

КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЯК ПРОЦЕС ЗВОРотної ЕВОЛЮЦІЇ (ГІПОТЕЗА)**В.Г. Книгавко, В.І. Старіков, О.В. Зайцева, М.А. Бондаренко**

Харківський національний медичний університет

КАНЦЕРОГЕНЕЗ КАК ПРОЦЕСС ОБРАТНОЙ ЭВОЛЮЦИИ (ГИПОТЕЗА)**В.Г. Книгавко, В.И. Стариков, О.В. Зайцева, М.А. Бондаренко**

Харьковский национальный медицинский университет

CARCINOGENESIS AS A PROCESS OF THE REVERSE EVOLUTION (HYPOTHESIS)**V.H. Knihavko, V. I. Starykov, O. V. Zaitseva, M. A. Bondarenko**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Резюме. Пропонується гіпотеза про суть процесу канцерогенезу як процесу зворотної еволюції клітин. За умов нестабільності геному внаслідок мутацій відбувається процес переходу програм функціонування клітини від дочірніх її форм до предкових (тих, що використовувалися клітиною еволюційно раніше). Ми вважаємо, що цей перехід відбувається у процесі зляксісного трансформування клітини як результат ушкодження у геномі клітини генів репарації. Суть процесу полягає у мутаційному руйнуванні існуючих програм функціонування і управління клітиною, що, в свою чергу, викликає розблокування і включення предкових форм програм функціонування клітини. Як наслідок, клітина у кожному циклі реплікації робить крок назад в еволюційному плані. Це призводить до виникнення спочатку колоній таких клітин (зляксісна пухлина), а потім до клітин, що є метастазами.

Ключові слова: канцерогенез, еволюція, нестабільність геному, зляксісні пухлини, метастази.

Резюме. Предлагается гипотеза о сути процесса канцерогенеза как процесса обратной эволюции клеток. В условиях нестабильности генома в результате мутаций происходит процесс перехода программ функционирования клетки от дочерних ее форм к предковым (тем, которые использовались клеткой эволюционно ранее). Мы считаем, что этот переход происходит в процессе злокачественной трансформации клетки как результат повреждения в геноме клетки генов репарации. Суть процесса заключается в мутационном разрушении существующих программ функционирования и управления клеткой, что, в свою очередь, вызывает разблокировку и включение предковых форм программ функционирования клетки. Как следствие, клетка в каждом цикле репликации делает шаг назад в эволюционном плане. Это приводит к возникновению сначала колоний таких клеток (злокачественная опухоль), а затем и клеток, являющихся метастазами.

Ключевые слова: канцерогенез, эволюция, нестабильность генома, злокачественные опухоли, метастазы.

Abstract. The hypothesis about carcinogenesis process as a cell reverse evolution process is proposed. The process of transition of the cells functioning programs from its daughter forms to the plesiomorphic ones (those that cell used evolutionarily earlier) occurs under the conditions of genomic instability as a result of mutations. We suppose this transition to occur in the process of a cell malignant transformation as a result of the repair genes damage in the cell genome. The process consists in the mutational destruction of the existing cell functioning and management programs resulting in the unlocking and the bringing into action ancestral forms of the cell functioning programs. As a result, in each replication cycle the cell takes a step back in evolutionary terms. This leads at first to the formation of colonies of such cells (malignant tumor), and later to the cells which are metastases.

Keywords: carcinogenesis; evolution; genome instability; malignant tumors; metastases.

Дана робота є фрагментом НДР «Уточнення та корекція математичної моделі канцерогенезу на основі аналізу статистики утворення перших та других пухлин та з урахуванням гіпотези про суть процесу канцерогенезу», запланована на 2016-2018 р.р. і зараз знаходиться на реєстрації.

Явище канцерогенезу вивчається давно. Останніми роками виникнення онкологічних захворювань пов'язують з трансформацією стовбурових клітин у пухлинні стовбурові клітини [6]. Вже багато відомо про те, які процеси відбуваються у клітинах, що трансформуються, але питання про причини та механізми цих процесів все ще неможна вважати достатньо з'ясованим.

Відомо [1, 6], що малігнізація клітини тісно пов'язана з нестабільністю її геному, причому ця нестабільність, ймовірно, є результатом ушкодження певних генів внаслідок мутаційних процесів (найчастіше при цьому називають такі гени, як p53, RB1BRCA1, BRCA2 та деякі інші) [2]. Припускається, що ці гени беруть участь у процесах репарації ДНК клітини.

Оскільки мутаційний процес ушкодження генів є випадковим процесом, в генотипах клітин різних індивідів є різна кількість генів репарації. Більш того, з часом у різних клітинах одного індивіда випадково руйнується різна кількість генів репарації. Руйнація у якійсь стовбуровій клітині всіх генів репарації означає запуск процесу малігнізації цієї клітини. Зрозуміло, що в середньому у людини вік, при якому з'являється малігнізована клітина, тим більший, чим більшою була кількість генів репарації у цієї людини при

народженні. Наші оцінні розрахунки свідчать про те, що індивіди, у яких кількість генів репарації при народженні була меншою за 3, отримують онкологічне захворювання у ранньому дитинстві, а середній вік утворення такого захворювання для індивідів, у яких в генотипі є 8 генів репарації, перевищує 100 років.

Таким чином, відсутність репарації призводить до поступового руйнування генотипу клітини, а отже, і до руйнування механізму керування в раковій клітині. Такі міркування дозволяють зробити висновок про те, що численні аспекти канцерогенезу мають аналізуватися з урахуванням досягнень теорії керування (кібернетики).

У зв'язку з вищевказаним цікавою може вважатися гіпотеза, що пропонується нами у цій роботі.

Суть гіпотези. Що ж відбувається з клітиною в процесі зляксісного трансформування? Ми вважаємо, що саме відсутність репарації внаслідок ушкодження вищевказаних генів створює нестабільність геному, яка проявляється в тому, що кожне наступне зчитування інформації з ДНК клітини при трансляції або реплікації з деякою ймовірністю (причому значно більшою, ніж у клітин з нешкодженими генами репарації) викликає чергове ушкодження ДНК. Таким чином, процес подальшого ушкодження генів у клітині іде з високою, а, можливо, і з усе зростаючою швидкістю.

З погляду кібернетики послідовності нуклеотидів ДНК є набором програм, що визначають структуру або функції клітин. Ушкодження цих програм обумовлює неможливість виконання клітиною тих чи інших функцій. Але ми бачимо, що клітини, які трансформуються, функціонують, хоча й

інакше, ніж вихідні стовбурові. Чим це можна пояснити? Думаємо, що для відповіді на це питання слід поговорити про еволюцію.

У процесі еволюції відбувалися зміни організмів внаслідок змін послідовностей нуклеотидів в генотипі цих організмів, а ці зміни призводили до змін програм функціонування клітин. Найімовірніше, що при цьому не відбувалося знищення старих програм, вони зберігалися, але блокувалися та не виконувалися. Можна припустити, що ці старі програми зберігаються в нуклеотидних послідовностях організмів як інтрони.

Таким чином, генотип клітини є набором програм, частина з яких функціонує і записана на екзонах, а інша частина заблокована і записана на інтронах.

Ми вважаємо, що внаслідок руйнування вихідної програми функціонування клітини відбувається розблокування програми, що зберігалася в інтронах, точніше, програми функціонування клітини того виду, що в еволюційному сенсі передував даному. Тим самим клітина робить крок назад в еволюційному плані.

Внаслідок нестабільності геному, яка пов'язана з триваючим мутаційним руйнуванням генних програм, ті програми, які еволюційно виникли пізніше (назвемо їх дочірніми), руйнуватимуться раніше, ніж ті, які виникли еволюційно раніше (назвемо їх предковими).

Оскільки нестабільність геному нікуди при цьому не зникає, з часом послідовно руйнуватимуться і ті програми, які виникли раніше, і клітина тим самим робить наступний крок у бік предкових форм. Таким чином, у клітині, що трансформується, неперервно відбувається перехід програм управління клітиною від дочірніх форм до предкових, тобто відбувається зворотна еволюція клітини.

До чого призведе зворотна еволюція клітини? Ми припускаємо, що рано чи пізно клітина повернеться назад до такої стадії еволюції, яка відповідає рівню клітинних колоній, спроможних до необмеженого росту. Це і є ракова пухлина, і вона відповідає етапу еволюції, який Геккель назвав *Mogula* [5].

Продовження зворотної еволюції малігнізованої клітини має зрештою відкинути клітину до тієї стадії еволюції, яка відповідає *Cytaea* [5] за визначенням Геккеля. При цьому утворюються одноклітинні організми, які здатні до активного переміщення у водному середовищі. Це і є ті клітини, які ми зараз називаємо метастазами.

Гіпотеза, що пропонується, дозволяє пояснити ряд важливих явищ, які спостерігаються при прогресії пухлин. Так, вислизання ракових стовбурових клітин з-під контролю систем, які обмежують проліферацію, може бути пов'язане з тим, що в цих клітинах вже зруйновані вихідні (дочірні) програми, і ці клітини працюють тепер за ще незруйнованими програмами предкового організму. Але біохімічні сигнали предкового організму відрізняються від сигналів здорового організму, внаслідок чого ракові клітини або не реагують на ці сигнали, або реагують інакше, ніж ті клітини, у яких не відбулася трансформація. З часом зворотна еволюція клітини у бік предкових форм продовжується, і різниця між початковими сигналами вихідного організму і сигналами його предкових форм збільшується. Внаслідок цього і контроль організму над клітинами усе більше втрачається. Подібні міркування наведені також в роботі [4]. Зокрема, в цій роботі висловлюється припущення про те, що «під впливом мутацій ракові стовбурові клітини взагалі перестають реагувати на зовнішні сигнали, контроль над ними повністю втрачається».

На перший погляд гіпотеза, що пропонується, має серйозний недолік, пов'язаний з тим, що зворотна еволюція клітини мала б привести до повного руйнування нуклеотидних послідовностей та загибелі, що трансформувалися.

Однак не слід забувати про те, що в результаті зворотної еволюції клітина в деякий момент переходить до програм роботи тих предкових форм, які сформувалися в принципово інших умовах, ніж сучасні. Вважається [3], що в архей та протерозой організми існували у безкисневому середовищі. Більш того, в той час кисень був отрутою для тих організмів, що тоді існували. Ці організми були анаеробами, і процеси катаболізму та анаболізму протікали зовсім інакше, ніж у дочірніх аеробних організмів, які з'явилися вже у кембрії. Припускається [3], що використовувати кисень клітини змогли тільки після того, як вміст кисню в океанах перевищив точку Пастера (тобто напругу кисню, що дорівнює 1,59 мм рт.ст.), а це, за різними оцінками, відбулося в діапазоні від 620 до 1000 млн. років тому. Виходячи зі сказаного, можна припустити, що клітини цих анаеробних організмів використовували принципово інші схеми забезпечення життєдіяльності, ніж клітини сучасних організмів.

Але тоді достатньо логічним є припущення про те, що механізми збереження цілісності геному у цих клітин (а отже і у сучасних клітин злоякісних пухлин та їх метастазів) були принципово іншими, розрахованими на існування у дуже складних умовах: температура води могла досягати 50°С, ультрафіолетове опромінення (озонового екрану тоді не існувало) та ін. [3].

Зазначимо, що якщо гіпотеза, що пропонується, є справедливою, то, зокрема, одним із її наслідків має бути висока стійкість пухлинних і метастазів до гіпоксії та, можливо, навіть прагнення метастазів переміститися в зони гіпоксії та некрозу.

Література

1. Гродзинський Д.М. Радіобіологія / Д.М. Гродзинський. - К. : Либідь, 2000. - 448 с.
2. Имянитов Е.Н. Молекулярные механизмы опухолевого роста / Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. - 2010. - Т. 56, № 2. - С. 117-128.
3. Иорданский Н.Н. Развитие жизни на Земле / Н.Н. Иорданский. - М. : Просвещение, 1981. - 516 с.
4. Кларк М. Раковые стволовые клетки / М. Кларк, М. Бекер // В мире науки. - 2006. - № 10. - С. 29-35.
5. Токин Б.П. Общая эмбриология / Б.П. Токин. - М. : Высшая школа, 1977. - 512 с.
6. Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. - 2000. - Vol. 100. - P. 57-70.

Одержано 04.04.2016 року.