

Wprowadzenie do biologii systemów. Część II

Mieczysław Chorąży

An introduction to systems biology. Part II

Enormous amounts of data and information on molecules that constitute the very complex cell machinery have been collected, classified and stored in data banks. Although we possess such an enormous amount of knowledge about the properties and functions of thousands of molecular entities, we are still far from understanding how they work in a living cell. It is clear now that these molecules (genes, proteins) are not autonomous, that there is no direct linear relation between genotype and phenotype, and that the majority of functions are carried and executed by concerted molecular activity, and that the majority of diseases are multifactorial. A basic property of the matter in a living cell (both normal and pathological) is an interaction between variety of macromolecules, mainly proteins, genes (DNA) etc. In a process of self-organization they are able to form an active molecular biological system — a complex, labile and dynamic network in which integrity is secured by non-covalent bounds. In this paper some basic properties of the network structure and the universal rules that govern them are described. Network or systems biology is promising new research approach in biology and medicine.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 6: 442–449

Key words: systems biology, reductionism, structure of networks, graph

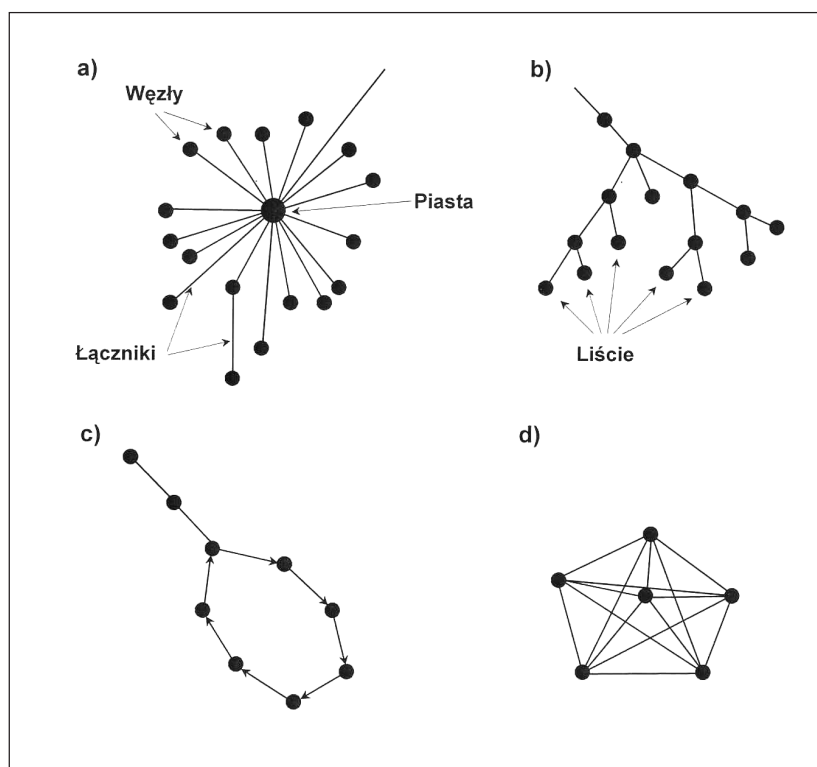
Rodzaje, funkcje, modele i oporność sieci

Wspomniano wyżej, że w sieci powstają węzły centralne lub węzły typu piasty, mające dużo połączeń z innymi węzłami (ryc. 5a). W sieciach biologicznych znane są też inne rodzaje podsieci. Niektóre fragmenty sieci (grafy) przypominają drzewa (pień → konary → gałęzie → liście); (ryc. 5b). Skupiska drzew tworzą las. Grafy w postaci drzew binarnych używane są między innymi w biologii dla ilustracji proliferacji i powstawania komórek potomnych z komórki wyjściowej, są w grafach rodowodów i w ekologii — dla ilustracji łańcuchów pokarmowych. Grafy te są zwykle acykliczne, ukierunkowane. W innych fragmentach występują cykle, to jest taki układ, gdy ukierunkowane łączniki tworzą pętlę prowadzącą do początkowej ścieżki. Mówiąc inaczej: ostatni wierzchołek pętli jest jednocześnie jej pierwszym wierzchołkiem (ryc. 5c). Mamy liczne przykłady takich sieci cyklowych w sieciach biologicznych (regulacje zwrotne). Takie substruktury grafu, gdzie wszystkie węzły łączą się

ze sobą, nazywamy „kliką” (termin często używany również w sieciach społecznych); (ryc. 5d).

Architektura sieci oparta jest na podstawowych nawracających wzorach, zwanych motywami, mających formę trójkąta, kwadratu, pięciokąta, pętli, itp. Opracowane są teoretyczne wzorce motywów istniejące w sieciach biochemicznych (regulacja transkrypcji, sieci metaboliczne), neurobiologii, ekologii (łańcuchy pokarmowe) i w technice. Sieci regulujące transkrypcję genów oparte są zwykle na trzech węzłach o różnym kierunku połączeń. Taka triada, zwana modelem Heidera, zapewnia utrzymanie układu w stanie równowagi (Milo i in., 2002).

Pierwowzorem sieci molekularnych, jakimi posługuje się współczesna biologia systemów, były mapy metaboliczne opracowywane przez biochemików i najczęściej wydawane przez firmy produkujące odczynniki laboratoryjne. Takie mapy metaboliczne, bardzo cenne dla celów dydaktycznych, ilustrowały przemiany cząsteczek, np. glukozy w cyklu



Rycina 5. Niektóre rodzaje podsieci (grafy) występujące w sieciach biologicznych: a) piasta lub węzeł centralny, b) drzewo, c) cykl lub pętla, d) klika

kwasów trójkarboksylowych. W sieci metabolicznej węzły stanowią substraty lub pośrednie metabolity, a łącznikami są ukierunkowane reakcje katalizowane przez enzymy. Na przykładzie metabolizmu glukozy w architekturze graficznej tej sieci molekularnej koenzym A lub kwas pirogronowy można rozpatrywać jako węzły „centralne” (piasty), funkcjonalnie związane poprzez enzymy z innymi węzłami (*metabolity*). Innym przykładem cząsteczki białkowej stanowiącej węzeł „centralny” (piastę), mającej takie liczne powiązania, jest białko p53 (TP53).

Poznanie architektury i funkcji złożonych sieci w żywej komórce może poszerzyć nasze możliwości badawcze i zrewolucjonizować badania nad mechanizmami powstawania chorób uwarunkowanych wieloczynnikowo (np. nowotwory złośliwe). Jednak dane niezbędne dla budowania wielkich sieci genomycznych czy proteomicznych są stale jeszcze niekompletne. Takie spojrzenie ogólne na sieć (system) z pominięciem detali pozwoli nam na budowanie koncepcji działania całego systemu i postrzeganie bardziej holistyczne, bez wchodzenia w szczegóły, podobnie jak chemia organiczna rozwija się, pomimo że nie wchodzimy w subtelne prawa i detale fizyki kwantowej. Wielkie sieci obejmujące tysiące genów kodujących białko i genów regulatorowych będą wymagały wielkiej liczby równań dla opisu ich struktury i działania (Bernholdt, 2005). Każdy bowiem węzeł ilustrujący np. białko musiałby uwzględniać swoiste właściwości i zachowanie takiej cząsteczki — jej stabilność, syntezę i rozpad, jej konformację przestrzenną

w różnych stanach funkcjonalnych komórki, w warunkach wahania parametrów mikrośrodowiska, towarzyszących pojawieniu się w pobliżu innych cząsteczek, np. jonów itd. W dodatku cząsteczki mogą przyjmować różne konformacje przestrzenne i pełnić różne funkcje w zależności od lokalizacji, interakcji i „kontekstu”.

W sieciach regulacji genów istnieją obwody bistabilne typu *on/off*, a także moduły, takie jak np. autoregulowane pozytywne sprzężenia zwrotne, które mogą zmienić sygnał przejściowy w sygnał stały, a zatem służyć jako narzędzie przechowywania czy też hamujące sprzężenia zwrotne, które tłumią niestabilność wskutek szumu, oraz sprzężenia typu *feed-forward loops*, które mogą wzmacniać odpowiedź genową (wzrost ekspresji genów).

Analizując sieć metaboliczną, możemy zauważyć istnienie w niej wyspecjalizowanych podsystemów, modułów i motywów oraz dość dobrze zdefiniowanych kierunków działań. Sieci metaboliczne dają nam dość dobre, uogólnione pojęcie o ich działaniu w systemie. Nie zawsze i nie wszystkie rodzaje sieci wskazują jednak zdefiniowane wejście (np. sygnału) w układ oraz wynik końcowy, czyli wyjście. Takie sieci nazywamy sieciami „izotropowymi” (Bray, 2003). Sieci, podsieci, moduły i motywy o różnej złożoności wykazują organizację hierarchiczną (Pan i Sinha, 2008; Milo i in., 2002).

Szlaki metaboliczne i sygnałowe są kształtowane przez sieć PPI, a ta z kolei jest regulowana przez sieć kontrolującą ekspresję genów (TRN — *transcription regulatory*

network). W obu typach sieci znaleziono mniej połączeń między centralnymi węzłami (piastami) w porównaniu do połączeń par piasta-węzeł peryferyjny o niskiej wartości. Wskazuje to na małe prawdopodobieństwo komunikacji typu *cross-talk* między różnymi funkcjonalnymi modułami sieci, jednocześnie podnosząc oporność sieci na perturbacje (Maslov i Sneppen, 2002).

Jedną z podstawowych właściwości systemów biologicznych jest ich **oporność** na wewnętrzne i zewnętrzne perturbacje (Kitano, 2004). System musi działać w nieoczekiwanych warunkach środowiskowych. Bez mechanizmów oporności i pewnej plastyczności systemu nie byłaby możliwa ewolucja. Mechanizmy kontrolne takie jak zduplikowanie funkcji, modularność sieci, rozprzęganie i eliminowanie procesów zmierzających do unicestwienia systemu są rozpowszechnione w świecie organizmów żywych. Istnieje pewien rodzaj równowagi między opornością a wydajnością systemu i jego potrzebami (np. zapotrzebowaniem pokarmowym). System (sieć) może mieć jedno miejsce bardziej stabilne (oporne), a inne bardziej „wątkłe”. Wyszukiwanie w sieci takich miejsc wątkłych może być przydatne dla planowania nowych środków terapeutycznych ukierunkowanych na „białka docelowe” (tarczowe, „targetowe”), np. w leczeniu raka. Jednak trudność leży w tym, że choroby bardziej złożone najpewniej nie są spowodowane nieprawidłową funkcją jednego białka, lecz nieprawidłową interakcją różnych komponentów sieci (np. wielu białek, wielu miejsc bardziej „wątkłych”).

Według Semple i in. sieci są na ogół bardziej odporne na wzrost ekspresji genów kodujących białka, gdy geny te aktywują się w procesach hamujących wzrost komórek. Sieć jest natomiast wrażliwa na spadek aktywności takich genów (Semple, Vavouri i Lehner, 2008).

Usunięcie krytycznej liczby węzłów sieci powoduje jej destrukcję i rozpad na grupy węzłów nie komunikujących się ze sobą. Prawdopodobnie tak działa agresywna inwazja wirusów lub obcych substancji toksycznych. Jednak oporność sieci na destrukcyjny atak jest zdumiewająca: usunięcie nawet 80% przypadkowych węzłów może jeszcze utrzymać w sieci pozostałe 20% w postaci zwartego kompleksu (Barabási i Oltvai, 2004). Tłumaczyć to można tym, że przypadkowa, losowa destrukcja węzłów dotyczy zwykle wielu licznych, ale małych węzłów (węzłów z niewieloma połączeniami, o niskiej wartości skalowej), które nie przyczyniają się do rozpadu sieci, a jej „ogólna” integralność jest nadal utrzymana poprzez nieliczne białka o wielu połączeniach (piasty). Selektynywny atak na wybrane białka centralne mające wiele połączeń typu białko-białko (czyli białko tworzące piastę) jest bardziej destrukcyjny. Tak na przykład u drożdży (*S. cerevisiae*) analiza delecyjna pokazuje, że te białka, które mają więcej połączeń między sobą, są bardziej niezbędne dla życia. Tylko 10% białek niezbędnych to białka, które mają 5 połączeń, ale aż 60% białek niezbędnych to takie,

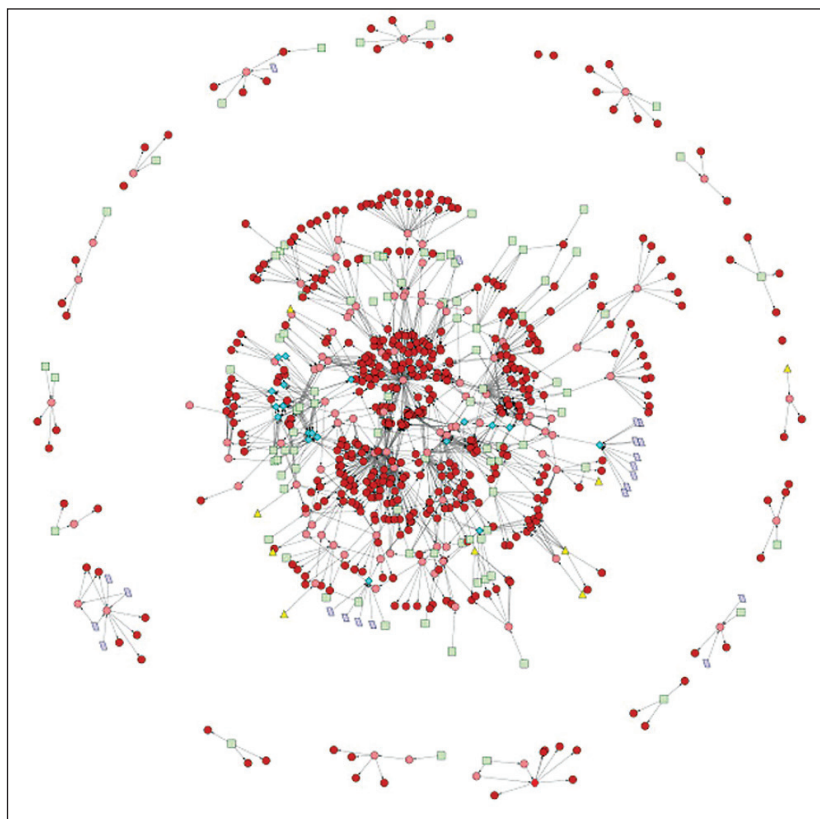
które mają 15 połączeń w sieci, stanowiące piastę (Barabási i Oltvai, 2004). Rozpad węzłów o typie piasty potwierdzono na innych gatunkach metodą symulacji komputerowej.

W sieci można wyróżnić połączenia, które charakteryzuje wysoka aktywność interakcyjna (*hot links*) zatopionych w niej mniej aktywnych interakcji (Barabási i Oltvai, 2004). Rozwinięcie metod bioinformatycznych, które pozwolą na przewidywanie, gdzie znajdują się takie „gorące” połączenia między białkami typu piasta w całej sieci białek, może być pomocne w opracowywaniu potencjalnych leków (Hsing, Byler i Czerkasov, 2008). Dużym wyzwaniem współczesnej biologii jest zrozumienie budowy i działania sieci związanych z regulacją ekspresji genów, zwłaszcza sieci kontrolującej rozwój zarodka i różnicowanie komórek. Taką sieć genomyczną złożyła z 40 genów działających w czasie rozwoju jeźowca postulował Davidson (Davidson i in. 2002). Sieć ta posiada pozornie skomplikowaną strukturę, która miałaby kontrolować realizację genetycznego planu budowy ciała (*body plan*). Stan, aktywność i lokalizacja sieci w rozwijającej się zygocie zmienia się w czasie rozwoju. Sieć ta jest jednak bardzo uproszczona, statyczna, podobna do prostych instalacji elektrycznych działających na zasadzie *on/off*. Taki model dopuszcza zatem jedynie dwie wartości konfiguracji, genu, tj. aktywny/nieaktywny. Sieć nie uwzględnia wielu swoistych właściwości w oddziaływaniach białko-białko, białko-DNA (genów) i ukierunkowania łączników. Aktywność genu nie przypomina wyłącznika elektrycznego, lecz podobna jest raczej do działania brzęczka lub bucza: oscyluje i zmienia się w małych przedziałach czasu. Oczywiście, regulacje binarne (*on/off*) działają również w obwodach regulujących funkcję genów.

Modele sieci nie uwzględniają dynamiki, są raczej statyczne, bo same opierają się na statycznych danych, np. sieci regulatorowe genów używają informacji na podstawie mierzenia uśrednionych profili mRNA wziętych z tkanek i komórek znajdujących się w różnym stanie funkcjonalnym. Stąd wynika trudność w wyciąganiu wniosków co do przyczynowej relacji między genami (Andreucut, Huang i Kauffman, 2008).

Istotne znaczenie dla biologii i ewolucji będą miały informacje o podobieństwie węzłów centralnych u różnych, ewolucyjnie odległych gatunków.

Można przypuszczać, że poznanie sieci biorących udział w dojrzewaniu komórki jajowej, w przygotowaniu i rozmieszczeniu w oocyte [RNA (m)RNA, inne drobnocząsteczkowe RNA(?)], jak i w „dojrzałym” oocyte w przygotowaniu polarności komórki zygotycznej, wymagać będzie nowych przemyśleń na temat: czym jest i jak działa osobniczy „plan rozwojowy” od chwili poczęcia. Czy to nie system sieci modulowanej (jak?) w czasie dojrzewania komórki jajowej i następnie działającej w oocyte stoi również na straży realizacji planu rozwoju i odrębności gatunkowej? Czy swoisty dla każdego gatunku plan budowy (*body plan*),



Rycina 6. Fragment sieci regulacji transkrypcji kontrolujący metabolizm u *E. Coli*. Geny kodujące czynniki transkrypcyjne — punkty różowe, geny kodujące enzymy — punkty brązowe, metabolity zewnętrzne — kwadraty zielone, sygnały — żółte trójkąty. Wg Samal A and Jain S. The regulatory network of *E.coli* metabolism as a Boolean dynamical system exhibits both homeostatic and flexibility of response. *BMC Systems Biology* 2008; 2: 21

jako kardynalna, dziedziczona właściwość, jest umocowany wyłącznie w numerycznym zapisie sekwencji DNA? Czy istnieją i działają tu także inne formy informacji?

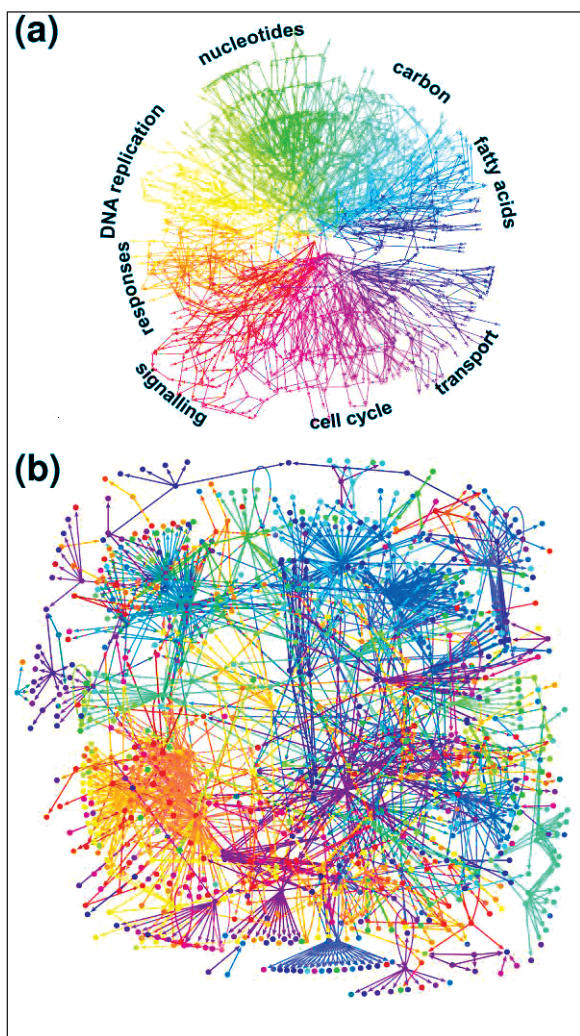
Przykłady sieci w różnych organizmach

Pierwsze analizy struktury sieci zostały opracowane dla drożdży (Gavin i in., 2002). Analiza objęła ponad 1700 genów drożdży (*S. Cerevisiae*), w tym ponad 1 100 ortologów genów ludzkich. Wśród oczyszczonych 589 białek autorzy znaleźli 232 wielocząsteczkowe kompleksy białkowe zawierające ponad 200 białek o nowych funkcjach. Poszerzone badania na drożdżach prowadziło równoległe wiele zespołów (por. Tong i in., 2004). Następnie opisano „interaktomy” bakterii, muszki owocowej, nicienia (*C. elegans*), człowieka (np. Stelzl i in., 2005) i wielu innych gatunków. Najczęściej używanym modelem dla porównawczych badań interakcji białek są drożdże i muszka owocowa. Stwierdzenie homologii sekwencji dwóch białek ortologicznych u dwóch różnych gatunków niekoniecznie oznacza, że białka te w obu organizmach pełnią te same funkcje. Teoria sieci pozwala odpowiedzieć na pytanie, czy funkcje ortologicznych białek są istotnie identyczne. Opracowane są modele matematyczne dla porównania subsieci obu gatunków, co daje możliwość identyfikacji funkcji (Bandyopadhyay, Sharan i Ideker, 2006).

Samal i Jain (2008) skonstruowali model transkrypcyjnej regulatorowej sieci kontrolującej metabolizm u *E. coli* (ryc. 6). Ma ona postać hierarchicznej, modularnej, acyklicznej sieci. System ten zachowuje zdolność homeostazy mimo zaburzeń w funkcji genów, a jednocześnie jest plastyczny w swej odpowiedzi na zmiany środowiska (np. warunki odżywiania), zachowując swoją normalną architekturę i funkcję. Analiza skutków jakie wywiera na wydajność metaboliczną (mierzoną zdolnością do przeżycia w 81 mediach minimalnych) symulowane usunięcie z genomu *E. coli* dowolnie wybranych 583 genów, wykazała znaczną trwałość (oporność sieci). Sieć jest zatem układem elastycznym, ale zadziwiająco opornym, powracającym do stanu pierwotnego po chwilowych „odkształceniach”. Na tym polega jej siła i moc.

Kontrola ekspresji genów i **kontrola przerabiania informacji pierwotnej, cyfrowej na analogową informację wtórną** (por. Chorąży, 2009) są odmienne i mają swe odniesienie do sieci. U bakterii *E. coli* architektura sieci działających w procesach regulacji transkrypcji (TRN) pozwoliła wyróżnić dwa odmienne typy kontroli — numeryczny i analogiczny — oraz relacje tych form do konformacji przestrzennej (super skręty, forma zrelaksowana) DNA (Marr i in., 2008).

Jednym z kluczowych problemów biologii jest poznanie współzależności między systemem regulacji i funkcjonalną siecią molekularną. Sieć opracowana dla proteomu drożdży



Rycina 7. Sieć regulatorowa u drożdży. a) Sieć zbioru genów przypisanych tym samym funkcjom w różnych organizmach — geny ontologiczne (GO — *gene ontology*). b) Sieć regulatorowa transkrypcji i enzymatycznych interakcji u drożdży *S. cerevisiae*. Węzły sieci przedstawiają białka, oznaczone kolorami stosownie do sieci genów ontologicznych (GO) na rycinie 7a). Wg Axelsen JB, Bernhardsson S, Sneppen K. One hub — one process: a tool based view on regulatory network topology. *BMC Systems Biology* 2008; 2: 25

(*S. cerevisiae*) wykazuje, że białka, których synteza była regulowana wspólnie, są związane z podobnymi zadaniami. Moduł przedstawiony jako grupa białek zgromadzonych wokół białka-piasty (węzła centralnego) najpewniej odpowiada jednemu zharmonizowanemu procesowi (Axelsen i in., 2008); (ryc. 7). Procesy zbliżone mają na rycinie podobny kolor.

Często wykorzystywanym modelem do badania sieci interakcji typu PPI jest nicien *Caenorhabditis elegans*. Organizm ten, złożony z niespełna 1000 komórek, jest doskonałym obiektem badawczym o dobrze poznanej organizacji anatomicznej i molekularnej. Sieć PPI dla *C. elegans* opracowała grupa M. Vidala. Analizie interakcji poddano tam 3024 białka. Wraz z wcześniejszymi opracowaniami analiza ta zaowocowała stworzeniem modelu wielkiej sieci

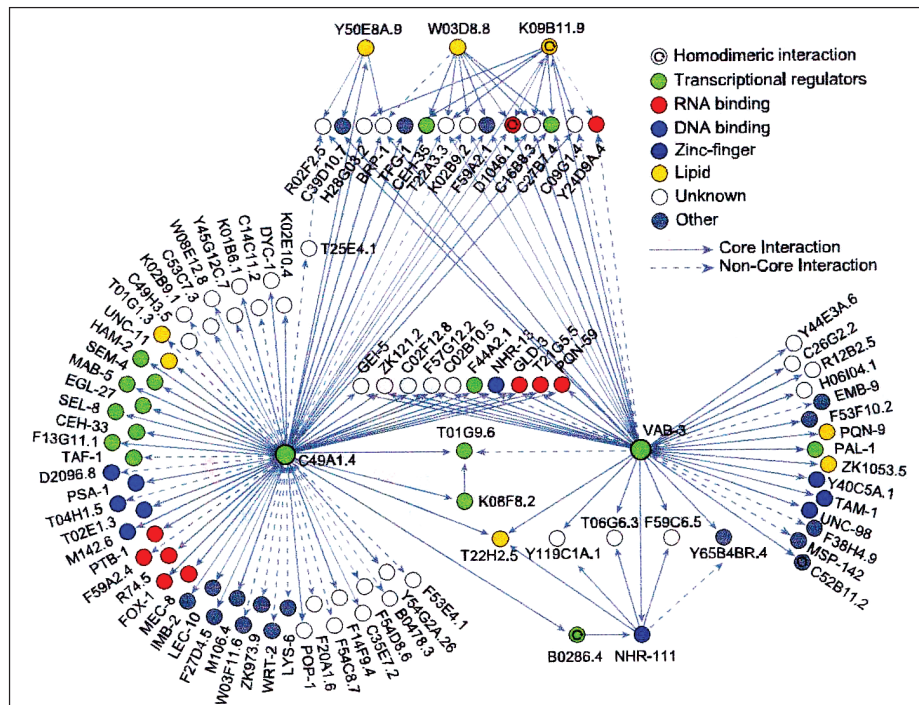
W15 (*worm interactom*, wersja 5) tego nicienia (Li i in., 2004). Pięć lat później ta sama grupa opracowała gigantyczną sieć dla tego samego organizmu o jeszcze wyższej złożoności, obejmującą około 116 000 dwuczłonowych interakcji białko-białko (W18); (Simonis i in., 2009).

Jako przykład użyteczności sieci w celu śledzenia ewolucyjnych relacji między gatunkami może posłużyć analiza dwóch białek nicienia, które oddziaływały z wieloma innymi białkami i wykazały wysoki współczynnik grupowania (*clustering coefficient*); (ryc. 8). Są to białka VAB-3 (*Variable ABnormal morphology*), których ekspresja jest zlokalizowana w systemie nerwowym nicienia i białko C49A1.4, które ulega ekspresji w jego przewodzie pokarmowym i ma związek z rozwojem komórek hipodermalnych w części głowowej.

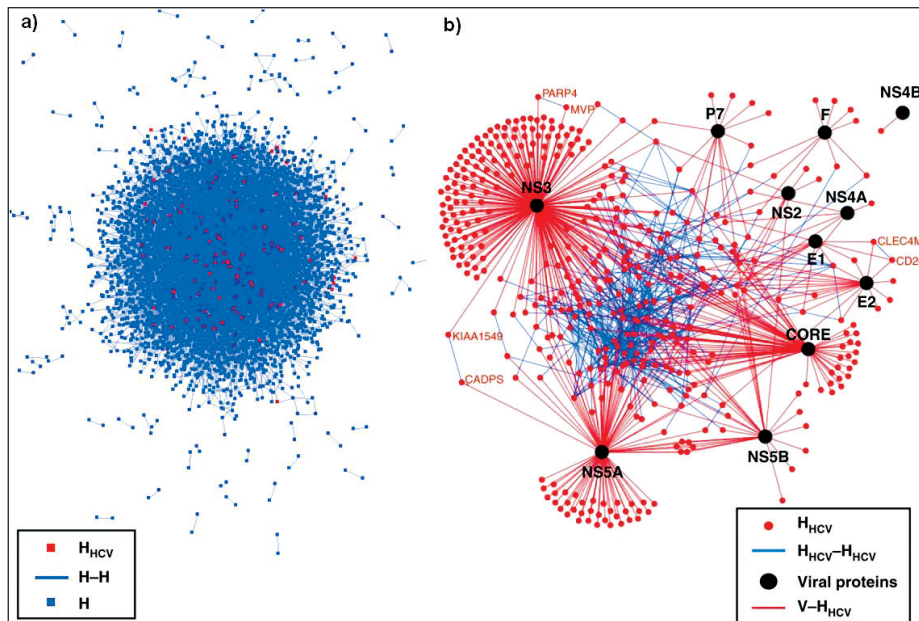
Oba te białka wykazują silne podobieństwo strukturalne do białek muszki owocowej (*Drosophila*). Białko VAB-3 nicienia to homolog białka EY, produktu genu *ey* (*eyeless*) muszki owocowej, a białko C49A1.4 to homolog EYA.A4, produktu genu *eya* (*eyes absent*) muszki. Białka EY i EYA.A4 są związane z morfogenezą oczu owada. Mutacje genów *ey* i *eya* muszki owocowej powodują głębokie patologie w rozwoju oczu, niedorozwój lub kompletne zaburzenia ich lokalizacji (np. powstawanie oka na odnóżach owada). Zarówno białko VAB-3, jak i C49A1.4 są elementami podsiatki wykazującymi wysoki stopień powiązań z innymi białkami o różnych funkcjach u tego nicienia, bądź z ortologami u innych organizmów (Li S. i in., 2004).

Porównawcze badania struktury i funkcji sieci, zwłaszcza stopień podobieństwa kompleksów białkowych sieci u przedstawicieli gatunków na różnych etapach ewolucji, daje nadzieje na głębsze poznanie molekularnych podstaw ewolucji na różnych jej etapach (Hirsh i Sharan, 2006; Yosef i in., 2009).

Problem funkcjonowania sieci PPI w stanach patologicznych zasługuje na osobne omówienie. Tu podam jeden przykład użyteczności podejścia oferowanego przez biologię systemów dla modelowania procesu infekcji ludzkim wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV — *hepatitis C-type virus*) wzięty z obszernej publikacji autorów francuskich (de Chasse i in., 2008). Wirusowe zapalenie wątroby stanowi poważny problem medyczny i społeczny; dotyczy wielu milionów ludzi, prowadzi do przewlekłych stanów chorobowych, głębokich zmian patologicznych w wątrobie będących przyczyną steatozy, fibrozy i marskości wątroby, wiodącej z kolei do innych powikłań (np. zaburzenia krążenia). Jest wreszcie czynnikiem współindukującym raka wątroby. Mapa ludzkiego interactomu, skonstruowana przez wymienionych autorów, objęła ponad 44 000 interakcji PPI pomiędzy różnymi 9 520 białkami obejmującymi ok. 30% ludzkiego proteomu. Kodowane przez HCV białka strukturalne (CORE, E1, E2 i P7) oraz niestrukturalne (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) wykazują zdolność do interakcji z ok. 280 białkami ludzkimi, z czego ponad 90% — to biał-



Rycina 8. Graficzna ilustracja bardzo licznych interakcji wokół węzła C49A1.4 i węzła VAB-3 u nicienia *C. elegans*. Oba te węzły są węzłami typu piasty; pierwszy jest węzłem o wysokim stopniu. Szczegóły w tekście. Wg Li S, Armstrong CM, Bertin N i wsp. A map of the interactome network of the Metazoan *C. elegans*. *Science* 2004; 303: 540–543



Rycina 9. Graficzna ilustracja interakcji między białkami HCV i białkami człowieka. a) Sieć interakcji białek człowieka (H-H; kolor niebieski), punkty w kolorze czerwonym oznaczają cząsteczki białka po zakażeniu HCV. b) Sieć interakcji V-H. Węzły w kolorze czarnym — białka wirusowe; w kolorze czerwonym — białka ludzkie; łączniki czerwone — interakcja między białkami ludzkimi i wirusowymi; węzły niebieskie — interakcje między białkami ludzkimi. Największy komponent sieci (środek ryciny) obejmuje 196 cząsteczek białkowych. Wg de Chassey B, Navratil V, Tafforeau L i wsp. Hepatitis C virus infection protein network. *Molecular Systems Biology* 2008; 4: 230

ka ulegające ekspresji w wątrobie. Dane te wraz z danymi z innych prac uzupełnionymi przez autorów dają w sumie interaktom HCV-człowiek, złożony z 11 białek HCV i 421 białek człowieka (ryc. 9).

Spśród białek HCV białka NS3, NS5A i CORE wykazują wysoki stopień, a zatem największą zdolność do interakcji odpowiednio z 214, 96 i 76 białkami komórkowymi człowieka. Z tej grupy 45 białek człowieka wchodzi w interakcję z więcej

niż jednym białkiem HCV, co sugeruje, że odgrywają one podstawową rolę w procesie infekcyjnym (cyt. za de Chasseys i in., 2008). Wśród swoistych perturbacji wywołanych chroniczną infekcją sześciu wariantów genotypowych HCV przytoczę przykład zaburzeń przypuszczalnie indukowanych białkami NS3 i NS5A wirusa HCV, a związanych potencjalnie z indukcją raka wątroby. Oba te białka wykazują interakcję z kompleksem białek biorących udział w adhezji komórek do macierzy pozakomórkowej, a z kolei te związane z aktynami i cytoskieletem pełnią funkcję w mobilności i migracji komórek. Rozregulowanie tych funkcji przez białka NS3 i NS5A może prowadzić do zaburzeń mobilności komórek, odłączenia się ich od pozakomórkowej macierzy, a następnie do zapoczątkowania kancerogenezy rakowego i progresji nowotworu.

OCzekuje się, że poznanie architektury i ogólnych właściwości sieci komórkowych oraz interakcji białko-białko pozwoli na budowanie uogólnionych hipotez o molekularnych podstawach życia, rodzajach regulacji ekspresji genów, interakcji między podsieciami, stabilności i elastyczności sieci. Celem biologii systemów jest także nowa klasyfikacja chorób, diagnostyka i terapia. Możliwe, że uda się wskazać takie węzły i połączenia w sieci, które są krytyczne dla procesu chorobowego, co umożliwi w przyszłości stworzenie nowej strategii planowania leczenia i opracowania nowych leków. Biologia systemów być może pozwoli wyjaśnić, dlaczego mutacja w genie nie musi dawać jednoznacznie zdefiniowanego efektu (fenotypu).

Sieci działają w środowisku wodnym, stanowiącym główny składnik komórki. Zjawiska życia zachodzą jedynie w określonej fazie płynnej wody. Gwałtowne przejście wody z fazy płynnej do stałej (zamrożenie) zabija komórkę, rozrywa nie tylko architekturę organelli i błon komórkowych (przez kryształki lodu), ale zapewne także rozrywa układ sieci i blokuje wszelkie dynamiczne procesy. Sterowane zamrażanie (np. poprzez monitorowanie tempa schładzania) powoduje powstanie z wody amorficznej fazy stałej i sprawia, że pomimo pozornego zamarzania przejawów życia komórki architektura struktur komórkowych i układ przestrzenny sieci pozostają nienaruszone, a powrót do życia jest możliwy. W ziarnach roślin naturalny, kontrolowany proces odbierania wody („wysuszenie”) pozostawia nienaruszone struktury anatomiczne i cały układ sieci makromolekuł zarodka ziarna, które to ziarno nawet po długim okresie „stanu suchego” rozwija się, gdy zostanie odpowiednio nawodnione.

Kierunki przyszłych badań będą obejmowały głębsze poznanie architektury sieci, ich topologii w komórce, zachowania sieci w czasie rozwoju osobniczego, zmiany w odniesieniu do cyklu komórkowego i różnych funkcji komórek oraz stopnia ich zróżnicowania, a także porównanie sieci w różnych komórkach i narządach organizmów wielokomórkowych. Musimy jednak pamiętać, że sieci interakcyjne są w bezustannym ruchu. Makrocząsteczki wchodzą w interakcje, kompleksy powstają i rozpadają się, tworzą się nowe

z innymi partnerami lub z innymi domenami. Chemiczne cząsteczki, takie jak grupy metylowe lub fosforowe, modyfikują białka, modulując przez to ich interakcje itp. Stale biegnie synteza i rozpad makrocząsteczek, do gry wchodzi nowe komponenty. Złożoność tych procesów przekracza ludzką wyobraźnię i stanowi wielkie wyzwanie dla nauk o życiu. Do niedawna np. szlaki sygnałowe wydawały się nam proste i miały, jak sądziliśmy, liniowy charakter. Rola białka p53 wydawała się oczywista i poznana dogłębnie. Nowe odkrycia i nowe podejścia rujną ten uproszczony i często naiwny obraz. Szlaki sygnałowe wchodzi w złożone interakcje z siecią, liniowy przekaz sygnału staje się procesem bardziej złożonym, odkrywa się nowe funkcje białka p53 (np. jego udział w generowaniu mikroRNA), a sama cząsteczka p53 wchodzi w niezwykle złożone interakcje z innymi białkami i siecią.

Poznanie endogennych i zewnętrznych mechanizmów uszkodzenia sieci być może pozwoli na głębsze poznanie istoty wielu chorób i otworzy nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. Porównanie sieci u różnych gatunków, zwłaszcza sieci kontrolujących i regulujących genom, pozwoli na prześledzenie rozwoju i zachowania sieci w procesie ewolucji.

Podziękowania

Bardzo serdecznie dziękuję pani dr Dorocie Butkiewicz i pani dr hab. Katarzynie Lisowskiej, panu prof. Jerzemu Silberringowi, a szczególnie panu prof. Aleksandrowi Kojowi za merytoryczne uwagi. Pani Beacie Bęben składam podziękowanie za przygotowanie tekstu i rycin do druku.

Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Chorąży

członek rzeczywisty PAN

Zakład Biologii Nowotworów

(Obecnie: Centrum Badań Translacyjnych

i Biologii Molekularnej Nowotworów)

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

e-mail: chorazy@io.gliwice.pl

Piśmiennictwo

Andrecut M, Huang S, Kauffman SA. Heuristic Approach to sparse approximation of gene regulatory networks. *J Computational Biol* 2008; 15: 1173–1186.

Axelsen JB, Bernhardtsson S and Sneppen K. One hub — one process: a tool based view on regulatory network topology. *BMC Systems Biology* 2008; 2: 25 (<http://www.biomedcentral.com/1752-0509/2/25>)

Bandyopadhyay S, Sharan R and Ideker T. Systematic identification of functional orthologs based on protein network comparison. *Genome Res* 2006; 16: 428–435.

Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Rev Genet* 2004; 5: 101–113.

Bernholdt S. Less is more in modelling large genetic networks. *Science* 2005; 310: 449–451.

Bray D. Molecular networks: the top-down view. *Science* 2003; 301: 1864–1865.

de Chasseys B, Navratil V, Tafforeau L i wsp. Hepatitis C virus infection protein network. *Molecular Systems Biology* 2008; 4: 230.

Chorąży M. Gen strukturalny — ewolucja pojęcia i dylematy. *Nauka* 2009; 3: 57–108.

Davidson EH, Rast JP, Oliveri P i wsp. A genomic regulatory network for development. *Science* 2002; 295: 1669–1678.

Gavin A-C i in. Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature* 2002; 415: 141–147.

Hirsh E and Sharan R. Identification of conserved protein complexes based on model of protein network evolution. *Bioinformatics* 2006; 23: e170–e176.

Hsing M, Byler KG, Cherkasov A. The use of gene-ontology for predicting highly-connected „hub” nodes in protein-protein interaction networks. *MBC Systems Biology* 2008; 2: 80. (<http://www.biomedcentral.com/1752-0509/2/80>).

Kitano H. Biological robustness. *Nature Rev Gen* 2004; 3: 826–827.

Li S, Armstrong CM, Bertin N i wsp. A map of the interactome network of the Metazoan *C. elegans*. *Science* 2004; 303: 540–543.

Marr C, Geertz M, Hütt M-T, Muskhelishvili G. Detecting the logical types of network control in gene expression profiles. *BMC Systems Biology* 2008; 2: 18. (<http://www.biomedcentral.com/1752-0509/2/18>)

Maslov S, Sneppen K. Specificity and stability in topology of protein network. *Science* 2002; 296: 910–913.

Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S i wsp. Network motifs: simple building blocks of complex network. *Science* 2002; 298: 824–827.

Pan RK, Sinha S. Modular network with hierarchical organization: the dynamical implications and complex structure. *Prahana J Phys* 2008; 71: 331–340.

Samal A, Jain S. The regularity network of *E. coli* metabolism as a Boolean dynamical system exhibits both homeostatic and flexibility of response. *BMC Systems Biology* 2008; 2: 21. (<http://www.biomedcentral.com/1752-0509/2/21>)

Semple JI, Vavouri T, Lehner B. A simple principle concerning the robustness of protein complex activity to change in gene expression. *MBC Systems Biology* 2008 2: 1.

Simonis N, Rual J-F, Carvunis A-R i wsp. Empirically controlled mapping of the *Caenorhabditis elegans* protein-protein interactome network. *Nature Methods* 2009; 6: 47–54.

Stelzl U, Worm U, Lalowski M i wsp. A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome. *Cell* 2005; 122: 957–968.

Tong AHY, Lesage G, Bader GD i wsp. Global mapping of the yeast genetic interaction network. *Science* 2004; 303: 808–813.

Yosef N, Kupiec M, Rupp E, Sharan R. A complex-centric view of protein network evolution. *Nucleic Acids Research* 2009; 37: e88, doi:10.1093/nar/gkp414.

Przedruk artykułu „Wprowadzenie do biologii systemów” z kwartalnika *Nauka* 2011; nr 1: 59–84 za zgodą Autora i Redakcji *Nauki*.