

На пути к новой биологической теории



Что такое биология? Это наука о живой природе, она создавалась она столетиями, дополняясь новыми гипотезами, теориями, экспериментами. Каждый раз стимулом к созданию новых теорий становятся новые вызовы, которые природа ставит перед человеком. И находятся люди, которые принимают эти вызовы, как личные. О новой биологической теории, которая, возможно, выведет человечество на новый уровень в понимании природы опухолей и позволит более успешно бороться с ними мы беседуем с профессором, доктором биологических наук, профессором Санкт-Петербургского Политехнического университета.

- Вы выбрали биологию своей специальностью, почему?

- Мне всегда казалось, что состояние выбора было где-то в десятом классе школы. Но мой учитель В.В. Сафронов на одной из встреч показал мне свою воспитательскую записную книжку, в которой было записано: «Козлов решил победить рак». Мне тогда было 15 лет. И сначала я думал о медицине, а именно о хирургии. Но после того, как в десятом классе я посетил анатомический театр 1-го Меда (1-й Медицинский институт имени И.П. Павлова, там уже учился на первом курсе один из моих друзей), мой выбор сдвинулся в область биологии и университета. Большое влияние на меня тогда оказала книга советского философа Б.М. Кедрова «Предмет и взаимосвязь естественных наук», в которой развивались представления об уровнях структурной организации материи. Уже тогда меня заинтересовал макромолекулярный уровень организации, изучением которого занимаются биохимия и молекулярная биология. Отсюда последовал выбор кафедры биохимии биологического факультета, на которую в тот год был самый высокий конкурс, около 10

человек на место, точную цифру сейчас не помню.



Но я был золотой медалист, и сдавал только один экзамен – математику, получил пятёрку и был принят в университет на кафедру биохимии. Помню, что на собеседовании перед экзаменами преподавателям университета понравились мои рассуждения об уровнях структурной организации материи. Добавлю, что проблеме взаимодействия различных уровней организации живой материи – макромолекулярного, клеточного и многоклеточного – были посвящены мои первые теоретические публикации. Первая – «Регуляторные механизмы как выражение и результат эволюции конкурентных отношений между генами» – была опубликована во отечественном издании Зоологическим институтом Академии наук СССР, а вторая – “Evolution of Living Organisms as a Multilevel Process” – в престижном международном журнале Journal of Theoretical Biology. Алгоритм эволюции групп совместимых генов, предложенный в этой статье, используется нами в нашей новой работе, доложенной на недавней конференции в Политехе, и в статье, над которой я сейчас работаю - Progressive biological evolution as biocomputing in the space of biological possibilities. Какой отсюда можно сделать вывод – что идеи приходят в голову ученикам и студентам в очень молодом возрасте, но чтобы их доказать и развить иногда требуется целая жизнь. И ещё – к таким идеям, приходящим в голову в молодом возрасте, надо относиться очень серьёзно: это в контакт с нами вступают мировые гармонии.

И ещё о выборе. Сейчас считается, что XXI век будет веком биологии и биологических технологий. Что-то такое уже носилось в воздухе, когда мое поколение было совсем молодым. Получается, что удалось почувствовать эту тенденцию, о чём я не жалею.

- Исследованиями рака Вы занимаетесь уже много лет, чуть ли не со студенческой скамьи. Как зарождался, как формировался ваш интерес к этой проблеме?

- Когда я учился в Санкт-Петербургском университете (тогда он назывался ЛГУ), это были романтические годы, с большими научными успехами в разных областях. Формировалось представление о всемогуществе человека и науки, слово «наука» было написано на наших знамёнах. Студентами мы мечтали о великих научных открытиях и о решении великих проблем, стоящих перед человечеством. Уже тогда, на старших курсах университета, начал работать наш эволюционный семинар, который действует до сих пор. И я всегда мечтал создать новую биологическую теорию, которая объединила бы несколько разрозненных биологических областей, помогла бы ответить на вопросы, которые не имели ответов, и решить некоторые крупные проблемы, такие, как проблема рака. Проблема рака всегда воспринималась как фундаментальная научная проблема, поэтому поступление в аспирантуру НИИ онкологии имени профессора Н.Н. Петрова было в гармонии с моими тогдашними научными интересами и представлениями. Ещё будучи студентом кафедры биохимии университета, я выполнил курсовую и дипломную работы в лаборатории биохимии НИИ онкологии, под руководством известного советского биохимика И.Ф. Сейца,

мои исследования были посвящены изучению нуклеиновых кислот в нормальных и опухолевых тканях, тогда это было новое направление молекулярной биологии. Институт онкологии иногда называют «гнездом Петровым» в знак признания выдающихся заслуг основателя института, профессора Н.Н. Петрова. Попасты в атмосферу фундаментальной онкологии и традиций научной школы Н.Н. Петрова было для меня очень важно. Аспирантский экзамен по специальности «Онкология» я сдавал по книге Н.Н. Петрова «Руководство по общей онкологии». В ней была глава «Сравнительная онкология», из которой я впервые узнал, что опухоли встречаются не только у человека, но и у других животных, и даже у растений. Так произошло объединение эволюционного и онкологического интересов, которое повлияло на мою последующую научную жизнь. В 1975 году, после защиты кандидатской диссертации по нуклеиновым кислотам, я сделал доклад на лабораторном семинаре о роли генной конкуренции в происхождении регуляторных механизмов у многоклеточных организмов, в котором ещё не было онкологии. Профессор И.Ф. Сейц спросил: «Андрей, а где же здесь онкология?» Я честно ответил, что пока не знаю. В дальнейшем именно принцип генной конкуренции лёг в основу новой биологической теории – теории *carcino-evo-devo*, которая является также новой онкологической теорией, и которая в настоящее время успешно развивается в стенах Политеха в лаборатории теоретической биологии, руководителем которой я являюсь.

- После аспирантуры Вы стажировались в США, в национальном институте исследования рака, но затем ваш интерес сместился в сторону исследования иммунодефицита человека. Что повлияло на тот момент?

- Стажировки в США тогда были очень редким событием. Н.П. Напалков, директор института в то время, организовал сотрудничество с Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), штаб-квартира которого находилась в Лионе, во Франции. Из Лиона в Институт онкологии приехал заместитель Генерального директора для собеседования с возможными кандидатами на стажировки в Лионе, и меня ему представили. В то время в Советском Союзе почти не говорили по-английски, а я знал английский язык, потому что окончил английскую школу, лучшую в Ленинграде. Это было одной из причин, что меня выдвинули. Собеседование велось по широкому кругу онкологических вопросов, включая вопросы стратегического развития онкологии. Помнится, я в процессе интервью высказал мысль, что химиотерапия рака со временем станет биохимической и иммунологической терапией – именно это мы наблюдаем в настоящее время. Мои представления совпали с представлениями заместителя генерального директора, и я получил грант IARC. Причём агентство разрешило мне, в виде исключения (обычно гранты давали для поездки IARC или в Европу), поехать в Америку, в лабораторию доктора Роберта Галло. Имя Галло мне впервые назвал мой руководитель, Иосиф Фридрихович Сейц. Эта его рекомендация определила многое в моей последующей научной жизни, я до сих пор ему благодарен.

Лаборатория Галло находилась в Национальном раковом институте США (National Cancer

Institute, NCI), который является частью Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health, NIH). По тем временам, да и сейчас, это был центр мировой медицинской и биологической науки. Рядом работал Нобелевский лауреат Маршалл Ниренберг, расшифровавший генетического код. В лаборатории полным ходом шли поиски вирусов рака и лейкоза, увенчавшиеся вскоре успехом. Так что я оказался в гуще событий. Моё положение было положение постдока, т.е. молодого учёного, уже защитившего диссертацию, имеющего собственный грант. Поэтому я занимался широким кругом вопросов, интересовавших меня. Во время стажировки была принята моя статья в *Journal of Theoretical Biology*, что вызвало фурор в лаборатории. С тех пор д-р Галло (Боб для друзей) представлял меня всем как теоретика. Мы дружим с ним до сих пор.

Именно Галло открыл ВИЧ (вирус иммунодефицита человека, хотя вначале он был назван иначе), и доказал, что именно он вызывает СПИД. Причём оказалось, что ВИЧ относится к ретровирусам, так же как и открытые до него в лаборатории Галло вирусы лейкоза. Работая с вирусами лейкоза, Галло разработал совокупность технологий, без которых ВИЧ не был бы обнаружен так быстро. Потребовались бы годы работы, а эпидемии не ждут. В этой истории находится тайна связи СПИДа и онкологии: вирус СПИДа открыли онкологи!

Уже после возвращения из США я написал письмо руководству, в котором указывал на потенциальную опасность развития эпидемии СПИДа в нашей стране и формулировал целый ряд предложений. «Вот и прекрасно», - мне ответили - «ты и защитишь» (как у Высоцкого). Так была организована первая в СССР лаборатория по изучению СПИДа.

В девяностые и двухтысячные годы и меня было много совместных грантов NIH с американцами по различным аспектам проблемы СПИДа, очень больших, и очень много поездок в США. Но потом это сотрудничество расстроилось по политическим причинам.

- И потом Вы вновь вернулись к исследованию рака. Как Вы тогда видели исследования рака и что поменялось сейчас?

Как в любом исследовании, сначала было освоение существующих теорий, что само по себе нелегко и занимает долгое время. Собственное видение накапливается постепенно, и постепенно приходит осознание некоторых новых истин. Причём это осознание происходит у многих специалистов, у научных сотрудников и практических врачей, только они сказать не могут, привести это в систему взглядов. Например, так происходило с представлением о том, что опухоли необходимо сдерживать, переводить их в хроническое состояние, а не убивать. Так, постепенно происходит отказ от концепции «магической пули» Эрлиха в применении к онкологическим заболеваниям. Последнюю сотню лет врачи и ученые создают все более и более мощные лекарства, пытаюсь уничтожить опухоль, но, увы, рак никак не удается победить. Мои идеи можно, пожалуй, отнести к парадигмальным. Т. Кун в книге «Структура научных революций» обосновывает понятие парадигмы как магического кристалла, через который человек смотрит на мир. Парадигма – это совокупность взглядов и теорий, которыми располагает научное сообщество и которые являются

общепризнанными. То, что туда не вписывается, мы просто отбрасываем, не замечаем, не видим. Но парадигма меняется – именно так происходит сейчас. Новые теории рождаются не на пустом месте. Мы всегда стоим на плечах наших великих предшественников. Источником нашей новой теории являются эволюционная и биологическая школа Санкт-Петербургского университета, классическая онкологическая школа НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, и школа современной экспериментальной онкологии Национального ракового института (США).

- Какая гипотеза легла в основу вашей новой биологической теории? Какое видение рака?

Гипотезы и их экспериментальная проверка являются основой научного метода. Однако гипотезы имеют более частный характер по сравнению с теориями. Теории обычно объединяют несколько гипотез, большое количество фактов, и их предсказания имеют гораздо более широкий характер. Гипотез в научной жизни обычно формулируется очень много, а теорий гораздо меньше. Теории претерпевают длительный цикл развития, и объединяют собственно теоретическое описание, данные по экспериментальному подтверждению нетривиальных предсказаний, нетривиальные объяснения и анализ связей с другими существующими теориями. Настоящие новые теории часто парадоксальны и содержат много новых понятий. Они формулируют фантастические нетривиальные предсказания, которые со временем подтверждаются. Теории обычно оформляются в виде монографий, над которыми их создатели работают много лет, и связаны с созданием новой парадигмы и с научной революцией в соответствующей области знаний. Научные революции с неизбежностью ведут к возникновению технологий нового поколения, которые используются для решения нерешённых проблем, стоящих перед человечеством. Нашей теории присущи все (или большинство) из вышеперечисленных признаков. Решить проблему рака ещё предстоит. У каждой теории есть основная гипотеза – например, гипотеза естественного отбора у Дарвина. Есть основная гипотеза и у нашей теории – это гипотеза возможной эволюционной роли опухолей.

- Это значит, что опухоли не ошибка эволюции, а имеют собственную функцию?

Опухоли являются источником избыточных клеточных масс, которые могут быть использованы в эволюции многоклеточных организмов для экспрессии эволюционно новых генов и сочетаний генов, для образования новых типов дифференцированных клеток, обладающих новыми функциями, и для построения новых структур, которые становятся эволюционными морфологическими инновациями. Наследуемые опухоли могут играть эволюционную роль, предоставляя условия (пространство и ресурсы) для экспрессии эволюционно новых генов, возникающих в ДНК клеток зародышевого пути. В результате экспрессии эволюционно новых генов и сочетаний генов опухолевые клетки могут приобретать новые функции и дифференцироваться в новых направлениях, что может приводить к возникновению новых типов клеток, тканей и органов. Новые типы клеток

наследуются в поколениях организмов за счёт генетических и эпигенетических механизмов, сходных с механизмами, работающими в предсуществующих типах клеток. Впервые в наиболее полном виде эта формулировка основной гипотезы была опубликована в моей книге “Evolution by Tumor Neofunctionalization”, которая вышла в издательстве Elsevier/Academic Press в 2014 году. Если считать с года публикации статьи в Journal of Theoretical Biology (1979), то получается, что я писал книгу больше тридцати лет. Вот так создаются теории...

- Как возникла основная гипотеза и как она дальше развивалась?

- Я уже говорил о концепции «генной конкуренции», которую я развивал в аспирантские годы. Так вот, именно из этой концепции прямо «вывалилась» эволюционная роль опухолей. Последовательность соображений была следующая: по мере эволюции генома и увеличения в нём числа генов генная конкуренция должна была усиливаться и приводить к несовместимости между генами. Для обеспечения дальнейшей эволюции генома у многоклеточных организмов нужны были дополнительные, «избыточные» массы клеток, функционально не необходимые организму. Такие избыточные массы клеток и являются опухолями по определению.

- Ваша новая онкологическая теория уже признана научным сообществом. Расскажите, в чем ее суть?

- На самом деле это новая биологическая теория, новая онкологическая теория является её разделом. Есть три вида биологического развития: индивидуальное развитие (это когда в процессе эмбрионального и последующего развития формируется взрослый организм), эволюционное развитие, в том числе увеличение сложности организмов в процессе эволюции (т.н. прогрессивная эволюция), и неопластическое, или опухолевое развитие, которое обычно противопоставляется нормальному и эволюционному развитию.

Триумфом XX века было создание теории *эво-дево*, или теории эволюции нормального развития (**evolution of development, evo-devo**). У её истоков стоял выдающийся русский эволюционист Алексей Николаевич Северцов (1866 – 1936), основоположник отечественной школы морфологов-эволюционистов. А Г. И. Абелев и Ю.С. Татаринев первыми обнаружили связь между эмбриональным и опухолевым развитием. Они впервые описали т.н. карциноэмбриональные или раково-эмбриональные антигены. Это направление получило большое развитие в современной онкологии, в которой используется представление о конвергенции (совпадении) опухолевых и эмбриональных сигнальных путей. Однако существующие биологические и онкологические теории не дают объяснение, или дают только частичное объяснение, почему конвергенция имеет место. Такое объяснение, а также объяснение места опухолей в эволюционном процессе, даёт наша теория *carcino-evo-devo*, впервые объединившая в едином теоретическом рассмотрении закономерности трёх видов биологического развития – опухолевого, эмбрионального и эволюционного.

- Как эта теория соотносится с другими теориями и другими биологическими науками?

- Наука создаёт картину мира, описывающую существенные связи многообразия явлений и объясняющую непонятные явления. На рисунке представлены взаимосвязь нашей теории с другими биологическими науками. Как видно из рисунка, наша теория не противоречит существующим биологическим теориям, но заполняет лакуны между ними, объясняя явления, не объяснённые (или не полностью объяснённые) другими теориями. Я выступал практически во всех научных сообществах, представляющих указанные на рисунке науки (за последние годы около ста научных выступлений только на международных конференциях), и везде находил поддержку и советы по развитию теории. Например, после выступления в Институте проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова ведущие учёные института пришли к выводу, что наша теория является продолжением и развитием теории А.Н. Северцова. После моих выступлений в Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН я был приглашён к сотрудничеству, а в 2019 году в институте была образована лаборатория неофункционализации генов под моим руководством. Несколько плодотворных обсуждений, которые также привели к сотрудничеству, состоялось в Палеонтологическом институте им. А.А. Борисяка РАН. И, конечно, многочисленные выступления в онкологических институтах и на онкологических конференциях. Например, в течение нескольких лет я руковожу симпозиумом по эволюционной онкологии и эволюционной вирусологии на онкологическом конгрессе «Белые ночи», который организует Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Петрова.

При обсуждении моих докладов биологи различных специальностей приводили биологические примеры в поддержку теории, о которых я не знал. Так, во время обсуждения моего доклада на Неаполитанской биологической станции итальянский коллега обратил моё внимание, что взрослые особи морских ежей развиваются из опухолеподобных образований у их личинок, и прислал соответствующие ссылки. И точно такой же комментарий сделали коллеги во Владивостоке, в Национальном научном центре морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН. Разумеется, я включил этот пример в доказательную базу теории *carcino-evo-devo*.

- Какие перспективы открывает новая онкологическая теория?

- Важнейшим требованием к новой теории в экспериментальной науке является необходимость формулировать нетривиальные (неочевидные) предсказания, касающиеся нерешённых проблем, которые можно проверить в последующих экспериментах, наблюдениях и на практике. Таким образом совершается цикл исследования и внедрения его результатов в решение практических проблем.

Теория *carcino-evo-devo* сформулировала целый ряд предсказаний, которые уже экспериментально подтверждены научным коллективом под руководством автора.

Так, мы предсказали и обнаружили новый класс генов – эволюционно новые гены, экспрессирующиеся преимущественно в опухолях (по-английски *tumor specifically expressed, evolutionarily novel (TSEEN) genes*). Мы предсказали и подтвердили эволюционную новизну генов, кодирующих раково-тестикулярные антигены.

Мы предсказали, что экспрессия эндогенных ретровирусов в нормальных и опухолевых тканях зависит от их эволюционной новизны и подтвердили это.

Одним из важнейших подтвердившихся предсказаний теории было предсказание о числе онкогенов. В статье, опубликованной в 1987 году, когда известно было около 12 онкогенов, я писал, что если опухоли действительно играют эволюционную роль в происхождении новых типов клеток, тканей и органов, то число онкогенов должно соответствовать числу типов клеток у млекопитающих и человека (тогда их было известно около 120). Более того, эволюция онкогенов должна происходить параллельно с эволюцией генов – супрессоров опухолевого роста и дифференцировочных генов. **Доказательства этих предсказаний мы опубликовали в 2019 году.**

Мы показали, что эволюционно новые органы повторяют опухолевые признаки в своём развитии. Выдающимся следствием этого открытия стало обнаружение опухолевых признаков у процесса ожирения – это новое открытие может иметь далеко идущие последствия для лечения и рака, и ожирения.

Наконец, мы спланировали и осуществили эксперимент, прямо подтверждающий основные положения теории *carcino-evo-devo*. Для этого мы использовали очень сложную экспериментальную модель – модель трансгенных индуцируемых опухолей рыб, разработанную д-ром А.В. Емельяновым, когда-то моим аспирантом, с которым мы продолжаем активно сотрудничать (он уже давно стал международным учёным). Мы показали, что ортологи *TSEEN* генов рыб у человека приобретают прогрессирующие функции, которых нет у рыб, такие как участие в развитии молочной железы, плаценты, коры головного мозга, межжелудочковой перегородки в сердце, и т.д. По мнению специалистов, знакомых с теорией, но не принимавших участие **в этой работе**, эти данные являются прямым подтверждением теории.

- Как вы считаете, на чем основываются эти предсказания?

- Для меня остаётся загадкой, как человеческий мозг может предсказывать такие вещи. Вместе с тем я верю, что во многом интуитивные предсказания (или «ощущения») закономерностей природы не обманывают честных исследователей, тем более вооружённых теорией. Это результат непосредственного контакта с гармониями природы. Другое дело, что эти интуитивные ощущения надо доказывать научными методами.

Запоминаются «моменты истины», когда впервые получают подтверждающие данные. Я помню, как на заре подтверждающих экспериментов мы проявляли рентгеновскую плёнку в

тёмной комнате, и гадали – где на эволюционной панели ДНК проявится сигнал. Я сказал, что мне будет достаточно, если в рыбах. Но сигнал проявился только в дорожке, соответствовавшей ДНК человека, т.е. ген был эволюционно новым для человека!

Или какой ошалевший немного вид был у Димы Полева, тогда совсем молодого учёного, когда он получил аналогичный результат для своего гена, который был темой его кандидатской диссертации. Или когда другой молодой учёный позвонил мне в шесть часов утра, чтобы сказать, что гены раково-тестикулярных антигенов действительно эволюционно новые... Всё это свидетельствует, что занятие наукой является исключительной привилегией и доставляет огромную массу положительных переживаний, ради которых стоит жить.

- Какие ближайшие задачи вы себе ставите?

- Развивающаяся теория делает всё новые предсказания и диктует новые эксперименты. О планировании одного из таких экспериментов я сейчас расскажу. Мы планируем уточнить траекторию эволюции *TSEEN* генов рыб до их человеческих ортологов, которые приобрели прогрессивные функции, и с помощью машинного обучения (сейчас мы обсуждаем эту возможность с профессором В.С. Заборовским) использовать эту траекторию, чтобы рассчитать направление эволюции *TSEEN* генов человека. Если мы выясним, какие функции приобретут *TSEEN* гены человека в будущем, мы сможем использовать эту информацию для профилактики и терапии опухолей человека.

TSEEN гены человека, которые мы открыли и описали, уже сегодня могут использоваться для создания новых онкологических тест-систем, вакцин и лекарств. Однако это уже другая история – не теоретическая биология, а биотехнология.