

La Biología de Sistemas: ¿Un desarrollo normal de la Biología?

Manuel Cánovas Díaz

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (B) e Inmunología. Facultad de Química. Universidad de Murcia. canovas@um.es

En la actualidad a partir de la secuenciación y anotación del genoma de un organismo estamos en condiciones de conocer la organización de dicho genoma. No obstante, es necesario representar y describir (con modelos fáciles de comprender) cómo se expresa la información génica de un organismo, cómo se regula, cómo se conduce y traduce en un metabolismo concreto y cómo dicho metabolismo se regula, permitiéndole adaptaciones múltiples a diferentes entornos de crecimiento, e incluso optimizando la expresión génica en procesos adaptativos en aquellos casos necesarios (perturbaciones genéticas, mutaciones, diferentes entornos de crecimiento, etc)[2]. La Biología de Sistemas (BS) fue definida por primera vez por Leroy Hood, cofundador del *Institut of Systems Biology* (Seattle, USA), en 1999, y aunque se ha definido de varias formas, en general se acepta que es la parte de la ciencia que se encarga del estudio de los mecanismos que describen procesos biológicos complejos en un organismo, representándolos como sistemas integrados de múltiples componentes interactuando entre sí. La BS implica i) la obtención de grandes conjuntos de datos experimentales, ii) el desarrollo de modelos matemáticos que puedan representar al menos algunos de los aspectos significativos procedentes de estos conjuntos de datos, iii) la obtención de soluciones computacionales de las ecuaciones matemáticas para obtener predicciones numéricas, y iv) la determinación de la calidad del modelo mediante la comparación de las simulaciones numéricas con los datos experimentales.

Desde esta primera definición, se han acuñado diferentes definiciones. Algunos científicos han manifestado que la BS no es nada nuevo, sino más bien la ciencia biológica de siempre con un nuevo toque, una buena aproximación al proceso fisiológico. Otros opinan que es la aproximación de los ingenieros y matemáticos a la descripción de cómo funcionan los sistemas bio/fisiológicos [1]. Lo cierto es que el proyecto Genoma Humano demostró que sólo se estaba al inicio del conocimiento del funcionamiento del ser completo. Y que la opinión de algunos científicos, basada en que al conocer los componentes del ser vivo comprenderíamos lo que es la vida, no era más que una falacia, puesto que solo presentaba la línea de salida en la carrera por el conocimiento del ser vivo completo.

Existe un acuerdo general de que la fuerza motriz de la BS ha sido el advenimiento de las "ómicas" (genómica, transcriptómica, proteómica, señalómica y metabolómica), las llamadas técnicas de alto rendimiento (*high throughput techniques*) generadoras de datos masivos, que están permitiendo enumerar los componentes celulares y estudiar su evolución temporal. El conjunto de interacciones físico/químicas entre esos componentes da lugar a la reconstrucción de las rutas de reacciones bioquímicas que representan las distintas funciones de los seres vivos. Además, la BS no se centra en los propios componentes celulares, sino en la naturaleza de las uniones que los conecta y los estados funcionales de las rutas que resultan del ensamblaje de estas uniones.

Durante la última parte del siglo pasado imperó la aproximación biológica reduccionista, basada en el estudio de los componentes celulares, su composición química, estructura y función [4]. El advenimiento de la genómica aceleró el proceso y desde entonces se ha anotado el genoma de un gran número de organismos, aunque todavía no se conoce la asignación funcional de un gran número de genes y muy poco sobre moléculas pequeñas e iones que presentan una gran importancia en el funcionamiento celular (AMPc, ppGpp, cationes, aniones, etc.). En este siglo, el conocimiento se está generando de forma masiva y rápida, de forma que se ha abordado el sistema completo de forma integradora. De las rutas metabólicas se pasó a comprender que era necesario conocer los distintos niveles representados por el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma y el señaloma, entre otros. Además, el desarrollo de las ómicas mostró la necesidad vital de conocer los flujos de información en el ser vivo, así como la posibilidad de establecer relaciones matemáticas entre los distintos niveles celulares (Fig. 1). Para la descripción del ser vivo con este enfoque se hacen necesarios los distintos niveles de información y las relaciones existentes entre ellos. Por otra parte, se vislumbró la posibilidad de optimizar y controlar el funcionamiento celular para su uso en bioindustrias y biomedicina, si se conocía mejor el organismo completo.

Así las cosas, la pregunta que surge es, ¿qué se puede hacer con toda la información que se genera sobre los componentes de una célula o un organismo? O incluso: ¿cómo se llega a las propiedades biológicas y a los comportamientos del ser vivo a partir de esa ingente cantidad de componentes celulares? Desde luego, el manejo de esa información y el análisis integrador que se debe realizar para entender el sistema completo necesita de métodos de análisis de sistemas y de la Bioinformática [2]. Por ello, en los próximos años se va a desarrollar una nueva metodología de estudio de los sistemas celulares, de los tejidos, de los órganos y

del ser vivo a un nivel completo, generándose un nuevo conocimiento que va más allá de los propios componentes celulares. Las "ómicas" están permitiendo establecer el conocimiento jerárquico de los distintos niveles, genes, productos de ellos (mRNAs), circuitos genéticos, proteínas, moléculas señalizadoras y metabolitos (Fig. 1) [3]. La función celular depende de la coordinación existente entre ellos y el estudio de esa

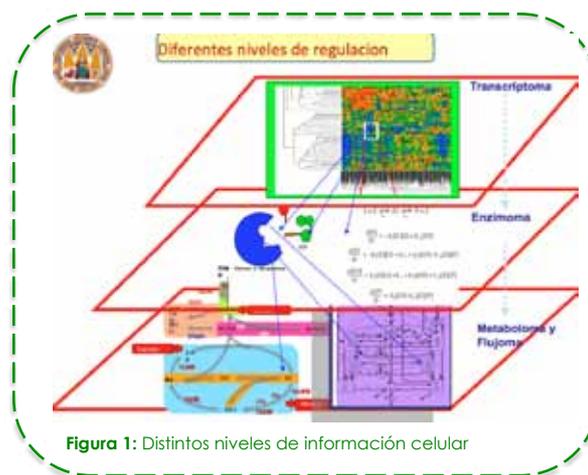


Figura 1: Distintos niveles de información celular

61

acción coordinadora es el objeto de estudio de la BS.

La aproximación al estudio de un organismo desde el punto de vista de la BS, consiste en primer lugar en realizar la anotación génica, identificando todos los marcos abiertos de lectura (ORF) de su DNA, su localización y sus secuencias reguladoras. Se puede asignar función a cada ORF del DNA mediante la búsqueda de homología de los genes desconocidos; esto sería una anotación monodimensional. No obstante, si lo que se pretende es tener la máxima información, es necesario hacer una anotación bidimensional en la cual se pueda incluir la matriz de relaciones de estados, las relaciones entre ellos y la estequiometría que hay entre los componentes que se están transformando. La tabla que se genera constituye la matriz estequiométrica a escala genómica completa y su uso está consiguiendo que se reconstruyan las rutas metabólicas a partir del genoma (Fig. 2). No sólo eso, sino que además se están definiendo las rutas de señalización, las reguladoras transcripcionales y post-transcripcionales y su acción a nivel metabólico.

Cada circuito génico realiza una función y los genes implicados pueden incluso participar en múltiples circuitos genéticos. De hecho la vida de un organismo es el resultado de múltiples circuitos genéticos que

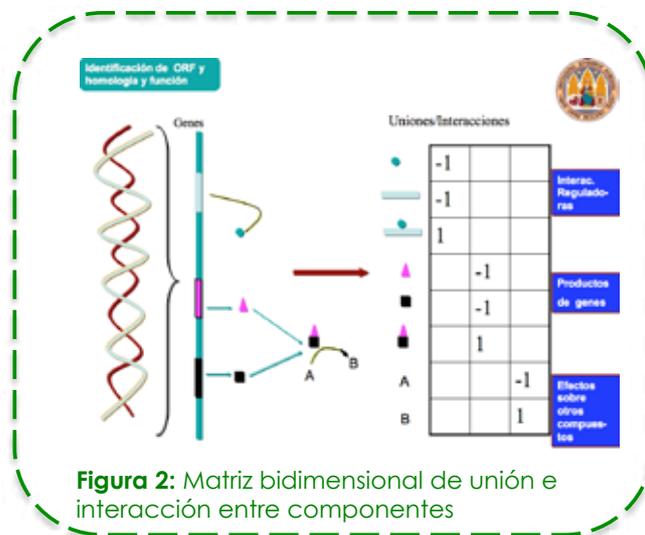


Figura 2: Matriz bidimensional de unión e interacción entre componentes

funcionan de forma coordinada (Fig. 3). Estos circuitos génicos se caracterizan por ser complejos, autónomos, robustos, ejecutar funciones fisiológicas, tomar decisiones y ajustarse para que el ser vivo se adapte (homeostasis). Su estudio necesita de la bioinformática, que puede comparar circuitos génicos de varios seres vivos y clasificarlos por la función que realizan. Más aún, los circuitos génicos son los motores de la evolución, dirigen y coordinan los procesos celulares que son responsables de la transferencia de la información génica, la producción de energía, crecimiento, división, movimiento, etc (Fig. 3). Por ello, surge la necesidad de analizar al ser vivo en primer lugar a escala genómica, lo que conduce a ver el genoma como un sistema generador de información y dinámico en su expresión.

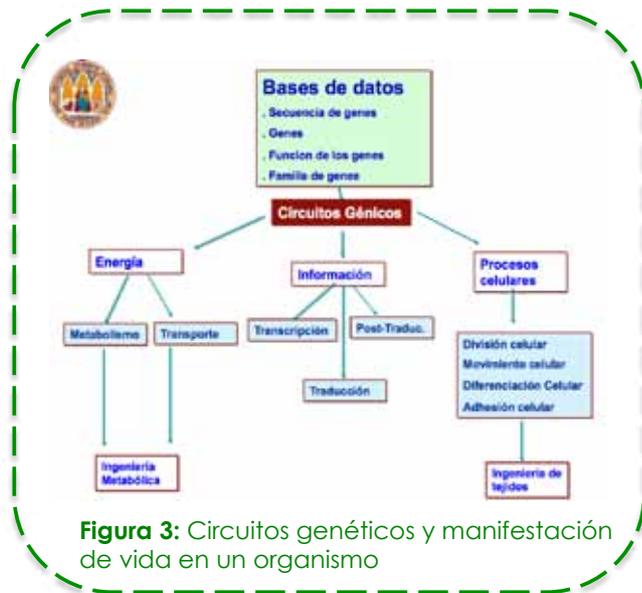


Figura 3: Circuitos genéticos y manifestación de vida en un organismo

A resultas de todo lo mencionado, se establecen y reconstruyen las rutas metabólicas, se establecen los modelos matemáticos que las describen, estos modelos se usan para predecir el funcionamiento metabólico completo o una función metabólica determinada, y a posteriori se utiliza la predicción generada para conocer mejor el sistema y diseñar nuevos experimentos que permitan avanzar en el conocimiento del mismo. Todo ello supone una mejora del modelo elaborado *in silico* en un proceso iterativo. El procedimiento establecido a nivel celular, sigue a nivel de tejido y órgano y finaliza a nivel de ser completo.

El siguiente paso en la descripción del sistema completo es considerar que todos los componentes biológicos tienen un recambio. Los metabolitos tienen un recambio de menos de un minuto, los mRNA poseen vidas medias del orden de minutos (bacterias) a horas (eucariotas), los componentes de una célula poseen diferentes vidas medias. Más aún, en un ser multicelular las células de los tejidos y los órganos poseen vidas medias diferentes y sincronizadas (por ejemplo las células intestinales poseen un recambio que implica el cambio del 3-6% del total diario). Una célula que hoy vemos contiene elementos que poseen diferente vida media y diferente edad en la misma. No obstante, lo que permanece es la interrelación entre los componentes celulares. De hecho, esas relaciones son las verdaderas características que perduran y dan sentido al proceso vital. Este es en definitiva el sentido de la nueva Biología o Biología de Sistemas, el conocimiento del ser completo a través de sus componentes, cómo se relacionan y recambian. De ahí que la BS, se pueda considerar el desarrollo normal de la Biología clásica gracias a los avances tecnológicos que se están produciendo, que permiten observar cómo evolucionan los distintos niveles celulares y sus relaciones y así entender al organismo completo.

En 2006 se creó en España la Red Española de Biología de Sistemas (REBS, <http://www.sysbiol.net/>) durante el 1st International Systems Biology Symposium: From Genome to Bioproducts and Back (ISBN 84-611-1135-4), celebrado en Murcia. A continuación y gracias a ayudas concedidas para el mantenimiento de la REBS por la Fundación Séneca (CARM, Murcia), Genoma España, Generalitat Catalana y Ministerio de Educación y Ciencia/MICINN, se han realizado reuniones científicas con participantes nacionales e internacionales. Las reuniones de mantenimiento de la REBS se han realizado en Murcia (2), Valencia (2), Madrid y Barcelona. Además, en la Universidad de Murcia se organizó el 1er Curso de Iniciación en Biología de Sistemas en 2010. En las reuniones, se han identificado necesidades futuras y aspectos nuevos que están surgiendo del uso de este nuevo campo, así como se ha contribuido a crear grupos de trabajo que están permitiendo optimizar los recursos científicos y humanos en nuestro país.

Bibliografía citada:

1. Alberghina L, Westerhoff HV (2005). Systems Biology. Definitions and perspectives. Springer. ISBN 13 978 3 540 22968 1.
2. Maly VI (2009). Systems Biology. Humana Press. Springer Protocols. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-934115-64-0.
3. Tomita M, Nishioka T (2005). Metabolomics. The frontier of Systems Biology. Springer-Verlag Tokyo. ISBN 4-431-25121-9.
4. Voit EO (2000). Computational Analysis of Biochemical Systems. A practical guide for biochemist and molecular biologists. Cambridge University Press. ISBN 0 521 78087 X.

