ALTERNATOR
Misliti znanost.

Matematični ples celic: kako sistemska biologija razkriva skrite vzorce življenja

1. 10. 2026

Številka: 33/2026

Avtorica:

- Iris Županič



Slika: Nina Semolič

Človeško telo sestavlja več kot 30 bilijonov celic, ki se uvrščajo v več kot dvesto različnih vrst in skupaj skrbijo za nemoteno delovanje našega organizma. Skoraj vsaka celica nosi genski zapis z okoli 20 tisoč geni. Ti vsebujejo navodila, s pomočjo katerih lahko celica ustvari kar 200 tisoč različnih beljakovin. Ko beljakovine nastanejo, se zvijejo in s tem pridobijo vsaka svojo specifično tridimenzionalno obliko, ki jim omogoči opravljanje različnih nalog.

Za normalno delovanje vsake celice je nujno, da so vse te beljakovine in druge molekule ob pravem času na pravih mestih in v pravem številu, saj lahko le tako omogočijo pravilen potek vseh milijonov reakcij, ki se v celici dogajajo v vsakem trenutku. Zapletenost pa ima svojo ceno. Tako tesno prepleten sistem je namreč tudi izjemno krhek. Že ena sama molekula na napačnem mestu je dovolj, da se sistem popolnoma poruši. Posledica take napake je pogosto celična smrt. V najobčutljivejših fazah, kot je zgodnji razvoj človeškega zarodka, pa se zaradi nje ples življenja sploh nikoli ne začne. Da bi organizmi to preprečili, so razvili ogromno varovalnih mehanizmov, ki preprečujejo, da bi v celicah prišlo do napak, a ti hkrati še povečujejo že tako veliko zapletenost bioloških sistemov.

Kaj je sistemska biologija?

Prav zaradi velike zapletenosti bioloških sistemov tradicionalni raziskovalni pristopi, kot so mikroskopija, histologija, morfologija in sistematika, pogosto ne zadoščajo več. Klasična biologija, ki je desetletja uspešno preučevala posamezne gene in beljakovine, ne more pojasniti celotne slike, saj je za razumevanje delovanja organizma potrebno razumevanje vseh njegovih sestavnih delov in njihovih odnosov. To nam omogoča sistemska biologija, ki organizma ne razstavlja na osamljene sestavne dele, temveč ga obravnava kot celoto – kot sistem. Z združevanjem bioloških meritev in

računalniškega modeliranja sistemska biologija ustvarja modele, s katerimi lahko ugotovimo, kakšne so strukture bioloških sistemov, kako se ti sistemi spreminjajo skozi čas in kako jih lahko spremenimo sebi v prid.

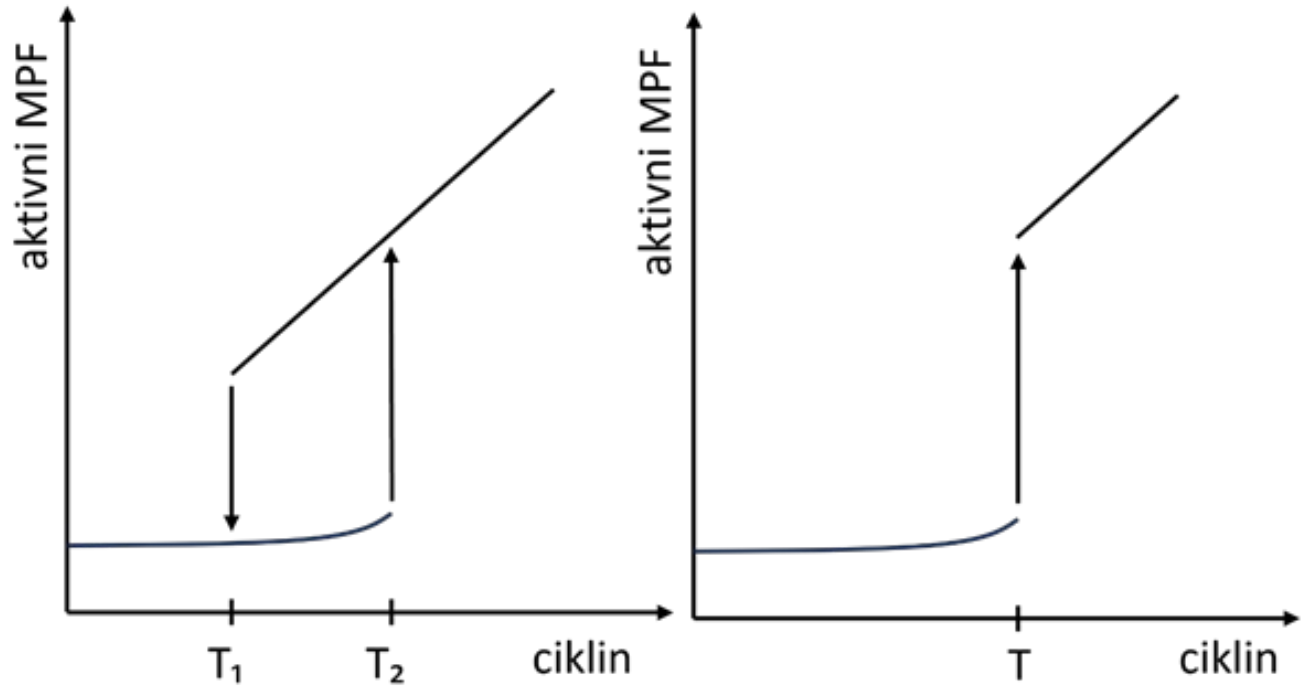
Sistemska biologija obsega veliko različnih načinov modeliranja in integracije podatkov. Večino izmed njih lahko kategoriziramo v tri osnovne načine uporabe, ki bodo na primerih razloženi v nadaljevanju. Izbira ustreznega pristopa je odvisna predvsem od raziskovalnega vprašanja in količine razpoložljivih informacij. Prvi način uporabimo za razlago biološkega pojava, kadar dobro poznamo ključne sestavine sistema in povezave med njimi. Drugi način uporabimo za napovedovanje odziva biološkega sistema na zunanje dejavnike ali v sistemu samem. Tretji način pa uporabimo za razlago biološkega pojava, kadar ne poznamo vseh ključnih sestavnih delov sistema. Vsak matematični model pa je le izhodišče: znanje postane zanesljivo šele takrat, ko napovedi modela eksperimentalno potrdimo.

Način 1: zaščita celice pred prekinitvijo celične delitve

Eden izmed ključnih procesov, ki poteka v vseh organizmih, je celična delitev – podvojitev ene celice v dve enaki celici. Celična delitev pri človeku omogoča rast, razvoj in celjenje poškodovanih tkiv, vendar pa gre za izjemno občutljiv proces. Če se proces prekine, preden se delitev uspešno konča, celični obrambni mehanizmi tako celico prepoznajo kot nevarno in jo uničijo. Pogosta smrt celic med delitvijo bi odrasli osebi preprečila učinkovito celjenje, za razvijajoči se zarodek pa bi bila lahko usodna.

V eni izmed klasičnih študij (https://doi.org/10.1242/jcs.106.4.1153) sistemske biologije sta raziskovalca Béla Novák in John Tyson s pomočjo matematičnega modela (https://doi.org/10.1073/pnas.0235349100) poskušala razložiti, kako se prepreči nepravilno prekinitev delitve. Iz obstoječih raziskav sta zbrala podatke o ključnih molekulah, analizirala njihove medsebojne interakcije ter jih opisala s sistemom diferencialnih enačb.

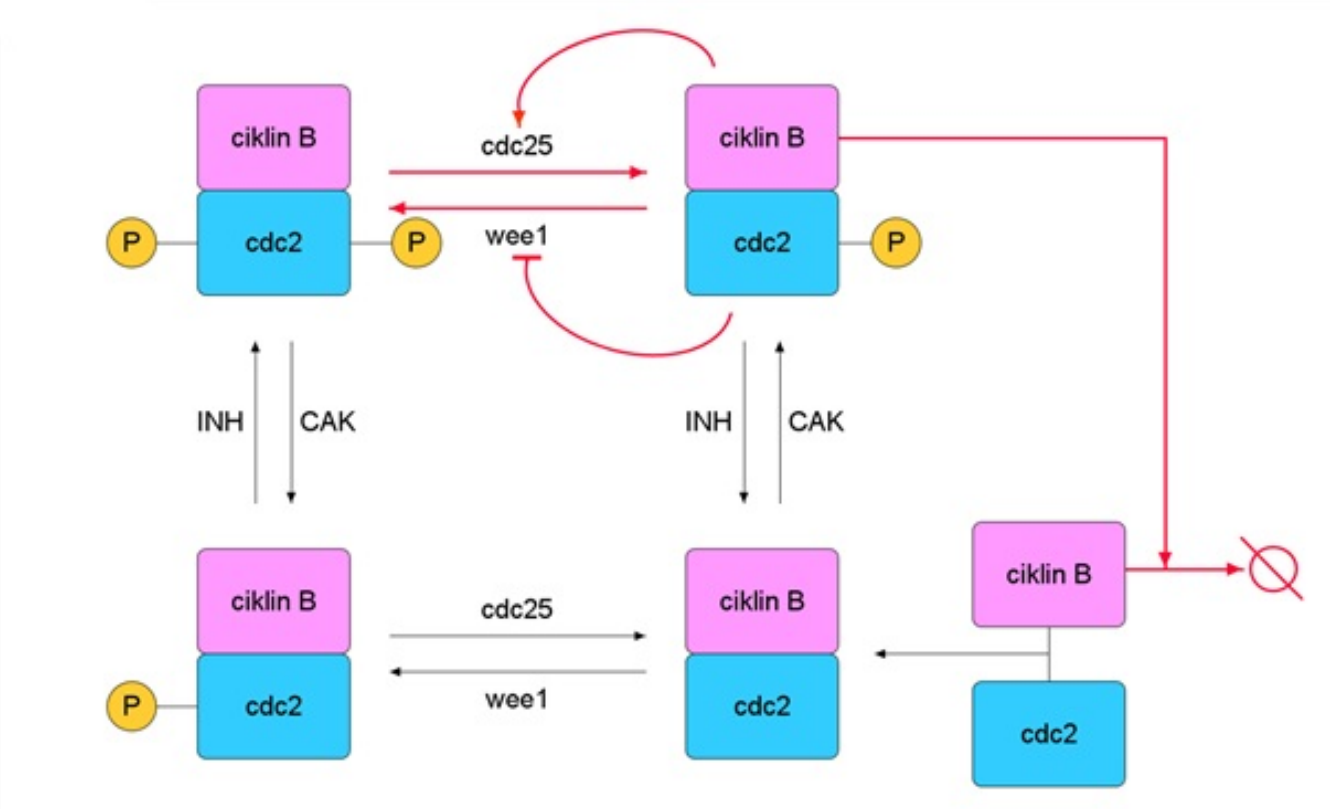
Ugotovila sta, da si celica pravilen potek celične delitve zagotovi z uravnavanjem aktivnosti beljakovinskega kompleksa MPF (angl. *maturation promoting factor*). Celica se lahko deli samo, ko je v njej dovolj aktivnega MPF. Da bi bil proces stabilen, se raven aktivnega MPF spremeni samo pod točno določenimi pogoji, ki so za pričetek celične delitve drugačni kot za njen konec. Pogoj za skok v aktivnosti MPF je dovolj visoka koncentracija beljakovine ciklin B. Za inaktivacijo MPF pa mora koncentracija ciklina B pasti pod znatno nižji prag, kot je bil potreben za začetek. Ker je prag za izstop iz delitve veliko nižji od praga za vstop vanjo, je ta prehod enosmeren in zaščiten pred naključnimi nihanji. Temu pojavu pravimo histereza. Deluje podobno kot samodejne avtomobilske luči: prižgejo se ob vstopu v temo, ugasnejo pa šele na izraziti svetlobi, kar preprečuje utripanje ob vsaki senci. Razliko med robustnim sistemom s histerezo in sistemom brez nje prikazuje spodnja slika (Slika 1).



Slika 1: Spreminjanje količine aktivnega MPF v odvisnosti od količine ciklina B s histerezo na levi in brez histereze na desni. T_1 je prag za prehod iz celične delitve pri histerezi, T_2 je prag za prehod v celično delitev pri histerezi, T je prag za prehod iz celične delitve in vanjo brez histereze. Povzeto po: Sha idr. 2002 (https://doi.org/10.1073/pnas.0235349100)

Da do histereze pride, je potrebno tako imenovano bistabilno stikalo (kombinacija pozitivne in negativne povratne zanke). Pozitivna povratna zanka poskrbi za dovolj visoko koncentracijo MPF med celično delitvijo, negativna pa za varen padec koncentracije po njenem koncu. Povratni zanki torej močno povečata robustnost celične delitve, po drugi strani pa tudi precej povečata kompleksnost sistema (podrobneje prikazano na Sliki 2). Kljub temu pa gre za natančno umerjen in hkrati

ranljiv sistem, saj lahko že majhna sprememba pogojev – na primer neznatna upočasnitev delovanja enega izmed encimov – odpravi histerezo in poruši celoten proces.



Slika 2: Molekule in reakcije med njimi, ki sta jih v svoj matematični model vključila Tyson in Novák. Molekule v modelu so MPF (sestavljen iz beljakovine ciklin B in encima kinaza Cdc2) in encimi Cdc25, Wee1, INH in CAK. Encima Cdc25 in CAK delujeta kot aktivatorja MPF, medtem ko ga encima Wee1 in INH ustavljata. Povratni zanki, ki omogočata histerezo, sta označeni z rdečo. Molekularni opis reakcij: (→ aktivacija/povečanje, --| inhibicija/zmanjšanje). Povzeto po: Sha idr. 2002 (https://doi.org/10.1073/pnas.0235349100)

Novák in Tyson sta v tej študiji med prvimi pokazala, kako bistabilna stikala v bioloških sistemih omogočajo kontroliran prehod med dvema stabilnima stanjema – v našem primeru pred vstopom v celično delitev in po njem. Kasnejše raziskave so potrdile napovedi modela Tyson-Novák in pokazale, da narava zelo podobne matematične rešitve uporablja tudi pri številnih drugih procesih, kot je denimo diferenciacija celic.

Način 2: iskanje novih terapij za zdravljenje raka

Robustnost celic pa ni vedno zaželena. Pri raku namreč isti mehanizmi, ki omogočajo nemoteno delovanje našega telesa, otežijo ali celo preprečijo uspešno zdravljenje. Rakave celice se namreč nenadzorovano delijo, kar lahko sčasoma privede do njihove prevlade v tkivu in na koncu smrti bolnika. Idealno zdravilo bi ustavilo njihovo delitev in jih uničilo, pri tem pa ne bi škodovalo zdravim celicam.

Da bi ugotovili, kako se rakave celice odzovejo na različna zdravila, so Ori Folger in sodelavci razvili matematični model (https://doi.org/10.1038/msb.2011.35) njihove rasti. Pri tem so izhajali iz že obstoječega metabolnega modela človeške celice. Metabolni modeli so pravzaprav zemljevidi vseh presnovnih reakcij v celici, ki se uporabljajo za napovedovanje, ali lahko celica zgradi vse gradnike, ki jih potrebuje za delitev. Raziskovalci so ta osnovni model prilagodili s podatki o tem, kateri geni se izražajo v rakavih celicah, s čimer so ustvarili specifičen model metabolizma raka, ki je zajemal 772 reakcij in 683 genov.

Ta model so nato uporabili za računalniško simulacijo odziva rakavih celic na zdravila. Zdravila proti raku večinoma delujejo tako, da se vežejo na določeno beljakovino v celici ali na njeni površini ter ji preprečijo opravljanje njene naloge. V modelu so to posnemali tako, da so utišali vsak gen posebej in zabeležili spremembo v rasti rakavih celic. Tako so našli 199 genov, ki so ključni za preživetje in rast raka.
Težava pa je, da so številni geni, potrebni za rast rakavih celic, pogosto pomembni tudi za zdrave celice. Zato so vpliv utišanja vseh 199 genov preizkusili še na modelu zdrave celice. Ugotovili so, da utišanje 52 izmed njih za zdravo tkivo ne bi imelo hujših posledic.

Rakave celice so tako kot zdrave zelo robustne. Če zdravilo utiša eno beljakovino, lahko njeno vlogo pogosto prevzame druga s podobno funkcijo, s tem pa se vpliv zdravila močno zmanjša. Da bi bilo zdravljenje bolj učinkovito, zdravniki pogosto uporabijo kombinacijo dveh zdravil z različnima tarčama. Folger in sodelavci so vpliv dveh zdravil na rakave celice simulirali tako, da so utišali vse pare genov in zabeležili, za koliko se zmanjša celična rast v primerjavi z utišanjem samo

enega gena. Našli so kar 342 potencialnih parov genov, ki bi lahko bili tarče, pri čemer utišanje 72 parov ne bi imelo pretiranega negativnega vpliva na zdrave celice. Raziskovalci so te napovedi nato uporabili kot izhodišče za nadaljnje laboratorijske predklinične študije.

Način 3: kako nastanejo vzorci na cvetnih listih rastlin

Zapleteni regulacijski sistemi niso posebnost človeškega telesa. Enaka temeljna načela molekularnega usklajevanja vodijo tudi rastlinski svet. Rastline ustvarijo s prepletom molekularnih signalov osupljive vzorce na svojih cvetnih listih, ki so temeljnega pomena za njihovo preživetje, saj privabljajo opraševalce in nudijo zaščito pred UV-svetlobo. Rastline so glede na opraševalce, ki jih želijo privabiti, in izpostavljenost soncu razvile vzorce v neverjetni paleti barv in oblik, kljub njihovemu pomenu pa o molekularnem izvoru te prilagoditve še vedno vemo razmeroma malo.

Vse celice v rastlini vsebujejo enak genski zapis, vendar imajo zelo različne lastnosti. Do tega pride zaradi različnega izražanja genov v različnih celicah. Ta proces orkestrirajo beljakovine, imenovane transkripcijski faktorji, ki se vežejo na posebna vezavna mesta na DNK in s tem povečajo ali zmanjšajo izražanje nekega gena.

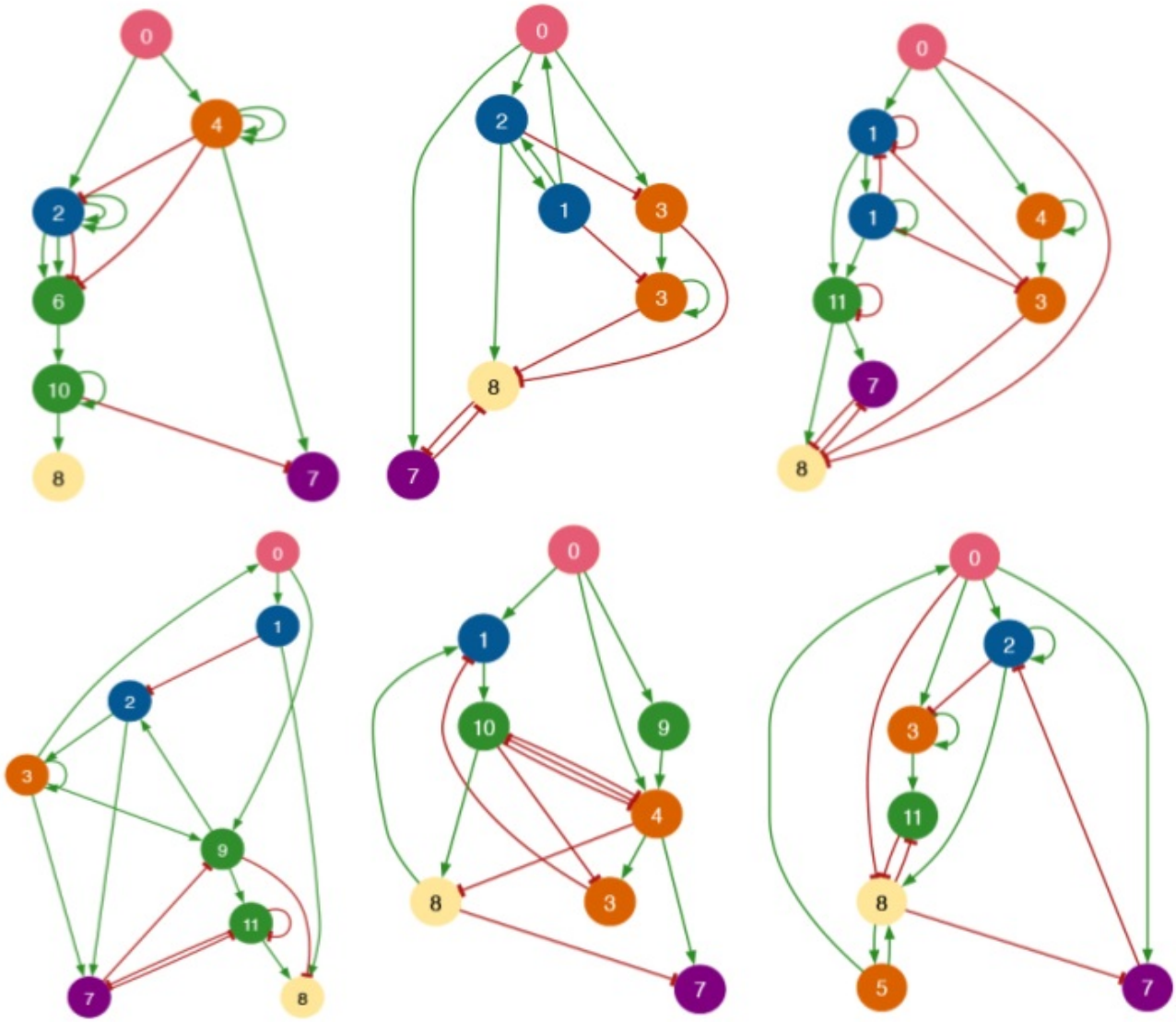
Steven Oud in sodelavci so z matematičnim modelom analizirali (https://doi.org/10.1242/dev.205745) izražanje genov v cvetnih listih rastline navadni oslez (*Hibiscus trionum*) (Slika 3). V celicah na notranjem delu cvetnega lista se namreč izražajo drugi geni kot na zunanjem delu, kar privede do značilne dvobarvnosti. Da se obarvajo ravno prave celice, je nujna tesna komunikacija med njimi. Celice si sporočila pošiljajo po beljakovinah, ki potujejo iz ene celice v drugo, tam pa delujejo kot transkripcijski faktorji in sprožijo nastanek barvil.



Slika 3: Cvetni list navadnega osleza (*Hibiscus trionum*). Vir: Oud idr. 2026 (https://doi.org/10.1242/dev.205745)

Da bi ugotovili, katere povezave morajo za oblikovanje pravih vzorcev obstajati med geni, so raziskovalci zgradili matematični model cvetnega lista in z diferencialnimi enačbami simulirali nastajanje beljakovin ter njihovo premikanje med celicami. Ker natančnih bioloških podatkov o povezavah niso imeli, en sam model ni zadoščal. Zgradili so obsežen nabor modelov z različnimi povezavami med geni, nato pa so preverili, kateri ustvarijo opazovani vzorec. Modeli so do pravilnega vzorca prišli z različnimi povezavami med geni (Slika 4), kar kaže, da lahko biologija podoben rezultat doseže na veliko različnih načinov.

Zanimivo je, da se je pri večini najuspešnejših modelov poleg temnejše in svetlejše skupine celic pojavila še tretja, vmesna skupina celic na njuni meji. Da bi te napovedi preverili, so raziskovalci molekularno analizirali cvetne liste navadnega osleza in v njih tretjo skupino celic tudi našli. S tem so lahko ovrgli vse modele, ki vmesne skupine celic niso napovedali. Vloga teh celic je najverjetneje zagotavljanje robustnosti tako, da postavi jasno mejo med temnejše in svetlejše obarvanim delom rastline, s čimer preprečuje neenakomeren vzorec.



Slika 4: Primeri modelov končne generacije, ki predstavljajo možne hipoteze za povezave med geni, ki so potrebne za oblikovanje pravega vzorca. Vir: Oud idr. 2026 (https://doi.org/10.1242/dev.205745)

Od evolucije vzorcev do zaščite pridelka: raziskovalna naloga na NIB

Vzorci na rastlinah pa ne nastajajo zgolj za privabljanje opraševalcev, temveč igrajo ključno vlogo pri obrambi. Ko žuželka rani rastlino, s tem omogoči vstop patogenim organizmom, kot so virusi in bakterije. Da bi si rastline zagotovile robustnost, so razvile kompleksen imunski sistem, ki temelji na obrambnih hormonih. Ti se ob poškodbi sprostijo v celicah okoli rane in tam sprožijo nadzorovano odmrtje tkiva, s čimer patogenom preprečijo pot v notranjost rastline. Hormoni nastajajo pod nadzorom transkripcijskih faktorjev v različnih koncentracijah glede na oddaljenost od rane in tako tvorijo vzorec, podoben tistemu s cvetnih listov navadnega osleza.

Povezave med geni, ki rastlinam omogočajo ta odziv, pa kljub njegovemu velikemu pomenu za njihovo preživetje še niso dobro raziskane. Pri iskanju odgovora na to vprašanje sem se v okviru raziskav na Nacionalnem inštitutu za biologijo s pomočjo mentorjev Sergeja Pračka in dr. Valentine Levak lotila raziskovalne naloge, v kateri smo uporabljali metode, zelo podobne tistim iz tretjega primera. Od njih se pomembno razlikujejo po tem, da moramo v naš model nujno vključiti natančno časovno dinamiko: obrambni hormoni v rastlini morajo nastati dovolj hitro, saj drugače rastlina ne more pravočasno zaustaviti vstopa patogenov. Trenutno s pomočjo računalniških simulacij preizkušamo različne mreže genskih interakcij in opazujemo, kako se spreminja hitrost širjenja hormonskega signala skozi čas. Naslednji ključni korak bo eksperimentalna potrditev, pri kateri bomo napovedi modela primerjali z meritvami iz laboratorija.

Pomen sistemske biologije

Sistemska biologija nam ponuja edinstvena orodja, s katerimi odkrivamo najgloblje mehanizme narave, ujete v kompleksne odnose in povratne zanke. Združevanje biološkega znanja z močjo matematike in računalništva ne omogoča

le razumevanja zgradbe bioloških sistemov, temveč tudi napovedovanje, kako se bodo organizmi odzvali v nepredvidljivih resničnih razmerah. Razumevanje tega zapletenega molekularnega plesa zato še zdaleč ni zgolj akademsko. V svetu, ki se sooča s podnebnimi spremembami in izzivi starajočega se prebivalstva, bo razumevanje te celične koreografije izjemnega pomena pri razvoju tako novih zdravil kot odpornejših kmetijskih sort, s katerimi bomo lažje zaščitili naše zdravje in dolgoročno prehransko varnost.

https://www.alternator.science/sl/daljse/matematicni-ples-celic-kako-sistemska-biologija-razkriva-skrite-vzorce-zivljenja/