

# Kde se berou nádory aneb nová biologie

Prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.

Ústav patologie FN Brno  
Přírodovědecká a Lékařská fakulta  
MU Brno

XX. Ročník kurzu genetiky a  
molekulární biologie pro učitele  
středních škol

Brno 13.9.2018, 10.30-12.00 hod



# Úvodem...



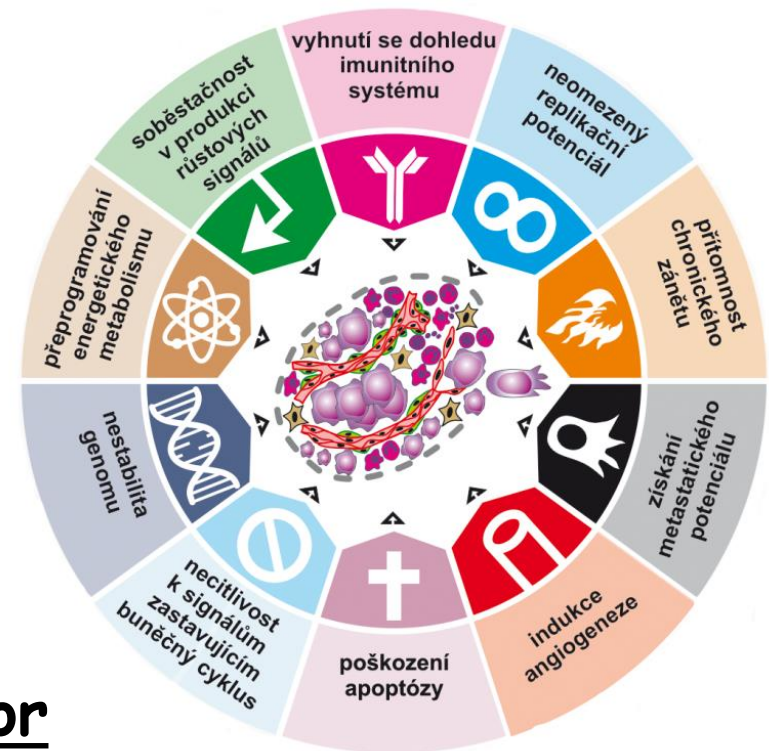
- XIX. Ročník kurzu genetiky a molekulární biologie pro učitele středních škol, Brno 7.9.2017
- Nádorový supresor p53: klíč k pochopení kancerogeneze



# p53: klíč k pochopení kancerogeneze



- protein p53 ovlivňuje **všechny** buněčné funkce, jejichž poškození je spojováno s rozvojem nádorů
- funkční p53 **všestranně** chrání před rozvojem nádorů
- mutace p53 patří k nejčastějším v lidských nádorech
  
- p53 je klíčový nádorový supresor



# p53: za hranicí kancerogeneze

## → evoluční pohled



- ačkoliv je p53 znám především jako klíčový nádorový supresor, objevil se během vývoje živočichů **dříve než nádory** a i proto musel mít **původně jinou funkci...**

# Kde se berou nádory aneb nová biologie



## Osnova

1. Nová biologie
2. Kde se berou nádory

# Nová fyzika...







# Klasická fyzika

## Isaac Newton

(1643-1727)



- 18. a 19. století: fantastický úspěch newtonovské mechaniky:
  - astronomie
  - proudění kapalin
  - tepelné jevy
  - ...
- sjednocující, univerzální model veškeré fyziky
- vesmír je velký mechanický systém, který funguje podle Newtonových pohybových zákonů



# Klasická fyzika

## Isaac Newton

(1643-1727)



- Absolutní **prostor** zůstává bez ohledu na cokoliv vnějšího ve své podstatě vždy neměnným a nehybným.
- Absolutní, pravý, matematický čas plyne rovnoměrně sám od sebe a podle svých vlastních zákonů, bez ohledu na cokoliv vnějšího.
- Prvky newtonovského světa jsou **materiální částice** - malé, pevné, nezničitelné objekty.
- Hmota se vždy zachovává a je ve své podstatě pasivní. Silou působící mezi hmotnými částicemi je síla **gravitační**.
- Pohyb je **kontinuální**, spojitý, tudíž se dá určit pomocí matematických algoritmů (Pierre Simon de Laplace).
- Mechanistický pohled na přírodu jako na obrovský vesmírný stroj, který je zcela **kauzální** a **determinovaný**...
- ... a **objektivně poznatelný**... (**René Descartes**)





# Klasická fyzika...



- První zádrhele: elektrické a magnetické jevy... (Michael Faraday, James Clerk Maxwell) - zavedení pojmů **silové pole**...
- Newtonovský model tak přestal být základem veškeré fyziky
- Tři první desetiletí 20. století radikálně změnila celou situaci ve fyzice: všechny základní pojmy newtonovského modelu (absolutní prostor, čas, stabilní elementární částice, deterministická povaha fyzikálních jevů, ideál objektivního popisu přírody) vzaly za své...

# Nová fyzika:



➤ **1905** Albert Einstein představil:

1. **speciální teorii relativity** (kterou později sám dále rozvinul)
2. **svůj pohled na elektromagnetické záření** - ten se stal základem kvantové teorie, kterou pak o 20 let později vypracoval tým fyziků: Albert Einstein, Max Planck, Niels Bohr, Louis de Broglie, Erwin Schrödinger, Wolfgang Pauli, Werner Heisenberg a Paul Dirac

# Nová fyzika: teorie relativity



- ❖ prostor a čas jsou úzce spjaté a tvoří čtyřrozměrné kontinuum „**prostorčas**“
- ❖ gravitace způsobuje **zakřivení** prostorochasu
- ❖ čas neplyne všude stejně - záleží na rychlosti pohybu **pozorovatele**
- ❖ **hmotnost** je určitou formou **energie**

# Nová fyzika: kvantová teorie



- ❖ Subatomové hmotné útvary jsou velmi abstraktní entity **duální povahy**: jeví se jako **částice** nebo jako **vlny**, v závislosti na podmínkách, s nimiž jsou v interakci, na vztazích, které tvoří.
- ❖ Existují dvojice pojmů nebo aspektů, které jsou spojeny a nemohou být současně přesně formulovány. Čím více ve svém popisu zdůrazňujeme jednu stránku, tím více se ta druhá stává neurčitou a přesný vztah mezi nimi stanovuje **princip neurčitosti**.

# Nová fyzika: kvantová teorie



- ❖ Objekty jsou popisovány jako vlny možnosti, jež se mohou vyskytovat na dvou nebo více místech najednou; ale ve kterém z těchto míst se objekt bude vyskytovat se ukáže až při konkrétním měření, nelze to určit žádným fyzikálním zákonem ani algoritmem.
- ❖ Na subatomární úrovni hmota neexistuje s určitostí na nějakém místě, ale spíše vykazuje „sklony k existenci“ - **pravděpodobnosti**.
- ❖ V klasické fyzice pohyb je **kontinuální**, spojitý, tudíž se dá určit pomocí matematiky, algoritmů; v nové fyzice jsou vedle kontinuálního pohybu možné i nespojité „**kvantové** skoky“.

# Nová fyzika: kvantová teorie



- ❖ Vlastnosti částic je možné pochopit jen s ohledem na jejich **aktivitu** - na jejich **interakce (vztahy)** s okolním prostředím (srážkové experimenty) - na částice proto nelze pohlížet jako na izolované entity, ale musíme je chápat jako **integrální část celku**.
- ❖ Subjaderné částice nejsou „objekty“, ale představují vztahy mezi „objekty“, a tyto „objekty“ zase představují vztahy mezi dalšími „objekty“... kvantová teorie nikdy neskončí u „objektů“, vždy se zabývá **vztahy**.
- ❖ V klasické fyzice jsou všechny interakce **lokální** povahy - dochází k nim mezi objekty ve vzájemné blízkosti; v kvantové fyzice jsou vedle lokálních propojení i spojení **nelokální**, která umožňují okamžitou komunikaci bez zprostředkování signály („jsou to okamžité **vazby** k vesmíru jako takovému“).



# Klasická vs. nová fyzika



- Klasická fyzika vychází z představy **pevných těles** pohybujících se v **prázdném prostoru**. Tato představa stále platí pro oblast středních rozměrů, tj. pro oblast naší **každodenní smyslové zkušenosti**. Oba pojmy - prázdný prostor i pevné těleso - jsou hluboce zakořeněné v našem způsobu myšlení. Stejně jako lineární, rovnoměrně plynoucí **čas**.
- Je proto velmi těžké **představit si** fyzikální realitu, pro kterou se použít nedají... A přesně k tomu moderní fyzika nutí... Moderní fyzika vesmír chápe jako **dynamický a nedělitelný celek**, který vždy zahrnuje zásadním způsobem i **pozorovatele**. Celý vesmír se jeví jako dynamická **sít'** z neoddělitelných energetických struktur.

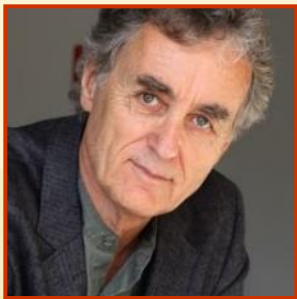
# Z DP Vlastimila Pražáka



- „Einstein a další sice dokázali vysvětlit a sjednotit většinu objevů 19. století, ale zároveň uvrhli člověka do řádu, který se **vymyká jeho zdravému rozumu.**“
- „Poznatky kvantové fyziky způsobily nejen změnu našeho pohledu na skutečnost, ale byla **otřesena i samotná důvěra v možnosti její poznatelnosti.** Experimentální výzkum v oblastech kvantového světa vyžaduje následnou interpretaci a z té vyplynula nutnost změny v pohledu na svět v oblasti jeho elementárních stavebních kamenů. Již v počátcích se mezi kvantovými fyziky ustálila standardní interpretace („kodaňská“), jež nás nutí pohlížet na mikrosvět **kontraintuitivně.** Je to požadavek tak zásadní, že se Einstein k této interpretaci do konce života stavěl odmítavě.“

# Filosofické důsledky nové fyziky



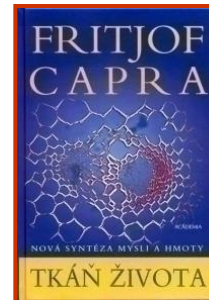
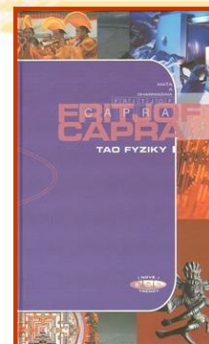


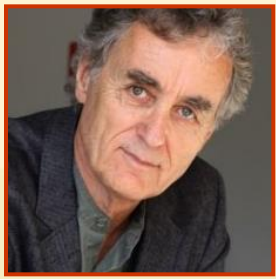
# Fritjof Capra

(\*1939 Vídeň)



- vystudoval **teoretickou fyziku** ve Vídni, poté se zabýval výzkumem v oblasti **kvantové fyziky**
- mimo výzkumů v oboru fyziky a systémové teorie se po dobu více než třiceti let zabývá **filosofickými a sociálními důsledky současného pojetí vědy**

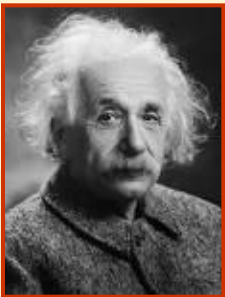




# Fritjof Capra



- *„Ve 20. století fyzici poprvé čelili opravdové výzvě, zdali vůbec dokáží vesmír pochopit. Pokaždé, když se přírody zeptali prostřednictvím jaderného experimentu, příroda jim odpověděla paradoxem, a čím více se pokoušeli situaci osvětlit, tím výraznější paradoxy nacházeli. Ve snaze tuto novou realitu uchopit si vědci s námahou uvědomovali, že jejich základní pojmy, jazyk a celý způsob myšlení nejsou schopny jaderné jevy popsat. Jejich problém nebyl pouze **intelektuální**, ale obsahoval rovněž silné **emocionální** a **existenciální** zážitky...” (str. 84)*



# Albert Einstein

(1879-1955)



- *„Všechny mé pokusy přizpůsobit teoretické základy fyziky tomuto (novému typu) poznání zcela selhaly. Bylo to, jako by se nám ztratila půda pod nohama, nikde nebylo vidět pevný základ, na kterém by se dalo stavět.“ (str. 58)*



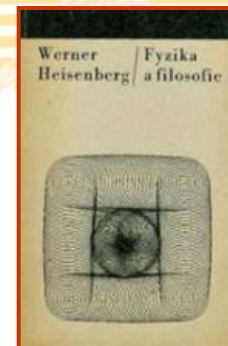


# Werner Heisenberg

(1901-1976)



- německý fyzik, jeden ze zakladatelů kvantové mechaniky, autorem maticové mechaniky (1925), principu neurčitosti (1927) a řady prací v oblasti feromagnetismu; nositel Nobelovy ceny za fyziku z roku 1932 ⇒ „**Fyzika a filosofie**“ (1959)
- vzpomínal na diskuse na sklonku roku 1926 v Kodani, které se vedly o výkladu, interpretaci kvantové teorie:
  - *„Nebylo to řešení, které lze přijmout lehce. Vzpomínám si na mnohé diskuse s Bohrem, které trvaly až dlouho do noci a končily téměř v zoufalství. A když jsem se po jejich skončení ještě sám chvíli procházel v sousedním parku, opakoval jsem si vždy znovu a znovu otázku, zda může být příroda skutečně tak absurdní, jak se nám jeví v těchto pokusech s atomy.“* (str. 19)



# Filosofické důsledky nové fyziky

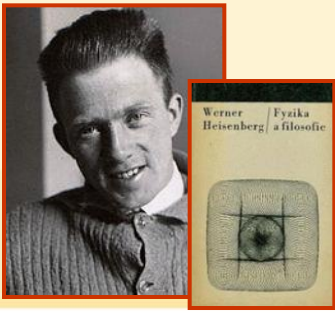


- formulace nového vědeckého paradigmatu

# „Staré“ vědecké paradigma - karteziánský mechanicismus



- nástup spojován s vědeckou revolucí 16. a 17. století a objevy ve fyzice, astronomii, matematice: Mikuláš Koperník, Galileo Galilei, Francis Bacon, Isaac Newton
- příklon ke **kvantifikaci**, měřitelnosti, měření jako zdroje přesnosti, exaktnosti, opakovatelnosti...
- **René Descartes** - metoda **analytického myšlení**: rozložení složitých jevů na části, jejich „exaktní“ analýza, která pak umožní plné pochopení celku
- Rozlišení „já“ a svět: Svět je možné poznat a popsat **objektivně**.



# Werner Heisenberg o René Descartovi



- *„Newtonská mechanika a všechny ostatní části klasické fyziky spočívaly na předpokladu, že můžeme popsat svět, aniž mluvíme o bohu nebo o nás samotných. To platilo téměř za nutný předpoklad veškeré přírodovědy.“ (str. 50)*
- *„Rozštěpení mezi hmotou a duchem nebo mezi tělem a duší, které začalo v Platónově filosofii, je nyní úplné. **Bůh** je odtržen jak od **já**, tak od **světa**. Bůh je fakticky povznesen tak vysoko nad svět a lidi, že se nakonec v Descartově filosofii jeví jen jako společný vztahový bod, vytvářející vztah mezi já a světem.“ (str. 48)*



# Nové vědecké paradigma: holistické, ekologické, organické



- svět není vnímán jako soustava navzájem oddělených částí
- vše vnímáno jako integrovaný funkční celek, jehož části fungují ve vzájemných vztazích a na sobě závisle... (...včetně pozorovatele)

# Nové vědecké paradigma: holistické, ekologické, organické



- svět není vnímán jako soustava navzájem oddělených částí
- vše vnímáno jako integrovaný funkční celek, jehož části fungují ve vzájemných vztazích a na sobě závisle... (...včetně pozorovatele)

## ➤ formulace obecné teorie systémů



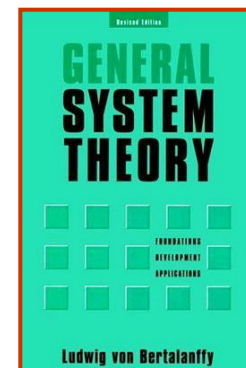
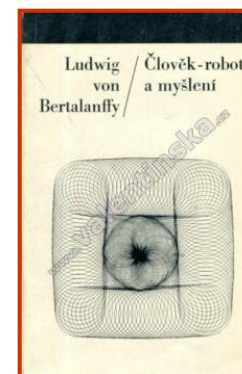


# Karl Ludwig von Bertalanffy

(1901 - 1972)



- vystudoval **biologii a filosofii** ve Vídni
- zabýval se fyziologií, výzkumem **rakoviny** a zejména obecnými vlastnostmi živých organismů a systémů vůbec



# Obecná teorie systémů



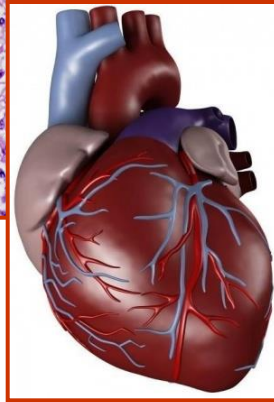
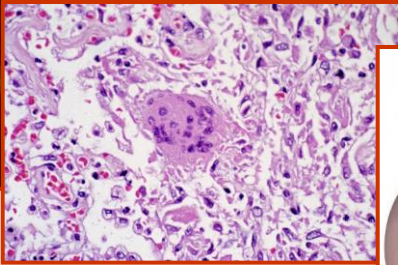
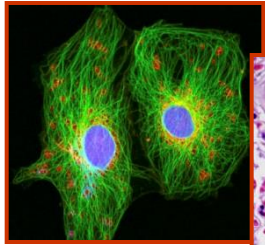
- **system** = uspořádaný celek, soustava, množina částí, mezi nimiž působí **vzájemné** vazby a **vztahy**
- výsledná kvalita systému nevzniká jako prostý součet kvalitativního příspěvku jednotlivých částí, ale je výrazně umocněna jejich vztahy, provázaností, uspořádáním a kooperací mezi nimi
- podstatné - **systemové vlastnosti** systému jsou takové, které nemá žádná z jeho částí (→ emergentní vlastnosti); jsou dány organizačními vztahy částí a mizí, když je systém rozložen na izolované základní složky
- základní vlastností systému je jeho celistvost - systém vystupuje vůči svému okolí jako jeden celek

# Obecná teorie systémů



- **systemové myšlení** = porozumění jevům v kontextu celku
  - porozumět věcem systémově znamená umístit je do kontextu, stanovit povahu jejich vztahů, jejich organizaci
  - systémové myšlení je v určitém smyslu opakem myšlení analytického:
- **analytické myšlení** rozkládá celek na menší části, ty podrobně studuje a z jejich vlastností usuzuje na vlastnosti celku
- **systemové myšlení** vychází z předpokladu, že systém nelze v úplnosti pochopit analýzou, že právě organizací a vytvářením vztahů mezi částmi systému vzniká nová kvalita, nové vlastnosti, které má celý systém, ale nemají ho jeho oddělené části

# Hierarchická povaha systémů



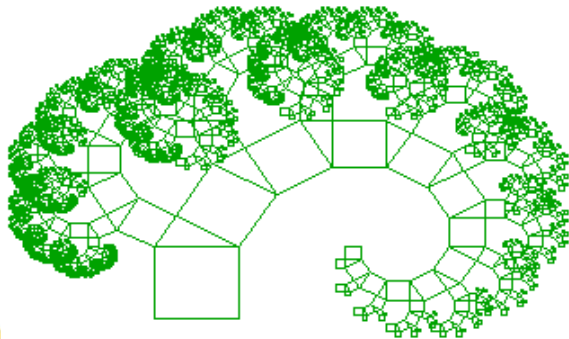




# Fraktály



- V systémech lze pozorovat opakování tvarů a **fraktálních obrazců**, které dávají povstat tvarům listů, stromů, krajin...
- fraktály jsou geometrické objekty, které:
  1. jsou **soběpodobné** - pokud daný útvar pozorujeme v jakémkoliv měřítku či rozlišení, pozorujeme stále opakující se určitý charakteristický tvar (motiv);
  2. mívají na první pohled velmi složitý tvar, ale ten je **generován opakovaným použitím jednoduchých pravidel**



# Obecná teorie systémů

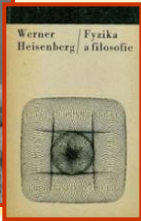
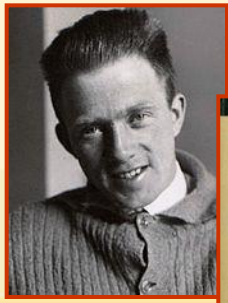


- hledá **společné zákonitosti** různých - živých i společenských - systémů
  - vychází z předpokladu, že pro systémy platí určité **obecné principy** - bez ohledu na povahu těchto systémů
  - rozpoznaní a uchopení takových obecných principů a zákonitostí v jednom nebo několika systémech by umožnilo jejich aplikaci i na systémy další
- ⇒ nebylo by nutné opakovaně objevovat tentýž princip v různých od sebe izolovaných oborech
- ⇒ obecná teorie systémů tak poskytuje ideální koncepční rámec ke sjednocení rozličných vědeckých disciplín a je nástrojem přenosu principů z jednoho oboru do jiného



# Filosofické důsledky nové fyziky

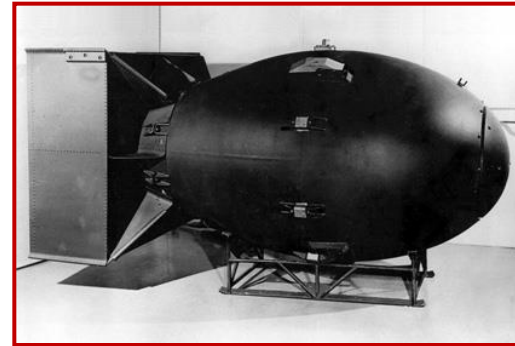




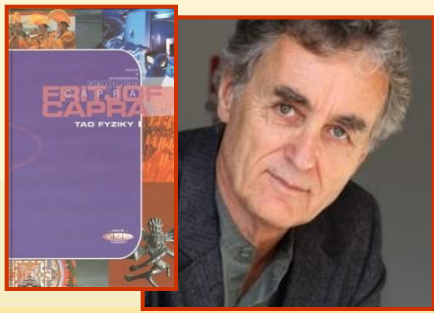
# Werner Heisenberg: Fyzika a Filosofie



- *„Mluví-li se dnes o moderní fyzice, vzpomeneme si vždy nejprve na atomové zbraně a vliv, který mají na politickou strukturu světa...“*



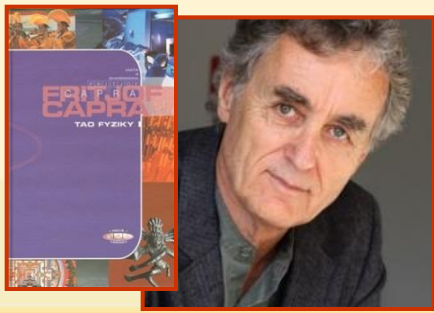
- *„.... Vliv fyziky na všeobecnou situaci ve světě je větší, než byl kdykoliv předtím. Přesto se musíme ptát, zda změna vyvolaná fyzikou v politické sféře je skutečně jejím nejdůležitějším účinkem...“ (str. 7)*



# Fritjof Capra: Tao fyziky



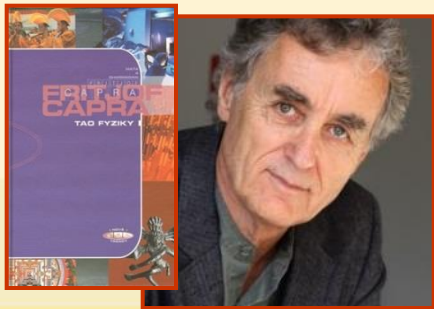
- *„Vývoj západního myšlení probíhá podél spirály, která začíná u mystických filosofů ve starém Řecku, roste a rozvíjí se v monumentálním rozvoji racionálního myšlení, které se neustále odvrací od svého mystického původu, až se z něho vyvine pohled na svět, který je v ostrém protikladu k pohledu Dálného východu.*
- *A v nejnovějším stadiu západní věda zase tento pohled překonává a navrácí se k pohledu starého Řecka a filosofů Východu. Avšak tento pohled není už založen jen na intuici, ale i na přesných výsledcích rafinovaných pokusů a na exaktním a konzistentním matematickém formalismu.“ (str. 24)*
- *„Moderní fyzika nás vede k pohledu na svět, který je velmi podobný pohledům mystiků všech dob a tradic“ (str. 23)*



# Fritjof Capra: Tao fyziky



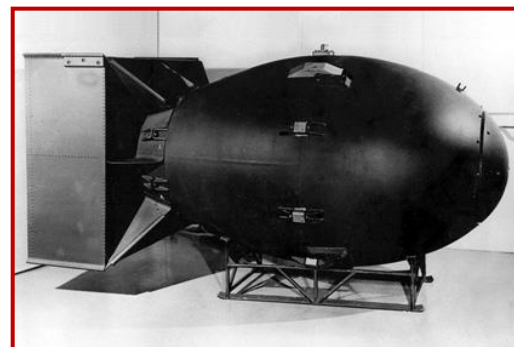
- Z předmluvy ke druhému vydání „Tao fyziky“ (str. 17); jinými slovy v „Bod obratu“ (str. 96):
  - *„Z Heisenbergova příspěvku ke kvantové teorii jasně vyplývá, že klasická představa objektivity vědy už nemůže být obhájena. Moderní fyzika tak sama napadá mýtus vědy, která nemá vztah k hodnotám. Struktury, které vědci pozorují, jsou intimně propojeny se strukturami v jejich mysli, s jejich koncepty a hodnotami. Vědecké výsledky a technické aplikace jsou podmíněny myšlenkovým rámcem samotných vědců. Ačkoliv mnoho z výzkumu na hodnotovém systému explicitně nezávisí, širší rámec výzkumu nebude nikdy od hodnot oproštěn. Vědci jsou odpovědní za svůj výzkum nejen intelektuálně, ale i morálně.... ..“*



# Fritjof Capra



- *„Moderní fyzika otevřela vědcům dvě zásadně odlišné cesty. Řečeno v nadsázce: tyto cesty nás mohou vést k Buddhovi nebo k Bombě...“*



Z předmluvy ke druhému vydání „Tao fyziky“ (str. 17); jinými slovy v „Bod obratu“ (str. 96)

Capra F.: Bod obratu. DharmaGaia a Mat'a, Praha, 2002

Capra F.: Tao fyziky. DharmaGaia 2003

# Nová biologie





# Stará... klasická biologie?



- nástup spojován s vědeckou revolucí 16. a 17. století a objevy ve fyzice, astronomii, matematice: Mikuláš Koperník, Galileo Galilei, Francis Bacon, Isaac Newton
- „Staré“ vědecké paradigma - karteziánský mechanicismus
- příklon ke kvantifikaci, měřitelnosti, měření jako zdroje přesnosti, exaktnosti
- René Descartes - metoda analytického myšlení: rozložení složitých jevů na části, jejich „exaktní“ analýza, která pak umožní plné pochopení celku
- **biologie:** základy genetiky Gregora Mendel (1866); buněčná teorie Rudolfa Virchowa; mikrobiologie (biochemie) Luise Pasteura ⇒ zákony biologie lze v konečném důsledku převést na zákony fyziky a chemie
- svět (tělo) jako stroj, který se chová podle exaktních zákonů matematiky a fyziky

# Molekulární biologie



- zrod datován zhruba do poloviny 20. století: genetice se začali věnovat fyzikové, kteří vnesli do biologie svůj precizní, exaktní styl práce a zcela transformovali genetický výzkum
  - objev struktury a funkce nukleových kyselin (DNA, RNA) a proteinů při uchovávání a expresi genetické informace
  - MB přístup pronikl postupně do všech biologických oborů
- MB na jedné straně přinesla a přináší mnoho nových objevů, vzhledů, prakticky využitelných a aplikovatelných poznatků
- na straně druhé představuje a posiluje redukcionistický, mechanistický přístup: buněčná teorie Virchowa přesunula zájem od organismu k buňce, MB posunula zájem až na úroveň makromolekul a molekul

# ...Nová biologie



# I. Nová biologie: po moderní syntéze



**Biology Direct**

  
BioMed Central

Review

**Open Access**

## The new biology: beyond the Modern Synthesis

Michael R Rose\*<sup>1</sup> and Todd H Oakley<sup>2</sup>

Address: <sup>1</sup>Department of Ecology and Evolutionary Biology, University of California, Irvine, CA, 92697-2525 USA and <sup>2</sup>Department of Ecology, Evolution, and Marine Biology, University of California, Santa Barbara, CA 93106-9610 USA

Email: Michael R Rose\* - [mmrose@uci.edu](mailto:mmrose@uci.edu); Todd H Oakley - [oakley@lifesci.ucsb.edu](mailto:oakley@lifesci.ucsb.edu)

\* Corresponding author

Published: 24 November 2007

Received: 17 October 2007

*Biology Direct* 2007, 2:30 doi:10.1186/1745-6150-2-30

Accepted: 24 November 2007

This article is available from: <http://www.biology-direct.com/content/2/1/30>

© 2007 Rose and Oakley; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Rose MR, Oakley TH. *Biology Direct* 2007; doi:10.1186/1745-6150-2-30

# I. Nová biologie: po moderní syntéze



- biologie zažila ve své historii již dva výrazné sjednocovací („re-integration“) momenty:
  1. 1859 - Darwinova evoluční teorie: první evoluční teorie, která v průběhu druhé poloviny 19. století obecně ovládla vědecké myšlení.
  2. 1920-1930 - „moderní syntéza“
- Je čas na „novou biologii“?

# I. Nová biologie: po moderní syntéze



## 1. Darwinova evoluční teorie:

- Přírozený výběr: Evoluce probíhá za pomoci drobných změn na základě selekce vycházející z úspěšnosti rozmnožování jedince. Jedinec, který získá nějakou dobrou vlastnost, bude mít více potomstva, kterému tuto dobrou vlastnost předá.
- Relativně jednoduchá, omezovala se na základní myšlenku. To odpovídalo i tehdejší absenci rozsáhlejšího vědeckého poznání života na úrovni buněk, biochemie, molekulární biologie a genetiky.
- Jak se znalosti v rámci těchto oborů rozšiřovaly, ukázalo se, že takto pojatá základní myšlenka již nedostačuje, darwinismus byl postupně modifikován a obohacován o další poznatky a postuláty a vytvářely se snahy o syntézu s novými vědeckým poznáním....



# I. Nová biologie: po moderní syntéze



## 2. Moderní syntéza:

- První polovina 20. století; termín použil Julian Huxley ve své knize „Evolution: The Modern Synthesis“ z roku 1942.
- **Moderní syntéza** (*moderní evoluční s., evoluční s. nebo neodarwinistická s., nová syntéza*): je sloučení myšlenek darwinismu a dalších biologických oborů, hlavně genetiky (a také cytologie, systematiky, botaniky, morfologie, ekologie a paleontologie).
  - Podnětem k syntéze byl vývoj v populační genetice ve 20. a 30. letech, který ukázal **slučitelnost mendelovské genetiky s přirozeným výběrem**.
  - Další otázkou bylo, zda výrazné a dlouhodobé změny (**makroevoluce**) pozorované paleontology jsou vysvětlitelné drobnými změnami v populacích (**mikroevoluce**).

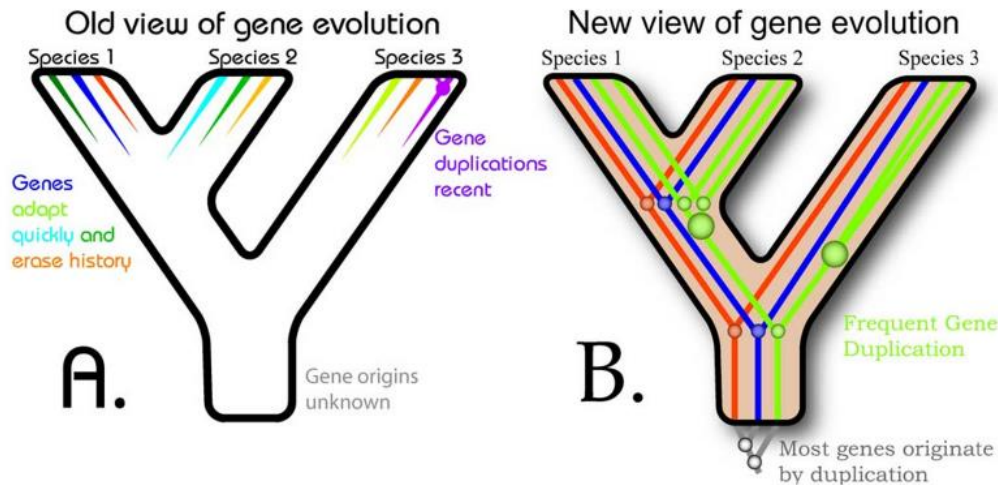
# I. Nová biologie: po moderní syntéze



## 3. Nová biologie:

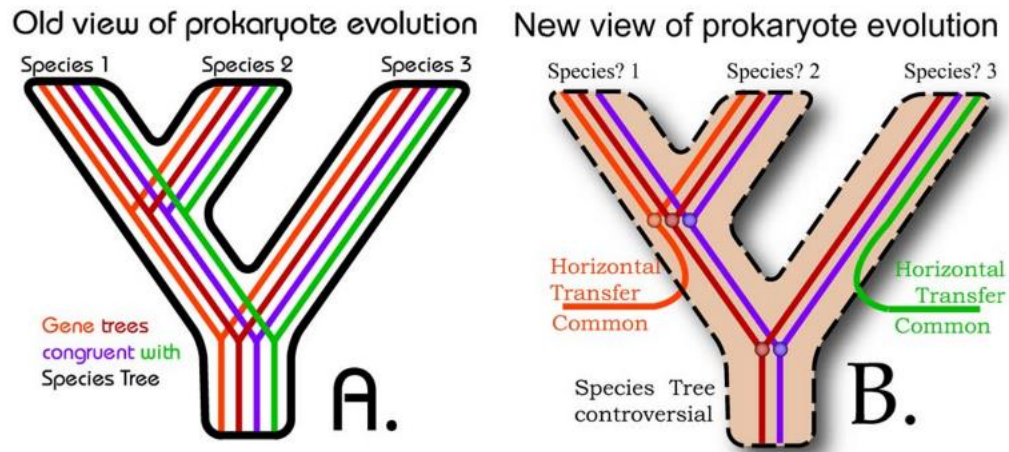
- Nové poznatky v biologii, které „nesedí“:
- **Molekulární evoluce:** vztah evoluce druhů a evoluce genů (proteinů). Geny/proteiny mají svou vlastní evoluci (duplikace genů; horizontální přenos genů/transpozabilní elementy, endosymbióza).
- **Struktura genomu:** složitá, nese znaky komplikované evoluce (značné množství DNA bez zjevné funkce; sekvence, které se v genomu množí; kódující sekvence jsou často velmi staré, starší než druh, který je má; genomy se mohou rychle proměňovat díky transpozicím, mutacím, rekombinacím).
- Díky novým technologiím se k sobě opět navracejí některé obory jako biochemie, molekulární genetika, ekologie a evoluční biologie. Vznikají „komplexní“ problematiky: stárnutí, pohlaví, vývoj,...

# I. Nová biologie: po moderní syntéze



**Evoluce genů:** Podle původní představy (A) jsou geny znaky druhů a jsou přesně nastaveny na okamžitou potřebu druhu. Takže každý druh má své varianty, své odlišné geny. (B) Mnoho genů je během evoluce **duplikováno**. Výsledkem je to, že geny tvoří rodiny, které přetrvávají po stovky miliónů let.

# I. Nová biologie: po moderní syntéze



**Evoluce prokaryot:** Původní představa (A) předpokládala těsnou shodu mezi historií genu a druhu. (B) **Horizontální přenos genů** je poměrně častý. Takže evoluční stromy prokaryot mohou být jistou mozaikou stromů genů s různou mírou shody.

# I. Nová biologie: po moderní syntéze



- **Stárnutí:** důsledek základní fyziologie organismu? autotoxifikace - střevní bakterie a imunitní systém? akumulace mutací? omezená replikační kapacita buněk - telomery? ...
  - Nenaplnilo se žádné očekávání, předpoklad, hypotéza či teorie... Nic zcela neseďí. Do 21. století se vstupuje s tím, že „stará“ paradigmatata 20. století (obsažená v „Moderní syntéze“) neplatí...
- **Pohlavní rozmnožování:** usnadňuje fixaci výhodných mutací? zvýhodňuje při „ekologickém“ tlaku? ...
  - Biologové dnes zvažují mnohem více možných evolučních mechanismů, které souvisí s vývojem pohlavního rozmnožování, včetně mechanismů na mnoha různých úrovních biologické hierarchie.



# I. Nová biologie: po moderní syntéze



- **Evo-devo:** Vytvořily se některé struktury organismů opakovaně *de novo*, nezávisle v jednotlivých vývojových liniích? ...
  - Mnoho genů účastnících se např. vývoje oka (končetin, tělních segmentů, srdce,...) je homologních mezi druhy
  - Vývoj neodpovídá představě elegantního „konstrukčního“ procesu, mnohem pravděpodobněji je výsledkem „koláže“ (mozaiky, lepení), duplikace a divergence na mnoha biologických úrovních..



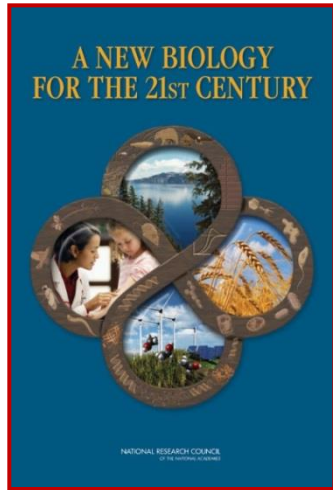


# I. Nová biologie: po moderní syntéze

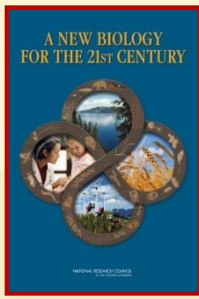


- *„Někteří považují pohled na život, jak ho vytváří rodící se biologie 21. století, za bolestně komplikovaný, až perverzní. My si myslíme, že historická komplexita a univerzalita, o kterých nyní víme, že jsou pro život charakteristické, jsou inspirací a výzvou.*
- *V mnoha ohledech tento nový vývoj biologie připomíná přechod samolibé fyziky 19. století do turbulentní moderní fyziky po Einsteinově vědecké revoluci v roce 1905. Staré Newtonovské jistoty byly rozbity, ale místo nich fyzikové našli lepší základy svého oboru a řadu vzrušujících vědeckých problémů. Cítíme, že biologie nachází svou cestu ke stejné úrovni zralosti.“*

## II. Nová biologie pro 21. století



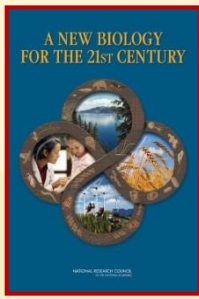
- **A New Biology for the 21st Century: Ensuring the United States Leads the Coming Biology Revolution (2009)**
- červenec 2008: NIH + NSF + DOE požádaly the National Research Council's Board on Life Sciences, aby sestavil výbor, který by vyhodnotil současný stav biologických věd v USA a doporučil, jak nejlépe by USA mohly využít současné technologické a vědecké pokroky



## II. Nová biologie pro 21. století



- září 2008 - červenec 2009: **výbor** 16 expertů z různých oblastí biologie, strojírenství a výpočetní techniky vymezil a popsal současný stav výzkumu a znalostí a doporučil další postup
- vyhodnotil současný stav → pokroky v biologických vědách jsou tak ohromné, že by mohly pomoci řešit největší výzvy, kterým čelí Spojené státy i ostatní svět
- vytyčil oblasti, které by měly být prioritně řešeny →
- navrhl strategii jejich řešení → „nová biologie“

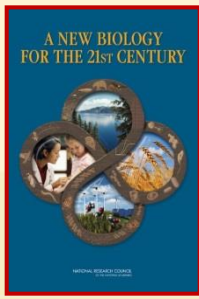


## II. Nová biologie pro 21. století



➤ Čtyři oblasti, které by měly být prioritně řešeny:

1. **POTRAVA** (food): vytvořit rostliny, které by se adaptovaly a udržitelně rostly v proměnlivém prostředí, aby bylo možné získat dostatek potravy pro lidi na celém světě
2. **PROSTŘEDÍ** (environment): poznat a uchovat funkci ekosystému, zachovat biodiverzitu v rychle se měnících podmínkách
3. **ENERGIE** (energy): rozšířit udržitelné alternativy k fosilním palivům
4. **ZDRAVÍ** (health): umožnit individuální monitorování, vyhodnocování zdraví jednotlivců a umožnit účinné řešení zdravotních problémů

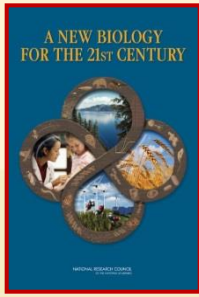


## II. Nová biologie pro 21. století



- čtyři oblasti, které by měly být prioritně řešeny:
  1. POTRAVA (food)
  2. PROSTŘEDÍ (environment)
  3. ENERGIE (energy)
  4. ZDRAVÍ (health)
- stranou ponechány další možnosti, například:
  - jak vznikla první buňka,
  - jak pracuje lidský mozek,
  - jak živé organismy ovlivňují koloběh uhlíku v oceánech,...
- Řešení čtyř vybraných oblastí bude pohánět výzkum ve všech oblastech přírodních věd...



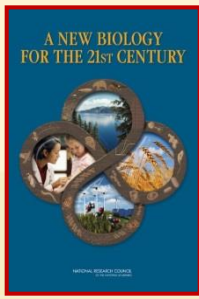


## II. Nová biologie pro 21. století



- Vyřešení těchto úkolů bude vyžadovat nový přístup k biologickému výzkumu, který výbor nazval „**novou biologii**“:
- ❖ Esencí „nové biologie“ je **integrace**: (i) integrace mnoha biologických podoborů a (ii) integrace biologie a fyziky, chemie, počítačových technologií, strojírenství/techniky, matematiky...
- ❖ Integrace znalostí z mnoha oborů umožní hlubší pochopení biologických systémů, což umožní řešení obecných biologických problémů i čtyř předložených problémů a nazpět pozitivně ovlivní vývoj jednotlivých přístupujících (integrovaných) oborů
- ❖ Nová biologie nemá nahradit stávající výzkum: výzkum - základní a motivovaný zájemem a zvědavostí jednotlivců - je východiskem, na němž nová biologie staví a na který i nadále spoléhá





## II. Nová biologie pro 21. století



- ❖ „Nová biologie“ představuje další, komplementární, přístup k biologickému výzkumu. Tím, že smysluplně organizuje a uspořádává různé obory kolem řešení vytyčených komplexních úkolů, přivádí dohromady odborníky z různých oblastí, pomáhá vyvíjet nové technologie nezbytné k řešení těchto úkolů...
- ❖ To neznamena sestěhovávat tyto odborníky fyzicky, jde o „virtuální spolupráci“ („virtual collaborations“)...
  - Návrh konkrétních kroků ve financování, organizaci, podpoře... vědy
  - Přinese to změny do vzdělávání a výuky biologie? Mají současní studenti (odborníci) možnost snadno („comfortably“) překračovat hranice oborů?



# III. Nová biologie: Carla Woeseho



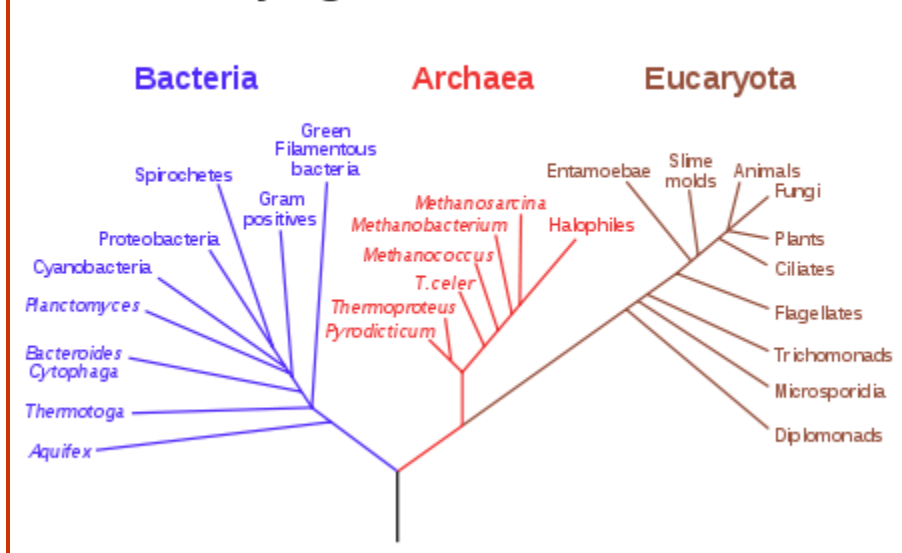


# Carl Richard Woese

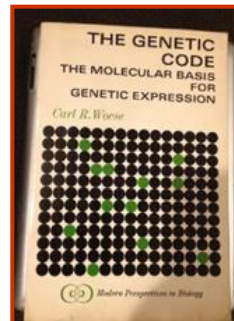
(1928 - 2012)



## Phylogenetic Tree of Life



- americký mikrobiolog, který se proslavil sestavením fylogenetického stromu (taxonomií) prokaryot na základě porovnání sekvencí 16S rRNA; definoval novou říši: Archaea (1977)
- zabýval se otázkami evoluce, horizontálního přenosu genů a podílel se na výstavbě teorie RNA světa (1967)
- brilantní interpretace nových jevů v biologii





# III. Nová biologie Carla Woeseho



MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS, June 2004, p. 173–186  
1092-2172/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/MMBR.68.2.173–186.2004  
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 68, No. 2

## A New Biology for a New Century

Carl R. Woese\*

*Department of Microbiology, University of Illinois, Urbana, Illinois 61801*

INTRODUCTION .....	173
THE MOLECULAR ERA IN THE BIGGER PICTURE.....	173
Reductionism versus Reductionism.....	174
Synthesis .....	175

Magazine  
R111

Current Biology Vol 15 No 4  
R112

### Q & A

## Carl R. Woese

*Carl R. Woese was born and raised in Syracuse, New York. His*

finally found it; the 'q.e.d.' of geometry and Newton's Laws were like a warm shelter in a storm.

Why I became a biologist is unclear, though. I had no scientific interest in plants and animals and took only one 'bio' course (biochemistry in my senior

applied problems posed by society. On the other hand, it functions as society's teacher, helping the latter to understand its world and itself. It is the latter function that is effectively missing today.

Woese C.R. *Microbiol Mol Biol Rev* 68 (2) 2004 : 173-186;  
Q a A: Carl R. Woese. *Curr Biol* 15 (4) 2005: R11-R112



# III. Nová biologie: Carla Woeseho



- Vědu pohánějí dva faktory: **technologický pokrok** a **vůdčí vize**: bez technologického pokroku se věda nevyvíjí, bez vůdčích myšlenek nikam nevede, stává se z ní technologická disciplína.
- Společnost, která dovolí biologii stát se technologickou disciplínou, která dovolí vědě sklouznout do situace, kdy mění svět bez toho, že by se pokusila mu porozumět, je nebezpečná sama sobě.





# III. Nová biologie: Carla Woeseho



- **Molekulární biologie** má od začátku dvojí vklad (*mixed blessing*):
  - **Pozitivní stránkou** MB je její experimentální síla. Vnesla do biologie ducha „skutečné“ vědy a to, jak by měla být dělána.
  - **Negativní stránkou** je její tendence k redukcionismu, soustředění na velmi dílčí problémy.
- **Redukcionismus** může být empirický, metodologický (způsob analýzy: členění systému na jeho části a jejich podrobné zkoumání pro jejich lepší pochopení) nebo fundamentalistický, metafyzický (který je postojem, vírou, že živé systémy lze plně pochopit podrobnou znalostí jejich částí).
  - „V tomto metafyzickém smyslu byla MB zastaralá od svého začátku!“ („MB čte noty z partitury, ale nemůže slyšet hudbu.“)





# III. Nová biologie: Carla Woeseho



- „To, co bylo formálně rozpoznáno u fyziky, je nyní potřeba rozpoznat v biologii: věda má **duální funkci**. Na jedné straně je to **služebník** společnosti, potýkající se s aplikovanými problémy, které společnost má. Na druhé straně funguje jako **učitel** společnosti, který ji pomáhá rozumět světu a sobě. A je to právě tato druhá funkce, která dnes tolik chybí.“



# III. Nová biologie: Carla Woeseho



„Biologie je dnes na křižovatce. Molekulární paradigma, které provázelo obor po většinu 20. století, není nadále spolehlivým průvodcem. Jeho vize biologie se vyčerpala. Biologie si tak musí vybrat. Buď bude pohodlně dál následovat toto vedení anebo si zvolí více povzbuzující vedení, které bude hledat nové a inspirativní vize živé přírody, takové, které oslovují hlavní problémy biologie, s nimiž si biologie 20. století - molekulární biologie, nedokázala poradit a vyhnout se jim. Předešlý směr, ačkoliv vysoce produktivní, zcela zřetelně vede biologii ve směru technologické disciplíny. Nový směr naopak slibuje vytvořit z biologie ještě významnější vědu, takovou, která spolu s fyzikou zkoumá a definuje podstatu reality. Je to volba mezi biologii, která výhradně poslouchá a plní společenské zakázky, a biologii, která společnost učí.“

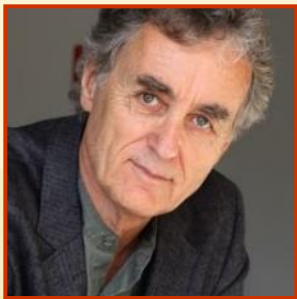


# III. Nová biologie: Carla Woeseho



„Primárním úkolem biologie je pomoci nám porozumět světu, ne ho měnit. Největším úkolem biologie je nás učit.“

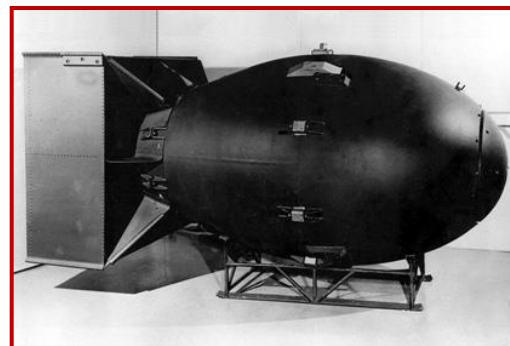
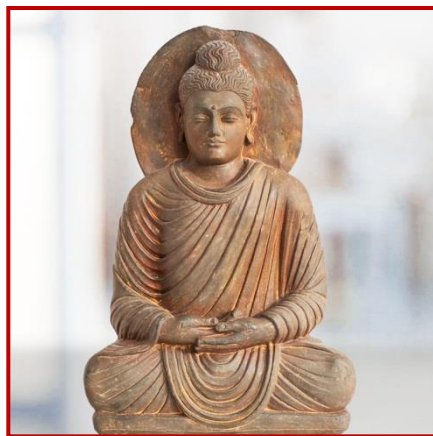
- „Společnost, která dovolí biologii stát se technologickou disciplínou, která dovolí vědě sklouznout do situace, kdy mění svět bez toho, že by se pokusila mu porozumět, je nebezpečná sama sobě.“



# Fritjof Capra



- *„Moderní fyzika otevřela vědcům dvě zásadně odlišné cesty.  
Řečeno v nadsázce: tyto cesty nás mohou vést k **Buddhovi** nebo k **Bombě...**“*

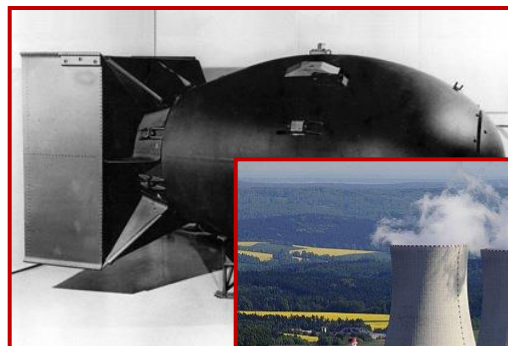
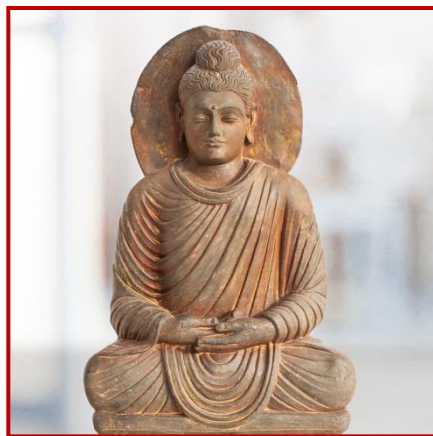




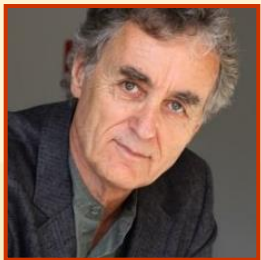
# Fritjof Capra



- *„Moderní fyzika otevřela vědcům dvě zásadně odlišné cesty. Řečeno v nadsázce: tyto cesty nás mohou vést k **Buddhovi** nebo k **Bombě**...“*







# Fritjof Capra Carl Woese



- „Moderní fyzika otevřela vědcům dvě zásadně odlišné cesty. Řečeno v nadsázce: tyto cesty nás mohou vést k **Buddhovi** (**pochopení**) nebo k **Bombě** (**službě**) “



Woese C.R. 2004, *Microbiol Mol Biol* 68: 173-186

Capra F.: Bod obratu. DharmaGaia a Mat'a, Praha, 2002

Capra F.: Tao fyziky. DharmaGaia 2003

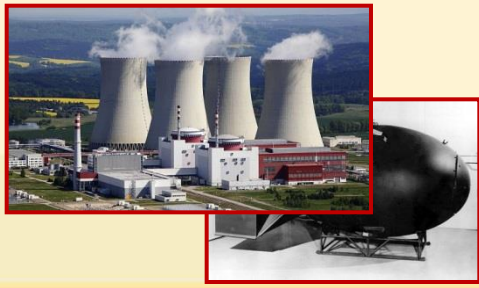


# IV. **Moje** nová biologie...

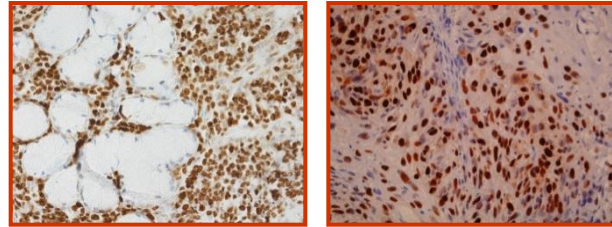


...(molekulární a buněčná) **biologie nádorů**

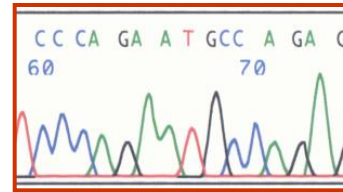
# Biologie nádorů: žádná pochybnost o její praktické užitečnosti!!



➤ diagnostika



➤ prognostické markery



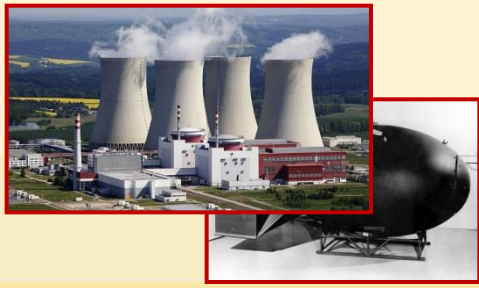
➤ prediktivní markery a vývoj cílené terapie



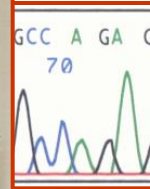
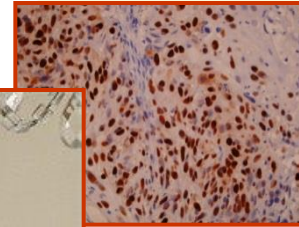
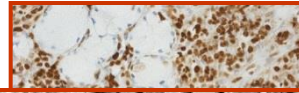
➤ prevence



# Biologie nádorů: žádná pochybnost o její praktické užitečnosti!!



## ➤ diagnostika



## ➤ prevence





# Co nás učí nádory?







# Co nás učí nádory?



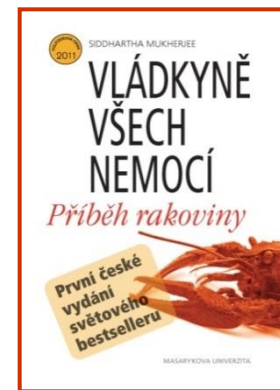
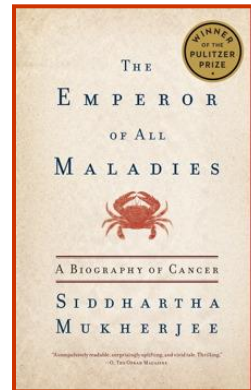
→ Kde se berou nádory?

I.

# Siddhartha Mukherjee „Vládkyně všech nemocí. Příběh rakoviny“



The Emperor of all Maladies. A  
Biography of Cancer



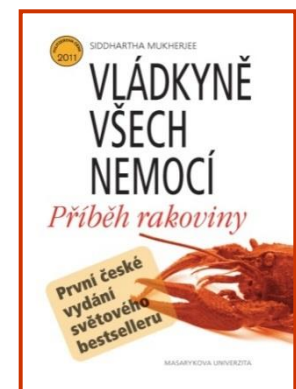
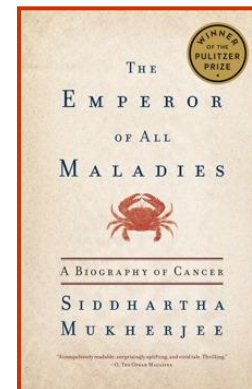
- Siddhartha Mukherjee: The Emperor of all Maladies. A Biography of Cancer. *Scribner* 2010
- Vládkyně všech nemocí; *Nakladatelství Masarykovy univerzity* 2015



# Siddhartha Mukherjee „Vládkyně všech nemocí. Příběh rakoviny“



- „Pro každého životopisce platí, že se musí vypořádat se zrozením svého hrdiny: kde se rakovina ‘narodila’? Jak je stará? Kdo poprvé tuto nemoc **zaznamenal**?“ (str. 47)



- Siddhartha Mukherjee: *The Emperor of all Maladies. A Biography of Cancer. Scribner 2010*
- *Vládkyně všech nemocí; Nakladatelství Masarykovy univerzity, 2015*



# Siddhartha Mukherjee „Vládkyně všech nemocí. Příběh rakoviny“



- Pravděpodobně **nejstarší dochovaný záznam** o rakovině je starý egyptský papyrus, sebrané učení slavného egyptského lékaře Imhotepa, který žil kolem roku **2625 př.n.l.** a popsal - strohým vědeckým stylem 48 případů nemocí. Případ 45: „vyklenující se hmota v prsu, chladná, tvrdá a hustá jako ovoce hemat a zákeřně se šířící pod kůží... S poznámkou: Žádná terapie není...“
- **440 př.n.l.** řecký dějepisec Hérodotos popsal příběh perské královny Atosy, která náhle onemocněla neobvyklou chorobou; všimla si krvavé bulky ve svém prsu...



# Siddhartha Mukherjee „Vládkyně všech nemocí. Příběh rakoviny“



- „Nejpozoruhodnější není to, že rakovina ve vzdálené minulosti existovala, ale že byla tak vzácná... Obyvatelé Mezopotámie znali své migrény, Egypťané měli slovo pro záchvaty, v hinduistických védách se používají slova pro otok a neštovice mají svou bohyni... u našich předků byla tuberkulóza natolik všudypřítomná, že existují specifické názvy pro každou z jejích podob... Ale rakovina v pradávných dějinách lékařství svou knihu ani boha nemá.. “
- (prodlužování věku, lepší diagnostika, změny ve stylu moderního života,...)

# II. Nejstarší lidská kost s rakovinou: 1,8-1,6 miliónu let



- nejstarší lidská fosilie s dokladem rakoviny: **osteosarkom nártní kůstky**
- prehistorická lokalita v jeskyni **Swartkrans** nedaleko Johannesburgu v Jihoafrické republice
- pravěký člověk, který patřil k raným homininům druhu *Homo ergaster* nebo *Paranthropus robustus*

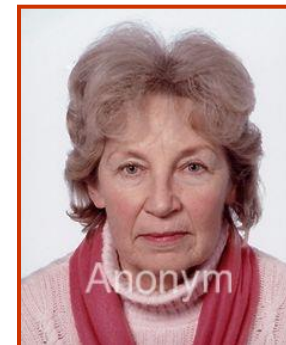
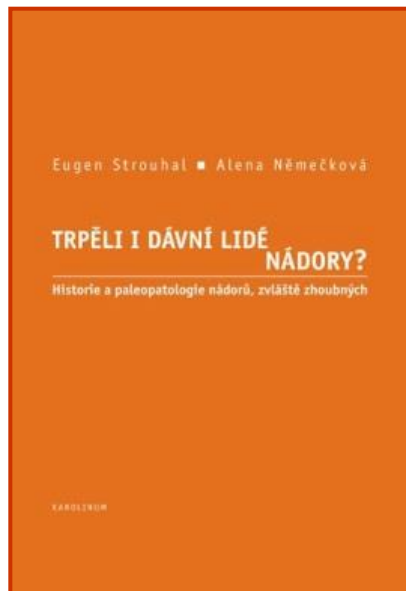




# E. Strouhal, A. Němečková: „Trpěli i dávní lidé nádory?“



## Historie a paleopatologie nádorů, zvláště zhoubných

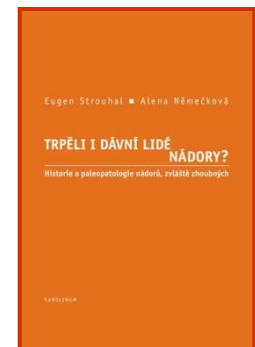
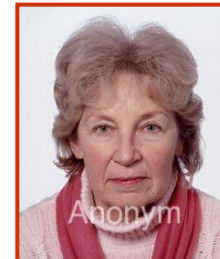


Strouhal E a Němečková A: Trpěli i dávní lidé nádory? *Karolinum*, 2008

# E. Strouhal, A. Němečková: „Trpěli i dávní lidé nádory?“



- „... Na základě výsledků naší studie musíme především definitivně opustit tezi o neexistenci či extrémní vzácnosti zhoubných nádorů v minulosti. V živočišné říši se nádory vyskytovaly nejméně od druhohor, především benigní, vzácněji maligní, více u zvířat chovaných v zajetí, méně u žijících na svobodě. U předků člověka a lidí paleolitu a mezolitu zatím nesporný doklad zhoubných nádorů chybí, lze však logicky předpokládat, že se v budoucnosti najde...“





**III.**

**Kde se berou nádory:  
evoluční pohled...**

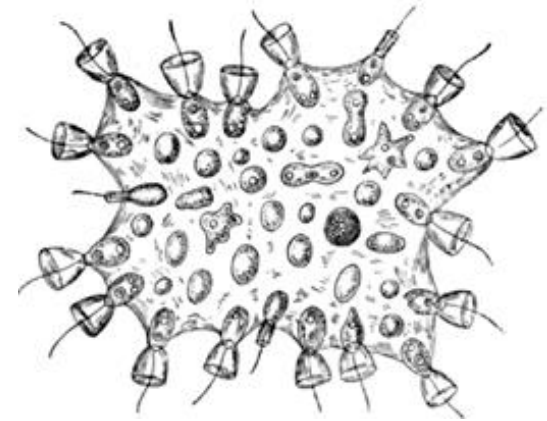


**...pohled nové biologie**

# Kdy během evoluce se objevil p53?



- geny pro p53 a MDM2 mají i nejjednodušší mnohobuněčné organismy, **vločkovci**: jejich tělo, tvořené čtyřmi typy buněk, spíše připomíná jednoduše organizovanou kolonii buněk, než nějaký sofistikovaně uspořádaný systém
- gen p53 nalezen i u jednobuněčných živočichů jako jsou **bičíkovci** a **améby** ⇒ objevil se ještě před samotným vývojem mnohobuněčných organismů!!
- nalezen i u **trubének**, nejbližších příbuzných mnohobuněčných organismů (trubénky nejsou odvozeny od metazoií, ale představují odlišnou samostatnou linii, která se vyvinula před rozrůzněním metazoií)



# p53: za hranicí kancerogeneze

## → evoluční pohled



- ačkoliv je p53 znám především jako klíčový nádorový supresor, objevil se během vývoje živočichů **dříve než nádory** (před vývojem mnohobuněčných organismů nebo u společného předka metazoí a protozoí) a i proto musel mít, a velmi pravděpodobně stále má, **původně jinou funkci**
- schopnost bránit vývoji nádorů byla až pozdějším evolučním rozšířením aktivity p53

# Evoluce a kutilství



- V evoluci se opakovaně uplatňuje mechanismus tak zvaného evolučního **kutilství** („*tinkering*“).
- Mechanismy evoluce (mutace a přirozený výběr) nefungují jako **inženýři** s jasným zadáním a jasnou vizí. Mnohem více připomínají domácího kutila, který často použije cokoliv z toho, co kolem sebe najde (kousek drátu, provázku, zbytek dřeva nebo starou krabici,...) a vytvoří z toho něco, co může sloužit nejrůznějším účelům. Jakým? To závisí na okolnostech a okamžité potřebnosti.
- Podobně může kutil vzít již existující nástroj užívaný k jasně vymezené, určité a určené funkci, a použít jej k úplně jinému, nečekanému účelu....





# Genomická fylostratigrafie

- metoda se zabývá určováním evolučního původu tzv. zakladatelských („*founder*“) genů
- **zakladatelské** geny představují **evoluční novinky**, tedy **zcela nové geny**, které se náhle objevily a nejsou výsledkem například *genové duplikace* a následné *divergence* jednoho z genů, nebo výsledkem *přestavby* či *přeskládání* stávajících genů nebo jejich částí do nové struktury a *adaptací na novou funkci*. (To jsou naopak mechanismy spadající do oblasti **evolučního kutilství**.)
- fylostratigrafie hledá, kdy se které geny během evoluce objevily zcela **poprvé**

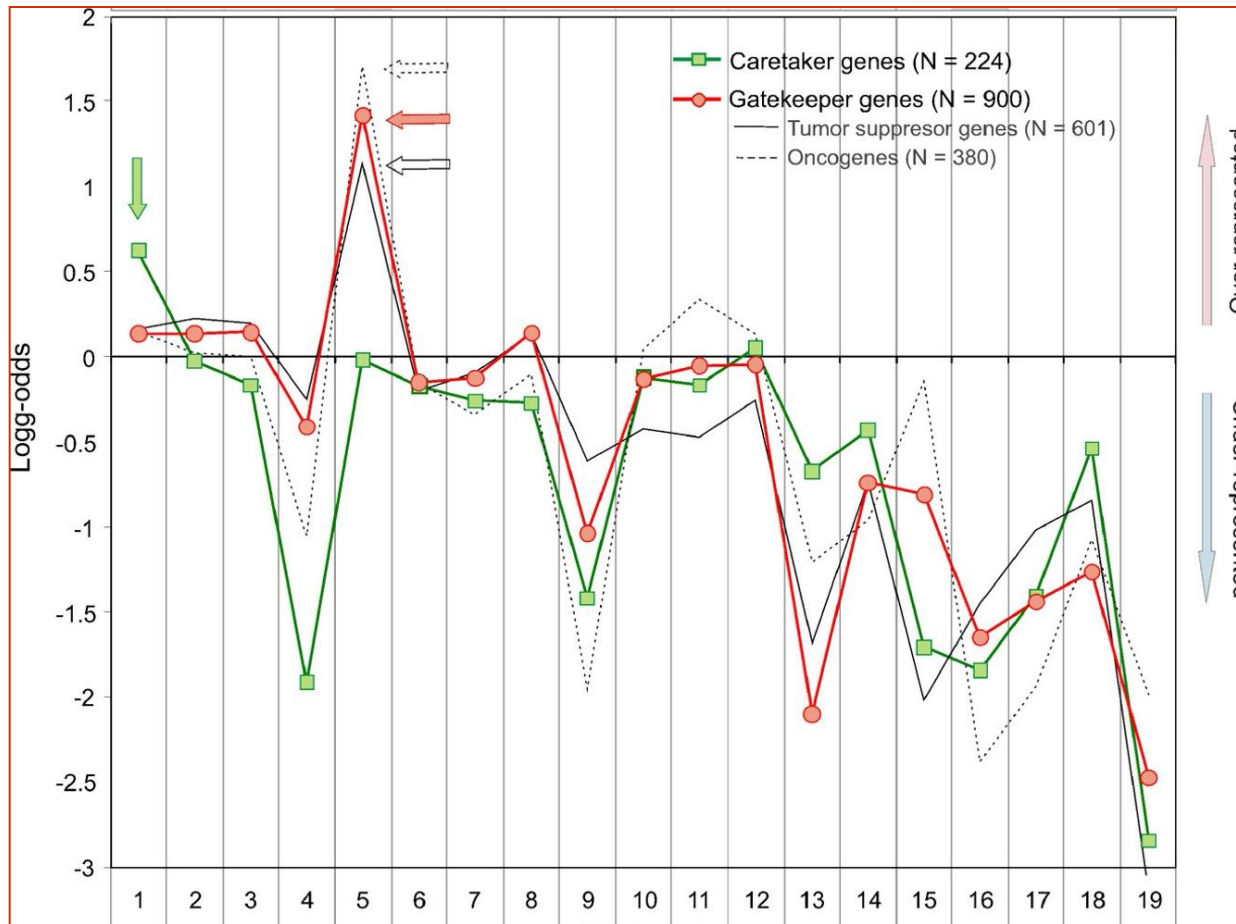


# Genomická fylostratigrafie



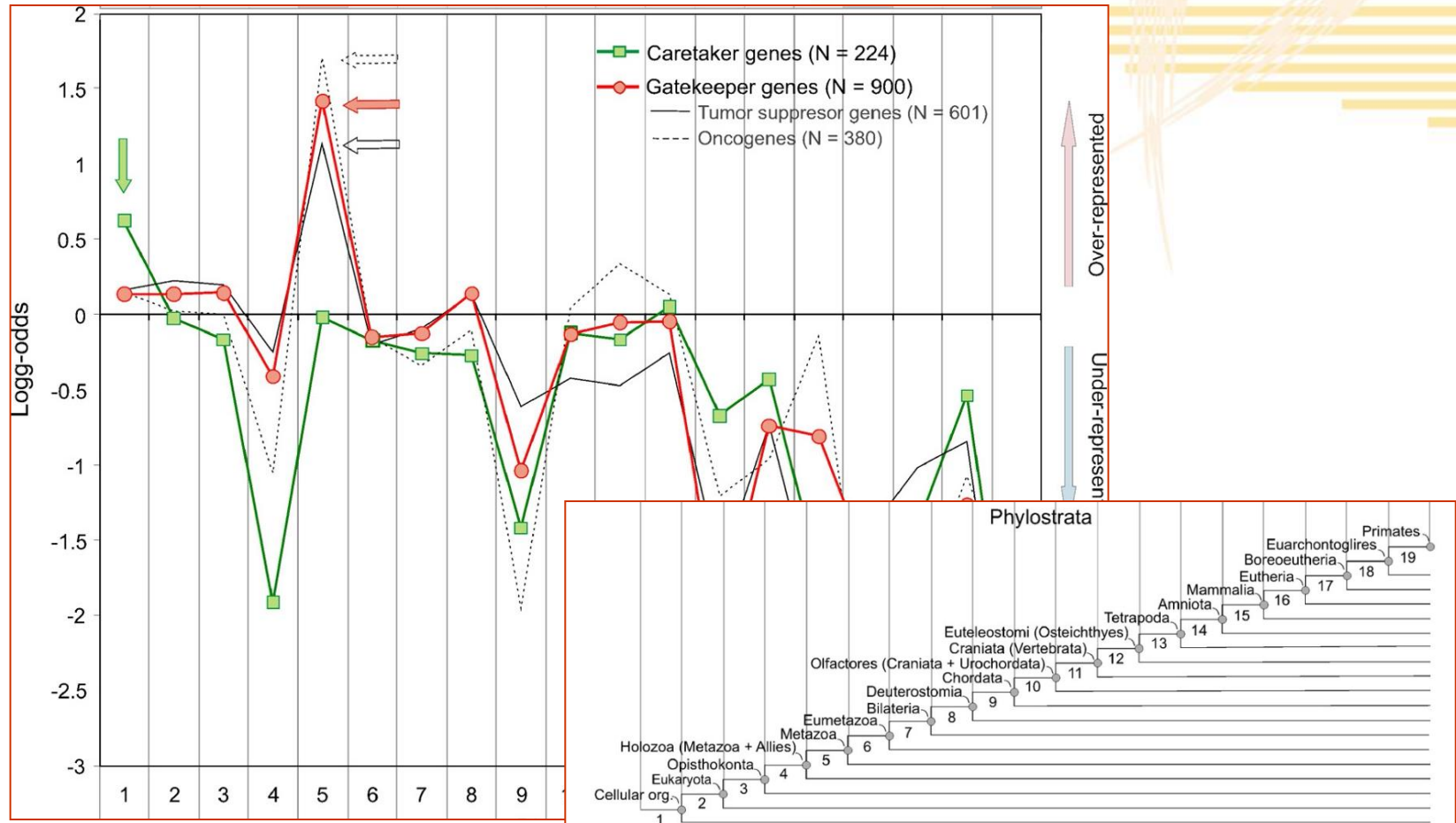
- Na vývoji nádorů se podílejí mutace, které se mohou objevit v několika tisíci genech, které obvykle dělíme na **onkogeny** a **nádorové supresory**. Ty se někdy dále dělí na takzvané „*caretakers*“, tedy něco jako „správcovské“ geny, nebo **správce**, a „*gatekeepers*“, tedy „strážné geny“, **strážce**.
- Mutace **správcovských** genů (*caretakers*) přispívají k vývoji nádorů nepřímo tím, že zvyšují genetickou nestabilitu a tím rychlost, s jakou se objevují mutace v genech strážných.
- Mutace **strážných** genů (*gatekeepers*) se na vývoji nádorů podílí přímo, bezprostředně, například deregulací buněčného dělení, diferenciací, růstu a buněčné smrti.
- Některé nádorové supresory, včetně proteinu p53, jsou jak správci, tak strážci.

# Genomická fylostratigrafie



Domazet-Lošo T., Tautz D. Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. *BMC Biology* 8: 66, 2010.

# Genomická fylostratigrafie



Domazet-Lošo T., Tautz D. Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. *BMC Biology* 8: 66, 2010.

# Genomická fylostratigrafie



- Kdy se během evoluce objevily onkogeny, nádorové supresory, kdy správcovské a kdy strážné geny??
- Velice jednoznačné, robustní závěry!! Geny spojené s vývojem nádorů se objevily ve dvou fázích.
  1. Jedna skupina genů se podle očekávání objevila se vznikem mnohobuněčnosti.
  2. Překvapivé bylo nalezení druhé skupiny genů, která se objevila již se vznikem první buňky. Tyto geny spadají do kategorie genů správcovských. Spravovat genom bylo jistě potřeba i u nejstarších buněk, včetně buněk prokaryotických. Naproti tomu strážci se skutečně objevily až se vznikem mnohobuněčnosti.

Domazet-Lošo T., Tautz D. Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. BMC Biology 8: 66, 2010.

# Byl p53 prerekvizitou mnohobuněčnosti?



p53 and the origin of multicellular life - ARTICLE

## ARTICLE

### **p53: guardian of multicellularity? A short essay on multicellular evolution and p53**

**Wissam Assaily**

*Department of Medical Biophysics - University of Toronto*  
correspondence: [wassaily@uhnres.utoronto.ca](mailto:wassaily@uhnres.utoronto.ca)

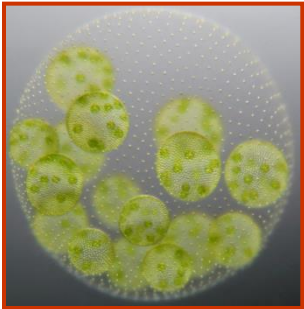
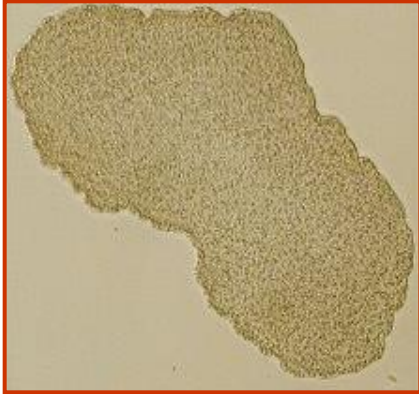
p53 is a well known tumour suppressor gene. What we know about p53 and other similar genes, for that matter, no matter how independent the information may be, is always put in the context of disease. This is so common that it is almost impossible to think of genes like p53 out of the context we study them in. If I tell you that

may be that some environments demand organized complexity and that's why we live where we are and other environments like water or LB have bacteria in them rather than us.

A second question is, how did this occur and what problems were encountered along the way? The story of



# Vznik mnohobuněčnosti



# Jednobuněčné a mnohobuněčné organismy



- Jednobuněčné organismy se rychle množí. *Escherichia coli* se může za optimálních podmínek rozdělit každých 20 minut, tj. 72krát denně.
- Rychlost dělení je limitovaná pouze časem, který je potřeba na replikaci genomu, a dostupností živin.
- Má-li dostatek živin, dělí se prakticky nepřetržitě → Francois Jacob: „*Snem každé buňky je stát se dvěma buňkami.*“
- Pokud by se její sen naplnil a buňka *Escherichia coli* se mohla nepřetržitě exponenciálně množit, tak ačkoliv váží pouze  $10^{-12}$  gramů, za dva dny by hmotnost vzniklých buněk 2664krát přesáhla hmotnost Země.
- Bakterie naštěstí tráví většinu svého života čekáním na potravu...

# Vznik mnohobuněčnosti



1. agregací původně nezávislých, geneticky odlišných buněk
  2. klonálně, postupným mitotickým dělením z jediné výchozí buňky tak, že se buňky neoddělí a zůstávají pohromadě
- U **jednoduchých** organismů mají všechny buňky kontakt s vnějším prostředím, zatímco u **komplexních** jsou některé internalizované a s vnějším prostředím žádný kontakt nemají. To má dopad na míru buněčné diferenciaci, na potenciál návratu k jednobuněčnosti a také to ovlivňuje nutnost transportu živin.
  - Komplexnost někdy definována počtem buněčných typů (jednoduchá metazoa, např. vložkovci, mají 5-15 různých buněčných typů, bezobratlí, např. drozofila nebo hlíst 50 až 100 různých buněčných typů a obratlovci včetně člověka více než 200 buněčných typů).



# Vznik mnohobuněčnosti



- Komplexní mnohobuněčnost se vyvinula pouze u eukaryotických buněk.
- **Komplexní** mnohobuněčnost se během evoluce vyvinula **nezávisle** nejméně **7krát** (jednoduchá více než 20krát) a v rámci **všech** říší organismů (živočichové, houby, rostliny).
- výhody mnohobuněčnosti: díky své velikosti snáze unikají predátorům, jsou efektivnější při získávání a využívání potravy, snadněji pronikají do nových ekologických nik → obecně nižší závislost na vnějším prostředí

Knoll AH. *Annu Rev Earth Planet Sci* 39: 217-239, 2011; Niklas KJ, Newman SA. *Evol. Develop.* 15: 41-52, 2013; Stanley SM. *PNAS USA* 70: 1486-1489, 1973.; Rokas A. *Curr Opinion Genet Develop* 18: 472-478, 2008; Rokas A. *Annu Rev Genet* 42: 235-251, 2008.

# Velké evoluční přechody

(„major evolutionary transitions“)



- Klíčové, zlomové evoluční změny, vždy spojené s (i) výrazným navýšením biologické komplexity, (ii) zásadně ovlivňující vývoj života na Zemi i (iii) samotný evoluční proces.
- Při každém přechodu se dosud samostatně replikující jednotky stávají součástí větších celků a mohou se již replikovat pouze jako části těchto vyšších celků.
- Například vznik chromozomů z původně samostatně se replikujících genů, vznik první buňky (která je společným předkem všech současných buněk), vznik eukaryotické buňky, vznik mnohobuněčných organismů, vznik nejrůzněji uspořádaných společenství složených z mnohobuněčných organismů.



# Velké evoluční přechody jedince



- Jedinci (například **buňky**), kteří se před velkým evolučním přechodem (VEP) mohli nezávisle replikovat, po VEP spolupracují a vytvářejí novou, komplexnější formu života, nový typ jedince vyšší hierarchie (**mnohobuněčný organismus**).
- Uvnitř nově vzniklého jedince panuje relativní nepřítomnost vzájemných konfliktů, ačkoliv až do VEP každá buňka sama za sebe „snila svůj sen o tom, jak se stane dvěma buňkami“, a při tomto snění a dělení soupeřila s každou jinou buňkou o zdroje a prostor.
- Při každém velkém přechodu se proto objevuje stejná otázka: jak jsou překonány sobecké zájmy jednotlivců tak, aby mohlo vzniknout vzájemně závislé spolupracující společenství?
- A existují v rámci různých velkých evolučních přechodů nějaké podobnosti?

# 1. Agregace nediferencovaných buněk



- Které z výhod mnohobuněčných organismů (oproti samostatně žijícím buňkám) se uplatňovaly na počátku vývoje mnohobuněčnosti?
  - Co „pohánělo“ evoluci v této fázi?
  - Jak to zpětně zjistit?
- Je obtížné hledat odpověď experimentálně pomocí živých buněk či vícebuněčných organismů.
- Mnoho zajímavých poznatků bylo zjištěno díky počítačovému modelování a využití tzv. digitálních organismů.

# Agregace nediferencovaných buněk: metabolismus



- heterotrofní organismy hledají rovnováhu mezi rychlostí a účinností **získávání energie** (produkce ATP)
- glykolýza je rychlá, ale málo účinná, oxidativní fosforylace je účinná, ale pomalá
- sledování dopadu způsobu získávání energie v závislosti na dostupnosti zdrojů, pohyblivosti buněk a jejich vzájemných vztahů na jejich fitness:

# Agregace nediferencovaných buněk: metabolismus



- V soutěži o společné zdroje vítězí buňky, které umí z dosažitelných zdrojů získat ATP nejrychleji, a to i za tu cenu, že se zdroje rychle vyčerpají a výsledná populace bude malá. „Rychlé“ buňky dále zvyhodňuje rychlý příliv zdrojů a jejich větší pohyblivost.
  - S menší buněčnou pohyblivostí narůstá tendence obklopovat se (zůstat obklopen) buňkami stejného typu, a to naopak zvyhodňuje buňky „pomalé“, protože ty využívají zdroje sice pomalu, ale účinně, a tak dosahují vyšší hustoty a úspěšněji agregují.
- Pomalé účinné využívání zdrojů buňkami uvnitř společenství (agregátů) je výrazem jejich spolupráce.

# Agregace nediferencovaných buněk: dělba práce



- Zřejmě největší výhody mnohobuněčnosti plynou z **dělby práce** mezi diferencovanými buňkami uvnitř organismu:
    - Čím složitější úkol k řešení (digitální) buňky dostanou, tím větší zisk jim poplyne z toho, když si mezi sebou rozdělí jednotlivé kroky jeho plnění a specializují se.
    - Hlavní benefit plyne z toho, že nespotřebovávají energii na přepínání z jednoho úkolu na druhý
- Buňky se postupně stávaly na sobě navzájem závislé a po nějakém čase dokonce ztrácely schopnost fungovat nezávisle.



## 2. Transformace v pevnou, integrovanou jednotku: vznik nového evolučního jedince



- Typický znak evolučního jedince: vysoká míra **integrace**: ztráta autonomie jednotlivých buněk, výrazná dělba práce spojená s buněčnou diferenciací.
- Proč ale buňky uvnitř mnohobuněčného organismu tak účinně spolupracují? Jak zvládají a kontrolují svou původní „soutěživost“ a přestanou bojovat mezi sebou?

## 2. Transformace v pevnou, integrovanou jednotku: vznik nového evolučního jedince



- Součástí ontogenetického vývoje je fáze úzkého **hrdla láhve**: jediná buňka (oplozené vajíčko), ze kterého klonálně vzniká celý nový organismus → vysoká příbuznost, pokles genetické rozmanitosti, snížení přirozeného výběru uvnitř organismu.
- Klíčovým faktorem přechodu evolučního jedince je specializace reprodukčních a vegetativních funkcí, tj. oddělení germinální a somatické linie buněk, tzv. **germ-soma diferenciace**. Somatické buňky se během života jedince značně množí, diferencují, tvoří jeho tělo a zajišťují jeho fungování a přežití. Germinální buňky se dělí podstatně méně, vyvíjejí se v gamety a zajišťují pohlavní rozmnožení celého organismu.

## 2. Transformace v pevnou, integrovanou jednotku: vznik nového evolučního jedince



- Také první fáze oddělení reprodukčních a somatických funkcí byly pozorovány a popsány u digitálních organismů při počítačovém modelování: pokud buňky pro organismus prováděly takové činnosti, které poškozovaly DNA, objevila se nová dělba práce: některé buňky byly od této „špinavé“ práce „osvobozeny“, a tak si zachovaly nepoškozenou DNA. Jejich úkolem pak bylo postarat se o reprodukci celého společenství a dát vzniknout potomkům. Naopak buňky vykonávající „špinavou práci“ reprodukční schopnosti ztrácely a dokonce se u nich projevovaly známky připomínající stárnutí.

## 2. Transformace v pevnou, integrovanou jednotku: vznik nového evolučního jedince



- Oddělení germinální linie uzavírá reprodukční možnosti somatických buněk, tím jejich „fitness zájem“ spojuje s germinální linií a dále snižuje soutěžení mezi buňkami uvnitř organismu.
- Germ-soma diferenciace je klíčový faktor, který mění skupinu buněk ve skutečný mnohobuněčný organismus.

# Evoluční inovace



- nepředvídatelné, kvalitativní změny ve struktuře nebo procesu, které vedou ke zvýšení efektivity, výkonu nebo k rozšíření či vzniku nové niky
- mohou být **biologické** (např. mnohobuněčnost, křídla umožňující let, oči a komplexní zrak, fotosyntéza jako nový způsob získávání energie,...), **kulturní** nebo **technologické** (např. používání nástrojů a využití ohně, domestikace rostlin, mikroprocesory umožňující vývoj počítačů a telefonů,...).
- Jak se evoluční inovace objevují? Jak se šíří? Jak ovlivňují své okolní prostředí? Mohou vést k následným adaptivním procesům?
- Existují nějaké sjednocující principy v rámci biologie? Jsou takové principy aplikovatelné i na inovace v kultuře a technologiích?



# Pět základů mnohobuněčnosti



- Mnohobuněčnost sama o sobě je jednou z klíčových inovací.
- Navíc zplodila inovace další: postupně bylo rozpoznáno pět nejdůležitějších inovací, které jsou podstatou **spolupráce** mezi buňkami v rámci mnohobuněčných organismů a byly označeny jako **pět základů mnohobuněčnosti**:

1. inhibice proliferace
2. regulovaná buněčná smrt
3. dělba práce
4. přerozdělování zdrojů a transport
5. udržování extracelulárního prostředí sdíleného buňkami v organismu

# Mnohobuněčnost a podvádění



## Podvádění („cheating“):

- termín užívaný v behaviorální ekologii (ekologie chování) a etologii
- takové chování organismu, které vede k získání výhod na úkor dalších organismů; je běžné v mnoha vzájemně výhodných a altruistických vztazích\*
- **Podvádějíci** je jednotlivec, který nespolupracuje (nebo spolupracuje méně, než by bylo spravedlivé), ale potenciálně může získat prospěch od ostatních spolupracujících. Podvádějíci jsou také ti, kdo sobecky zneužívají společné zdroje, aby maximalizovali svůj individuální fitness na náklady skupiny.

# Mnohobuněčnost a podvádění



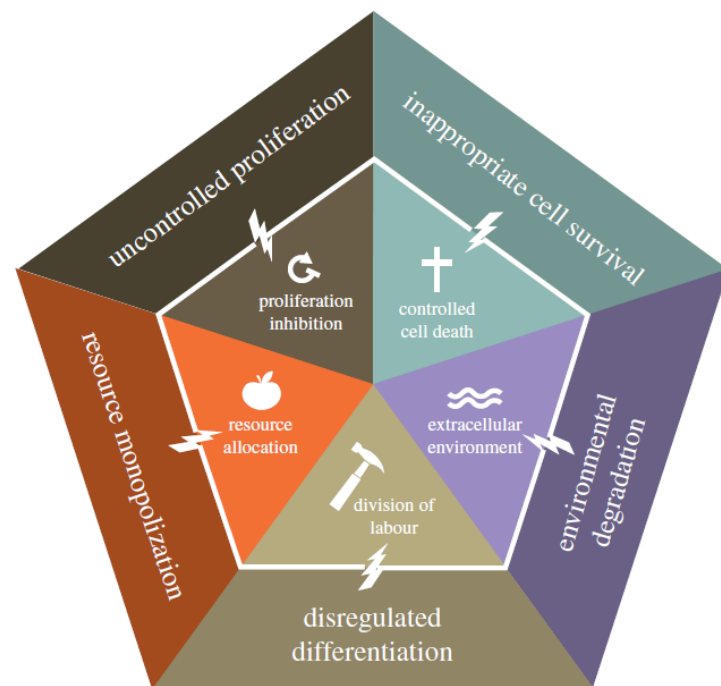
## Podvádění („cheating“):

- *„Existence podvodníků různého typu není nedopatření, nýbrž nezbytný důsledek existence kooperativního chování. Pouze ve společnosti, kde jsou lidé ochotni si pomáhat, mohou prosperovat podvodníci... Bude-li ale podvodníků příliš mnoho, celý systém vzájemné pomoci se zhroutí k čirému egoismu.“\**

# Mnohobuněčnost a podvádění



- Tak jak bylo popsáno **pět základů mnohobuněčnosti** jako **pět klíčových pravidel spolupráce** mezi buňkami v rámci mnohobuněčných organismů, tak byly také rozpoznány **formy podvádění**, tedy způsoby, kterými jsou jednotlivá pravidla porušována.

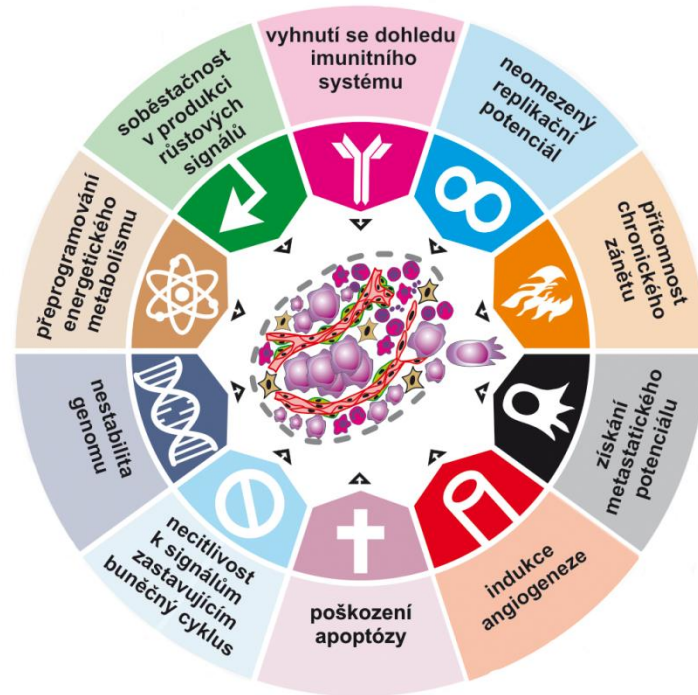


Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of Cancer. *Cell* 100: 57-70, 2000; Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The next generations. *Cell* 144: 646-674, 2011; Aktipis CA. Et al. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 201402219, 2015; Aktipis C.A., Maley C.C. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372: 20160421, 2017.

# Mnohobuněčnost a podvádění



- Tak jak bylo popsáno **pět základů mnohobuněčnosti** jako **pět klíčových pravidel spolupráce** mezi buňkami v rámci mnohobuněčných organismů, tak byly také rozpoznány **formy podvádění**, tedy způsoby, kterými jsou jednotlivá pravidla porušována.
- Tyto formy podvádění se výrazně překrývají se znaky typickými pro nádory!



Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of Cancer. *Cell* 100: 57-70, 2000; Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The next generations. *Cell* 144: 646-674, 2011; Aktipis CA. Et al. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 201402219, 2015; Aktipis C.A., Maley C.C. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372: 20160421, 2017.

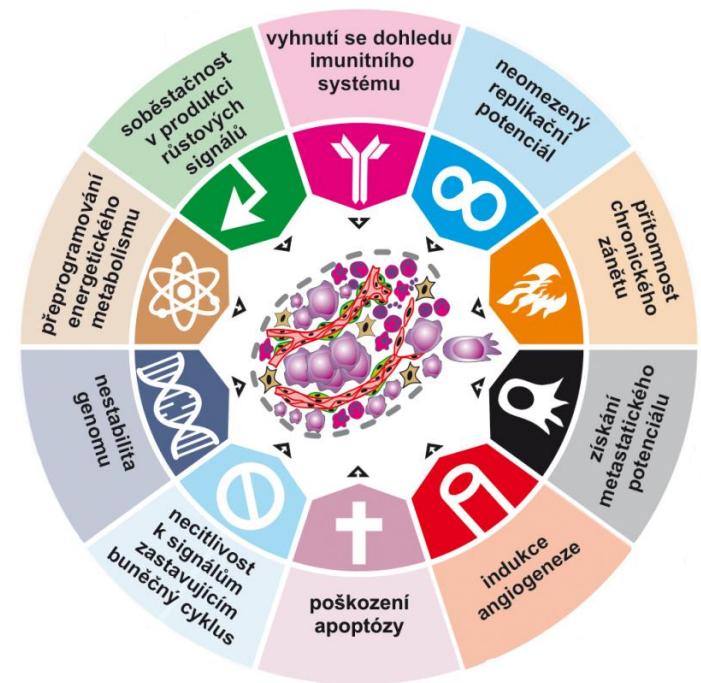
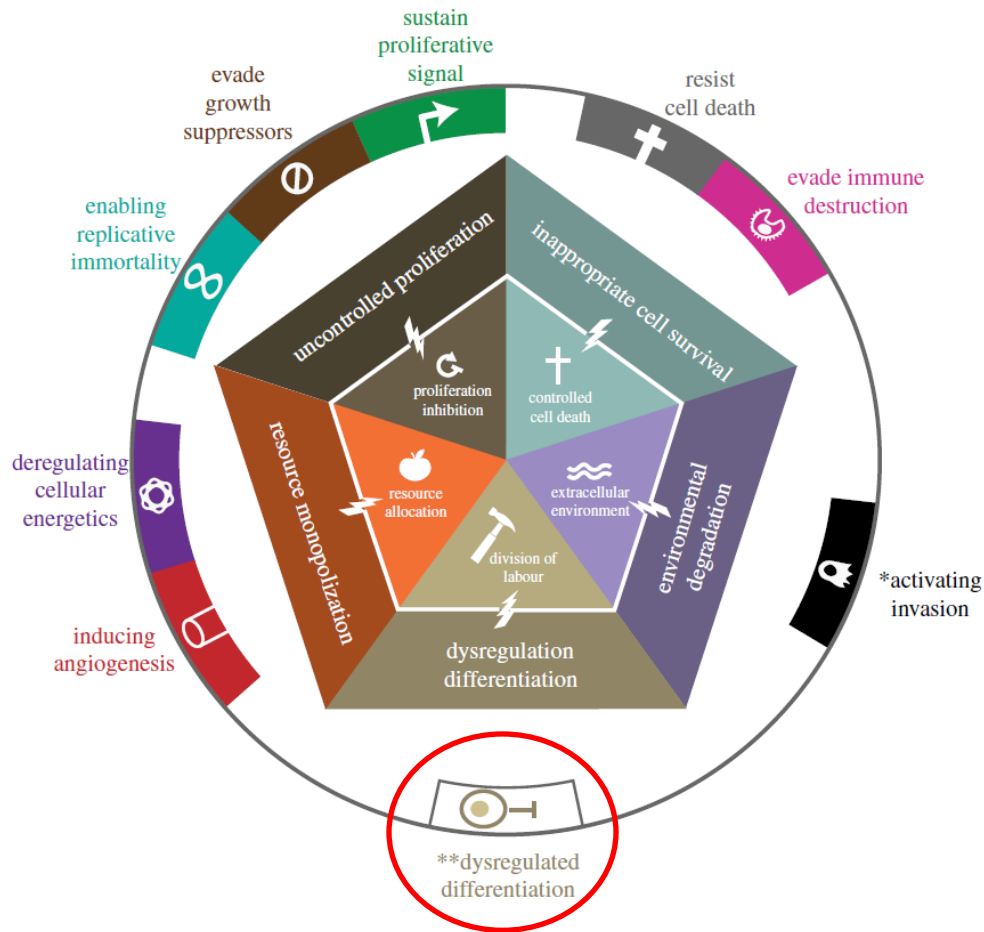


# Mnohobuněčnost a podvádění



- 1. inhibice proliferace:** porušením tohoto pravidla je nekontrolovatelné, neřízené buněčné dělení a u nádorů zahrnuje hned tři jejich typické znaky: **(i) necitlivost k signálům, které zastavují buněčný cyklus,** **(ii) soběstačnost v produkci vlastních proliferačních signálů** a **(iii) získání neomezeného replikačního potenciálu**
- 2. regulovaná buněčná smrt:** přičemž **(iv) odolnost k programované buněčné smrti** byla rozpoznána jako typický a téměř univerzální znak nádorů
- 3. dělba práce** a s tím spojená **buněčná diferenciacce:** porušení správné diferenciacce mezi typickými znaky nádorů nefiguruje!!
- 4. přerozdělování zdrojů a transport:** Podvádění v této sféře spolupráce a vzájemné solidarity vede k **(v) indukci angiogeneze** a **(vi) deregulaci energetického metabolismu,** tedy ke zneužívání zdrojů pro vlastní prospěch
- 5. udržování extracelulárního prostředí** sdíleného buňkami v organismu: nádorové buňky degradují a proměňují extracelulární matrix, čímž usnadňují **(vii) metastázování,** **(viii) významně modulují odpověď imunitního systému,** **(ix)** a zneužívají zánět ke stimulaci vlastního růstu

# Mnohobuněčnost a podvádění... ...a nádory



Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*100: 57-70, 2000; Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*144: 646-674, 2011; Aktipis CA. et al. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 201402219, 2015; Aktipis CA, Maley CC. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372: 20160421, 2017.

# Mnohobuněčnost a podvádění



- Podmínkou úspěchu mnohobuněčného organismu je tedy nejenom ustavení účinné **spolupráce** mezi buňkami, ale také účinné **zvládnutí podvádění a konfliktů**.
- mnohobuněčné organismy si vyvinuly širokou škálu mechanismů potlačujících somatické podvádění:
  - **autonomní buněčné** (například indukce programované buněčné smrti při poškození DNA nebo neadekvátní proliferaci)
  - spočívající v **architektuře tkání** (vzácný výskyt kmenových buněk)
  - **systemické** (dohled imunitního systému)

# Mnohobuněčnost a nádory



- mnohobuněčnost se během evoluce vyvinula několikrát nezávisle na sobě a vyvinula se v rámci všech říší organismů: u hub, rostlin i živočichů
- Jak je to s výskytem nádorů?
- Obvykle se nádory zabýváme především jako závažným lidským onemocněním.
- Jak je to ale s ostatními typy mnohobuněčných organismů? Vyskytují se i u nich nádory?

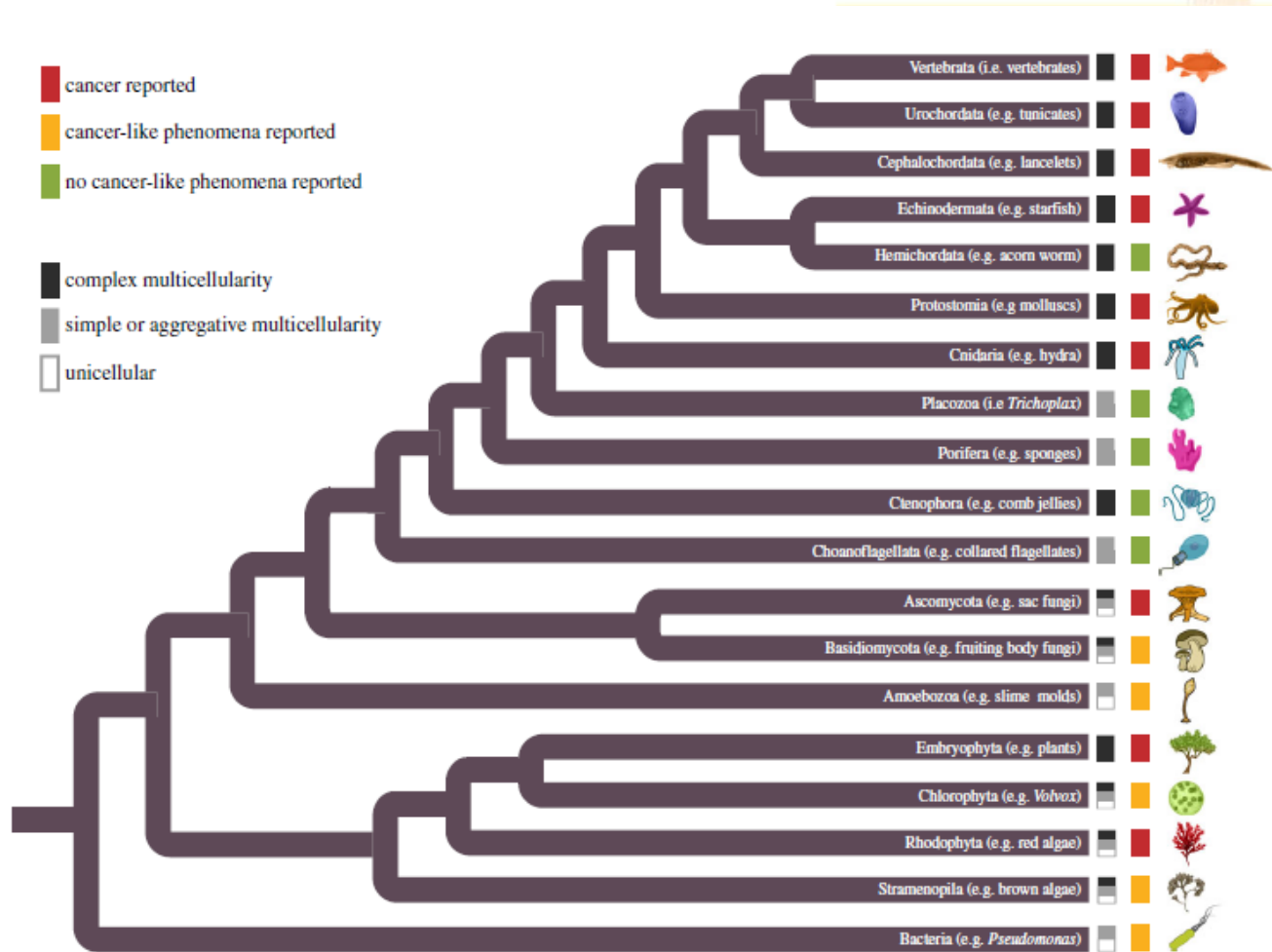
# Mnohobuněčnost a nádory



- Pokud slevíme ze své představy nádoru jako lidského onemocnění, (antropocentrická představa spojená především s nejdůležitějšími projevy tohoto stavu, jako jsou metastázy), a pojmem nádory šířeji jako **neoplastický růst charakterizovaný abnormální proliferací a diferenciací**,
- nalezneme je téměř u **všech** typů komplexních a dokonce i u některých jednoduchých mnohobuněčných organismů včetně bakteriálních biofilmů...



# Nádory se vyskytují u všech mnohobuněčných!!



# Mnohobuněčnost a nádory



- Riziko vývoje nádoru **JE** neoddělitelnou, nevyhnutelnou součástí života mnohobuněčných organismů.
- Podobně jako se **opakovaně** daří nastavovat pravidla mezibuněčné spolupráce a vytvářet účinnou, integrovanou mnohobuněčnost, je tato jednota a integrace **opakovaně, neustále** ohrožována podváděním, tedy narušováním těchto pravidel!
- Mnohobuněčná těla vyžadují jak spolupráci, tak zvládání podvádění a konfliktů

# Mnohobuněčnost a nádory, spolupráce a podvádění... INOVACE



- Existují v rámci biologie nějaké sjednocující principy? Jsou takové principy aplikovatelné i na inovace v kultuře a technologiích?
- Mnohobuněčné společnosti mají některé paralely s lidskými společnostmi žijícími pohromadě a interagujícími v komunitě: mnoho mnohobuněčných společenství vytváří společné dobro, předchází vykořisťování/zneužívání a pomáhá koordinovat vyšší úroveň funkcí jako třeba transport zdrojů a dělbu práce.

# Mnohobuněčnost a nádory, spolupráce a podvádění... INOVACE



- V lidském společenství inovace ve formě nových myšlenek a technologií mění to, jak pracujeme, jak se socializujeme a jak se reprodukuje. Tyto inovace nám umožňují mít výhody z nových příležitostí, ale vystavují nás také novým rizikům. Například inovace tržního kapitalismu umožňuje lidské společnosti mít výhodu z nových příležitostí vzniklých ze spolupráce prostřednictvím dělby práce, ale zároveň přináší riziko ničení životního prostředí a nové riziko podvádění systému, například prostřednictvím zločinů „bílých límečků“.
- Podvádění často spouští další inovace v lidských společnostech a také v technologických systémech. Poškození systému někdy usnadňuje reorganizaci a restrukturalizaci, které zlepšují celkové fungování systému. Například počítačová bezpečnost... U mnohobuněčných organismů s možností expozice slunečnímu záření se vyvinuly DNA opravné mechanismy. Takže **systemy dále inovují...**

# Kde se berou nádory aneb nová biologie: ZÁVĚR



## Mnohobuněčné organismy:

- Podobně jako se opakovaně daří nastavovat pravidla mezibuněčné **spolupráce** a vytvářet účinnou, integrovanou mnohobuněčnost, je tato jednota a integrace opakovaně, neustále ohrožována **podváděním**, tedy narušováním těchto pravidel!
- Riziko vývoje nádoru **JE** neoddělitelnou, nevyhnutelnou součástí života mnohobuněčných organismů.
- Podmínkou úspěchu mnohobuněčného organismu je tedy nejenom ustavení účinné **spolupráce** mezi buňkami, ale také účinné **zvládnutí podvádění a konfliktů**.



# Kde se berou nádory aneb nová biologie: ZÁVĚR



## Mnohobuněčné organismy:

- Podobně jako se opakovaně daří nastavovat pravidla mezibuněčné **spolupráce** a vytvářet účinnou, integrovanou mnohobuněčnost, je tato jednota a integrace opakovaně, *neustále obnožována* **podváděním**, tedy narušováním těchto
- Riziko vývoje nádoru **JE** neoddělitelné života mnohobuněčných organismů.
- Podmínkou úspěchu mnohobuněčného ustavení účinné **spolupráce** mezi buňkami je **zvládnutí podvádění a konfliktů**.



# Děkuji za pozornost!

