репликации ДНК и протеасомная деградация белков (Quinton et al., 2021). Так, например, был идентифицирован ген *KIF18A*, кодирующий митотический кинезин, который является критически важным для выживания WGD-положительных опухолевых клеток (Quinton et al., 2021). Несмотря на то что KIF18A в значительной степени не влияет на точность сегрегации хромосом в диплоидных раковых клетках, его инактивация вызывает существенные нарушения митоза в клетках с удвоенным геномом, что в конечном итоге приводит к их элиминации (Quinton et al., 2021). Кроме того, показано, что фармакологическое ингибирование или нокдаун MPS1, ключевой киназы, регулирующей такие стадии митоза как сборка веретена деления, удвоение центросом и цитокинез, уничтожают тетраплоидные клетки более эффективно, чем их диплоидные аналоги (Jemaà et al., 2016). Авторы этой работы предположили, что наблюдаемый эффект может отражать существенную неспособность для клеток с WGD переносить дальнейшее увеличение плоидности и/или повышенный уровень хромосомной нестабильности в отсутствие SAC. В пользу этого предположения существуют данные на основе термодинамического анализа профилей числа копий ДНК (Remacle et al., 2020). На примере различных типов опухолей была показана энергетическая невыгодность сохранения избыточного генетического материала при увеличении плоидности (Remacle et al., 2020). Авторы показали, что увеличение числа наборов хромосом сопровождается монотонным ростом свободной энергии, что ведет к термодинамической дестабилизации генома. Эта зависимость носит универсальный характер для различных типов рака, определяя энергетическую предпочтительность формирования околодиплоидного потомства (Remacle et al., 2020). Таким образом, можно предположить существование фундаментальных физических ограничений, препятствующих бесконтрольному увеличению плоидности в ходе эволюции опухоли.

Теория аттракторов позволяет интерпретировать наибольшую уязвимость WGD-положительных раковых клеток в митозе как неспособность перехода их метастабильного состояния GRN в область более упорядоченных анеуплоидных аттракторов. Тем не менее значительная часть возникающих анеуплоидных клонов обладает низкой эволюционной приспособленностью и подвергается быстрой элиминации, не достигая стадии клонального расширения (McPherson et al., 2025). С позиций теории аттракторов данное явление интерпретируется как результат формирования нестабильных регуляторных конфигураций GRN, характеризующихся функциональной несовместимостью генетических модулей, необходимых для дальнейшей пролиферации. Соответственно, выжившие анеуплоидные клоны следует рассматривать как носителей наиболее эффективных конфигураций GRN, в которых избыточные или измененные фрагменты генома достигают функциональной согласованности на эпигенетическом ландшафте. Дальнейшие исследования феномена WGD должны быть сосредоточены на выявлении наличия или отсутствия закономерностей в формировании специфических комбинаций генных модулей. Особый интерес представляет анализ их функционального сопряжения, определяющего стабильность новых регуляторных сетей в анеуплоидных клетках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beck R. J., Tagal V., Amin S., Bakhoum S. F., Maley C. C., Verhaak R. G.W., Gomes A. P., Andor N.* 2025. Energetics of whole genome doubling and genomic instability. Cancer Letters. V. 630. Art. ID: 217878. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217878
2. *Bielski C. M., Zehir A., Penson A. V., Donoghue M. T.A., Chatila W., Armenia J., Chang M. T., Schram A. M., Jonsson P., Bandlamudi C., Razavi P., Iyer G., Robson M. E., Stadler Z. K., Schultz N.*, et al. 2018. Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers. Nat. Genet. V. 50. P. 1189. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0165-1
3. *Caporale L. H., Doyle J.* 2013. In Darwinian evolution, feedback from natural selection leads to biased mutations. Ann. N. Y. Acad. Sci. V. 1305. P. 18. https://doi.org/10.1111/nyas.12235.
4. *Cross W. C., Graham T. A., Wright N. A.* 2016. New paradigms in clonal evolution: punctuated equilibrium in cancer. J. Pathol. V. 240. P. 126. https://doi.org/10.1002/path.4757
5. *Dehal P., Boore J. L.* 2005. Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate. PLoS Biol. V. 3. Art. ID: e314. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030314
6. *Del Vecchio D., Ninfa A. J., Sontag E. D.* 2008. Modular cell biology: retroactivity and insulation. Mol. Syst. Biol. V. 4. P. 161. https://doi.org/10.1038/msb4100204
7. *Derks W., Bergmann O.* 2020. Polyploidy in cardiomyocytes: roadblock to heart regeneration? Circ. Res. V. 126. P. 552. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315408.

8. *Dewhurst S. M., McGranahan N., Burrell R. A., Rowan A. J., Grönroos E., Endesfelder D., Joshi T, Mouradov D., Gibbs P., Ward R. L., Hawkins N. J., Szallasi Z., Sieber O. M., Swanton C.* 2014. Tolerance whole of genome doubling propagates chromosomal instability and accelerates cancer genome evolution. Cancer Discov. V. 4. P. 175. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0285

9. *Donne R., Saroul-Aïnama M., Cordier P., Celton-Morizur S., Desdouets C.* 2020. Polyploidy in liver development, homeostasis and disease. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. V. 17. P. 391. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0284-x

10. *Gemble S., Wardenaar R., Keuper K., Srivastava N., Nano M., Macé A-S., Tijhuis A. E., Bernhard S. V., Spierings D. C. J., Simon A., Goundiam O., Hochegger H., Piel M., Foijer F., Storchová Z., Basto R.* 2022. Genetic instability from a single S phase after whole-genome duplication. Nature. V. 604. P. 146. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04578-4

11. *Huang S., Ernberg I., Kauffman S.* 2009. Cancer attractors: a systems view of tumors from a gene network dynamics and developmental perspective. Semin. Cell Dev. Biol. V. 20. P. 869. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.07.003

12. *Huang S., Soto A. M., Sonnenschein C.* 2025. The end of the genetic paradigm of cancer. PLoS Biol. V. 23. Art. ID: e3003052. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003052

13. *Jemaà M., Manic G., Lledo G., Lissa D., Reynes C., Morin N., Chibon F., Sistigu A., Castedo M., Vitale I., Kroemer G., Abrieu A.* 2016. Whole-genome duplication increases tumor cell sensitivity to MPS1 inhibition. Oncotarget. V. 7. P. 885. https://doi.org/10.18632/oncotarget.6432

14. *Kauffman S.* 1971. Differentiation of malignant to benign cells. J. Theor. Biol. V. 31. P. 429. https://doi.org/10.1016/0022-5193(71)90020-8

15. *Kirillova A., Han L., Liu H., Kühn B.* 2021. Polyploid cardiomyocytes: implications for heart regeneration. Development. V. 148. Art. ID.: dev199401. https://doi.org/10.1242/dev.199401

16. *Lambuta R. A., Nanni L., Liu Y., Diaz-Miyar J., Iyer A., Tavernari D., Katanayeva N., Ciriello G., Oricchio E.* 2023. Whole-genome doubling drives oncogenic loss of chromatin segregation. Nature. V. 615. P. 925. https://doi.org/10.1038/s41586-023-05794-2

17. *Lan X., Pritchard J. K.* 2016. Coregulation of tandem duplicate genes slows evolution of subfunctionalization in mammals. Science. V. 352. P. 1009. https://doi.org/10.1126/science.aad8411

18. *Lehka L., Rędowicz M. J.* 2020. Mechanisms regulating myoblast fusion: a multilevel interplay. Semin. Cell Dev. Biol. V. 104 P. 81. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.02.004

19. *Leshchiner I., Mroz E. A., Cha J., Rosebrock D., Spiro O., Bonilla-Velez J., Faquin W. C., Lefranc-Torres A., Lin D. T., Michaud W. A., Getz G., Rocco J. W.* 2023. Inferring early genetic progression in cancers with unobtainable premalignant disease. Nat. Cancer. V. 4. P. 550. https://doi.org/10.1038/s43018-023-00533-y

20. *López S., Lim E. L., Horswell S., Haase K., Huebner A., Dietzen M., Mourikis T. P., Watkins T. B. K., Rowan A., Dewhurst S. M., Birkbak N. J., Wilson G. A., Van Loo P., Jamal-Hanjani M., TRACERx Consortium, Swanton C., McGranahan N.* 2020. Interplay between whole-genome doubling and the accumulation of deleterious alterations in cancer evolution. Nat. Genet. V. 52. P. 283. https://doi.org/10.1038/s41588-020-0584-7

21. *Maley C. C., Galipeau P. C., Finley J. C., Wongsurawat V. J., Li X., Sanchez C. A., Paulson T. G., Blount P. L., Risques R-A, Rabinovitch P. S., Reid B. J.* 2006. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma. Nat. Genet. V. 38. P. 468. https://doi.org/10.1038/ng1768

22. *Matsuura T., Ueda Y., Harada Y., Hayashi K., Horisaka K., Yano Y., So S., Kido M., Fukumoto T., Kodama Y., Hara E., Matsumoto T.* 2023. Histological diagnosis of polyploidy discriminates an aggressive subset of hepatocellular carcinomas with poor prognosis. Br. J. Cancer V. 129 P. 1251. https://doi.org/10.1038/s41416-023-02408-6

23. *Mazzi S, Lordier L, Debili N, Raslova H, Vainchenker W.* 2018. Megakaryocyte and polyploidization. Exp. Hematol. V. 57. Art. ID: 001. https://doi.org/10.1016/j.exphem.2017.10.001

24. *McPherson A., Vázquez-García I., Myers M.A., Al-Rawi D.H., Zatzman M., Weiner A.C., Freeman S., Mohibullah N., Satas G., Williams M.J., Ceglia N., Norkūnaitė D., Zhang A.W., Li J., Lim J.L.P., Wu M. et al.,* 2025. Ongoing genome doubling shapes evolvability and immunity in ovarian cancer. Nature. V. 644. P. 1078. https://doi.org/10.1038/s41586-025-09240-3

25. *Matondo R.B., Moreno E., Toussaint M.J.M., Tooten P.C.J., van Essen S.C., van Liere E.A., Youssef S.A., Bongiovanni L., de Bruin A.* 2018 Atypical E2f functions are critical for pancreas polyploidization. PLoS One. V. 13. Art. ID: e0190899. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190899

26. *Menger F.M.* 2020. An alternative molecular view of evolution: how DNA was ALTERED over geological time. Molecules. V. 25. Art. ID: 5081. https://doi.org/10.3390/molecules25215081

27. *Menger F.M., Rizvi S.A.A.* 2021 Evolution of complexity. molecular aspects of preassembly. Molecules. V. 26. Art. ID: 6618. https://doi.org/10.3390/molecules26216618

28. *Mottes F., Villa C., Osella M., Caselle M.* 2021. The impact of whole genome duplications on the human gene regulatory networks. PLoS Comput. Biol. V. 17. Art. ID: e1009638. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009638

29. *Murphy S.J., Hart S.N., Lima J.F., Kipp B.R., Klebig M., Winters J.L., Szabo C., Zhang L., Eckloff B.W., Petersen G.M., Scherer S.E., Gibbs R.A., McWilliams R.R., Vasmatzis G., Couch F.J.* 2013. Genetic alterations associated with progression from pancreatic intraepithelial neoplasia to invasive pancreatic tumor. Gastroenterology V. 145. P. 1098.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.049

30. *Notta F., Chan-Seng-Yue M., Lemire M., Li Y., Wilson G.W., Connor A.A., Denroche R.E., Liang S-B., Brown A.M.K., Kim J.C., Wang T., Simpson J.T., Beck T., Borgida A., Buchner N., Chadwick D. et al.* 2016. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. Nature V. 538. P. 378. https://doi.org/10.1038/nature19823

31. *Ohno S.* 1970. Evolution by gene duplication. Springer-Verlag: N.-Y.

32. *Ohno S., Wolf U., Atkin N.B.* 1968. Evolution from fish to mammals by gene duplication. Hereditas. V. 59. P. 169.

33. *Puig P-E., Guilly M-N., Bouchot A., Droin N., Cathelin D., Bouyer F., Favier L., Ghiringhelli F., Kroemer G., Solary E., Martin F., Chauffert B.* 2008. Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA endoreduplication and reversible polyploidy. Cell Biol. Int. V. 32. P. 1031. https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.04.021

34. *Qian Y., Huang H-H., Jiménez J.I., Del Vecchio D.* 2017. Resource competition shapes the response of genetic circuits. ACS synth biol V. 6. P. 1263. https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00361

35. *Quinton R.J., DiDomizio A., Vittoria M.A., Kotýnková K., Ticas C.J., Patel S., Koga Y., Vakhshoorzadeh J., Hermance N., Kuroda T.S., Parulekar N., Taylor A.M., Manning A.L., Campbell J.D., Ganem N.J.* 2021. Whole genome doubling confers unique genetic vulnerabilities on tumor cells. Nature V. 590. P. 492. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03133-3

36. *Remacle F., Graeber T.G., Levine R.D.* 2020. Thermodynamic energetics underlying genomic instability and whole-genome doubling in cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. V. 117. P. 18880. https://doi.org/10.1073/pnas.1920870117

37. *Shin D., Gong J-R., Jeong S.D., Cho Y., Kim H-P., Kim T-Y., Cho K-H.* 2025. Attractor landscape analysis reveals a reversion switch in the transition of colorectal tumorigenesis. Adv. Sci. (Weinh). V. 12. Art. ID: e2412503. https://doi.org/10.1002/advs.202412503

38. *Schmidt M.J., Naghdloo A., Prabakar R.K., Kamal M., Cadaneanu R., Garraway I.P., Lewis M., Aparicio A., Zurita-Saavedra A., Corn P., Kuhn P., Pienta K.J., Amend S.R., Hicks J.* 2025. Polyploid cancer cells reveal signatures of chemotherapy resistance. Oncogene. V. 44. P. 439. https://doi.org/10.1038/s41388-024-03212-z

39. *Sladky V.C., Eichin F., Reiberger T., Villunger A.J.* 2021. Polyploidy control in hepatic health and disease. Hepatol. V. 75. P. 1177. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.030

40. *Soldatov R., Kaucka M., Kastriti M.E., Petersen J., Chontorotzea T., Englmaier L., Akkuratova N., Yang Y., Häring M., Dyachuk V., Bock C., Farlik M., Piacentino M.L., Boismoreau F., Hilscher M.M. et al.* 2019. Spatiotemporal structure of cell fate decisions in murine neural crest. Science. V. 364. Art. ID: aas9536. https://doi.org/10.1126/science.aas9536

41. *Taherian Fard A., Ragan M.A.* 2017. Modeling the attractor landscape of disease progression: a network-based approach. Front. Genet. V. 8. P. 48.
https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00048

42. *Van de Peer Y., Mizrachi E., Marchal K.* 2017. The evolutionary significance of polyploidy. Nat. Rev. Genet. V. 18. P. 411.
https://doi.org/10.1038/nrg.2017.26

43. *Waddington C.H.* 1957. The strategy of the genes. 1st ed. Routledge.

44. *Wilson S.R., Duncan A.W.* 2023. The ploidy state as a determinant of hepatocyte proliferation. Semin. Liver Dis. V. 43. P. 460.
https://doi.org/10.1055/a-2211-2144

45. *Yan Z., Wang J.* 2020. Funneled energy landscape unifies principles of protein binding and evolution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 117. P. 27218.
https://doi.org/10.1073/pnas.2013822117

46. *Zemans R.L.* 2022. Polyploidy in lung regeneration: double trouble or dynamic duo? Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. V. 66. P. 481.
https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0062ED

47. *Zhang S., Lin Y.H., Tarlow B., Zhu H.* 2019. The origins and functions of hepatic polyploidy. Cell Cycle. V. 18. P. 1302.
https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1618123

48. *Zhang R., Goetz H., Melendez-Alvarez J., Li J., Ding T., Wang X., Tian X-J.* 2021. Winner-takes-all resource competition redirects cascading cell fate transitions. Nat. Commun. V. 12 P. 853.
https://doi.org/10.1038/s41467-021-21125-3

49. *Zhao X., Chong Z., Chen Y., Zheng X.L., Wang Q.F., Li Y.* 2022. Protein arginine methyltransferase 1 in the generation of immune megakaryocytes: a perspective review. J. Biol. Chem. V. 298. Art. ID: 102517.
https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102517