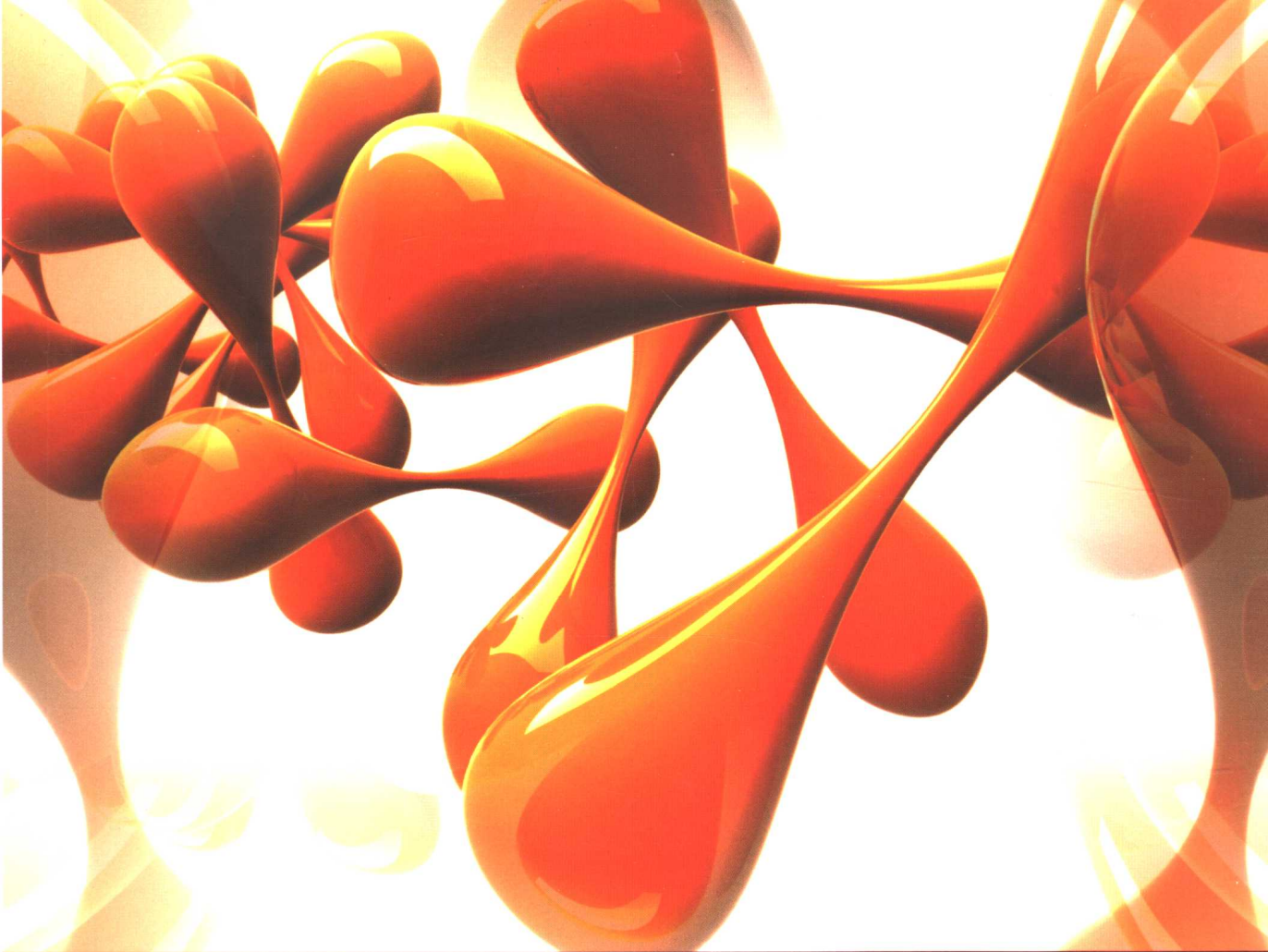




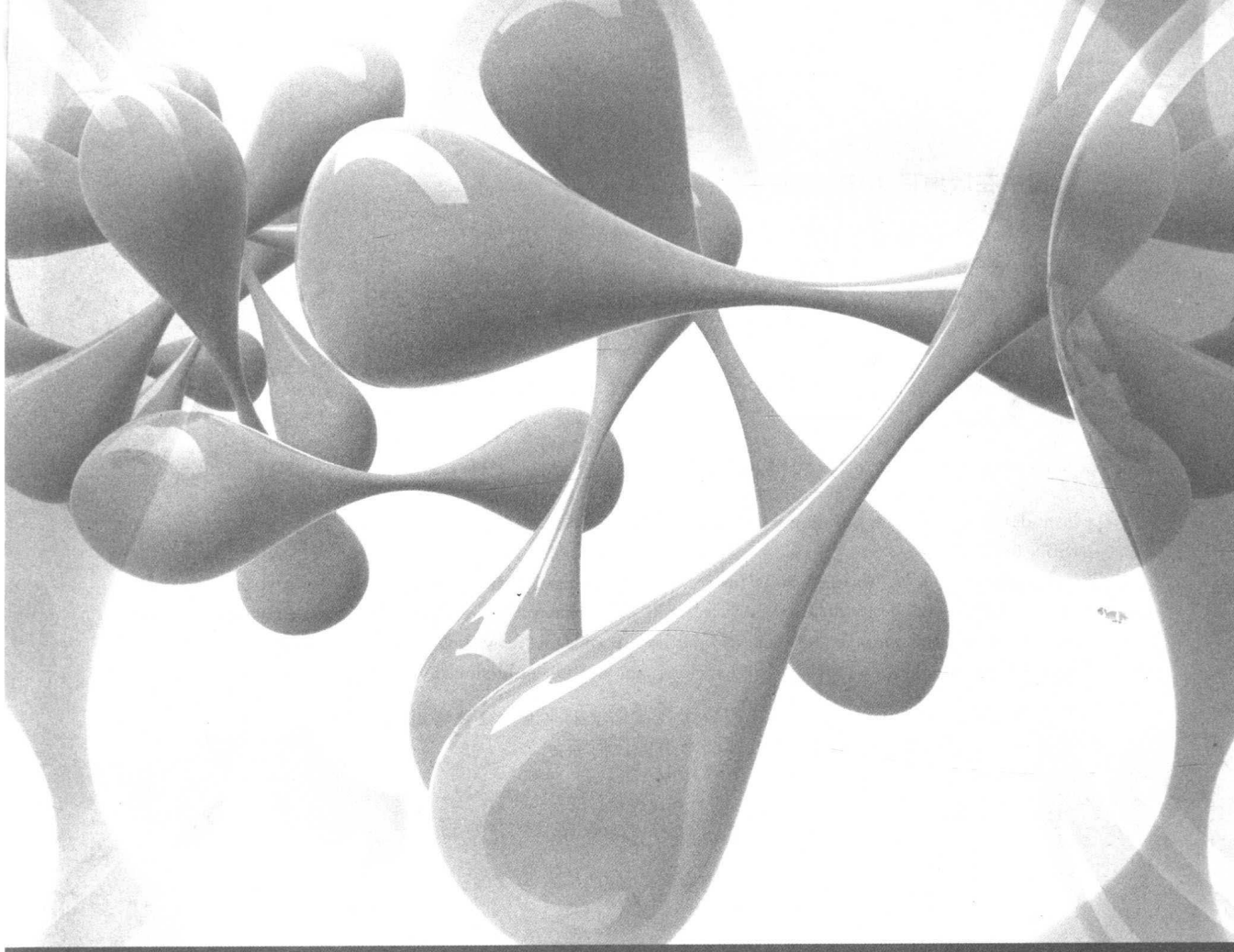
Foundations of Systems Biology

系统生物学基础

[日] 北野宏明 (Hiroaki Kitano) 编
刘笔锋 周艳红 等译



化学工业出版社
生物·医药出版分社



Foundations of Systems Biology

系统生物学基础

[日] 北野宏明 (Hiroaki Kitano) 编
刘笔锋 周艳红 等译



化学工业出版社

生物·医药出版分社

·北京·

图书在版编目(CIP)数据

系统生物学基础/[日] 北野宏明编; 刘笔锋, 周艳红等译. —北京: 化学工业出版社, 2007. 3

书名原文: Foundations of Systems Biology

ISBN 978-7-122-00021-7

I. 系… II. ①北…②刘…③周… III. 生物学-系统科学 IV. Q111

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 031048 号

Foundations of Systems Biology, Edited by Hiroaki Kitano

ISBN 0-262-11266-3

Copyright © 2001 by Massachusetts Institute of Technology. All rights reserved. No part of this book may be reproduced in any form by any electronic or mechanical means (including photocopying, recording, or information storage and retrieval) without permission in writing from the publisher.

Authorized translation from the English language edition published by MIT Press.

本书中文简体字版由 MIT Press 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2005-0878

责任编辑: 周旭 孟嘉

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 李军

装帧设计: 潘 峰

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 北京市彩桥印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 14 字数 294 千字 2007 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 39.00 元

版权所有 违者必究

译者序

系统生物学的兴起，是 21 世纪生命科学领域的大事件。由于人类基因组计划的成功实施和众多模式生物材料如线虫、果蝇和拟南芥等 100 余种生物全基因组序列相继被测定，以及随之而来的各种“组学”（如功能基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和生理组学等）的推动，系统生物学正迅速崛起，并有望逐步成长为生物学和医学的核心推动力。

系统生物学着眼于从系统角度认识和理解生物系统，这里的生物系统一般指从分子网络、细胞、组织、器官到个体行为水平。正如本书的作者提到的，试图从系统水平阐释生命现象的本质规律并不是一个全新的理念，早在 20 世纪中叶以 Wiener 等为代表的科学家们就开始了最初的探索。然而，受限于当时对于分子水平细节的认识缺乏，这些初步的尝试所获有限；由于生物学的进步，尤其是分子生物学的飞速发展，科学界从来没有像今天这样对于生命现象背后的分子机制有如此深刻的洞悉。因此，虽然系统生物学不是第一次试图从系统水平理解生命现象，但的确是第一次试图将这种系统水平的理解建立在扎实、详尽的分子水平的信息之上。究竟什么是现代意义上的系统生物学呢？一个普遍的看法是：系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分的构成，以及在特定条件下这些组分间的相互作用关系的学科（Hood 语）。系统生物学以整体化和定量化为特征，实现从基因到细胞、组织、个体等各个层次的关联信息的整合。

系统生物学的核心任务是通过生物系统结构和动力学的认识，最终实现对生命的控制和设计（Kitano 语）。这无疑是一个雄心勃勃的大目标，它需要多学科（如生命科学、信息科学、系统科学和分析科学）的通力合作。这也是目前系统生物学最大的挑战：所期待的深层次的学科交叉融合尚未形成。在技术层面上，尽管科学实践已经积累了大量的生物信息，但多数是描述性的，而且不同层次的信息间缺乏足够的关联性，因此，真正可用于系统整合和模拟的数据非常匮乏；另外，由于高通量、定量分析工具的缺乏，系统水平全面和精确的测量仍是系统生物学的一大主要挑战，诚如著者所言，这是本书较少涉及该方面的一个重要原因。值得庆幸的是，由于对系统生物学前途的共识和各方面的推动，目前面临的诸多挑战正转化为系统生物学前进的强大动力。高性能计算技术的发展，为系统生物学模拟、仿真奠定了坚实的硬件基础；面向系统生物学建模的软件平台标准化已经启动，相关应用软件层出不穷；在系统水平测量方面，毛细管阵列电泳已经成为 DNA 测序的黄金标准，并有可能随着微流控芯片技术的发展在未来获得更大的提升；微阵列生物芯片已经能够精确地提供转录水平的基因表达谱，其在蛋白质水平的应用正在突破中；在蛋白质和代谢水平，以多维分离技术、生物质谱和生物核磁共振技术为核心的技术平台正全速向前推进；生物成像技术则为活体再现生命现象提供了全新视野……所有这一切，都为发展中的系统生物学铺就着一条康庄大道。

鉴于系统生物学的魅力，自2000年美国在西雅图成立第一个系统生物学研究所以来，全世界正兴起系统生物学的大潮。2002年和2003年，美国麻省理工学院和哈佛大学分别成立了计算与系统生物学系和系统生物学系，尔后，在北美、欧洲和日本，各种系统生物学的机构如雨后春笋般兴建起来。在中国，系统生物学作为学科新的生长点和制高点，正在飞速发展。2003年，中科院上海生命科学研究院与上海交通大学合作，率先成立了中国第一个系统生物学研究所。2004年2月，华中科技大学成立系统生物学系，该系的成立，标志着在中国开始启动了系统生物学人才培养和学科建设。2005年6月，中国科技大学成立系统生物学系，并举行了颇为隆重的揭牌仪式，译者应邀前往，躬逢其盛，深感发展系统生物学已成为不可逆转之潮流。近来，系统生物学在我国已成燎原之势：中科院生物物理所创建了系统生物学研究大平台，清华大学建立了医学与系统生物学研究所，复旦大学成立了蛋白质组与系统生物学研究中心；科技部启动了关于系统生物学的“973”研究计划；中国学者已经开始在国际一流的系统生物学期刊《Molecular Systems Biology》上发表学术论文。

正是在国内外系统生物学蓬勃发展的大背景下，化学工业出版社邀请我们翻译这部现代意义上系统生物学的开山之作。诚惶诚恐中，我们接受了这一艰巨任务。一方面，是为初学者提供一条入门之途径；另一方面，为大学的系统生物学课程提供急需的教材和参考。参加本书翻译的有刘笔锋（前言、第1章、第12~14章）、周艳红（第3~5章）、骆清铭（第2章、第9~11章）、鲁强（第6~8章）等，全书最后由刘笔锋和周艳红修改定稿。由于译者水平有限，仓促之际，难免误读，恳请读者批评指正。

最后，感谢施华小姐，在她刚从荷兰留学回国之初，就着手帮助整理译稿，并给予了大量有益的建议；还要感谢本书的编辑，没有他们的辛勤劳动，本译稿是断然难以付梓的。

译 者

2006年6月于武汉珞珈山

编写人员名单

Mutsuki Amano

Division of Signal Transduction,
Nara Institute of Science and
Technology.

Katja Bettenbrock

bettenbrock@mpi-magdeburg.mpg.de
Max-Planck-Institute for
Dynamics of Complex Technical
Systems.

Hamid Bolouri

hbolouri@caltech.edu
JST/ERATO Kitano Systems
Biology Project,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology,
and
Division of Biology,
California Institute of Technology,
and
Science and Technology Research
Centre,
University of Hertfordshire.

Dennis Bray

d.bray@zoo.cam.ac.uk
Department of Zoology,
University of Cambridge.

Jehoshua Bruck

bruck@paradise.caltech.edu
Division of Engineering and
Applied Science,
California Institute of Technology.

John Doyle

doyle@cds.caltech.edu
Kitano Systems Biology Project,
ERATO, JST,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology.

Andrew Finney

afinney@cds.caltech.edu
JST/ERATO Kitano Systems
Biology Project,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology.

Ernst Dieter Gilles

gilles@mpi-magdeburg.mpg.de
Max-Planck-Institute for
Dynamics of Complex Technical
Systems.

Martin Ginkel

ginkel@mpi-magdeburg.mpg.de
Max-Planck-Institute for
Dynamics of Complex Technical
Systems.

Shugo Hamahashi

shugo@symbio.jst.go.jp
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
Department of Computer Science,
Keio University.

Michael Hucka

mhucka@cds.caltech.edu
JST/ERATO Kitano Systems
Biology Project,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology.

Kozo Kaibuchi

Division of Signal Transduction,
Nara Institute of Science and
Technology,
and
Department of Cell Pharmacology,
Nagoya University.

Mitsuo Kawato
Kawato Dynamic Brain Project,
ERATO, JST,
and
Human Information Processing
Research Laboratories,
ATR.

Martin A. Keane
makeane@ix.netcom.com
Econometric Inc.

Hiroaki Kitano
kitano@symbio.jst.go.jp
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
The Systems Biology Institute,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology,
and
Sony Computer Science
Laboratories, Inc.

John R. Koza
koza@stanford.edu
Biomedical Informatics,
Department of Medicine,
Department of Electrical
Engineering,
Stanford University.

Andreas Kremling
kre@mpi-magdeburg.mpg.de
Max-Planck-Institute for
Dynamics of Complex Technical
Systems.

Shinya Kuroda
kuroda@fido.cpmc.columbia.edu
Kawato Dynamic Brain Project,
ERATO, JST,
and
Division of Signal Transduction,
Nara Institute of Science and
Technology,
Present address: Center for
Neurobiology and Behavior,
Columbia University.

Koji M. Kyoda
kyoda@symbio.jst.go.jp

Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
Department of Fundamental
Science and Technology,
Keio University.

Guido Lanza
guido@pharmix.com
Genetic Programming Inc.

Andre Levchenko
andre@paradise.caltech.edu
Division of Engineering and
Applied Science,
California Institute of Technology.

Pedro Mendes
mendes@cvt.edu
Virginia Bioinformatics Institute,
Virginia Polytechnic Institute and
State University.

Satoru Miyano
miyano@ims.u-tokyo.ac.jp
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
Human Genome Center, Institute
of Medical Science,
University of Tokyo.

Eric Mjolsness
mjolsness@jpl.nasa.gov
Jet Propulsion Laboratory,
California Institute of Technology,
and
Division of Biology,
California Institute of Technology,
and
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST.

Mineo Morohashi
moro@symbio.jst.go.jp
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
Department of Fundamental
Science and Technology,
Keio University.

William Mydlowec
myd@cs.stanford.edu
Genetic Programming Inc.

Masao Nagasaki
masao@ims.u-tokyo.ac.jp
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
Department of Information
Science,
Human Genome Center, Institute
of Medical Science,
University of Tokyo.

Yoichi Nakayama
ynakayam@sfc.keio.ac.jp
Institute for Advanced Biosciences,
Keio University.

Shuichi Onami
sonami@symbio.jst.go.jp
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
The Systems Biology Institute,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology.

Herbert Sauro
hsauro@cds.caltech.edu
JST/ERATO Kitano Systems
Biology Project,
and
Control and Dynamical Systems,
California Institute of Technology.

Nicolas Schweighofer
Kawato Dynamic Brain Project,
ERATO, JST,
Present address: Learning Curve.

Bruce Shapiro
bshapiro@jpl.nasa.gov
Jet Propulsion Laboratory,
California Institute of Technology.

Thomas Simon Shimizu
tss26@cam.ac.uk
Department of Zoology,

University of Cambridge.

Jörg Stelling
stelling@mpi-magdeburg.mpg.de
Max-Planck-Institute for
Dynamics of Complex Technical
Systems.

Paul W. Sternberg
pws@its.caltech.edu
Division of Biology and
Howard Hughes Medical Institute,
California Institute of Technology.

Zoltan Szallasi
zszallas@mcx.usuhs.mil
Department of Pharmacology,
Uniformed Services University of
the Health Sciences.

Masaru Tomita
mt@sfc.keio.ac.jp
Institute for Advanced Biosciences,
Keio University.

Mattias Wahde
mwahde@me.chalmers.se
Division of Mechatronics,
Chalmers University of
Technology.

Tau-Mu Yi
tmy@caltech.edu
Kitano Symbiotic Systems Project,
ERATO, JST,
and
Division of Biology,
California Institute of Technology.

Jessen Yu
jyu@cs.stanford.edu
Genetic Programming Inc.

前言

系统生物学的目标是在系统水平上理解生物系统。因为若干领域的进步，系统生物学已成为生物学中一个正迅速成长的领域。其中最关键的因素是分子生物学的迅速发展，以及对 DNA 序列、基因表达谱、蛋白质与蛋白质相互作用等进行全面测量技术的进步。有了不断增加的生物数据流，现在基本上可以将生物系统作为系统来理解。处理这些高通量的实验数据需要计算机科学的帮助，包括数据库处理、建模、模拟和分析。半导体技术的巨大发展带来了高性能的计算设备，能够支持系统水平的分析。

系统生物学并不是首次在系统水平上尝试对生物系统进行分析；过去已经有过一些这方面的努力，最著名的是由 Norbert Wiener 在 30 多年前提出的控制论，或称为生物控制论。由于那时在分子水平上对于生物过程的理解有限，大多数工作花在了生理过程的现象分析上。还有一些生物化学方法，如代谢控制分析，虽然受稳态流的局限，但仍然成功地用于考察生物代谢在系统水平的性质。系统生物学，就像所有其他新兴的自然科学学科一样，是建立在为实现同一个梦想而进行的大量努力的基础上的。然而，系统生物学与过去的那些尝试又不尽相同，因为我们第一次能够在对分子水平理解的基础上去理解系统水平上的生物学，创造一个与分子水平一致的知识系统。此外，值得注意的是，系统生物学是在系统水平上研究的生物学，而不是像物理学、系统科学或信息学那样试图将某些教条定律应用到生物学中。

当系统生物学在未来的几年里逐渐成熟起来的时候，它将作为生物学在系统水平的一个领域，广泛地运用前沿技术、高度自动化和高通量精确测量方法以及尖端计算工具和分析手段。系统生物学明确地包含了实验和计算或分析两方面研究。然而，系统生物学不仅仅是一个用来反推基因网络的分子生物学和计算科学的简单组合，当然，这也是其中一个部分，但在系统水平上的理解比对结构的理解需要的信息更多。对系统结构、动力学、控制方法、设计方法的理解是系统生物学研究的四个主要方面。在我撰写的章节中，将着力阐述本书最重要的内容，即定义系统生物学的范围以及勾画这个新生领域的梦想和前景。

我很高兴看到，实验生物学家和那些有着计算和工程背景且对生物系统十分关注的人对系统生物学的兴趣正迅速增长。几年前当我使用“系统生物学”这个词的时候没有多少人能理解我要表达什么，因为那时人类基因组序列还远没有完成，高通量的实验还没有成为现实的选择，而且它是一个新名词，以前没有人用过。但是，今天越来越多的人使用这个概念和术语。当然，最重要的是实际的研究，但专业术语也很重要，因为它用符号表示了我们试图表达的意思。今天，我们发现越来越多的研究人员、研究团队和机构参与进来，致力于系统生物学研究。

幸运的是，我成功说服日本政府支持启动一个新的国际会议。第一个系统生物

学的国际会议 (ICSB2000) 2000 年 11 月 14~16 日在东京召开, 它是受日本科学与技术协会 (一个隶属于日本政府的科学与技术机构) 资助的。这是第一个明确关注系统生物学工作的国际会议。从那时起, 各种各样的国际和国内会议、专题研讨会开始组织系统生物学的讨论。第二次会议将在加州理工学院的资助下于 2001 年在加州理工学院召开。事实上, 加州理工学院是首批深入研究系统生物学的院校之一。我仍然记得 1998 年 3 月我在加州理工学院作“系统生物学前景”的报告时的强烈反响。

这本书是系统生物学的第一本书, 其内容都是系统生物学领域具有代表性的成果。它大致是以在 ICSB2000 上介绍过的那些文章为基础。当然, 很多与系统生物学相关的研究正在进行之中。我必须声明, 本书绝不是这些工作的一个完整收录。而且, 与系统生物学相关的实验部分也尚未涉及, 因为很多关注下一代实验的研究项目仍然处于早期探索阶段, 无法发表。不过, 本书覆盖了系统生物学的中心主题: 全面、自动化的测量, 在实验数据基础上建立的基因和代谢网络的反向工程, 软件问题, 建模和模拟以及系统水平的分析等。

虽然有着很长的历史, 系统生物学领域仍处于它的幼年时期。本书有两个目的: ①告诉感兴趣的研究人员这一研究的现状和我们面临的挑战等; ②作为存档文集记录该研究的早期情况。虽然就像任何迅速发展的研究领域一样, 本书的技术内容很可能会很快陈旧。然而, 随着时间的推移, 书中提出的设想、概念和基本思想仍将成立, 而且会愈久弥香。我希望这一领域可以快速地成长起来, 冲破现有的界限, 并希望本书所提到的设想是永恒的。

最后, 本书的出版离不开很多人的支持。Mineo Morohashi 在排序和排版所有的文章, 与作者和 MIT 出版社交流, 以及很多其他的工作中作出了卓越贡献。当我全神贯注于建立新的研究机构——系统生物研究所 (<http://www.systems-biology.org/>) 时, 他为我做了大部分编辑辅助工作。谢谢你, Mineo。ERATO 系统生物学研究小组的成员在征集文章, 更重要的是在阐明系统生物学背后的基本概念和设想方面给予了很大帮助。John Doyle、Mel Simon、Hamid Bolouri 和 Mark Borisuk 给予了很多的协作与支持。Mario Tokoro 和 Toshi Doi 为我在 Sony 计算机科学实验室提供了极好的研究环境。MIT 出版社的 Bob Prior 从这个项目的一开始就支持我; 1997 年夏天, 在名古屋举行的国际人工智能联合会议 (IJCAI-97) 上, Bob 拿着我在剑桥大学关于系统生物学演讲的网页的打印件向我走来, 希望我能够出版这本书。我深深地感激你们。

Hiroaki Kitano

Senior Researcher, Sony Computer Science Laboratories, Inc.

Director, ERATO Kitano Symbiotic Systems Project, JST, and

Director, The Systems Biology Institute

Tokyo, Japan

目 录

第1章 系统生物学：从系统水平认识生物系统	1
1.1 引言	1
1.2 测量技术与实验方法	3
1.2.1 全面测量	3
1.2.2 系统生物学测量	4
1.2.3 下一代实验系统	5
1.3 系统结构鉴定	6
1.3.1 自下而上的方法	7
1.3.2 自上而下的方法	7
1.4 系统行为分析	8
1.4.1 仿真	8
1.4.2 分析方法	10
1.5 生物学系统的鲁棒性	11
1.5.1 来自复杂工程系统的经验	11
1.5.2 控制	12
1.5.3 冗余	15
1.5.4 模块化设计	16
1.5.5 结构稳定性	16
1.6 系统组计划	17
1.7 系统生物学的影响	19
1.8 结论	19
参考文献	20

第 I 部分 先进测量系统

第2章 四维显微方法自动化获取细胞系及线虫早期胚胎形成分析	27
2.1 引言	27
2.2 线虫	28
2.3 细胞系及应用	28
2.4 细胞系分析产生的历史	29
2.5 自动化获取细胞系	30
2.6 自动化获取细胞系系统的优点	33
2.7 细胞系获取系统的展望	34
2.8 系统化的细胞系分析	34
2.9 线虫的计算机仿真	35
2.10 结论	36

参考文献	36
------------	----

第 II 部分 基因表达数据的反向工程和数据挖掘

第 3 章 基于 DBRF 方法从大规模稳态基因表达数据推测基因网络	41
3.1 引言	41
3.2 基于差异表达调控识别方法	42
3.2.1 推测冗余基因调控网络	43
3.2.2 推测精简的基因调控网络	43
3.3 计算实验	44
3.3.1 网络模型	45
3.3.2 DBRF 方法性能	45
3.3.3 比较连续和二元状态值	45
3.3.4 与 Predictor 方法比较	46
3.4 应用于酵母基因表达数据	47
3.5 讨论	48
3.5.1 算法	49
3.5.2 用连续数据的好处	49
3.5.3 DBRF 和 Predictor	49
3.5.4 应用于酵母基因表达数据	50
3.6 结论	50
参考文献	51
第 4 章 与癌症相关的基因表达矩阵分析	53
4.1 引言	53
4.2 分离器	54
4.3 噪声数据中分离器的识别	55
4.3.1 遗传算法	55
4.3.2 基因的自动识别方法	56
4.3.3 从基因表达矩阵提取的分离器的统计学验证	58
4.3.4 生成模型	58
4.3.5 基于随机化的生成模型	59
4.3.6 基于生成模型的互信息	61
4.3.7 生成算法	61
参考文献	63
第 5 章 利用遗传规则实现从观测数据到代谢通路的自动反向工程	65
5.1 引言	65
5.2 例证问题叙述	67
5.3 遗传规划方法的背景介绍	67
5.4 化学反应网络的表示方法	68
5.4.1 函数集	69
5.4.2 元素集	69

5.4.3 限定的句法结构	69
5.4.4 例子	70
5.5 准备工作	72
5.5.1 程序结构	72
5.5.2 函数集	72
5.5.3 元素集	73
5.5.4 适切性测量	73
5.5.5 运行时参数控制	74
5.5.6 终止	74
5.5.7 并行计算机系统上的执行	74
5.6 结果	75
5.7 结论	79
5.8 未来的工作	79
5.8.1 改进的程序树表达方式	79
5.8.2 需要数据的最小数目	79
5.8.3 使用该方法的时机	79
5.8.4 设计其他代谢通路	80
参考文献	80

第Ⅲ部分 建模和仿真软件

第6章 ERATO 系统生物学工作平台：多尺度与多理论的系统生物学仿真集成环境

6.1 引言	85
6.1.1 项目动机	86
6.2 系统生物学标记语言	87
6.2.1 语言形式	87
6.2.2 与其他项目的关系	88
6.3 系统生物学工作平台	89
6.3.1 驱动原则	89
6.3.2 平台整体结构	89
6.3.3 可扩展框架方法的优点	92
6.3.4 使用 Java 的动机	93
6.4 总结与现状	93
6.4.1 实用性	93
6.4.2 未来计划	93
参考文献	95

第7章 信号转导自动模型的生成及在 MAP-激酶途径中的应用

7.1 引言	99
7.2 自动模型生成	100
7.2.1 细胞仿真的标准形式	100

7.2.2 实现	102
7.3 含支架蛋白的 MAPK 途径: 实验背景	106
7.4 含支架蛋白的 MAPK 途径: 结果	107
7.5 讨论及未来方向	108
参考文献	109
第 8 章 功能基因组学数据的大型生物系统建模: 参数估计	111
8.1 引言	111
8.2 生化动力学仿真	112
8.3 最优化参数估计	115
8.4 简单系统的逆向工程	117
8.5 讨论	121
参考文献	124

第 IV 部分 细胞仿真

第 9 章 迈向虚拟生物实验室	129
9.1 引言	129
9.2 模块化建模概念	130
9.2.1 对代谢和细胞调控的一般性思考	130
9.2.2 功能单元的识别和表示	132
9.3 虚拟生物实验室: 概要	134
9.4 举例: 大肠杆菌的代谢副产物抑制	137
9.5 举例: 芽殖酵母的细胞周期调控	140
9.6 结论	143
参考文献	143
第 10 章 计算细胞生物学——随机方法	147
10.1 引言	147
10.2 细胞过程的随机仿真	148
10.3 细菌趋化现象建模	149
10.4 STOCHSIM 的算法说明	149
10.5 与 GILLESPIE 算法的比较	151
10.6 STOCHSIM 的空间扩展	152
10.6.1 具有“构象传播”的细胞趋化模型	153
10.7 未来的方向	155
参考文献	158
第 11 章 细胞的计算机仿真: 人体红细胞模型及其应用	161
11.1 引言	161
11.2 细胞过程的仿真算法	162
11.3 代谢过程的仿真	162
11.3.1 仿真模型的稳定性: 渗透压对细胞体积和代谢的作用	163
11.3.2 G6PD 的缺乏和动态平衡的仿真	166

11.4 信号转导途径和基因表达调控网络的仿真	167
11.5 全细胞的仿真	168
11.6 结论	169
参考文献	169

第 V 部分 系统水平分析

第 12 章 构建生物信号转导途径的数学模型：鲁棒性分析	175
12.1 引言	175
12.2 细菌趋化性中完全适应和积分反馈控制的鲁棒性	176
12.3 光转导中的单光子响应和钙介导反馈的重现性	178
12.4 结论	181
参考文献	181
第 13 章 动态平衡和信号转导中普遍存在的调节机制：双相响应调节与正反馈的结合	183
13.1 引言	183
13.2 双相调节——正反馈偶联理论	184
13.3 生物学中的双相调节与正反馈的结合	187
13.3.1 结合蛋白质的 TATA 框和转录调控	187
13.3.2 胞质内 Ca^{2+} 浓度的调节	188
13.3.3 MAPK 浓度的调节	189
13.4 讨论	191
13.5 仿真	192
参考文献	192
第 14 章 Rho 激酶途径和肌球蛋白轻链激酶途径在肌球蛋白轻链磷酸化中的不同作用：动力学仿真研究	195
14.1 引言	195
14.2 方法	196
14.2.1 MLC 磷酸化结构图	196
14.2.2 动力学仿真	197
14.3 结果与讨论	197
参考文献	203

第 1 章

系统生物学：从系统水平认识生物系统

Hiroaki Kitano

系统生物学是生物学新的研究领域，其目的在于从系统水平理解生物系统。分子生物学使人们对于生物系统的理解取得显著进展，其主要致力于鉴别基因及其产物的功能等。随之而来的挑战是从系统水平认识生物系统，这个系统由分子生物学所正在揭示的各个部分所组成。虽然，并非初次尝试从系统水平来理解这一概念，因为它是科学领域中反复出现的课题。然而，这却是我们在基于分子水平坚实的知识基础上，第一次能够真正理解生物系统。现在正是揭示生物系统基本原理、深刻理解系统行为并加以应用的黄金时机。为了抓住这一机遇，建立从整体水平上认识生物系统的方法和技术是其根本。通过它们，可以研究：①系统结构，如基因、代谢、信号转导网络以及物理结构；②系统的动力学特性；③控制系统的方法；④设计和修改系统的方法以达到期望的特性。系统生物学提供了系统水平对生命的理解，本章对此领域进行简要阐述。

1.1 引言

生物学的根本目标是理解生物系统的每一个细节及原理。大约 50 年前，Watson 和 Crick 发现了脱氧核糖核酸（DNA）的结构（Watson 和 Crick, 1953），从此开辟了生物学的全新道路。他们工作的完美之处在于将生物学现象建立于分子基础之上。这使得在坚实的理论基础上讨论诸如遗传、发育、疾病、进化等生命现象成为可能。生物学成为基于物理学基本规律的整体知识结构的一部分。

从此，人们开辟了分子生物学研究领域，并取得巨大的成功。分子生物学使我们可将生物系统理解为分子机器。今天，我们已深刻地理解了在遗传、进化、发育以及疾病背后的基本过程，包括复制、转录、翻译等。

随着 DNA 全序列测定的完成，鉴别出大量基因及其转录产物的功能。诸如支原体（*Mycoplasma*）、大肠杆菌（*E. coli*）、线虫（*C. elegans*）、果蝇（*Drosophila melanogaster*）以及人（*Homo sapiens*）等 DNA 序列均已完全测定。目前已有方法能在信使 RNA（mRNA）水平进行全面测量，从而得到基因表达谱。测量蛋白质表达水平及其相互作用的方法也取得了进展（Ito 等，2000；Schwikowski 等，2000）。与此同时，很多用来干扰基因转录的方法也已经发明，例如使特定基因功能失效的基因敲除以及对线虫特别有效并被推广到其他物种的 RNA 干扰（RNAi）

方法等。

我们对生物系统分子水平机制的理解和知识无疑将加速发展。然而，这些知识并不能使我们在系统层次上对生物系统进行理解。基因和蛋白质都是系统的组成成分。理解组成系统的各个部分对理解系统是必要条件，但并不是充分条件。

系统生物学作为新的生物学研究领域，其目的在于从系统水平对生物系统进行理解 (Kitano, 2000)。系统水平理解的实现需要通过一组原理和方法来将分子行为和系统特征及功能联系起来。最终，基于物理学基本原理支撑的知识结构将使我们从系统水平上理解和描述细胞、器官和人类个体。

这已不是第一次尝试从系统水平理解生物系统。Norbert Wiener 是最早提出系统层次理解的先驱，这导致控制论（即生物控制论）的产生 (Wiener, 1948)。1968 年，Ludwig von Bertalanffy 曾试图建立通用的系统理论 (von Bertalanffy, 1968)，但该理论太抽象，而且有点站不住脚。Cannon (1933) 早期的工作中也有类似情况，他提出了“动态平衡”的概念。由于当时分子生物学知识很有限，大多数这样的一些尝试都集中在生理水平上描述和分析生物学系统。因此，系统生物学和过去所作的研究的唯一区别在于，系统生物学有可能将系统水平的理解直接建立于分子水平（如基因、蛋白质等）之上，而过去的研究没有能够充分建立系统描述和分子水平之间的联系。因此，尽管系统生物学并不是第一次从系统水平进行理解，却是我们第一次有机会从分子水平到系统水平建立可靠的知识结构，进而理解生物系统。

系统生物学潜在的研究范围十分广泛，各个研究目标可能采用不同的技术。它需要来自多个研究领域（如分子生物学、高精度测量、计算机科学、控制理论以及其他科学与工程研究领域）集体的努力。系统生物学涉及以下四个关键领域：①基因组学及其他分子生物学研究；②计算科学研究，如仿真、生物信息学及软件工具；③系统动力学分析；④高精度、综合测量技术。

这样组成的多学科研究使我们能将生物系统当作一个系统来理解。那么，这意味着什么呢？“系统”本身是一个抽象的概念。本质上，它是一组由组分按特定格式组成的集合，然而它不是组分的简单累积。理解系统，仅仅在细节上予以描述是远远不够的，还需要理解在特定刺激或干扰下系统发生的行为，从而最终设计出满足特定功能需求的系统。这不仅需要简单但深入描述，还需要更有效的综合，来确保我们能对其充分地理解。

为了从系统角度理解生物系统，我们需要完成以下一些工作：

(1) 系统结构的鉴定 首先，系统结构需要被鉴定，特别是诸如基因之间的调控关系和与信号转导、代谢通路相关的蛋白质的相互作用，以及生物体、细胞、细胞器、染色质和其他组分的物理结构。

组分所构成的网络的拓扑关系以及每一种关系的参数都需要确定。其中高通量基因芯片、蛋白质芯片、逆转录 PCR (RT-PCR) 以及其他高通量监测生物学过程的方法十分重要。不过从这些实验数据识别基因、代谢网络的方法已经建立起来。

由于涉及大量细胞通信、三维空间物理构型等的影响，多细胞有机体的基因调