

# 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](mailto: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

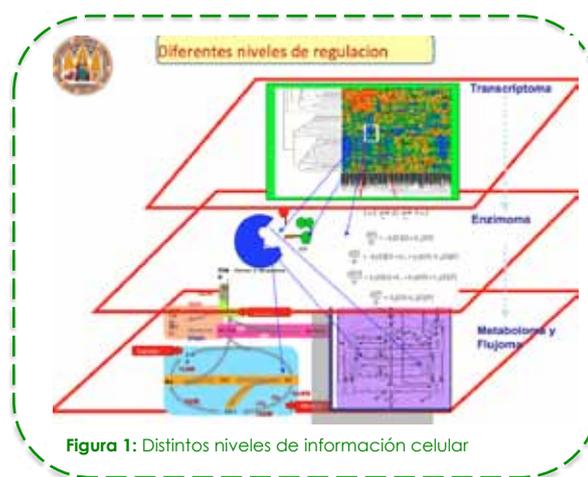


Figura 1: Distintos niveles de información celular

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

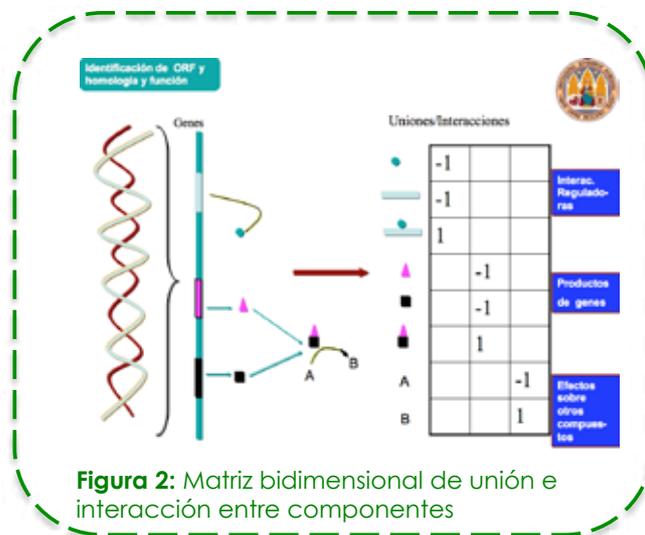


Figura 2: Matriz bidimensional de unión e interacción entre componentes

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.

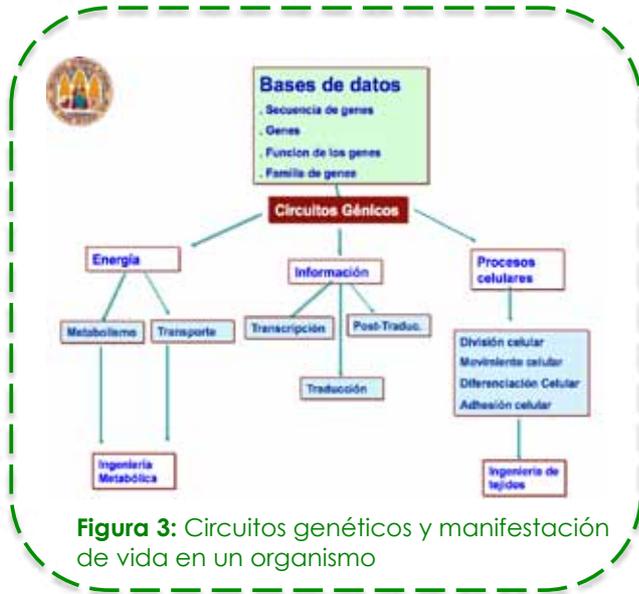


Figura 3: Circuitos génicos y manifestación de vida en un organismo

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 tiene 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.

62

### 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 biochemyst and molecular biologists*. Cambridge University Press. ISBN 0 521 78087 X.



## ¿El aniversario de la Biología de Sistemas?

Rui Alves, Baldiri Salvado, Ester Vilaprinyo & Albert Sorribas  
Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat de Lleida  
& IRBLleida [ralves@cmb.udl.cat](mailto:ralves@cmb.udl.cat)

Este número de la revista *Encuentros en la Biología* nos honró con su invitación a escribir un artículo de divulgación para celebrar el décimo aniversario de la Biología de Sistemas. Sin embargo, como malos invitados, nos toca discordar de nuestro huésped. Aunque cada año la Biología de Sistemas cumple un año más, esta rama de la Biología no está entrando en la preadolescencia, sino que se encuentra en plena madurez y cumple ya varias décadas de vida. ¿Por qué lo decimos? Para aclararlo hace falta primero que nos entendamos sobre qué es la Biología de Sistemas.

### ¿Qué es la Biología de Sistemas?

La respuesta a esta pregunta no es consensual. Sin embargo, todos sus practicantes concuerdan seguramente en que es una forma de estudiar sistemas biológicos en la cual se pretende entender cómo funciona el sistema como un todo (célula), a partir de un análisis integrado del comportamiento de los componentes (moléculas).

### ¿La Biología Molecular clásica no tiene el mismo objetivo?

Sin duda éste es el objetivo de la Biología Molecular clásica. Sin embargo, el camino hacia ese objetivo fue tradicionalmente muy diferente de lo que propone la Biología de Sistemas. El éxito de la Biología Molecular se ha debido en gran parte a la aparición de una corriente científica **REDUCCIONISTA** que defendió que para entender cómo funcionan los seres vivos y sus células sería necesario y suficiente catalogar sus componentes moleculares individuales y medir el comportamiento de estos componentes en un tubo de ensayo. Esta aproximación reduccionista llevó a descubrimientos tan importantes como la penicilina, la teoría cromosómica de la herencia o el código genético.

### Si es así, ¿por qué necesitamos el concepto de análisis y medición integrada propuesto por la Biología de Sistemas?

Con el tiempo y a pesar de todos sus éxitos, se verificó que la aproximación reduccionista no permitiría entender todos los misterios de la Biología a nivel molecular por un motivo: el comportamiento de las

diferentes moléculas biológicas medido en el tubo de ensayo difiere del que se observa en la célula. Esto pasa porque pueden existir otros componentes celulares no identificados que interactúan con las moléculas conocidas y/o porque las condiciones del medio celular son diferentes de las de un tubo de ensayo y porque las interacciones entre las diferentes moléculas biológicas son muchas veces no lineales. Esta no-linealidad hace que cuando se juntan dos o más tipos de moléculas, su comportamiento sea diferente del que tienen cada una de ellas aisladas y que, además, este cambio de comportamiento sea difícil de predecir.

Esta noción fue claramente presentada por Ludwig von Bertalanffy en su *Teoría General de Sistemas*, inicialmente esbozada en 1937 y desarrollada en los 50 y 60. Sin embargo, el desarrollo tecnológico no permitía efectuar los experimentos adecuados para aplicar el concepto en la práctica. La única técnica que estaba disponible para conseguir este grado de integración era la creación y análisis de modelos matemáticos que, utilizando la información determinada individualmente para cada tipo de molécula, integrase esa información de forma no-lineal permitiendo predecir cómo funcionaba el sistema reconstruido. Por eso, durante muchas décadas, la Biología de Sistemas fue sinónimo de Biología Matemática. Sin embargo, sólo unos pocos biólogos y/o matemáticos tenían los conocimientos suficientes para poder aplicar estas herramientas. Por este motivo, la Biología de Sistemas en su faceta más matemática no era ni muy conocida ni muy utilizada dentro de la Biología Molecular. Solo en la década de 1960 empiezan a aparecer, en universidades anglosajonas, los primeros departamentos que incorporan Biología de Sistemas en su nombre.

### ¿Y por qué cambió este panorama?

Porque al final, para poder entender el comportamiento de una célula a nivel molecular, se requiere conocer todos los componentes que la célula utiliza para ejecutar ese comportamiento. Es necesario identificar todos los componentes de las células para poder realmente reconstruir el sistema como un todo. Esta situación llevó a la necesidad de desarrollar métodos que permitieran esta identificación, además de la medición simultánea del comportamiento de cada componente en su medio normal. De aquí vino la motivación para los primeros proyectos de secuenciar genomas completos, y entre ellos el genoma humano en particular. Entrada la década de los 90 se demostró que el desarrollo técnico ya era suficiente para empezar a secuenciar todo el genoma humano aplicando las técnicas utilizadas en la secuenciación de genomas de organismos más sencillos. El año 2002, finalmente, se publicó la primera versión de la secuencia del genoma humano. Por esto, lo que en realidad se cumple es el décimo aniversario de la secuenciación del genoma humano.

### Si es así, ¿por qué asociar esta fecha con el aniversario de la Biología de Sistemas?

La secuenciación del genoma humano y, anteriormente, de otros genomas más pequeños llevó al desarrollo de nuevas técnicas que permiten la medición efectiva y simultánea de las cantidades y actividad de una fracción muy grande de las diferentes moléculas que constituyen las células. Se desarrollaron métodos que permiten medir simultáneamente como cambia la expresión genética de todos los genes de un organismo. En seguida se desarrollaron métodos que permiten medir simultáneamente como cambia la cantidad y/o actividad de una fracción importante de las proteínas codificadas en el genoma de un organismo. Además, también se desarrollaron métodos que permiten medir simultáneamente los cambios en las cantidades de pequeños metabolitos celulares. Todas estas técnicas han proporcionado globalmente a la comunidad de la Biología Molecular, por primera vez, la sensación de que todos podrían estudiar su organismo de interés de un modo sistémico, global e integrado. Así el nombre de Biología de Sistemas es realmente adecuado para describir todos los estudios efectuados con estas metodologías y fue adoptado, ahora sí, por la comunidad de la Biología Molecular en general. Eso hizo que la gente que no conocía los trabajos anteriores creyera que el origen de la Biología de Sistemas coincide con la secuenciación del genoma humano y que simbólicamente asociaran los dos aniversarios.

### O sea, ¿la Biología de Sistemas hoy se reduce a medir abundancias, flujos y actividades de todas las especies moleculares que componen las células?

La verdad es que no. Hoy en día una gran parte de la investigación en Biología de Sistemas está dedicada a caracterizar el comportamiento dinámico de los componentes moleculares de la célula de un modo simultáneo y a utilizar esta información para crear modelos que permitan predecir que pasará en el sistema en condiciones diferentes de las utilizadas en las mediciones. Sin embargo, la Biología de Sistemas no se reduce a esto.

### ¿Qué más hay?

Si para cada sistema y/u organismo que nos interesara tuviéramos que medir todas las interacciones entre todos sus componentes moleculares, no acabaríamos nunca. Sin embargo la ciencia tiene como objetivo encontrar leyes generales que permitan describir el universo de la forma más sencilla y general posible. Así, la Biología de Sistemas también tiene la aspiración de encontrar principios organizativos o de diseño biológico que sean válidos y aplicables a una gran cantidad de organismos y de circuitos moleculares y que permitan explicar cómo y por qué estos organismos o circuitos han evolucionado para funcionar de la manera que funcionan.

### ¿Circuitos? ¿Pero el "Sistema" no es la célula o el organismo?

Los organismos han evolucionado de una forma que, en muchos casos es modular. Como consecuencia de esto, parecen existir módulos o conjuntos de proteínas o genes que en conjunto se especializaron en efectuar una determinada función o respuesta biológica. Si estamos interesados en estudiar la respuesta del organismo a determinados estímulos y esta respuesta es mediada por un grupo de proteínas, entonces podemos estudiar sólo el circuito biológico formado por estas proteínas y sus interacciones.

### ¿Y qué es un principio organizativo o de diseño?

Puede ser muchas cosas, pero la definición más genérica es la siguiente. Un principio organizativo o de diseño biológico es una característica de un sistema o circuito biológico que hace que el sistema efectúe una determinada función de un modo más eficaz que si no tuviera esa característica. Por ejemplo, las vías que sintetizan aminoácidos en las células tienen una regulación inhibitoria de la primera reacción de la vía por el aminoácido producido. Se ha demostrado que esta regulación permite que la célula ajuste de un modo más eficaz y rápido la velocidad de producción de aminoácido a las necesidades que tiene la célula. La ausencia de esta regulación crea circuitos que funcionalmente no son tan eficientes y por eso crea células que no pueden competir de igual a igual con los organismos que presentan esta regulación.

### ¿Se conocen muchos principios de diseño?

Sí, bastantes y a diferentes niveles. A diario se identifican nuevos principios organizativos y de diseño biológico en ámbitos que van desde la regulación de la expresión genética a la manera cómo funcionan algunos circuitos metabólicos o de transducción de señal. En las lecturas recomendadas se encuentra una revisión sobre el tema.

### ¿Y ya está? ¿Hay algo más que deba saber sobre estos principios organizativos?

Sí. Además de permitir entender por qué funcionan los organismos y cómo funcionan, estos principios nos permiten establecer una biblioteca de diseños que pueden ser útiles en la construcción de circuitos biológicos artificiales, lo que se llama hoy Biología Sintética. Éste se considera un nuevo campo de investigación y es uno de los más excitantes y revolucionarios de la Biología hoy en día. Sin embargo, los ingenieros genéticos os podrán contar por qué ellos no creen que sea un nuevo campo, del mismo modo que esperamos haberos convencido de lo mismo respecto a la Biología de Sistemas...

#### Lecturas recomendadas para saber más:

- Salvado B, Karathia H, Chimenos AU, Vilaprinyo E, Omholt S, Sorribas A, Alves R. Methods for and results from the study of design principles in molecular systems. *Math Biosci.* 231:3-18, 2011.
- Savageau MS. *Biochemical Systems Analysis: A Study of Function and Design in Molecular Biology.* CreateSpace, 2010.
- Alon U. *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits.* Chapman and Hall/CRC, 2006.