

¿QUÉ ES LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS?

Néstor Torres Darías

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de La Laguna ntorres@ull.es

Hay una escena en el Génesis (2, 19-20) en la que Dios concede a Adán la capacidad de poner nombre a los seres y las cosas, lo que es interpretado al mismo tiempo como un poder y una responsabilidad que la deidad atribuye al ser humano. Definir no es fácil tampoco, hasta el punto de que algunos han proclamado su odio a las definiciones (Benjamin Disraeli) mientras que otros nos han advertido (e.g. Erasmo de Rotterdam) que toda definición es peligrosa. Si nos referimos al tema que nos ocupa, la Biología de Sistemas, la evidencia de la dificultad y del peligro que representa dar una definición aparece pronto. Cualquiera que se haya iniciado en el estudio de la Biología de Sistemas habrá podido constatar que no abundan las definiciones generales y comprensivas de la misma, lo que constituye un buen indicador de la dificultad y el riesgo que implica la respuesta a la pregunta que da título a este artículo. Pero aceptaremos el reto, conscientes del riesgo que asumimos y de la dificultad que conlleva. Confiemos en no salir malparados del intento...

La inspección de muchas de las definiciones de Biología de Sistemas que se han presentado (algunos ejemplos significativos se pueden encontrar en Kitano, 2001; Fundación Genoma España, 2007; Liu and Lauffenburger, 2010; Klip et al, 2005) pone de manifiesto que a pesar de la diversidad de las definiciones en contenidos y planteamientos todas comparten algunos elementos, si bien no todas ponen el énfasis en los mismos. Ante situaciones como esta, que no son nuevas en Ciencia, un recurso del que se ha hecho uso en ocasiones es acudir a una definición operativa, consistente en definir el qué a través del cómo. No caeré en la tentación de definir la Biología de Sistemas diciendo que es lo que hacen aquellos que se llaman a sí mismos biólogos de sistemas. Pero sí me aproximaré a una definición a través de las actividades que le son propias.

En lo que sigue plantearé pues lo que, desde mi punto de vista, distingue a la Biología de Sistemas, y por tanto lo que la diferencia de lo que no lo es. De la exposición de sus rasgos distintivos se derivará una propuesta metodológica, con características diferenciadas, que permitan identificar a un proyecto de investigación como de Biología de Sistemas.

Hacia una definición de Biología de Sistemas: el contexto

Una condición necesaria para aproximarse satisfactoriamente a la definición de una disciplina es la formulación de sus objetivos. Por tanto ¿cuáles son las preguntas que pretende responder la Biología de Sistemas? ¿Qué aspectos del mundo biológico son los que interesan desde la óptica sistémica?

El rasgo distintivo de la Biología de Sistemas es su preocupación por la organización y la función biológica. La Biología de Sistemas investiga i) las relaciones que se dan entre los componentes estructurales del sistema biológico (e.g. la célula) y su función y, ii) las características de las interacciones que se dan entre los distintos sistemas (las células) que permite al conjunto desarrollar y mantener niveles superiores de organización estructural y funcional.

Estas preguntas, para poder ser entendidas cabalmente, deben situarse en su contexto correcto, es decir deben definirse las "condiciones de contorno" en las que deben ser formuladas para ser pertinentes. Dichas condiciones de contorno forman parte constitutiva, ineludible, del fondo en el que la Biología de Sistemas se desenvuelve.

Los seres vivos son sistemas abiertos alejados del equilibrio termodinámico. Los sistemas biológicos son sistemas abiertos que intercambian materiales con su entorno. Dentro de sus límites tienen lugar reacciones químicas, organizadas en redes, en las que los distintos componentes se consumen y regeneran continuamente de tal manera que la composición se mantiene aproximadamente constante. El carácter abierto, junto con la existencia de gradientes termodinámicos (principalmente electroquímicos) posibilitan que, sin entrar en contradicción con el Segundo Principio de la Termodinámica, generen orden y estructura espacio-temporales.

Los seres vivos son sistemas dinámicos. Desde la perspectiva de la Biología de Sistemas un ser vivo es un sistema en el que sus elementos constituyentes están relacionados entre sí a través de interacciones dinámicas. Esta definición de sistema enfatiza el hecho de que los sistemas naturales no sólo son multicompuestos, sino que se relacionan entre sí, cambian, se adaptan y evolucionan. Aquí radica uno de los retos que afronta la Biología de Sistemas y que en gran medida ha sido ignorado por otros enfoques no sistémicos: sólo tiene sentido estudiar a los seres vivos si se los considera entes cambiantes, dinámicos y fuertemente interrelacionados. Queda excluido por tanto cualquier planteamiento fundamentado en una concepción estacionaria e invariante de los sistemas biológicos. Esta concepción estacionaria normalmente no se

explicita, pero forma parte del fondo implícito de otras muchas aproximaciones.

El carácter dinámico de los sistemas biológicos está estrechamente conectado con las relaciones que estos mantienen con su entorno, cambiante a su vez. Un sistema vivo, desde la célula al tejido, desde el órgano al organismo completo y desde este al ecosistema se mueve, actúa, reacciona y responde en función de las condiciones ambientales sobre el que el sistema, a su vez, influye. *El concepto de sistema propio de la Biología de Sistemas implica, además de la dimensión temporal, una estrecha relación e influencia con y sobre el entorno.*

De lo anterior se infiere una distinción que es crítica en Biología de Sistemas, la que debe hacerse entre las dinámicas internas de cada nivel de organización (célula, tejido, organismo), responsables del funcionamiento de cada uno de ellos, y la dinámica entre los niveles, que determinan la función de estos en un todo mayor. *La búsqueda de los principios generales de organización de la dinámica interna de cada nivel organizativo y los que operan entre distintos niveles de organización, en el contexto de la función de cada uno de estos, son objetos de investigación que definen la Biología de Sistemas.*

Los seres vivos son complejos sistemas de sistemas complejos.

Los sistemas biológicos muestran distintos niveles de organización; se nos presentan como *sistemas de (sub)sistemas dotados de principios organizativos propios que rigen la estructura y función de la totalidad.* En el sistema cada subsistema mantiene su identidad (su estructura y su función) como resultado de leyes y principios específicos que operan en cada uno. Pero además, las interacciones propias de los sistemas biológicos (no sólo las que se dan en cada (sub)sistema sino también las que se dan entre (sub)sistemas son generalmente no lineales. Es la riqueza y variedad de las interacciones y su no linealidad la que hace imposible que se pueda explicar el comportamiento y las propiedades de un sistema con referencia sólo a sus partes componentes.

Los sistemas biológicos manifiestan propiedades emergentes.

En los sistemas biológicos las relaciones entre sus partes y el todo genera nuevas propiedades; propiedades que se describen en términos de emergencia. Dicho de otra manera, el comportamiento del conjunto "emerge" del funcionamiento de las partes y de las interacciones entre ellas.

El concepto de emergencia alude a cómo el comportamiento del todo se ve afectado no sólo por los cambios entre las partes, sino por las interacciones entre ellas. Su explicación requiere conocer las relaciones que se dan entre los distintos niveles. En cada nivel de organización de un sistema biológico (e.g. un tejido) el biólogo sistémico distingue entre el todo (el tejido) y sus partes (las células) y reconoce la influencia determinante que existe entre ambos niveles. En esta representación el todo es el producto de las partes y las partes a su vez dependen del todo en su funcionamiento y existencia. Un tejido es por tanto a la vez causa y efecto de sí mismo. Es esta relación circular entre las interacciones de las células y su entorno lo que distingue a la Biología de Sistemas de las aproximaciones reduccionistas propias de la Biología clásica.

Hacia una definición de Biología de Sistemas: el papel de la modelización

La Biología de Sistemas es, en gran medida, modelización matemática. Si el objetivo de la Biología de Sistemas es comprender el comportamiento dinámico de los sistemas vivos un elemento central de su metodología propia es la modelización matemática.

La modelación científica es un arte. Se trata de una actividad creativa y rigurosa que implica la integración de descubrimientos e hipótesis y que requiere intuición, imaginación e independencia de pensamiento. Modelar en ciencia es el arte de hacer las preguntas correctas, de elegir el marco conceptual adecuado para formular y testar hipótesis y de hacer suposiciones y simplificaciones acertadas.

La modelización no es una opción, sino una necesidad en el estudio de los sistemas biológicos. La primera razón que justifica la necesidad instrumental del modelo en la Biología es la complejidad inherente a los seres vivos a la que ya nos referimos antes. Llamamos aquí la atención sobre el hecho de que complejidad no es sinónimo de abundancia de elementos. La complejidad, por el contrario, tiene que ver con el número de diferentes tipos de componentes antes que con el número de componentes. De hecho, tener muchas moléculas o células que interactúan no es un problema como tal, especialmente si podemos describir el conjunto como un promedio de los elementos o si actúan coordinadamente. El reto y la dificultad para el modelador reside en la variedad de clases de elementos.

La necesidad de los modelos surge también del hecho de que el sistema y su entorno son indisolubles: no es posible entender al primero sin una referencia al segundo. Las interacciones entre las partes y por tanto el comportamiento de las variables del sistema depende del estado del sistema completo. Por ello cualquier proyecto de modelización debe combinar dos modos complementarios. Por una parte se requiere reducir el sistema en subsistemas más simples, (rutas metabólicas, redes, módulos) y sus modelos mecanísticos correspondientes. Por otra, se precisan planteamientos basados en enfoques más abstractos que permitan estudiar la organización funcional en distintos niveles. Esta segunda dimensión de la modelización refleja el hecho de que, si bien el comportamiento del conjunto (el todo) está determinado por las propiedades de sus componentes (causalidad ascendente), el comportamiento de sus componentes (las partes) también se ve determinado por las propiedades del conjunto (causalidad descendente). En un tejido el comportamiento de una célula está controlado tanto por las propiedades de sus macromoléculas constituyentes como por las propiedades del tejido.

La modelización es simplificación. Aunque a primera vista la complejidad inherente de los sistemas vivos podría sugerir modelos complejos, lo cierto es justo lo contrario: en un modelo se busca deliberadamente simplificar la realidad a través de la abstracción y la reducción de elementos. Los grados de libertad en el ejercicio simplificador son amplios, con la condición de que el modelo simplificado refleje la esencia del sistema real. Las simplificaciones son, además, necesarias para que los modelos sean viables y manipulables.

Puestos a simplificar nos encontramos con distintos tipos de simplificaciones. Una simplificación inevitable es la asociada a la delimitación física del sistema. Esta pasa por establecer una frontera entre el sistema y su entorno; por seleccionar las magnitudes susceptibles de ser observadas (medidas) y la clasificación de estas en variables, parámetros y constantes. Por otra parte, tal como se comentó antes también, cualquier sistema es a la vez, un subsistema. Todo nivel organizativo tiene siempre un nivel inferior y otro superior, por lo que toda descripción estará necesariamente referida a un nivel y contexto determinados. Por tanto, el entorno en el que se desenvuelve el sistema es una cuestión de elección; algunas podrán ser más apropiadas que otras. Pero no hay motivo para escandalizarse por las elecciones a las que se ve abocado el modelador. Las simplificaciones del modelador son las propias de cualquier práctica científica. El mundo, tal como nos lo muestra la ciencia, es sólo una versión más abstracta y sistemática de la que nos revela la experiencia directa del mismo.

Los modelos organizan el conocimiento en todos coherentes. El proceso de modelización de un sistema, a través del cual se integra información de los distintos niveles de organización (genética, epigenética, celular, tejido) y de las distintas escalas temporales, constituye en sí mismo una propuesta metodológica para integrar información e hipótesis y diseñar los experimentos que permitan comprobarlas. Vistos así, los modelos son útiles incluso como proyecto. Los modelos no son tampoco la medida del éxito de un proyecto de investigación ni por lo tanto el objetivo final del mismo. Los modelos cumplen la función de suministrar el marco conceptual necesario para la formulación y evaluación cuantitativa de las hipótesis. Los modelos son sólo (y nada menos!) que *herramientas* para mejorar nuestra comprensión de los sistemas biológicos.

La finalidad de los modelos no es la predicción sino la comprensión del sistema. La generación de predicciones es sólo una manera de comprobar si la comprensión alcanzada es consistente con el comportamiento del sistema que estudiamos. Es la discusión a la que abocan los resultados de un modelo lo que le da o no validez y lo que determina en última instancia lo que el modelo aporta a la comprensión del fenómeno.

Construir modelos no es fácil. La modelización matemática tiene menos que ver con ecuaciones que con conceptos, ideas y patrones de comportamiento. Y es aquí en donde residen muchas de las dificultades para el modelador. Los investigadores que pierden de vista la visión sistémica al enfrentarse con la complejidad inherente de los sistemas biológicos no ven el paisaje, sólo los detalles. Resulta así más fácil dar con nuevos resultados. El modelador por el contrario se esfuerza por superar los obstáculos que nos pone la intuición y nuestros propios perjuicios científicos. El modelador, como cualquier artista, se enfrenta a la creación y esto es un proceso arduo y doloroso. No hay fórmulas sencillas para construir modelos, no existe un algoritmo que estructure y organice la información y lo transforme en conocimiento. Por eso con frecuencia la interacción entre los modeladores y los que no lo son es difícil; los modeladores tienen a destruir seguridades, enfatizar la duda y promocionar las preguntas antes que las respuestas.

La Biología de Sistemas y su Programa de Investigación

A la vista de lo anterior, la Biología de Sistemas se nos presenta como una aproximación interdisciplinar al estudio de las interacciones y las dinámicas propias de los (complejos) sistemas biológicos. Aproximación que no centra su atención en las propiedades de los elementos constituyentes, sino que persigue descifrar las propiedades y compor-

tamientos emergentes de los sistemas vivos. La complejidad de los sistemas biológicos y sus funciones surgen de las interacciones no lineales que se dan entre millares de componentes de distinta naturaleza y fenómenos espaciotemporales: la Biología de Sistemas pretende identificar y analizar los principios, leyes y mecanismos subyacentes al comportamiento de los sistemas vivos.

Los objetivos de la Biología de Sistemas son al mismo tiempo un programa de fusión de las disciplinas (transdisciplinariedad) que describen los elementos que forman parte de los sistemas (la Biología Molecular; la Biología Celular; la Fisiología, la Ecología, Bioinformática, etc.) con la Teoría de Sistemas Dinámicos (el Análisis Matemático, la Investigación Operativa, las Ingenierías, la Ciencias de la Computación, etc.)

La Biología de Sistemas suministra su propia versión del método experimental para la comprensión de los sistemas a través de sus componentes, las interacciones entre éstos y de los mismos con su entorno. Se trata de la iteración de un ciclo básico: observación seguida de modelización matemática; simulación, teoría y vuelta a la observación. En esta estrategia de investigación, en la metodología que emana de sus postulados, el modelo tiene un papel central. Una vez elegido el objeto de investigación y antes de plantear y llevar a cabo cualquier experimento, el genuino biólogo de sistemas debe reflexionar sobre el modelo que va a construir. A partir de la información disponible y de hipótesis bien fundamentadas construiría una primera versión del modelo en el que se presenta la selección inicial de las variables consideradas clave, los procesos y las interacciones relevantes. De esta propuesta, generalmente acompañada de su complemento en forma de modelo mecanístico, se derivaría la primera formulación matemática del modelo. Llegar a este punto habrá supuesto un ejercicio de integración de información e hipótesis, y por tanto haber alcanzado ya un grado de conocimiento sobre el problema que no se tenía antes. Como resultado de estas dos fases se hace casi directamente evidente la información que se necesita para refinar el modelo y por tanto los diseños experimentales necesarios: qué experimentos realizar, las condiciones de los mismos, la temporalización, los procesos a valorar, etc. El proceso de construcción del modelo y el modelo en sí mismo marcan pues el camino hacia una mayor comprensión del sistema y señala qué diseños experimentales son relevantes. En este proceso los experimentos son subsidiarios del modelo y se justifican sólo en función de su utilidad para construir o verificar el modelo y las hipótesis en las que se basa.

En Biología de Sistemas las habilidades matemáticas son esenciales aunque no las únicas necesarias. El análisis de los datos, tanto directamente a partir de los resultados experimentales como el que se puede realizar con la información contenida en las bases de datos y la literatura científica juega un papel crucial. La construcción de cualquier modelo requiere información sobre los elementos que participan y sus propiedades. Esta información puede obtenerse en las bases de datos, utilizando métodos y herramientas de la Bioinformática, realizando experimentos *ad hoc* o, más frecuentemente, por una combinación de ambos. Técnicas matemáticas y minería de datos se complementan.

El desarrollo de la Biología de Sistemas debe correr paralelo al desarrollo de metodologías teóricas dirigidas a la identificación de sistemas, de conceptos teóricos para el diseño de experimentos, de métodos para testar hipótesis, de marcos teóricos que permitan el acoplamiento de procesos que tienen lugar en diferentes escalas temporales y de algoritmos eficaces para resolver problemas computacionales complejos.

Conclusión

Aunque todavía hoy la Biología de Sistemas se presenta como una nueva disciplina en el ámbito de las Ciencias Biológicas, realmente sus planteamientos y propuestas tienen importantes antecedentes. De hecho la aproximación sistémica es un tema recurrente en Biología. Norbert Wiener y su propuesta de la cibernética (1948) fue uno de sus precursores, como lo fue también Ludwig von Bertalanffy y su Teoría General de los Sistemas (1968). La diferencia entre estas propuestas y la Biología de Sistemas actual no es tanto de naturaleza cualitativa o de planteamientos, sino más bien cuantitativa, en términos de cantidad: de información y de recursos de computación, análisis y comunicación. Las tecnologías disponibles hoy día permiten no sólo acceder a enormes cantidades de información sobre la composición, estructura y dinámica de los sistemas en sus niveles molecular y genético sino que ponen a nuestro alcance inmensos recursos en términos de potencia de cálculo y métodos de análisis.

Los retos que limitan pues el desarrollo de la aproximación sistémica, no son técnicos sino intelectuales. Sólo en la medida de que la forma de pensar sistémica se generalice se garantizara su desarrollo y podremos explotar todo su enorme potencial de conocimiento y aplicaciones.

