

Projekt ISBE – Infrastruktura za sistemsko biologijo Evrope

Prof. dr. Marina Dermastia

Nacionalni inštitut za biologijo, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: marina.dermastia@nib.si

Poslanstvo projekta ISBE je vzpostavitev in dostopnost povezane mreže infrastrukturnih središč po vsej Evropi, ki naj bi spreminjala naše razumevanje ved o življenju, našega zdravja in okolja. Vizija projekta je omogočiti evropskim znanstvenikom z vseh področij ved o življenju raziskovanje zapletenih bioloških problemov iz sistemske perspektive. S tem projektom bo vzpostavljena dostopna mreža infrastrukturnih središč po vsej Evropi. Infrastrukturna središča bodo zagotavljala multidisciplinarno strokovno znanje, izobraževanje, možnosti za izvajanje poskusov in modeliranje, repozitorije podatkov ter modele, nujne za majhne ali velike programe sistemske biologije. Z raziskavami bioloških procesov z uporabo nove infrastrukture bomo povečali naše temeljno znanje od ravni molekul in celic do celotnih organizmov. Uporaba infrastrukture bo vodila do novih aplikacij v medicini, kmetijstvu, okolju. Pozitivno bo vplivala na prihodnje zdravstveno varstvo in tehnološki razvoj, povezan z vedami o življenju, kar bodo občutili evropska družba, industrija in celotno gospodarstvo.

Vir: <http://project.isbe.eu/>

Ali sistemska biologija lahko pomaga kmetijstvu?

Dr. Špela Baebler

Zaradi naraščajoče populacije se v svetovnem merilu povečujejo potrebe po pridelavi hrane. Le majhen delež le-teh lahko dosežemo s povečanjem površin za gojenje rastlin, kar pomeni, da je potrebno izboljšati kvaliteto produkcije. Poleg tega bo potrebno zaradi klimatskih sprememb in novih povzročiteljev bolezni gojiti rastline, ki bodo na te spremembe prilagojene. Izboljšanje produkcije in prilagoditev rastlin na vse omenjene dejavnike je možna tako s klasičnim žlahtnjenjem kot z modernimi biotehnološkimi pristopi. Sistemska biologija lahko k temu pripomore s poglobljenim poznavanjem metabolizma rastlin in njihovega odgovora na različne dejavnike iz okolja. Pridobivanje podatkov z različnih bioloških nivojev je postalo z napredkom molekularno bioloških metod dokaj enostavno, vendar pa, v primerjavi z drugimi disciplinami, rastlinska biologija relativno zaostaja za drugimi področji in do sedaj pristopi sistemske biologije še niso bili uporabljeni za izboljšanje rastlin. Vzroki za to so veliki genomi in velika raznolikost posameznih komponent (npr. sekundarnih metabolitov) med različnimi vrstami in celo sortami ali ekotipi ene rastlinske vrste. Na Nacionalnem inštitutu za biologijo se ukvarjamo z odnosom krompirja in pomembnega virusnega povzročitelja bolezni (PVY). Virus povzroča veliko gospodarsko škodo na občutljivih sortah krompirja in postaja zaradi klimatskih sprememb in širjenja prenašalcev ekonomsko pomemben na velikem delu Evrope in Severne Amerike. V naših raziskavah s sistemsko-biološkimi pristopi primerjamo, kako se na virus odzivajo občutljive in kako odporne sorte. Na ta način smo identificirali prej neznanе komponente odziva na virus, ki lahko prispevajo k omejevanju virusa in s tem k zmanjšanju gospodarske škode, ki jo povzroča virus.

Viri (originalen angleški tekst)

<http://www.bbsrc.ac.uk/news/policy/2011/110111-f-systems-biology-agriculture.aspx>

Matematika+biologija=sistemska biologija?

Prof. dr. Kristina Gruden

Seveda ni čisto tako enostavno. Res pa je, da samo s kombinacijo interdisciplinarnih pristopov lahko rešimo kompleksna biološka vprašanja. V sistemske biologiji se poleg biologije in matematike skrivajo in prepletajo še elementi kemije, inženirstva in računalništva. Namen tega predavanja pa je, da vam z biološkega vidika razložimo zakaj se biologija razvija v tako smer. Na molekularnem nivoju je vsaka celica višje razvitih organizmov sestavljena iz kompleksne mešanice makromolekul in malih molekul. Metodologije so na

področju biologije izjemno napredovale, tako da lahko natančno določimo število različnih molekul za vsako celico posebej. Vemo na primer, da vsaka celica višje razvitih organizmov vsebuje približno 30.000 različnih genov, različnih proteinov do 300.000, ostalih malih molekul pa še nekajkrat več. V enem poskusu, ki poteka v laboratoriju nekaj dni, na relativno enostaven način pridobimo milijon podatkov o tem kako delujejo geni v različnih celicah v različnih časih. Takšnega obsega kompleksnosti pa ne moremo obvladovati brez matematike in računalništva. Namen sistemske biologije je torej, da iz velikega števila podatkov o organizmih sestavi razumevanje o delovanju le-teh. V sklopu aktivnosti povezanih s sistemske biologije se je začel projekt Virtualni človek, katerega končni namen je razumevanje nas samih. Seveda je pot do končnega cilja še zelo dolga, na vmesnih postankih pa bomo gotovo dobili odgovore na to, kako uspešneje zdraviti rakava obolenja ali kako pridelati več hrane na okolju prijazen način.

Matematično modeliranje in sistemska biologija

Prof. dr. Aleš Belič

Prenos lastnosti delovanja bioloških sistemov v nek abstraktni prostor sicer ni enolična preslikava, lahko pa veliko pove o načinu delovanja originalnega sistema. Matematično modeliranje je posebna preslikava, ki določene lastnosti biološkega sistema zapiše v matematični obliki. Ker ta preslikava ni enolična, pa lahko isti sistem opišemo z zelo različnimi matematičnimi formalizmi, odvisno od tega, katere lastnosti nas pri biološkem sistemu zanimajo. Prav zato je potrebno zelo dobro definirati cilj modeliranja že v naprej, sicer lahko zaidemo v težave. K modeliranju lahko pristopimo v grobem na tri načine. Kadar nas zanima splošno delovanje biološkega sistema iz konceptualnega vidika delovanja se največkrat odločimo za tako imenovano teoretično modeliranje, ki opiše sistem glede na poznane teoretične lastnosti posameznih gradnikov, model pa nato prikazuje delovanje sistema kot celote. Tovrstni modeli niso namenjeni opisovanju konkretnih osebkov, lahko pa dobro opišejo splošne lastnosti neke populacije. Kadar nas zanima delovanje konkretnega osebka navadno gradimo model na osnovi meritev na osebku in nato zgradimo relacije med vrednostmi meritev na osnovi nekaterih statističnih postopkov. Tovrstni modeli delovanje sistema opisujejo le na področjih delovanja, ki so bili zajeti z meritvami in za konkretne osebke, pri posplošitvah pa so manj uspešni. Ker običajno teorije ne poznamo dovolj dobro in nimamo dovolj podatkov se velikokrat zatečemo h kombinaciji obeh pristopov. Ker so biološki sistemi dinamični, kar pomeni, da se vrednosti njihovih stanj (količin, koncentracij, energije, itn.) ne morejo hipno spremeniti in so hkrati odvisna tudi od njihovih preteklih vrednosti, moramo načelno njihove lastnosti opisati z diferencialnimi enačbami. V okviru sistemske biologije večinoma opisujemo delovanje organizmov s stališča kemijskih reakcij med metaboliti, encimi, proteini, različnimi vrstami RNA, DNA in raznimi malimi molekulami. Meritve koncentracij omenjenih molekul večinoma ne zadoščajo za izgradnjo modelov, zato jih kombiniramo z znanjem o poznanih reakcijah, vendar tudi v tem primeru vseh parametrov modela ne moremo enolično določiti, zato se moramo zateči k določenim poenostavitvam in uporabiti naravne lastnosti tovrstnih sistemov. Zelo pomembna je normalizacija koncentracij/količin v modelu, ker se s tem znebimo določenega števila spremenljivk. Drugi pomemben korak pa je upoštevanje dejstva, da metabolno regulacijske mreže v telesu običajno prevajajo neke nenične vrednosti metabolnega pretoka v svojem ustaljenem stanju, kar močno zmanjša število neodvisnih parametrov modela in zato lahko preverimo njihov vpliv na delovanje sistema s simulacijo možnih situacij. Naslednje pomembno dejstvo pa je, da biološki sistemi vedno delujejo v pogojih zaprte povratne zanke, zato je nujno, da v modelih metabolnih poti upoštevamo možna regulatorna omrežja, ker lahko povratna zanka popolnoma spremeni naravo sistema, ki ga nadzira. Uporabnost modelov sistemske biologije pa je trenutno bolj ali manj omejena na opisovanje splošnih lastnosti organizma, medtem ko za prilagoditev modela na posebne lastnosti posameznega osebka nimamo dovolj ustreznih izmerjenih podatkov. Navkljub tej omejitvi pa so lahko izredno koristni pri razumevanju mehanizmov delovanja in pri načrtovanju strategij zdravljenja ali pa razvoja novih zdravilnih učinkovin. Za ta namen je velikokrat potrebno razviti model poenostaviti do takšne mere, da prikazuje le bistvene lastnosti sistema glede na namen študije, sicer zaradi podrobnosti lahko izgubimo pregled nad celovitostjo delovanja sistema. Še večji problem kot prehod iz biološkega sistema v matematični zapis pa predstavlja transformacija rezultatov modeliranja in simulacije nazaj v biologijo. Tu moramo paziti, da neidealnosti, ki izvirajo iz lastnosti matematičnega zapisa ne poskušamo biološko interpretirati, ker nas to lahko zavede. Ravno zaradi neenoličnosti preslikave iz bioloških procesov v matematični zapis in nazaj je modeliranje nekje vmes med znanostjo in umetnostjo in zahteva veliko mero občutka in izkušenj pri uporabi.

Sintezna biologija: Modularni inženiring naravnih molekul in procesov

Prof. dr. Roman Jerala

V inženirstvu se za hitro in učinkovito gradnjo različnih naprav in objektov pogosto uporablja modularni princip. V bioloških sistemih, ki se morajo sestaviti samostojno je za gradnjo kompleksnih naprav nujen velik nabor ortogonalnih elementov, ki pa jih je težko pridobiti neposredno iz narave. Najboljšo osnovo za programiranja v bioloških sistemih predstavljajo nukleinska zaporedja, ki omogočajo lahko dostopno variabilnost ter izjemno raznolikost, saj se npr. 18 nukleotidov lahko uredi v več kot 60 milijard kombinacij. Z nedavnim odkritjem kode proteinov, ki so sestavljeni iz ponovljivih modulov in se specifično vežejo na določeno zaporedje DNA lahko pripravimo veliko ortogonalnih proteinov. Domene TALE, ki jih lahko dizajniramo za vezavno na izbrano zaporedje DNA, lahko uporabljamo za sestavljanje genetsko logičnih vrat NOR in pripravo vseh 16 dvovhodnih funkcionalnih logičnih operacij in bolj zapletenih vezij za procesiranje informacij. Podobno lahko izkoristimo modularnost za pripravo novih molekulskih struktur na osnovi biopolimerov. V tem primeru lahko uporabimo kot peptidne ovite vijačnice, ki tvorijo dimere in predstavljajo osnovne strukturne gradnike na osnovi specifičnosti interakcij med segmenti polipeptidne verige. Tak princip omogoča oblikovanje popolnoma novih modularnih vzorcev zvitja proteinov. Te so sestavljene iz enojne polipeptidne verige iz katere smo sestavili tetraeder, v katerem končno zgradbo kodira razpored sestavljenih delov ovite vijačnice.