

Optativa 4rt curs de Biotecnologia

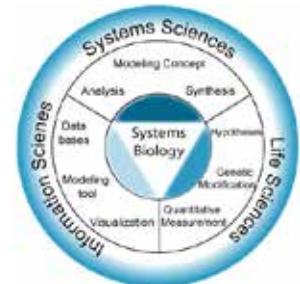
Modelització i simulació de biosistemes

- 100919 -

Introducció i definicions

Joan Albiol

Departament d'Enginyeria Química Biològica i Ambiental
Escola d'Enginyeria
Universitat Autònoma de Barcelona



Simulació

- Procediment d'emular, total o parcialment, el comportament d'un sistema per mitjà d'un altre sistema diferent
- Conjunt de tècniques emprades per a imitar les operacions de sistemes o processos del món real per mitjà d'ordinadors

Sistema

- Part aïllada de l'univers, que és l'objecte de l'estudi
- Combinació de components que actuen junts per a aconseguir un objectiu determinat

Algunes característiques rellevants dels sistemes biològics:

- Son sistemes **oberts** ->intercanvi constant amb l'entorn (dinàmics)
- Formats per **xarxes** de components que interactuen **dinàmicament** i en general de manera **no lineal**
- Les interaccions resultants determinen un comportament **complex** i propietats **emergents**
- El genoma codifica la informació necessària però el sistema opera de forma autònoma i coordinada.
- **No hi ha 'director d'orquestra'**. El comportament final és el resultat de la dinàmica de les interaccions.

Simulació i sistemes biològics. Perquè?

Dues propietats emergents: Robustesa i Sensibilitat

Robustesa: capacitat de mantenir una determinada funció biològica en front a variacions (externes o internes) o pèrdua de l'algun component.

L'evolució ha afavorit l'establiment d'estructures i/o mecanismes per mantenir la robustesa (elements redundants, sistemes de retroalimentació,...)

Un sistema robust en front uns canvis pot ser fràgil en front uns altres

Sensibilitat: capacitat de respondre o adaptar-se a les condicions canviants

L'evolució també ha afavorit l'establiment de sistemes sensibles a canvis (pe. de concentració senyals... etc.). Aquests sistemes han de ser sensibles a unes variables però insensibles (robustes) en front a d'altres.

L'acció de mecanismes sensibles pot afavorir l'adaptació i fer l'organisme més robust al canvi.

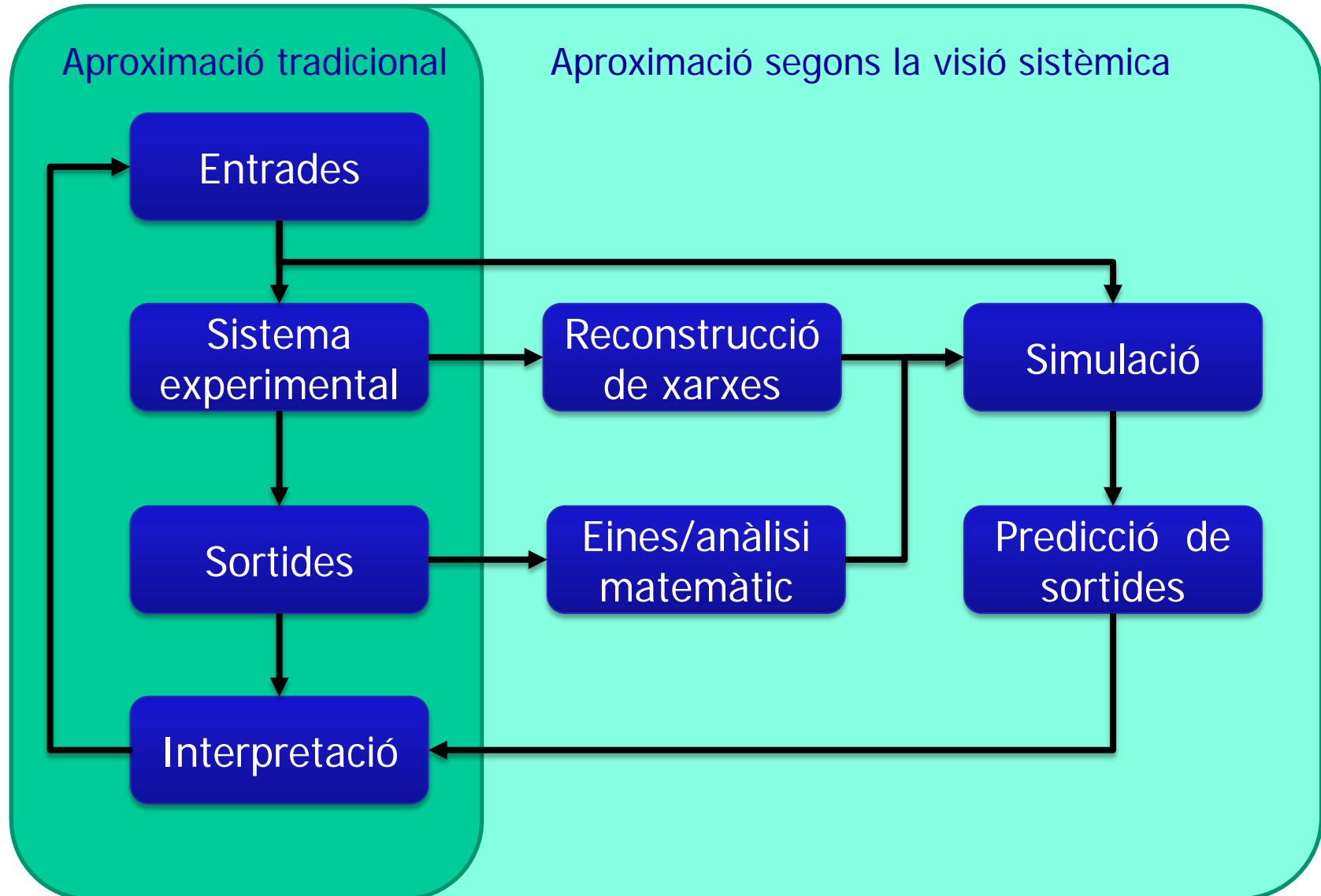
Algunes conseqüències:

Les funcions biològiques més rellevants rarament es poden atribuir a components aïllats

Es insuficient conèixer la llista de components i les seves propietats individuals per explicar el comportament dels sistemes biològics

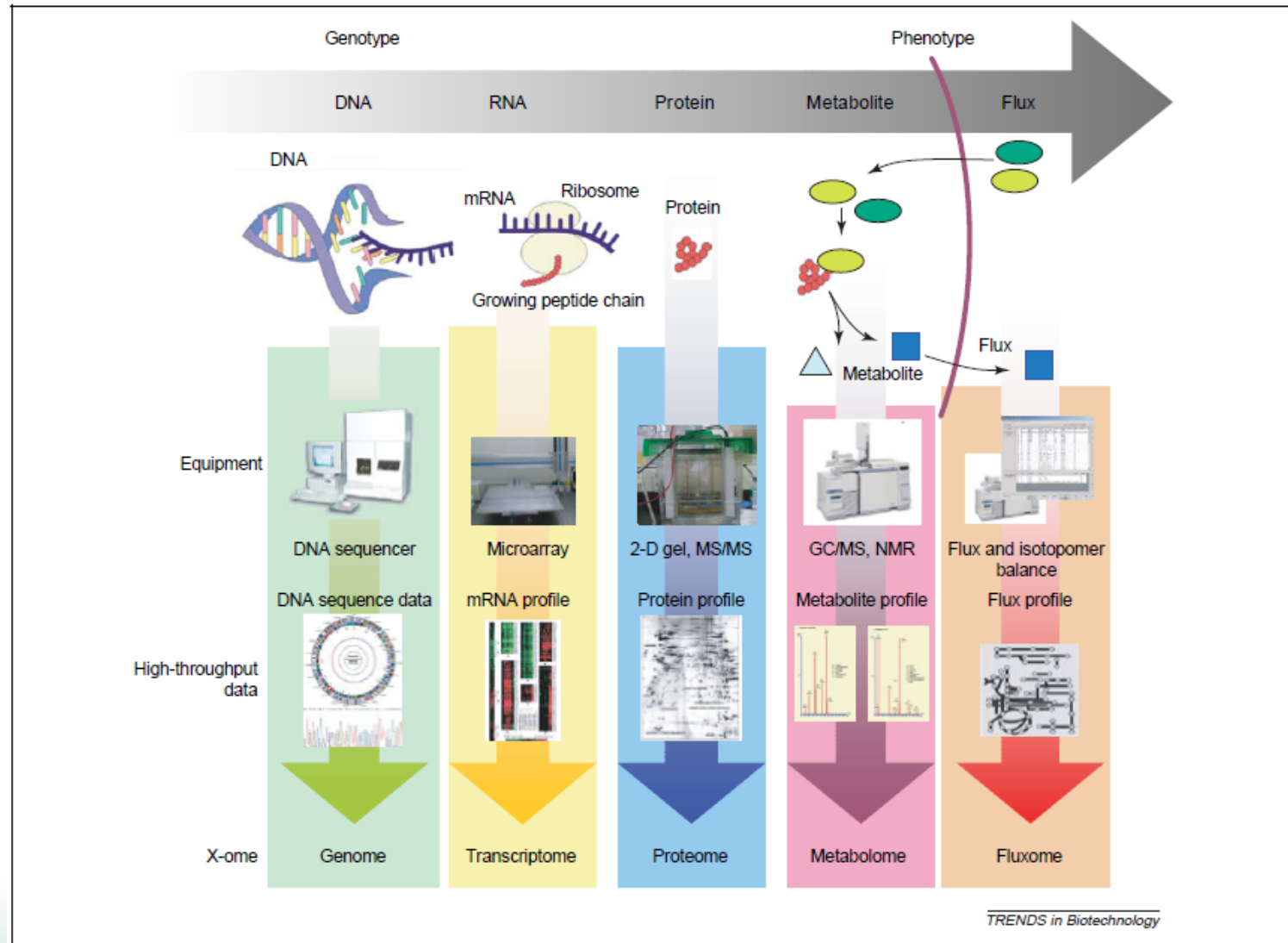
L'estudi i millora de sistemes biològics necessita aplicar noves aproximacions de recerca i una visió 'sistèmica'

Fases del procés de recerca tradicional i actual



(Covert, 2006, Integrated Regulatory and Metabolic Models)

La visió sistèmica en biologia és possible actualment gràcies als avenços en les tecnologies 'òmiques' i les capacitats de càlcul dels ordinadors:



La informació recollida amb aquestes tecnologies és analitzada per cada grup de recerca però també s'emmagatzema en bases de dades especialitzades.

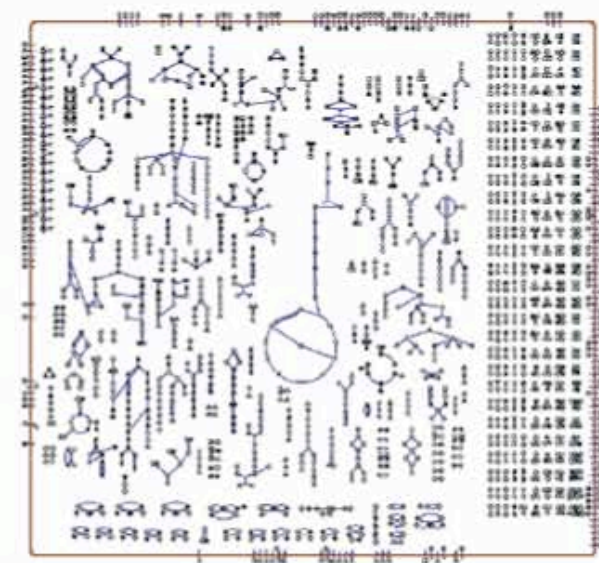
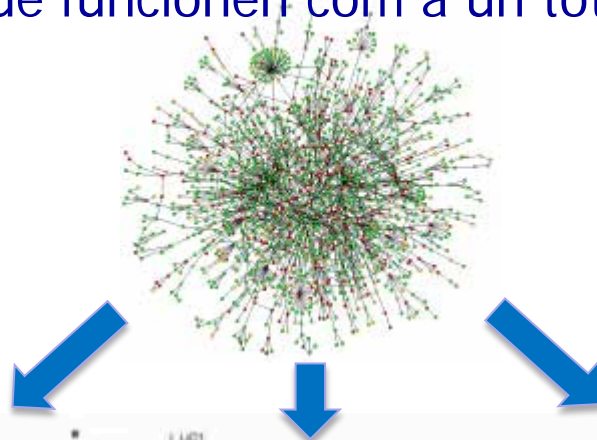
		Metabolic	Protein-protein	Regulatory/ Signaling	Organisms	Curation ^a
KEGG	http://www.genome.jp/kegg/	x			many	C
BiGG	http://bigg.ucsd.edu/	x			many	M
BioCyc ^b	http://biocyc.org/	x		x	many	C/M
MetaCyc	http://metacyc.org/	x			many	C/M
Reactome	http://reactome.org/	x	x	x	many	M
BIND	http://www.bindingdb.org/		x		many	E/M
DIP	http://dip.doe-mbi.ucla.edu/		x		many	M
HPRD	http://www.hprd.org/		x		human	M
MINT	http://mint.bio.uniroma2.it/		x		many	M
Biogrid	http://www.thebiogrid.org/		x		many	E
UniHI	http://theoderich.fb3.mdc-berlin.de:8080/unihi/		x		human	E/M
Yeasttract	http://www.yeasttract.com/			x	yeast	M
TRANSFAC	http://www.gene-regulation.com			x	many	M
TRANSPATH	http://www.gene-regulation.com			x	many	M
RegulonDB	http://regulondb.ccg.unam.mx/			x	many	C/E
NetPath	http://www.netpath.org/			x	human	M

^aM=Manual/Literature, C= Computational, E= Experimental.

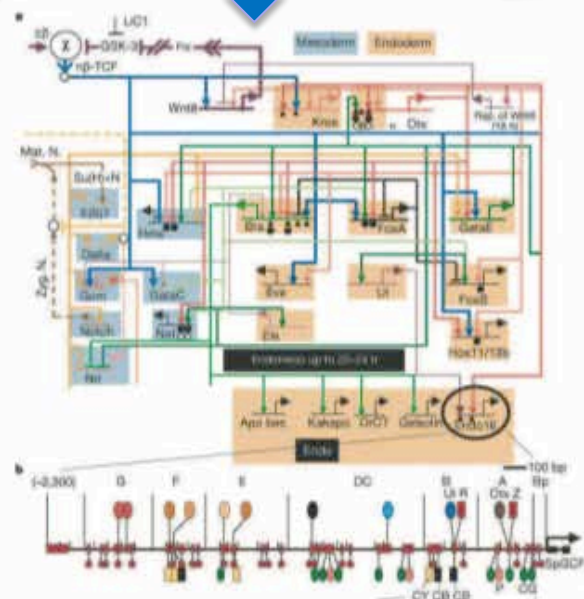
^blinks to other *Cyc databases

Per al seu estudi la multitud de components es poden agrupar en xarxes especialitzades en funcions concretes.

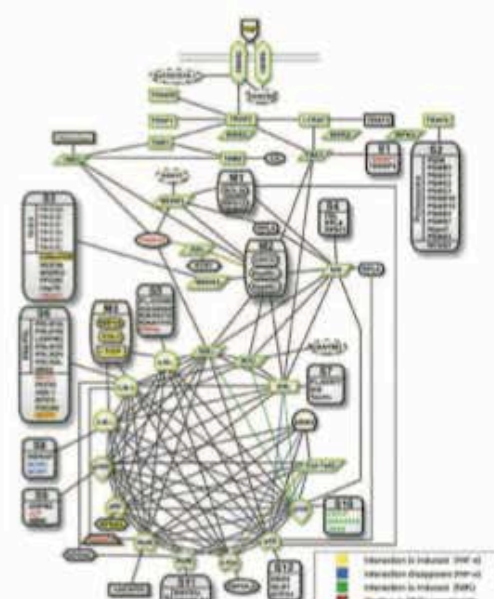
Aquestes xarxes son interdependents formant en realitat un entramat de xarxes de xarxes que funcionen com a un tot sencer



Metabolism



Regulation



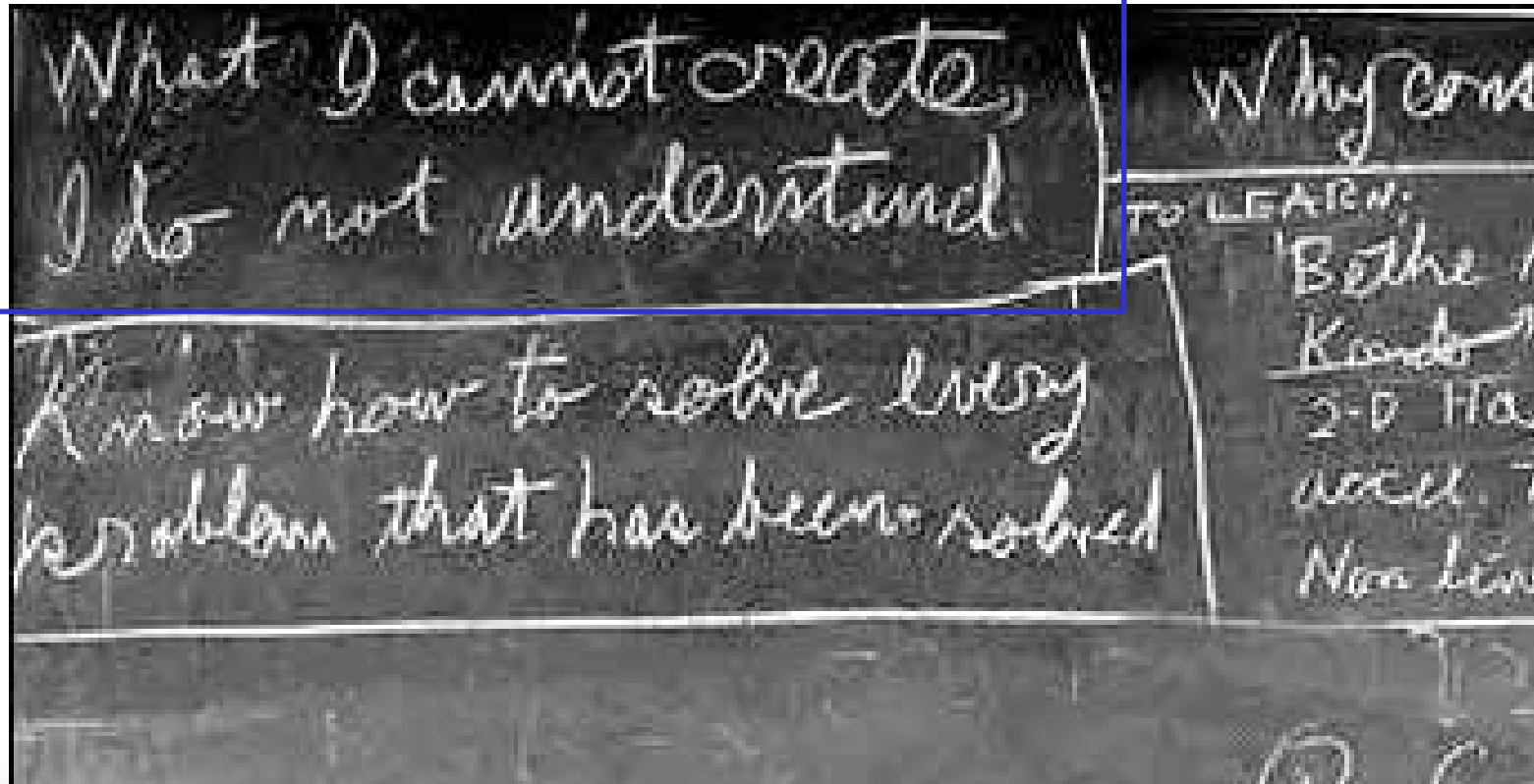
Signaling

Com podem arribar a una millor comprensió d'aquests sistemes dinàmics i complexes?

"What I cannot create,
I do not understand"

Richard Feynman

(theoretical physicist . 1965 Nobel Price)



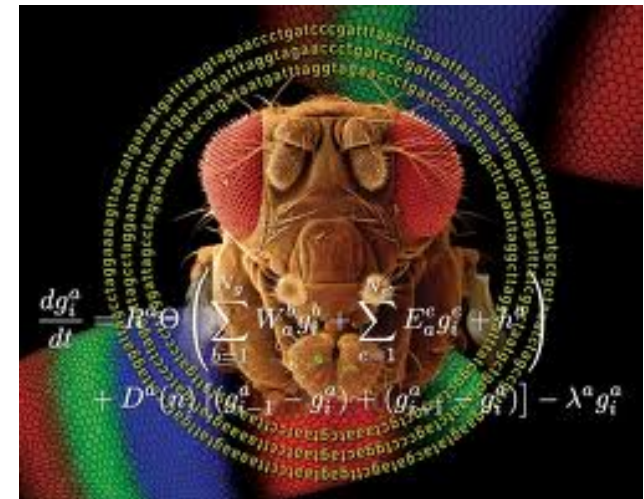
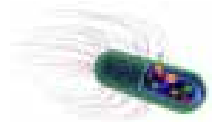
La grandària de la tasca requereix l'automatització

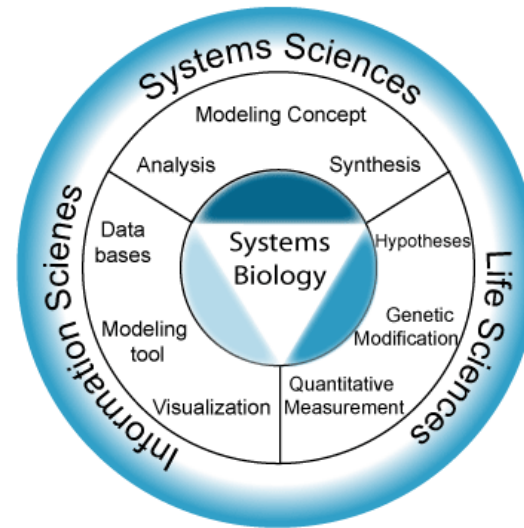


"And that's why we need a computer"

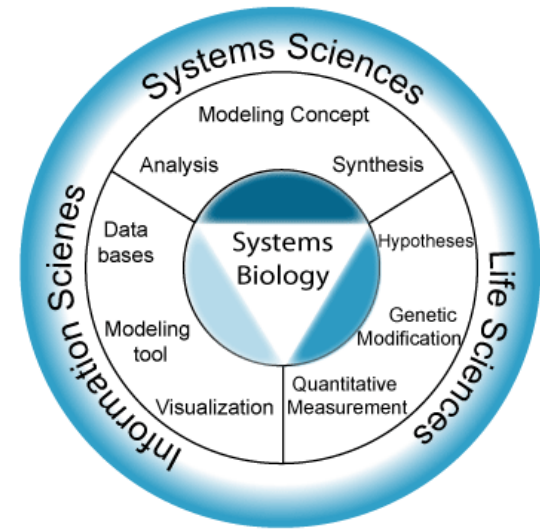
Per aconseguir-ho hem de fer servir una descripció del sistema compatible amb les màquines

Un 'model'





3er curs de Genètica



Biologia de Sistemes

Introducció i definicions

Joan Albiol

Departament d'Enginyeria Química
Escola d'Enginyeria
Universitat Autònoma de Barcelona

Què és la Biologia de Sistemes



Though coined 40 years ago, a lot of people still ask, "What's that?" when the term Systems Biology comes up. "It is used in so many different contexts, nobody is really clear what you mean by it,"

"Systems biology is just so general that it could apply to many things. When you're naming a category, the underlying principle is that if you make a statement like, 'I'm doing systems biology,' do people know what you're talking about?"

The Scientist Volume 17 Issue 19 27 Oct. 6 2003

Què és la Biologia de Sistemes



Algunes definicions de la bibliografia (per consensuar):

- “**Systems biology** is a new field in biology that aims at system level understanding of biological systems” (Kitano, 2001)
- “**Systems biology** is an interdisciplinary approach for integrating experimental data with mathematical modeling tools to analyze & predict the behavior of biological systems.” (Henson, 2005)
- “**Systems Biology**: The science that discovers the principles underlying the emergence of the functional properties of living organisms from interactions between macromolecules” (Westerhoff & Alberghina 2005)
- “**Systems biology** is the study of how new properties, that are functionally important to life, arise in interactions.... This means that one has to study the dynamics of biochemical systems in detail. Dynamics is a true systems property, and therefore, should be one of the foci in systems biology.” (Kummer & Olsen 2005)

Què és la Biologia de Sistemes

Algunes definicions de la bibliografia II:



- **Systems biology** studies biological systems by systematically perturbing them (biologically, genetically or chemically) monitoring gene, protein and informational pathway responses, integrating this data and ultimately formulating mathematical models that describe the structure of the system and its response to individual perturbations (Ideker 2001)
- “**Systems biology** is an emerging field of biological research that aims at a system-level understanding of genetic and/or metabolic pathways by investigating interrelationships (organization or structure) and interactions (dynamics or behavior) of genes, proteins and metabolites” (Wolkenhauer 2001)
- “**System sciences** are integrative approaches in which scientists study and model pathways and networks, with an interplay between experiment and theory.” (Henry, 2003)

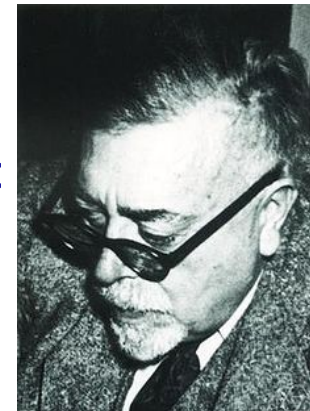
Aspectes claus de consens:

- **'System level understanding'**: Comprensió del comportament dels sistemes quan operen com un 'tot' integrat
- **'Emergence of the functional properties'**: l'estudi integrat és necessari perquè en la operació de sistemes integrats 'emergeixen' propietats noves que no es troben en els seus components individuals
- **'Discover the principles underlying the emergence'**: En general es pretén trobar els principis que donen lloc a l'aparició d'aquestes propietats 'emergents' amb la intenció de predir-les, modificar-les o crear-ne de noves.
- **'Investigating interrelationships (organization or structure) and interactions (dynamics or behavior) of genes, proteins and metabolites'**: és necessari estudiar les interrelacions a diferents nivells i analitzar-ne tant la seva estructura com la seva dinàmica
- **'Integrating experimental data and mathematical modelling'**: és necessari combinar les dades experimentals amb la codificació dels sistemes en models matemàtics per poder estudiar i comprendre les seves propietats

La visió sistèmica en biologia en realitat no és nova:

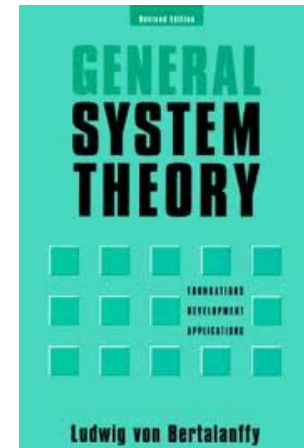
Proposada ja al segle passat. Alguns científics son habitualment considerats com a precursors:

- Norbert **Wiener** (Matemàtic): 1948, Autor de: **Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine.**
- Ludwig **von Bertalanffy** (Professor Biologia Teòrica)- 1967 Autor de: **General System Theory.** Foundations, Development, Applications



“if someone were to analyze current notions and fashionable catchwords, he would find ‘**systems**’ high on the list. The concept has pervaded all fields of science and penetrated into popular thinking, jargon, and mass media “

(L. von Bertalanffy 1967)



Tot i el seus orígens, la seva aplicació real al camp de la biologia va ser limitada. Va patir de manca suficient de dades i capacitat de càlcul.

Es va desenvolupar molt en altres camps especialment en el de l'enginyeria