

APPLICATION OF SYSTEMS BIOLOGY
IN TCM RESEARCH

系统生物学 在中医药研究中的应用



张永煜 张玮 杨永清

主 编



科学出版社

系统生物学在中医药 研究中的应用

张永煜 张 玮 杨永清 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

《系统生物学在中医药研究中的应用》是编者在系统生物学相关研究工作的基础上编写而成。首先介绍了系统生物学的相关技术,其中包括概念、研究流程、应用范围及应用实例;并深入阐述了系统生物学在中医证候、体质、中医药疗效评价、中药质量控制及毒理方面的科研思路及组学应用,并选取典型实例给予介绍,旨在使读者能更深刻地领悟系统生物学技术的研究方法及其在中医药研究中的应用。

本书可供系统生物学的初学者,已经或即将采用系统生物学技术从事中医药研究的科研工作者、临床医生及研究生参考使用;也可作为相关领域研究生或本科生教材。

图书在版编目(CIP)数据

系统生物学在中医药研究中的应用 / 张永煜, 张玮, 杨永清
主编. —北京: 科学出版社, 2014. 11
ISBN 978-7-03-042260-6

I. ①系… II. ①张… ②张… ③杨… III. ①生物学—系统
科学—应用—中国医药学—研究 IV. ①R2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 245691 号

责任编辑: 潘志坚 黄金花 陆纯燕
责任印制: 谭宏宇 / 封面设计: 殷 靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海叶大印务发展有限公司印刷

科学出版社出版 各地新华书店经销

*

2014 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16
2014 年 11 月第一次印刷 印张: 17 3/4
字数: 400 000

定价: 80.00 元

《系统生物学在中医药研究中的应用》

编辑委员会

主 编 张永煜 张 玮 杨永清

副 主 编 胡义扬 陈跃来 孙淑军 戴建业 王 洋

编 委(按姓氏笔画排序)

王 洋 尹磊森 孙淑军 李倩华 杨永清
宋雅楠 张永煜 张 玮 陈跃来 郑宁宁
房军伟 胡义扬 徐玉东 曹健美 彭景华
戴建业

特邀编委(按姓氏笔画排序)

张玉峰(浙江大学)
顾晓萌(沈阳药科大学)
曹慧娟(河北联合大学)
戚 颖(上海交通大学)

序

中医学是中国人民在与疾病长期斗争的实践中不断发展和完善的传统医学宝库。其历史源远流长,自“神农尝百草,一日而遇七十毒”开始,中医学即已揭开发展的序幕。中医更多采用经验积累、类比推理的方式,由此形成了一个独特且系统的理论和实践体系。由于中医学具有“整体观”、“治未病”及“辨证论治”的个性化治疗等特色优势,应对当代面临的以非传染性慢性病等复杂疾病为主的健康挑战、实现医学模式的调整和转变等方面,将发挥不可替代的重要作用,显示出强大的生命力和勃勃生机。在国家大力扶持中医药事业发展的方针指引下,中医药事业正在继承的基础上,不断创新,谱写新的篇章。

近一二百年来,西方医学快速发展,取得了许多辉煌成就,对解决人类的健康问题做出了重要贡献。西医学的优势在于注重分析和实证,形成了注重证据的循证医学思想,在医学、物理学、化学和生物学等现代科学基础上建立了实证医学体系,强调通过还原分析,阐明机制和本质。但是,近二三十年来,随着疾病谱以及现代医疗模式的改变,以线性思维和还原分析为特点的西方医学遇到严峻挑战,在阐明复杂生命系统的整体行为特征和系统活动规律方面遇到严重困难,迫切需要发展新的思路和方法。采用系统论的思想研究生命体的初步探索早在20世纪40年代就已出现,90年代末又重新提出系统生物学的学科理念,即对细胞内所有组成成分进行动态的定性、定量分析,从而明确各组成成分间的相互关系,并通过数学模型对细胞的运行规律进行模拟,揭示生命系统的原理,以达到重新设计新系统或者优化现有系统的目的。随着“后基因组时代”的到来,基因组学、蛋白质组学、代谢组学等高通量检测技术以及生物信息学技术方法相继发展起来,系统生物学的研究方法得到了进一步的完善。通过信息科学、系统科学、复杂科学等多学科交叉认识生命奥秘和疾病现象已成为热点,出现从还原分析向综合回归转变的显著趋势,从而为深入认识和挖掘中医学的整体观念、因人施治、复方用药等优势 and 特色提供了机遇和条件。

中医学是从整体、系统的角度认识生命过程的一个范例,其相关理论包括脏腑、阴阳五行、药物配伍、辨证施治等,都体现了朴素的系统观与整体论的思想,与系统生物学的研究思路不谋而合。为了更好地推动系统生物医学的研究和发展,特别是掌握和运用各组学技术更好地进行中医药的研究,上海中医药大学张永煜教授组织一批经验丰富的临床中医专家及校内外年轻有为的学者,撰写了《系统生物学在中医药研究中的应用》一书。编著过程中,他们严谨求真,锲而不舍,几易其稿。因此本书著成得益于作者们勤学力行,谨察深思,将研究经验集于一书。书中理论与应用并举,凡论及知识点必茧抽蕉剥,条分

缕析,言之确凿;亦能提挈精要,显其纲领,突出重点。在过去的十多年中,我见证了系统生物学方法在中医药学中运用的发展历程,敬佩编者们的干劲,钦慕所得成绩,也因此相信系统生物学技术手段是一种适合于中医药研究的方法。

中医药学的知识博大深厚,继承与发扬中医药传统知识宝库是中医药学者毕生的追求与梦想。该书介绍的系统生物学方法在中医药研究中的应用,内容实用,方法前沿,相信一定可为中医药学者从事科学研究提供帮助。谨志数语,乐观厥成。

陳凱先

2014. 仲秋

前言

20 世纪 80~90 年代中药砒霜对急性早幼粒白血病的治疗作用,被国际医学界所接受;1996 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准针灸作为治疗方法后,针灸在诸多国家的医疗体系中逐步获得认可;2003 年在战胜“非典”的过程中,中医药做出了卓越贡献;加之受中医药古方的启示而发现的青蒿素,在国际上被誉为“20 世纪后半叶最伟大的医学创举”之一。一次次的事实向世人显示:中医药在人类健康的防治中一直发挥着不可忽视的作用。它最大特点是“天人合一”的整体观念及辨证论治的诊疗方法,并蕴含着丰富的哲学思想和人文精神,是我国文化软实力的重要体现。而如何促进中医药事业发展,提高人民群众健康水平、弘扬中华文化、促进经济发展和社会和谐,是中医药工作者面临的重要任务。我们应该在继承发扬中医药优势特色的基础上,充分利用现代科学技术推动中医药现代化和国际化。

中医的辨证论治主要依赖于临床经验,并重视患者的自身感受,这在一定程度上与西医的社会—心理—生物医学模式相似。西医学目前已经开始跨入系统医学时代,而作为传统医学的中医药学,在继承传统的基础上应运用现代生物学手段,来揭示、演绎、阐述中医药的特色与优势。系统生物学将研究对象看作一个整体,通过高通量的技术平台获得海量数据后再进行整合、挖掘,从而寻找规律,探索生物体所蕴含的奥秘,这与中医从整体角度去看待个体、认识疾病、治疗及预防的理论相拟合。随着各种组学技术及分子生物理论不断发展,系统生物学的研究方法,越来越契合复杂生命体的研究。用系统的策略和方法探索生命现象的规律,正日益成为生命科学研究的主流。自系统生物学方法引入我国以来,国内学者对于系统生物学的兴趣与日俱增,其相关技术也被逐渐运用到中医药学的相关研究中,经过了多年的发展,应用范围逐步扩大,研究也更加深入,且已有相关专著出版。

近年来,我们也利用系统生物学技术进行了中医基础及辨证论治理论的探讨。

基于“同病异证”理论,我们用代谢产物对慢性乙型病毒性肝炎的实证和虚证成功进行了区分,找到了两种证型的特异性生物标志物,并发现实证患者体内与糖代谢紊乱相关的代谢产物相对较多,而虚证患者体内与氨基酸代谢紊乱相关的代谢产物相对较多。另一项研究结果显示,整体代谢谱能很好地对乙肝后肝硬化患者的肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证和血瘀证进行区分,并且四种证型的患者对同一复方——扶正化瘀片在代谢层面呈现出不同响应,首次从代谢角度证明中医同病为什么需要异治的科学性。

基于“异病同证”理论,我们对临床表现为湿热证的慢性乙型肝炎和非酒精性脂肪肝患者的血液和尿液样本进行了分析,排除两种受试样本的疾病信息,保留了湿热证共有的

生物特征,并找到了11种共同表达的代谢物,初步解释了中医异病为什么能够同治的代谢机制。

通过多项课题研究,总结经验,我们在国际上首次提出了证候组学(ZHENG-Omics)的概念,即在中医辨证论治理论指导下,利用数学模型整合基因、蛋白质、代谢物、临床表征等多层面的信息,获得宏观-微观相结合的证候指标群,并以此指导个性化中医诊断、治疗及预后的一种系统性方法。

研究课题曾得到“十一五”、“十二五”国家科技重大专项——“病毒性肝炎证候生物学基础研究平台的建立”、“基于转化医学的慢性乙型病毒性肝炎中医证候生物学研究”;“十一五”国家科技支撑计划项目——“系统科学视角下的肝炎肝硬化临床疗效评价方法研究”;国家自然科学基金面上项目——“基于代谢组和转录组的慢性乙型肝炎患者不同舌象生物学基础研究”、“基于整体代谢网络的异病同证(三焦)湿热证的证候基础及病变机制研究”、“补虚化瘀法对雌激素诱导的Th1/Th2表达下的原发性胆汁性肝硬化发病机制的研究”、“从代谢网络调控角度研究中药治疗女童性早熟机制”;上海地方本科院校“十二五”内涵建设工程(085工程)和上海高校一流学科(A类)中药学学科建设项目;上海市研究生教育创新计划实施项目——“中医学—药学(中药学)交叉学科研究生拔尖创新人才培养平台”项目等的资助,通过这些研究工作,我们愈加感受到具有整体性、系统性理念的系统生物学技术是研究中医药课题的有效手段之一,有望为揭开中医药的神秘面纱提供线索。

基于研究初期遇到的困惑,及在后续研究中逐一得到解决所收获的研究心得,编纂而成《系统生物学在中医药研究中的应用》一书,以期对中医药或相关工作者,在利用系统生物学技术进行中医药学研究时,提供可借鉴的方法和思路。本书与其他相关专著相比,其特色在于:

第一,内容甄选,兼顾全面。该书在内容甄选上,既较全面介绍系统生物学相关技术,又根据中医中药的不同研究方向,在不同章节中讲述了组学技术在中医药研究中的应用,内容包括中医理论基础、针灸效应物质基础与作用原理、中药药效评价及物质基础、中药质量控制以及中药毒理学研究。除理论介绍外,本书还在第一章的相关组学技术介绍中,展示了技术方法详实的例子,以期为读者展示相应技术的实际操作流程,使其更加深入地了解相关技术实施方法;并在应用章节附有应用实例,旨在使读者阅读完前面的理论知识之后,可再通过应用实例来进一步理解相关知识,为自身的实验设计带来一定的启迪作用。在选择实例的过程中,我们检索了近年来系统生物学方法在中医药各领域的实验性文章、综述以及相关书籍,甄选了在研究思路和实验方法上均有一定代表性的例子,力求做到理论与实践相结合。

第二,授之以鱼,不如授之以渔。书中除了介绍相关技术外,还结合了系统生物学专家和临床专家的理念,在整体层面上介绍了采用系统生物学技术,在中医理论指导下进行科学研究的方法和实验设计,希望给读者以启迪,拓宽其在中医药领域研究的科研思维。

第三,权威与实用并重,全方位服务读者。系统生物学技术作为中医药研究的一种工具,必须与中医理论知识及临床经验相结合才能真正设计出对临床有研究价值的课题。而本书的编者队伍除由系统生物学研究学者和中医临床专家牵头外,还吸纳了长期从事科学研究的青年工作者,确保了本书的权威性、实用性和可操作性。

另外,书中配备了大量的图表与技术路线,使表达内容以更加形象和直观的方式展现

给读者,希望有利于读者更好的理解本书内容。

诚然,系统生物学具有诸多优点,但作为一名中医药的科研工作者,深知祖国中医药学的博大精深,其深厚内涵非单独一种方法所能诠释清楚,本书仅为大家提供一种可参考的方法。

本书的出版得到了上海市研究生教育创新计划实施项目——“中医学—中药学交叉学科研究生拔尖创新人才培养平台”项目提供的资助,在此深表谢意;另外,还要感谢上海中医药大学研究生院、学科建设办公室及学校各部门的大力支持;由于各位编者科研及临床工作繁忙,书中肯定存在疏漏与错误,衷心希望读者给予批评指正。另外,书中多数实例,选自文献发表的科研成果,由于时间仓促,难免有误,敬请谅解。



2014年10月

目 录

序

前言

第一章 系统生物学与中医药研究概述	1
第一节 系统生物学	1
一、系统生物学简介	1
二、系统生物学的相关技术	4
第二节 系统生物学与中医药研究	80
一、研究现状	80
二、研究领域	82
三、研究任务及现存主要问题	84
第三节 系统生物学在中、西医药交流中的作用	84
一、系统生物学有助于促进中西医理论交流	85
二、系统生物学有助于中西医医疗模式的结合	85
三、问题与展望	86
第二章 系统生物学在中医证候研究中的应用	113
第一节 系统生物学技术在中医证候临床研究中的应用	113
一、证候生物学基础研究意义	113
二、中医证候基础研究概况	114
三、有关证候物质基础研究思路	114
四、组学技术在中医证候物质基础研究中的应用	117
五、问题与展望	119
第二节 系统生物学在中医体质学研究中的应用	120
一、中医体质学研究现状	120
二、组学技术在体质研究中的应用	124
三、问题与展望	126
第三节 基于动物模型研究中医证候、体质物质基础	127

一、中医动物模型研究概况	127
二、组学技术在动物模型研究中的应用	129
三、问题与展望	130
第四节 系统生物学技术在中医证候研究中的应用举例	132
一、转录组学技术研究血瘀证患者的基因表达谱	132
二、基因组学技术探讨双生子糖尿病证候的物质基础	135
三、高血压脑出血肝阳化风证与肝阳上亢证患者血清蛋白质组学研究	136
四、从“同病异证”和“异病同证”角度探讨中医肝阳化风证的物质基础	138
五、代谢组学技术探讨湿热证的生物指标及物质基础	141
六、尿代谢组学技术探讨不同舌苔的慢性乙型肝炎患者的物质基础	149
七、基因组学技术在中医体质研究中的应用	152
八、蛋白质组学技术在中医体质研究中的应用	154
九、代谢组学在中医体质研究中的应用	156
十、基因组学技术在中医动物模型研究中的应用	157
十一、蛋白质组学技术在动物模型研究中的应用	158
十二、代谢组学在中医动物模型研究中的应用	159
十三、整体代谢视角下湿热证动物模型的研究	160
十四、脾虚证大鼠模型肠道菌群研究	162
第三章 系统生物学在中医药疗效评价中的应用	173
第一节 系统生物学在临床疗效评价中的应用	173
一、研究概况	173
二、临床药物疗效评价方法	174
三、组学技术在临床药物疗效评价中的应用	175
四、问题与展望	178
第二节 系统生物学在动物模型疗效评价中的应用	179
一、研究概况	179
二、组学技术在动物模型疗效评价中的应用	180
三、问题与展望	182
第三节 系统生物学在细胞模型疗效评价中的应用	183
一、研究概况	183
二、细胞模型药效评价方法	184
三、组学技术在细胞模型疗效评价中的应用	184
四、问题与展望	187
第四节 系统生物学在中药药效物质基础及作用机制研究中的应用	187
一、研究概况	187

二、中药药效物质基础和作用机制的系统生物学研究	189
三、问题与展望	191
第五节 系统生物学在针灸效应物质基础与作用原理研究中的应用	192
一、研究概况	192
二、组学技术在针灸效应物质基础与作用原理研究中的应用	197
三、问题和展望	201
第六节 系统生物学在中医药疗效评价的应用举例	202
一、代谢组学评价扶正化瘀片临床疗效	203
二、基因芯片用于组分中药新双龙方的配伍机制研究	209
三、麝香保心丸及组分配伍代谢组学研究	211
四、中药复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞性白血病机制剖析	212
五、CCl ₄ 致大鼠肾纤维化及下淤血汤干预作用的尿液代谢组学研究	213
六、基因组学对中药复方的研究	216
七、转录组学对中药复方的研究	219
八、蛋白质组学对中药单体的研究	221
第四章 系统生物学在中药质量控制中的应用	235
第一节 中药品种鉴定研究	235
一、研究概况	235
二、基因组学在中药品种鉴定中的应用	236
三、蛋白质组学在中药品种鉴定中的应用	236
四、代谢组学在中药品种鉴定中的应用	237
五、其他组学在中药品种鉴定中的应用	237
六、问题与展望	237
第二节 中药不同采收期的质量控制研究	238
一、研究概况	238
二、组学技术在中药不同采收期的质量控制研究中的应用	238
三、问题与展望	239
第三节 道地药材鉴定研究	239
一、研究概况	239
二、组学技术在道地药材鉴定研究中的应用	240
三、问题与展望	241
第四节 中药炮制的质量控制研究	241
一、研究概况	241
二、组学技术在中药炮制的质量控制研究中的应用	242
三、问题与展望	243

第五节 系统生物学在中药质量控制研究中的应用举例	243
一、叶绿体全基因组测序区分厚朴及其同属近缘物种	244
二、不同产地五味子的代谢组学和金属组学分析	245
三、当归不同产地不同采收期的代谢组学分析	247
四、中药地龙生干品和炮制品的蛋白质组学分析	248
五、中药女贞子生品和不同炮制品代谢组学分析	250
第五章 系统生物学在中药毒理学研究中的应用	255
第一节 中药的肝肾毒性研究	255
一、研究概况	255
二、组学技术在中药肝肾毒性研究中的应用	256
三、问题与展望	257
第二节 中药的生殖毒性研究	257
一、研究概况	257
二、组学技术在中药生殖毒性研究中的应用	258
三、问题与展望	259
第三节 中药有毒重金属研究	259
一、研究概况	259
二、组学技术在中药有毒重金属研究中的应用	259
三、问题及展望	260
第四节 系统生物学在中药毒理学研究中的应用举例	260
一、基因组学技术探讨千里光对小鼠的肝损伤作用	261
二、蛋白质组学技术筛选慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾组织中的差异蛋白	262
三、代谢组学技术研究关木通的肾毒性	263
四、基因组学技术研究雷公藤多甙对小鼠生精功能相关基因表达的影响	264
五、HPLC-ICP-MS技术研究炮制对中药砷形态的影响	265

第一章 系统生物学与中医药研究概述

第一节 系统生物学

20 世纪生物学经历了由宏观到微观的发展过程,由形态、表型的描述逐步分解,细化到生物体的各种分子及其功能的研究。1953 年 Watson JD 和 Crick FHC 提出的 DNA 双螺旋模型是生物学进入分子生物学时代的标志,70 年代出现的基因工程技术极大地加速和扩展了分子生物学的发展。1990 年启动的人类基因组计划是生命科学史上一个伟大的科学工程,开始了对生物全面、系统研究的探索。2003 年完成了人和各种模式生物体基因组的测序,第一次揭示了人类的生命密码。人类基因组计划和随后发展的各种组学技术将生物学带入了系统科学的时代。

系统生物学可在细胞、组织、器官和生物体整体水平上对结构和功能各异的各种分子及其相互作用进行研究,并通过计算生物学来对其进行定量描述和预测生物功能、表型和行为。系统生物学将在基因组序列的基础上完成基因密码到生命功能的研究,这是一个逐步发展的过程,由生物体内各种分子的鉴别及其相互作用的研究到途径、网络、模块,最终完成整个生命活动的路线图。这个过程可能需要一个世纪或更长时间。

生物体的复杂性和大量过程的非线性动力学特征对计算科学也是一个新的挑战。因此,系统生物学的研究还需要不断发现新的分析方法、测量技术、实验方法和软件工具。但系统生物学对未来生物学中的重要性使其成为当今生命科学中最具活力的新兴前沿学科之一。由于系统生物学其整体观的研究模式,与我国的中医理论不谋而合,因此,相信系统生物学将在中医药研究领域会有广阔的应用。

一、系统生物学简介

(一) 概念

系统生物学(systems biology)是研究生物系统组成成分的构成与相互关系的结构、动态与发生,以系统论和实验、计算方法整合研究为特征的生物学。20 世纪中期, Bertalanffy LV 定义“机体生物学”的“机体”为“整体”或“系统”概念,并阐述以开放系统论研究生物学的理论、数学模型与应用计算机方法等。系统生物学不同于以往侧重于关心个别的基因和蛋白质的分子生物学,更在于研究细胞信号传导和基因调控网路、生物系统组成之间相互关系的结构和系统功能的涌现。

(二) 发展

1929 年, Titchener EB 提出了的 *systematic psychology* (系统心理学)。Maelzer DA 在 *Environment, semantics and system theory in ecology*^[1] 阐述应用系统论方法研究生态学。20 世纪中叶 Bertalanffy LV 创立了一般系统论和理论生物学,并阐述了整体系统

论和系统、整体方法以及计算机方法数学建模的方法研究生物开放系统的“机体生物学”概念。

虽然系统生物学的概念早在 20 世纪 40 年代就开始被提出^[2],但直到 2000 年日本举办第一届国际系统生物学会议,系统生物学才开始得到蓬勃发展。日本系统生物学家 Kitano H^[3]认为在系统水平上研究生物,应该从四个方面着手。

1. 系统的构成 这些构成包括基因的相互作用和生化途径的互作网络,也包括这些相互作用借以调节细胞内部结构和多细胞结构物理属性的各种机制。

2. 系统原动力 一个系统在不同条件下可以随时间运转方式通过代谢分析、敏感分析、相图等动力分析方法以及分歧分析加以理解,也可通过鉴别特定行为所包含的本质机制加以理解。分歧分析跟踪系统处于多维空间状态时,随时间而发生的变化,其中每一个维度代表有关生化要素的特定浓度。

3. 控制方法 系统控制细胞状态的机制,可以把故障调整到最小限度并提供用于疾病医治的潜在治疗目的。

4. 设计方法 修改并建立具有特定特性的生物系统的策略,可以在一定的设计原则和模拟基础上制订出来,从而避免盲目的重复试验。

同时,Kitano H 概述了基因组学、计算机技术以及分析技术在系统生物学中的相互关系。他将计算机模拟称作“干”实验,对模拟获得模型进行实验验证所开展的实验称作“湿”实验。先有计算机模拟确定研究方向及实验目标,再由实验进行进一步的验证,整个过程中,计算机模拟起到主导作用。

2000 年,日本 Kitano H 和 Tomita M 举办国际系统生物学会议,美国 Hood L 建立系统生物研究所,美国 Kool E 重新提出合成生物学的概念。诺贝尔奖获得者 Nurse P (2000 年)写道:“要正确理解构成细胞系统如细胞周期的复杂调控网络,需要改变常规思维方式。编者可能不得不进入一个更抽象的陌生领域,这个领域更易于用数学进行分析。”2001 年,Wolkenhauer O、Ideker T、Hood L 和 Kitano H 等发表文章论述系统生物学的系统论、组学和计算方法等,指出:“系统生物学通过对生物学系统的系统性(生物学、遗传学或化学)扰动而进行研究,检测基因,蛋白质以及信息通路的应答,整合这些数据,并最终建立数学模型来描述系统的结构以及对独特干扰的应答。”2002 年,Kitano H^[4]、2003 年 Hood L^[5]也论述了系统生物学是实验与计算方法整合的生物系统研究,2008 年,Nature 文章^[6]则论述了系统生物学与合成生物学的结构理论。2005 年,Kitano H 支持了关于分子水平的系统生物学概念,2007 年,Kitano H 阐释系统生物学是在分子生物学层次上的重新提出。计算生物技术、组学生物技术与合成生物技术,是构成系统生物学发展的技术基础——系统生物技术,现代系统生物学是生物系统的理论与技术整合的研究体系。21 世纪伊始,Nature、Science 发表系统生物学、合成生物学等专刊,终于进入了系统生物科学全球化迅速发展的时代。

(三) 特点

与传统研究技术相比,高通量的大数据的获取和分析使得系统生物学的研究更为复杂和困难。然而在样本获取方面,系统生物学可以选择尿液、粪便、血液等非创伤性或微创伤性的样本进行研究。概言之,系统生物学应用到医学领域中有以下特点:

1. 非破坏性取样 系统生物学所需的非破坏性样本,对于获得长期大规模研究样本

至关重要。另外,非破坏性也可获得中医临床用动态样本。

2. 整体性、非靶向性 中医诊断讲究“司外揣内”,即通过外部表象来窥测机体内部生理病理变化。而系统生物学正是从整体角度反映全身的健康、亚健康 and 病理状况。而非靶向性,可以摆脱现有医学研究方法的束缚,探索中医辨证尚未可知的分类规律。

3. 高通量、多层次测量 中医的证候是在众多病例的病情状态以及演化过程中归纳总结出的共性特征,因此系统生物学技术可以通过对大样本人群的动态监测来实现对中医证候的表现及演化进行详细的阐述。系统生物学的研究对象是核酸、蛋白、代谢物这些生物分子,这样就可以从不同角度、多层次对中医药进行研究。

4. 数字化结果 系统生物学技术测定结果都是数字化,这便于通过统计分析、数据库建立、建模等方法对中医药大量研究结果进行整合与比对,并且有助于没有中医药背景的科研工作者也参与其中。

(四) 研究内容及方法

系统生物学的研究对象是生物体内具有生物学意义和功能的系统。具体来讲,系统生物学主要致力于实体系统(如生物个体、器官、组织和细胞)的建模与仿真、生化代谢途径的动态分析、各种信号转导途径的相互作用、基因调控网络以及疾病机制研究等^[3,4,7~9]。

系统生物学是用系统科学的观点来研究生物体,它要求人们将生物体系统看成是由相互作用、相互联系的元素组成的整体,只有同时研究这些元素的多样性、功能性及其之间的动态相互作用网络才有可能深刻理解系统实现自身功能的途径和机制。系统生物学的研究是逐渐深入的,从系统科学的角度来讲首要任务是对系统状态和结构进行描述,即致力于对系统的分析与模式识别,包括对系统的元素与系统所处环境的定义,以及对系统元素之间的相互作用关系、环境与系统之间的相互作用进行深入分析。其次要对系统的演化进行动态分析,包括对系统的稳态特征、分岔行为、相图等分析。掌握了系统的基本演化机制,进一步就可以对系统进行目的性的操纵,使系统按照研究者所期望的方向演化,也有助于研究者重新构建或修复系统,为组织工程学的组织设计提供指导。在上述研究过程中需要指出的是,系统科学对生物系统状态的描述是分层次的,对不同层次进行的描述可能是完全不同的;系统科学对系统演化机制的分析更强调整体与局部的关系,要分析子系统之间的作用如何形成系统整体的表现与功能,而且对系统整体的每一行为都要找出其与微观层次的联系。

目前国际上系统生物学的研究方法根据所使用研究工具的不同可分为两类:一类是实验性方法,即“湿”实验;一类是数学建模方法,即“干”实验。

实验性方法主要是通过进行控制性的反复实验来理解系统^[7]。首先明确要研究的系统以及所关注的系统现象或功能,鉴别系统中的所有主要元素,如 DNA、mRNA、蛋白质,并收集所有可用的实验数据,建立一个描述性的初级模型(比如图形),用以解释系统是如何通过这些元素及其之间的相互作用实现自身功能的。其次在控制其他条件不变的情况下,干扰系统中的某个元素,由此得到这种干扰情况下系统各种层次水平发生变化的一些数据,同时收集系统状态随时变化的数据,整合这些数据并与初级模型进行比较,对模型与实际之间的不符之处通过提出各种假设来进行解释,同时修正模型。再设计不同的干扰,重复上面的步骤,直到实验数据与模型相一致为止。

数学建模方法^[9,10]旨在根据系统内在机制对系统建立动力学模型,来定量描述系统各元素之间的相互作用,进而预测系统的动态演化结果。首先选定要研究的系统,确定描述系统状态的主要变量,以及系统内部和外部环境中所有影响这些变量的重要因素。然后深入分析这些因素与状态变量之间的因果关系,以及变量之间的相互作用方式,建立状态变量的动态演化模型。再利用数学工具对模型进行求解或者进行定性、定量分析,充分挖掘数学模型所反映系统的动态演化性质,给出可能的演化结果,从而对系统行为进行预测。在对生物体系统进行数学建模时,使用什么样的数学工具要根据研究的具体内容来定。一般来讲,可以选择普通微分方程^[11]、随机微分方程^[12]、元胞自动机^[13]等^[14]。

系统生物学的研究一般可以概括为四个环节(图 1-1)。

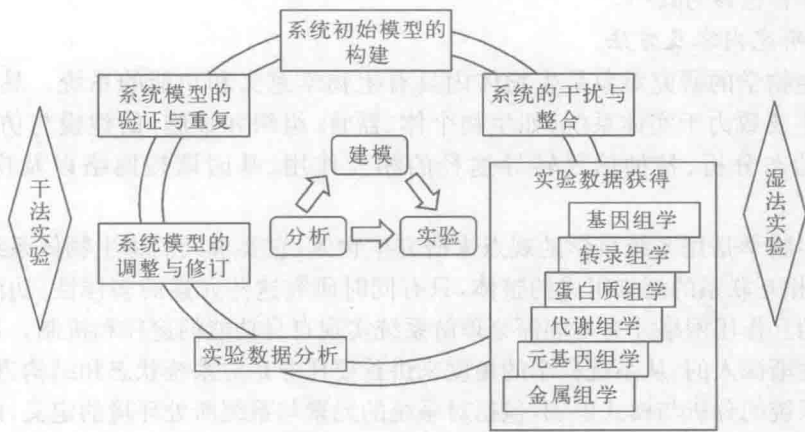


图 1-1 系统生物学研究思路

第一步：对选定的某一生物系统的所有组分进行了解和确定,描绘出该系统的结构,包括基因相互作用网络和代谢途径,以及细胞内和细胞间的作用机制,以此构造出一个初步的系统模型。

第二步：系统地改变研究对象的内部组成成分(如基因突变)或外部生长条件,观测在这些情况下系统组分或结构所发生的相应变化,包括基因表达、蛋白质表达和相互作用、代谢途径等的变化,并把得到的有关信息进行整合。

第三步：将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。

第四步：根据修正后模型的预测或假设,重新设计实验,重复第二步和第三步,不断地通过实验数据对模型进行修订。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。

二、系统生物学的相关技术

(一) 基因组学

1. 基本概念 基因组(genome)是 1924 年提出用于描述生物的全部基因和染色体组成的概念。1986 年由美国科学家 Thomas Roderick 提出的基因组学(genomics)是指对