

LA BIOLOGIA DE SISTEMES: LA BIOLOGIA DEL SEGLE XXI?

EVA YUS, MARIA LLUCH-SENAR I LUIS SERRANO

Centre de Regulació Genòmica

Adreça per a la correspondència: Luis Serrano Pubul. Parc de Recerca Biomèdica,
Centre de Regulació Genòmica. C. del Dr Aiguader, 88. 08003 Barcelona.
Tel.: 933 160 100. Adreça electrònica: Luis.serrano@crg.eu.

RESUM

Al final del segle xx un nou món va emergir dins la ciència, la *biologia de sistemes*. Aquest terme, que molts consideren una paraula de moda, està ben establert en la comunitat científica. Fins i tot disposem de diversos instituts o departaments a Europa i els Estats Units amb aquest nom. La definició de *biologia de sistemes* ha esdevingut un dels grans dilemes per als científics. L'ampli ventall de definicions va des de col·leccions de dades fisiològiques amb llistes de parts moleculars quantificades (p. ex., gens, nivells d'expressió, localitzacions), fins a la modelització matemàtica abstracta de processos biològics. L'escala en què se centra la biologia del sistemes és també un afer discutit; una proteïna minúscula pot ser un sistema biològic tan complex (encara no sabem com es plega) com un ecosistema sencer amb milers d'espècies. El terme *biologia de sistemes* probablement augmentarà les seves accepcions fins a arribar a un primer pla i les oportunitats de finançament haurien de ser agafades seriosament per les comunitats científiques. En principi la biologia de sistemes ofereix l'oportunitat d'entendre processos biològics i obre la possibilitat de modificar-los i fer enginyeria d'una manera racional (biologia sintètica). La biologia de sistemes és aquí per quedar-se i obrir camí a teràpies noves, a la medicina individualitzada i, en combinació amb la biologia sintètica, a l'enginyeria racional dels sistemes vius.

Paraules clau: biologia de sistemes, modelització, simulacions, integració, predicció.

SYSTEMS BIOLOGY: THE BIOLOGY OF THE XXI CENTURY?

SUMMARY

At the end of the 20th century a new world emerged in science, systems biology. This term that many consider a buzzword is now well established in the scientific community and we even have several institutes or departments in Europe and the United States bearing this name. However, scientists remain in a quandary about defining Systems Biology. Definitions range from collections of physiological data with quantified molecular parts lists (e.g. genes, expression levels, localizations) to abstract mathematical modelling of biological processes. The scale at which Systems Biology focuses is also a matter of contention: a tiny protein can be a complicated biological system (we still do not know how it folds) as is obviously an entire ecosystem with thousands of species. The term «Systems Biology» will probably broaden its meaning even further as it is now under the limelight and funding opportunities have to be taken seriously by very diverse scientific communities. In principle Systems Biology offers an opportunity to understand biological processes in a way in which we could modify and engineer them in a rational manner (Synthetic Biology). Systems Biology is here to stay and will open the way to new therapies, individualized medicine and, in combination with synthetic biology, to the rational engineering of living systems.

Key words: systems biology, modeling, simulation, integration, prediction.

INTRODUCCIÓ

Un sistema biològic és un conjunt d'elements que depenen mútuament entre si i que junts componen un tot. En un sistema biològic les propietats dels components són diferents quan estan aïllats i quan estan en el sistema biològic (propietats emergents) i no es poden explicar com la suma de les parts. Les propietats emergents són una propietat del sistema biològic i no dels components aïllats. Un exemple clàssic d'un sistema biològic és un grup de peixos que es mouen en conjunt. Un peix aïllat té un moviment completament diferent del mateix peix quan es troba en el grup en què tots semblen moure's a l'uníson i de la mateixa manera. Aquest exemple és interessant no solament perquè és fàcil d'entendre sinó perquè ens indica que els mètodes propis de la biologia de sistemes són

vells coneguts de camps com ara l'ecologia i la biologia de poblacions. Només recentment la biologia de sistemes s'ha introduït en la biologia molecular, però el seu èxit ha estat tan gran que pràcticament qualsevol gran institut té avui almenys algun grup que treballa en aquesta àrea i s'han creat nombrosos instituts amb aquest nom. Clarament la biologia de sistemes a escala de la cèl·lula i de l'organisme és una disciplina en biologia. El segle XXI és el segle de la biologia de sistemes entesa com l'anàlisi quantitativa de sistemes biològics fins al punt que es poden modelitzar matemàticament i es poden fer prediccions de com es comportaran davant diferents pertorbacions. Abans d'endinsar-nos en la biologia de sistemes cal dir que un ésser viu, com un ésser humà, és un sistema biològic compost de sistemes (els òrgans, per exemple) al seu torn compostos de sistemes (els tei-

xits i les cèl·lules), que al seu torn tenen altres sistemes (el citosquelet, els orgànuls) que al seu torn estan compostos per altres sistemes com macromolècules, proteïnes i metabòlits. És important esmentar això perquè els sistemes biològics són sistemes dins de sistemes i és molt important tenir en compte l'escala a la qual s'analitzen.

LA BIOLOGIA CLÀSSICA I LA BIOLOGIA DE SISTEMES

La ciència moderna està basada en el principi del reduccionisme formulat per Descartes, segons el qual un sistema complex pot ser analitzat reduint-lo als seus components. Aquests s'analitzen aïlladament i a partir de l'estudi dels components aïllats es reconstrueix el sistema de nou. El reduccionisme ha guiat la biologia al llarg del segle xx. La base conceptual implicava que per entendre un organisme o cèl·lula calia esmicolar-la en els seus components moleculars, estudiar les seves propietats i finalment reconstruir el conjunt. Aquest tipus d'aproximació ha tingut un enorme èxit i li devem el desxiframent del codi genètic, el descobriment de l'estructura de les proteïnes i una gran part de les medicines que avui prenem.

No obstant això, malgrat l'indubtable èxit de l'aproximació reduccionista, al llarg del segle xx va haver-hi investigadors que pensaven que aquesta no era la via més correcta per entendre un sistema biològic (p. ex., Smuts, 1926; Woodger, 1929; Bertalanfy, 1976, Thompson D'Arcy, 1917). Les raons esgrimides per aquests i per altres investigadors estaven basades en estudis de desenvolupament en els quals era obvi que hi havia una sèrie de processos orquestrats que era difícil explicar per components individuals i semblaven emergir del tot.

Ambdós conceptes, reduccionisme i holisme, no són irreconciliables. És obvi que per entendre com funciona una cèl·lula n'hem de conèixer els components i les propietats, però també és clar que cal entendre com funcionen junts i les propietats que emergeixen de les seves interaccions.

L'era de l'«òmica»

Fa aproximadament deu anys, coincidint amb la seqüenciació del genoma humà i el desenvolupament de les diferents «òmiques» (transcriptòmica, metabolòmica, proteòmica, etc.) el terme *biologia de sistemes* va irrompre amb força en la biologia moderna (vegeu la figura 1). L'augment vertiginós dels genomes seqüenciats va obligar la genòmica a dividir-se en genòmica funcional i genòmica estructural. Al començament del projecte de seqüenciació del genoma humà es creia la gran panacea: una vegada tinguéssim la seqüència completa es podrien conèixer tots els gens i a través d'aquests, com si fos una pedra de Rosetta, desxifrar com funciona una cèl·lula i un organisme. Aquesta visió simplista va començar a esfondrar-se en descobrir-se que el coneixement de la seqüència dels gens no era suficient per desvetllar-ne la funció. Cal tenir en compte que el DNA codificant de proteïnes és aproximadament un 2 % del total (Awise, 2001), encara que estudis recents han revelat que la resta del DNA no és DNA «escombraries», com es considerava (la funció del qual seria esmortir les mutacions). Aquest DNA és el responsable de l'autèntic full de ruta que dirigeix la construcció d'un organisme. Així, per exemple, compartim més del 99 % de la seqüència amb el primat més proper i, no obstant això, malgrat que les nostres proteïnes són pràcticament idèntiques, com les que donen lloc a les neurones, el

pla mestre durant el desenvolupament de l'*Homo sapiens*, crea estructures més complexes.

Una altra fita ha estat la revelació que aquest DNA poc conegut obre pas a un nou univers, el dels RNA no codificants (Amaral *et al.*, 2008; Kapranov, 2007). L'anàlisi d'aquest nou ventall de molècules ha desvetllat que la major part del genoma es transcriu i que hi ha una enorme quantitat de RNA codificants de diferents grandàries que exerceixen multitud de funcions (Mattick, 2005). Addicionalment, en la majoria dels gens eucariotes es va posar de manifest la presència de formes de processament alternatives (*alternative splicing*) (Black, 2003) que originaven isoformes de les proteïnes codificades en un únic locus, fet que incrementava així la varietat genètica. Com es generen aquestes variants en un determinat teixit i les funcions que exerceixen són un gran misteri i una àrea d'intens estudi.

Més recentment es va posar en evidència que la seqüència primària del DNA es mostrava insuficient per explicar la funció

dels gens, i una genètica no codificada per les quatre bases, sinó per les seves modificacions, però igualment heretable (l'epigenètica) passava a ocupar l'atenció dels científics. Aquestes modificacions covalents generaven un codi que es traduïa en una maquinària de remodelació de les histones i al seu torn en canvis en l'accessibilitat de la cromatina. Les conseqüències d'aquests processos es posen de manifest no solament en processos naturals com la diferenciació sinó en alteracions com el càncer.

Tots aquests avenços conceptuals van ser estimulats per desenvolupaments tecnològics com els microxips de DNA (*microarrays* i *tiling arrays*) (Maskos i Southern, 1992) i més recentment per les noves tècniques d'ultraseqüenciació (Agarwal *et al.*, 2010), que permeten determinar i quantificar tots els transcrits d'una cèl·lula (RNA-seq), els llocs d'unió de proteïnes al DNA (Xie *et al.*, 2011), etc. En paral·lel a aquests avenços, l'espectroscòpia de masses es va veure beneficiada per una revolucionària tècnica que permet identificar quantitats minúscules de proteïnes en un extracte

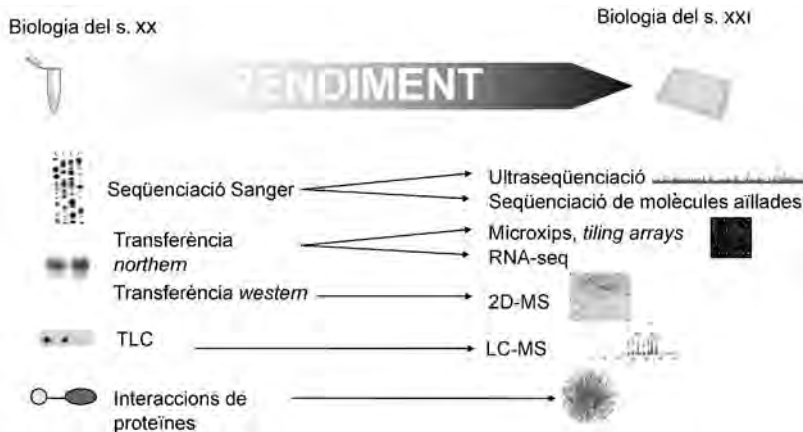


FIGURA 1. Esquema comparant l'aproximació a un problema de la biologia clàssica i de la biologia de sistemes. TLC: cromatografia de capa fina; LC-MS: cromatografia líquida - espectrometria de masses; 2D-MS: gels de dues dimensions i espectrometria de masses; RNA-seq: seqüenciació de RNA.

cel·lular, així com identificar modificacions posttraduccionalment i més recentment quantificar de manera absoluta les proteïnes d'una cèl·lula (Boyer *et al.*, 2011).

La microscòpia òptica també ha fet avenços espectaculars que permeten estudiar la dinàmica de diverses proteïnes i la formació de complexos en la cèl·lula en temps real i les constants cinètiques (Yan *et al.*, 2011). Més recentment hem estat testimonis d'avenços en microscòpia electrònica que permeten determinar l'estructura d'una cèl·lula a 50 Å de resolució (Hoenger i Bouchet-Marquis, 2011), cosa que permet identificar grans complexos proteics; i els nous desenvolupaments en tomografia amb raigs X de baixa intensitat prometen desvetllar l'estructura d'una cèl·lula a 50 Å de resolució sense necessitat de tallar-la com amb la tomografia en microscòpia electrònica (McDermott *et al.*, 2009).

Tot aquest ventall de dades indicava que els éssers vius, i especialment les cèl·lules, són sistemes complexos que no poden entendre's sense una aproximació global. Els sistemes complexos sempre han estat de l'interès dels físics i matemàtics i aviat va estar clar que els mètodes desenvolupats per aquests podrien aplicar-se als sistemes biològics. Tot això va forjar la idea que seria possible eventualment desenvolupar un model de processos cel·lulars i, com a objectiu últim, d'una cèl·lula completa, un òrgan o un ésser viu. Quan els científics van ser conscients que això era tècnicament i conceptualment possible (amb models matemàtics per ordinador) havia nascut la biologia de sistemes.

Cal puntualitzar que la biologia de sistemes, a causa dels seus abordatges polièdrics i de les múltiples escales a les quals es pot aplicar, no és tant una disciplina com un abordatge o mètode científic. Així, trobarem grups de biologia de sistemes de teòrics o experimentalistes, de biologia del

desenvolupament o dinàmica molecular. En efecte, avui dia s'està tendint a aquest canvi de paradigma en tots els àmbits clàssics, de manera que cada laboratori, independentment dels seus recursos o el camp que domini, pot fer l'exercici de retrotraure's al seu objecte d'estudi i tractar d'entendre el sistema en el seu conjunt.

PROPIETATS DELS SISTEMES BIOLÒGICS

Les xarxes biològiques i les seves propietats

Una altra propietat de qualsevol sistema complex, com és un sistema biològic, és la presència de xarxes d'interacció. Les xarxes biològiques tal com les entenem o veiem publicades són una abstracció d'un sistema biològic en què els components són nodes i les seves interaccions vectors o línies que els connecten i que capturen una gran part de les propietats del sistema. Aquesta descripció és una simplificació que es pot aproximar més a la realitat posant vectors de diferent grossor, dependent de l'afinitat d'un component per un altre, afegint diferents símbols al vector que indiquin activació, repressió, degradació, etc., i símbols lògics com AND (I) o OR (O) quan un node està connectat a diversos altres nodes. Encara sense tenir paràmetres per a totes les connexions i els components és possible extreure informació que ens doni una idea de com s'estructura o funciona la xarxa (Thieffry *et al.*, 1998; Davidson *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2002). En tenir una xarxa podem aplicar conceptes desenvolupats en la teoria de grafs, física o sociologia (Strogatz, 2001). També podem comparar la xarxa amb un circuit electrònic i utilitzar eines d'enginyeria per estudiar-la. Aquestes anàlisis indiquen que les xarxes biològi-

ques comparteixen tres dels principis més importants en enginyeria: robustesa, modularitat i l'ús recurrent de petits circuits (Alon, 2003). Això és a pesar que els sistemes biològics no han evolucionat per disseny i són més bé el resultat de posar pedaços i reutilitzar parts al llarg de l'evolució que d'un principi d'enginyeria.

Un mòdul en biologia és una part de la xarxa en què els components estan molt interconnectats i participen en la mateixa funció, i té nodes que reben senyals de la resta de la xarxa (entrada) i nodes que s'encarreguen de transmetre el senyal processat a altres parts de la xarxa (sortida). Un exemple de mòdul pot ser un complex proteic com l'RNA-polimerasa bacteriana, la funció de la qual és produir RNA a partir de DNA, però pot produir diferents tipus de RNA (sortida) depenent de quin factor o subunitat γ s'uneixi al bacteri (entrada). Un altre exemple pot ser la xarxa implicada en apoptosi en una cèl·lula que pot ser activada per diferents senyals (entrades), la sortida dels quals és la degradació del DNA i la mort cel·lular.

La robustesa als canvis és una característica essencial dels éssers vius. Per exemple, moltes espècies poden tolerar canvis de temperatura entorn de la dotzena de graus i poden suportar aquests canvis gràcies a un sofisticat sistema d'homeòstasi al xoc tèrmic. Igualment un sistema biològic no pot dependre de tenir cent còpies d'una proteïna en comptes de cent cinquanta a causa de l'inherent soroll (estocasticitat) del procés de transcripció. Aquesta necessitat de tolerar variacions en els components d'una xarxa imposa restriccions en com els elements d'una xarxa es connecten per assegurar-nos que la resposta de la xarxa sigui relativament insensible a les fluctuacions dels seus components (vegeu l'apartat «Control en els sistemes biològics»).

Igual que un circuit electrònic inclou múltiples còpies d'elements com amplificadors, filtres de soroll, emmagatzematge, interruptors, etc., les xarxes biològiques utilitzen petits circuits amb la mateixa connectivitat en múltiples sistemes biològics. Per exemple, en la xarxa de transcripció d'*Escherichia coli* trobem circuits que filtren el soroll (Ronen *et al.*, 2002), generen patrons temporals d'expressió (Shen-Orr *et al.*, 2002), etc. Circuits amb una topologia similar es troben en organismes eucariotes com el llevat (Milo *et al.*, 2002; Lemerle *et al.*, 2005).

Control en els sistemes biològics

Els sistemes biològics utilitzen freqüentment, per controlar els seus processos i disminuir o amplificar el soroll, mecanismes de retroalimentació (*feedback*). L'anàlisi de diferents xarxes de gens i proteïnes en bacteris i eucariotes ha revelat una sèrie de circuits de retroalimentació que es repeteixen en diferents processos biològics (vegeu la figura 2). El primer és la retroalimentació negativa (*negative feedback*), en virtut de la qual el producte final d'un procés inhibeix una reacció al començament. La retroalimentació negativa té la propietat de disminuir el soroll del procés (Becskei i Serrano, 2000) i és molt freqüent en les xarxes d'expressió gènica de bacteris. Un altre circuit de control comú és la retroalimentació positiva (*positive feedback*). En aquest cas el producte final del procés activa una reacció al començament. La retroalimentació positiva pot produir respostes binàries (de tot o res) (Becskei *et al.*, 2001). Un tercer tipus de circuit és el de doble retroalimentació negativa, en què dos components del circuit s'inhibeixen mútuament. Els canvis en la concentració o activació d'un dels components produeixen un canvi irreversible.

ble, de manera que només un dels dos components s'expressa o activa (Gardner *et al.*, 2000). Una variant d'aquest tipus de circuit, que és molt estable, combina la retroalimentació positiva amb la inhibició. Un exemple d'aquest circuit es troba en cèl·lules mare, en què Sonic hedgehog (Shh) activa un factor de transcripció, Gli1, que s'autoactiva a si mateix i activa la producció de Patched, que inhibeix Shh. Aquest circuit produeix biestabilitat. Una vegada que se supera un cert límit en la concentració de Gli1 el canvi és irreversible i entra en un nou estat en què Gli1 activa una sè-

rie de gens i diferencia la cèl·lula mare (Lai *et al.*, 2004). Finalment un altre circuit molt comú en les reaccions biològiques és el denominat *circuit d'alimentació* (*feedforward loop*). Aquest circuit es caracteritza perquè l'activació del producte final necessita el component inicial del circuit i un altre component que és produït pel component inicial. Aquest mecanisme de control assegura que no es produirà activació o producció del producte final si el producte inicial no està present durant un temps determinat i preveu activació espontània per soroll biològic (Mangan i Alon, 2003).

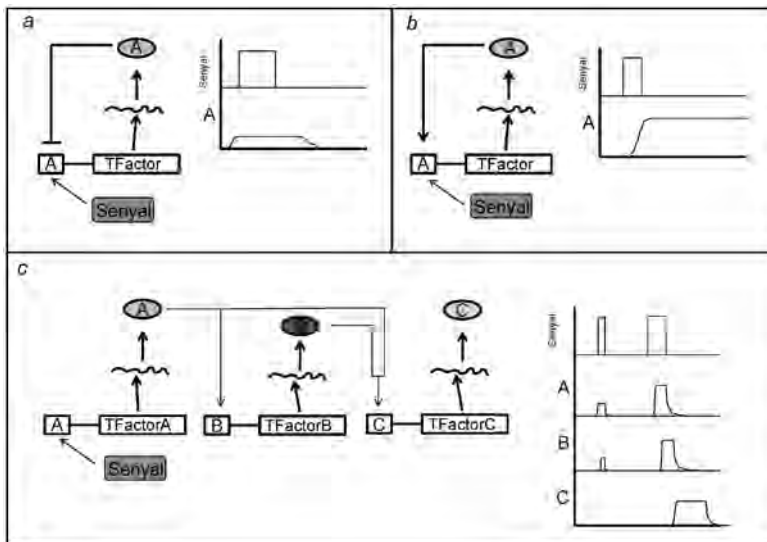


FIGURA 2. Esquema que mostra tipus de circuits biològics freqüents i les seves propietats. *a)* Circuit de retroalimentació negatiu. L'activació del gen A n'inhibeix la producció. Mentre hi hagi una activació externa es manté la producció a un nivell moderat i el soroll de transcripció és petit (Becskei i Serrano, 2000). *b)* Circuit de retroalimentació positiu. Una vegada que s'activa externament la producció de A, els seus nivells es mantenen a un nivell alt encara que desaparegui el senyal activador. Aquest circuit sol produir dues poblacions de cèl·lules a nivells baixos d'activació. Unes amb concentració elevada i una altra que no en produeix (Becskei *et al.*, 2001). *c)* Circuit d'alimentació (*feedforward loop*). Aquest és un tipus de circuit molt abundant en moltes xarxes de gens i proteïnes. En aquest cas la proteïna A activa la proteïna B i juntes són necessàries per produir C. En cas que la producció de A sigui curta en el temps, no dona temps a produir suficients nivells de B i no es produeix C. Perquè es produeixi C es necessita una producció sostinguda de A. Aquest circuit filtra el soroll i prevé l'activació espontània de C per fluctuacions estocàstiques de A (Mangan i Alon, 2003).

Exemples clàssics en què es combinen diversos d'aquests circuits de control són la resposta a xoc tèrmic en *E. coli* (Siegenthaler i Christen, 2005) o la quimiotaxi en bacteris, en què s'utilitzen circuits de retroalimentació per aconseguir una precisió exquisida en la resposta a canvis de concentració (Wadhams i Armitage, 2004).

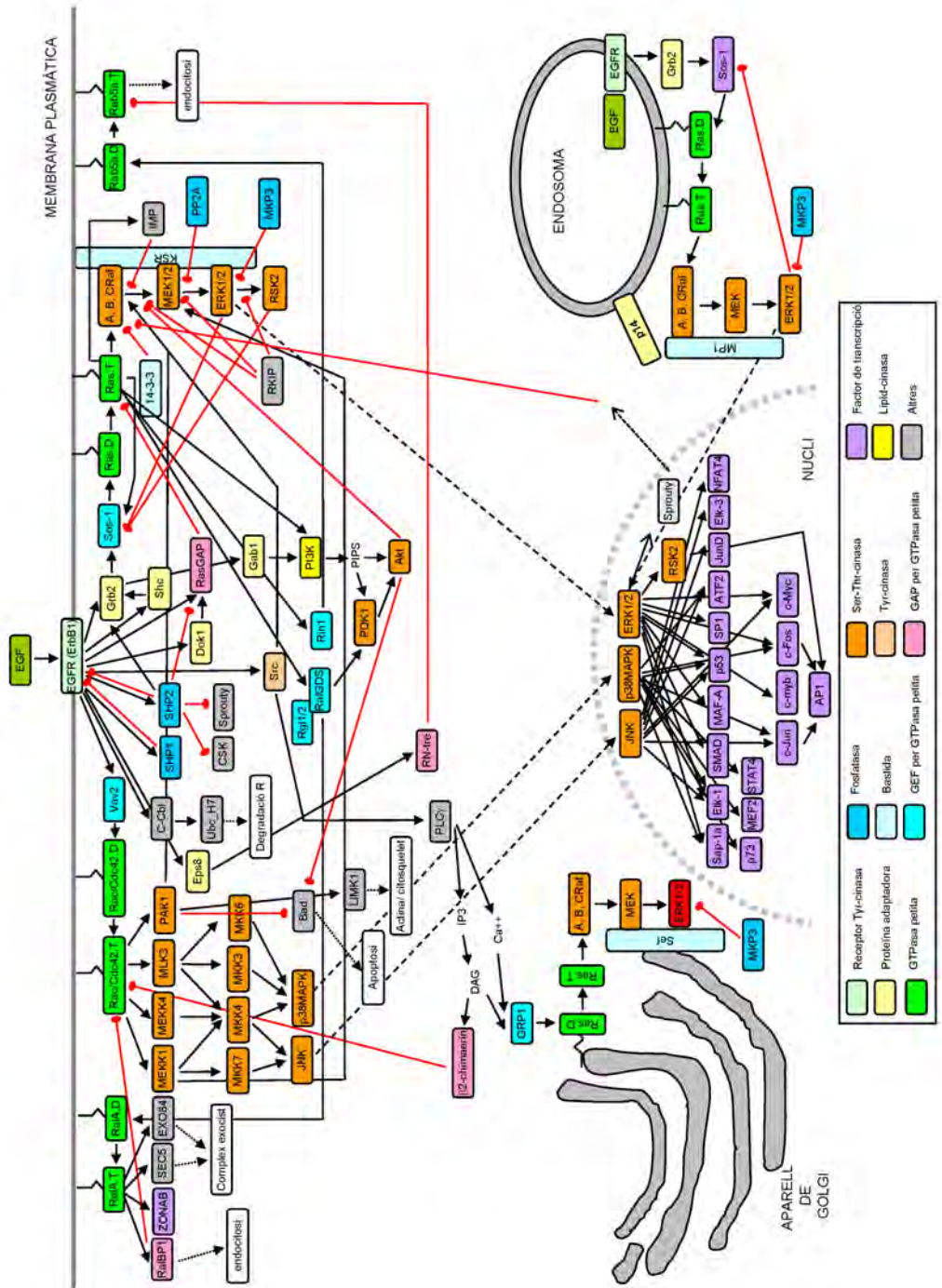
MODELITZANT SISTEMES BIOLÒGICS

Les propietats emergents i la jerarquia dels sistemes biològics fan que en molts casos no puguem entendre'ls intuïtivament i fer prediccions de com es comportaran davant una pertorbació sense l'ajuda de models matemàtics i de simulació. Els models matemàtics es poden utilitzar bé per fer experiments *in silico* que prediguin el comportament d'un sistema davant pertorbacions externes, així com per comprovar hipòtesis, bé per representar d'una manera eficient el coneixement que tenim d'un sistema (vegeu les figures 3 i 4). Per exemple, el model del metabolisme d'*E. coli* no solament prediu el comportament del metabolisme d'aquest bacteri i la seva resposta a mutacions, sinó que és també una representació de tot el coneixement acumulat sobre el metabolisme d'aquest bacteri (Thiele *et al.*, 2009). Els models matemàtics d'un procés biològic o d'un sistema moltes vegades difereixen en l'escala i en l'objectiu del model. No és el mateix un model del metabolisme general de llevat que un de la glucòlisi en aquest mateix organisme. Ambdós models poden ser correctes però difereixen en l'escala (un és tot el metabolisme i l'altre només d'una part, la glucòlisi) així com en els seus objectius. El primer

intenta fer una aproximació global a baixa resolució del metabolisme del llevat, mentre que l'altre utilitza paràmetres cinètics i pretén més resolució de la glucòlisi, incloent-hi aspectes dinàmics. Abans de modelitzar un model celular s'ha de determinar l'estructura (topologia) i la dinàmica (comportament en funció del temps) del circuit que integra tot el conjunt de processos biològics que tenen lloc dins d'una cèl·lula. Finalment és vital decidir el nivell de resolució i l'escala a la qual es vol estudiar (Mogilner *et al.*, 2006). Per exemple, per entendre la inestabilitat dels microtúbuls un pot modelitzar els moviments i les interaccions de cada dímer de tubulina en unir-se o alliberar-se dels extrems dels microtúbuls en combinació amb la hidròlisi de GTP (VanBuren *et al.*, 2005). Però també un pot proposar regles estocàstiques descrivint com la longitud d'un microtúbul canvia amb el temps en funció de la concentració de tubulina i la hidròlisi de GTP (Gliksman *et al.*, 1993). El que és crític també és determinar quina pregunta volem respondre que s'hagi de beneficiar d'un model matemàtic.

És important considerar que depenent del procés que es vulgui estudiar, dels paràmetres de què es disposi, del coneixement del sistema i de les seves propietats, de la capacitat d'observació del sistema, així com el que es vulgui obtenir del model, s'utilitzaran diferents aproximacions matemàtiques (Di Ventura *et al.*, 2006). Així podem desenvolupar models estocàstics (en els quals el soroll biològic té un paper important), models determinístics (en els quals coneixent els components, els paràmetres i l'estat del sistema és possible predir l'evolució de manera exacta i reproducible), models espacials (en què la distri-

FIGURA 3 (pàgina dreta). Exemple de modelització de xarxes biològiques. En aquest panell es mostren les proteïnes implicades en la ruta de traducció de senyals del factor de creixement epidèrmic, EGF. Un model a aquest nivell s'utilitza per representar d'una manera eficient el coneixement que es té d'un sistema.



bució dels components no és uniforme i processos com la difusió o el transport actiu tenen un paper important) (Lemerle *et al.*, 2005), etc.

Potser un dels problemes fonamentals en la biologia de sistemes és encertar amb el tipus de model que es vol utilitzar i saber molt bé quina pregunta volem respondre.

Modelitzant processos cel·lulars

Una cèl·lula pot considerar-se un sistema compost de diversos mòduls coordinats per dur a terme processos biològics (metabolisme, senyalització, transcripció, cicle cel·lular, autofàgia, apoptosi, diferenciació, etc. (Hartwell *et al.*, 1999). El primer pas abans de fer un model cel·lular consisteix a establir quins són els components (proteïnes, missatgers químics, etc.) i quina relació tenen entre ells. Això és possible en molts casos a causa de la gran quantitat d'estudis que s'han dut a terme sobre components del procés així com estudis recents de proteòmica, genòmica, etc. Una vegada establerta la xarxa s'observa generalment la presència de components (nodes) amb multitud de connexions, que ignorem si són compatibles, és a dir, si poden tenir lloc al mateix temps o en la mateixa cèl·lula o localització subcel·lular, excepte si utilitzem informació estructural de complexos (Campagna *et al.*, 2008). Trobem també diverses famílies de proteïnes de les quals desconexim si exerceixen funcions redundants en diferents cèl·lules o si tenen funcions específiques. Igualment observem que hi ha proteïnes que tenen diverses funcions. A escala de xarxa observem la presència de retroalimentació negativa, positiva i circuits d'alimentació que impliquen no-linealitat en el comportament de la xarxa. Finalment, molts dels components de la xarxa poden canviar la seva expressió o

presentar diferents variants (*alternative splicing*) en diferents cèl·lules. Com a resultat de tot això no és possible predir com respondrà la xarxa a un determinat estímul o a una pertorbació. Cal la integració de tota la informació en un model matemàtic per poder entendre la xarxa.

En els últims anys s'han publicat nombrosos models matemàtics que han tingut èxit a respondre preguntes biològiques, així com permetre entendre diversos processos cel·lulars i proposar experiments per validar les noves hipòtesis (Mogilner *et al.*, 2006). Diversos grups han modelitzat processos cel·lulars com els ritmes circadianis (Bechtel i Abrahamsen, 2010), el cicle cel·lular en llevat (Palumbo *et al.*, 2010) o la mort cel·lular programada (Bialik *et al.*, 2010), l'«osmòstat» en llevat que s'activa en resposta al xoc osmòtic (Klipp *et al.*, 2005) o la transició de G1 a S en el cicle cel·lular de llevat, en què comparen la xarxa i les representacions d'un circuit d'un mòdul i en discuteixen la contribució en l'enteniment d'una funció cel·lular complexa (Palumbo *et al.*, 2010). Altres exemples es descriuen en l'excel·lent revisió de Moilner *et al.* (2006).

Modelitzant òrgans

Quan parlem de models matemàtics en biologia de sistemes immediatament pensem en models de metabolisme, de cicle cel·lular o de transcripció. No obstant això, els primers models matemàtics d'un sistema que van tenir un èxit incontestable van ser els d'Andrew Huxley simulant el potencial d'excitació de l'axó gegant de calamar (Hodgkin i Huxley, 1990). En aquest cas el sistema biològic era l'axó i la seva membrana i el model reproduïa fidelment el potencial d'acció, la impedància i la velocitat de conducció. Com a resultat d'aquest

èxit diversos grups han intentat modelitzar un sistema molt més complex, el cor. En el cas del cor el potencial d'acció és molt més llarg (centenars de mil·lisegons enfront d'un a dos mil·lisegons) i té un ritme de polarització/repolarització constant. A través de diversos models de complexitat creixent (Noble, 2004) es van incorporar els diferents canals de potassi i de calci fins a arribar al model de Hilgemann-Noble que reproduïa fidelment la majoria de les propietats del cor (Hilgemann i Noble, 1987). Aquests models no solament aconseguen simular el cor d'un individu sinó que permeten elucidar els canvis que es produeixen en determinades malalties genètiques, o malalties com la insuficiència cardíaca o la isquèmia. Els primers models s'han fet més sofisticats i han introduït detalls anatòmics com l'orientació de les fibres (Hooks *et al.*, 2002; Crampin *et al.*, 2004). En paral·lel s'estan desenvolupant models del miòcit (Tusscher *et al.*, 2004) per incorporar-los a un model global que inclogui diverses escales (la cèl·lula cardíaca, el cor i la caixa toràctica). Sens dubte els models matemàtics d'un sistema complex com el cor han estat un dels grans èxits de la biologia de sistemes i il·lustren perfectament el problema de les diferents escales de temps i espai, i quin nivell de detall cal triar per poder respondre preguntes concretes. Seguint l'èxit de la modelització del cor, s'han llançat diverses iniciatives per modelitzar altres òrgans com el fetge (*virtual liver* a Alemanya) o la fisiologia de l'ésser humà (*virtual human*).

La biologia de sistemes i la medicina

Un dels grans reptes als quals s'enfronta la medicina moderna és la dificultat creixent amb la qual els nous medicaments arriben al mercat. El cost i el temps requerit

per aconseguir una nova medicina augmenta d'any en any i hi ha nombrosos casos coneguts de medicaments que han hagut de ser retirats del mercat per efectes adversos. Cada vegada hi ha més pressió per identificar en una fase primerenca els efectes adversos de nous medicaments i en quin sector de la població poden ser beneficiosos. D'altra banda, amb l'envelliment progressiu de la població cada vegada hi ha més malalties multifactorials en les quals és difícil identificar una sola molècula diana. L'objectiu últim de la farmacoteràpia és restablir l'homeòstasi de l'individu a diferents escales: la cèl·lula, l'òrgan, la fisiologia. Entendre a escala de sistema com interaccionen aquests diferents nivells és essencial per poder corregir-ne la disfunció. Poder entendre de manera quantitativa a través d'un model matemàtic com funciona un òrgan o una cèl·lula en condicions normals, malaltia o en resposta a tractaments amb fàrmacs, podria en principi permetre nous tractaments combinant diversos medicaments i identificar aquells individus en la població que es beneficiarien d'un tractament diferent de la resta (Arrell i Terzic, 2010) (vegeu la figura 5).

Generalment quan es vol estudiar a escala de biologia de sistemes una malaltia o l'efecte d'un medicament es comença per construir una xarxa de components que interaccionen entre si centrada al voltant del procés biològic afectat. Aquest és un procés que, encara que pot iniciar-se de manera automàtica, requereix una intervenció manual per triar les dades eliminant o afegint aquells components que siguin necessaris per entendre la xarxa. L'anàlisi de la xarxa permet identificar diferents propietats que poden ser útils per a la teràpia. Per exemple, aquelles proteïnes o components amb múltiples interaccions (nuclis o *hubs*) tenen una alta probabilitat de produir efectes fisiològics quan són la

diana d'un medicament però també de ser potencialment tòxics. Components de la xarxa que poden ser potencialment interessants com a dianes són aquells que uneixen o relacionen mòduls. Aquests components pont solen ser transmissors d'informació entre mòduls i estan regulats de manera dinàmica, i en principi la inhibició hauria de ser menys tòxica. La presència de bucles de retroalimentació negativa a la xarxa im-

plica que els components dins d'aquest bucle no són bones dianes per a fàrmacs. La raó és que inhibir un component dins de la retroalimentació negativa resulta en una inhibició del cycle inhibitori, i per tant en un augment del senyal al final del cycle (Kitano, 2007). Per tant, calen concentracions molt altes del medicament per inhibir completament la diana, cosa que pot comportar efectes col·laterals adversos. Un exem-

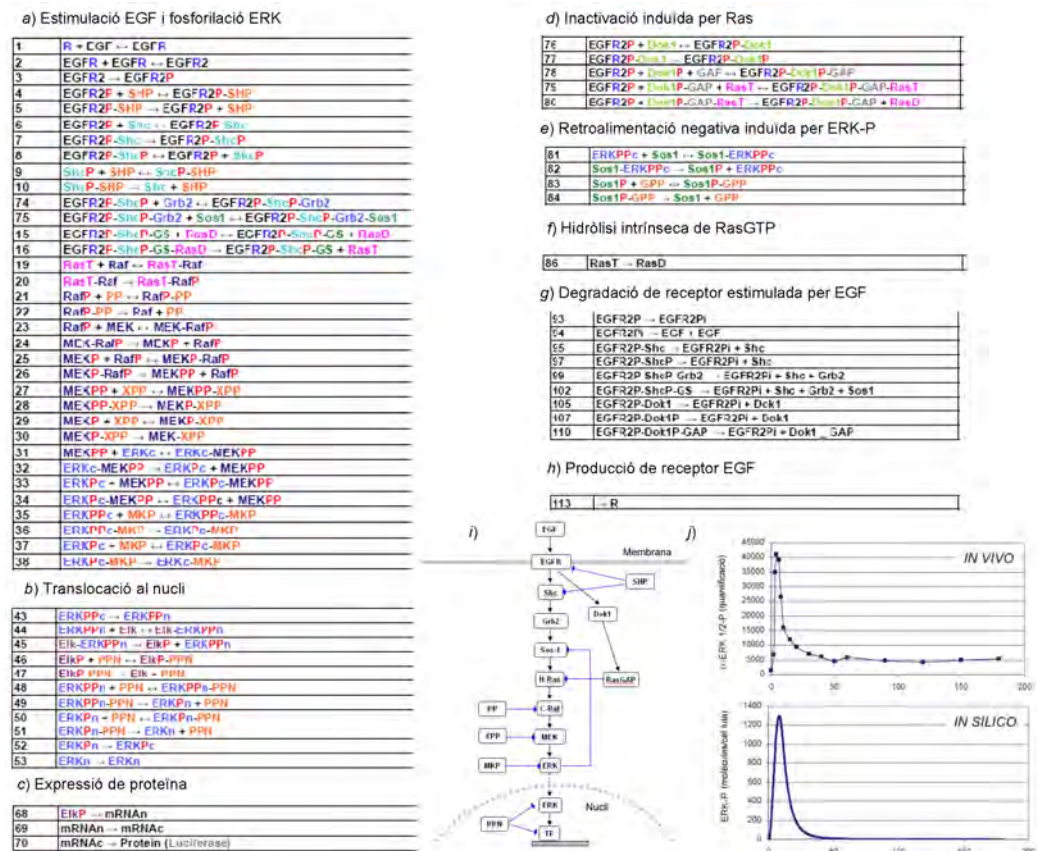


FIGURA 4. Exemple de modelització de xarxes biològiques. En aquest panell s'ha simplificat la xarxa que es mostra en a-h escollint els elements importants que permeten modelitzar el comportament de la ruta d'EGF quan activem el receptor. El model simplificat (i) es modelitza mitjançant una sèrie d'equacions (j) i després se simula i es compara amb les dades experimentals (panell dret a baix). La major part de les constants cinètiques s'estableixen experimentalment, mentre que les concentracions en aquest cas són derivades de Kholodenko *et al.* (2006). Aquests models quantitativament permeten predir el comportament del sistema davant diferents tipus de pertorbacions (per exemple, fàrmacs o mutacions) (Kiel i Serrano, 2009).

ple de com una anàlisi d'una xarxa pot identificar la millor diana és el treball fet en la xarxa de traducció de senyals d'ErbB (Schoeberl *et al.*, 2009). ErbB, o *epidermal growth factor (EGF) family of receptor tyrosine kinases (RTK)*, consisteix en quatre membres: ErbB1, ErbB2, ErbB3 i ErbB4. En condicions fisiològiques, els receptors ErbB tenen un paper crucial a propagar els senyals de regulació de la proliferació cel·lular, diferenciació, motilitat i apoptosi. Les proteïnes ErbB també estan associades a processos tumorals. Els investigadors van fer un model matemàtic d'aquesta xarxa buscant quin component produiria més efecte en ser inhibït. El model va predir que la inhibició d'Erb3 produiria l'efecte més gran, i així es va comprovar experimentalment amb un anticòs monoclonal.

LA BIOLOGIA DE SISTEMES I LA BIOLOGIA SINTÈTICA

Quan amb prou feines ens estàvem familiaritzant amb la biologia de sistemes un nou terme ha sorgit en la biologia moderna, la *biologia sintètica*. La biologia sintètica té com a objectiu modificar d'una manera racional els organismes utilitzant tècniques d'enginyeria. El desenvolupament espectacular de la tecnologia de síntesi de DNA ha permès que es pugui fer un pas més enllà de la biotecnologia, el focus de la qual solen ser gens o petits circuits. Així, la síntesi de DNA molt grans permet manipular rutes completes o redissenyar organismes des del no-res, amb les propietats desitjades, a partir d'altres espècies o de «parts» completament sintètiques. Una fita recent

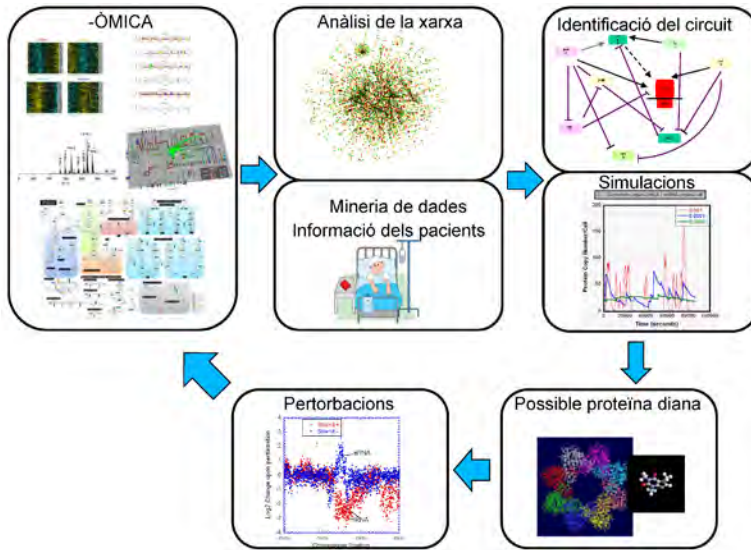


FIGURA 5. La biologia de sistemes i el descobriment de nous fàrmacs. Aquesta figura il·lustra el cercle tancat de descobriment de nous fàrmacs utilitzant les noves tecnologies d'«òmiques» en combinació amb la bioinformàtica (anàlisi de xarxes i mineria de dades), la modelització de les xarxes de gens i proteïnes implicades (identificació de circuits i modelització), la biologia estructural i el cribratge de molècules per trobar compostos químics que puguin ser possibles fàrmacs, seguit per pertorbacions del sistema biològic amb els compostos oposats per veure com respon el sistema, tancant el cercle.

en aquest sentit han estat les tècniques de trasplantament de genomes, i el trasplantament per primera vegada d'un genoma natural, però reconstituït a partir d'oligonucleòtids de síntesi (Gibson *et al.*, 2010). Quant al disseny de circuits amb propietats desitjades, els èxits en els últims anys inclouen el desenvolupament de cascades, circuits retardats, oscil·ladors, patrons espacials, transicions lògiques, etc. (Purnick i Weiss, 2009). Ara bé, la biologia sintètica beu necessàriament de les fonts de la biologia de sistemes (com la biotecnologia de la biologia molecular). És a dir, es necessita una vasta informació de com funcionen els sistemes vius abans de poder-los manipular amb precisió. Per a això s'han d'«aïllar» les parts o mòduls que fan cadascuna de les funcions, i aquestes han de ser independents del sistema en què tenen lloc. Això és avui dia un repte que limita la grandària dels circuits que es poden crear; de fet, un estudi del 2009 demostrava que encara que és un camp en expansió, la complexitat dels assemblatges sintètics estava estancada (Purnick i Weiss, 2009). Això és a causa que els problemes intrínsecs a la complexitat de la biologia es multipliquen amb la grandària dels circuits, i òbviament no és tan senzill manipular les parts d'un organisme com ho és per a un enginyer una màquina. En aquest sentit es requeriran abordatges innovadors que permetin combinar aquests mòduls d'una manera eficaç. En altres paraules, queda el repte de passar de mòduls a sistemes autònoms. Cal esperar que la millora en els coneixements gràcies a la biologia de sistemes, així com un paper més important de la modelització en l'enginyeria d'aquestes parts, puguin resultar en avenços en aquest prometedor camp.

De fet, un dels èxits més importants de la biologia sintètica, com és la producció de precursors de l'artemisina en *E. coli*,

s'ha aconseguit a força de prova i error i no com a producte d'un disseny global (Martin *et al.*, 2003). Altres grups han utilitzat un abordatge intermedi, combinant l'enginyeria amb l'«evolució dirigida», i d'aquesta manera es poden millorar els sistemes i optimitzar-los. Així, s'ha aconseguit, per exemple, millorar la ruta de producció d'energies alternatives (Brustad i Arnold, 2011).

Cal esperar que en un futur el maridatge de la biologia de sistemes i de la biologia sintètica ens permeti dissenyar o modificar organismes a la carta per a aplicacions en camps tan diversos com la bioremediació, la química verda, o píndoles vives que convisquin amb el nostre organisme i corregeixin defectes genètics o malalties.

PERSPECTIVES

En les albrors del segle XXI queden moltes preguntes obertes en la biologia, que ja van fascinar els bioquímics pioners. Com es pleguen les proteïnes? Quin és el codi que dicta com s'assemblen els complexos macromoleculars? Quin va ser l'origen de la vida? Com evolucionen els organismes a escala cel·lular? Quants RNA hi ha i quines funcions tenen? Com sorgeix un organisme multicel·lular complex d'una única cèl·lula? Què és la consciència? Llavors, podrà la biologia de sistemes ajudar-nos a desentnyar-les?

La biologia de sistemes ha generat moltes expectatives, però cal tenir en compte que està emergint encara. Un problema, però també un repte, és tancar la gran bretxa que s'ha creat entre el vessant clàssic i aquesta nova biologia, sobretot a escala tecnològica. És a dir, disposem de mitjans molt sofisticats —fins i tot per primera vegada en la història de la ciència es podria dir que la tècnica s'ha avançat als científic-

tics—, però tenim mancances, en les anàlisis massives, de la definició que tenen els fets a petita escala. Som capaços de generar tantes dades en un any, per exemple, sobre una ruta de senyalització o metabòlica, com en tota la història anterior de la biologia. Ara bé, aquestes noves dades poden ser de pitjor qualitat que les de petita escala. Bé és conegut el cas dels estudis d'interacció proteïna-proteïna (doble híbrid, *phage display*, etc.), en els quals hi ha baixa reproductibilitat i molta menys fiabilitat que en els estudis enfocats a una única parella de proteïnes (Braun *et al.*, 2009).

Una de les promeses de la biologia de sistemes era poder modelitzar organismes. Els primers intents d'obtenir una gran informació quantitativa a escala genòmica d'un organisme senzill, com un bacteri (Guell *et al.*, 2009; Kuhner *et al.*, 2009; Yus *et al.*, 2009) demostren com d'important és, primer, no subestimar l'objecte d'estudi (fins i tot un bacteri amb només uns centenars de gens pot tenir una gran complexitat i especialització) i segon, posar tantes energies a descobrir les interaccions dels components cel·lulars com en la quantificació. En la biologia de sistemes és crucial no descartar cap observació per molt poc intuïtiva que sigui. En altres paraules, hem de tenir una visió global no solament a l'hora d'experimentar i estudiar els sistemes en el seu conjunt, sinó, al seu torn, en la interpretació que fem de les dades. Així moltes observacions que es feien en la biologia clàssica eren descartades per considerar-se anomalies o artefactes. En canvi, en els abordatges sistemàtics comencem a comprendre que, per exemple, activitats no canòniques —enzims o proteïnes ribosòmiques que poden actuar a més com a reguladors transcripcionals—, o la presència de RNA no codificants, són possiblement més la norma que l'excepció. I si no s'havia conegut o estudiat abans, és en part

perquè estàvem llastrats per un dels dogmes de la biologia clàssica: un gen = una funció.

Cal recordar a més que la biologia és una ciència que ha d'estar basada en hipòtesis, com correspon al mètode científic. Això ha brillat per la seva absència en molts estudis sistèmics, en els quals s'ha passat a l'anàlisi massiva sense que hi hagués realment cap pregunta biològica al darrere. L'inconvenient és que les hipòtesis que es generen en la biologia de sistemes han de ser també a escala de sistema, la qual cosa intel·lectualment pot no ser trivial. Per a això serà clau tenir models computacionals a escala d'organisme, com a únic camí perquè puguin ser predictius. Per tant, un dels requisits de la biologia de sistemes en els propers anys serà la integració i la interpretació posterior de bases de dades ingents. Un problema derivat és que aquest tipus d'abordatges «òmic» no omplen un dels buits que ara com ara té la biologia de sistemes, que és la recerca de noves funcions per a gens sense caracteritzar (ja que s'estudien aquells per als quals hi ha una certa evidència que poden estar implicats en el procés en qüestió).

Quant a la revolució tecnològica, probablement no ha tocat sostre. Cal esperar que noves tècniques com la quantificació de molècules a escala d'una sola cèl·lula o la seqüenciació de genomes aïllats (Gupta, 2008), ajudin a comprendre la variabilitat intrínseca dels sistemes vius, i quin paper té en la fisiologia i l'evolució, i també a millorar els models matemàtics d'una única cèl·lula. La reconstrucció tridimensional de la cèl·lula es veurà beneficiada de modernes tècniques poc invasives (tomografia electrònica, o la microscòpia òptica d'alta resolució, que ha superat els límits físics de resolució coneguts), armats de reconstruccions de les cèl·lules mitjançant localització de molècules basades en la seva es-

tractura (Lucic *et al.*, 2005) o per entrecruament químic seguit de seqüenciació. El paper de la localització subcel·lular, ben conegut però poc comprès, podrà així estudiar-se i incloure's en els models. La dinàmica d'aquesta estructura serà també clau per comprendre les interaccions de les molècules en el temps.

En tot cas en la praxi s'esperen avenços en àrees com el diagnòstic molecular, la farmacologia personalitzada (basada en el genoma i transcriptoma del pacient), que en els propers anys podrien ajudar a superar xacres com el càncer mitjançant models integrats de les mutacions de l'individu, l'epigenètica i cascades de senyalització. Això es traduirà en el desenvolupament de biomarcadors per a diferents malalties per al diagnòstic precoç.

Finalment el maridatge de la biologia de sistemes amb la biologia sintètica pot produir avenços i descobriments segurament inconcebibles i difícils d'imaginar en nombrosos camps que van de la química neta a la medicina. És esperable que la ciència podrà no solament remodelar la vida per crear organismes amb noves propietats, sinó reinventar les molècules de la vida tal com les coneixem avui dia.

BIBLIOGRAFIA

- AGARWAL, A.; KOPPSTEIN, D.; ROZOWSKY, J.; SBONEN, A.; HABEGGER, L.; HILLAERS, L. W. (2010). «Comparison and calibration of transcriptome data from RNA-Seq and tiling arrays». *BMC Genomics*, 11: 383.
- ALON, U. (2003). «Biological networks: the tinkerer as an engineer». *Science*, 301: 1866-1867.
- AMARAL, P. P.; DINGER, M. E.; MERCER, T. R.; MATICK, J. S. (2008). «The eukaryotic genome as an RNA machine». *Science*, 319: 1787-1789.
- ARRELL, D. K.; TERZIC, A. (2010). «Network systems biology for drug discovery». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 88: 120-125.
- AVISE, J. C. (2001). «Evolving genomic metaphors: a new look at the language of DNA». *Science*, 294: 86-87.
- BECHTEL, W.; ABRAHAMSEN, A. (2010). «Dynamic mechanistic explanation: computational modeling of circadian rhythms as an exemplar for cognitive science». *Stud. Hist. Philos. Sci.*, 41: 321-333.
- BECSEK, A.; SERAPHIN, B.; SERRANO, L. (2001). «Positive feedback in eukaryotic gene networks: cell differentiation by graded to binary response conversion». *EMBO J.*, 20: 2528-2535.
- BECSEK, A.; SERRANO, L. (2000). «Engineering stability in gene networks by autoregulation». *Nature*, 405: 590-593.
- BERTALLANFY, L. V. (1976). «Perspectives on General System Theory». A: TASCHDJIAN, E. (ed.). *Scientific-Philosophical Studies*. Nova York: George Braziller.
- BIALIK, S.; ZALCKVAR, E.; BER, Y.; RUBINSTEIN, A. D.; KIMCHI, A. (2010). «Systems biology analysis of programmed cell death». *Trends Biochem. Sci.*, 35: 556-564.
- BLACK, D. L. (2003). «Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing». *Annu. Rev. Biochem.*, 72: 291-336.
- BOYER, A. E.; GALLEGOS-CANDELA, M.; LINS, R. C.; KUKLENYIK, Z.; WOOLFITT, A.; MOURA, H.; KALB, S.; QUINN, C. P.; BARR, J. R. (2011). «Quantitative mass spectrometry for bacterial protein toxins: a sensitive, specific, high-throughput tool for detection and diagnosis». *Molecules*, 16: 2391-2413.
- BRAUN, P. [et al.] (2009). «An experimentally derived confidence score for binary protein-protein interactions». *Nature Methods*, 6: 91-97.
- BRUSTAD, E. M.; ARNOLD, F. H. (2011). «Optimizing non-natural protein function with directed evolution». *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 15: 201-210.
- CAMPAGNA, A.; SERRANO, L.; KIEL, C. (2008). «Shaping dots and lines: Adding modularity into protein interaction networks using structural information». *FEBS Lett.*, 582: 1231-1236.
- CRAMPIN, E. J.; HALSTEAD, M.; HUNTER, P.; NIELSEN, P.; NOBLE, D.; SMITH, N.; TAWHAI, M. (2004). «Computational physiology and the Physiome Project». *Exp. Physiol.*, 89: 1-26.
- DAVIDSON, E. H. [et al.] (2002). «A genomic regulatory network for development». *Science*, 295: 1669-1678.
- GARDNER, T. S.; CANTOR, C. R.; COLLINS, J. J. (2000). «Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*». *Nature*, 403: 339-342.
- GIBSON, D. G. [et al.] (2010). «Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome». *Science*, 329: 52-56.

- GLIKSMAN, N. R.; SKIBBENS, R. V.; SALMON, E. D. (1993). «How the transition frequencies of microtubule dynamic instability (nucleation, catastrophe, and rescue) regulate microtubule dynamics in interphase and mitosis: analysis using a Monte Carlo computer simulation». *Mol. Biol. Cell*, 4: 1035-1050.
- GUELL, M. [et al.] (2009). «Transcriptome complexity in a genome-reduced bacterium». *Science*, 326: 1268-1271.
- GUPTA, P. K. (2008). «Single-molecule DNA sequencing technologies for future genomics research». *Trends Biotechnol.*, 26: 602-611.
- HARTWELL, L. H.; HOPFIELD, J. J.; LEIBLER, S.; MURRAY, A. W. (1999). «From molecular to modular cell biology». *Nature*, 402: C47-52.
- HILGEMANN, D. W.; NOBLE, D. (1987). «Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms». *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 230: 163-205.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. (1990). «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve». *Bull. Math. Biol.*, 52: 25-71. [Discussió en 5-23]
- HOENGER, A.; BOUCHET-MARQUIS, C. (2011). «Cellular tomography». *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, 82: 67-90.
- HOOKE, D. A.; TOMLINSON, K. A.; MARSDEN, S. G.; LEGRICE, I. J.; SMAILL, B. H.; PULLAN, A. J.; HUNTER, P. J. (2002). «Cardiac microstructure: implications for electrical propagation and defibrillation in the heart». *Circ. Res.*, 91: 331-338.
- KAPRANOV, P.; WILLINGHAM, A. T.; GINGERAS, T. R. (2007). «Genomewide transcription and the implications for genomic organization». *Nature Reviews Genetics*, 8: 413-423.
- KHOLODENKO, B. N. (2006). «Cell-signalling dynamics in time and space». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 7: 165-176.
- KIEL, C.; SERRANO, L. (2009). «Cell type-specific importance of ras-c-raf complex association rate constants for MAPK signaling». *Sci. Sign.*, 2: ra38.
- KITANO, H. (2007). «A robustness-based approach to systems-oriented drug design». *Nat. Rev. Drug Discov.*, 6: 202-210.
- KLIPP, E.; NORDLANDER, B.; KRUGER, R.; GENNEMARK, P.; HOHMANN, S. (2005). «Integrative model of the response of yeast to osmotic shock». *Nat. Biotechnol.*, 23: 975-982.
- KUHNER, S. [et al.] (2009). «Proteome organization in a genome-reduced bacterium». *Science*, 326: 1235-1240.
- LAI, K.; ROBERTSON, M. J.; SCHAFFER, D. V. (2004). «The sonic hedgehog signaling system as a bistable genetic switch». *Biophys. J.*, 86: 2748-2757.
- LEE, T. I. [et al.] (2002). «Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*». *Science*, 298: 799-804.
- LEMERLE, C.; VENTURA, B. DI; SERRANO, L. (2005). «Space as the final frontier in stochastic simulations of biological systems». *FEBS Lett.*, 579: 1789-1794.
- LUCIC, V.; FORSTER, F.; BAUMEISTER, W. (2005). «Structural studies by electron tomography: from cells to molecules». *Annu. Rev. Biochem.*, 74: 833-865.
- MANGAN, S.; ALON, U. (2003). «Structure and function of the feed-forward loop network motif». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100: 11980-11985.
- MARTIN, V. J.; PITERA, D. J.; WITHERS, S. T.; NEWMAN, J. D.; KEASLING, J. D. (2003). «Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids». *Nat. Biotechnol.*, 21: 796-802.
- MASKOS, U.; SOUTHERN, E. M. (1992). «Oligonucleotide hybridizations on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotides synthesised in situ». *Nucleic Acids. Res.*, 20: 1679-1684.
- MATTICK, J. S. (2005). «The functional genomics of noncoding RNA». *Science*, 309: 1527-1528.
- MCDERMOTT, G.; LE GROS, M. A.; KNOEHEL, C. G.; UCHIDA, M.; LARABELL, C. A. (2009). «Soft X-ray tomography and cryogenic light microscopy: the cool combination in cellular imaging». *Trends Cell Biol.*, 19: 587-595.
- MILO, R.; SHEN-ORR, S.; ITZKOVITZ, S.; KASHTAN, N.; CHKLOVSKI, D.; ALON, U. (2002). «Network motifs: simple building blocks of complex networks». *Science*, 298: 824-827.
- MOGILNER, A.; WOLLMAN, R.; MARSHALL, W. F. (2006). «Quantitative modeling in cell biology: what is it good for?» *Dev. Cell*, 11: 279-287.
- NOBLE, D. (2004). «Modeling the heart». *Physiology (Bethesda)*, 19: 191-197.
- PALUMBO, P.; MAVELLI, G.; FARINA, L.; ALBERGHINA, L. (2010). «Networks and circuits in cell regulation». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 396: 881-886.
- PURNICK, P. E.; WEISS, R. (2009). «The second wave of synthetic biology: from modules to systems». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 10: 410-422.
- RONEN, M.; ROSENBERG, R.; SHRAIMAN, B. I.; ALON, U. (2002). «Assigning numbers to the arrows: parameterizing a gene regulation network by us-

- ing accurate expression kinetics». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 10555-10560.
- SCHOEBERL, B. [et al.] (2009). «Therapeutically targeting ErbB3: a key node in ligand-induced activation of the ErbB receptor-PI3K axis». *Sci. Signal.*, 2: ra31.
- SHEN-ORR, S. S.; MILO, R.; MANGAN, S.; ALON, U. (2002). «Network motifs in the transcriptional regulation network of *Escherichia coli*». *Nat. Genet.*, 31: 64-68.
- SEIGENTHALER, R. K.; CHRISTEN, P. (2005). «The importance of having thermosensor control in the DnaK chaperone system». *J. Biol. Chem.*, 280: 14395-143401.
- SMUTS, J. C. (1926). *Holism and evolution*. Nova York: Macmillan
- STROGATZ, S. H. (2001). «Exploring complex networks». *Nature*, 410: 268-276.
- THIEFFRY, D.; HUERTA, A. M.; PEREZ-RUEDA, E.; COLLADO-VIDES, J. (1998). «From specific gene regulation to genomic networks: a global analysis of transcriptional regulation in *Escherichia coli*». *Bioessays*, 20: 433-440.
- THIELE, I.; JAMSHIDI, N.; FLEMING, R. M.; PALSSON, B. O. (2009). «Genome-scale reconstruction of *Escherichia coli*'s transcriptional and translational machinery: a knowledge base, its mathematical formulation, and its functional characterization». *PLoS Comput. Biol.*, 5: e1000312.
- THOMPSON, D. W. (1992). *On growth and form*. Dover reprint of 1942 2nd ed. (1st ed., 1917). Cambridge: Cambridge University Press.
- TUSSCHER, K. H. TEN; NOBLE, D.; NOBLE, P. J.; PANFILOV, A. V. (2004). «A model for human ventricular tissue». *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 286: H1573-1589.
- VANBUREN, V.; CASSIMERIS, L.; ODDE, D. J. (2005). «Mechanochemical model of microtubule structure and self-assembly kinetics». *Biophys. J.*, 89: 2911-2926.
- VENTURA, B. DI; LEMERLE, C.; MICHALODIMITRAKIS, K.; SERRANO, L. (2006). «From in vivo to in silico biology and back». *Nature*, 443: 527-533.
- WADHAMS, G. H.; ARMITAGE, H. P. (2004). «Making sense of it all: bacterial chemotaxis». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 5: 1024-1037.
- WOODGER, J. H. (1929). *Biological principles: a critical study*. Londres: K. Paul, Trench, Trubner; Nova York: Harcourt, Brace.
- XIE, Z.; HU, S.; QIAN, J.; BLACKSHAW, S.; ZHU, H. (2011). «Systematic characterization of protein-DNA interactions». *Cell Mol. Life Sci.*, 68: 1657-1668.
- YAN, Y.; MARRIOTT, M. E.; PETCHPRAYOON, C.; MARRIOTT, G. (2011). «Optical switch probes and optical lock-in detection (OLID) imaging microscopy: high-contrast fluorescence imaging within living systems». *Biochem. J.*, 433: 411-422.
- Yus, E. [et al.] (2009). «Impact of genome reduction on bacterial metabolism and its regulation». *Science*, 326: 1263-1268.

SOBRE ELS AUTORS

Eva Yus i Nájera (Kettwig, Alemanya, 1974). La doctora Yus es va llicenciar en ciències biològiques a la Universitat Autònoma de Madrid, amb especialitat en bioquímica i biologia molecular. Després de dos anys en el laboratori de plasticitat neuronal de F. Javier Díez Guerra en el Centre de Biologia Molecular Severo Ochoa, va fer el seu doctorat en electrofisiologia en el grup d'Álvaro Villarroya, en l'Institut Cajal (CSIC). La tesi va tenir com a tema les «Propietats bioquímiques dels canals KCNQ». Posteriorment va dur a terme una estada postdoctoral en el laboratori de Marino Zerial, en el Max-Planck Institute of Cell Biology and Genetics, Dresden (Alemanya), sobre trànsit intracel·lular i casca des de senyalització. Actualment treballa com a postdoctorada en el grup de Luis Serrano, en el Centre de Regulació Genòmica (Barcelona). Els seus temes d'interès són la biologia de sistemes, la transcriptòmica, el metabolisme, la senyalització intracel·lular i la reconstrucció de la xarxa transcripcional en organismes model com *Mycoplasma pneumoniae*.

Maria Lluch i Senar (Benicarló, 1982). La doctora Lluch es va llicenciar en biotecnologia a la Universitat Autònoma de Barcelona. Va fer el seu doctorat en el grup de biologia molecular de l'Institut de Biotecnologia i Biomedicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció d'Enrique Querol i Jaume Piñol. La tesi va tenir

com a tema l'«Estudi de l'expressió gènica i la divisió celular en *Mycoplasma genitalium*». Durant la tesi va fer una estada en l'Institut für Mikrobiologie und Genetik a la universitat de Göttingen (Alemanya). Actualment treballa com a postdoctorada en el grup de Luis Serrano, en el Centre de Regulació Genòmica (Barcelona). Els seus temes d'interès són la biologia de sistemes, la transcriptòmica i la divisió celular en organismes model com *Mycoplasma pneumoniae*.

Luis Serrano i Pubul (Madrid, 1959) va estudiar bioquímica en la Universitat Complutense de Madrid. Després d'un doctorat en biologia celular va marxar al Regne Unit amb el professor A. R. Fersht, i va treballar en el camp del plegament de proteïnes. El 1993 va marxar a l'EMBL de Heidelberg com a cap de grup de plegament i

disseny de proteïnes. El 2001 va esdevenir el cap del programa de biologia estructural i computacional en l'EMBL i els interessos del seu grup van canviar a l'àrea emergent de la biologia de sistemes. El 2007 va tornar al centre de regulació genòmica (CRG) de Barcelona per encapçalar el programa de biologia dels sistemes de l'EMBL-CRG, i com a vicedirector de l'institut, i recentment n'ha estat nomenat director. Ha publicat més de 250 articles en revistes internacionals i és el fundador científic de quatre empreses de biotecnologia. És membre de l'EMBO i ha rebut el Premi a l'excel·lència Marie Curie. El seu grup actualment treballa en els camps de la biologia de sistemes i sintètica, centrat en la transducció de senyals en eucariotes i en el disseny de bacteris petits per a finalitats mèdiques.