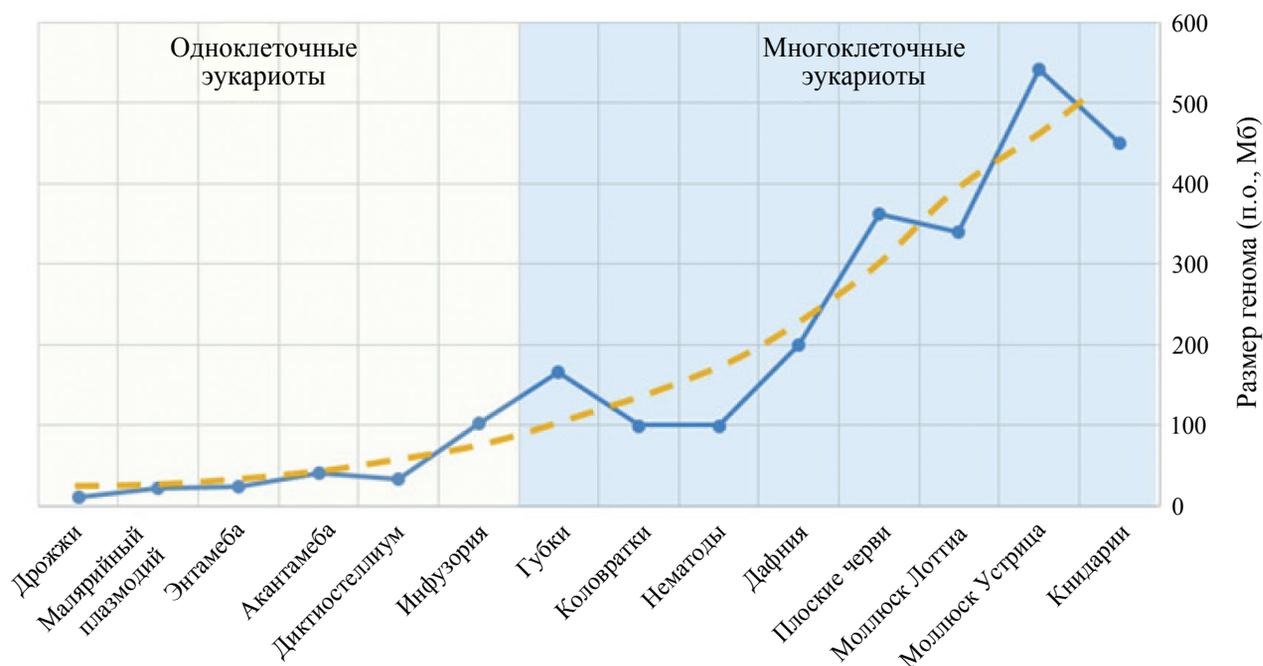


Рис. 3. Размер генома одноклеточных и многоклеточных эукариот.

озные усложнения организмов в процессе эволюции — от губок, моллюсков, стрекательных и коловраток до самых высокоорганизованных существ таких, как приматы и человек. Число генов, кодирующих белки, достигло уровня

15–25 тыс. у одноклеточных амёб и инфузорий. У всех более поздних в эволюции многоклеточных организмов оно остается на том же уровне, варьируя в области 20–25 тыс. генов (рис. 4 и 6). Паразитально видно одно и то же количество

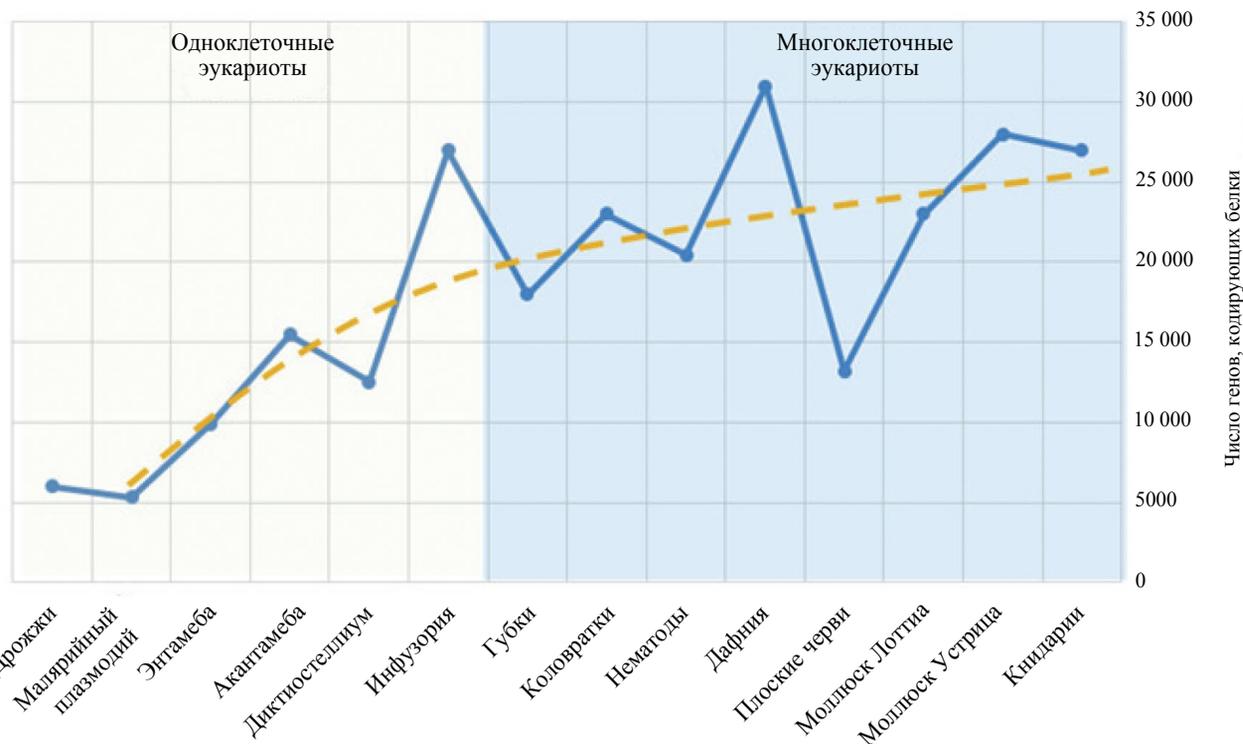


Рис. 4. Количество белок-кодирующих генов у одноклеточных и многоклеточных эукариот.

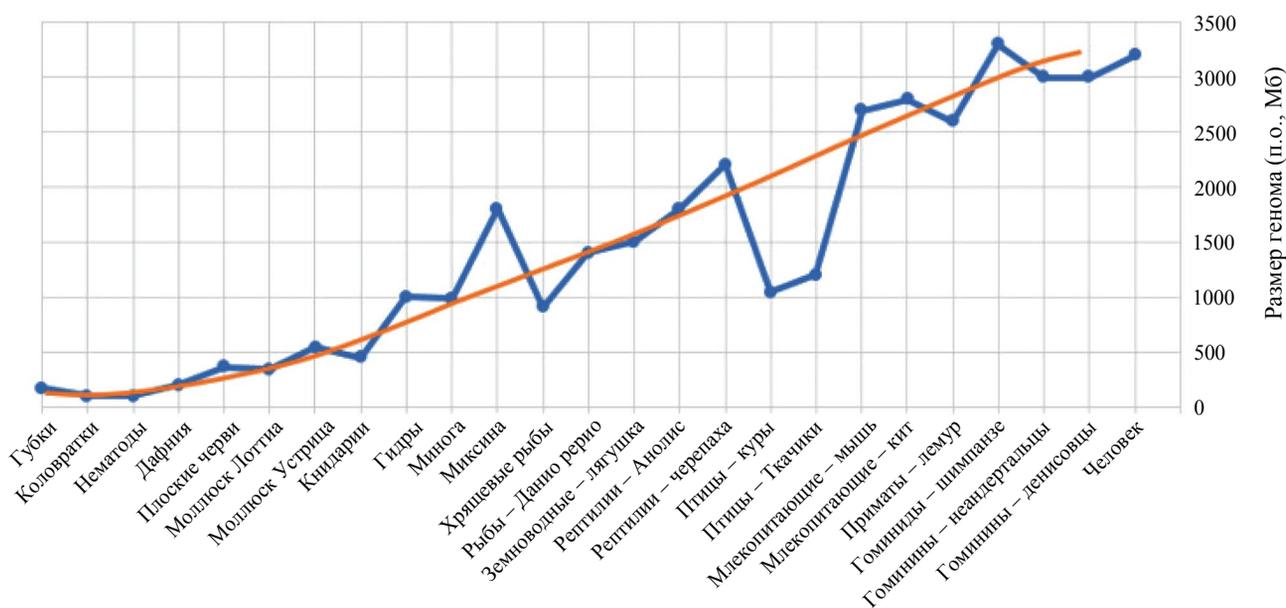


Рис. 5. Изменение размеров генома в прогрессивной эволюции многоклеточных.

белок-кодирующих генов у моллюсков и коловраток, дафний и гидр, рыб, лягушек, черепах, мыши и человека (табл. 2, рис. 6).

Дихотомия между прогрессивным увеличением генома и отсутствием увеличения числа белок-кодирующих генов означает, что в про-

цессе эволюции прогрессивно растет регуляторная часть генома, а количество генов, кодирующих белки, практически не изменяется.

Доля кодирующей части генома драматически уменьшается при возникновении одноклеточных со сложным строением и функциями

Таблица 2. Изменение кодирующей и некодирующей частей генома в процессе эволюции

Группа	Размер генома	Число белок-кодирующих генов	Доля белок-кодирующих последовательностей в геноме (%)	Доля некодирующих последовательностей в геноме (%)	Источник
Археи	1.5–5 Мб	1500–4000	90	10	Koonin, Wolf, 2008
Бактерии	0.58–13 Мб	500–6000	87.5	12.5	Koonin, Wolf, 2008; Han et al., 2013
Дрожжи	~12 Мб	~6000	70	30	Goffeau et al., 1996
Амебы	34–48 Мб	12 000–18 000	7.5	92.5	Clarke et al., 2013
Инфузории	72–104 Мб	25 000–40 000	10	90	Aury et al., 2006
Губки	~167 Мб	~30 000	3	97	Srivastava et al., 2010
Коловратки	~100–150 Мб	~15 000–20 000	4	96	Blaxter et al., 1998
Медузы	~400 Мб	~20 000	3	97	Putnam et al., 2007
Рыбы	~1.4 Гб	~25 000–30 000	2	98	Howe et al., 2013
Амфибии	~3.1 Гб	~20 000–25 000	1.75	98.25	Session et al., 2016
Рептилии	~1.8 Гб	~18 000–22 000	2	98	Alföldi et al., 2011
Мышь	~2.7 Гб	~22 000	1.75	98.25	Release M36 (GRCm39)
Человек	~3 Гб	~19 433	1.5	98.5	Release 47 (GRCh38.p14)

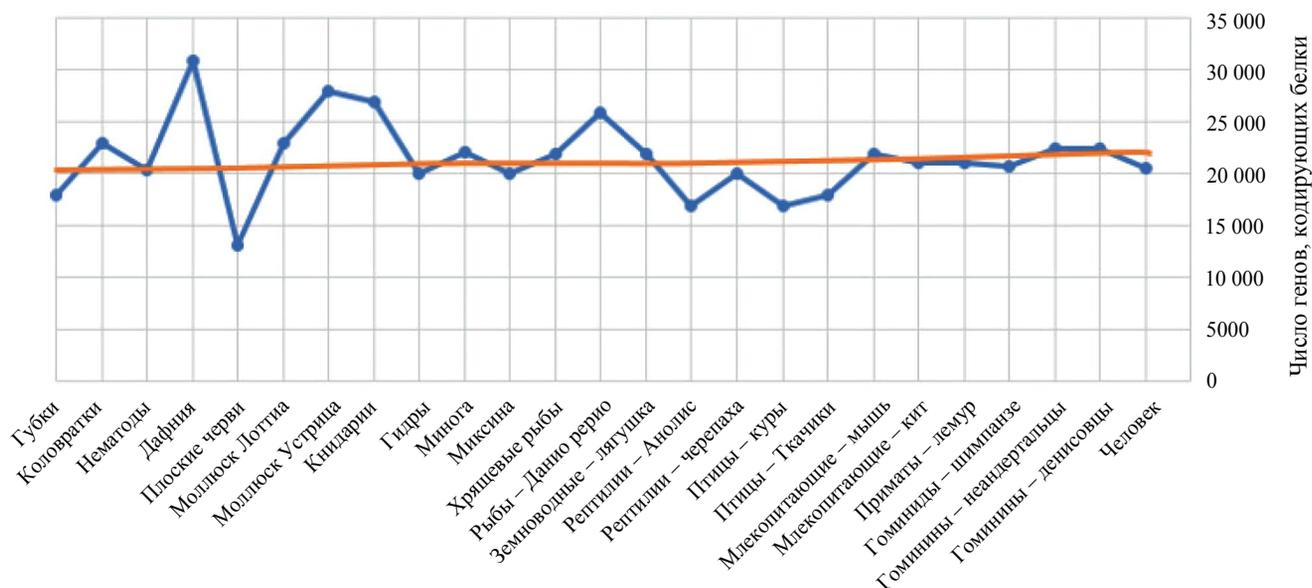


Рис. 6. Количество белок-кодирующих генов в прогрессивной эволюции многоклеточных.

(рис. 7). Около 90% генома бактерий и архей заняты кодирующими последовательностями, а у амеб и инфузорий белок-кодирующая часть генома уменьшилась до 7.5–10%. В дальнейшей эволюции многоклеточных доля кодирующей

части генома остается минимальной, уменьшаясь с 3% у губок до 1.5% у человека.

По мере усложнения многоклеточных организмов размер генома увеличивается в 20 раз, со 167 Мб у губок до 3200 Мб у человека (рис. 5).

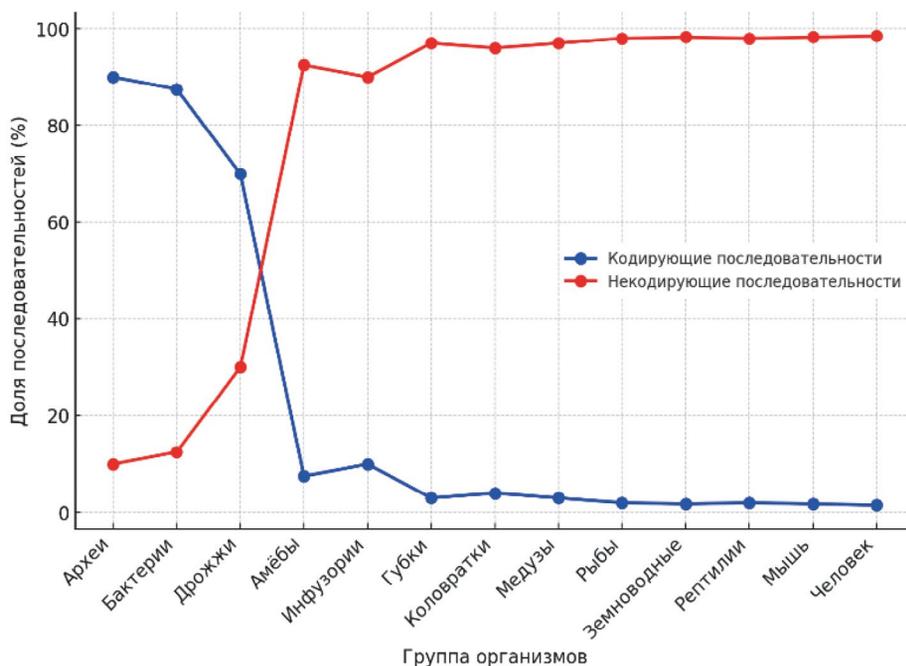


Рис. 7. Возрастание доли некодирующей части генома в эволюции организмов.

Это означает принципиальное удлинение ДНК некодирующей части генома. То есть эволюция шла путем создания новых регуляторных участков в геноме. А число кодирующих генов сохранялось. При этом, как мы знаем, структура белков у разных видов существенно различается. Следовательно, при стабильном количестве кодирующих белки генов структура этих кодирующих последовательностей подвергалась значительной изменчивости.

РАЗМЫШЛЕНИЯ О МОРФОГЕНЕЗЕ (НЕОМОРФОГЕНЕЗЕ), ИЛИ КАК НОВЫЕ ГЕНЫ МОГУТ ВОПЛОЩАТЬСЯ В НОВЫЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ

Описанная эволюция кодирующих и некодирующих последовательностей геномов указывает на две составляющие возникновения новых видов – модификацию кодирующих белки генов и неуклонное увеличение некодирующей, регуляторной части генома.

Появление новых видов живых существ в процессе эволюции требует изобретения новых структур и функций, то есть новых типов клеток, новых тканей и органов. Могли ли новые формы и новые функции возникать за счет модификации прежде существовавших белков и удлинения некодирующих регуляторных последовательностей генома?

Легко представить, как возникали новые функции через создание модифицированных кодирующих последовательностей и их продуктов – белков с новыми функциями. Известно немало суперсемейств белковых молекул, возникших из одного предкового гена за счет модификации последовательности нуклеотидов в этом предковом гене, зачастую в сочетании с дупликацией этого гена. Примерами могут служить суперсемейства тубулинов, актинов, сериновых протеаз, цитохромов P450, белков теплового шока, глобинов, иммуноглобулинов и других белков. Внутри каждого суперсемейства белковые молекулы обладают самыми разными функциями, что и подтверждает возможность получения новых функций через модификацию существовавших генов.

При появлении модифицированных генов, кодирующих новые белки, число генов должно увеличиваться, чего мы не видим, сравнивая количество генов у живых существ на разных уровнях эволюции (табл. 2). При возникновении новых генов сохранять стабильной общую численность генов можно, удаляя какие-то гены из генома. Принципы и механизмы потери генов без утраты полезных структур и функций не понятны.

Вероятно, новые белки могли обеспечить появление не только новых функций, но и новых структур. Простые структуры, образующиеся в результате появления нового белка, легко

представить. Например, агломераты клеток, соединенные каким-то новым белком, обеспечивающим межклеточные контакты. Но образование группы клеток или слоя клеток — это еще не формирование ткани или органа. Без сложных процессов морфогенеза нельзя представить появления новых тканей, органов, новых видов живых существ. Тут и возникает колоссальная проблема. Современная наука не имеет представления о том, каким образом в геноме записана информация о структуре тканей, органов, всего организма. Это большая интригующая тайна. Ее не объяснить лишь появлением новых белков.

На рис. 8 — фотографии таранной кости (*talus*) из голеностопного сустава овцы. Нетривиальная трехмерная форма, в которой есть немало выступов, углублений, гребней. Шарниры для скольжения по комплементарной поверхности соседних костей, выступы для ограничения подвижности за пределами шарнирных поверхностей. Гладкие поверхности для беспрепят-

ственного скольжения перемежаются с шероховатыми участками для прочного прикрепления сухожилий и мышц. Сложная деталь из костной ткани с хрящевым покрытием поверхностей, предназначенных для скольжения. И это хрящевое покрытие живое, имеет способность постоянно обновляться, чтобы оставаться идеальным для скольжения.

Многоклеточные организмы могут содержать много сотен подобных косточек, каждая из которых имеет свои оригинальные форму и функцию. Где и каким образом записана информация о том, как из живых клеток построить костно-хрящевую косточку, приведенную на рис. 8? На этот счет нет ни малейшего понимания. А ведь несомненно, в геноме записана детальная информация об этой косточке. Эта информация передается по наследству и прекрасно воспроизводится у всех особей данного вида. Достаточно сравнить 5 таранных косточек от 5 разных особей одного вида на фотографии (рис. 8), чтобы убедиться, как точно природа воспроизводит

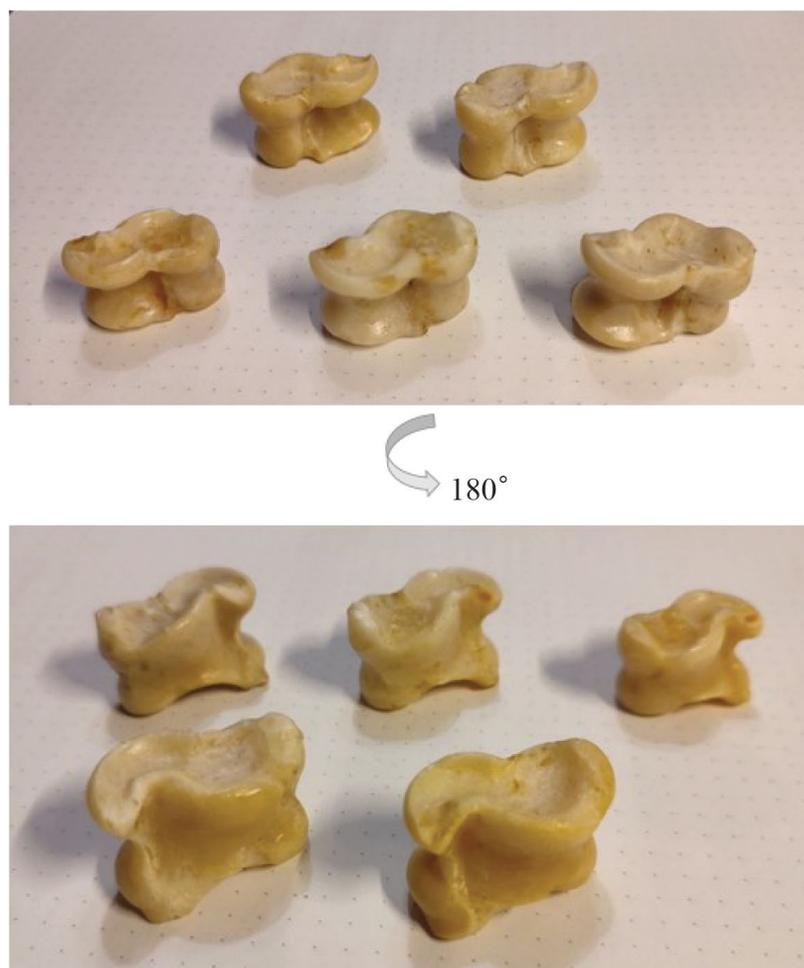


Рис. 8. Фотографии таранных костей из голеностопного сустава пяти отдельно взятых овец.

эту живую конструкцию. Она живая. И не только потому, что обновляет хрящевые покрытия, но и потому, что растет вместе с растущим организмом. Увеличивается в размерах, не изменяя своей уникальной формы и особенной функции.

Еще сложнее понять, как и каким образом в геноме закодирована информация о том, как построить сустав из нескольких костно-хрящевосухозильных конструкций, в которые органично вмонтированы окончания мышц, обеспечивающих движение. А ведь это тоже записано в геноме и передается потомкам.

Появление новых белков может каким-то образом объяснить появление новых типов клеток. Например, новые транскрипционные факторы могут инициировать транскрипцию какой-то новой коллекции генов, что и будет основой для создания нового типа клеток. И это очень важный шаг в усложнении живых существ. Простые многоклеточные, возникшие на ранних стадиях эволюции, имеют лишь 2–3 или несколько типов клеток. Высокоразвитые, сложно устроенные, многоклеточные состоят из более 200 различных типов клеток. Однако иметь большее разнообразие клеток еще не означает создать новые органы из этих клеток и, в итоге, новый организм. Клетки – это всего лишь кирпичики, из которых строятся ткани, органы, весь организм.

Между наличием нужного количества клеток, имеющих необходимую специализацию, и организмом с его сложнейшими детальными структурами и общим планом строения такая же разница, как между горой деталей и построенным домом, в котором отлажено функционирует все, что необходимо для жизни (рис. 9). Где и каким образом записаны общий и детальный

архитектурный план, программа строительства по минутам, часам, дням, неделям, детально регламентированные технологии сборки клеток в отдельные структуры, органы и, в итоге, в целый функционирующий организм? А над всем этим должна быть контролирующая, управляющая надстройка, отдающая необходимые команды и сигналы, синхронизируя и подчиняя всех участников стройки одной цели, точно известной и понятной только этому управляющему, командиру строительства.

Где и каким кодом все это записано в геноме, мы пока не знаем. Нет сомнений, что записано. Нет также сомнений, что эта информация передается по наследству и очень точно исполняется. Морфологические структуры тканей и органов, общее строение организма – все это очень точно реализуется у потомков из поколения в поколение. Дети похожи на родителей, а однояйцевые близнецы неотличимы друг от друга.

Следовательно, недостаточно создать полезный новый ген, новые клеточные типы. Нужен архитектурный план, детальный проект, четко предопределенные методы строения и сборки, контроль и исправление ошибок, без которых не бывает построения нового. Где-то все это закодировано о нашем организме, наших органах, в том числе о том новом органе, который мог возникнуть в опухолевой ткани в результате экспериментов Природы с генетическим материалом данного индивида. Возможно, вновь возникающие некодирующие последовательности – это и есть то, что необходимо для кодирования строительства новых структур с новой функцией. Возможно, для того Природа и увеличивала длину некодирующей части генома



Рис. 9. Морфогенез – создание формы (пояснения в тексте): а – груда строительных материалов; б – готовый дом, построенный из этих строительных материалов.

существуют гены, которые экспрессируются только в опухолях, но не экспрессируются в нормальных тканях взрослого или эмбриона. Авторы оценили число таких экспрессирующихся только в опухолях генов от нескольких сотен до нескольких тысяч генов со средним размером 4500 п.н. (Козлов, 2008; Evtushenko et al., 1989; Kozlov et al., 1992). Сравнив миллионы последовательностей из опухолей (4564 библиотек кДНК) и нормальных тканей (2304 библиотек кДНК), авторы пришли к выводу, что последовательности, экспрессирующиеся только в опухолях, составляют 15% от всех исследованных последовательностей (Galachyants, Kozlov, 2009).

В библиотеках кДНК опухолей были обнаружены последовательности некодирующих участков генома, экспрессирующиеся в опухолях, но не в нормальных тканях (Krukovskaja et al., 2005). Впервые была описана опухолеспецифичность экспрессии гена *Brachyury* человека (Круковская и др., 2008; Palena et al., 2007). Были получены данные об экспрессии *Brachyury* в 15 различных типах опухолей человека и об отсутствии экспрессии в подавляющем большинстве нормальных тканей.

А.П. Козлов с соавт. установили, что целый ряд генов, экспрессированных преимущественно в опухолях, представлен эволюционно новыми или молодыми генами (Самусик и др., 2007, 2009; Kozlov et al., 2006; Samusik et al., 2011; Kozlov, 2014). В частности, множество генов, кодирующих раково-тестикулярные антигены, состоит из эволюционно новых или эволюционно молодых генов (Dobrynin et al., 2013). И, встречаемым образом, некоторые ранее известные эволюционно молодые гены (*ELFN1-AS1* и *PBOV1*) преимущественно экспрессируются в опухолях, а не в нормальных тканях (Самусик и др., 2007, 2009; Полев и др., 2009, 2011; Круковская и др., 2010, 2016; Козлов и др., 2021; Krukovskaja et al., 2005; Samusik et al., 2013; Polev et al., 2014). Хорошо известные как эволюционно новые гены дермицидина, *CLLUI* (chronic lymphocytic leukemia up-regulated) и *LINC00309* (long intergenic non-protein coding RNA 309) тоже экспрессируются во многих опухолях, но не в нормальных тканях человека (Круковская и др., 2016).

Козловым с соавт. была создана и зарегистрирована база данных эволюционно новых генов, экспрессирующихся в опухолях (Козлов и др., 2021). Гены *ELFN1-AS1* и *PBOV1* оказались среди первых в мировой литературе генов человека, возникших *de novo* (Kozlov, 2022). Открытие эволюционной новизны генов класса Cancer/Testis antigen стало приоритетным, признано и подтверждено авторитетными зарубежными исследователями (Zhang, Long, 2014).

Несомненный успех А.П. Козлова и его команды. Упорная работа ученых в течение десятилетий принесла плоды. Собраны факты, которые подтверждают гипотезу *carcino-evo-devo*. Я внимательно изучил публикации авторов и хотел бы далее обсудить некоторые небесспорные моменты. Не с целью поставить под сомнение успех, а скорее, укрепить его, поскольку мои вопросы и замечания помогут авторам занять еще более прочную позицию в отстаивании своих представлений.

“СРЕДНЯЯ ПО БОЛЬНИЦЕ”

Сравнить профили экспрессии мРНК (по библиотекам соответствующих кДНК) в опухолях и нормальных тканях. Найти в опухолях экспрессию таких последовательностей, которые не экспрессируются в нормальных тканях. Это принципиальный и вполне логичный путь в поиске новых генов, экспрессирующихся только в опухолях.

Авторы применили этот принципиальный подход, сравнивая *in silico* и в “мокрых” экспериментах последовательности, экспрессирующиеся в опухолях и нормальных тканях. Это позволило исследователям обнаружить последовательности, экспрессирующиеся только в опухолях, но не в нормальных тканях. Кроме того, авторы нашли опухолеспецифические последовательности, сравнивая коммерческие библиотеки кДНК, синтезированные на основе мРНК опухолей и нормальных тканей. Наконец, методом ПЦР исследователи обнаружили эволюционно новые последовательности в составе коммерческих панелей кДНК опухолей (Clontech Laboratories, USA; BioChain Institute Inc., USA) и в образцах мРНК, выделенных из опухолей больных, получавших хирургическое лечение в одном из госпиталей Санкт-Петербурга.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ И КОММЕНТАРИИ

— Во всех упомянутых исследованиях авторы использовали образцы опухолей или библиотеки кДНК из ткани злокачественных опухолей. Между тем маловероятно, что теория *carcino-evo-devo* рассматривает не только доброкачественные, но и злокачественные опухоли. Последние убивают своего хозяина довольно быстро. Например, мыши со злокачественными опухолями без какого-либо лечения погибают за 1–2 месяца, а люди — приблизительно за 1 год. Следовательно, не просто представить, чтобы в опухоли, которая довольно быстро убивает организм опухоленосителя, произошла экспрессия

эволюционно нового гена, появился новый тип клеток, организовался новый орган с новыми функциями. И этот организм дал потомство, а его потомки дали следующую генерацию. Вся история передавалась бы по наследству, и в течение жизни у каждой особи в злокачественной опухоли успевал образовываться один и тот же новый орган.

– Сравнивая экспрессированные последовательности в тканях различных опухолей (TCGA, коммерческие библиотеки или мРНК из клинических опухолей после их хирургической резекции) с последовательностями в нормальных тканях, авторы берут те и другие скопом. Все против всех. На мой взгляд, такой подход возможен, но это не лучший способ поиска дифференциально экспрессированных генов. Гораздо более адекватным было бы обнаружение опухолеспецифических последовательностей путем сравне-

ния экспрессии в ткани опухоли с экспрессией в нормальной ткани того же пациента. Объединение в когорты нужно было бы делать после вычитания одной экспрессии из другой у каждого индивида.

– мРНК из опухоли содержит последовательности, которые экспрессируются не только в злокачественных клетках опухоли, но и в многочисленных нормальных клетках опухолевого микроокружения. Нормальные клетки – фибробласты, миофибробласты, клетки эндотелия сосудов, перициты, тучные клетки, гранулоциты, макрофаги, дендритные клетки, моноциты, все типы лимфоидных клеток – составляют микроокружение, органично встроенное в ткань опухоли (рис. 10). Опухолевое микроокружение, представленное незлокачественными нормальными клетками, может составлять от 5 до 95% опухолевой ткани (Bagaev et al., 2021; Mihecheva

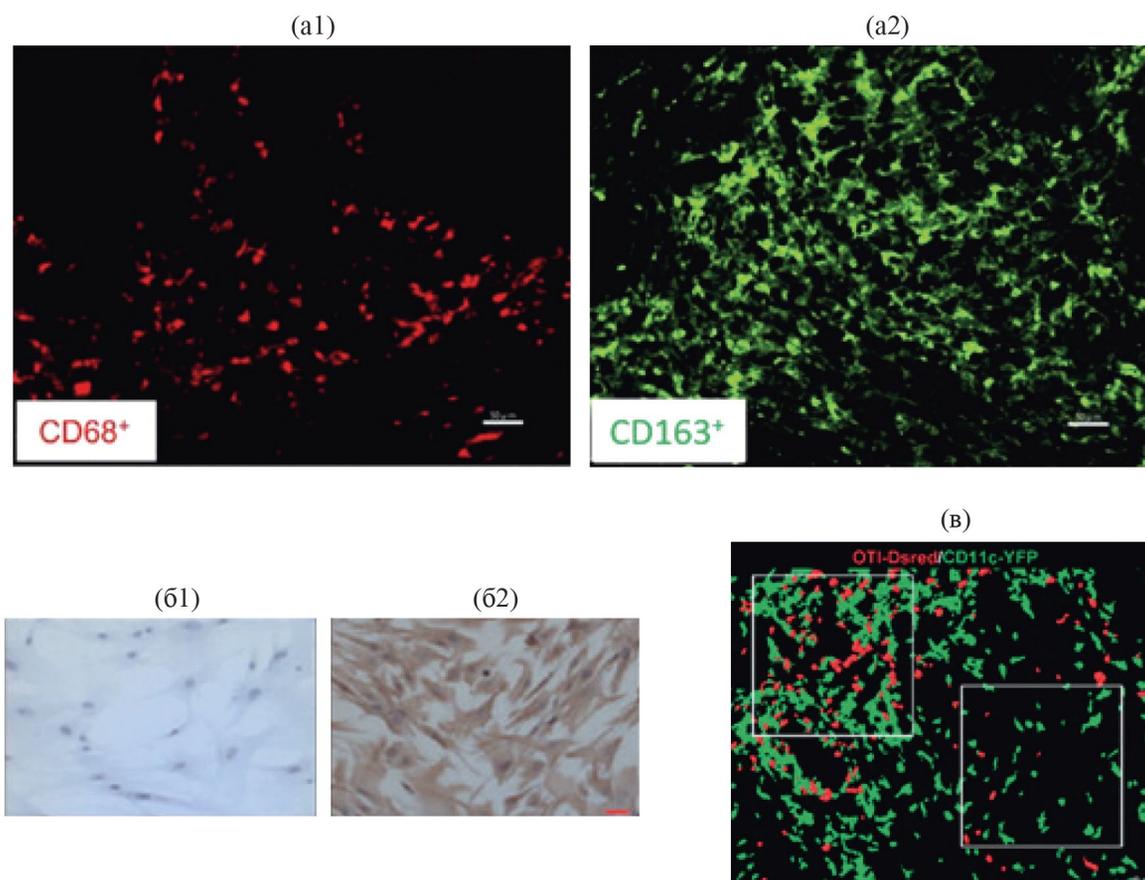


Рис. 10. Незлокачественные клетки опухолевого микроокружения: а – колоректальный рак, ассоциированные с опухолью макрофаги. а1 – CD68⁺-макрофаги M1 (красные); а2 – CD163⁺-макрофаги M2 (зеленые). Иммуногистофлуоресценция. Шкала 50 мкм (по: Inagaki et al., 2021, с изменениями); б1 – нормальное легкое, фибробласты; б2 – немелкоклеточный рак легкого, ассоциированные с опухолью αSMA⁺-миофибробласты (коричневые). Иммуногистохимия. Шкала 20 мкм (по: Navab et al., 2011, с изменениями); в – саркома, дендритные клетки (зеленые) и Т-клетки (красные). Прижизненная иммуногистофлуоресценция. Площадь белых квадратов 250 мкм² (по: Boissonnas et al., 2013, с изменениями).

et al., 2022; Radtke et al., 2024). Это означает, что выделенная из опухоли мРНК и синтезированная кДНК могут содержать от 5 до 95% мРНК незлокачественных нормальных клеток.

Как быть? Можно ли преодолеть это затруднение? Да, можно. Каждый тип клеток имеет характерный профиль экспрессии мРНК. Зная экспрессионные сигнатуры каждого типа клеток, можно *in silico* проводить деконволюцию по результатам анализа всей мРНК (bulk mRNA) опухолевой или нормальной ткани, узнать содержание каждого клеточного типа в общей массе ткани (Zaitsev et al., 2022). Используя метод деконволюции, можно отнести экспрессию той или иной последовательности к конкретным типам клеток в опухоли – злокачественным или нормальным. А.П. Козлов с соавт. исследовали экспрессию последовательностей в опухолевой ткани, что отражает совокупность экспрессий в злокачественных и нормальных клетках опухоли. Более точным было бы исследование экспрессии интересующих последовательностей не во всех, а только в злокачественных клетках опухоли. Для этого можно было применить деконволюцию *in silico*. Альтернативная возможность – выделять очищенную популяцию злокачественных клеток (сортировка клеток) до экстракции из них мРНК.

– При сравнении экспрессии эволюционно нового гена *DCDI* в коммерческих панелях кДНК из опухолей и нормальных тканей авторы не обратили внимания на то, что в использованных панелях нормальных тканей (MTC™ Panels, Clontech, USA) не содержалось ткани кожи. Продукт гена *DCDI* – пептид дермицидин – вырабатывается эккринными потовыми железами кожи. Исключив кожу из панелей нормальных тканей, авторы могли необоснованно заключить, что ген *DCDI* (дермицидин) экспрессируется только в опухолях, но не в нормальных тканях.

– Нередко в опухолях происходят loss-of-function мутации ферментов, занятых эпигенетической регуляцией, – метилаз, деметилаз, ацетилаз, деацетилаз и др. Потеря какого-то из регуляторов эпигенетической упаковки ДНК через нарушение метилирования ДНК или гистонов, ацетилирования и т.д. приводит в злокачественных клетках к значительному изменению доступности участков генома для транскрипции. Многие ранее неактивные гены начинают транскрибироваться. Злокачественные клетки могут начать производить белки, вообще не характерные для этого типа клеток. Среди вновь синтезирующихся белков появляются раково-эмбриональные и раково-тестикулярные антигены. Сравнивая экспрес-

сирующиеся последовательности злокачественных клеток и нормальных тканей, А.П. Козлов с соавт. вполне могли “поймать” СТ- или еще какие-то последовательности, которых нет среди последовательностей нормальных клеток. Но это совсем не означает, что, транскрибируясь только в опухоли из-за эпигенетических нарушений, эти последовательности создают новый орган. По мере прогрессивного роста опухоли злокачественные клетки изменяются не только молекулярно, но и морфологически, становясь все менее похожими на своих нормальных предшественников. Патологи называют эти изменения клеточной атипией. Изменяется и архитектура ткани – то, в какие многоклеточные структуры соединены клетки в ткани (тканевая атипия). Но все эти изменения не приводят к образованию новых органов, а лишь завершаются довольно быстрой гибелью опухоленосителя вследствие несовместимых с жизнью нарушений в органе, пораженном опухолью, смежных органах и тканях и во всем организме.

– Венцом исследований А.П. Козлова, я бы сказал короной, стали шапочки золотых рыбок (Шилов и др., 2009; Забежинский и др., 2010; Козлов и др., 2012). Эта часть работы вызывает у меня большое эстетическое удовольствие, и – никаких вопросов или замечаний. Тут все срассается органично. Опухоль доброкачественная, наследуемая, появляется в течение жизни рыбок. Отбор нового признака проводился искусственно, понятным для всех селекционным образом, имитируя то, что могло бы происходить в естественной эволюции. Превосходный пример того, как может работать в природе придуманный А.П. Козловым механизм возникновения новой структуры, нового органа.

Представленные вопросы и замечания отчасти критичны, отчасти хвалебны. Это всего лишь мои рассуждения о *carcino-evo-devo* и некоторых научных составляющих в пользу этой теории.

Интересно, заметно, важно для расширения нашего познания природы.

Carcino-evo-devo – это неожиданная оригинальная идея. В течение полувека она тщательно разрабатывалась А.П. Козловым и его коллективом, превратилась в научную концепцию, подтвержденную многочисленными и разносторонними исследованиями, которые проверяют ее на прочность. Теперь идею *carcino-evo-devo* можно считать теорией, которая предлагает один из возможных вариантов образования новых структур и функций в процессе прогрессивной эволюции многоклеточных организмов. Значительное, заметное событие в эволюционной биологии, эволюционной генетике, онкологии.

Работа профессора Андрея Петровича Козлова над теорией *carcino-evo-devo* – это подвиг длиной в жизнь. Выдающийся пример преданности науке и научной идее, упорства, невероятной сосредоточенности, сфокусированности в течение полувека на достижении цели. Граничащая с фанатизмом самоотверженность во имя любимого дела, дела всей жизни.

Цитата: “Эксперименты с “шапочками” золотых рыбок также продолжались несколько лет. Первая попытка, предпринятая в 1990-х гг., была неудачной. Эксперимент, проводившийся в 2009–2012 гг., оказался успешным. На первом этапе проводили макро- и микроскопические исследования уже сформировавшихся “шапочек” у львиноголовок и оранды (Шилов и др., 2009; Забежинский и др., 2010). На втором этапе изучали динамику развития “шапочек” (Козлов и др., 2012). Взрослых рыбок и мальков золотых рыбок покупали у аквариумистов. Рыбок мы покупали на свои деньги, и я хорошо помню, что первая львиноголовка с большой “шапочкой” обошлась в половину “Жигулей”, что по тем временам было очень много” (Козлов, 2024, с. 261).

А.П. Козлов – истинный альфа-ученый, как мощный активно движущийся объект, создал поток, который десятилетиями притягивал, увлекал за собой соратников и единомышленников. Уверен, участники этого путешествия не только преодолевали трудности, но и получили огромное наслаждение от настоящего научного поиска, увлекательного приключения в мире живых систем, генов, молекул, клеток, организмов, в мире фантазий, в воображении ученого-исследователя, где и происходит познание мира реального, освоение непознанного, расширение наших представлений о живом, понимание того, как этот мир развивается и как возникло замечательное разнообразие жизни, в том числе и мы сами. Во всем этом я вижу ценность работ А.П. Козлова и его теории *carcino-evo-devo*.

Как коллега я выражаю искреннее уважение А.П. Козлову и его соратникам за выдающийся труд в науке, значительные результаты и достижения. Аплодирую стоя с пожеланием новых успехов и открытий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Забежинский М.А., Полев Д.Е., Шилов Е.С. и др. Изучение развития “шапочек” на голове золотых рыбок // Рус. журн. “СПИД, рак и общественное здоровье”. 2010. Т. 14 (1). С. 21.
- Козлов А.П. Опухоли и эволюция // Вопр. онкол. 2008. Т. 54 (6). С. 695–705.
- Козлов А.П. Теория эволюционной роли наследуемых опухолей (*carcino-evo-devo*): история развития и современное состояние. Ч. 1. От общих принципов к гипотезе и от гипотезы к концепции // Успехи соврем. биол. 2024. Т. 144 (3). С. 249–264.
- Козлов А.П., Забежинский М.А., Попович И.Г. и др. Гиперпластические разрастания на коже головы золотых рыбок – сравнительно-онкологические аспекты // Вопр. онкол. 2012. Т. 58 (3). С. 387–393.
- Козлов А.П., Матюнина Е.А., Макашов А.А. База данных генов TSEEN Биомедицинского центра. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621840. СПб., 2021.
- Круковская Л.Л., Полев Д.Е., Носова Ю.К. и др. Изучение экспрессии транскрипционного фактора BRACHYURY (T) в нормальных и опухолевых тканях человека // Вопр. онкол. 2008. Т. 54 (6). С. 739–743.
- Круковская Л.Л., Самусик Н.Д., Шилов Е.С. и др. Опухольеспецифическая экспрессия эволюционно нового гена *PBOV1* // Вопр. онкол. 2010. Т. 56 (3). С. 327–332.
- Круковская Л.Л., Полев Д.Е., Курбатова Т.В. и др. Изучение опухолюспецифичности экспрессии некоторых эволюционно новых генов // Вопр. онкол. 2016. Т. 62 (3). С. 495–500.
- Полев Д., Носова Ю., Круковская Л. и др. Экспрессия транскриптов, соответствующих кластеру *Hs.633957* в тканях и опухолях человека // Мол. биол. 2009. Т. 43 (1). С. 97–102.
- Полев Д.Е., Круковская Л.Л., Козлов А.П. Экспрессия локуса *Hs.633957* в органах пищеварительной системы и опухолях человека // Вопр. онкол. 2011. Т. 57 (1). С. 48–49.
- Самусик Н.А., Галачьянц Ю.П., Козлов А.П. Сравнительно-геномный анализ опухолюспецифических транскрибируемых последовательностей человека // Рус. журн. “СПИД, рак и общественное здоровье”. 2007. Т. 10. С. 30–32.
- Самусик Н.А., Галачьянц Ю.П., Козлов А.П. Анализ эволюционной новизны последовательностей, экспрессирующихся в опухолях // Экол. генетика. 2009. Т. 7. С. 26–37.
- Шилов Е.С., Мурашев Б.В., Попович И.Г. и др. Возможная новая модель опухолей у рыб // Рус. журн. “СПИД, рак и общественное здоровье”. 2009. Т. 13 (2). С. 49–50.
- Alföldi J., Di Palma F., Grabherr M. et al. The genome of the green anole lizard and a comparative analysis with birds and mammals // Nature. 2011. V. 477 (7366). P. 587–591.
<https://doi.org/10.1038/nature10390>
- Aparicio S., Chapman J., Stupka E. et al. Whole-genome shotgun assembly and analysis of the *Fugu rubripes* genome // Science. 2002. V. 297 (5585). P. 1301–1310.
<https://doi.org/10.1126/science.1072104>
- Aury J.-M., Jaillon O., Duret L. et al. Global trends of whole-genome duplications revealed by the ciliate *Paramecium tetraurelia* // Nature. 2006. V. 444 (7116). P. 171–178.
- Bagaev A., Kotlov N., Nomie K. et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy // Cancer Cell. 2021. V. 39 (6). P. 845–865. e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.014>

- Berriman M., Haas B.J., LoVerde P.T. et al. The genome of the blood fluke *Schistosoma mansoni* // Nature. 2009. V. 460 (7253). P. 352–358.
<https://doi.org/10.1038/nature08160>
- Blattner F.R., Plunkett G., Bloch C.A. et al. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12 // Science. 1997. V. 277 (5331). P. 1453–1462.
<https://doi.org/10.1126/science.277.5331.1453>
- Blaxter M.L., De Ley P., Garey J.R. et al. A molecular evolutionary framework for the phylum Nematoda // Nature. 1998. V. 392 (6671). P. 71–75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9510248/>
- Boissonnas A., Licata F., Poupel L. et al. CD8⁺ tumor-infiltrating T cells are trapped in the tumor-dendritic cell network // Neoplasia. 2013. V. 15 (1). P. 85–94.
<https://doi.org/10.1593/neo.121572>
- Bult C.J., White O., Olsen G.J. et al. Complete genome sequence of the methanogenic archaeon *Methanococcus jannaschii* // Science. 1996. V. 273 (5278). P. 1058–1073.
<https://doi.org/10.1126/science.273.5278.1058>
- Chapman J.A., Kirkness E.F., Simakov O. et al. The dynamic genome of *Hydra* // Nature. 2010. V. 464 (7288). P. 592–596.
<https://doi.org/10.1038/nature09660>
- Clarke M., Lohan A.J., Liu B. et al. Genome of *Acanthamoeba castellanii* highlights extensive lateral gene transfer and early evolution of tyrosine kinase signaling // Genome Biol. 2013. V. 14 (2). R11.
<https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-2-r11>
- Colbourne J.K., Pfrender M.E., Gilbert D. et al. The *Daphnia pulex* genome: a model for ecological genomics // Science. 2011. V. 331 (6017). P. 555–561.
<https://doi.org/10.1126/science.1197761>
- Dobrynin P., Matyunina E., Malov S., Kozlov A. The novelty of human cancer/testis antigen encoding genes in evolution // Int. J. Genom. 2013. V. 2013. 105108.
- Eichinger L., Pachebat J.A., Glöckner G. et al. The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum* // Nature. 2005. V. 435 (7038). P. 43–57.
<https://doi.org/10.1038/nature03481>
- Eisen J.A., Coyne R.S., Wu M. et al. Macronuclear genome sequence of the ciliate *Tetrahymena thermophila*, a model eukaryote // PLoS Biol. 2006. V. 4 (9). e286.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040286>
- Evtushenko V.I., Barabitskaya O.V., Emeljanov A.V., Kozlov A.P. Estimation of the maximal expression of the rat genome and the complexity of tumor-specific transcripts // Abstr. of the First Intern. Conf. on Gene Regulation Oncogenesis, and AIDS. Loutráki, Greece, September 15–21, 1989.
- Galachyants Y., Kozlov A.P. CDD as a tool for discovery of specifically-expressed transcripts // Russ. J. “AIDS, Cancer and Related Problems”. 2009. V. 13 (2). P. 60–61.
- Gardner M.J., Hall N., Fung E. et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* // Nature. 2002. V. 419 (6906). P. 498–511.
<https://doi.org/10.1038/nature01097>
- Goffeau A., Barrell B.G., Bussey H. et al. Life with 6000 genes // Science. 1996. V. 274 (5287). P. 546–567.
<https://doi.org/10.1126/science.274.5287.546>
- Grbić M., Bjelica A., Nagy Z.T. et al. The genome of *Brachionus plicatilis* // Nat. Commun. 2022. V. 13. 77.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-27778-8>
- Green R.E., Krause J., Briggs A.W. et al. A draft sequence of the Neandertal genome // Science. 2010. V. 328 (5979). P. 710–722.
<https://doi.org/10.1126/science.1188021>
- Gutekunst J., Andriantsoa R., Falckenhayn C. et al. Clonal genome evolution and rapid invasive spread of the marbled crayfish // Nat. Ecol. Evol. 2018. V. 2 (3). P. 567–573.
<https://doi.org/10.1038/s41559-018-0467-9>
- Han K., Li Z.F., Peng R. et al. Extraordinary expansion of a *Sorangium cellulosum* genome from an alkaline milieu // Sci. Rep. 2013. V. 3. 2101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812535/>
- Hellsten U., Harland R.M., Gilchrist M.J. et al. The genome of the Western clawed frog *Xenopus tropicalis* // Science. 2010. V. 328 (5978). P. 633–636.
<https://doi.org/10.1126/science.1183670>
- Howe K., Clark M.D., Torroja C.F. et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome // Nature. 2013. V. 496 (7446). P. 498–503.
<https://doi.org/10.1038/nature12111>
- Inagaki K., Kunisho S., Takigawa H. et al. Role of tumor-associated macrophages at the invasive front in human colorectal cancer progression // Cancer Sci. V. 112 (7). P. 2692–2704.
<https://doi.org/10.1111/cas.14940>
- International Chicken Genome Sequencing Consortium. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution // Nature. 2004. V. 432 (7018). P. 695–716.
<https://doi.org/10.1038/nature03154>
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // Nature. 2001. V. 409 (6822). P. 860–921.
<https://doi.org/10.1038/35057062>
- Koonin E.V., Wolf Y.I. Genomics of bacteria and archaea: the emerging dynamic view of the prokaryotic world // Nucl. Acids Res. 2008. V. 36 (21). P. 6688–6719.
- Kozlov A.P. Evolution by tumor neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier/Academic Press, 2014. 248 p.
- Kozlov A.P. The theory of *carcino-evo-devo* and its non-trivial predictions // Genes. 2022. V. 13 (1). 2347.
- Kozlov A.P., Emeljanov A.V., Barabitskaya O.V., Evtushenko V.I. The maximal expression of mammalian genome, the complexity of tumor-specific transcripts and the cloning of tumor-specific cDNAs // Abstr. of Annu. Meet. Spons. by Lab. of Tumor Cell Biol. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute (U.S.), 1992.
- Kozlov A.P., Galachyants Y.P., Dukhovlinov I.V. et al. Evolu-

- tionarily new sequences expressed in tumors // *Infect. Agent Cancer*. 2006. V. 25. P. 1–8.
- Krukovskaja L.L., Baranova A., Tyezelova T. et al. Experimental study of human expressed sequences newly identified *in silico* as tumor specific // *Tumor Biol*. 2005. V. 26 (1). P. 17–24.
- Loftus B., Anderson I., Davies R. et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica* // *Nature*. 2005. V. 433 (7028). P. 865–868. <https://doi.org/10.1038/nature03828>
- Miheecheva N., Postovalova E., Lyu Y. et al. Multiregional single-cell proteogenomic analysis of ccRCC reveals cytokine drivers of intratumor spatial heterogeneity // *Cell Rep*. 2022. V. 40 (7). 111180. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111180>
- Navab R., Strumpf D., Bandarchi B. et al. Prognostic gene-expression signature of carcinoma-associated fibroblasts in non-small cell lung cancer // *PNAS USA*. 2011. V. 108 (17). P. 7160–7165. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014506108>
- Ota K.G., Kuratani S., Sato N. Hagfish embryology with reference to the evolution of the neural crest // *Nat. Commun*. 2011. V. 2. 1262. <https://doi.org/10.1038/ncomms1262>
- Palena C., Tsang K.Y., Fernando R.I. et al. The human T-box mesodermal transcription factor Brachyury is a candidate target for T-cell-mediated cancer immunotherapy // *Clin. Cancer Res*. 2007. V. 13 (8). P. 2471–2478.
- Polev D.E., Karnaukhova I.K., Krukovskaya L.L., Kozlov A.P. *ELFN1-ASI*: a novel primate gene with possible microRNA function expressed predominantly in human tumors // *BioMed. Res. Internat*. 2014. V. 2014. 398097.
- Putnam N.H., Srivastava M., Hellsten U. et al. Sea anemone genome reveals ancestral eumetazoan gene repertoire and genomic organization // *Science*. 2007. V. 317 (5834). P. 86–94. <https://doi.org/10.1126/science.1139158>
- Radtke A.J., Postovalova E., Varlamova A. et al. Multi-omic profiling of follicular lymphoma reveals changes in tissue architecture and enhanced stromal remodeling in high-risk patients // *Cancer Cell*. 2024. V. 42 (3). P. 444–463. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.02.001>
- Reich D., Green R.E., Kircher M. et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia // *Nature*. 2010. V. 468 (7327). P. 1053–1060. <https://doi.org/10.1038/nature09710>
- Release M36 (GRCm39). <https://www.gencodegenes.org/mouse/>
- Release 47 (GRCh38.p14). <https://www.gencodegenes.org/human/>
- Rensch G., Warren W.C., Henson M.S. et al. Genomic architecture and evolution of the blue whale // *Genome Biol*. 2022. V. 23. P. 95. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02695-9>
- Samusik N., Galachyants Y., Kozlov A.P. Analysis of evolutionary novelty of tumor-specifically expressed sequences // *Russ. J. Genet. Appl. Res*. 2011. V. 1 (2). P. 138–148.
- Samusik N., Krukovskaya L., Meln I. et al. *PBOVI* is a human *de novo* gene with tumor-specific expression that is associated with a positive clinical outcome of cancer // *PLoS One*. 2013. V. 8 (2). e56162.
- Session A.M., Uno Y., Kwon T. et al. Genome evolution in the allotetraploid frog *Xenopus laevis* // *Nature*. 2016. V. 538 (7625). P. 336–343.
- Shaffer H.B., Minx P., Warren D.E. et al. The western painted turtle genome, a model for the evolution of extreme physiological adaptations in a slowly evolving lineage // *Genome Biol*. 2013. V. 14 (3). R28. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-3-r28>
- Simakov O., Marletaz F., Cho S.J. et al. Insights into bilaterian evolution from three spiralian genomes // *Nature*. 2013. V. 493 (7433). P. 526–531. <https://doi.org/10.1038/nature12368>
- Smith J.J., Kuraku S., Holt C. et al. Sequencing of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*) genome provides insights into vertebrate evolution // *Nat. Gen*. 2013. V. 45 (4). P. 415–421. <https://doi.org/10.1038/ng.2568>
- Srivastava M., Simakov O., Chapman J. et al. The *Amphimedon queenslandica* genome and the evolution of animal complexity // *Nature*. 2010. V. 466 (7307). P. 720–726. <https://doi.org/10.1038/nature09201>
- Streicher J.W. The genome sequence of the common frog, *Rana temporaria* Linnaeus 1758 // *Wellcome Open Res*. 2021. V. 6. 286. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.17296.1>
- The *C. elegans* sequencing consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology // *Science*. 1998. V. 282 (5396). P. 2012–2018. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2012>
- The Chimpanzee sequencing and analysis consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome // *Nature*. 2005. V. 437 (7055). P. 69–87. <https://doi.org/10.1038/nature04072>
- Venkatesh B., Kirkness E.F., Loh Y.H.E. et al. Elephant shark genome provides unique insights into gnathostome evolution // *Nature*. 2014. V. 505 (7482). P. 174–179. <https://doi.org/10.1038/nature12826>
- Warren W.C., Krestov G., Castoe T.A. et al. Genome analysis of the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*) // *Genome Res*. 2005. V. 15 (12). P. 1749–1760. <https://doi.org/10.1101/gr.3309705>
- Warren W.C., Clayton D.F., Ellegren H. et al. The genome of a songbird // *Nature*. 2010. V. 464 (7289). P. 757–762. <https://doi.org/10.1038/nature08819>
- Waterston R.H., Lindblad-Toh K., Birney E. et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome // *Nature*. 2002. V. 420 (6915). P. 520–562. <https://doi.org/10.1038/nature01262>
- Zaitsev A., Chelushkin M., Dyikanov D. et al. Precise reconstruction of the TME using bulk RNA-seq and a machine learning algorithm trained on artificial transcriptomes // *Canc. Cell*. 2022. V. 40 (8). P. 879–894. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.07.006>
- Zhang G., Fang X., Guo X. et al. The oyster genome reveals

stress adaptation and complexity of shell formation // Nature. 2012. V. 490 (7418). P. 49–54.
<https://doi.org/10.1038/nature11413>

Zhang Y.E., Long M. New genes contribute to genetic and phenotypic novelties in human evolution // Curr. Opin. Genet. Dev. 2014. V. 29. P. 90–96.

Echo of *Carcino-Evo-Devo*. On the Beneficial Role of Inherited Tumors in the Evolution of Organisms

R. I. Ataulakhanov

State Scientific Center Institute of Immunology, Moscow, Russia

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

e-mail: ravshan.ataullakhanov@gmail.com

The analytical article critically examines some aspects of the theory of *carcino-evo-devo*, testing its strength, which is known to be useful for strengthening and improving both new and long-established ideas in the scientific world.

Keywords: theory of *carcino-evo-devo*, living systems, genes, molecules, cells, organisms