

系统生物学

Systems Biology

林绪波，副研究员、博导

北航生物医学工程高精尖创新中心

Email: Linxbseu@buaa.edu.cn

电话：15510029836

提 纲

- 课程的结构和内容；
- 绪论：主要讲述系统生物学的产生背景、定义和研究内容、以及应用前景；
- 生物学基础：生命的起源与进化。

课程的结构和内容

提纲	内容	课时
绪论	本章主要讲述系统生物学的产生背景、定义和研究内容、以及应用前景，课程的主要结构和内容。	2
生物学基础	本章主要讲述生命的起源与进化、细胞结构与物质代谢、分子生物学中心法则、细胞周期与胚胎发育。	4
系统科学基础	本章主要讲述系统和系统学的定义、系统建模与仿真、系统科学精要。	6
实验技术和生物信息资源	本章主要讲述基因组学技术、转录组学技术、蛋白组学技术、代谢组学技术，以及常用数据库（序列和结构数据库、基因表达数据库、蛋白相互作用数据库、代谢途径数据库、动力学和模型数据库）、常用的算法和网络服务（序列和结构比对算法、进化树构建方法、网络建模、比对和分析的方法）。	9

课程的结构和内容

提纲	内容	课时
系统生物学的模型与仿真以及系统水平分析	本章主要讲述代谢、信号转导、生物过程建模、基因表达与调控、细胞的计算机仿真，以及鲁棒性分析、反馈分析、流分析。	24
系统生物学现状与展望	研讨	3

成绩由平时成绩和期末成绩两部分构成。其中平时成绩包括：出勤及平时作业、课程展示与研讨等。

绪论：系统生物学的产生背景

1953年：Watson和Crick建立了DNA双螺旋模型。

分子生物学时代



围绕中心法则(DNA→RNA→蛋白质)，形成了“一个基因决定一种酶”的传统概念。

基因决定论

生命科学的研究热衷将复杂的生物体层层分解（从人体→器官→组织→细胞→分子），力求在基因水平上寻找生命现象的根源。

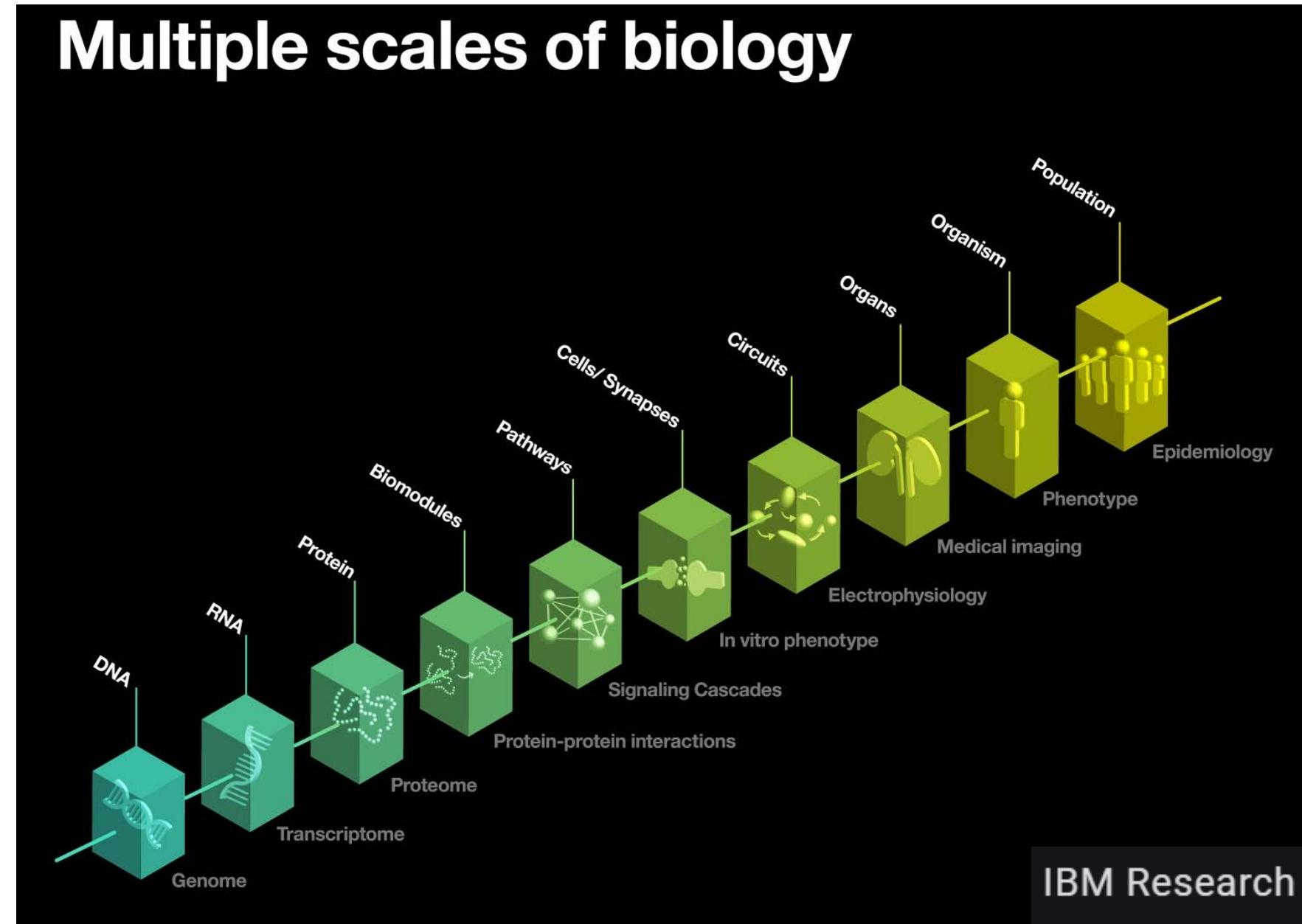
还原论

这两种研究思想，在当时极大地促进基因工程技术在制药领域的应用。



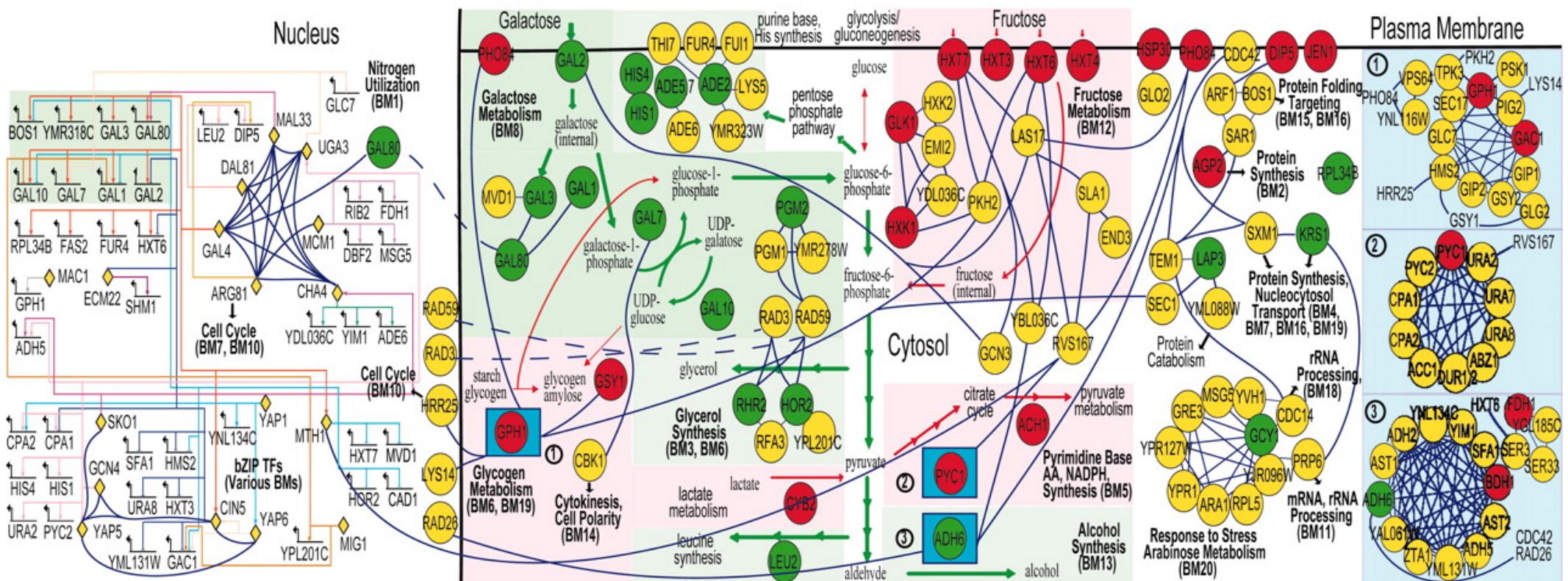
“基因决定论”和“还原论”存在局限性！

绪论：系统生物学的产生背景



绪论：系统生物学的产生背景

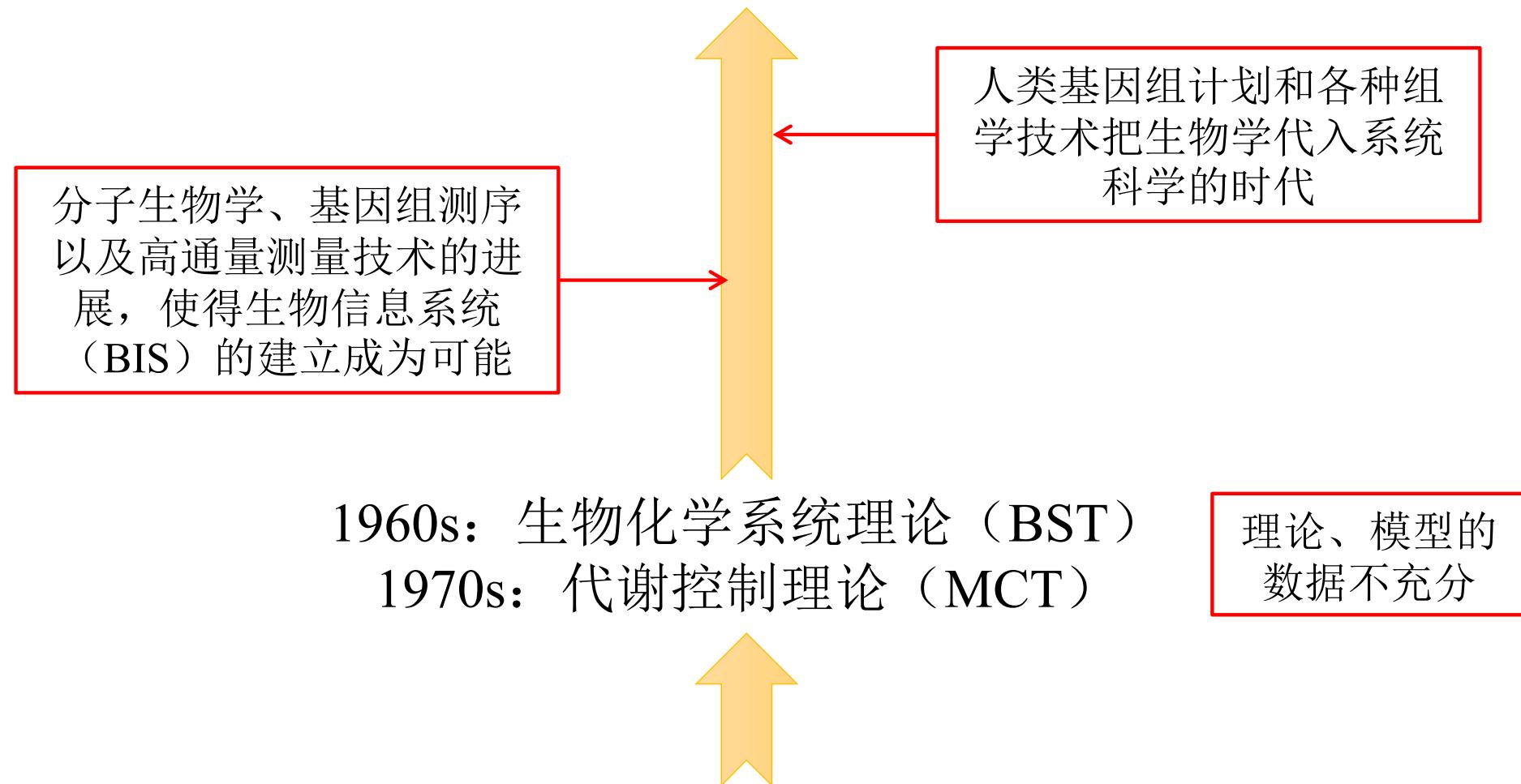
生物系统中各元素间的相互作用网络异常复杂。



Hwang et al. PNAS, 2005, 102, 17302-17307.

绪论：系统生物学的产生背景

21世纪的系统生物学



1948年，控制论之父Norbert Wiener提出生物系统和控制系统可以用同样的科学方法进行研究。

绪论：系统生物学的定义

系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质等)的构成；以及在特定条件下这些组分间的相互关系，并通过计算生物学建立一个数学模型来定最描述和预测生物功能、表型和行为的学科。

Leroy Hood*, *et al.* Science, 2004, 306, 640-643.



美国科学院、工程院、医科学院 三院院士，美国 Institute for Systems Biology (Seattle, <https://isbscience.org/>) 创始人。

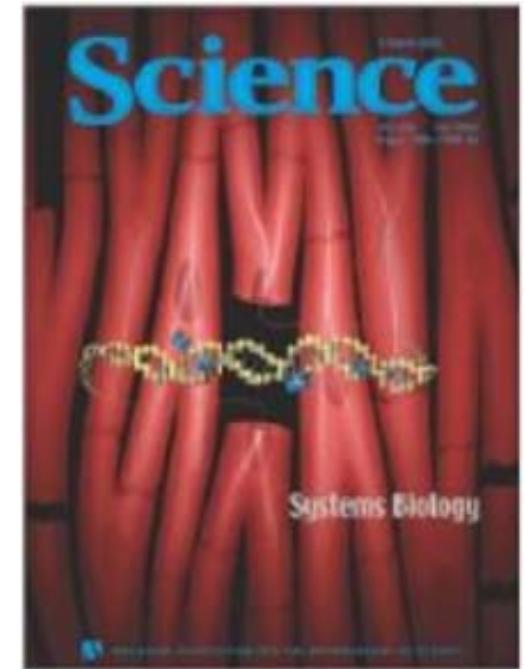


Leroy Hood

绪论：系统生物学的定义

系统生物学是生物学的一个新领域，其目的在于在系统层次上理解生物系统，力求阐述作为一个系统的生物系统，并重点着眼于以下4个问题：①系统结构的阐述；②系统行为的分析；③控制系统的方法；④如何设计系统。

Hiroaki Kitano*. *Science*, 2002, 295, 1662-1664.



President & CEO, Sony Computer Science Laboratories, Inc.

<http://www.sbi.jp/>

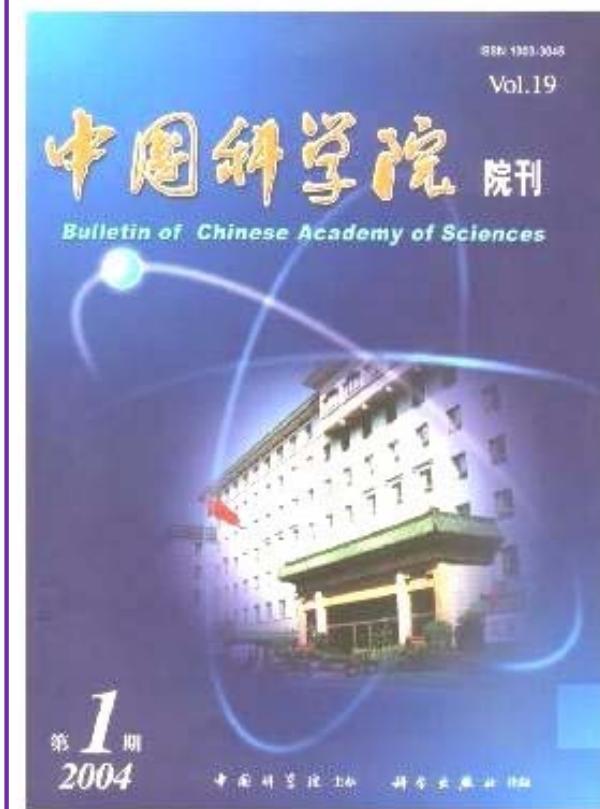


Hiroaki Kitano

绪论：系统生物学的定义

系统生物学是在细胞、组织、器官和生物体水平上研究结构和功能各异的生物分子及其相互作用，并通过计算生物学定量阐明和预测生物功能、表型和行为。系统生物学将在基因组测序基础上完成 DNA 序列到生命的过程，这是逐步整合、优化的过程，系统生物学的发展预计需要一个世纪或更长的时期，因此常把系统生物学称为21世纪的生物学。

杨胜利*.《中国科学院院刊》, 2004, 1, 31-34.



中国工程院院士、上海交通大学医学院教授



杨胜利

绪论：系统生物学的定义

系统生物学是什么？

- 是生物学
- 是数据整合
- 是建模仿真
- 是系统科学

绪论：系统生物学的定义

系统生物学的核心——“整合”

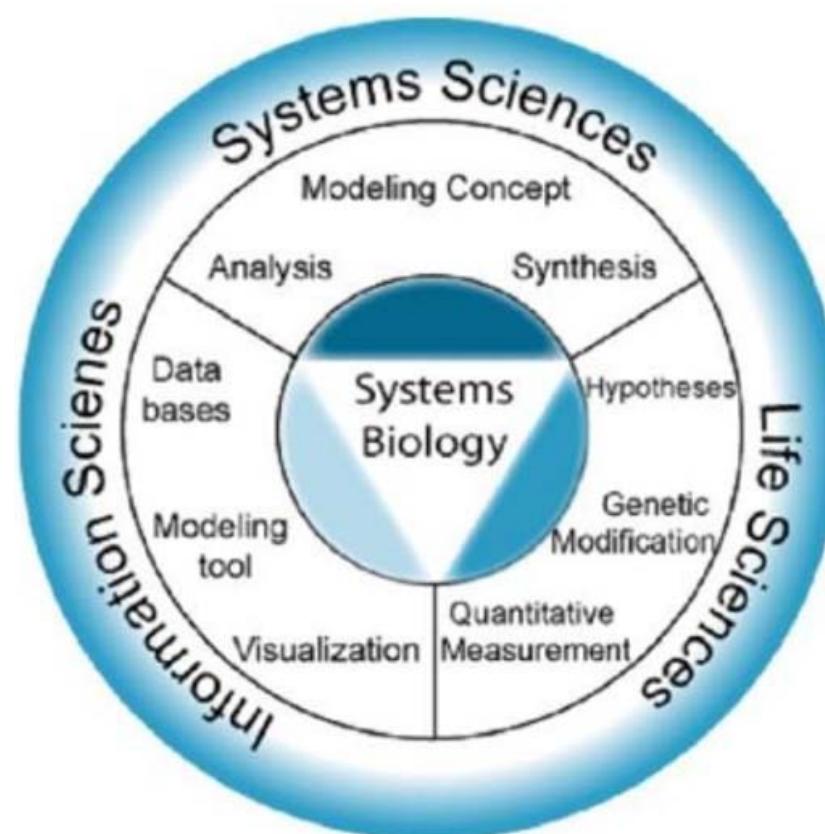
- 系统内不同性质的构成要素(基因、 mRNA 、蛋白质生物小分子等)的整合。
- 从基因到细胞、到组织、到个体的各个层次的整合。
- 研究思路和方法的整合。

需要生命科学、信息科学、数学、计算机科学等各种学科的共同参与,真正实现这种整合还有很长的路要走。

绪论：系统生物学的定义

系统生物学的三大学科基础

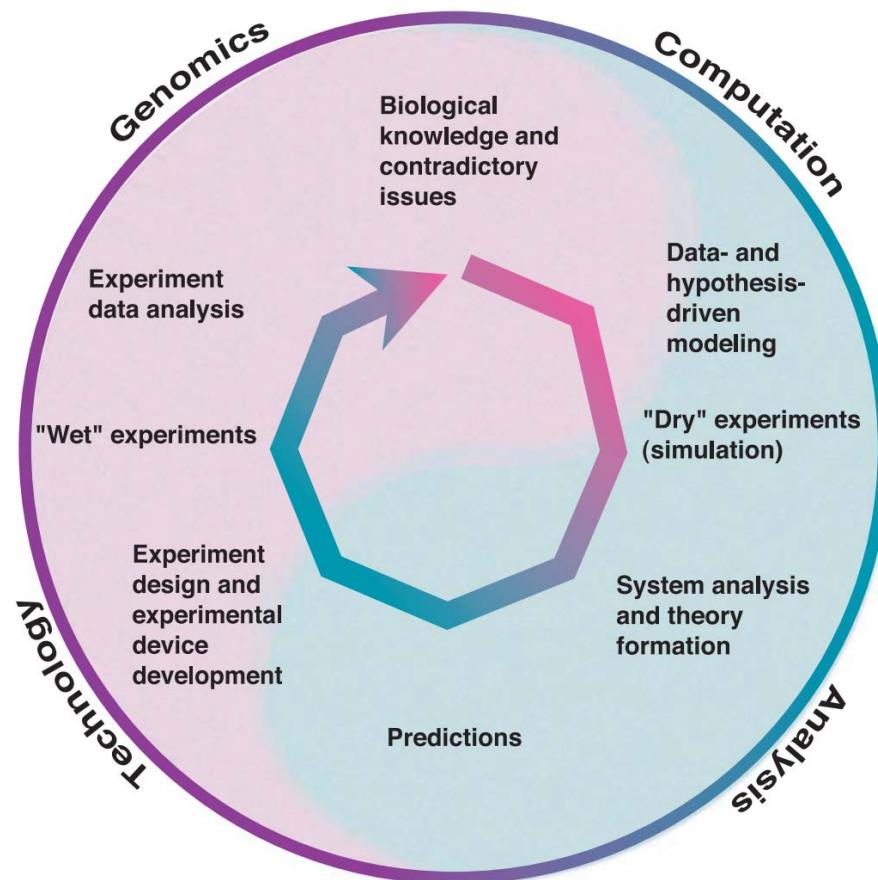
- 生命科学
- 信息科学
- 系统科学



绪论：系统生物学的定义

系统生物学的学科交叉特性

- 生物学
- 物理学
- 化学
- 工程学
- 数学
- 计算科学



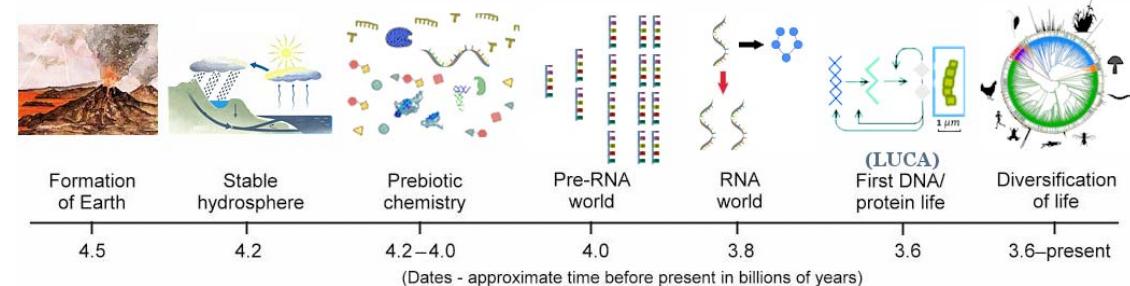
系统生物学，是把孤立的在基因水平、蛋白水平的各种相互作用、各种代谢途径、调控途径等融合起来，用以说明生物整体，高通量的组学实验平台构成了系统生物学的大科学工程。

绪论：系统生物学的定义

涉及的生物学知识

► 生命的起源与进化

生命起源的学说
生命的化学进化
生命的生物进化

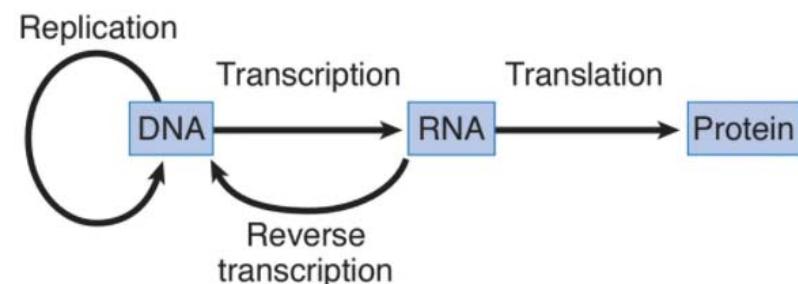
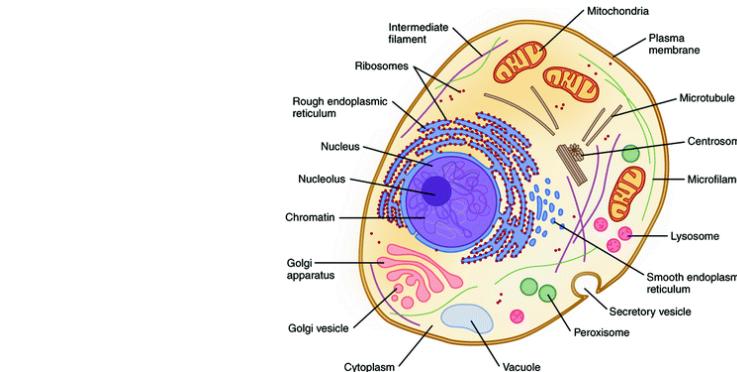


► 细胞结构与物质代谢

细胞的构成
生物分子的合成与分解
生物分子中的化学键和重要作用力

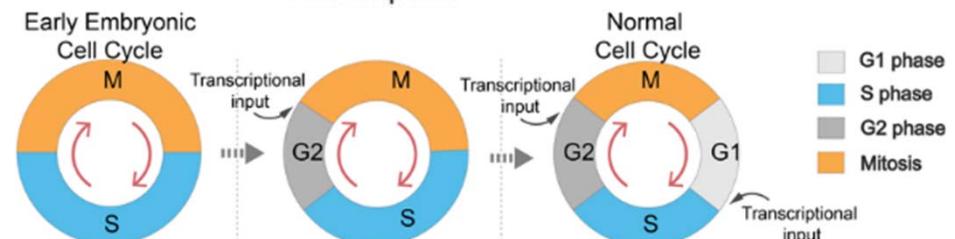
► 分子生物学中心法则

基因表达的信息流向
基因表达的调控
表达后蛋白的修饰



► 细胞周期与胚胎发育

细胞的分裂过程
胚胎的发育过程



绪论：系统生物学的定义

系统生物学与分子生物学的关系

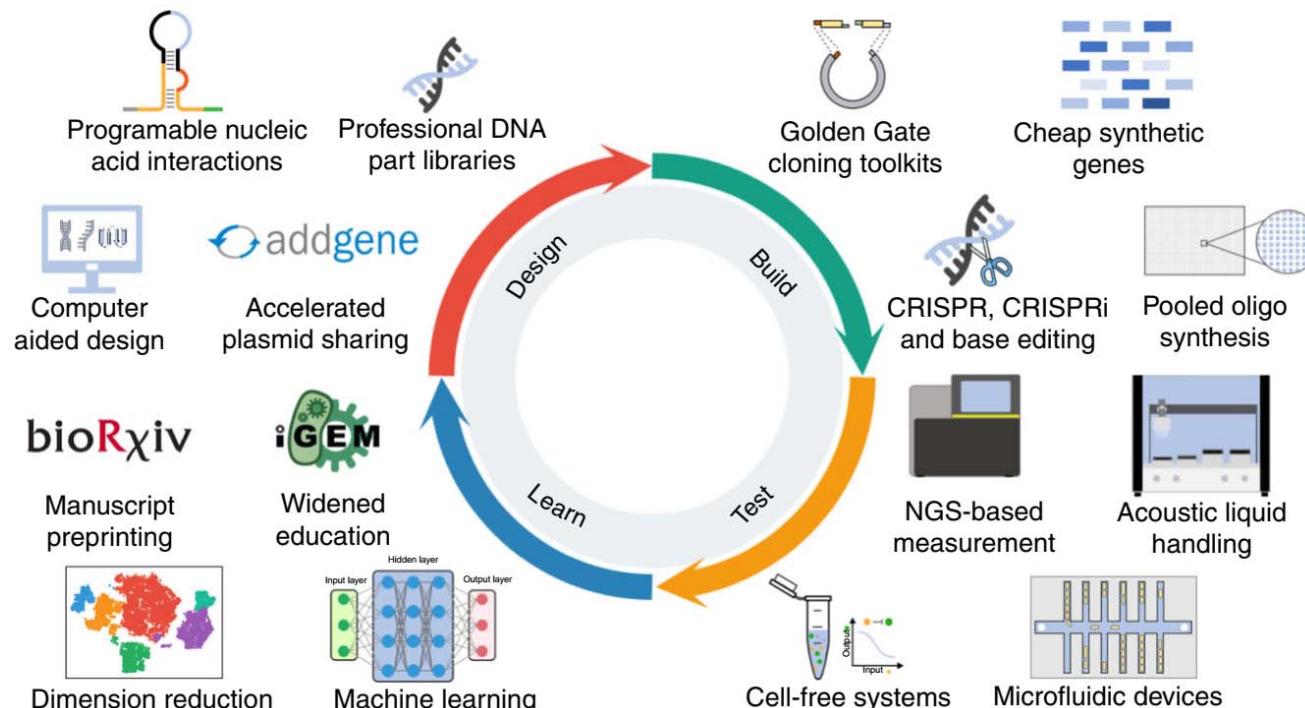
系统生物学	分子生物学
整体主义 从系统层次上理解生物系统	还原主义 将生物学还原为分子水平
研究对象是 组成部分的相互作用或关系 (信息)	研究对象是 生物系统的组成部分 (个别基因、个别蛋白质)
实验数据的挖掘 分子生物学是系统生物学的基础 获得深层次成果、理论创新	从实验中获取数据 分子生物学是系统生物学的基础 实验的深层次成果往往被忽视

绪论：系统生物学的定义

系统生物学与合成生物学的关系

合成生物学（**Synthetic Biology**）：

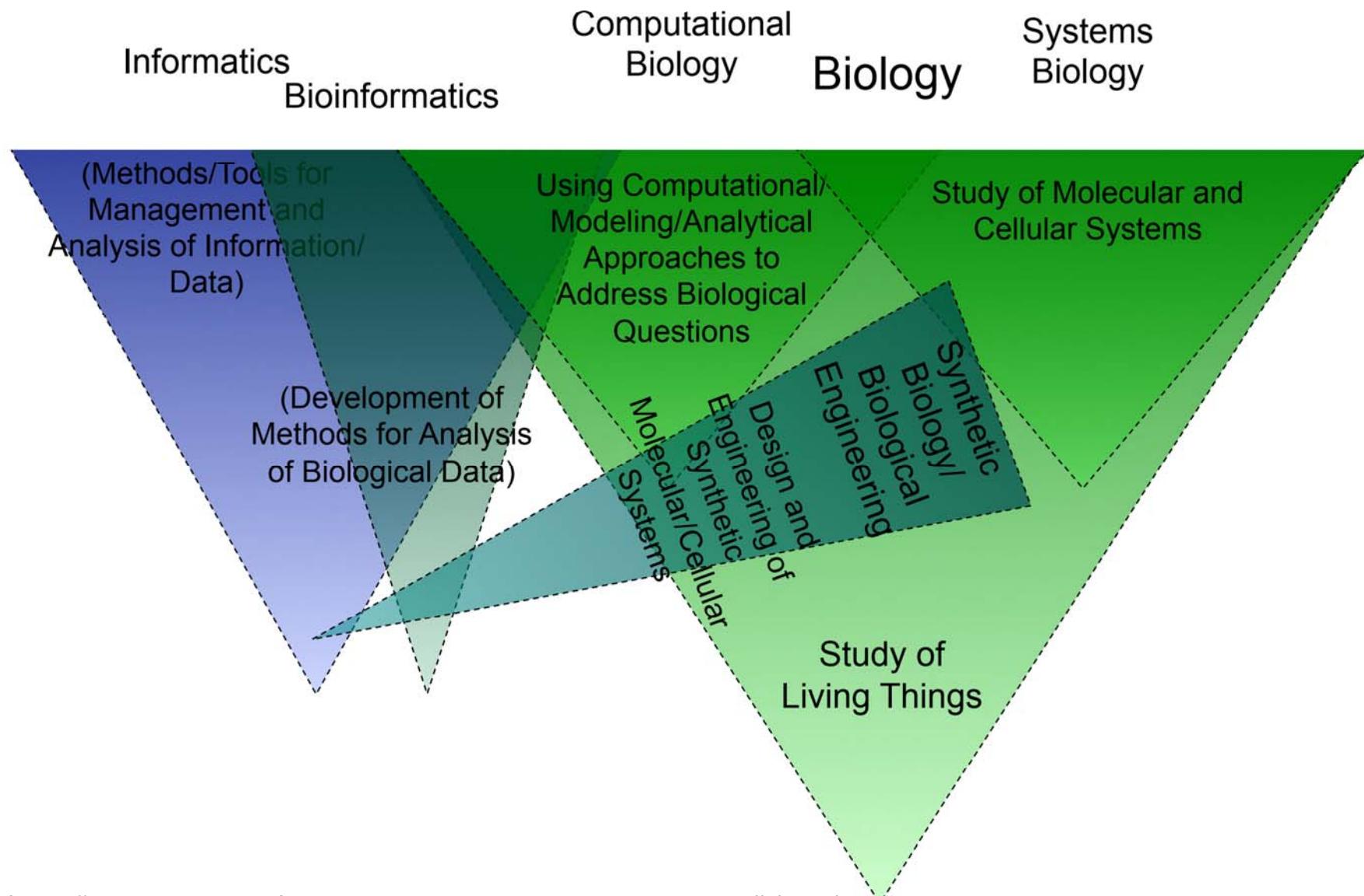
全新设计建立一个生命系统，使其能够按照预设的方式运行，同时具有复杂的动力学和逻辑特征。



- 系统生物学为合成生物学提供理论基础；
- 合成生物学为系统生物学提供验证手段。

绪论：系统生物学的定义

Overlapping Fields



绪论：系统生物学的研究内容

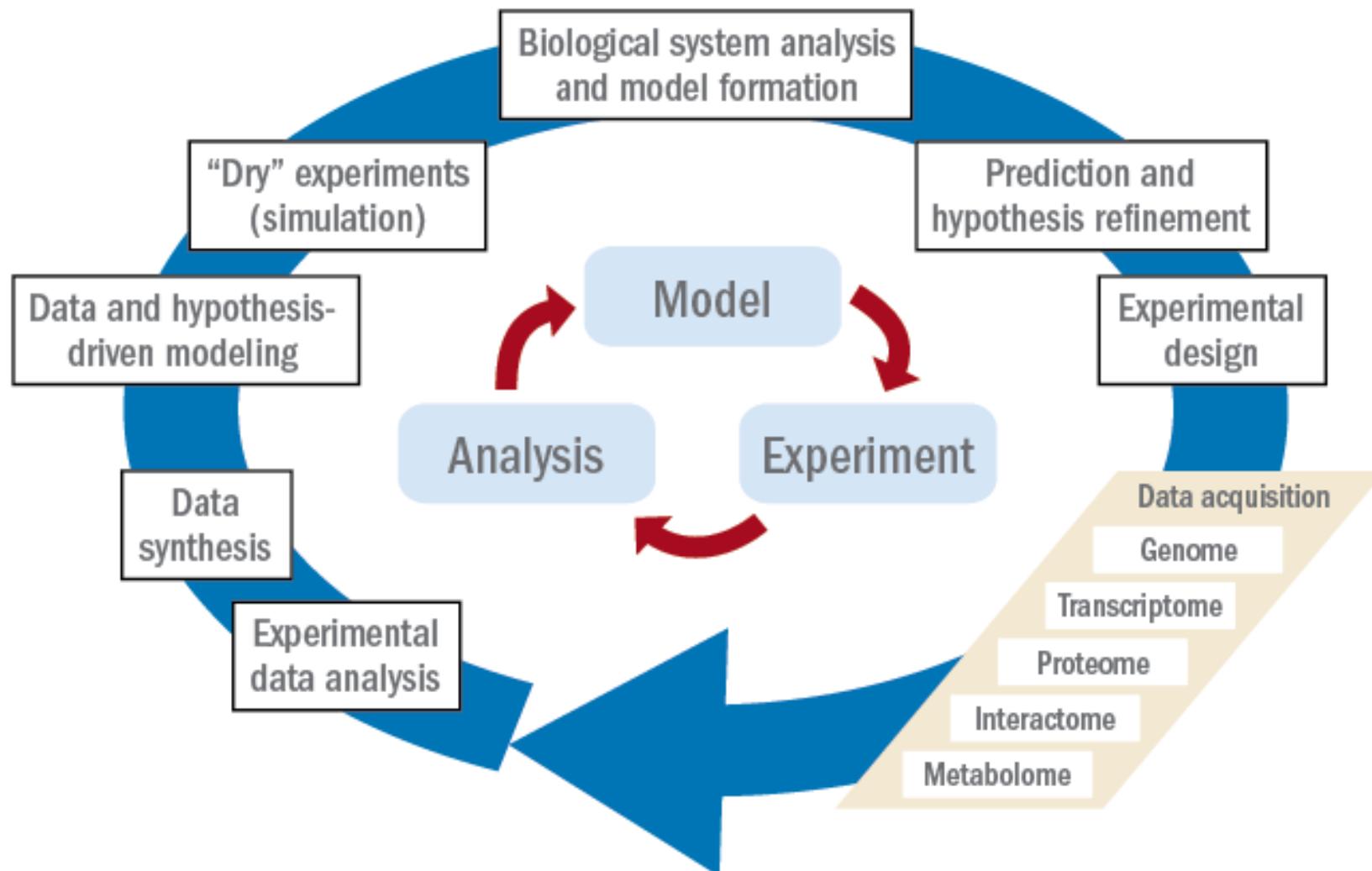
系统生物学的研究可分为两个方面内容：

- ①通过众多组学(omics)尤其是基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、糖组学、相互作用组学和表型组学等，采用高通量实验技术，在整体和动态研究中积累数据并在挖掘数据时发现新规律、新知识，提出新概念。科学家称这些实验室内的研究为“湿”(wet)实验部分。
- ②利用计算生物学建立生物模型。由于一个真实系统很复杂，将系统的内在联系和它与外界的关系抽象为数学模型是当今使用最广泛的系统描述方法。系统生物学的另一个研究内容就是根据被研究的真实系统的模型，利用计算机进行实验研究。这是一种建立在系统科学、系统识别、控制理论和计算机等属于控制工程基础上的综合性实验科学技术。科学家把计算机模拟和理论分析称为“干”(dry)实验部分。

这两个研究内容紧密整合才成为真正的系统生物学。

绪论：系统生物学的研究内容

The process of systems biology research



Source: Agilent Technologies

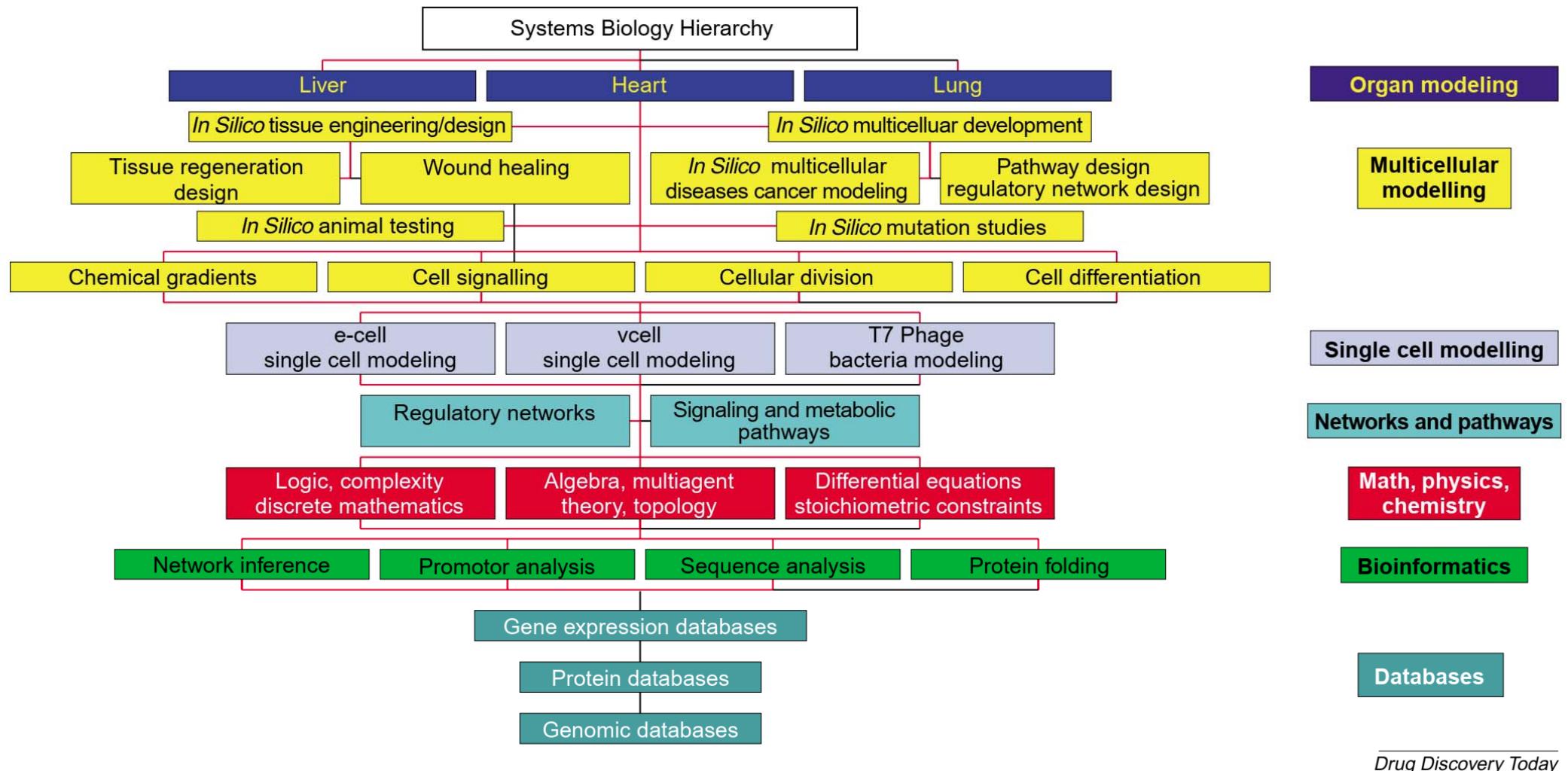
绪论：系统生物学的研究内容

基本工作流程为：

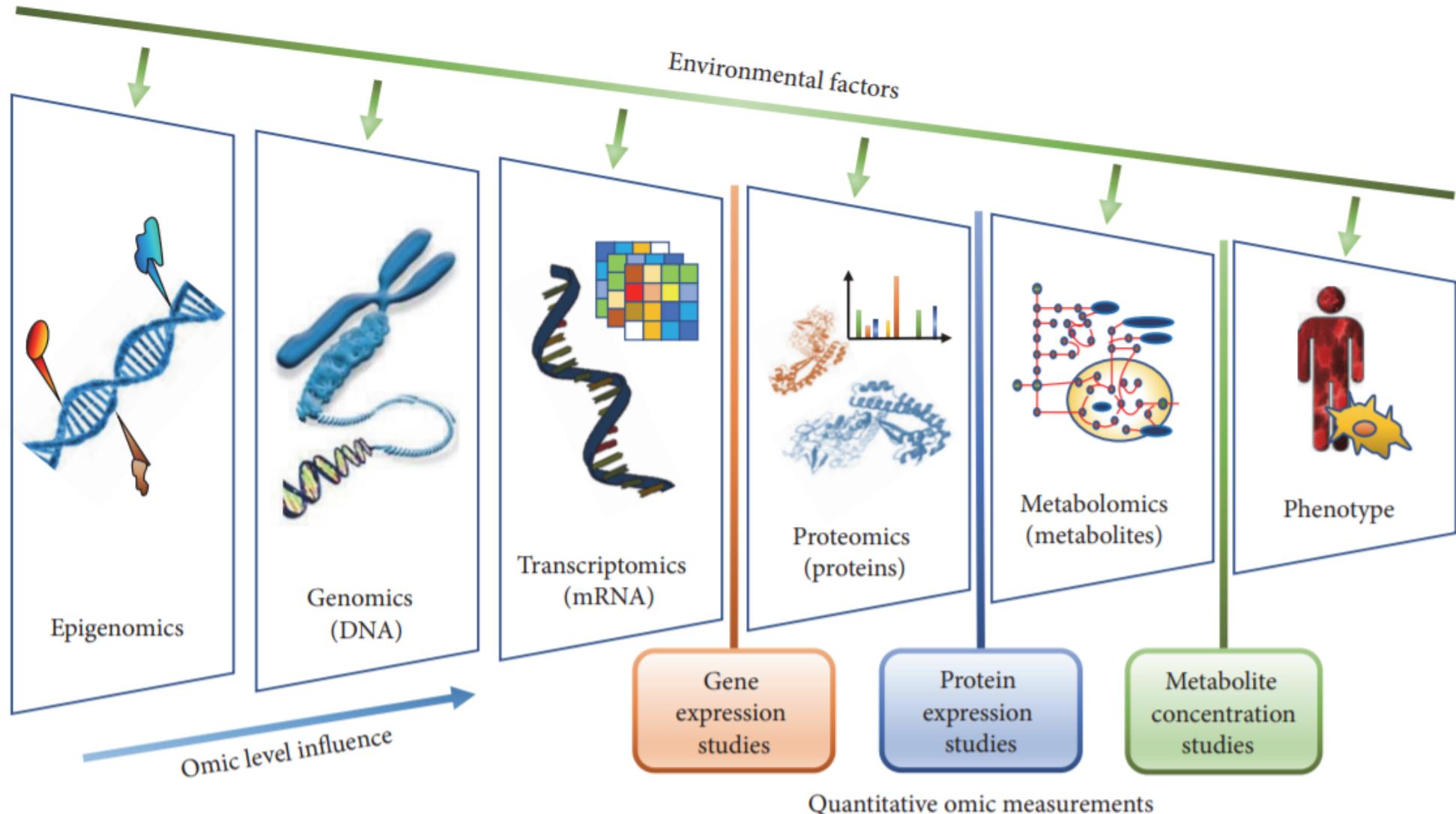
- ①对选定的某一生物系统的所有组分进行研究，构建系统模型；
- ②系统地改变被研究对象的内部或外部条件，观测系统所发生相应变化，整合全部信息；
- ③把通过实验得到的数据与根据模型预测的情况进行比较，并对初始模型进行修订；
- ④根据修正后的模型，设定新的改变系统状态的试验，重复②、③步，不断地通过实验数据对模型进行修订和精炼，使模型更为完善，能满足定量和预测的目标。

绪论：系统生物学的研究内容

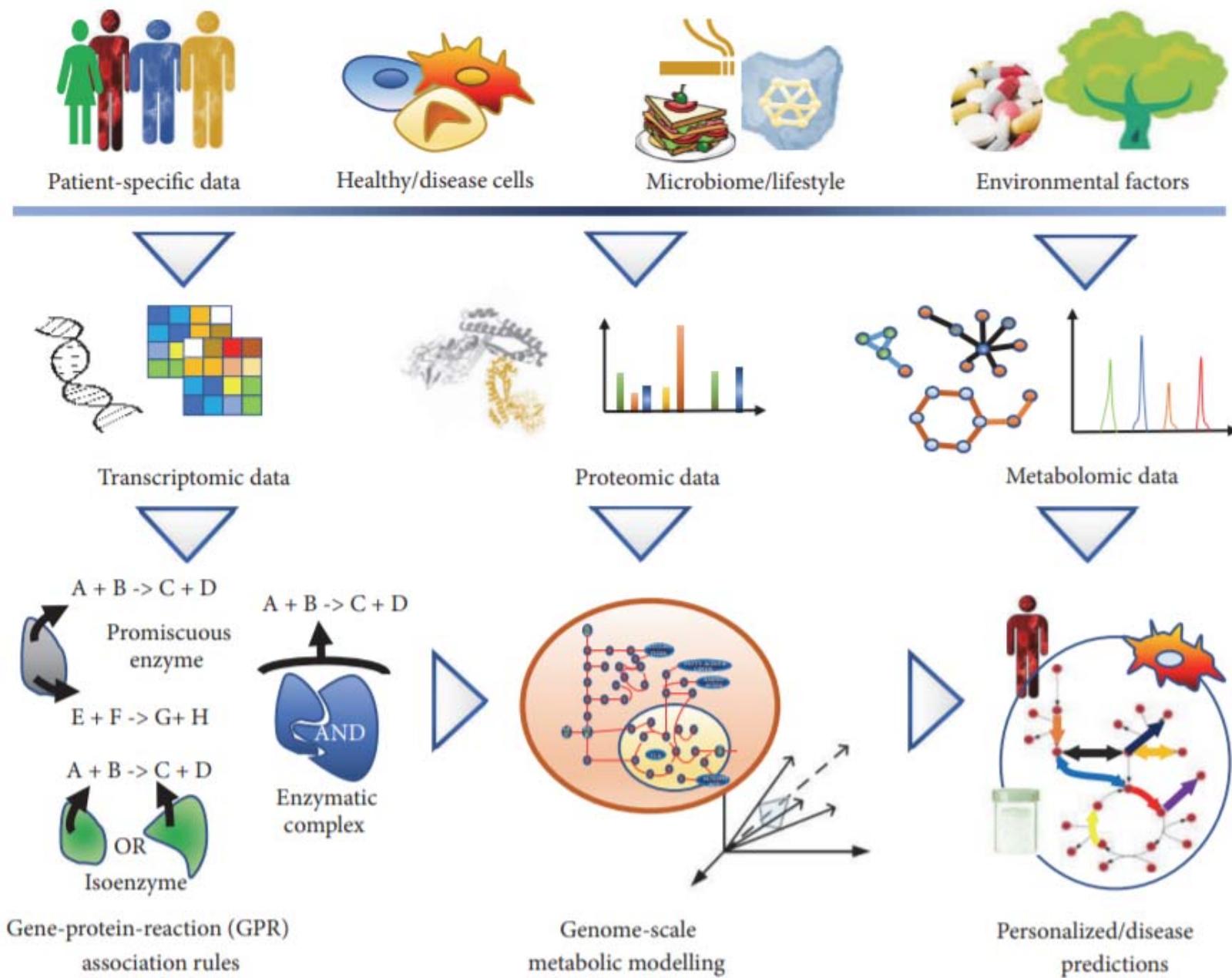
系统生物学结构是包含各种概念和科学在内的一个大体工作图。



绪论：系统生物学的研究内容



绪论：系统生物学的研究内容



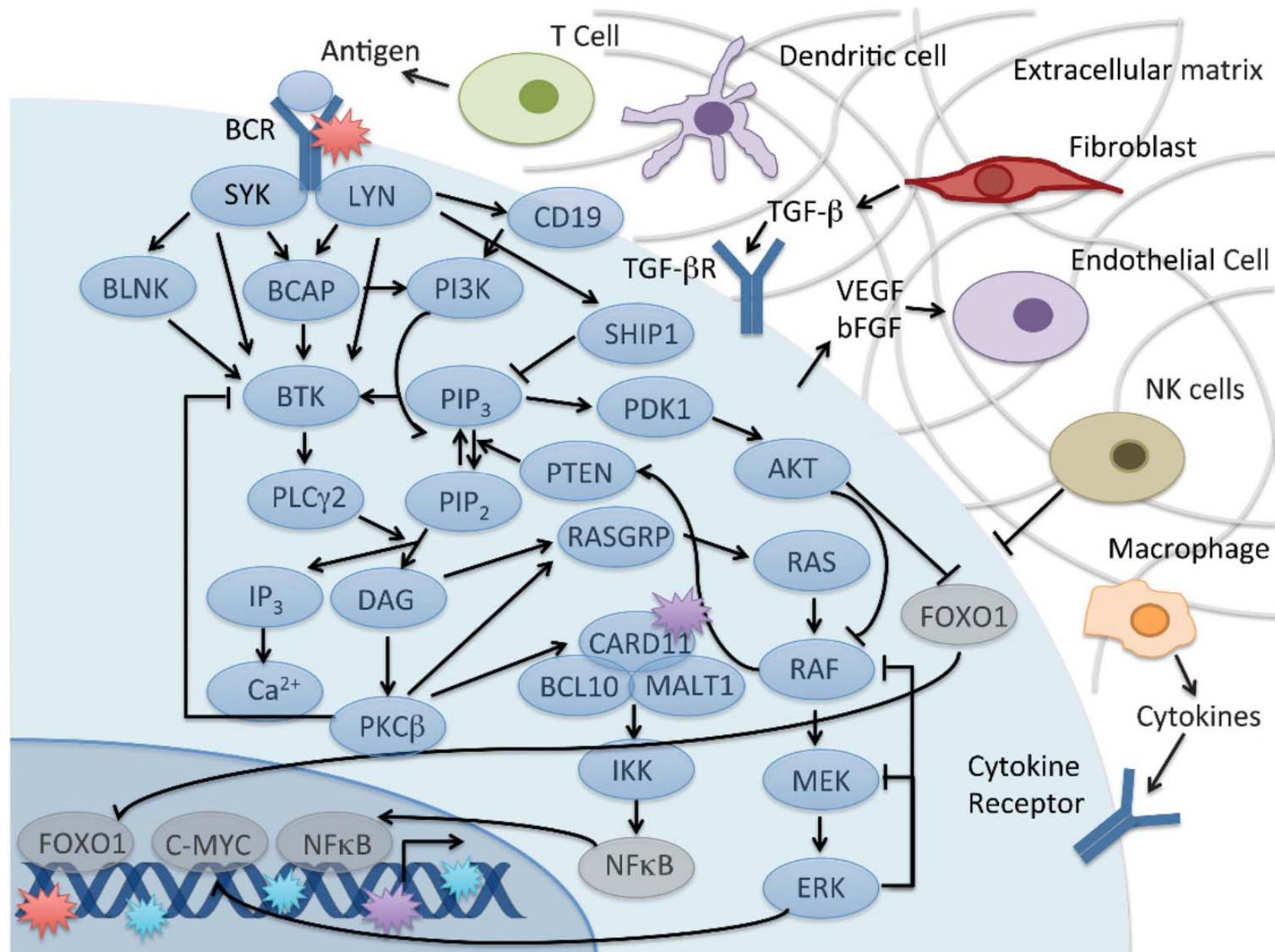
绪论：系统生物学的应用前景

系统生物学，生物信息学的前沿研究领域，可对复杂生物系统进行系统层面上描述和理解，在生物医学领域有着重要的应用前景。

其中包括：

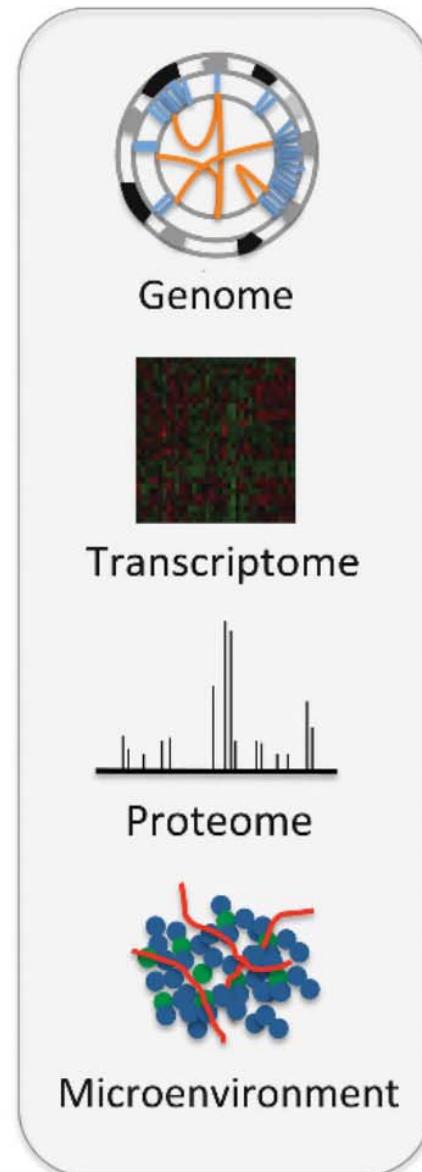
- 疾病的发生发展的复杂过程；
- 治疗靶点和药物的研发；
- 克服疾病治疗过程的药物抗性；
-

绪论：系统生物学的应用前景



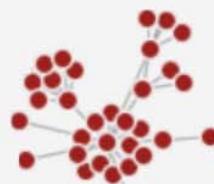
绪论：系统生物学的应用前景

Systematic measurements

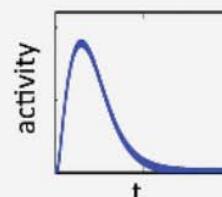


Systems biology approaches

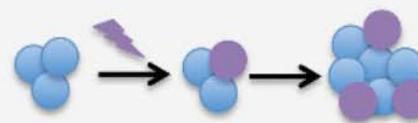
integrative statistical modeling of omics data



kinetic modeling of signaling networks



evolutionary modeling of heterogeneous cancer cell population



Cancer therapeutics

identify key deregulated pathways/processes

classify cancer subtypes

predict prognosis

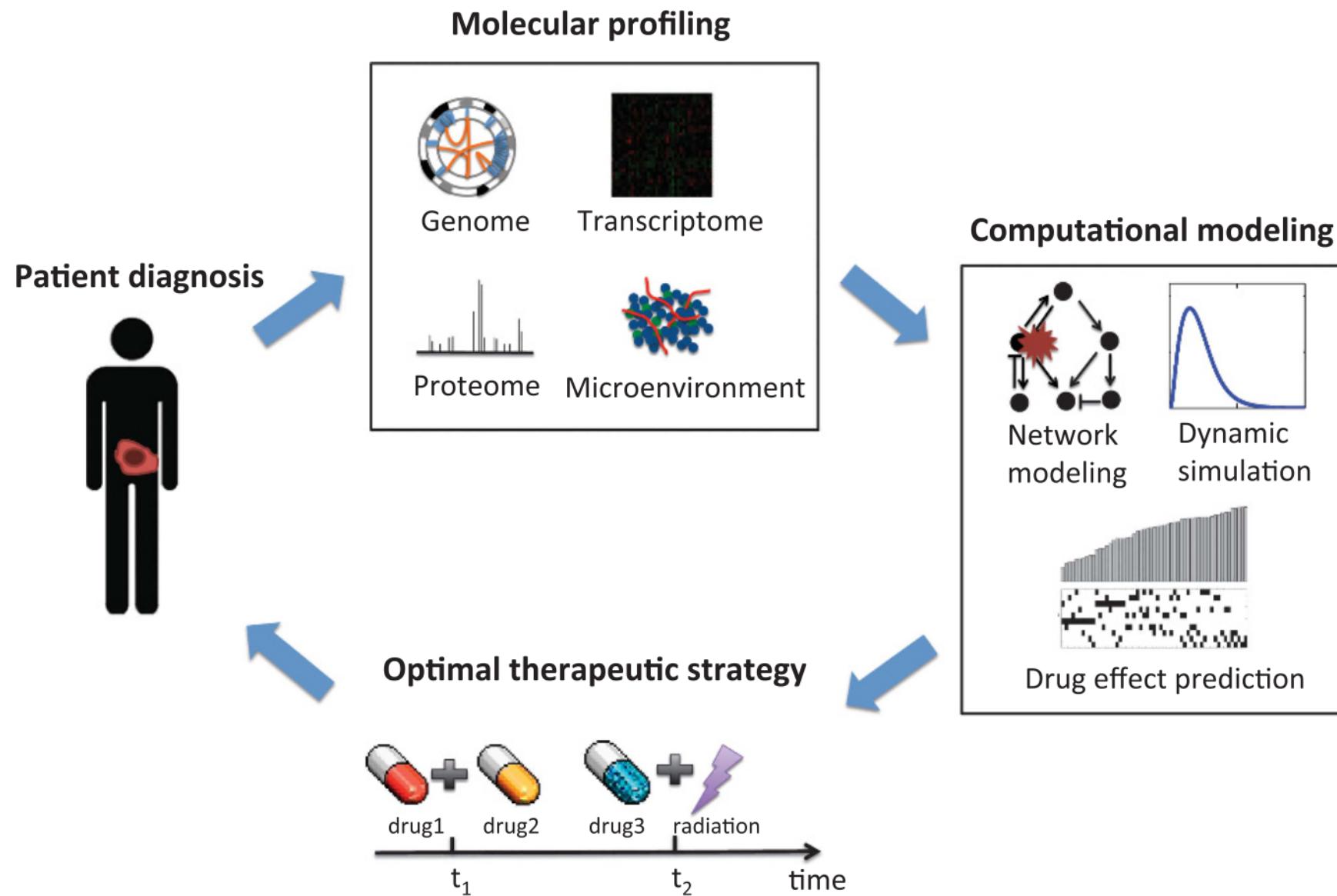
develop drug response biomarkers

identify effective combinatorial targeted therapies

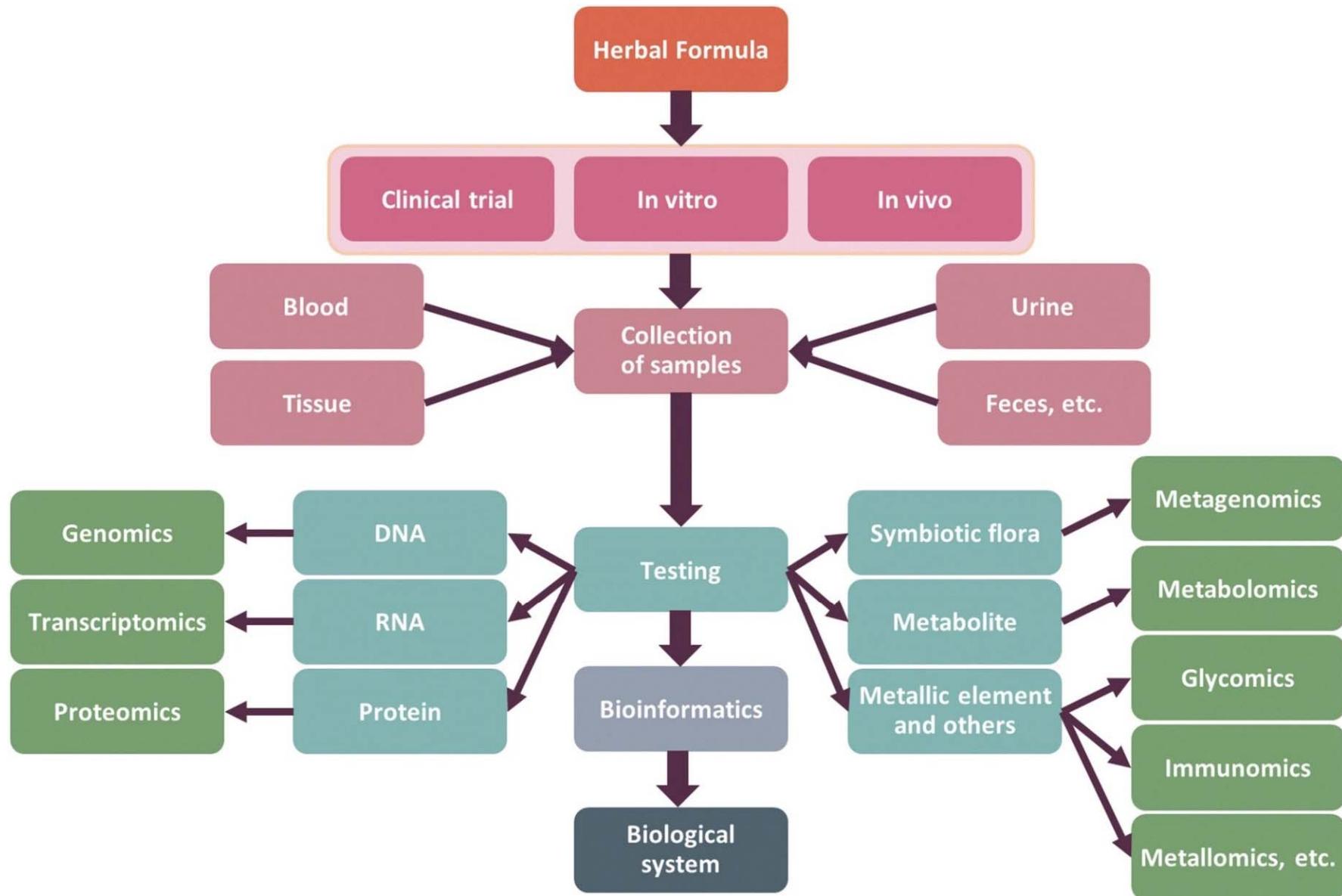
optimize long-term therapeutic efficacy on cell population level

implement personalized cancer medicine

绪论：系统生物学的应用前景

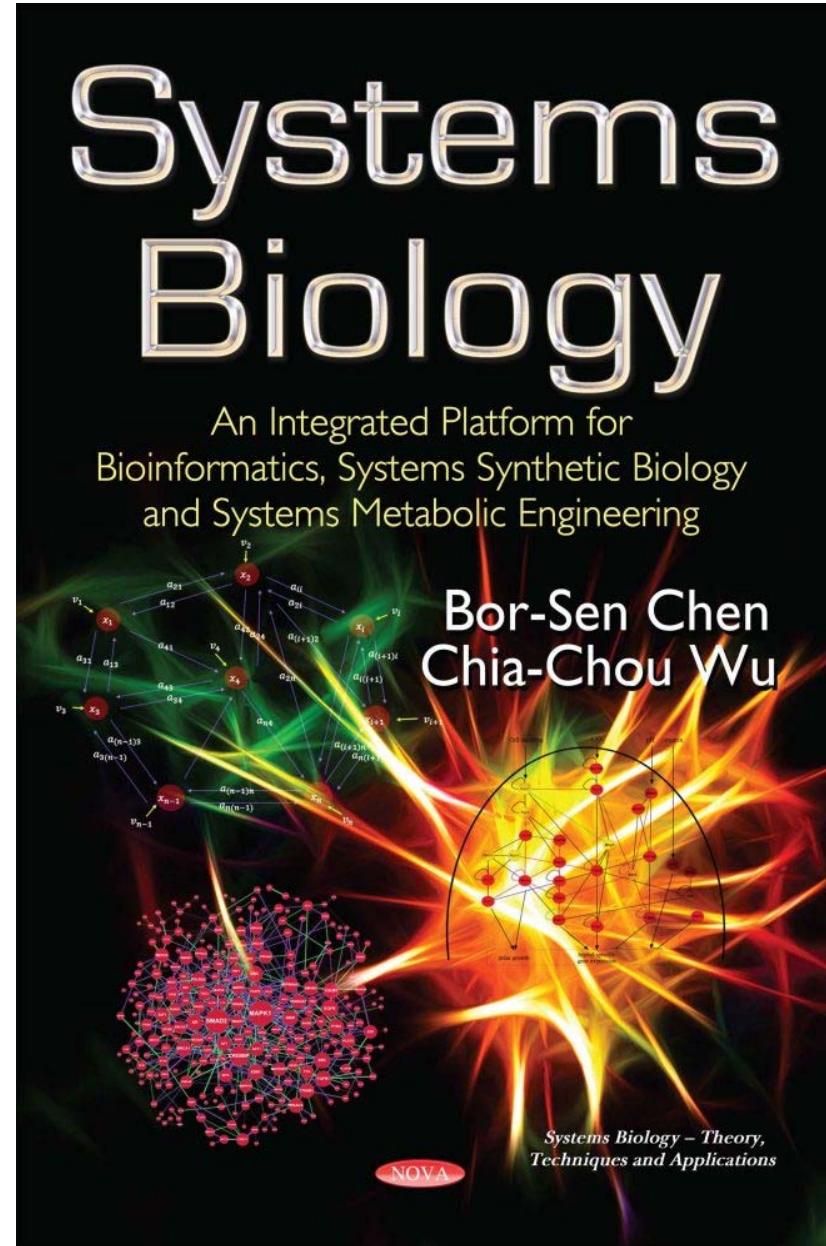
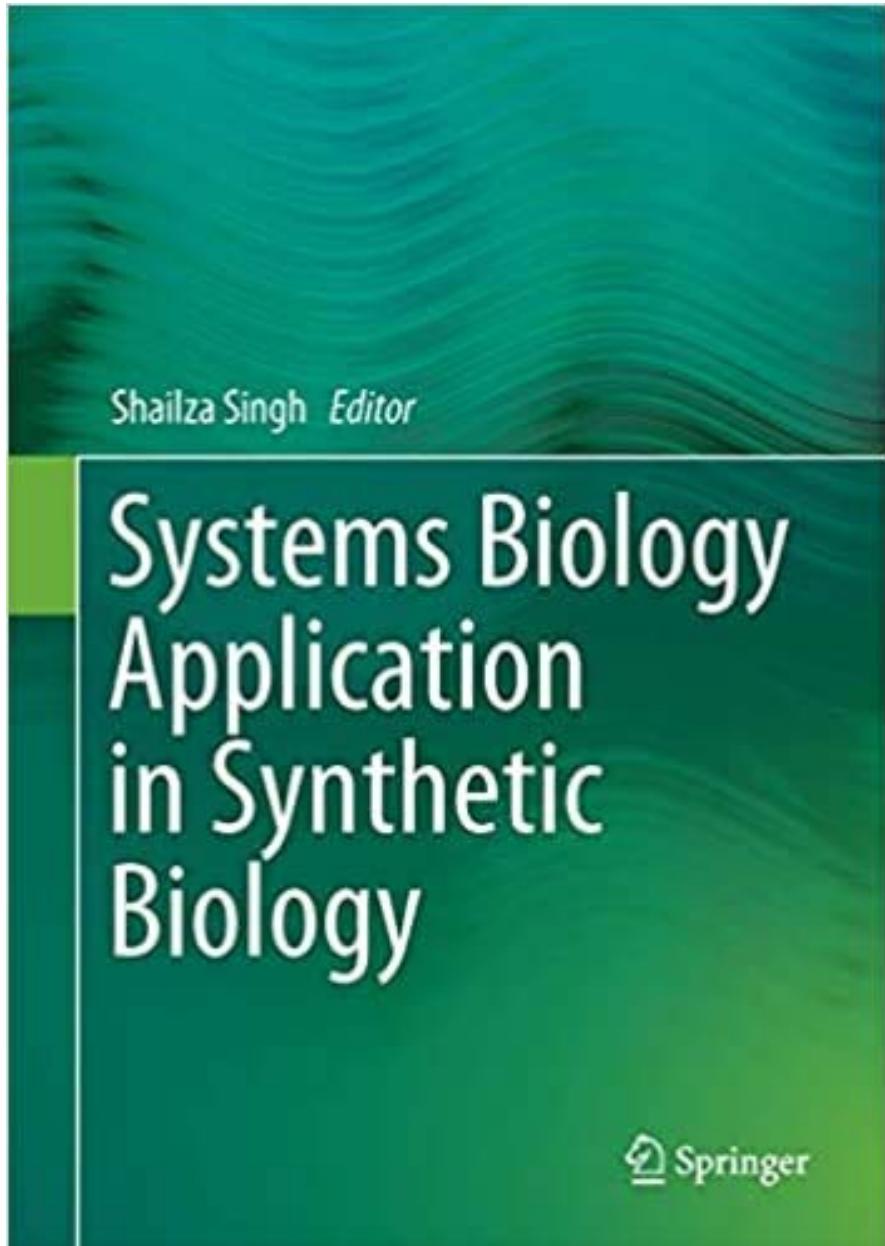


绪论：系统生物学的应用前景



绪论：系统生物学的应用前景

系统生物学为合成生物学提供理论基础。



著名的系统生物学研究结构

Institute for Systems Biology

(Seattle, USA)

www.isbscience.org

Co-founder: Dr. Leroy Hood

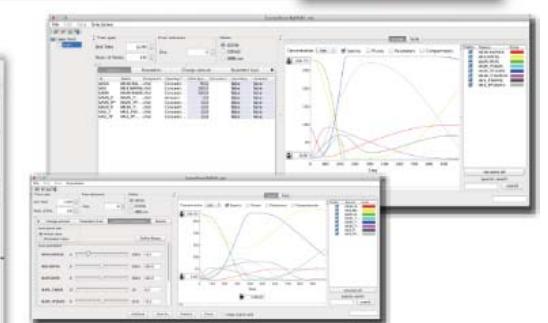
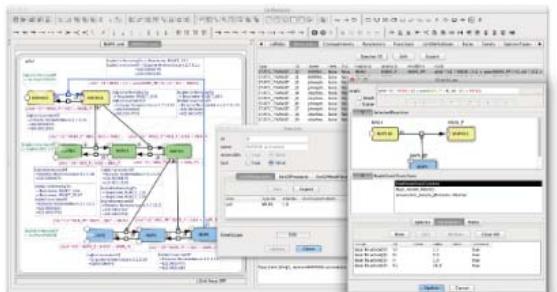
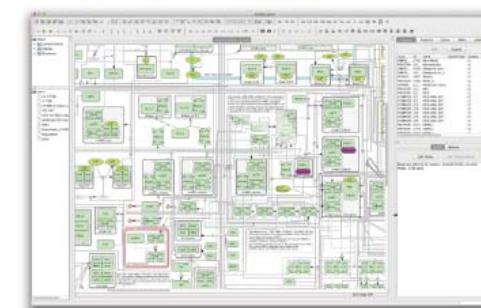
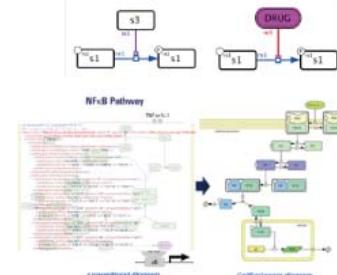


The Systems Biology Institute
(Tokyo, Japan)

<http://www.sbi.jp/>

Founder: Dr. Hiroaki Kitano

Pathway Modeling



Simulation

著名的系统生物学研究结构

- Columbia University Department of Systems Biology
- Systems Biology | MD Anderson Cancer Center
- Systems & Synthetic Biology, University of California, Berkeley
- Azrieli Institute for Systems Biology, Weizmann Institute of Science
- Systems Biology | MIT Department of Biological Engineering
- Institute of Molecular Systems Biology | ETH Zurich
- Cambridge Computational Biology Institute, University of Cambridge
- Integrative Systems Biology, Imperial College London
-

著名的系统生物学研究结构

- 清华合成与系统生物学中心
- 计算系统生物学中心，复旦大学
- 苏州大学系统生物学研究中心
- 分子系统生物学研究中心，中国科学院遗传与发育生物学研究所
- 爱丁堡大学-天津大学系统生物学与合成生物学联合研究中心
- 中科院上海生命科学研究院—安捷伦系统生物学中心
-

重要的系统生物学学术会议

系列会议：

- International Conference on Systems Biology
- International Conference on Computational Methods in Systems Biology



系统生物学相关的国际学术期刊

- npj Systems Biology and Applications
- Molecular Systems Biology
- BMC Systems Biology
- Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine
- Systems and Synthetic Biology
- Integrative Biology
- PLOS Computational Biology
- Bioinformatics
- BioSystems
-

系统生物学相关的中文图书

- 《系统生物学》：张自立、王振英编著，科学出版社，2009。
- 《系统生物学——建模，分析，模拟》：雷锦誌 著，上海技术出版社，2010。
- 《系统生物学的理论、方法和应用》：贺福初 等译，复旦大学出版社，2007。
- 《系统生物学》：林标扬 编著，浙江大学出版社，2012

系统生物学相关的英文图书

- Klipp E. etc. Systems Biology: A Textbook, Wiley-VCH, 2009
- Alberghina L. & Westerhoff H.V. (Eds.) Systems Biology: Definitions and Perspectives (Topics in Current Genetics), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005.
- Palsson B.O. Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks, Cambridge University Press, 2006.
- Konopka A.K. Systems Biology: Principles, Methods, and Concepts, CRC Press, 2006.
- Kriete A. & Eils R. (Eds.) Computational Systems Biology, Elsevier Academic Press, 2006.
- Wilkinson D.J., Stochastic Modelling for Systems Biology, CRC Press, 2006.
- Sangdun Choi (Eds.) Introduction to Systems Biology, Humana Press, 2007.
- Frederick B. Marcus, Bioinformatics and Systems Biology: Collaborative Research and Resources, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- Nakanishi S. etc. (Eds.) Systems Biology: the Challenge of Complexity, Springer Tokyo Berlin Heidelberg New York, 2009.
- McDerMott Jason etc. (Eds.) Computational Systems Biology (Springer Protocols: Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2009.
- Oleg Demin & Igor Goryanin, Kinetic Modelling in Systems Biology, CRC Press, 2009.

系统生物学相关的分享资源



系统生物学课程材料分享群



系统生物学外文图书
(电子书)



该二维码7天内(9月13日前)有效，重新进入将
更新

生物学基础：生命的起源与进化

生物学基础：生命的起源与进化

- 生命的起源
- 生命的进化

生命的起源

有关生命起源的种种假说：

- 神造论——上帝创造万物，最后造成人。（圣经故事）
- 自然发生论——生物是从非生物环境中自然发生的。

腐草化萤 腐肉生蛆 淤泥生鼠

- 宇生论——地球上生命来自宇宙空间别的星球。问题：别的星球上生命如何起源？

生命的起源

腐肉生蛆？



17世纪意大利医生F. Redi用实验证明腐肉不能生出苍蝇



1860年巴斯德用实验证明肉汤不能生出微生物

生命的起源

广为接受的生命起源学说：

- 1924年苏联生物学家奥巴林(Oparin)发表《生命起源》。认为：
原始的地球环境中，非生物的有机分子聚合成生物大分子，形成
“团聚体”——具一定的生命现象。（逐渐形成了最简单的生命
形式。）
- 1929 年 英 国 遗 传 学 家 霍 丹 (Haldane) 也 提 出 类
似观点。
- 1936年奥巴林专著再版，他提出的生命起源学说引起世界重视。

生命的起源

生命起源于何时？

天文学家估计地球形成于约45亿年前。

迄今找到的最早的原核生物化石35亿年前。

生物起源约在距今45-35亿年间。

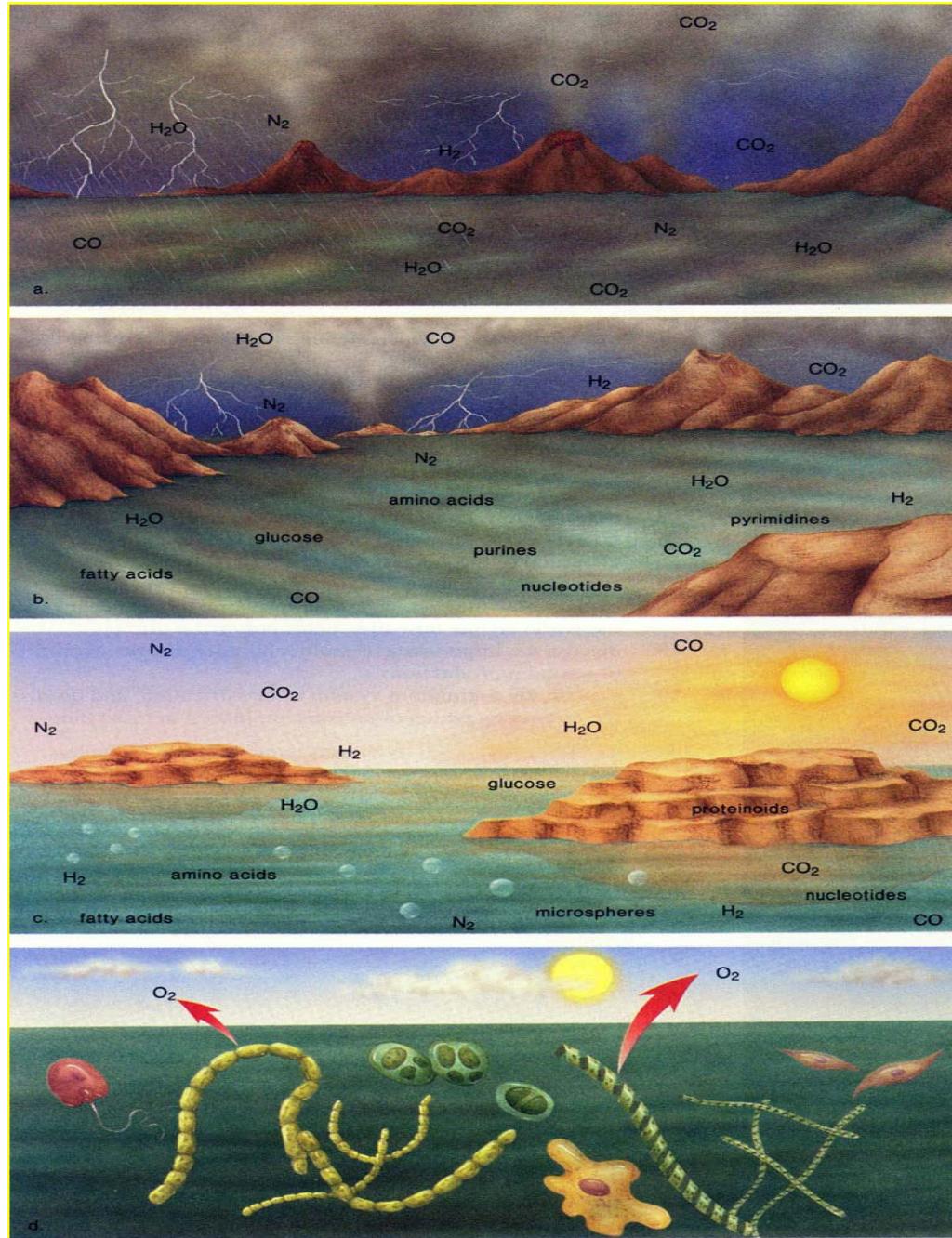
生命起源时的地球环境？

200亿年前：没有物质和能量，没有时间没有空间。

150亿年前：大爆炸，产生能量、质量，开始时间、空间。

生命的起源

生命起源模式



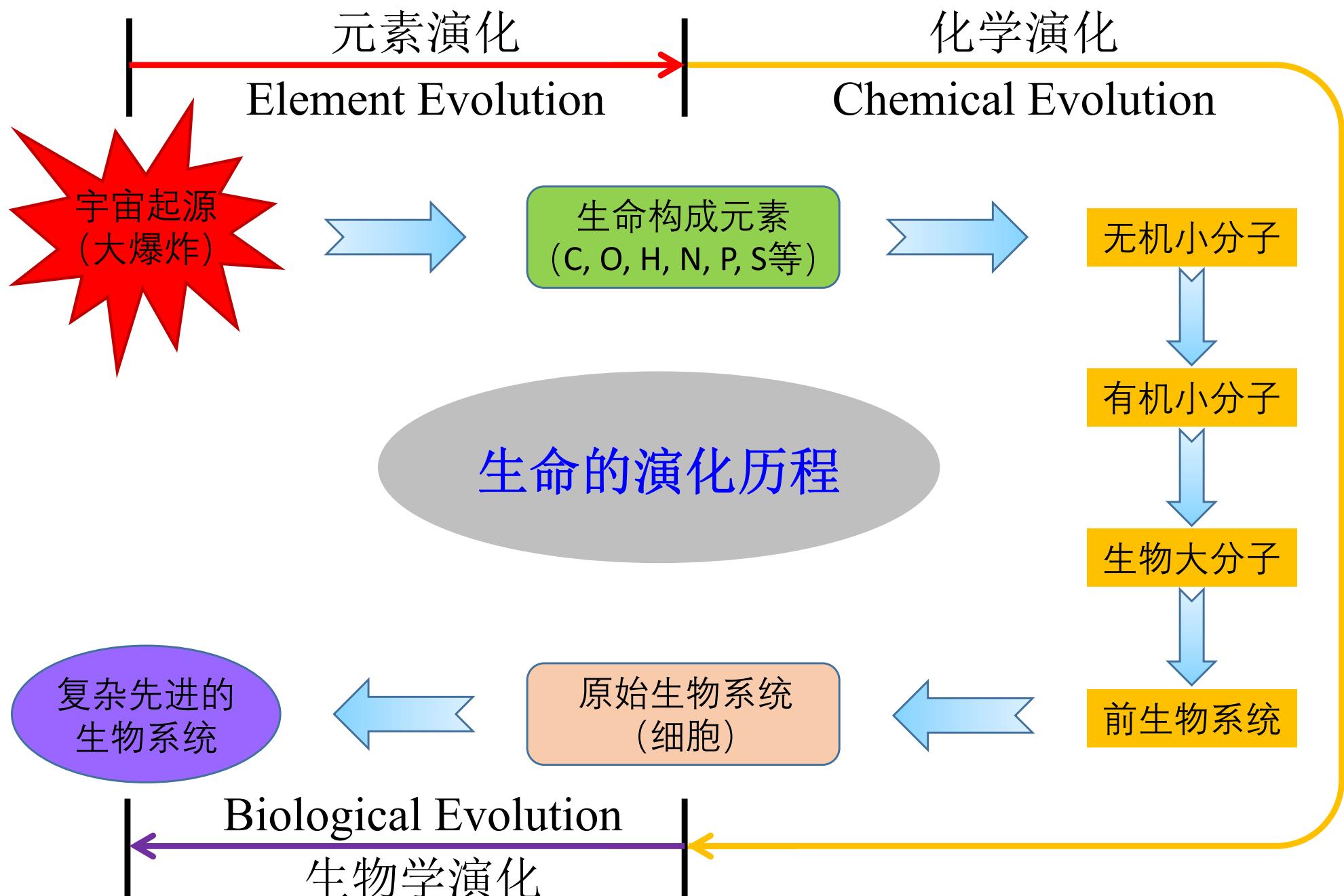
原始气体冷凝汇流成海洋

火山爆发和闪电的能量使气体合成简单有机物

溅到岩石上的氨基酸聚合成肽链又重新回到水中

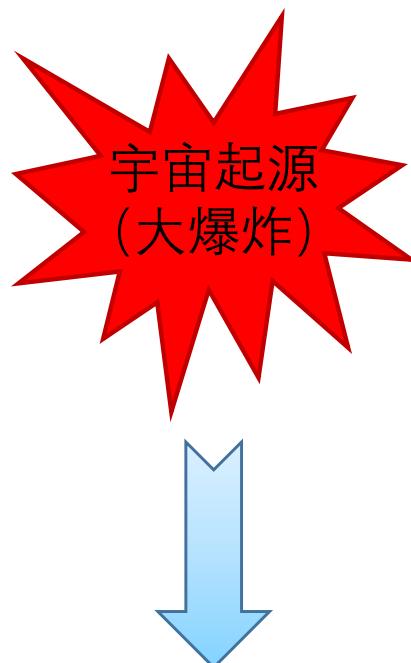
各种大分子进化成原核细胞和真核细胞

生命的起源

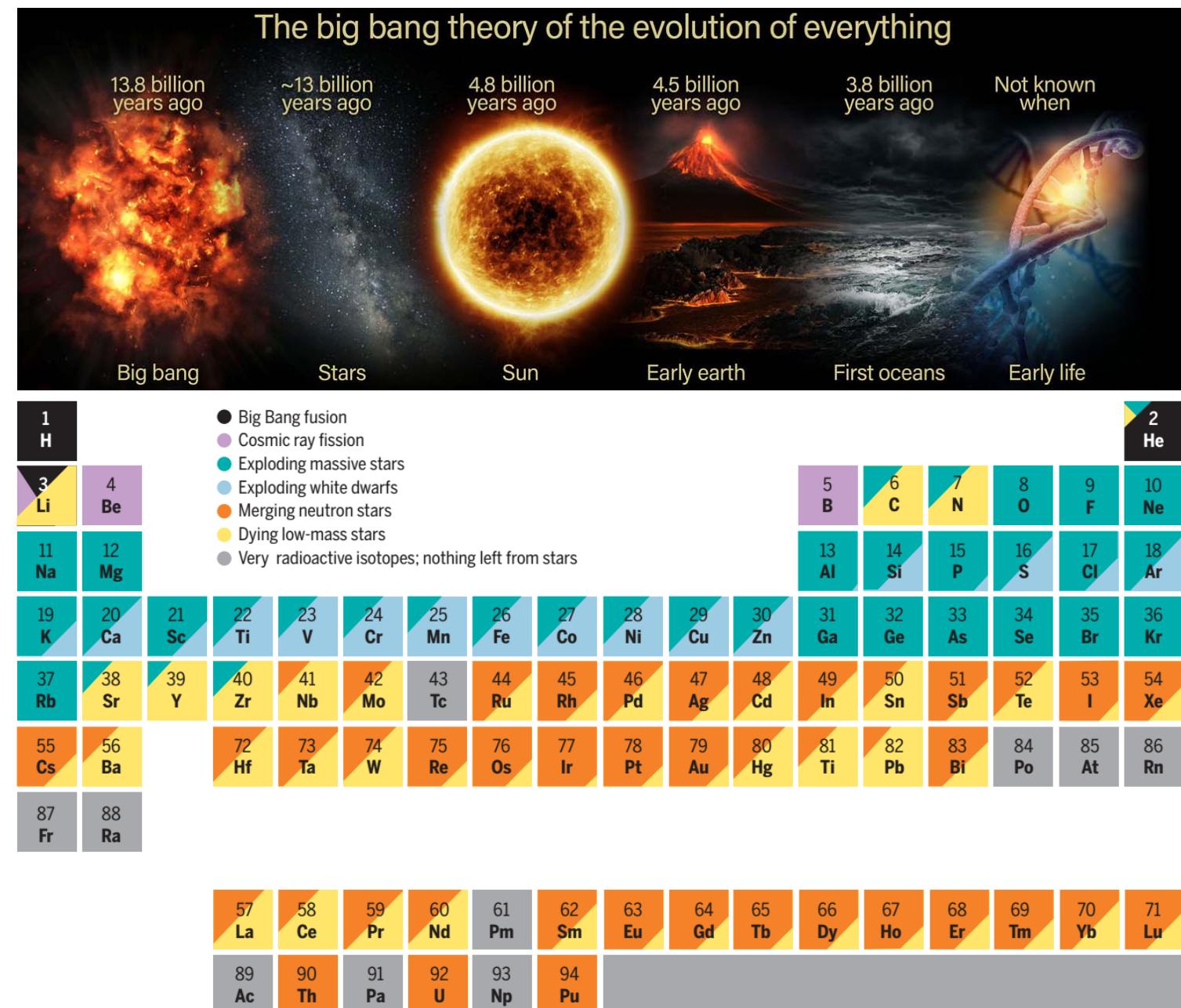


生命的起源

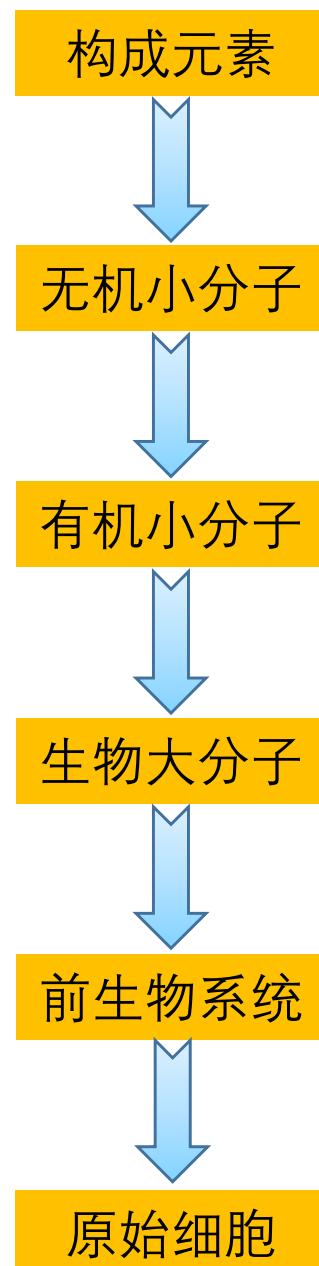
太阳系中元素的核合成来源



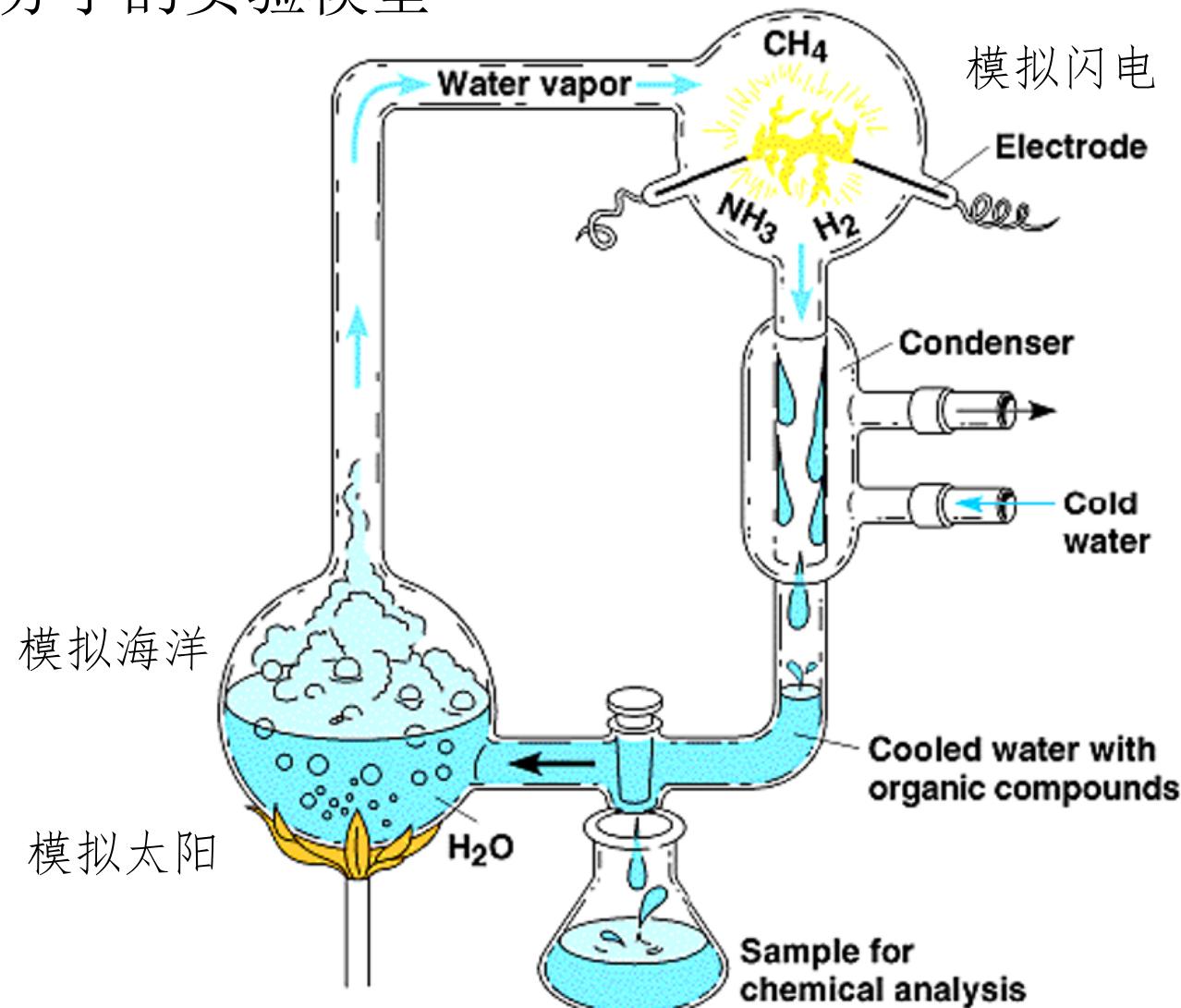
生命构成元素
(C, O, H, N, P, S等)



生命的起源

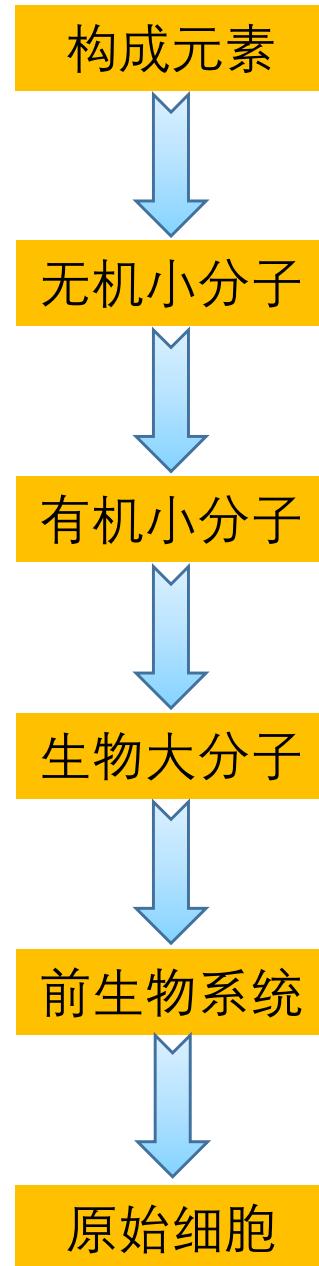


Stanley Miller 和 Harold Urey 模拟原始大气成分合成有机分子的实验模型

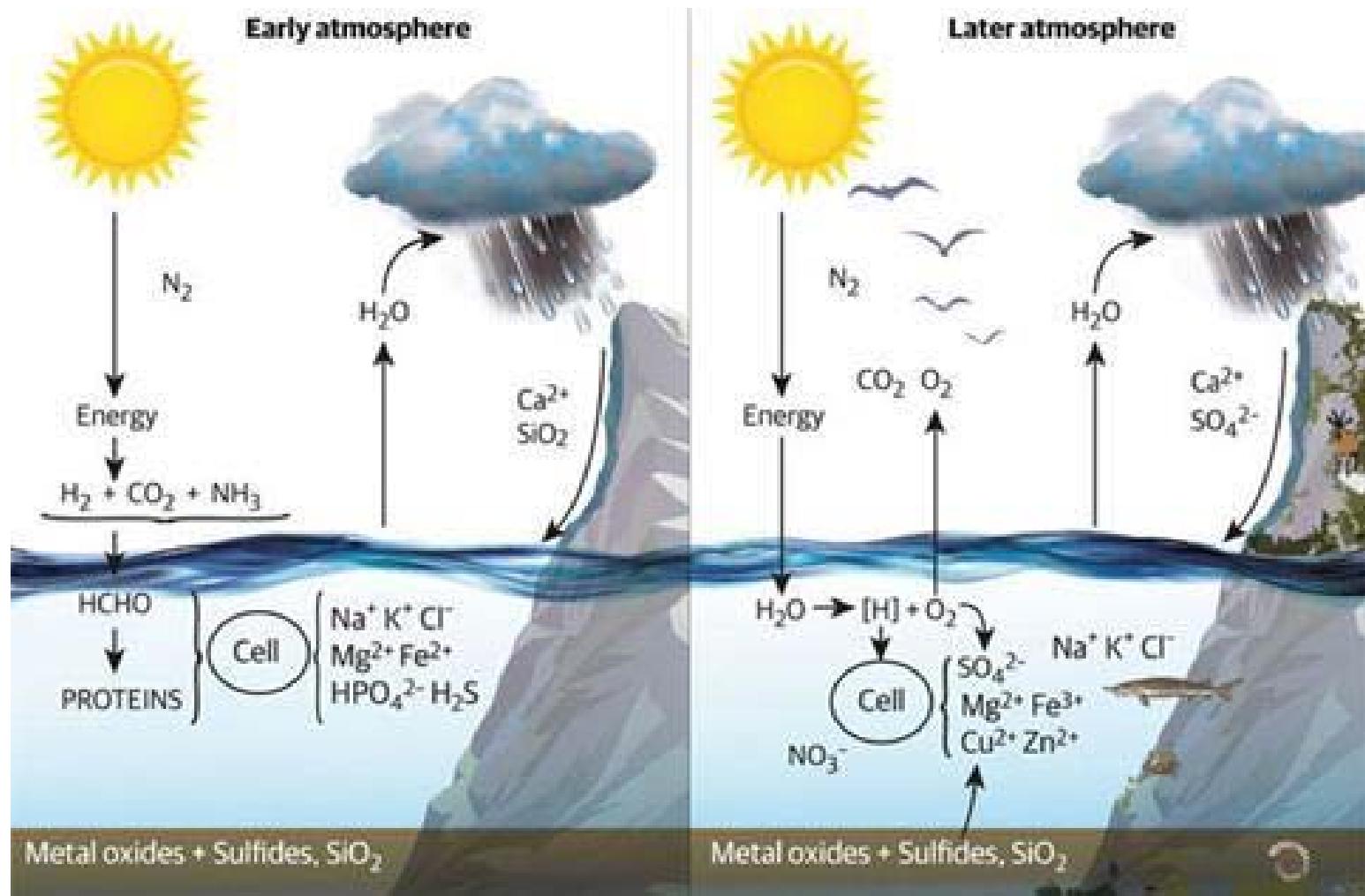


甲烷、氨气和水等变成氨基酸、尿素等。

生命的起源

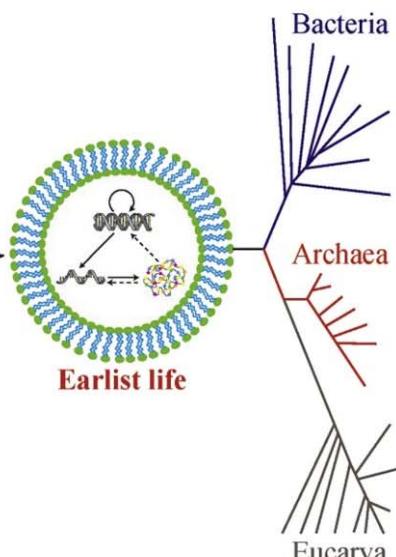
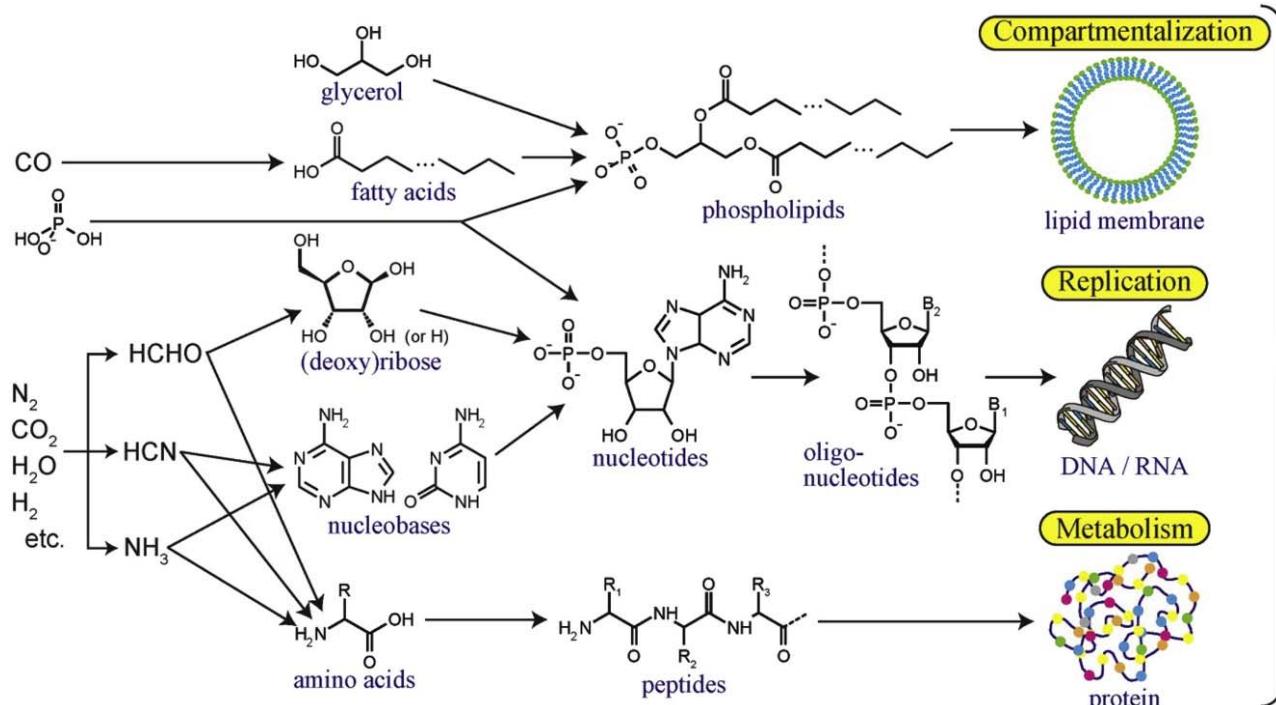
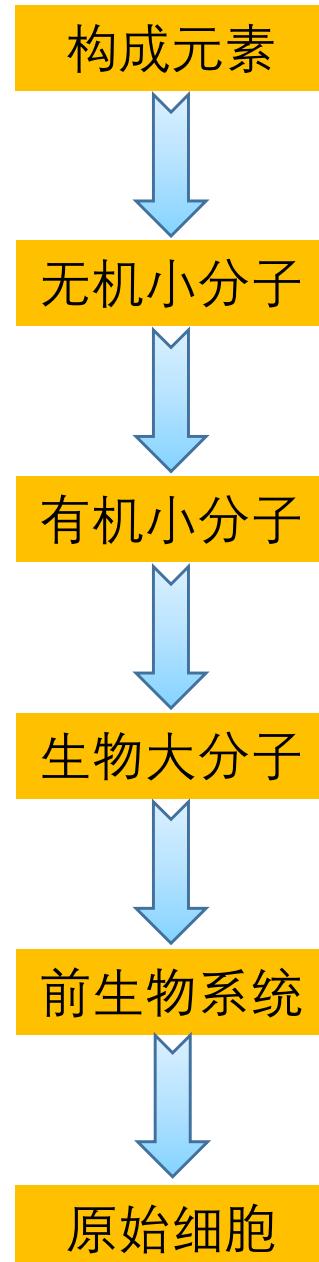


此外，使用紫外线、高温、 γ 射线等实验条件，还得到：嘌呤、嘧啶、核苷酸、脂肪酸、单糖等。



Adapted from *Evolution's destiny* (RSC book).

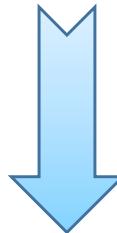
生命的起源



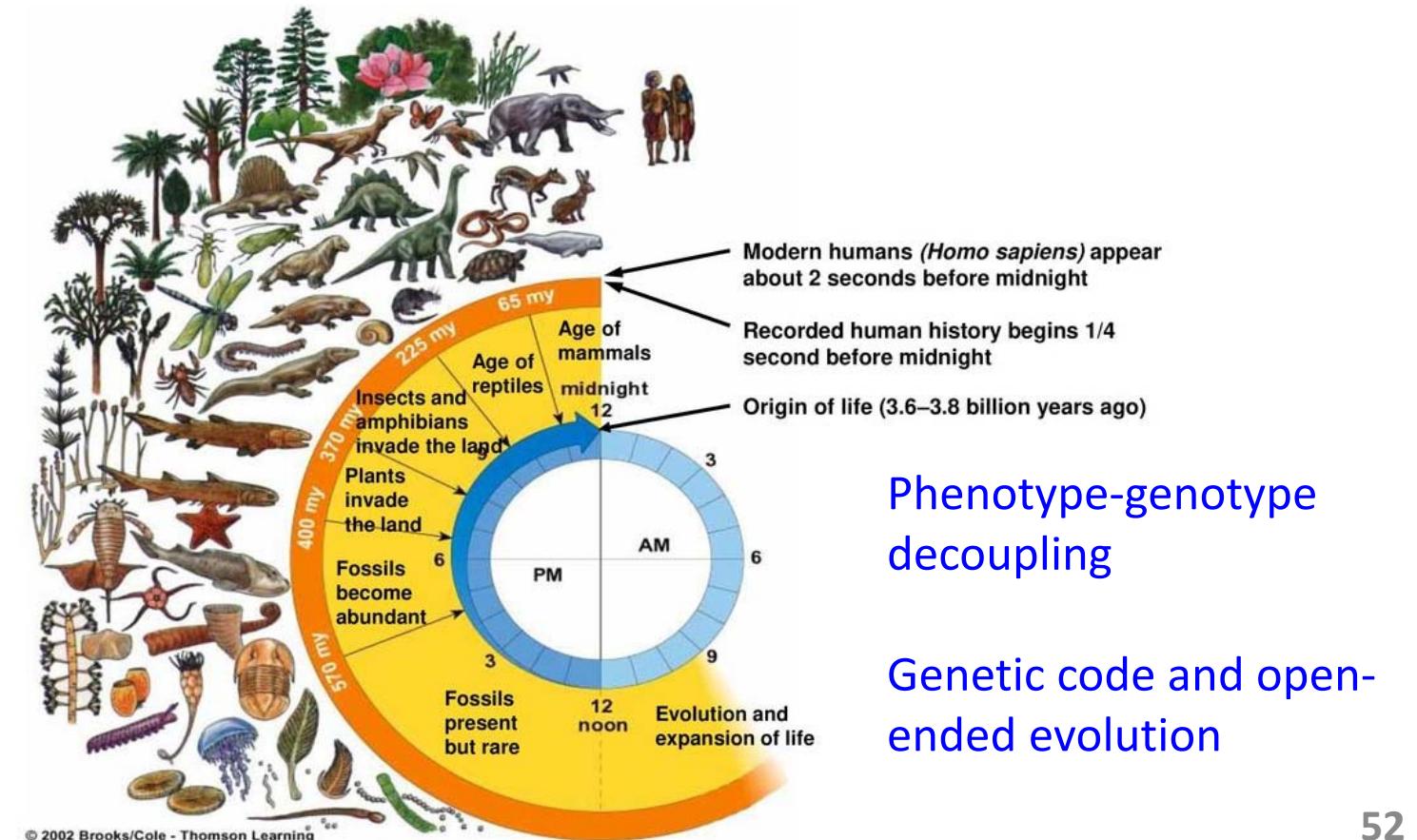
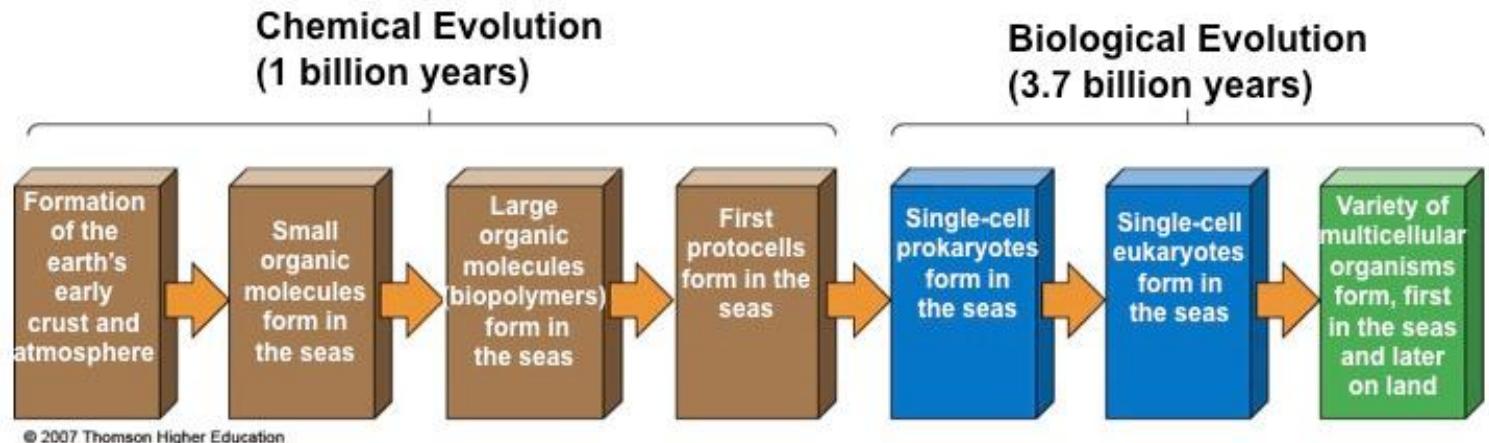
Kitadai* and Maruyama*. *Geoscience Frontiers*, 2018, 9, 1117-1153.

生命的起源

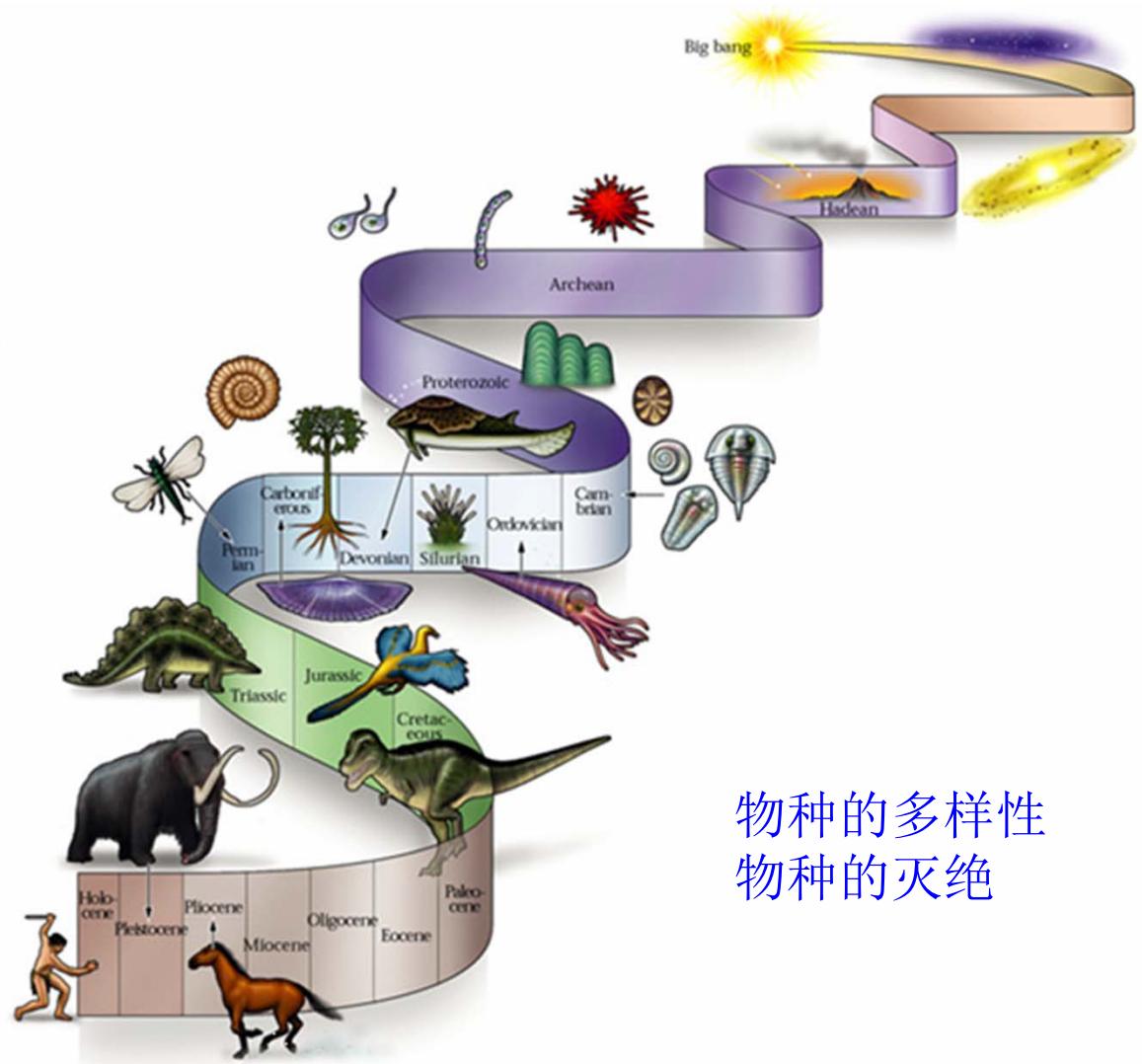
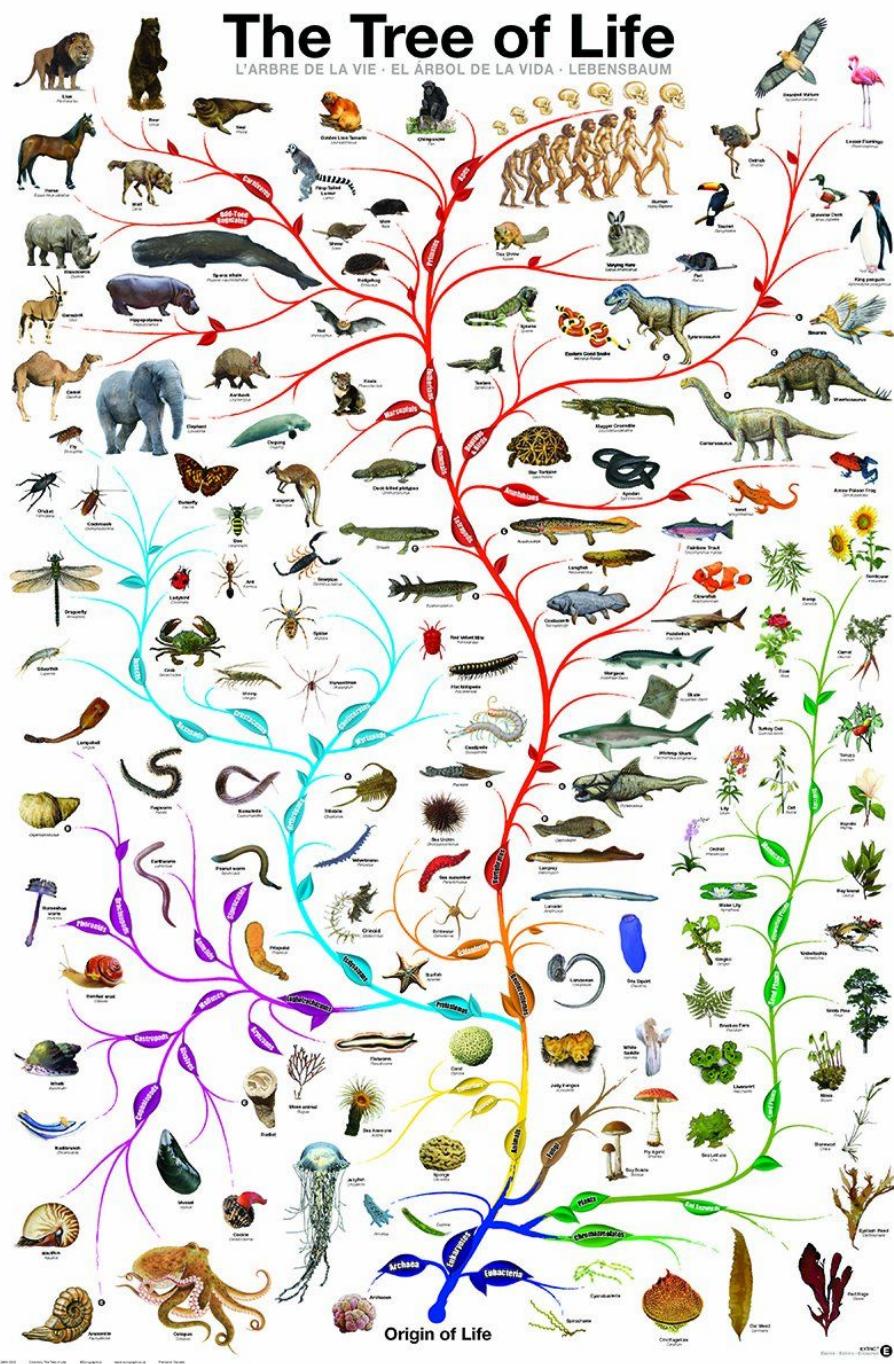
原始生物系统
(细胞)



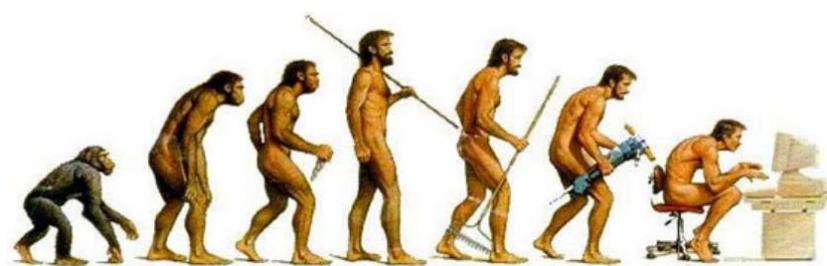
复杂先进的
生物系统



生命的进化

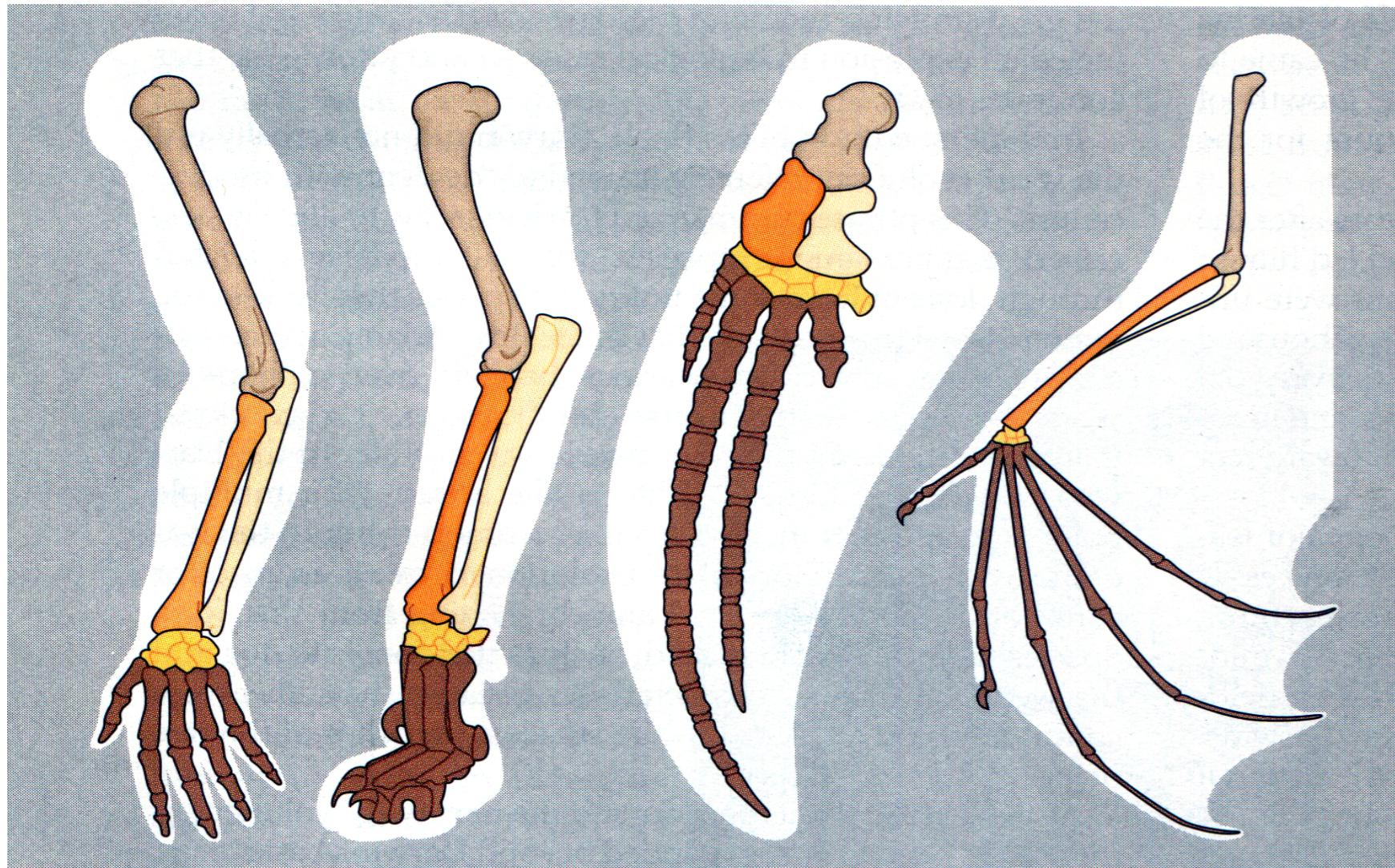


物种的多样性
物种的灭绝



生命的进化

比较解剖学证据

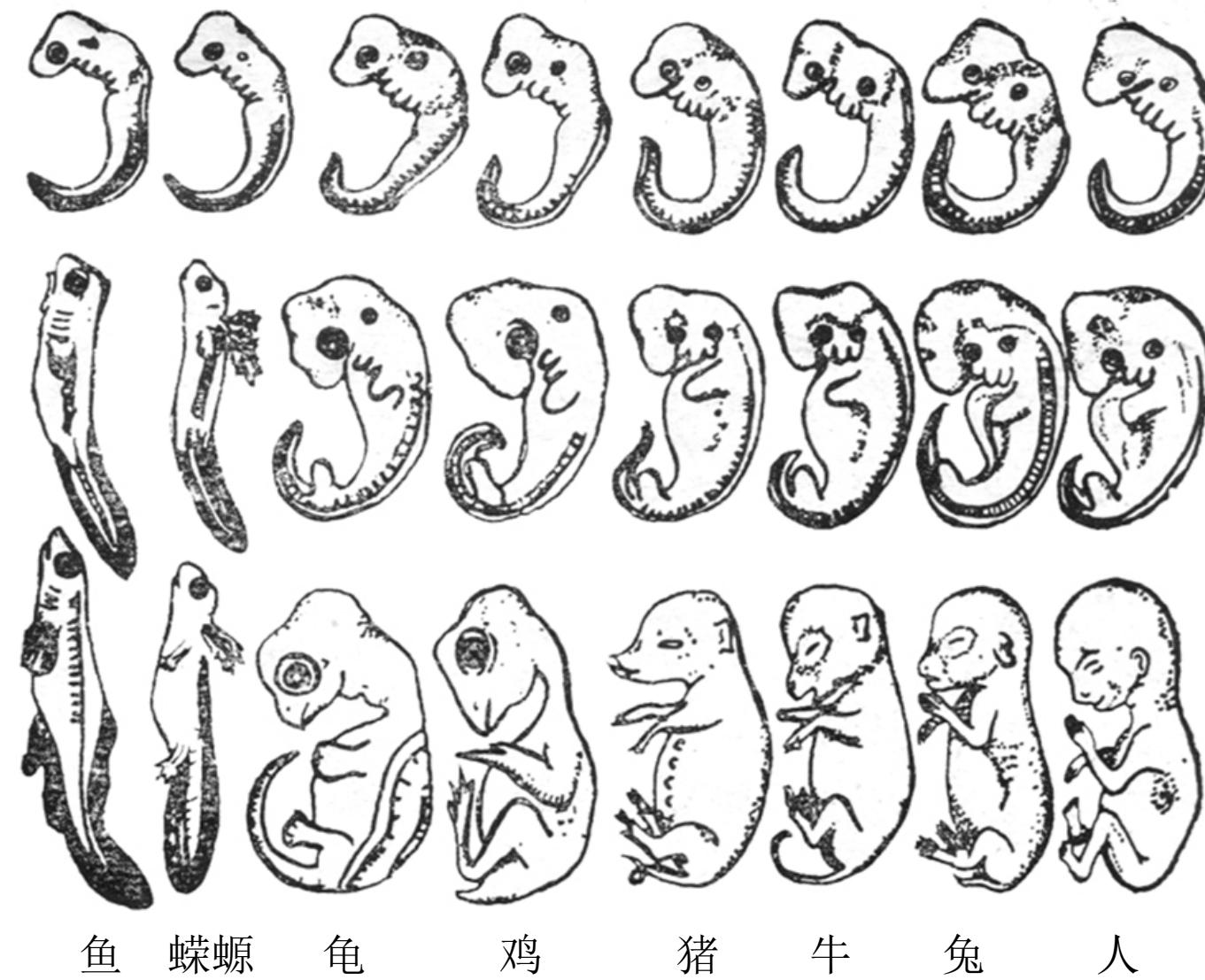


人、猫、鲸和蝙蝠的前肢骨骼具有同源性

生命的进化

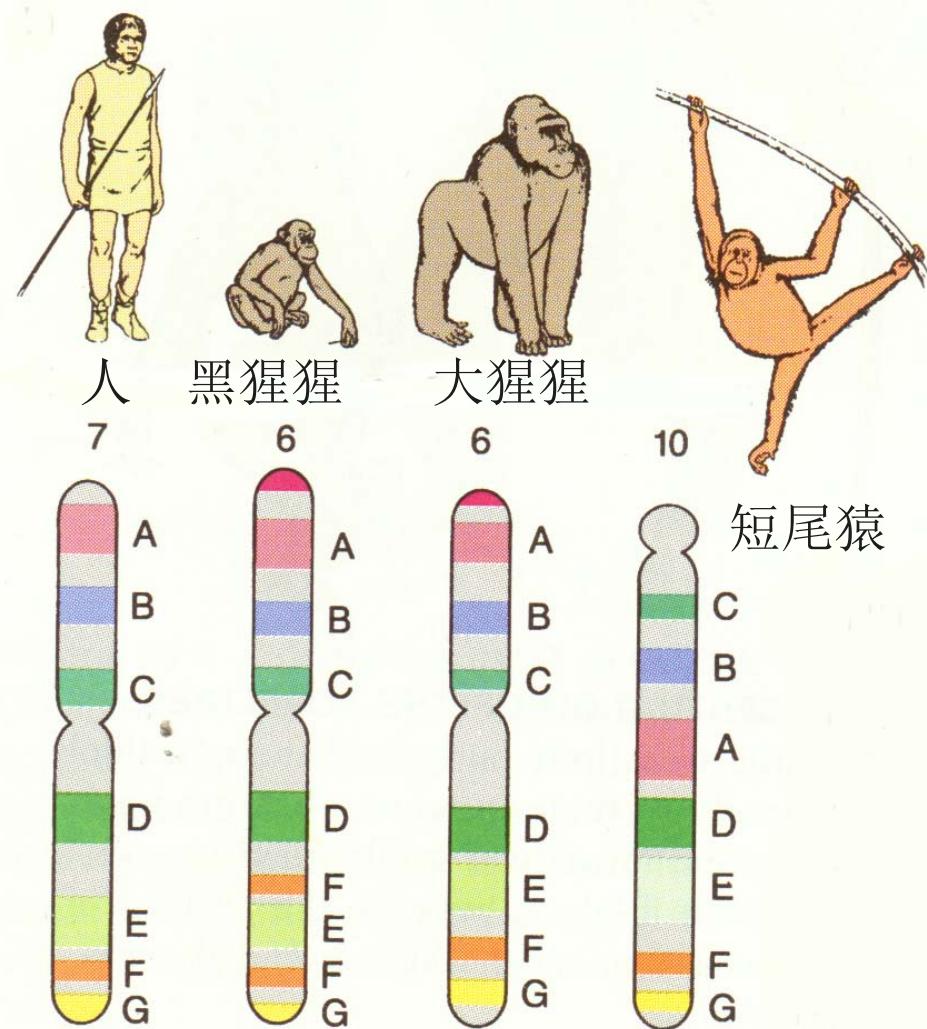
胚胎学证据

脊椎动物胚胎外形比较



生命的进化

细胞遗传学证据



生命的进化

- 拉马克的获得性遗传学说
- 达尔文的自然选择学说
- 现代进化论

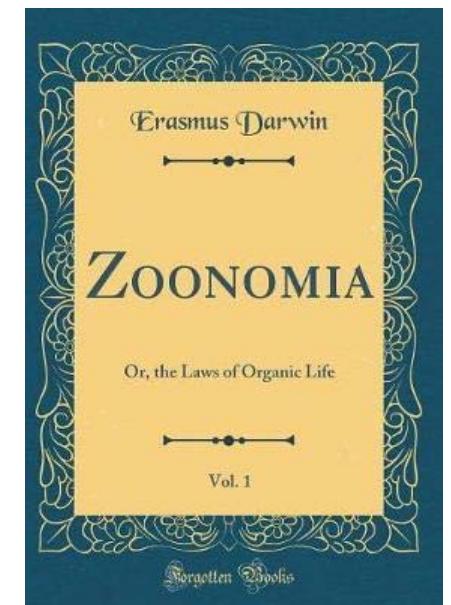
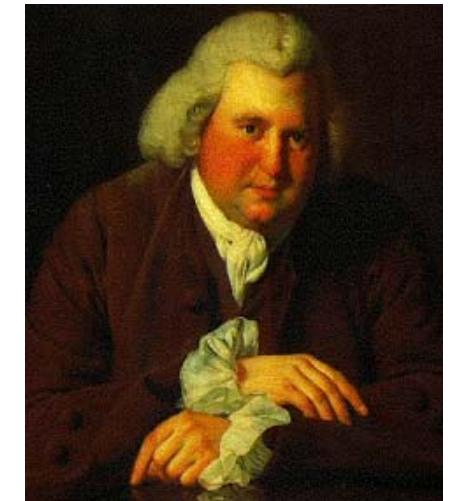
生命的进化

最初的进化理论:

伊拉斯谟·达尔文: (Erasmus Darwin, 哲学家、医生、诗人, 1731-1802):

- 其著作《动物王国》(Zoönomia)中已然表达了一些预示进化论的观点;
- 自由思考(free-thinking)。

这些对其孙子——查尔斯·达尔文(Charles Darwin)等均有较大的影响。



生命的进化

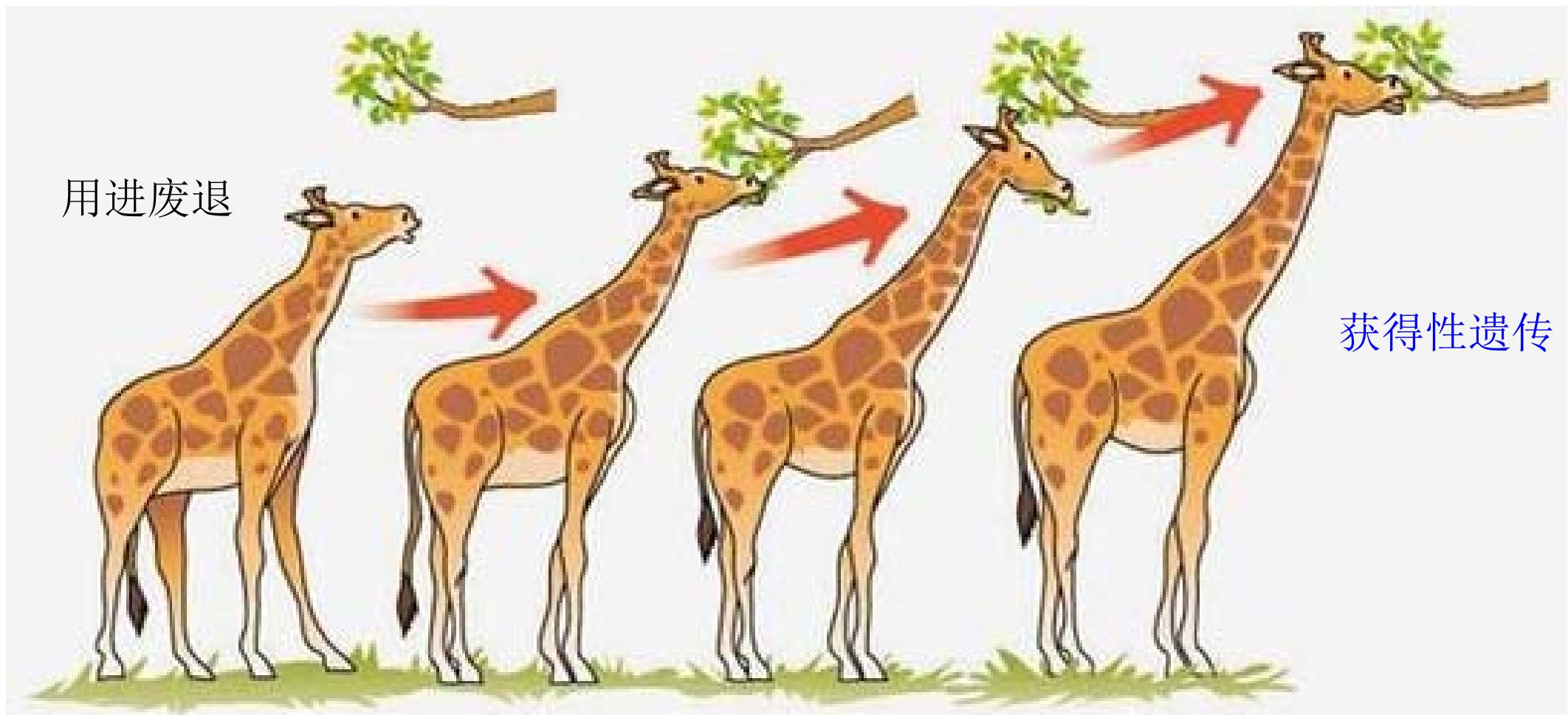
拉马克: (Lamarck, 博物学家 , 1744-1829):

- 首次提出进化论（虽然有些描述后来被证明是错的）；
- 率先使用“Biology”术语的人。
- 环境造成动物的变化；
- 趋于完美的动力促使所有有机体从更简单变得更复杂，并更好地适应它们的环境；
- 所需的新功能创造了器官；
- 适应：当环境发生变化时，生物体总发生有益变化以更好地适应环境。
- 用进废退
- 获得性遗传：一旦个体发展出特征，就会将其传递给后代。



生命的进化

拉马克的长颈鹿

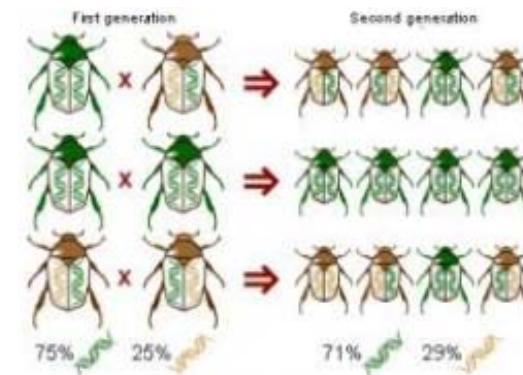
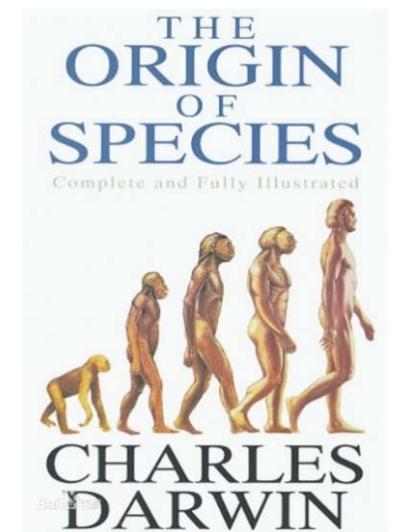
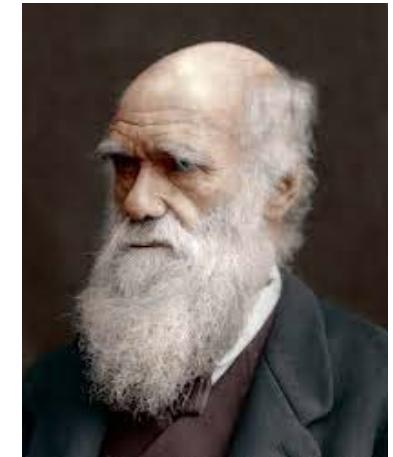


Driven by inner “need”.

生命的进化

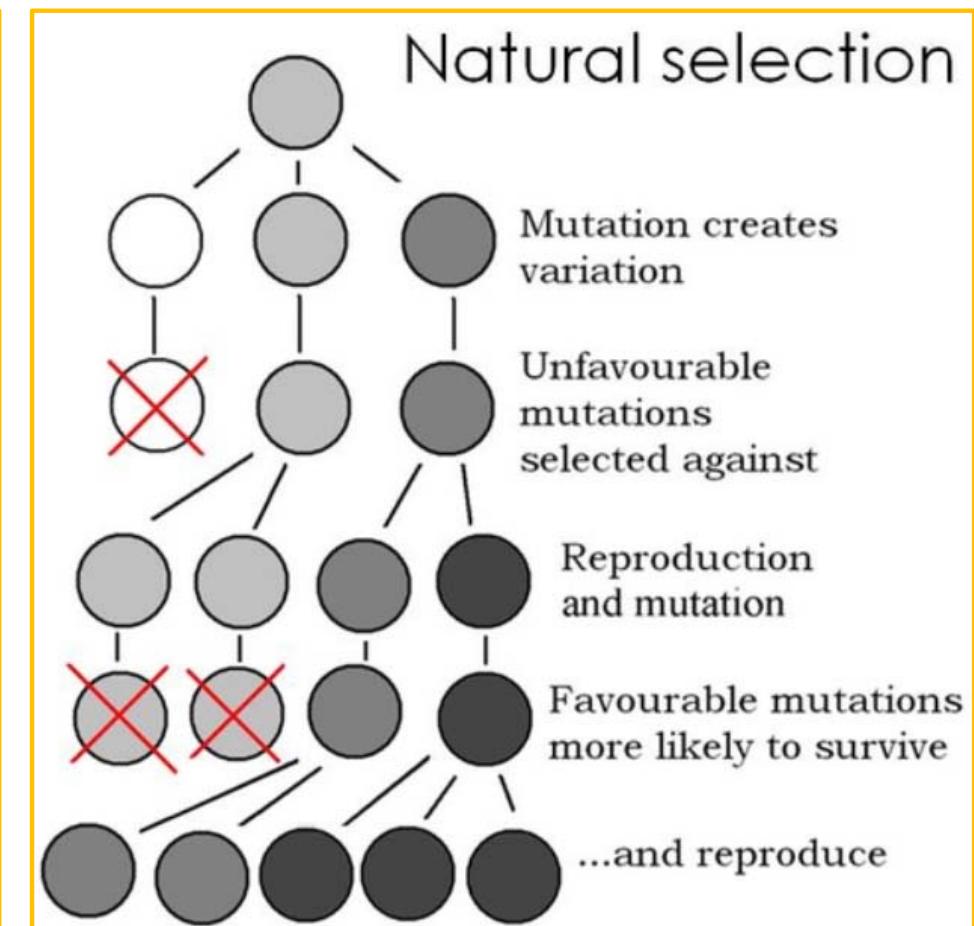
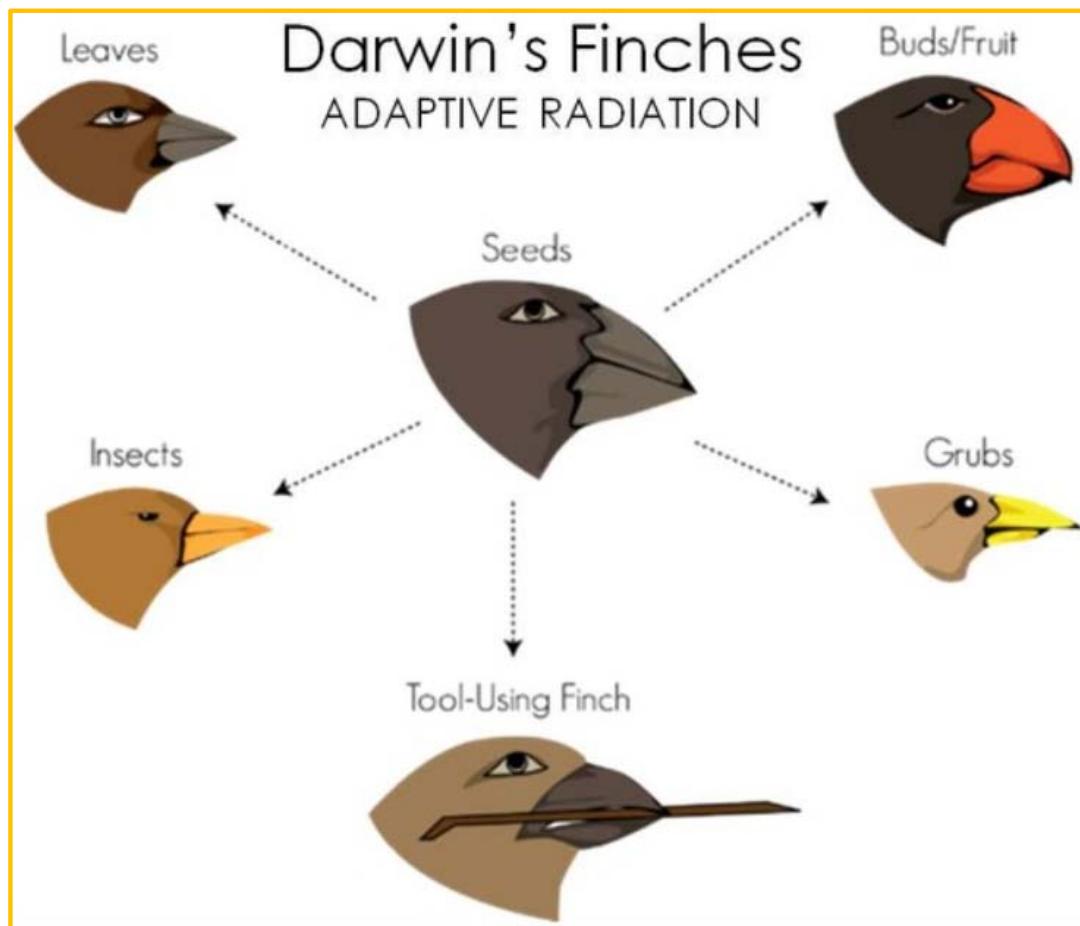
查尔斯·罗伯特·达尔文: (Charles Robert Darwin, 生物学家、进化论的奠基人, 1809-1882):

- 进化的自然选择学说;
- 著有《物种起源》; 物竞天择、适者生存
- 生物产生更大的后代, 可以在有限的环境资源下生存;
- 种群中的个体并不相同: 它们之间存在小的可遗传差异。
- 挣扎求生: 只有最适应环境的生物方能很好的生存。
- 幸存下来的个体将其可遗传的特征传递给他们的后代。
- 几代生物的微小变化的积累产生了对环境的新适应。



生命的进化

达尔文的自然选择学说



生物变异



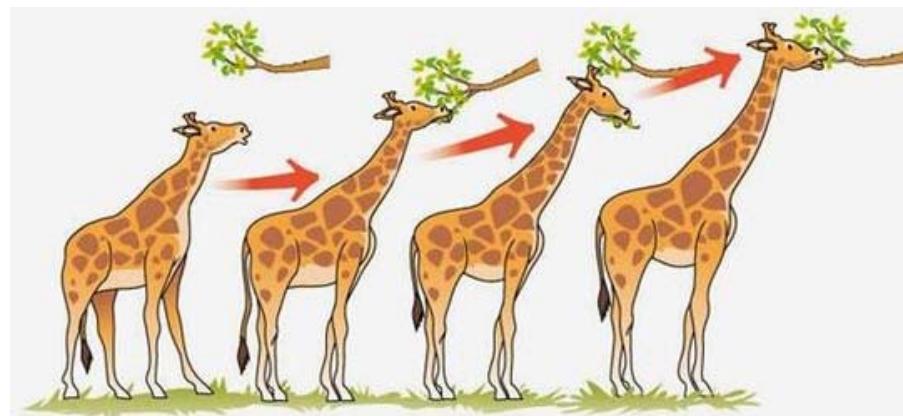
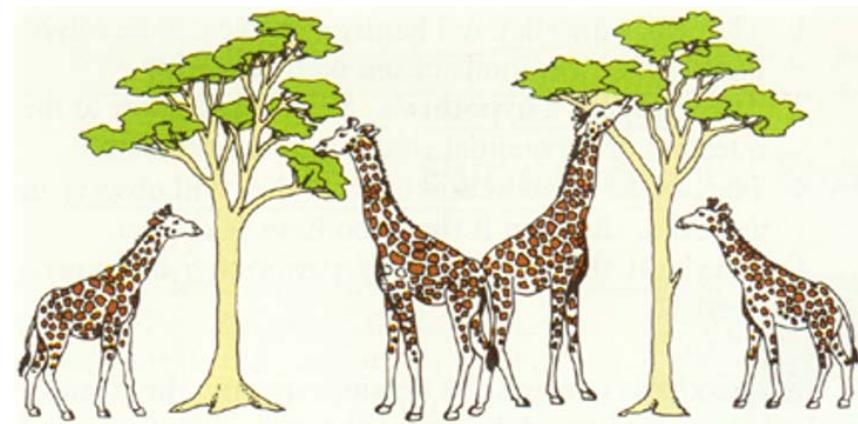
自然选择



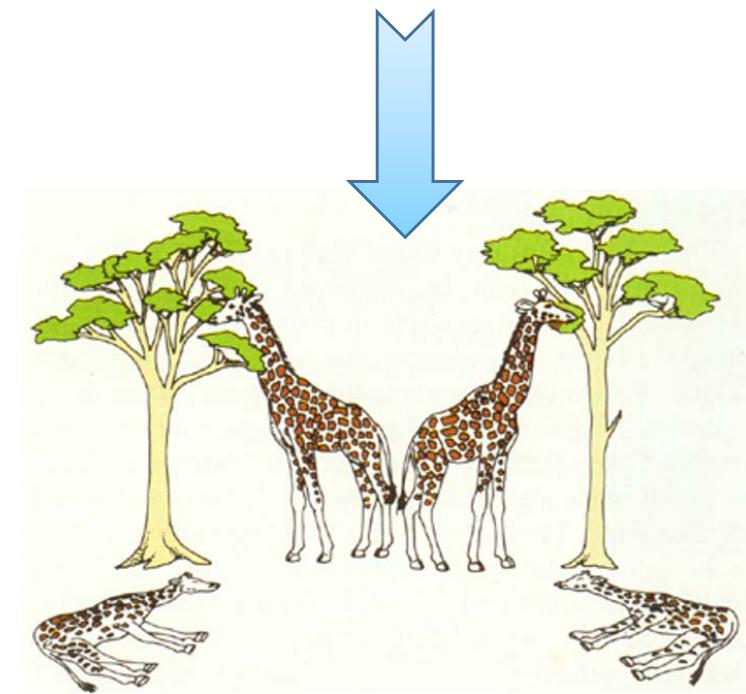
新物种形成

生命的进化

达尔文理论与拉马克理论
的差异

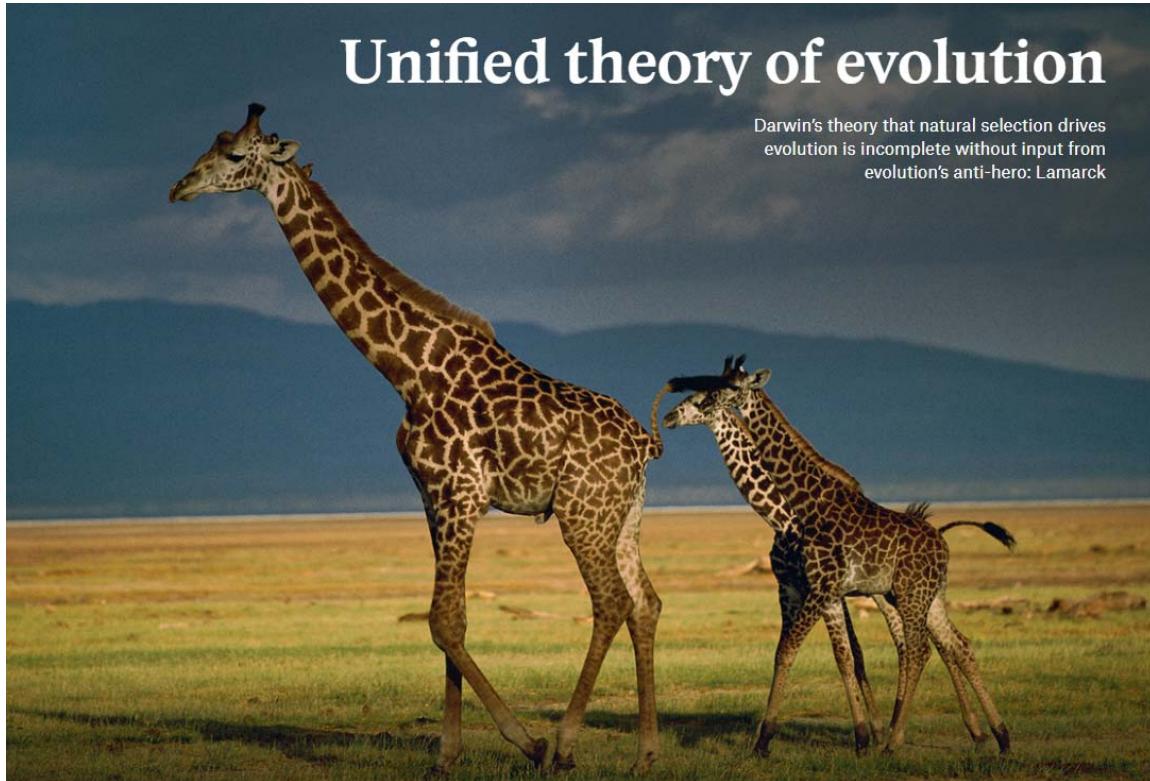


拉马克理论

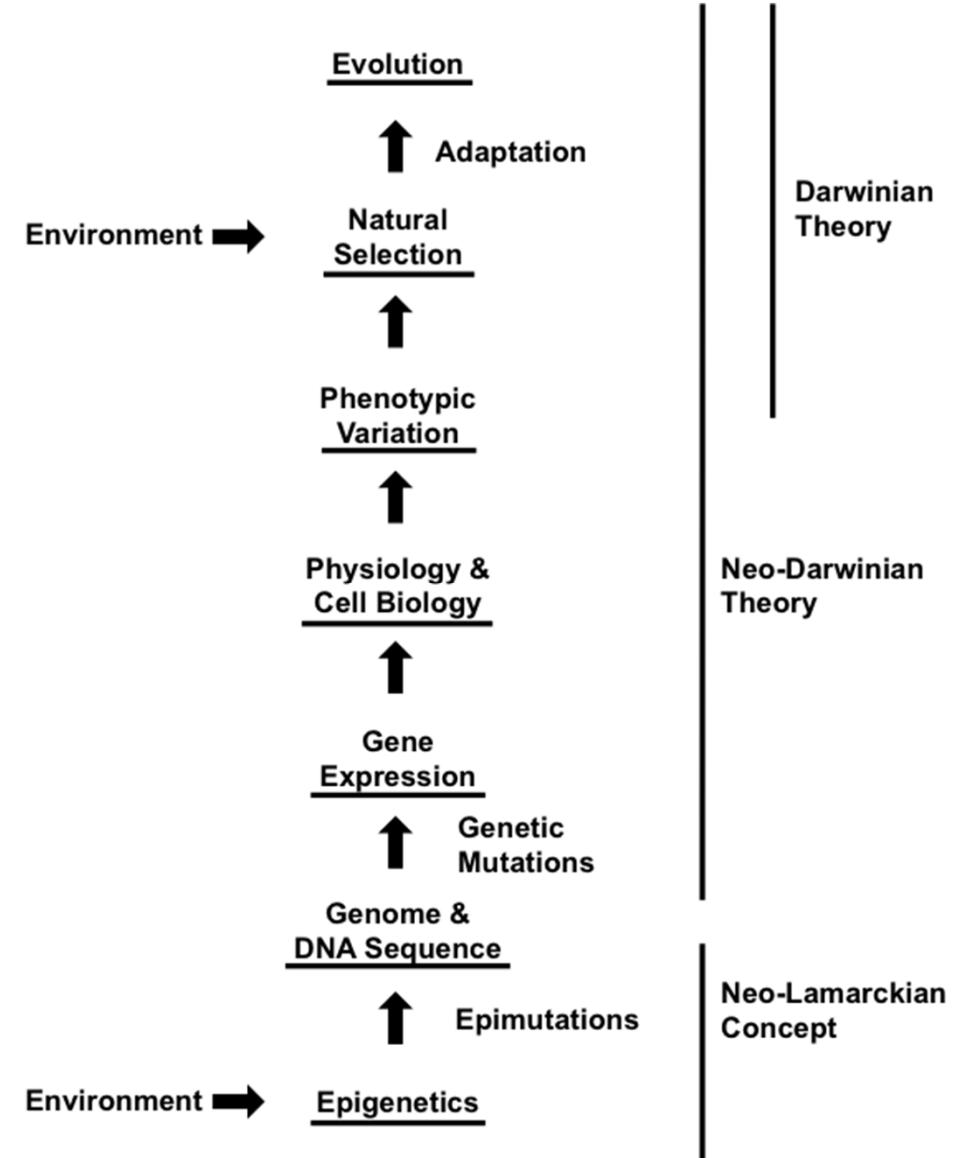


达尔文理论

生命的进化



新达尔文主义



The end.

Thank you!