

DAN FIZIOLOGIJE 2025

PROGRAM IN KNJIGA IZVLEČKOV

DAN FIZIOLOGIJE 2025
Slovensko fiziološko društvo

PROGRAM IN KNJIGA IZVLEČKOV

10. 12. 2025

Muzej za arhitekturo in oblikovanje, Grad Fužine, Rusjanov trg 7, 1000 Ljubljana

Uredniki:

Nina Vardjan

Anemari Horvat

Izdal:

Slovensko fiziološko društvo, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana, Slovenija

Kontakt:

Slovensko fiziološko društvo, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana, Slovenija

Inmcp.mf.uni-lj.si/sfd/

neuroendo@mf.uni-lj.si

Programski odbor:

Nina Vardjan

Helena Haque Chowdhury

Marko Kreft

Urška Černe

Anemari Horvat

Organizacijski odbor:

Nina Vardjan

Anemari Horvat

Urška Černe

DAN FIZIOLOGIJE 2025

Dan fiziologije letos obeležujemo že devetič zapored na dan slovesne podelitve Nobelove nagrade iz fiziologije ali medicine. Osrednje predavanje Dneva fiziologije 2025 bo posvečeno letošnjim prejemnikom Nobelove nagrade iz fiziologije ali medicine, Mary E. Brunkow, Fredericku J. Ramsdellu in Shimonomu Sakaguchiju, »za odkritja na področju periferne imunske tolerance«. Ob nedavni smrti Jamesa Watsona, Nobelovega nagrajenca iz fiziologije ali medicine iz leta 1962 »za odkritja v zvezi z molekularno zgradbo nukleinskih kislin in njenim pomenom za prenos informacij v živem materialu«, bo eno izmed predavanj posvečeno dvojnovičajni DNA. Dotaknili pa se bomo tudi celičnih membran in mehanizmov njihovega ukrivljanja, vloge limfocitov v imunskem sistemu ter z njimi povezanih celičnih terapij, pa tudi zgodb naših nosov in zaznave vonjav. Dogodek je namenjen ozaveščanju laične in strokovne javnosti o pomenu fiziologije kot vodilne veje biologije, veterine in medicine.

KAZALO

Program	1
Marko Dolinar <i>Kaj vse smo pozabili o(b) DNA? [James Watson, 1928-2025]</i>	2
Matjaž Jeras <i>V luči Nobelove nagrade iz fiziologije ali medicine 2025: Imunska toleranca- regulacijski mehanizmi imunskih odzivov</i>	4
Nina Vardjan <i>Mehanizmi ukrivljanja celičnih membran</i>	6
Matjaž Stenovec <i>Hedonski čut: Zgodbe naših nosov</i>	8
Andreja Nataša Kopitar <i>Imunski sistem pod drobnogledom: vloga limfocitov in napredne celične terapije</i>	10

PROGRAM

08:30-09:00	REGISTRACIJA
09:00-09:05	OTVORITEV in pozdravni nagovor predsednice SFD
09:05-09:45	MARKO DOLINAR (UL FKKT): <i>Kaj vse smo pozabili o(b) DNA?</i> <i>[James Watson, 1928-2025]</i>
09:45-10:35	Najava osrednjega govorca Dneva fiziologije 2025 (Helena H. Chowdhury, UL MF) MATJAŽ JERAS (UL FFA): <i>V luči Nobelove nagrade iz fiziologije ali medicine 2025: Imunska toleranca - regulacijski mehanizmi imunskih odzivov</i>
10:35-11:00	ODMOR
11:00-11:40	NINA VARDJAN (UL MF): <i>Mehanizmi ukrivljanja celičnih membran</i>
11:40-12:40	MATJAŽ STENOVEC (UL MF): <i>Hedonski čut: Zgodbe naših nosov (z delavnico psihofizične zaznave vonjav)</i>
12:40-13:20	ANDREJA NATAŠA KOPITAR (UL MF): <i>Imunski sistem pod drobnogledom: vloga limfocitov in napredne celične terapije</i>
13:20-13:30	ZAKLJUČEK
13:30-14:30	KOSILO

Kaj vse smo pozabili o(b) DNA?

[James Watson, 1928-2025]

Marko Dolinar

Katedra za biokemijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani
marko.dolinar@fkkt.uni-lj.si

Odkritje zgradbe DNA velja za eno od prelomnic v biologiji, z nedavno smrtjo Jamesa Watsona, Nobelovega nagrajenca za fiziologijo oziroma medicino, pa se po mnenju nekaterih zgodovinarjev znanosti zaključuje obdobje biologije 20. stoletja.

Razkritje strukture DNA je potekalo kot tekma za prestiž in je bilo povezano s številnimi neuspešnimi poskusi interpretacije kristalografskih rezultatov. Pomen nekaterih raziskovalcev, ki so prispevali k razjasnitvi zgradbe, je bil sprva zamolčan, predvsem vloga Jerryja Donohueja in Rosalind Franklin. Pot do končnega razkritja zgradbe DNA je James Watson opisal v knjigi Dvojna vijačnica, ki je izšla leta 1968 (v slovenskem prevodu 1975). To je bil prvi primer knjige, v kateri je raziskovalec sam predstavil okoliščine odkritja, pri tem pa se Watson ni veliko ukvarjal z vprašanjem objektivnosti. Knjiga je sprožila val odzivov, med drugim tudi prvo biografijo Rosalind Franklin, v kateri je Anne Sayre predstavila drugo plat te dotlej prezrte raziskovalke.

James Watson je bil nedvomno eden najpomembnejših molekularnih biologov vseh časov, avtor prvega molekularnobiološkega učbenika (Molekularna biologija gena, 1965) in soavtor več drugih, hkrati pa avtobiograf, ki je cenil sebe veliko bolj kot večino svojih sodelavcev. Kot dolgoletni vodja uglednega laboratorija Cold Spring Harbor Laboratory je prispeval h globalnemu razvoju stroke, kot prvi vodja projekta Človekov genom pa je oral ledino tudi na področju genomike.

Čeprav je globoko razumel pomen DNA za delovanje organizma, je v poznih letih svojega življenja začel poenostavljati dejstva in razlagati povezavo med genomom in fenotipom na stereotipen način ter po načelu genetskega

determinizma. To je privedlo do očitkov o nesprejemljivosti izjav in v veliki meri do izobčenja iz strokovne javnosti.

Zgradba DNA, ki sta jo določila s Francisom Crickom, bo ostala ključno odkritje v biologiji, ki ga po pomenu primerjajo z Mendlovo določitvijo pravil dedovanja in z Darwinovo evolucijsko teorijo. Razumevanje strukture je odprlo številne nove raziskave. Neposredno iz zgradbe DNA je izhajal opis principa replikacije, ki je bil objavljen v reviji Nature samo en mesec po objavi modela zgradbe DNA. Na to pa se je navezovala Crickova osnovna dogma o prenosu genetske informacije ter odkritje mRNA in tRNA, pa tudi določitev genetskega koda, ki predstavlja povezavo med genotipom in fenotipom. Te raziskave so se zaključile v prvih 15 letih po objavi prelomnega članka v reviji Nature 25. aprila 1953, skupaj pa so dale zagon novim področjem molekularne biologije in biotehnologiji.

V luči Nobelove nagrade iz fiziologije ali medicine 2025: Imunska toleranca - regulacijski mehanizmi imunskih odzivov

Matjaž Jeras

*Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani**
*matjaz.jeras@ffa.uni-lj.si, *upokojeni profesor*

Imunski sistem ima sposobnost, da razločuje med lastnim in tujim, pri čemer predstavljajo telesu ne-lastne strukture in snovi, še posebej mikroorganizmi, potencialno nevarnost za organizem. Prepoznavanju nato v normalnih okoliščinah sledijo ali nereaktivni (lastno) ali pa izrazito reaktivni efektorski celično in protitelesno posredovani imunski odzivi (tuje), ki se spopadejo z nevarnostjo in jo nevtralizirajo oziroma odstranijo.

Za pravilno delovanje imunskega sistema, ki lahko zaradi različnih vzrokov začne napadati tudi lastno tkivo (avtoimunost), so potrebni zapleteni kontrolni mehanizmi, ki ga nenehno preverjajo, po potrebi posredujejo ter tako ohranjajo ustrezno homeostatsko ravnovesje. Kateri in kakšni mehanizmi so to, pa je vprašanje, ki izziva imunologe že več kot stoletje. Letošnjim dobitnikom Nobelove nagrade za fiziologijo ali medicino, Mary E. Brunkow, Fredu Ramsdellu in Shimonu Sakaguchiju je uspelo, da so s svojimi pronicljivimi odkritji in ugotovitvami uspeli podati nekaj ključnih odgovorov na omenjeno vprašanje. Z opredelitvijo regulatornih limfocitov T (Treg), ki izražajo označevalce CD4 (površinski označevalec celic T pomagalk), CD25 (veriga α receptorja za interleukin 2) in FOXP3 (transkripcijski dejavnik; angl. Forkhead box protein 3), ter njihove ključne vloge v nadzoru in preprečevanju imunskih odzivov proti lastnim celicam in tkivom (avtoaktivnost), so uspeli dodobra osvetliti področje periferne imunske tolerance. S tem so ključno prispevali k razumevanju imunske regulacije, pomembne predvsem z vidikov vzdrževanja tolerance na lastno, preprečevanja avtoimunosti in razumevanja mehanizmov, ki jih uporabljajo tumorji, da se izognejo delovanju imunskega sistema [1].

FOXP3+ celice Treg predstavljajo 4-7 % celotne populacije CD4+ limfocitov T [2]. Uporaba novih fenotipskih celičnih označevalcev in različnih laboratorijskih

funkcijskih testov je omogočila vpogled v njihovo izjemno raznolikost, kar velja tako za tiste, inducirane v pogojih in vitro s tolerogenimi dendritičnimi celicami (tolDC), kot tudi za Treg, izolirane iz človeških tkiv v različnih patoloških okoliščinah [3]. Zaradi lažje klasifikacije delimo človeške Treg v tri skupine: tTreg, ki nastanejo v timusu in so splošno znani tudi kot naravne regulatorne celice T oziroma nTreg, pTreg, ki nastanejo v perifernih tkivih, ter že omenjene iTreg, inducirane in vitro. Za celice tTreg/nTreg je značilno, da izražajo označevalca CD25 in FOXP3, ne pa tudi CD127 (veriga α receptorja za interleukin 7), obenem pa še številne druge molekule, in sicer tako zelo raznoliko, da obstajajo v več kot dvajsetih podskupinah [3].

Predavanje ob letošnjem Dnevu fiziologije bo namenjeno predstavitvi dosežkov letošnjih Nobelovih nagrajencev za fiziologijo ali medicino ter osnovnih mehanizmov nastanka in vzdrževanja imunske tolerance v človeškem organizmu.

Viri:

[1] <https://www.nobelprize.org/uploads/2025/10/advanced-medicineprize2025.pdf>; dostop: 25. 11. 2025

[2] Nirmala in sod. (2024) *Front Immunol* 14:1321228.

[3] Gootjes in sod. (2024) *Cells* 13: 941.

Mehanizmi ukrivljanja celičnih membran

Nina Vardjan

*Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani & Celica, biomedicinski center
nina.vardjan@mf.uni-lj.si*

Ukrivljenost membrane je fizikalni parameter, ki določa obliko celic, organelov in lokalnih membranskih domen. Proces ukrivljanja membran je ključen za številne celične procese, kot so brstenje in fuzija mešičkov, znotrajcelični transport, kompartmentalizacija, migracija, delitev celic in preoblikovanje membran. Pri ukrivljanju membran nastajajo nanoskopske in makroskopske membranske krivine. Ker so lipidni dvosloji odporni proti upogibanju, se celice poslužujejo mehanizmov, ki jim omogočajo ustvarjanje membranskih krivin, njihovo zaznavanje in stabilizacijo. V predavanju bo predstavljen pregled mehanizmov ukrivljanja celičnih membran, s poudarkom na lipidih, proteinih in citoskeletu.

Ukrivljenost membrane je lahko posledica intrinzične geometrije in asimetrične porazdelitve *lipidov* v posameznih plasteh dvosloja. Lipidi z majhnimi polarnimi glavami v primerjavi z acilnimi verigami (nepolarni repi), kot sta fosfatidiletanolamin ali diacilglicerol, spodbujajo negativno ukrivljenost, medtem ko lipidi z velikimi glavami, kot so lizofosfolipidi in fosfatidilinozitol fosfati, spodbujajo pozitivno ukrivljenost. K lokalnemu ukrivljanju membrane dodatno prispeva encimska modulacija lipidov, nasičenost acilnih verig in asimetrija med plastema dvosloja.

Proteini, transmembranski in periferni, modulirajo ukrivljenost membrane z različnimi mehanizmi. Transmembranski proteini s konično obliko ali velikimi zunajceličnimi domenami lahko deformirajo dvojno lipidno plast neposredno ali prek lokalnega kopičenja. Amfipatične vijačnice in hidrofobne zanke proteinov delujejo kot klini, ki se plitko vstavijo v eno plast membrane ter tako ustvarijo močno lokalno ukrivljenost membrane. Med brstjenjem mešičkov, tubulacijo (npr. vratov mešičkov) in cepitvijo mešičkov omogočajo ukrivljanje in stabilizacijo membranskih krivin: i) nanoskopska ogrodja iz oligomeriziranih domen perifernih membranskih proteinov (npr. proteini z domenami BAR), ii)

makroskopska ogrodja iz klatrina (klatrinski plašč), plaščev COPI/COPII, kaveolina in retikulonov ter iii) GTPaze iz družine dinaminov. Sodelovali pa naj bi tudi polimeri, gradniki glikokaliksa.

Citoskelet (aktin, intermediarni filamenti in mikrotubuli) podpira predvsem makroskopsko ukrivljenost membran npr. večjih organelov, kot sta Golgijev aparat in endoplazemski retikulum. Citoskelet okrog membrane tvori ogrodje in s tem prispeva k makroskopski ukrivljenosti membrane in vzdrževanju njene napetosti. S svojim remodeliranjem citoskelet sodeluje tudi pri oblikovanju plazemske membrane v filopodijih, lamelopodijih, med delitvijo celic, fagocitozo ali pri specializiranih oblikah celic (npr. nevroni). Pri reorganizaciji membran in oblikovanju organelov pa sodelujejo tudi molekularni motorji citoskeleta (kinezin, dinein in miozin), ki lahko vlečejo ali potiskajo membrane.

Mehanizmi ukrivljanja membran se pogosto prepletajo in delujejo sinergistično. Pri tem sodelujejo številni regulacijski proteini, npr. iz družine GTPaz. Razumevanje mehanizmov ukrivljanja membran je ključno za razumevanje celičnega nadzora arhitekture membrane, s čimer se zagotavlja učinkovita signalizacija, znotrajcelični transport in s tem homeostaza [1-4].

Viri:

[1] McMahon in Gallop (2005) *Nature* 438(7068):590–596.

[2] McMahon in Boucrot (2015) *J Cell Sci* 128(6):1065–1070.

[3] Kozlov in Taraska (2023) *Nat Rev Mol Cell Biol* 24: 63–78.

[4] Johnson in sod. (2024) *Trends Biochem Sci* 49(5):401–416.

Hedonski čut: Zgodbe naših nosov

Matjaž Stenovec

*Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani & Celica, biomedicinski center
matjaz.stenovec@mf.uni-lj.si*

Voh je izjemno močan in izrazito oseben čut, ki je nevidno, a tesno povezan z našimi čustvi, spominom in vedenjem. Zaznava hlapnih molekul se začne na stropu nosne votline, v specializirani krpi čutilnega epitela, v katerem so vohalne celice s togimi membranskimi cilijami, ki nosijo vohalne receptorje in vežejo vonjave. Posamezna vohalna celica izraža le en (ali zelo malo) genov za vohalne receptorje; kombinatorni vzorci njihove aktivacije ustvarjajo možgansko kodo, časovno-prostorski vzorec električne aktivnosti, ki določa trajanje, intenziteto in kvaliteto zaznane vonjave. V genomu različnih sesalcev so našli več sto do približno tisoč genov za vohalne receptorje, ki omogočajo razlikovanje izjemno velikega števila vonjav.

Vohalni epitel je neposredno povezan z možgani. Aksoni vohalnih celic, ki izražajo isti tip vohalnega receptorja, se projicirajo v maloštevilne glomerule vohalnega bulbosa (navadno le dva), na katerega površini nastane prehodna »dvodimenzionalna slika« vonjave – časovno-prostorski vzorec električne vzdražnosti – »slika« je drugačna za vsako vonjavo. Bulbarni nevroni (mitralne in čopaste celice) prevajajo integrirano vohalno vzbujenje v piriformno skorjo in različne predele limbičnega sistema (entorinalno skorjo, amigdale, hipokampus). Te projekcije pojasnjujejo, zakaj vonjave zlahka sprožijo intenzivna čustva in pestre epizodne spomine.

Vohalne zaznave lahko potekajo sočasno s trigeminalno signalizacijo po trovejnem (V) živcu, ki posreduje kemestetične občutke (hladno, toplo, pekoče, bodeče, ...) in sooblikuje naše zaznave vonjav. Vohalne zaznave praviloma niso linearne preslikave tipa ena-na-ena, saj sesalci sintetično obdelujemo kompleksne zmesi vonjav, pri čemer koncentracija vonjave in dinamika aktivacije receptorjev vplivata na našo zaznavo. Stereoizomere (zrcalne molekule) vonjav »dišijo« različno. Ljudje, kot številna bilateralno simetrična bitja, vzorčimo okolje

z dvema nosnicama, ki se izmenjujeta v prevladi. Bilateralno vzorčenje omogoča učinkovitejše sledenje vonjavam in prostorsko določanje njihovega izvora.

Voh je izrazito dinamičen čut, saj se vohalne celice v epitelu neprestano obnavljajo. Pri modelnih živalih (miših, podganah) novonastale vohalne celice v nekaj dneh razvijejo dendrite s cilijami, v enem do dveh tednih tudi projekcije aksonov in se polno integrirajo v vohalni sistem s tvorbo sinapse v bulbusu. Pri večjih sesalcih in pri ljudeh regeneracija po poškodbah vohalnega epitela poteka počasneje in v manj predvidljivih časovnih okvirih. Klinična anozmija (izguba voha) lahko močno zmanjša kakovost življenja, kot je posebej očitno razkrila nedavna pandemija COVID-19.

Imunski sistem pod drobnogledom: vloga limfocitov in napredne celične terapije

Andreja Nataša Kopitar

*Laboratorij za celično imunologijo, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
andreja-natasa.kopitar@mf.uni-lj.si*

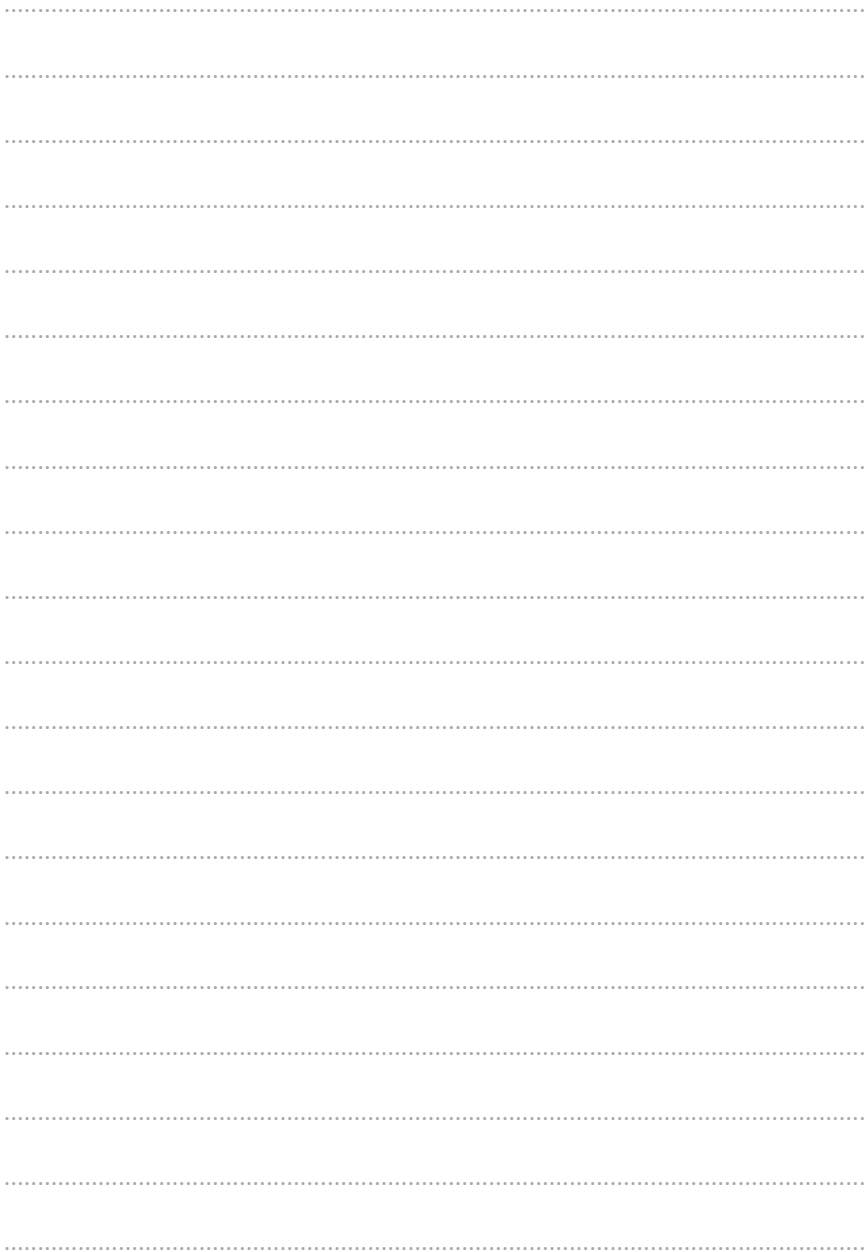
Imunski sistem je izjemno zapleten obrambni mehanizem, ki varuje organizem pred okužbami, preprečuje razvoj tumorskih celic in ohranja ravnovesje v telesu. Čeprav večino časa deluje tiho in neopazno, je njegova stalna aktivnost ključna za preživetje, kar lahko opazimo pri imunskih pomanjkljivostih, ki vodijo v povečano dovzetnost za okužbe in pogosto tudi težji potek bolezni. Nasprotno pa pretiran ali napačno usmerjen imunski odziv lahko povzroči alergije, avtoimunske bolezni in kronična vnetja. Poseben poudarek je namenjen limfocitom – T, B in celicam NK – kot osrednjim dejavnikom pridobljene in prirojene imunosti ter vlogi njihovega delovanja pri razvoju naprednih celičnih terapij.

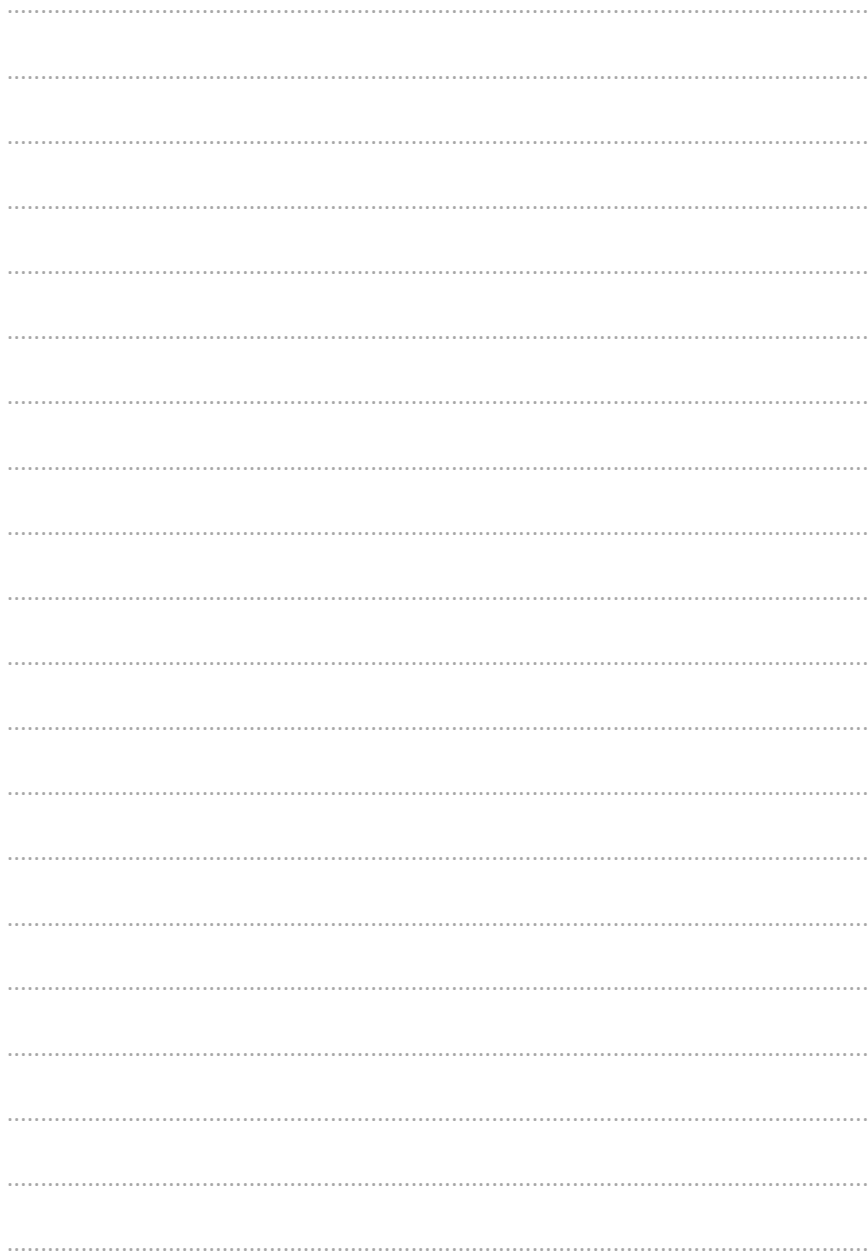
Imunski sistem sestavljata prirojena (neadaptivna) in pridobljena (adaptivna) imunost. Prirojena imunost predstavlja prvo obrambno linijo s hitrimi, nespecifičnimi mehanizmi, ki temeljijo na delovanju nevtrofilcev, makrofagov, dendritičnih celic, celic NK in komponent komplemента. Te celice preko receptorjev za prepoznavanje molekularnih vzorcev zaznavajo patogene in sprožijo vnetne kaskade, ki omejujejo širjenje mikroorganizmov ter pripravijo pogoje za aktivacijo pridobljene imunosti. Pridobljena imunost se razvije počasneje, v nekaj dneh, vendar deluje izjemno specifično. Tvorijo jo limfociti T in B, ki ob stiku z antigeni prehajajo v proces klonске ekspanzije in diferenciacije. Njena ključna prednost je tudi oblikovanje imunskega spomina, ki omogoča hitrejši in učinkovitejši odziv ob ponovni okužbi.

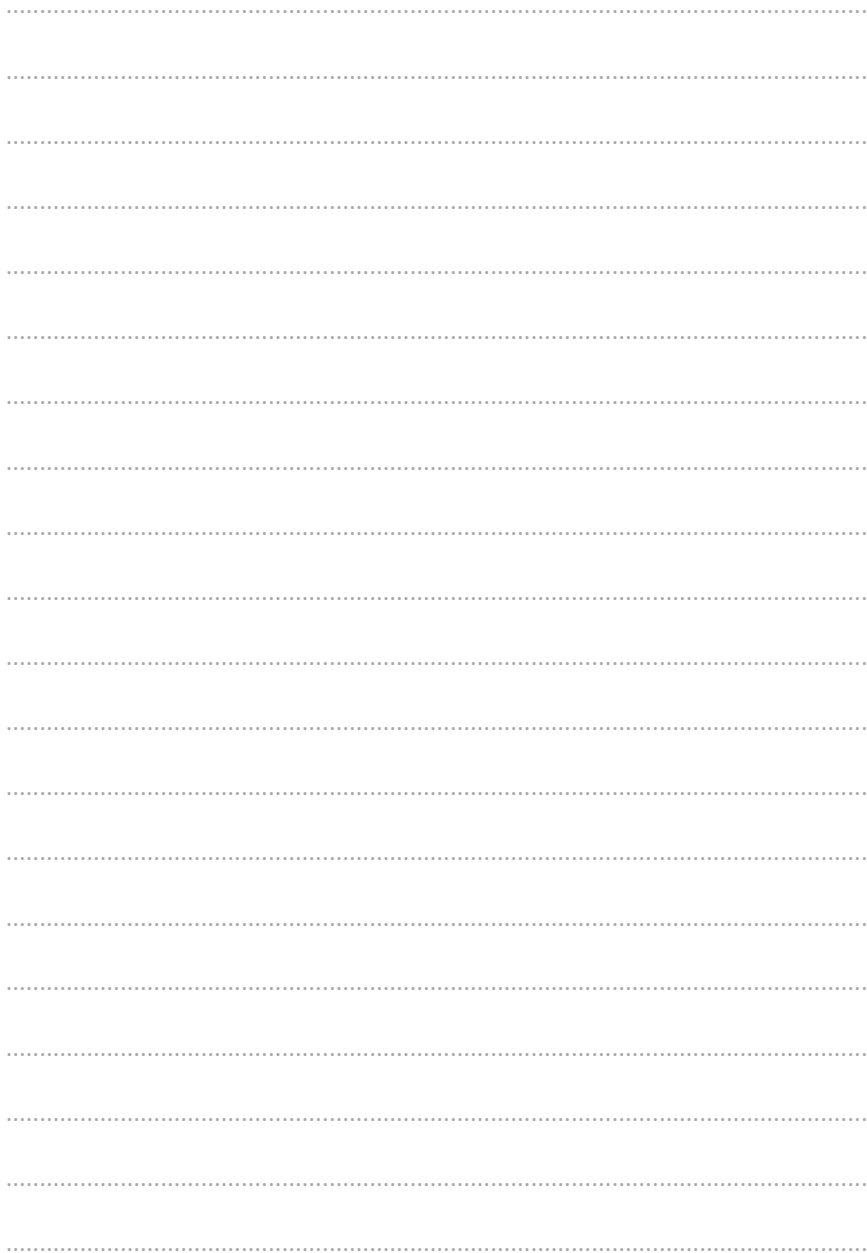
Razumevanje, kako limfociti zaznavajo in obvladujejo mikrobnе povzročitelje, je ključno za interpretacijo zaščitnih in patoloških procesov. Virusne okužbe običajno sprožijo izločanje interferonov, aktivacijo celic NK in ekspanzijo citotoksičnih T celic, medtem ko bakterijske okužbe vključujejo aktivacijo

makrofagov, Th17-odvisno rekrutacijo nevtrofilcev in tvorbo specifičnih protiteles. Motnje v regulacijskih mehanizmih lahko privedejo do avtoimunosti, kroničnega vnetja ali razvoja tolerance do tumorjev, pri čemer pogosto opazamo tudi izčrpanost limfocitov T in zmanjšano efektorsko funkcijo.

Zadnje desetletje je prineslo izjemen napredek na področju celičnih terapij, med katerimi je CAR-T terapija ena najodmevnejših. Gre za personalizirano terapevtski pristop, kjer bolnikove limfocite T v laboratoriju gensko spremenimo tako, da izražajo himerni antigen receptor (CAR), ki prepozna tumorski antigen, najpogosteje CD19. Po razmnoževanju jih ponovno vrnemo bolniku, kjer prepoznajo in uničijo tumorske celice ter vzpostavijo imunski spomin. Terapija je izjemno uspešna pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije celic B (B-ALL), difuznega velikoceličnega limfoma B in drugih B-celičnih limfomov, vendar prinaša tudi izzive. Med najpomembnejšimi so izčrpanost T celic, presnovne omejitve v tumorskem mikrookolju ter zapleti, kot sta citokinski sprostitveni sindrom (CRS) in nevtrotoksičnost (ICANS). Poleg tega ostaja učinkovitost pri solidnih tumorjih omejena zaradi kompleksnih fizičnih in imunoloških ovir.









Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije

