УДК 575.83: 616-006.04
DOI: 10.7868/S3034606126030046

ТЕОРИЯ АТТРАКТОРОВ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭВОЛЮЦИЮ ОПУХОЛЕЙ С ПОЛНОГЕНОМНЫМ УДВОЕНИЕМ

С. Г. Зубова*, А. В. Васильева, И. И. Суворова

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

** E-mail: egretta_julia@mail.ru*

Аннотация. В настоящее время достоверно установлено, что полногеномное удвоение (Whole Genome Duplication, WGD) является наиболее распространенным генетическим событием в опухолях и связано с плохим прогнозом течения заболевания. Несмотря на клиническую значимость, молекулярные механизмы, инициирующие WGD в раковых клетках, все еще лишены концептуальной ясности. Текущие данные подтверждают, что мутационная нагрузка, ведущая к потере гетерозиготности, и системная дезорганизация клеточного цикла предшествуют возникновению WGD в опухоли. Классическая модель описывает WGD как дискретный макроэволюционный акт, сопровождающийся высоким уровнем хромосомной нестабильности и последующим формированием множественных анеуплоидных клонов. Однако анализ отдельных генетических аберраций, способствующих WGD, не позволяет в полной мере реконструировать динамику этого процесса. Использование теории аттракторов — современного системно-биологического подхода к описанию нелинейных переходов в онкогенезе — позволяет по-новому взглянуть на динамику WGD в эволюции раковых клеток. С позиции этой теории WGD следует рассматривать не как дискретное макроэволюционное событие мутагенеза, а как фазовый переход генной регуляторной сети из метастабильного в новое устойчивое состояние на временной шкале опухолевой прогрессии. В процессе этого перехода генная регуляторная сеть находится в состоянии стохастического поиска, при котором формирование новых стабильных и метастабильных транскрипционных паттернов детерминирует возникновение широкого спектра анеуплоидных фенотипов. Представление об этиологии WGD как о динамическом механизме реконфигурации генома формирует принципиально новый базис для разработки селективного воздействия на ключевые этапы этого клеточного феномена.

Ключевые слова: полногеномное удвоение, генная регуляторная сеть, аттрактор, эволюция опухолей

Принятые сокращения: НГ — нервный гребень, WGD — полногеномное удвоение (whole genome duplication), GRN — генная регуляторная сеть (gene regulatory network).

Соблюдение этических стандартов. В работе не участвовали животные или люди в качестве объектов исследования.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств бюджета Института цитологии РАН. Никаких дополнительных грантов на руководство данным конкретным исследованием или его проведение не было.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ссылка для цитирования. Зубова С. Г., Васильева А. В., Суворова И. И. Теория аттракторов: новый взгляд на эволюцию опухолей с полногеномным удвоением. Цитология / Cell and Tissue Biology. 2026. Т. 68. № 3. С. 263–275. doi: 10.7868/S3034606126030046

Поступила 17.03.2026
После доработки 13.04.2026
Принята к публикации 21.04.2026

© Зубова С. Г., Васильева А. В., Суворова И. И., 2026

ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 2, с. 263—275

DOI: 10.7868/S3034606126030046

Attractor Theory: a New Perspective on the Evolution of Whole-Genome Doubled Tumors

S. G. Zubova*, A. V. Vasileva, I. I. Suvorova

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064, Russian Federation

** E-mail: egretta_julia@mail.ru*

Abstract. It is well-established that whole-genome duplication (WGD) is a prevalent genetic event in tumorigenesis, consistently associated with poor clinical outcomes. Despite its significance, the molecular determinants of WGD still lack conceptual clarity. While current evidence suggests that mutational burden, loss of heterozygosity, and cell cycle disorganization precede WGD, the classical view of WGD as a discrete macroevolutionary act fails to fully capture its complex dynamics. By applying attractor theory as a systems biology framework for non-linear transitions in oncogenesis, this study delineates a novel perspective on WGD in cancer evolution. We propose that WGD is not merely a stochastic mutational event but rather a phase transition of the gene regulatory network (GRN) from a metastable state to a new stable equilibrium. During this transition, the GRN undergoes a stochastic exploration where emerging transcriptional patterns drive the diversification of aneuploid phenotypes. Reconceptualizing WGD as a dynamic process of genome reconfiguration provides a fundamentally new basis for developing targeted interventions against this pivotal cellular phenomenon.

Keywords: whole-genome duplication, gene regulatory network, attractor, tumor evolution

Funding. This work was supported by ongoing funding of the Institute of Cytology RAS (St. Petersburg, Russia). No additional grants to carry out or direct this particular research were obtained.

Ethics approval and consent to participate. This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Conflict of interests. The author of this work declare that they have no conflicts of interest.

For citation. Zubova S. G., Vasilyeva A. V., Suvorova I. I. Attractor theory: a new perspective on the evolution of whole-genome doubled tumors. Tsitologiya / Cell and Tissue Biology. 2026. V. 68. No. 3. P. 263–275. doi: 10.7868/S3034606126030046

Received March 17, 2025
Revised April 13, 2026
Accepted April 21, 2026

© Zubova S. G., Vasilyeva A. V., Suvorova I. I., 2026

Аномалии плоидности считаются характерным признаком рака. У пациентов с онкологией события полногеномной дупликации (Whole Genome Duplication, WGD) обнаруживаются примерно в 30% случаев и ассоциированы с повышенной частотой метастазирования, устойчивостью к терапии и плохим прогнозом (Bielski et al., 2018; McPherson et al., 2025). Анализ клинических данных пациентов с различным типом рака показал, что WGD является независимым прогностическим фактором худшей безрецидивной выживаемости на ранних стадиях, ассоциирован с сокращением общей выживаемости пациентов независимо от других факторов и служит индикатором для их стратификации (Dewhurst et al., 2014; Bielski et al., 2018b; Matsuura et al., 2023). Частота тетраплоидизации варьирует в зависимости от типа рака, отсутствует в опухолях с микросателлитной нестабильностью и, как правило, следует за уже имеющимися драйверными мутациями в генах *TP53* и *RB* (Dewhurst et al., 2014; Quinton et al., 2021). Клиническая агрессивность WGD-положительных опухолей объясняется тем, что тетраплоидия создает избыточный генетический ресурс для создания клонального разнообразия анеуплоидных потомков и ускоряет отбор адаптивных мутаций, выводя опухоль за пределы терапевтического окна (Dewhurst et al., 2014; Bielski et al., 2018).

На протяжении десятилетий доминирующая парадигма канцерогенеза опиралась исключительно на неодарвинистский градуализм, интерпретируя развитие опухоли как процесс ступенчатой селекции соматических мутаций. Однако современные данные трансформируют это представление, описывая переход от предраковых поражений к инвазивной опухоли не как линейную последовательность, а как серию дискретных макроэволюционных скачков, радикально меняющих геномный ландшафт (Notta et al., 2016). Имеющиеся данные показывают, что предраковые образования поджелудочной железы перед стадией малигнизации характеризуются обширным накоплением мутаций, оставаясь при этом продолжительное время неинвазивными (Murphy et al., 2013).

Решающее значение в трансформацию клеток в раковые вносят массированные аберрации числа копий генов, вызванные хромотрипсисом или WGD (Notta et al., 2016). WGD очень часто обнаруживается на самых ранних стадиях развития различных типов рака, еще до начала появления анеуплоидных клеток, что подтверждает критическое значение этого генетического события в развитии злокачественности (Maley et al., 2006; Leshchiner et al., 2023). Таким образом, феномен WGD вступает в фундаментальное противоречие с классическим принципом *Natura non facit saltus* (природа не делает скачков) в эволюции Дарвина, и представляет собой дискретный макроэволюционный акт, обеспечивающий мгновенный переход системы в качественно иную область ландшафта приспособленности.

Детекция WGD на ранних стадиях указывает на то, что сам по себе этап малигнизации требует масштабных геномных перестроек в предраковых поражениях. Одновременная инактивация множества локусов генов-супрессоров в ходе WGD выступает критическим драйвером инициации опухоли, ставя под сомнение модель одиночного драйверного события (Notta et al., 2016). Анализ хронологии мутационных событий выявил, что подавляющее большинство генетических изменений постепенно накапливаются до WGD, тогда как единовременные масштабные перестройки генома происходят преимущественно после увеличения плоидности (Notta et al., 2016). Ассоциированные с полиплоидизацией глобальные хромосомные изменения обусловливают появление агрессивных клеточных фенотипов и внутриопухолевую гетерогенность (Notta et al., 2016).

Наблюдаемая динамика канцерогенеза описывается так называемой концепцией прерывистого равновесия эволюции рака, в рамках которой прогрессирование опухоли рассматривается как чередование длительных периодов стабильности и коротких вспышек быстрых генетических изменений (Cross et al., 2016). Однако данная модель находит более полное теоретическое обоснование в рамках теории аттракторов, описывающей онкогенез как последовательность фазовых переходов генной регуляторной сети (gene regulatory network, GRN). Этот междисциплинарный подход, объединяющий системную биологию и теорию динамических систем, математически обосновывает кардинальные смены клеточных состояний и находит всё больше подтверждений в экспериментальных моделях канцерогенеза (Taherian Fard et al., 2017; Shin et al., 2025).

Идея «клеточных аттракторов» была впервые предложена Стюартом Кауфманом 40 лет назад, Суй Хуанг в 1990—2000-х годах адаптировал ее для применения в онкологии в виде теории «раковых аттракторов» (Kauffman 1971; Huang et al., 2009). Согласно гипотезе клеточных аттракторов один и тот же набор генов общий для всех соматических клеток в пределах одного организма или GRN порождает множество дискретных, устойчивых клеточных фенотипов или так называемых аттракторов в результате установления стабильных режимов взаимодействия определенных ген-регуляторных модулей. Таким образом, любое фенотипическое состояние раковой клетки может быть определено как аттрактор, представляющий собой конфигурацию наиболее стабильных из всех возможных взаимодействий GRN при заданных условиях среды.

Традиционно WGD рассматривается как транзитное состояние раковой клетки между диплоидией и анеуплоидией, в ходе которого опухолевый геном стремится к восстановлению утраченной гетерозиготности (Lopez et al., 2020). Однако дефицит системных знаний о данном транзите ограничивает концептуальное понимание механизмов, лежащих в основе этой глобальной геномной перестройки. Теория аттракторов дает возможность формализовать события WGD с позиции структурно-функциональных изменений GRN как переход от одного клеточного аттрактора к другому и сформировать концептуальную основу этого феномена.

Таким образом, в настоящем обзоре события WGD впервые интерпретируются в рамках теории аттракторов, что расширяет классические представления дарвиновской эволюции применительно к биологии рака. В работе рассматривается WGD как точка мультифуркации — метастабильное состояние, позволяющее геному перейти в новые околоплоидные аттракторы, недоступные диплоидному состоянию. Для более глубокого понимания роли тетраплоидизации в онкогенезе события WGD интерпретируются в контексте макроэволюции позвоночных, что позволяет более комплексно взглянуть на механизмы перестройки генома. В заключении анализируются биологические пути реконфигурации GRN, которые формируют новые транскрипционные паттерны и определяют появление широкого спектра анеуплоидных клонов после WGD.

ВЛИЯНИЕ ПОЛНОГЕНОМНОГО УДВОЕНИЯ НА ЭВОЛЮЦИЮ ПОЗВОНОЧНЫХ И ГЕННОЙ РЕГУЛЯТОРНОЙ СЕТИ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время подтверждено, что позвоночные животные произошли от беспозвоночных примерно 500—550 млн лет назад во времена кембрийского периода благодаря двум последовательным раундам WGD (Dehal, Boore, 2005). Первым гипотезу о двух раундах дупликации у предков позвоночных выдвинул японско-американский генетик и эволюционный биолог Сусуму Оно (Ohno et al., 1968; Ohno, 1970). Он предположил, что уплотнение генома у некоторых костистых и двоякодышащих рыб, а также хвостатых амфибий свидетельствуют о двух раундах удвоения общего генома на ранних стадиях эволюции позвоночных животных. В честь него гены, возникшие в результате древней дупликации, называются онологами. Так, например, онологами являются гены *ERAS, HRAS, KRAS, NRAS*, а также *HOXA, HOXB, HOXC, HOCD* и другие. По сути, человеческий организм полиплоидный по сравнению с древними организмами. Появление организмов с WGD на древе жизни коррелирует с периодами экологических катастроф (Van de Peer et al., 2017). Существует мнение, что с точки зрения эволюции событие WGD является эволюционным тупиком, поскольку слишком малочисленны события полиплоидизации, которые утвердились в долгосрочной перспективе (Van de Peer et al., 2017). Утверждается (Van de Peer et al., 2017), что в стабильных условиях тетраплоидные организмы имеют более высокий риск вымирания по сравнению с диплоидными организмами, однако в периоды экологических потрясений они обладают значительным преимуществом, приобретая характеристики, которые снижают риск их вымирания. Причиной этого служит тот факт, что сопровождающая тетраплоидию хромосомная нестабильность способствует увеличению генетической гетерогенности, что открывает уникальный эволюционный потенциал для повышения адаптивных возможностей клеток в сложных стрессовых условиях (Van de Peer et al., 2017). В свою очередь, сохранение дуплицированных генов после WGD лежит в основе ключевых долгосрочных эволюционных переходов и общего увеличения биологической сложности и разнообразия.

С помощью методов вычислительной биологии было наглядно показано, каким образом два раунда WGD повлияли на архитектуру GRN человека (Mottes et al., 2021). Классическая топология GRN любой клетки описывается как сложная иерархическая система, формализованная в виде сети, где узлы соответствуют ключевым регуляторным единицам (генам, белкам и *цис*-регуляторным элементам), а связи между ними — типу и характеру взаимодействий. При этом так называемая степень узла (degree of a node) определяется числом входящих и выходящих взаимодействий, которые ген или белок имеют с другими узлами (Mottes et al., 2021). Важной структурно-функциональной особенностью GRN является наличие сетевых мотивов: простых, повторяющиеся схем (паттернов) взаимодействий между генами и белками, которые встречаются в регуляторных сетях гораздо чаще, чем если бы сеть была построена случайно.

В настоящее время выделяют следующие сетевые мотивы, по шаблону которых функционируют транскрипционные факторы: ʎ-мотив, V-мотив, Δ-мотив, петля прямой связи (feed-back loop), петля обратной связи (feed-forward loop), бифан (bifan) и комбинация бифанов с петлями прямых и обратных связей (combined bifans) (рис. 1). Было показано, что пары транскрипционных факторов, возникших в результате WGD, склонны совместно регулировать одни и те же гены-мишени, таким образом создавая регуляторную избыточность в GRN (Mottes et al., 2021). Было показано, что по большей части события WGD обогатили GRN комбинированными мотивами, состоящими из бифанов и петель обратных связей (Mottes et al., 2021). Эволюционное предпочтение онологов к интеграции в данные мотивы и объединение в обширные суперструктуры бифанов объясняется усилением иерархического взаимодействия для оптимизации чувствительности сети к внешним стимулам и эффективной фильтрации биологического шума. Интересно, что регуляторная избыточность, создаваемая единичными дупликациями, как правило, плохо поддерживается эволюцией в отличие от WGD и в основном была утрачена или перестроена (Mottes et al., 2021). Сохранение же жизнеспособных дупликатов и низкого уровня их деградаций под влиянием мутаций в процессе эволюции после WGD объясняют гипотезой разделения дозировки генов (dosage sharing hypothesis).

В рамках этой теории, имеющей под собой экспериментальную основу, активность большинства дуплицированных генов в процессе WGD снизилась до соответствия уровней их активности в диплоидных предшественниках (Lan, Pritchard, 2016). Авторы этого вывода провели масштабный сравнительный анализ профилей экспрессии в 46 тканях человека и 26 тканях мыши и установили, что первоначальное снижение уровня транскрипции является критическим условием для сохранения дупликатов после WGD (Lan, Pritchard, 2016). С помощью авторского

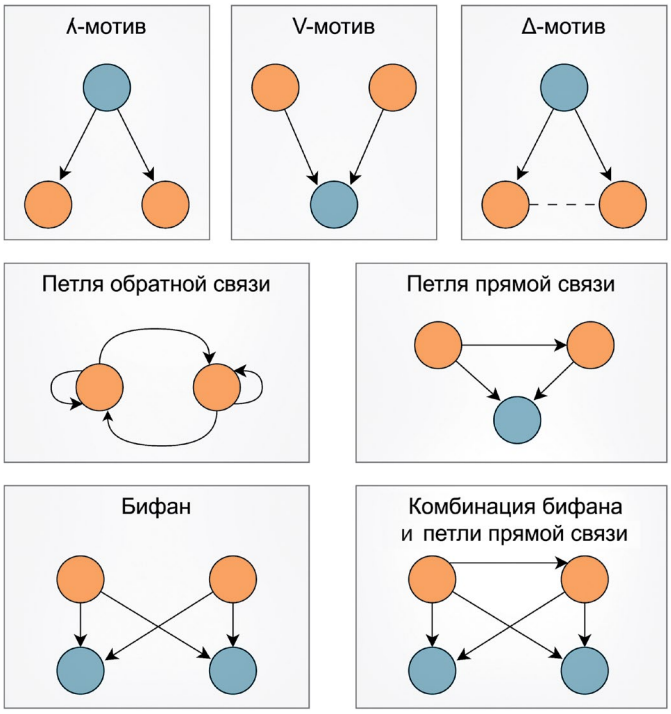


Рис. 1. Схематическое представление основных мотивов в генной регуляторной сети. Оранжевые круги представляют собой гены-онологи или их белковые продукты; серые круги представляют собой произвольные гены/транскрипционные факторы, которые как регулируют гены-онологи, так и являются их мишенями. Стрелки показывают регуляторные взаимодействия, а штриховая линия — белок-белковые взаимодействия. В системной биологии Λ-мотив означает, что два гена-онолога регулируются одним и тем же транскрипционным фактором; V-мотив: два гена-онолога участвуют в регуляции одного общего гена-мишени; Δ-мотив: дублированные гены, участвующие в Λ-мотиве, также взаимодействуют на белковом уровне**;** бифан: одна пара генов-онологов регулирует общую пару генов-мишеней, но не имеют между собой регуляторного взаимодействия; комбинированная структура бифана: бифан-мотив усложняется дополнительным регуляторным взаимодействием между генами-онологами в виде петли прямой связи

вычислительного алгоритма было показано, что большинство пар дупликатов в геноме млекопитающих сохраняют высокую корреляцию экспрессии, и лишь 15.2% «молодых» копий демонстрируют признаки функционального расхождения (Lan, Pritchard, 2016). Особое внимание авторы уделили топологии генома: тандемные дупликаты проявляют значительно большее сходство в экспрессии по сравнению с дистантными. Это явление объясняется механизмом ко-регуляции через общие энхансеры, что создает эффект регуляторной сопряженности. Такая пространственная близость ограничивает возможности для функционального расхождения дупликатов, так как мутации в общих регуляторных элементах затрагивают оба гена, затрудняя их независимую адаптивную эволюцию (Lan, Pritchard, 2016). Только последующая пространственная дивергенция онологов, то есть их дистанцирование в структуре генома, обеспечила возможность независимой эволюции копий посредством неофункционализации (обретения новых функций) и субфункционализации (распределения исходных функций между паралогами) (Lan, Pritchard, 2016).

Таким образом, два раунда WGD в эволюции позвоночных стали критическим этапом в формировании биологической сложности, обеспечив регуляторную избыточность и многослойность межгенных взаимодействий в структуре фундаментальных мотивов GRN. Можно предположить, что на базе генов-онологов строятся универсальные архитектурные модули, которые служат инвариантным каркасом для функционирования всех типов соматических клеток.

WGD КАК ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ЭТАП КАРИОТИПИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ

Пролиферирующие соматические клетки млекопитающих преимущественно диплоидны (имеют две копии каждой хромосомы). Тем не менее соматические диплоидные клетки иногда подвергаются тому, что называется событием WGD, при котором весь геном удваивается, образуя тетраплоидные клетки с четырьмя копиями каждой хромосомы. WGD был подтвержден в таких тканях, как сердце (Derks, Bergmann, 2020), печень (Donne et al., 2020), поджелудочная железа, легкие, костный мозг (Matondo et al., 2018; Zemans et al., 2022; Zhao et al., 2022). Таким образом, многочисленные типы клеток, от гепатоцитов до кардиомиоцитов, запрограммированы на прохождение WGD для последующей генерации непролиферативных полиплоидных клеток с физиологическими характеристиками, которые позволяют им лучше выполнять специализированные клеточные функции.

Существует четыре различных механизма для генерации тетраплоидных клеток: слияние клеток, эндоредупликация (также называемая эндорепликацией), эндомитоз и нарушение цитокинеза. Так, например, слияние клеток представляет собой ключевой элемент миогенеза (Lehka et al., 2020). Эти синцитии представляют собой критические единицы скелетной мускулатуры, жизненно важные для генерации силы и локомоции. Последовательные раунды эндомитоза производят мегакариоциты, которые способны производить больше тромбоцитов, чем их диплоидные эквиваленты (Mazzi et al., 2018). Наконец, запрограммированное ограничение цитокинеза является важнейшим механизмом развития как сердца (Kirillova et al., 2021), так и печени (Sladky et al., 2021).

Стоит отметить, что гепатоцит принципиально отличается от терминально дифференцированных полиплоидных клеток, таких как кардиомиоциты, мегакариоциты

и гигантские клетки трофобласта (Zhang et al., 2019). Физиологические свойства гепатоцитов свидетельствуют о том, что полиплоидия может быть не только постоянной и необратимой, но динамической и транзиторной. Полиплоидные клетки гепатоцитов могут подвергаться мультиполярным делениям, образуя потомство с более низкой плоидностью. При этом дочерние популяции сохраняют высокую способность к пролиферации и активно участвуют в регенерации печени (Zhang et al., 2019). Интересно отметить, что гепатоциты при рождении человека являются диплоидными, а полиплоидный фенотип приобретают уже постнатально (Wilson, Duncan; 2023). Вышеизложенный процесс является циклическим для печени и описывается современной концепцией «плоидного конвейера», предложенной исследователями для объяснения динамики клеточного состава этого органа (Wilson, Duncan, 2023). Таким образом, важно разделять понятия WGD и полиплоидии: WGD по своей сути является временным состоянием, которое может сопровождаться последующей редукцией генетического материала с образованием диплоидных клеток, или формировать устойчивое полиплоидное состояние клеток как окончательный фенотип.

В контексте онкогенеза раковые клетки с признаками WGD часто идентифицируют как полиплоидные раковые клетки, что значительно затрудняет понимание эволюционной динамики опухоли, так как WGD-положительные опухоли подвержены высоко динамичным мутационным процессам. Так, например, раковые клетки первичной опухоли при воздействии цисплатина теряли митотическую активность, но сохраняли способность к дупликации генома в интерфазе. В результате такой эндоредупликации ДНК возникали гигантские полиплоидные раковые клетки, которые затем инициировали абортивные митозы и погибали в результате митотической катастрофы (Puig et al., 2008). Однако некоторые полиплоидные раковые клетки выживали в условиях митотической катастрофы, сохраняя жизнеспособность в течение нескольких недель в виде непролиферирующих моно- или многоядерных гигантских клеток с фенотипом старения (Puig et al., 2008). После нескольких недель латентности полиплоидные раковые клетки возобновляли пролиферацию, подвергаясь деплоидизации и образуя диплоидные потомки (Puig et al., 2008).

Анализ дочерних субпопуляций, возникших от полиплоидных клеток *in vitro*, показал, что диплоидные потомки отличаются от родительских клеток многочисленными хромосомными аберрациями и повышенной устойчивостью к цитотоксическим препаратам (Puig et al., 2008). Однако стоит отметить, что образование потомства полиплоидными раковыми клетками — редко встречаемый клеточный сценарий. Экспериментальные данные показывают, что из тысячи изолированных полиплоидов лишь один клон в среднем сохраняет способность к пролиферации (Schmidt et al., 2024). Секвенирование всего генома отдельных клеток, взятых от 41 пациента с высоко злокачественным серозным раком яичников, показал, что в отличие от полиплоидного клеточного типа WGD представляет собой динамический процесс, в ходе которого тетраплоидные клетки могут проходить повторные раунды удвоения, формируя октаплоидные популяции (McPherson et al., 2025). Параллельное и последовательное протекание этих циклов в рамках одной опухоли порождает выраженную клональную гетерогенность, обусловленную непрерывной генерацией разнообразных анеуплоидных линий. Таким образом, WGD служит строгим предиктором субклональной диверсификации анеуплоидных клеток (Gemble et al., 2022).

До сих пор нет полного понимания ключевых генетических факторов, обуславливающих возникновение WGD в раковых клетках. На основе проспективного исследования около 1000 секвенированных образцов, взятых от пациентов на поздних стадиях рака, было показано, что WGD выступает в качестве эволюционного механизма, который служит буфером для высокого мутационного груза против потери гетерозиготности (López et al., 2020). Авторы этой работы показали, что WGD смягчает негативные последствия гаплоидии в раковых клетках. Принято считать, что мутации гена *TP53* формируют генетический фон, разрешающий возникновение жизнеспособных тетраплоидных клеток (Lambuta et al., 2023). Первоначально механизм эндоредупликации ДНК был обнаружен в раковых клетках с поврежденной ДНК, в которых отсутствовал функциональный путь p53/p21 (Waldman, 1996). Тем не менее современные данные свидетельствуют о том, что дисфункция *TP53* не является обязательным условием для полногеномного удвоения: WGD может происходить и в клетках с диким типом *TP53* (Bielski et al., 2018a). Так, например, результаты другого проспективного исследования WGD, основанные на данных клинического секвенирования, выявили, что 46 % всех случаев WGD также возникали в опухолях с диким типом *TP53*, но были связаны с дефектом остановки клеточного цикла в фазе G_1, опосредованным E2F (Bielski et al., 2018).

Таким образом, было обнаружено, что потеря функции гена *RB1* является еще одним генетическим фактором, ассоциированным с возникновением WGD (Bielski et al., 2018). Стоит отметить, что в этом исследовании авторы обнаружили дисрегуляцию оси E2F в контрольной точке G_1 как в *TP53*-дефицитных раковых клетках, так и в клетках с *TP53* дикого типа (Bielski et al., 2018). В частности, у 31.8 % WGD-положительных опухолей с диким типом *TP53* выявлены нарушения в работе данного чекпойнта (Bielski et al., 2018). Соответственно, опухолевые клетки с дефектами механизмов контроля клеточного цикла в фазе G_1 более предрасположены к WGD, а спонтанная тетраплоидизация без подобных нарушений является крайне редким событием (Bielski et al., 2018).

Таким образом, несмотря на крупномасштабные геномные исследования, поиск специфических онкодрайверов, инициирующих WGD в злокачественных клетках до сих пор не выявил универсальных генетических детерминант этого процесса. По всей видимости, WGD

обусловлено не единичными драйверными мутациями, а сложной последовательностью событий, приводящих к полиплоидизации. Применение теории аттракторов позволяет концептуализировать эволюцию WGD, представляя это событие как фазовый переход GRN из метастабильного состояния в новый устойчивый режим функционирования.

ТЕОРИЯ АТТРАКТОРОВ В АНАЛИЗЕ ТРАЕКТОРИЙ КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Вопрос о дефиците эволюционного времени для обеспечения наблюдаемых темпов видообразования за последние 300 млн лет исключительно за счет накопления случайных точечных мутаций до сих пор остается предметом дискуссий в теоретической биологии (Ohno et al., 1968; Caporale, Doyle, 2013; Menger, 2020; Menger, Rizvi, 2021; Yan, Wang, 2020). Такой же проблемой является быстрая прогрессия опухолевых клеток и появление более злокачественных рецидивов, которые также не объясняются случайными аллельными мутациями. Наблюдаемые дискретные переходы (скачки), характерные как для филогенеза, так и для онкогенеза, находят теоретическое обоснование в концепциях нелинейной динамики, как уже было сказано выше. В частности, данные процессы интерпретируются как фазовые переключения между определёнными модулями GRN или аттракторами, что позволяет системе преодолевать адаптивные разрывы, недоступные для постепенного накопления точечных мутаций. Согласно теории аттракторов Кауфмана (Kauffman, 1971), состояние клеточного аттрактора представляет собой специфическую конфигурацию транскрипционных взаимодействий в рамках единой GRN. GRN функционирует как сложная логическая схема, которая управляет межгенными взаимодействиями и задает режим работы локусов (индукцию или ингибирование), формируя устойчивые паттерны экспрессии генов. Иными словами, каждый клеточный фенотип детерминирован конкретной функциональной группой генов, представляющей собой сложную нелинейную систему взаимодействий.

Нам представляется возможным, что аттракторы, поддерживая наиболее равновесное и устойчивое состояние генной регуляторной сети, способны направлять и канализировать эволюцию живых существ, а также направлять эволюцию и прогрессию опухолевых клеток. За счет направленного развития процессы эволюции, как в природе, так и при опухолегенезе, многократно ускоряются. За счет этого на древе жизни отсутствуют переходные формы, которые неизбежно возникали бы в результате случайных мутаций и дарвиновской эволюции. Традиционно концепция аттракторов Кауфмана (Kauffman, 1971) интерпретируется через призму предложенной ранее модели эпигенетического ландшафта Уоддингтона (Waddington, 1957). В рамках этого синтеза абстрактные конфигурации генных сетей обретают визуализацию в виде топологического рельефа (рис. 2). В нем стабильные фенотипы соответствуют минимумам квази-потенциальной энергии (долинам), а разделяющие их хребты играют роль энергетических барьеров, обеспечивающих канализацию развития и препятствующих стохастической смене клеточной судьбы. Таким образом, аттрактор, обладая устойчивым равновесием, соответствует состоянию с самой низкой энергией, он как бы находится на дне потенциальной ямы и притягивает в себе нестабильные состояния, создавая «бассейн притяжения» (Huang et al., 2009, 2025). Соответственно, межклеточная гетерогенность внутри генетически идентичного клона рассматривается как результат стохастических колебаний экспрессии, ограниченных топологией конкретного аттрактора. Любая координата на рельефе ландшафта отражает специфическую конфигурацию транскрипционной активности, определяющую текущее состояние клетки, то есть фенотип и его уровень квази-потенциальной энергии.

Первоначально в модели Уоддингтона (Waddington, 1957) распределение клеточных типов на ландшафте интерпретировалось как совокупность дискретных клеточных состояний, где переход в новый аттрактор (новый клеточный тип) подразумевал радикальную перестройку всей GRN (рис. 2*а*). Однако развитие методов РНК-секвенирования единичных клеток и пространственной транскриптомики позволило пересмотреть этот взгляд. Установлено, что дифференцировка клеток нервного гребня (НГ) в эмбриогенезе представляет собой не серию дискретных переключений модулей GRN, соответствующих тому или иному клеточному аттрактору, а непрерывную траекторию в фазовом пространстве состояний (рис. 2*б*) (Soldatov et al., 2019). Известно, что краниальные (головные) клетки НГ обладают широким потенциалом дифференцировки: они дают начало мезенхимным производным (лицевым хрящам и костям), а также глиальным, нейрональным и меланоцитарным прогениторам. В отличие от них, туловищные клетки НГ в естественных условиях не формируют костную и хрящевую ткани головы и туловища, а дифференцируются преимущественно в нейроны симпатических/сенсорных ганглиев, Шванновские клетки и меланоциты. На примере краниальных клеток НГ было показано, что генетические программы, определяющие выбор между мезенхимным и сенсорным путями дифференцировки, ко-активируются уже на этапе деламинации (Soldatov et al., 2019). То есть спецификация их судьбы инициируется уже в процессе отделения от нервной трубки, еще до начала активной миграции в целевые ткани. Установлено, что ранние гены, запускающие программы дифференцировки в мезенхимные и сенсорные производные, коэкспрессируются в одних и тех же клетках НГ. Начиная с премиграционной стадии, между этими транскрипционными модулями программы разворачивают процесс конкурентного вытеснения, определяющий дальнейшую судьбу клетки (Soldatov et al., 2019). По мере приближения мигрирующих клеток НГ к этапу окончательной дифференцировки, они достигают стадии окончательного выбора судьбы или так

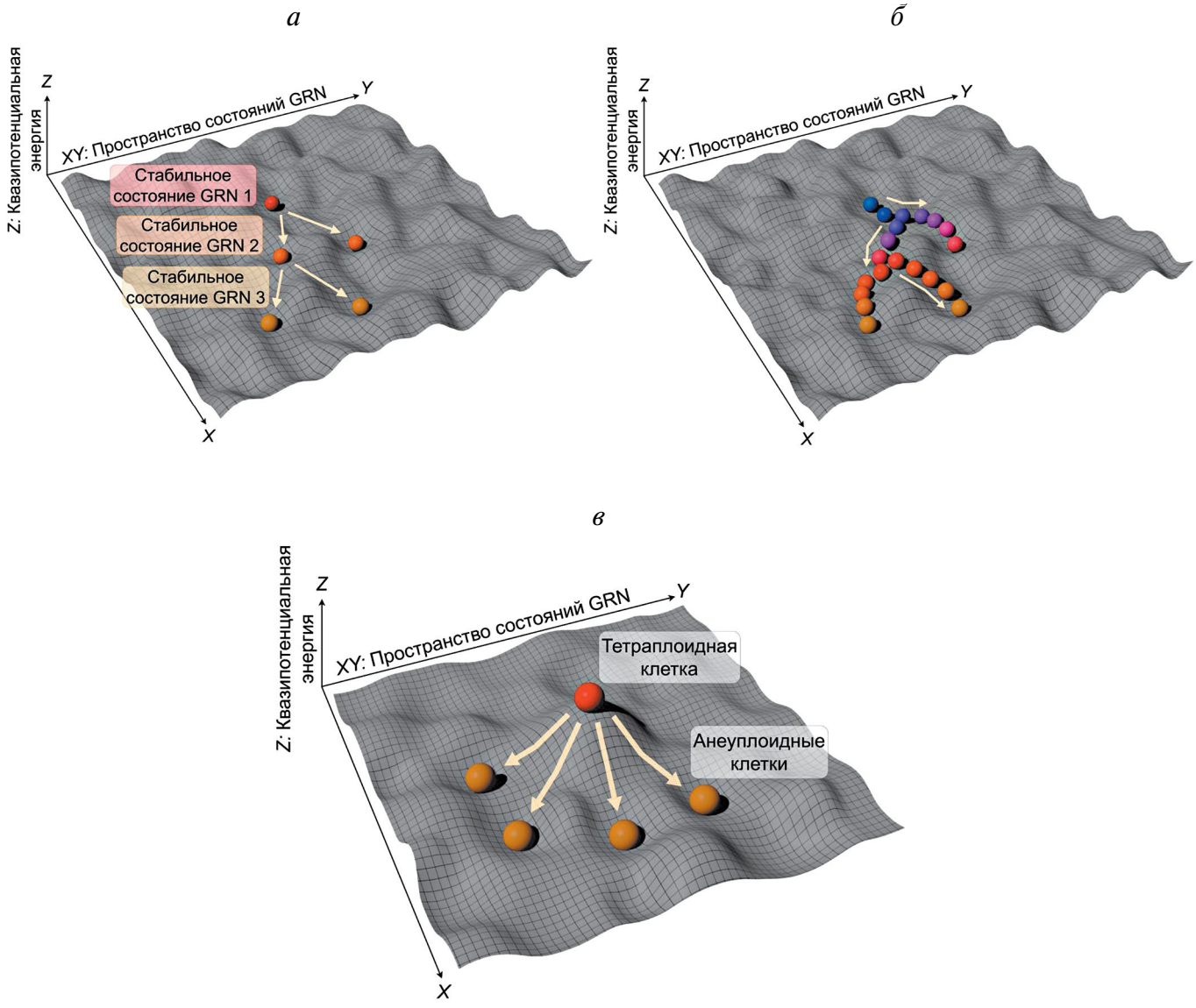


Рис. 2. Схематическое представление эпигенетического ландшафта потенциальных состояний ген-регуляторной сети (GRN), состоящей из N-числа генов, описывающий траектории переходов между типами клеток (шарики). Оси X и Y представляют собой схематическую проекцию из *N*-мерной в двумерное пространство состояний. Высота рельефа на ландшафте (ось *Z*) соответствует значению квазипотенциала, который обратно пропорционален статистической устойчивости состояний GRN. *а* — Согласно ранним представлениям, клетка может находиться строго в дискретных стабильных состояниях («дна впадин»). Переход между ними (например, при дифференцировке или трансформации) происходит путем скачка, без возможности существования в промежуточных конфигурациях GRN. *б* — Современные представления отходят от строгой дискретизации в пользу фенотипического континуума, допуская существование множества промежуточных состояний GRN между стабильными аттракторами. В этом контексте дифференцировка клеток рассматривается как плавный переход между аттракторами через континуум промежуточных состояний GRN. Близко расположенные элементы — шарики, иллюстрируют отсутствие жестких границ GRN между типами клеток. *в* — Визуализация динамики состояний GRN при WGD в раковых клетках. WGD-положительная клетка находится на вершине холма, что соответствует максимуму квазипотенциала и прямо указывает на критическую нестабильность GRN. Последующая редукция плоидности тетраплоидной клетки инициирует её «скатывание» по множеству альтернативных траекторий к стабильным анеуплоидным аттракторам («впадинам»). Каждая такая траектория соответствует уникальной перестройке GRN, обеспечивая фенотипическое разнообразие опухолевой популяции. Иллюстрация создана с помощью свободного и открытого программного обеспечения Blender (Blender Foundation, Netherlands)

называемой точки бифуркации, в которой закрепляется одна из альтернативных генетических программ. После этого этапа генетического смещения происходит активация поздних генов выбранной генетической программы судьбы и установление окончательного фенотипа или аттрактора (Soldatov et al., 2019).

Применение понятийного аппарата теории аттракторов в сочетании с моделями конкуренции транскрипционных программ в какой-то степени позволяет интерпретировать WGD в раковых клетках как метастабильное состояние GRN, обуславливаемое наличием конкурирующих генетических программ. Данное предположение согласуется с экспериментальными данными о том, что событие WGD в раковых клетках индуцирует декомпартментализацию хроматина, выражающуюся в снижении его пространственной сегрегации (Lambuta et al., 2023). Использование трех независимых опухолевых линий с дефицитом *TP53* позволило авторам (Lambuta et al., 2023) показать, что общим следствием WGD является снижение изолирующих свойств (инсуляции) границ топологически ассоциированных доменов (ТАД). ТАД — это структурные единицы укладки хроматина в ядре клетки, представляющие собой участки ДНК, внутри которых гены взаимодействуют друг с другом гораздо чаще, чем с участками за пределами домена. Соответственно, из-за размытия топологических границ неактивные гены в пределах одного ТАД могут подвергаться непреднамеренной активации из-за физического контакта с соседними активными доменами. Так, эти же авторы показали, что ослабление изоляции между A- и B-субкомпартментами способствует эрозии гетерохроматина и его частичной реактивации (Lambuta et al., 2023). Таким образом, вызванное WGD репозиционирование хромосомных субкомпартментов инициирует эпигенетический ландшафт, предрасполагающий к эктопической активации онкогенов (Lambuta et al., 2023).

Некоторыми авторами было показано, что увеличение плоидности вследствие WGD накладывает на раковую клетку существенную биоэнергетическую нагрузку, провоцируя состояние метаболического дефицита (Gemble et al., 2022; Beck et al., 2025). Известно, что конкуренция за ресурсы является обычным явлением на различных уровнях регуляции в биологических системах, включая транскрипционный, трансляционный и посттрансляционный уровни. Так, экспрессия каждого гена зависит от доступности транскрипционных/трансляционных факторов, которые, в свою очередь, определяются наличием других генов в цепи, что в конечном итоге определяет конечный ответ GRN (Del Vecchio et al., 2008; Qian et al., 2017). На *Escherichia coli* было продемонстрировано, как конкуренция за ограниченные клеточные ресурсы (прежде всего, пул рибосом и РНК-полимераз) вызывает нелинейные взаимодействия в искусственно созданных генных цепях, нарушая принцип модульности, то есть делая работу отдельных функциональных блоков зависимой от общего состояния клетки (Zhang et al., 2021). Авторы этой работы показали, что в системе из двух конкурирующих генетических модулей очень часто наблюдается эффект «победитель получает всё», при котором один модуль полностью подавляет другой (Zhang et al., 2021).

Известно, что состояние WGD в значительной степени зависит от наличия белков контрольной точки сборки веретена, факторов репликации и функций протеосом (Quinton et al., 2021). Вследствие этого в WGD-положительных клетках может быть обострена конкуренция за ресурсы между различными транскрипционными модулями, в том числе реактивируемыми из гетерохроматина. Учитывая, что конкуренция между генетическими модулями во многом стохастична, в контексте концепции энергетических ландшафтов тетраплоидизацию можно интерпретировать как высокоэнтропийный метастабильный аттрактор, расположенный на гребне ландшафта Уоддингтона (Waddington, 1957) (рис. 2*в*). С позиции теории динамических систем подобное состояние представляет собой точку мультифуркации, определяющую множественность траекторий дальнейшей эволюции системы. Избыточность генетического материала, потеря хроматиновой сегрегации и последующая его реорганизация ведут к формированию эктопических контактов и некоторому запутыванию регуляторной логики GRN. В таких условиях клетка обретает как высокую нежизнеспособность, так и повышенную пластичность, позволяющую ей дрейфовать по новым ландшафтам, то есть ранее недоступных адаптивных состояниях, и закрепляться в них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаемый в настоящее время переход к адаптивной терапии в онкологии знаменует собой клиническое применение эволюционных принципов управления опухолью. В противовес традиционной стратегии максимальной элиминации, адаптивный подход фокусируется на управлении клональной конкуренцией. Это позволяет сдерживать рост опухоли и предотвращать селекцию резистентных фенотипов, ведущих к рецидиву. Анализ механизмов WGD в контексте опухолевой эволюции открывает возможности не только для разработки методов ингибирования самого события дупликации, но и для нивелирования его патофизиологических последствий на основе понимания эволюционных принципов этого феномена. Интерпретация WGD как критического фазового перехода позволяет моделировать и прогнозировать траектории развития моноклональной и поликлональной резистентности, что дает возможность направлять эволюцию злокачественных популяций в сторону стабильных состояний с низкой агрессивностью или в так называемые эволюционные ловушки, характеризующиеся повышенной терапевтической уязвимостью.

Раковые клетки с избыточным геномом демонстрируют критическую зависимость от специфических путей поддержания жизнеспособности, таких как контрольная точка сборки веретена деления (SAC), механизмы

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