

综述与专论

系统生物学
——生命科学的新领域蒋太交¹⁾* 薛艳红¹⁾ 徐涛^{1,2)}*¹⁾中国科学院生物物理研究所系统生物学研究中心, 北京 100101;²⁾华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074)

摘要 系统生物学是继基因组学、蛋白质组学之后一门新兴的生物学交叉学科, 代表 21 世纪生物学的未来。最近, 系统生物学研究机构纷纷成立。在研究上, 了解一个复杂的生物系统需要整合实验和计算方法。基因组学和蛋白质组学中的高通量方法为系统生物学发展提供了大量的数据。计算生物学通过数据处理、模型构建和理论分析, 成为系统生物学发展的一个必不可缺、强有力的工具。在应用上, 系统生物学代表新一代医药开发和疾病防治的方向。

关键词 系统生物学, 基因组学, 蛋白质组学, 计算生物学

学科分类号 Q-0

生物学研究的最终目标是了解生物系统的所有组分和运行机制。1953 年 Watson 和 Crick 建立了 DNA 双螺旋结构模型, 从根本上改变了生物学研究。在此基础上发展的分子生物学使得生命的几乎每一个现象, 如遗传、发育、疾病和进化等, 都能从分子机制上得到诠释。自此, 基于物理和化学的基本规律, 生物学研究更多地进入了对生命现象进行定量描述的阶段。分子生物学的飞速发展极大地推动了我们从分子组成水平对生物系统的深入了解。基因组计划的成功使我们了解了包括大肠杆菌、酵母、线虫、果蝇、小鼠等模式生物和人类的所有遗传信息组成, 大规模的基因和这些基因产物的功能正在得到揭示, 大规模的基因表达图谱正在获得^[1,2]。蛋白质组学的发展使得我们对生物系统所有蛋白质的组成和相互作用关系有了更深的了解。同时, 基因敲除和 RNA 干扰技术正在被广泛应用于基因功能的阐明。这些研究方法着眼于将生物系统分解, 或还原成各个组成部分, 所以仍属于分析方法或还原方法 (reduction approaches)。在过去的半个多世纪里, 生物学和医学的研究主要是利用还原方法来探求生命系统的本质。这些研究已经取得大量和重要的关于生物学“部件”的事实, 特别是单个基因和蛋白质的结构和功能。尽管积累了越来越多的单个生物学“部件”, 但是我们对它们在系统水平的协同行为缺乏具体和深入的认识, 更

谈不上它们系统协同行为的变化是怎样导致人类的疾病和其他相关的生命现象, 例如人类发育和思维。因此, 如何基于传统的“还原主义生物学 (reductionist biology)”来构建整个生物系统关系图并了解它们是怎样组装成一个系统, 以及该系统的特性和动态变化, 是现代生物学一个新兴的研究领域——系统生物学所关心的问题。

系统生物学是继基因组学、蛋白质组学之后生物学的一门新兴学科, 代表 21 世纪生物学的未来。系统生物学是采用系统科学的方法, 将生物过程不是作为孤立的很多部分而是作为整个系统来定量研究。它借助和发展多学科交叉的新技术方法, 研究功能生命系统中所有组成成分的系统行为、相互联系以及动力学特性, 进而揭示生命系统控制与设计的基本规律。系统生物学将不仅使我们全息地了解复杂生命系统中所有成分以及它们之间的动态关系, 还可以预测如果这个系统一旦受到了刺激和外界的干扰, 系统未来的行为是什么, 更可以使我们据此寻找综合性的方法去治疗疾病而不是简单地针对单独靶点进行治疗。

从系统理论和系统水平了解生物系统并不是一

* 通讯联系人。

Tel: 010-64888469

E-mail: xutao@sun5.ibp.ac.cn; taijiao@aya.yale.edu

收稿日期: 2004-10-19, 接受日期: 2004-10-29

个刚提出的概念。维纳 (Wiener) 是最早提出从系统科学的角度了解生命现象的先驱者之一, 他的研究导致了生物控制论的诞生^[3]。奥地利科学家贝塔兰菲 (L. Bertalanffy) 以生物学家身份去思考、研究并提出“一般系统论” (general system theory), 然而其一般系统论并不仅仅用于生命科学, 同样也适用于物理学、心理学、经济学和社会科学等各部门学科。这些努力由于对生命过程中分子机制的有限了解, 并没有取得太大的进展。系统生物学的现在提出并不是偶然的, 而是建立在当前我们在分析方法取得飞速进展的基础上, 建立在分子水平对大量基因和蛋白质了解的前提下。因此, 虽然不是第一次提出从系统层次了解生命系统, 系统生物学是第一次有可能整合从分子到系统水平的所有信息去系统地了解生命。系统生物学和人类基因组计划有着密切的关系, 正是在基因组学、蛋白质组学等新型大科学发展的基础上孕育了系统生物学^[4]。反之, 系统生物学的诞生进一步提升了后基因组时代生命科学的研究能力。人类基因组计划主席柯林斯在被问及对未来基因组研究的发展趋势的看法时说: 下一步将进入系统生物学研究阶段。

系统生物学的现在提出还得益于多学科交叉。以工程和计算机为代表的多学科在生物学领域的融合大大推进了对基因产物 (特别是蛋白质) 特性和功能进行研究的高通量实验技术的广泛应用^[5]。我们对生物学数据的积累速度成数量级地增长。如何从大量的数据中形成理论和生物分子在系统水平的行为是系统生物学研究的目标。因此, 从狭义上讲, 系统生物学是基于基因组学、蛋白质组学等为核心的实验技术, 通过多学科交叉从整体水平分析和计算模拟复杂生命现象并最终通过设计和改造来控制生命系统的一个研究领域。由于各个学科在生物学领域的渗透和各种新型先进的生物学研究手段和分析思路在传统生物实验室中的应用, 系统生物学的概念和思路已经在逐渐地改变我们传统的研究思维。就目前而言, 系统生物学主要是作为一种思路 and 概念存在, 当这概念成为现实, 就会不断影响未来生物学的研究、教育和生物学技术, 最终会导致这个新研究领域的成熟和具体化。

1 系统生物学的发展态势

作为人类基因组计划的发起人之一, 美国科学家莱诺伊·胡德 (Leroy Hood) 也是系统生物学的创始人之一。胡德认为“系统生物学将是 21 世纪

医学和生物学的核心驱动力”。基于这一信念, 胡德在 1999 年年底辞去了美国西雅图市华盛顿大学的职务, 创立了世界上第一个系统生物研究所 (Institute for Systems Biology)。系统生物学开始引起了广泛的关注。美国加州理工学院、麻省理工学院和哈佛大学等纷纷成立了系统生物研究机构。我国学者也注意到这一趋势, 相继成立了系统生物研究机构, 如中国科学院生物物理研究所于 2003 年成立了系统生物研究中心, 上海交通大学、中国科技大学也相继成立了系统生物研究中心或系。

自 2000 年起, 分别在日本、美国、瑞典和美国, 每年举行一次系统生物学国际会议, 2004 年的第 5 次会议则在欧洲举行。2003 年, 在荷兰和美国系统生物研究院还分别举行了国际会议。2004 年 2 月, 酵母系统生物学联盟继 2003 年召开第一次国际会议后, 又出版了关于系统生物学的白皮书。2004 年 3 月, 冷泉港实验室举行了第二届关于系统生物学的冬季生物技术会议, 主题是转录调控的基因组学方法。2004 年 8 月, 美国加利福尼亚举行了关于分子系统生物学的国际会议, 主题是基因通路, 动力控制, 软件的发展和整合。

从系统生物研究院和几次国际学术会议看, 系统生物学的研究方向主要有: 蛋白质组学; 转录组学; 遗传网络; 代谢网络、发育; 空间、结构系统生物学; 硅细胞; 超细胞系统生物学; 计算生物学; 软件构架, 系统生物学研究的软件平台; 系统分析, 模式识别, 动力系统理论和代谢控制分析。采用的模式生物和模式细胞有: 嗜盐菌、酵母、海胆、果蝇、鼠干细胞等; 生物体系有: 过氧化酶、半乳糖利用、发育、免疫、核-质转移等; 联系的疾病有: 传染病如艾滋病、自身免疫性疾病和炎症、糖尿病、心脏病、肿瘤等。

虽然系统生物学在国际科学界正处于启动阶段, 但在新药研发、疾病防治、优良种质资源培育等方面有着广阔的应用前景, 越来越受到各国科学家的重视。可以预计, 未来的系统生物学将不仅推动生命科学和生物技术的发展, 而且对整个国民经济、社会和人类本身产生重大和深远的影响。

2 系统生物学的主要研究内容

系统生物学的研究范围非常广泛, 其研究内容主要涉及到系统结构的确认、系统行为的分析、系统控制规律的归纳和系统的设计。系统生物学的研

究流程包括 (图 1): a. 针对选定生物系统进行实验设计, 了解系统所有的组成成分, 如基因、RNA、蛋白、膜脂等; b. 通过系统行为动力学的分析, 总结系统的设计和控制规律; c. 最后通过

总结的规律来提出新的实验设计, 验证系统模拟的正确性. 下面针对这三个环节中的具体内容和方法学进展作简要的介绍.

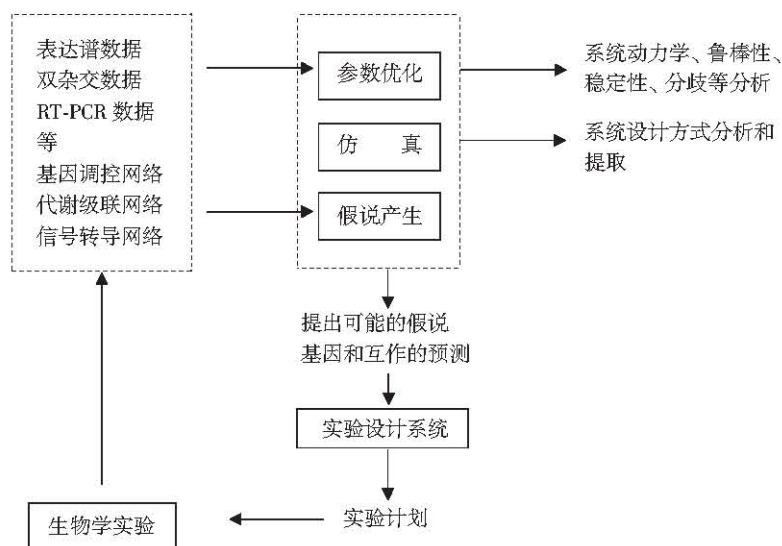


Fig. 1 Framework for systems biology^[6]

图 1 系统生物学的研究流程

2.1 系统结构分析

2.1.1 DNA 测序和基因组学

大规模、全自动 DNA 测序和基因解析给我们提供了大量物种的全部“零件和部件”^[7], 也就是整个基因组甚至蛋白质组的组成. 迄今为止, 包括人类基因组和我国水稻基因组在内的 200 多个物种已全部测序完毕, 更多的物种已经在测序的流水线上. 目前, 除了继续测定新物种的基因组序列外, 基因组学的研究开始将焦点转移到大规模地测定单核苷酸多态性和寻找单核苷酸水平的遗传变化与疾病的关系^[8, 9]. 与此同时, 对基因表达活动也进行大量的研究. 对 cDNA 大规模测序产生了大量的表达序列标签 (Expressed sequence tags, EST) 数据. 对了解特定细胞和组织的基因转录具有重要意义. 大规模的高通量的 DNA 芯片技术可以同时检测上千个基因的表达活动, 这为系统分析基因和蛋白质的功能和研究它们系统行为提供了大量的数据.

2.1.2 蛋白质组学

与相对成熟的基因组学相比, 我们对蛋白质的认识还是比较贫乏的. 为加快对蛋白质知识的积累, 国际上萌生了一门在整体水平上研究细胞内蛋白质的组成及其活动规律的新兴学科——蛋白质组

学. 蛋白质组学的研究是一项系统性的多方位的科学探索. 其研究内容包括: 蛋白质结构、蛋白质分布、蛋白质功能、蛋白质的丰度变化、蛋白质修饰、蛋白质与蛋白质的相互作用、蛋白质与疾病的关联性. 可以说, 蛋白质组学的发展既是技术所推动的也是受技术限制的. 蛋白质组学研究成功与否, 很大程度上取决于其技术方法水平的高低. 蛋白质研究技术远比基因研究技术复杂和困难. 蛋白质有着复杂的翻译后修饰, 目前已发现 200 多种蛋白质翻译后修饰, 如常见的磷酸化和糖基化修饰等, 给分离和分析蛋白质带来很多困难. 此外, 通过表达载体进行蛋白质的体外扩增和纯化也并非易事, 从而难以制备大量的蛋白质. 蛋白质组学的兴起对技术有了新的需求和挑战. 蛋白质组的研究实质上是在细胞水平上对蛋白质进行大规模的平行分离和分析, 往往要同时处理成千上万种蛋白质. 因此, 发展高通量、高灵敏度、高准确性的研究技术是现在乃至相当一段时间内蛋白质组学研究中的主要任务.

质谱技术 (mass spectrometry, MS) 在蛋白质组研究中的应用主要在于大规模鉴定蛋白和蛋白质翻译后修饰. 定量质谱技术与二维凝胶电泳技术的

结合可以应用于差异显示蛋白质组学的研究. 色谱串联质谱联用技术 (liquid chromatography (LC) / tandem mass spectroscopy) 近几年来得到迅速发展. 尤其是多维色谱质谱联用蛋白质鉴定技术 (multi-dimensional liquid chromatography proteion identification technique, MudPIT) 应用于所谓的鸟枪法蛋白质组学 (shotgun proteomics) 战略推动蛋白质鉴定迈向快速高通量, 并可实现对低丰度蛋白质的鉴定. 最近这种 MudPIT 技术及鸟枪战略应用于小鼠皮质神经原细胞 (cortical neuronal cells) 蛋白质组分析, 大约 4 542 个蛋白 (约占小鼠所有已知蛋白总数的 16%) 被鉴定^[10], 充分显示该技术的优越性. ICAT (isotope coded affinity tags) 同位素标记亲和和标签技术^[11] 是一种蛋白质差异表达分析新技术, 它无需繁冗的二维凝胶技术, 实现同时对某一蛋白质组中大多数蛋白相对量准确定量, 开启定量蛋白质组学新篇章, 成为蛋白质组研究又一里程碑式的技术革命. 借助定量蛋白质组技术, 我们可以系统性地了解细胞内蛋白质水平究竟发生了什么变化, 为深入系统性地理解生物体如何作为一整体系统应答外部或内部某种变化提供依据.

除了对蛋白质的鉴定以外, 另一个蛋白质组学研究的重要领域是分析蛋白质之间的相互作用. 酵母双杂交系统自建立以来已经成为分析蛋白质相互作用的强有力的方法之一. 最近, 该方法已经用来大规模研究线虫和果蝇蛋白质组的相互作用^[12,13]. 近年来发展的生化方法分离蛋白质复合体再通过质谱的鉴定技术在蛋白质相互作用的研究中取得了很大的进展. 其中, 被称为串联亲和纯化的方法, 由于其快速和高得率的蛋白质复合体的分离, 以及温和的洗脱条件, 在大规模的蛋白质相互作用网络的研究中得到了成功应用^[14]. 基于荧光共振能量转移 (FRET) 的技术研究蛋白质在活体的相互作用及其动力学特性也将会得到广泛的应用. 蛋白质芯片可以在一个非常小的几何尺度的表面积上, 集成多种活性蛋白质, 仅用微量的生物 (生理) 的采样可以同时检测和研究不同的分子、包括分子之间的相互作用以及基因的表达, 获得各种条件下分子组的条件变化, 从而可以获得生命活动的规律.

对生物系统结构的了解需要大量的数据收集, 因而未来系统生物学仍需发展可靠、大规模、微型化、多线程数据收集技术, 以及多种方法的联用, 包括质谱、芯片技术、大规模的遗传、基因水平操

作方法的整合.

2.2 系统行为的分析和系统控制规律的归纳

对系统行为和特性进行精确数量化的描述和模拟是我们了解系统的一个重要途径. 生命体系是一个非常复杂的系统, 即使是简单的单细胞生物, 例如细菌, 虽然我们已经知道它的整个基因组和蛋白质组, 但是我们对它们的空间结构、特性和功能的了解还是远远不够的, 更何况它们在系统水平表现的相互关系的行为. 目前我们能够得到大量关于不同生物体系的数据, 但是要从这些数据中形成规律并不是一件显而易见的事情. 了解一个复杂的生物系统需要整合实验和计算方法. 通过数据处理、模型构建和理论分析, 计算生物学成为系统生物学发展的一个不可或缺、强有力的工具. 这里我们对目前计算生物学在系统生物学中的应用来跟踪系统生物学理论的形成和发展. 目前计算生物学在系统生物学的主要作用是: a. 通过对前述大量数据的处理来了解系统“部件”的特性和功能; b. 解析和定义复杂系统的功能和结构层次; c. 分析系统的特性和行为.

2.2.1 生物系统基本的结构和功能单位的了解和描述

系统地解析基因和基因产物 (特别是蛋白质) 的结构和功能是后基因组时代研究的热点, 也是系统生物学发展的基础. 大规模的各种实验数据的产生, 积累了对基因和蛋白质各方面特性的描述. 但一张 DNA 芯片、双向电泳或通过酵母双杂交得到的蛋白质-蛋白质作用图谱只是告诉我们关于基因和蛋白质的单个方面的特性, 例如基因表达水平、蛋白质物理化学特性和静态相互结合而已. 另一方面, 由于各种实验手段和实验条件的局限性, 这些数据的重复性和可靠性并不是非常理想, 例如同是利用酵母双杂交研究酵母蛋白质组的相互作用, 两个实验室得到的结果只有不到 20% 的重叠^[15, 16]. 不同的方法之间的重叠性就更加差了. 因此, 如何从这些大规模、“噪音”很大的数据中来全面和准确地解析基因和蛋白质的功能是目前计算生物学比较活跃的一个方向. 这主要包括统计分析和计算机人工智能的方法. 由于数据的不全面性和不准确性以及计算方法的局限性, 要全面和准确地解析基因组和蛋白质组的结构和功能必须依赖传统的功能分析和蛋白质晶体结构的解析、大规模可靠的基因和蛋白质动态特性的分析和计算方法的改进.

2.2.2 解析和定义复杂系统的结构和功能层次

系统组成关系可以用网络来表示, 因此网络分析是研究系统的统一语言. 和自然界其他系统一样, 生物学系统, 包括蛋白质之间相互作用网络、基因的转录调控网络和细胞之间的通讯网络都是复杂的网络系统. 系统的组成是分层次的, 尽管很难认同模块的具体组成, 但是几乎所有的生物学家认为生命现象在任何水平上都是由功能、结构模块组成^[17]. 利用计算机对基因调控和蛋白质相互作用网络的模拟和分析表明, 这些网络系统具有模块化组成特征^[18,19]. Ihmels^[20]利用循环定点计算方法 (iterative, fixed-point algorithm) 从基因表达数据系统地分析了功能模块的组成, 并将酵母 2 000 多基因划分到交叉的 86 个功能模块 (overlapping functional modules). 最近, Tanay^[21]整合多种类型的数据进一步研究了酵母功能模块的组成. 研究复杂系统不同层次的结构组成可以了解系统结构组成特征. Milo 等^[22]深入地分析了自然界几种网络, 特别是生物学网络的结构组成. 他们发现 3 至 4 个基本元件 (例如蛋白质和基因) 组成的反复出现的特征网模体 (network motif) 是复杂的自然界网络结构组成的简单单元 (simple building blocks). 非常有趣的是, 这种描述复杂网络的简单结构模体也反映了生物学系统功能的基本模式, 例如在转录调控中的反馈调控单元^[23,24].

尽管这些对系统模块化的探索还是比较表面的, 但是我们已经意识到对网络即系统进行模块化的研究是具体认识复杂网络功能的一个重要途径. 毫无疑问, 对复杂的生物系统进行更深入的功能和结构层次的研究以及识别与疾病和肿瘤相关的具体结构模体和功能模块会是系统生物学发展的另一个重要方向.

2.2.3 生物系统的特性和行为

通过大规模的测序、基因表达和蛋白质特性的分析, 我们可以分析基因和蛋白质调控、相互作用和其他功能相关网络系统的结构、动力学和演化特性. 系统演化规律选择了动力学特性, 而系统的动力学又反映了系统的结构特性, 因此结构、动力学和演化是系统密不可分的特性.

我们前面简单地介绍了生物网络系统可以分解为结构模体和功能模块. 在结构上, 系统表现出专一性和稳定性 (specificity and stability), Maslov 等^[25]定量地分析了蛋白质相互作用和基因表达调控网络的结构特性, 蛋白质的连接性 (connectivity).

他们发现高密度连接性的蛋白质 (可以看作是 hub) 之间的相互作用受到抑制, 而主要相互作用发生在高密度和低密度连接性的蛋白质之间. 这种结构特性减少了不同功能模块之间的“对话” (crosstalk) 和将有害的扰乱控制在单个的模块内, 从而保证了模块功能的专一性和系统的稳定性. 生命系统是一个随时间和空间变化的动态网络. Han 等^[26]将 DNA 芯片数据作为动态的参数引入蛋白质相互作用网络的分析, 他们发现在蛋白质网络中存在两种 hub: 一种是具有稳定作用的 party hub, 他们在低层次的系统组成 (模块中) 中起作用; 另一种是作用变化的 date hub, 他们在高层次上动态地联系低层次的模块从而控制着系统的动态变化. 同样, 生物网络系统是随不同的生理条件和环境变化而变化. Luscombe 等^[27]整合反映不同生理和环境条件的 DNA 芯片数据和基因转录调控的信息, 他们发现, 在不同的条件下, 基因转录调控的网络系统的 hub, 连接性和结构模体等结构特性发生明显的变化, 而且这种变化又体现了生命体系随生理和环境要求的变化而变化. 生物系统的演化规律在分子相互作用水平也得到了部分印证. Wuchty 等^[28]研究表明, 反映功能的结构花式可能代表了细胞网络系统保守的结构单元. 把生物体系特定模块的结构和动力学放至生物进化和演化的内涵中, 我们可以深入了解使该物种与环境和其他物种区别开来的模块物理和分子特征^[29].

在遗传和代谢调控网络中, 通过计算机模拟还观察到系统的复杂反馈过程中出现的另一个重要现象, 即震荡行为 (oscillations)^[30,31], 这可能表明了生命的节律在分子水平的机制.

2.3 根据系统模型指导实验和合成生物学

目前, 我们还缺乏对生物系统特性的精确定义和描述. 这是因为: 一方面实验数据的不准确性和不全面性可能导致我们对系统特性的肤浅理解; 另一方面, 由于生物系统的复杂性, 我们很难精确地定义一个系统的特性. 但是系统生物学的目标就是要得到一个理想的模型, 使其理论预测能够反映出生物系统的真实性. 根据修正后的模型的预测或假设, 设定和实施新的改变系统状态的实验, 不断地通过实验数据对模型进行修订和精练. 虽然在高通量实验基础上进行的大规模的计算分析告诉了我们关于系统某些结构和动力学特性, 但是我们还没有通过计算模拟和实验观察精确地分析和描述特定的生物系统, 从而证明这些系统规律和设计原理^[32].

在这个意义上, 实验设计和数学模拟小的生物系统即合成生物学 (synthetic biology) 是验证和探索复杂系统规律和设计原理的一个重要手段. 基于模型的人工设计遗传线路 (artificial genetic circuits) 提供了直接验证预测的基因调控的机制^[33]. 例如, Becskei 等^[34,35] 设计一个简单遗传线路, 验证了一个转录因子通过自我负反馈调控使自己保持一个稳态水平的基因调控机制. 同样地, 系统其他调控机制, 例如正反馈调控和开关调控都可以通过巧妙的简单系统的设计和数学模拟能够观察到^[36,37].

3 系统生物学对未来生物医学的影响

系统生物学将对未来的生物医学产生深远的影响, 将为未来的疾病预测、预防、个性化和系统化的医疗带来全新的变革. 比如, 系统生物学的研究使得疾病的模型可以从细胞模型上得到解释, 而不是基于传统的经验模型. 快速和精确的系统行为的模拟可以针对个体准确预测疾病的发生, 以及设计详细的预防措施. 这种预防性、个性化的医学是系统生物学的主要应用之一. 又如, 未来的药物设计和治疗也将更好地反映每个病人系统水平的动态变化. 长期以来, 研究人员只将注意力集中在单靶标药物开发上, 但是就像经济学家所说的那样, “只改变一件事是不可能的”. 如果只将那些你认为致病的基因破坏, 另外的某个基因或蛋白质可能又会呈现相同的功能, 病人仍将生病. 相反, 系统生物学的方法能够识别出那些抑制药物活性或引起副作用的反馈信息. 系统药物治疗方案将代替现有的单个药物治疗方案. 系统药物治疗方案将采用一组药物, 在尽量降低副作用的前提下, 发挥协同作用从多层次达到疾病治疗的最佳效果. 疾病的发生往往体现在多个环节的失常上, 通过系统生物学的研究确定多个有效的控制靶点, 针对这些靶点发展最佳的系统调理方案, 将会发展比现有的医学实践更有效的控制生物系统的手段. 此外, 系统层次对生物系统的模拟、控制和设计的了解有可能导致全新的器官克隆的方法. 当前的组织工程还局限于简单组织的再生, 系统生物学的研究成果将使得我们在将来可通过所谓的“闭环再生控制”精确设计、监测和控制复杂器官, 如心脏和肾的再生. 正是由于系统生物学在未来医学中的广泛应用, 国际上一些著名研究机构和医药公司相继展开了系统生物学的研究. 大型制药公司 Eli Lilly 就宣布将在未来 5 年内投资 1.4 亿美元用于系统生物学研究. 德国科教

部 (German Ministry of Science and Education, BMBF) 于 2003 年宣布将投入 5 000 万欧元用于资助德国的系统生物学研究. 新的资助项目将集中在完全细胞模拟技术的研究上. 所谓完全细胞模拟技术是指能在非常精细的水平上模拟细胞的构成, 分子交互作用以及对外部环境事件的反映对细胞各个组成部分的模拟技术. 德国政府希望能通过这种细胞模拟技术加强对疾病基本机制的理解.

值得一提的是, 从某种意义上说, 系统生物学在中国有很好的基础. 中医中药在治疗用药过程中强调整体平衡, 而不局限于某一种症状、组织、细胞和/或具体的某个分子. 中药作为一个复合体系, 作用靶点多, 涉及多个基因和细胞, 从整体上调节人体的平衡和内环境的稳定. 如果用自然科学传统的分析型方法研究中医, 关注一点而不及其余, 显然不能很好认识这种多靶点协同作用机制. 中药多是配方使用, 配方则讲究配伍, 不同种药物的配合使用要符合“君臣佐使”的指导思想. 这实际上就是系统论的思想. 而在治疗上也十分注重个体的差异以及人与环境间的关系, 因人而异用药, 达到个性化的治疗. 系统生物学正是为了从系统的角度去了解生命体, 从而为系统水平的治疗手段提供基础, 这与中医药的治病机理是不谋而合的. 系统生物学的研究将为中药现代化提供重要的理论基础. 开展系统生物学研究, 将有可能从系统的角度诠释中医药多靶点、平衡调理、标本兼治的治病机理和分子机制.

系统生物学是生命科学中的一个新兴领域. 系统生物学的研究还需要发展一系列新的分析方法、测量技术、实验方法和软件工具, 以及概念的突破. 虽然当前系统生物学还处于起步阶段, 其研究范畴、研究目标、研究方法和手段、应用范围都有待具体的细化, 但系统生物学对科学发现和未来医学的重要性无疑使得该领域成为未来生物学中的重要发展方向.

致谢 感谢爱因斯坦医学院车发云博士对我们的文章提出修改意见.

参 考 文 献

- 1 Zelter A, Bencina M, Bowman B J, et al. A comparative genomic analysis of the calcium signaling machinery in *Neurospora crassa*, *Magnaporthe grisea*, and *Saccharomyces cerevisiae*. Fungal Genet Biol, 2004, 41 (9): 827 ~ 841
- 2 Cazzamali G, Saxild N, Grimmelikhuijzen C. Molecular cloning and

- functional expression of a *Drosophila* corazonin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **298** (1): 31 ~ 36
- 3 Norbert W. *Cybernetics or Control and Communication in The Animal and The Machine*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 1948. 26 ~ 27
 - 4 Goesmann A, Linke B, Rupp O, *et al.* Building a BRIDGE for the integration of heterogeneous data from functional genomics into a platform for systems biology. *J Biotech*, 2003, **106** (2-3): 157 ~ 167
 - 5 Friedman A, Perrimon N. Genome-wide high-throughput screens in functional genomics. *Curr Opin Genet Devel*, 2004, **14** (5): 470 ~ 476
 - 6 Kitano H. *Foundations of Systems Biology*, chapter Systems Biology: Toward System-level Understanding of Biological Systems. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 2001. 1 ~ 29
 - 7 Hughes T R, Robinson M D, Mitsakakis N, *et al.* The promise of functional genomics: completing the encyclopedia of a cell. *Curr Opin Microbiol*, 2004, **7** (5): 546 ~ 554
 - 8 Dearlove A M. High throughput genotyping technologies. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2002, **1** (2): 139 ~ 150
 - 9 Carlson C S, Eberle M A, Kruglyak L, *et al.* Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*, 2004, **429** (6990): 446 ~ 452
 - 10 Yu L R, Conrads T P, Uo T, *et al.* Global analysis of the cortical neuron proteome. *Mol Cell Proteomics*, 2004, **3** (9): 896 ~ 907
 - 11 Dunkley T P, Dupree P, Watson R B, *et al.* The use of isotope-coded affinity tags (ICAT) to study organelle proteomes in *Arabidopsis thaliana*. *Biochem Soc Trans*, 2004, **32** (Pt3): 520 ~ 523
 - 12 Giot L, Bader J S, Brouwer C, *et al.* A protein interaction map of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 2003, **302** (5651): 1727 ~ 1736
 - 13 Li S, Armstrong C M, Bertin N, *et al.* A map of the interactome network of the metazoan *C. elegans*. *Science*, 2004, **303** (5657): 540 ~ 543
 - 14 Gavin A C, Bosche M, Krause R, *et al.* Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature*, 2002, **415** (6868): 141 ~ 147
 - 15 Salwinski L, Eisenberg D. Computational methods of analysis of protein-protein interactions. *Curr Opin Struct Biol*, 2003, **13** (3): 377 ~ 382
 - 16 Von M C, Krause R, Snel B, *et al.* Comparative assessment of large-scale data sets of protein-protein interactions. *Nature*, 2002, **417** (6887): 399 ~ 403
 - 17 Hartwell L H, Hopfield J J, Leibler S, *et al.* From molecular to modular cell biology. *Nature*, 1999, **402** (6761 Suppl): C47 ~ 52
 - 18 Ravasz E, Somera A L, Mongru D A, *et al.* Hierarchical organization of modularity in metabolic networks. *Science*, 2002, **297** (5586): 1551 ~ 1555
 - 19 Rives A W, Galitski T. Modular organization of cellular networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (3): 1128 ~ 1133
 - 20 Ihmels J, Friedlander G, Bergmann S, *et al.* Revealing modular organization in the yeast transcriptional network. *Nat Genet*, 2002, **31** (4): 370 ~ 377
 - 21 Tanay A, Sharan R, Kupiec M, *et al.* Revealing modularity and organization in the yeast molecular network by integrated analysis of highly heterogeneous genomewide data. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (9): 2981 ~ 2986
 - 22 Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, *et al.* Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*, 2002, **298** (5594): 824 ~ 827
 - 23 Mangan A, Alon U. Structure and function of the feed-forward loop network motif. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (21): 11980 ~ 11985
 - 24 Yeger-Lotem E, Sattath S, Kashtan N, *et al.* Network motifs in integrated cellular networks of transcription-regulation and protein-protein interaction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (16): 5934 ~ 5939
 - 25 Maslov S, Sneppen K. Specificity and stability in topology of protein networks. *Science*, 2002, **296** (5569): 910 ~ 913
 - 26 Han J D, Bertin N, Hao T, *et al.* Evidence for dynamically organized modularity in the yeast protein-protein interaction network. *Nature*, 2004, **430** (6995): 88 ~ 93
 - 27 Luscombe N M, Madan Babu M, Yu H, *et al.* Genomic analysis of regulatory network dynamics reveals large topological changes. *Nature*, 2004, **431** (7006): 308 ~ 312
 - 28 Wuchty S, Oltvai Z N, Barabasi A L. Evolutionary conservation of motif constituents in the yeast protein interaction network. *Nat Genet*, 2003, **35** (2): 176 ~ 179
 - 29 Wolf D M, Arkin A P. Motifs, modules and games in bacteria. *Curr Opin Microbiol*, 2003, **6** (2): 125 ~ 134
 - 30 Goldbeter A. Computational approaches to cellular rhythms. *Nature*, 2002, **420** (6912): 238 ~ 245
 - 31 Holtzendorff J, Hung D, Brende P, *et al.* Oscillating global regulators control the genetic circuit driving a bacterial cell cycle. *Science*, 2004, **304** (5673): 983 ~ 987
 - 32 Stelling J, Sauer U, Szallasi Z, *et al.* Robustness of cellular functions. *Cell*, 2004, **118** (6): 675 ~ 685
 - 33 Hasty J, McMillen D, Collins J J. Engineered gene circuits. *Nature*, 2002, **420** (6912): 224 ~ 230
 - 34 Beeskei A, Serrano L. Engineering stability in gene networks by autoregulation. *Nature*, 2000, **405** (6786): 590 ~ 593
 - 35 Savageau M A. Comparison of classical and autogenous systems of regulation in inducible operons. *Nature*, 1974, **252** (5484): 546 ~ 549
 - 36 Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, **403** (6767): 339 ~ 342
 - 37 Kramer B P, Viretta A U, Daoud-El-Baba M, *et al.* An engineered epigenetic transgene switch in mammalian cells. *Nat Biotechnol*, 2004, **22** (7): 867 ~ 870

Systems Biology: a New Field of Biological Science

JIANG Tai-Jiao^{1)*}, XUE Yan-Hong, XU Tao^{1,2)*}

(¹⁾ *Center for Systems Biology, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

²⁾ *College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074, China)*

Abstract Systems biology is a newly-emerging interdisciplinary field of study that follows on the foundation of genomics and proteomics. As such, it constitutes an important area of research for the 21st century. Recently, independent institutions have been established for systems biology. In this field of research, experimental and computational methods are integrated to understand complex biological systems. High-throughput methods of genomics and proteomics provide large amounts of data for the development of systems biology. Computational biology has become an indispensable and compelling tool for data processing, modeling, and theory analysis. In application, systems biology represents the direction for future advancements in medicine and disease control.

Key words systems biology, genomics, proteomics, computational biology

* Corresponding author. Tel: 86-10-64888469, E-mail: xutao@sun5.ibp.ac.cn; taijiao@aya.yale.edu

Received: October 19, 2004 Accepted: October 29, 2004