

# SISTEMSKA BIOLOGIJA

Špela Baebler, Kristina Gruden

Nacionalni inštitut za biologijo, Večna pot 111, 1000 Ljubljana, spela.baebler@nib.si

Dr. Špela Baebler je diplomirala leta 1998 na Oddelku za biologijo Biotehniške fakultete Univerze v Ljubljani. Kot mlada raziskovalka se je zaposlila na Nacionalnem inštitutu za biologijo in nadaljevala podiplomski študij na Biotehniški fakulteti v okviru Interdisciplinarnega podiplomskega študija biotehnologije, kjer je magistrirala leta 2001 s področja pridobivanja rastlinskih sekundarnih metabolitov iz celičnih kultur. V okviru doktorske disertacije (2006) je raziskovala izražanje genov pri krompirju po okužbi z virusi. Trenutno je na Nacionalnem inštitutu za biologijo zaposlena kot raziskovalka. Ukvarja se z uvedbo in uporabo metod analize izražanja genov in analize podatkov v okviru bazičnih in aplikativnih raziskav.

---

---

## SYSTEMS BIOLOGY

Špela Baebler, Kristina Gruden

*National institute of biology, Večna pot 111, SI-1000 Ljubljana, Slovenia, spela.baebler@nib.si*

*Špela Baebler, PhD, graduated in 1998 at the Department of Biology of the Biotechnical Faculty, University of Ljubljana. She worked at the National Institute of Biology as a young researcher and continued her postgraduate study at the Biotechnical Faculty in the Interdisciplinary postgraduate study of biotechnology, where she obtained her master's degree in 2001 in the field of acquisition of secondary metabolites from cell cultures. During her PhD work (finished in 2006) she was researching gene expression in potato plants infected with viruses. Presently, she is employed at the National Institute of Biology as a scientist. She is introducing and applying methods for analyzing gene expression and data-mining in basic and applied research.*

---

---

### **Povzetek**

Definicij sistemske biologije več, vsem pa je skupno, da gre za interdisciplinarni pristop, ki omogoča razumevanje dinamike procesov v bioloških sistemih, katerega končni cilj je razumevanje delovanja organizmov. Za razliko od t. i. »redukcionističnega« pristopa molekularne biologije, pri katerem poizkušamo izvedeti vse o eni molekuli, o enem genu ipd., gre pri sistemske biologiji za celostno povezovanje različnih nivojev informacij. V prispevku bomo poskušali predstaviti temeljne principe in metode, ki so del sistemske biologije, in navedli nekaj primerov uporabe rezultataov za reševanje trenutnih problemov človeštva.

## **Abstract**

*There are several definitions of systems biology; however all are consistent in it being an interdisciplinary approach towards understanding of biological systems dynamics. The final aim is therefore understanding of how living organisms function. In the contrast to the reductionistic approach of molecular biology where our focus of analysis is one by one element, e.g. gene or protein, in systems biology information gathered on different levels is integrated and interpreted holistically. The article presents basic principles and methods applied in systems biology. Additionally, possible examples of systems biology solutions in every day applications will be discussed.*

---

---

## **Uvod**

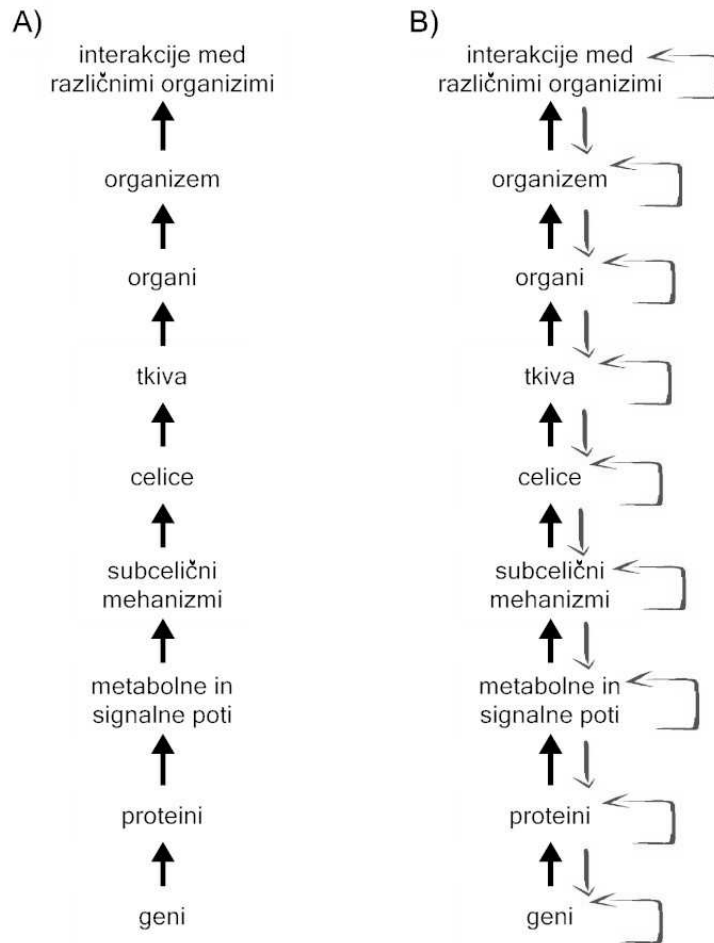
Z napredkom raziskovalnih metod v genetiki, molekularni biologiji, biokemiji, celični biologiji in fiziologiji v zadnjih letih se je naše razumevanje bioloških procesov znatno povečalo. Veljalo je prepričanje, da bolj kompleksni procesi potrebujejo za svoje delovanje več informacij. Presenetljivo pa so z določanjem nukleotidnega zaporedja (sekvence) človeka in drugih organizmov ugotovili, da imajo živali in človek, kljub veliki razliki v kompleksnosti delovanja, podobno število genov, med 20.000 in 30.000. Dejstvo je, da sama genska informacija ne določa kompleksnosti, pač pa so dinamične interakcije med komponentami biološkega sistema tiste, ki definirajo njegovo delovanje. In tu lahko k večji stopnji razumevanja prispevajo pristopi v sistemski biologiji.

## **Kaj je sistemska biologija?**

Definicij sistemske biologije več, vsem pa je skupno, da gre za interdisciplinarni pristop, ki omogoča razumevanje dinamike procesov v bioloških sistemih. Končni cilj je torej razumevanje delovanje organizmov. Za razliko od t. i. »redukcionističnega« pristopa molekularne biologije, pri katerem poizkušamo izvedeti vse o eni molekuli, o enem genu ipd., gre pri sistemski biologiji za celostno povezovanje različnih nivojev informacij (slika 1):

- transkriptomskih: izražanje vseh genov v neki celici oziroma tkivu,
- proteomskih: sestava proteinov in njihove aktivnosti,
- metabolomskih: sestava ostalih metabolitov.

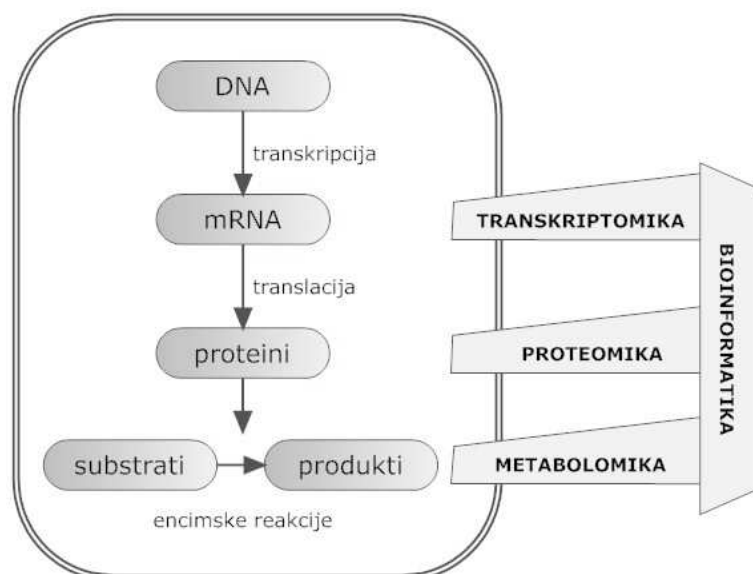
Želimo torej identificirati vse gradnike celice (oz. katerega drugega nivoja biološkega procesa) v neki razvojni stopnji in spremljati njihovo dinamiko, kajti le to nam omogoča tudi vpogled v vse možne interakcije. Raziskovalne metode na vsakem od teh nivojev proizvajajo velike količine podatkov, ki jih je treba obdelati, dopolniti s podatki iz javno dostopnih baz ter vse skupaj povezati v smiselno in učinkovito celoto, ki je temelj za pravilno biološko interpretacijo raziskovalnega problema. To pa s svojimi orodji zagotavlja bioinformatika (slika 2).



**Slika 1:** Veriga vzročnih zvez v bioloških sistemih.

**A)** redukcionistični pogled, **B)** paradigma sistemske biologije. Puščice prikazujejo možne interakcije med elementi bioloških sistemov.

**Slika 2:** Glavni nivoji bioloških sistemov kot del molekulske sistemske biologije



Končni cilj sistemske biologije je mehanicistični model celotnega organizma. Vendar pa imamo trenutno premalo podatkov oziroma orodij, da bi bilo takšne modele preprosto postaviti. Prokariotski organizmi so trenutno še najbolj primerni za postavljanje modelov delovanja in povezovanja metabolnih poti zaradi majhnega genoma, omejenih metabolnih kapacitet in preprostih struktur operonov. Pri evkariontih pa je zaradi večjega genoma (še posebej pri nekaterih rastlinah) in velikega števila različnih tipov celic, ki vsaka na svoj način odgovorijo na dražljaje iz okolja, takšne modele težje postavljati.

Zato se raziskave omejujejo na podsisteme npr. s horizontalnim ali vertikalnim pristopom. Za razliko od prvega, pri katerem nas zanimajo vsi nivoji informacij, pa pri slednjem z vsemi pristopi spremljamo le del celičnih funkcij, npr. redoks procese, metabolizem aminokislin ipd.

### *Na kakšna vprašanja nam lahko odgovori sistemska biologija?*

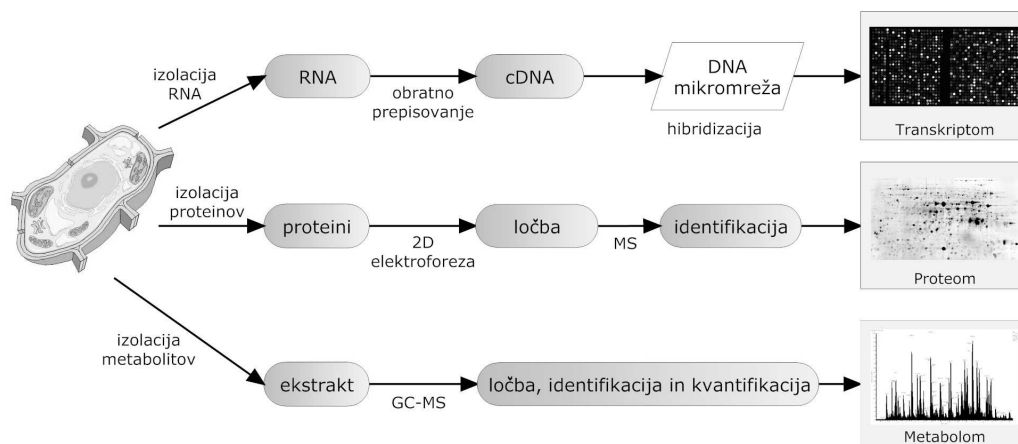
Veliko problemov, s katerimi se sooča človeštvo, je vsaj delno biološke narave. Razumevanje mehanizma delovanja živih bitij bi tako lahko imelo mnogo implikacij tako v medicini, farmaciji, agronomiji kot tudi pri reševanju ekoloških vprašanj. Naj navedemo nekaj primerov:

- Podnebne spremembe so posredno tudi biološki problem, saj še vedno ni jasno, do katere mere bodo lahko rastline kompenzirale povečevanje koncentracije ogljikovega dioksida v zraku.
- Natančno poznavanje metabolizma bakterij bi lahko vodilo do izdelave gensko spremenjenih bakterij, ki bi bile sposobne razgradnje strupenih snovi, asimilacije ogljikovega dioksida iz zraka ali pa bi proizvajale alternativne vire energije.
- Še vedno ne razumemo popolnoma procesa staranja in razumevanje le-tega bo v vedno starejši človeški populaciji zelo pomembno.
- Med najbolj zanimivimi upi sistemske biologije je prav gotovo področje napovedne preventivne osebne (PPP, predictive preventive personalized) medicine. Natančno poznavanje bolezni bo omogočilo boljše diagnostiko kot tudi zdravljenje. Trenutno je rak določen s celičnimi abnormalnostmi, ne poznamo pa ozadja celičnih, genetskih in biokemijskih dogodkov, ki privedejo do bolezni. Poznavanje biologije posamezne osebe bo omogočilo rekonstrukcijo dosedanjih bolezni, pa tudi napovedovanje prihodnjih.
- Na področju agronomije bo sistemsko poznavanje vpliva različnih abiotskih dejavnikov (suša, slanost, mraz) in interakcije med rastlino in povzročitelji bolezni ali škodljivci omogočilo vzgojo rastlin, ki bodo sposobne preživeti in dobro uspevati v danih pogojih. Tak pristop je edini možen način za povečanje pridelave hrane v svetovnem merilu, da bo zadoščala glede na pričakovani porast svetovne populacije.
- Čeprav se je sistemska biologija na akademskem nivoju že zelo razvila, pa v industriji še ni zadostno prisotna. Prav gotovo bo prav farmacevtska industrija med prvimi, ki bo lahko uporabila koristi sistemske biologije. Sistemske pristope lahko uporabimo pri prepoznavanju tarč, na katere delujejo zdravila, za odkrivanje načina delovanja učinkovin in ne nazadnje za predvidevanje toksičnosti in farmakoloških lastnosti zdravila.

## Področja in metode sistemske biologije

Glavna orodja za študij sistemske biologije so t. i. »omike«: transkriptomika, proteomika in metabolomika (slika 3). Tako pridobljene podatke lahko povezujemo z interaktomiko, ki preučuje interakcije med molekulami (predvsem proteini), in fluksomiko, ki se ukvarja s časovno dinamiko posameznih molekul v celici. V okviru sistemske biologije uporabljajo tudi genske posege v sisteme (mutacije, utišanje genov z malimi interferenčnimi molekulami RNA (siRNA) in s tem poskušajo neposredno potrditi oziroma določiti funkcijo posameznega gena (glej tudi sliko 5). Pogosto se za funkcijske analize genov in proteinov uporablja tudi izraz 'funkcijska genomika'.

Razvoj sistemske biologije je bil pogojen z razvojem visoko zmogljivih orodij, hkrati pa je sistemska biologija gonilo za tehnološki napredek na področju računalniške obdelave podatkov, nanotehnologij, robotike in mikrofluidnih naprav.



**Slika 3:** Področja in najpogostejše uporabljane metode sistemske biologije

### Transkriptomika

Transkriptomika preučuje izražanje genov, natančneje količine mRNA na nivoju celotnega genoma ali njegovega dela. Izmed vseh 'omik' se je transkriptomika razvijala najhitreje. Trenutno so DNA-mikromreže najbližje ideji celostnega spremljanja gradnikov bioloških sistemov izmed vseh metod, uporabljenih v sistemske biologiji. Vendar pa je pri interpretaciji rezultatov potrebna previdnost, saj količina mRNA ni nujno neposredno povezana s količino odgovarjajočih proteinov v celici oz. s samo encimsko aktivnostjo. Vzrok so regulacijski mehanizmi na nivoju translacije in ne nazadnje tudi regulacija aktivnosti encimov.

Najbolj zanimivo, a tudi najbolj razvito orodje analize izražanja genov so mikromreže (angl. microarrays). Mikromreže so zbirka sistematično urejenih in na podlago pritrjenih molekul ali elementov, kot so: oligonukleotidi različnih dolžin, produkti PCR, plazmidi ali genomski DNA. Število pritrjenih molekul na mikromreži je od nekaj 100 (mikromreže majhne gostote) do nekaj 10000 (mikromreže velike gostote). mRNA iz kontrolnega in preiskovanega vzorca uporabimo za sintezo fluorescenčno označenih cDNA ali RNA sond, ki jih nato hibridiziramo na elemente na mikromreži. Fluorescentni signal hibridiziranih

sond izmerimo z optičnim čitalnikom, ki lahko zazna emisijo različnih fluorescentnih barvil. Intenziteta signalov iz kontrolnega in tretiranega vzorca je neposredno sorazmerna količini mRNA v teh vzorcih. Zato je iz tega moč zaključiti, ali je bil določen gen v tretiranem vzorcu bolj, manj ali enako izražen glede na kontrolnega.

Mikromreže so zaenkrat najbolj uporabne v medicini. Z njimi namreč lahko ugotavljamo mehanizme delovanja zdravil, raziskujemo in napovedujemo odziv pacienta na določeno bolezen ali zdravljenje ter spoznavamo in diagnosticiramo bolezni. Pomembne so tudi pri zagotavljanju varnih zdravil, vakcin in hrane. V rastlinski biologiji so poleg študija izražanja genov mikromreže uporabne tudi za detekcijo in prepoznavanje rastlinskih povzročiteljev bolezni ter za ugotavljanje sprememb v genomu pri mutantah in gensko spremenjenih rastlinah.

Poleg DNA-mikromrež se za preučevanje transkriptoma uporablja tudi nekaj drugih tehnik. Z njimi večinoma identificiramo dodatne elemente ali pa rezultate DNA-mikromrež neodvisno potrdimo. Pogosto se uporablja metoda PCR v realnem času, izvedenka metode PCR, ki omogoča natančno določanje količine DNA ali RNA v vzorcu. Metoda je v primerjavi z DNA-mikromrežami bolj občuljiva, bolj natančna in bolj robustna, vendar se z njo trenutno lahko preučuje le izražanje nekaj 100 genov hkrati. Tehnika zaporedne analize izražanja genov (angl. serial analysis of gene expression - SAGE) temelji na restrikciji cDNA, prepisane iz mRNA, s številnimi encimi, ligiranju razrezanih delov cDNA in določanju zaporedja, pri čemer lahko iz pogostosti pojavljanja himernih zaporedij sklepamo na pogostost molekul mRNA v populaciji. Je zelo primerna metoda za odkrivanje genov (angl. gene discovery).

Tehnika masovno vzporednega sekveniranja podpisa (angl. massive parallel signature sequencing - MPSS) je visoko zmogljiva metoda, ki temelji na *in vitro* kloniranju cDNA fragmentov iz mRNA populacij na mikronosilcih (angl. microbeads). mRNA, ki je veliko v tkivu, bo imela komplementarne cDNA-sekvence na mnogo mikronosilcih.

## **Proteomika**

Proteom določenega organizma so vsi proteini tega organizma. Proteom celice ob določeni situaciji je proteinska sestava le-te. Proteom celice, tkiva ali organizma nam pokaže veliko bolj realno sliko aktivnosti v celici kot sam transkriptom, saj so prav proteini osnovni nosilci funkcij v celici. Zaradi različnih posttranskripcijskih sprememb lahko relativno majhno število kodirajočih genov (v človeškem genomu 20 000 do 30 000) določa veliko večje število proteinov (2 milijona proteinov v človeškem telesu). Vendar pa je zaradi velike kompleksnosti proteoma in analitike, povezane s preučevanjem proteinov, njegova karakterizacija bolj zahtevna kot karakterizacija transkriptoma.

Metode proteomike temeljijo na ločevanju mešanic proteinov do posameznih proteinov in njihovi identifikaciji. Najbolj pogosto uporabljena metoda ločevanja proteinov je 2-dimenzionalna (2D) gelska elektroforeza. Pri tej metodi v prvi fazi proteine ločimo na gelu s pH-gradientom glede na njihovo izoelektrično točko, to je glede na njihov naboj. V drugi dimenziji proteine ločimo s SDS PAGE-elektroforezo. V tem koraku se proteini ločijo glede na molekulsko maso. Tako ločene proteine označimo oz. obarvamo, da jih lahko vidimo in tudi določimo njihovo količino. Za označevanje se uporabljajo srebro, fluorescentna barvila

in označevanje s protitelesi. Po primerjavi proteomskih profilov lahko zanimive proteine identificiramo z masno spektroskopijo (MS). Gre za ločevanje ionov glede na njihov količnik  $m/z$  (masa na naboj). Masni spektrometer je po navadi sestavljen iz treh delov – iz ionizatorja, analizatorja in detektorja. V ionizatorju delci dobijo naboj, ki povzroči njihov odklon v analizatorju, katerega na koncu zazna detektor. Ena izmed najbolj pogostih metod identifikacije proteinov je prek določanja »prstnega odtisa« peptidnega fragmenta. Proteine razcepimo z uporabo proteolitskega encima, kot je tripsin, da dobimo posamezne peptidne fragmente, ki so specifični za vsak protein. Nato določimo maso teh peptidov s pomočjo masne spektrometrije – sistem MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometer). Molekulske mase posameznih peptidov nam pomagajo identificirati protein glede na dostopne podatke v bazah in knjižnicah. Če to ni mogoče, lahko dodatno še določimo zaporedje aminokislin v peptidih z drugo vrsto masne spektrometrije (tandem MS).

Alternativa uporabi 2D-elektroforeze so različne izvedenke dveh zaporednih tekočinskih kromatografij, ki tako kot prej omenjena 2D-elektroforeza ločijo proteine glede na dve lastnosti (npr. najprej nanos vzorca na kolono, ki loči proteine po masi, in zatem posamezne frakcije iz prve kromatografije nanese še na kolono, ki ločuje glede na naboj). V zadnjem času se razvijajo tudi pristopi direktne analize z masno spektroskopijo, t. i. »shotgun proteomics«, pri kateri proteine (brez predhodne stopnje ločevanja) razgradimo do peptidov, ki jih kromatografsko ločimo in nato identificiramo s tehniko MS.

Potem ko je proteom deloma poznan, lahko za diagnostiko in natančnejše raziskave uporabimo proteinske mikromreže. Te se od DNA-mikromrež razlikujejo po tem, da so na nosilec naneseni proteini, najpogosteje protitelesa, na katere se vežejo proteini iz preiskovanega vzorca. Za funkcionalne analize proteinov – preučevanje interakcij protein-protein ali protein-DNA – pogosto uporabljamo dvohibridni sistem kvasovke (angl. yeast two-hybrid system) ali pa površinsko plazmonsko resonanco.

Zelo pomembna uporabnost proteomike v medicini je odkrivanje biomarkerjev bolezni, kar lahko olajša samo diagnozo, pa tudi pomaga pri načrtovanju zdravil. Vendar pa trenutno sama metodologija še ni dovolj robustna, da bi se lahko uporabljala v rutinskih analizah.

## Metabolomika

Metabolom predstavljajo majhne neproteinske molekule različne kemijske sestave. Če računamo, da lahko vsak protein, ki deluje kot encim, katalizira nekaj različnih encimskih reakcij, lahko hitro pridemo do sklepa, da je metabolitov v eni celici bistveno več kot proteinov. Metode ločevanja in detekcije le-teh so bile v preteklosti naravnane na določevanje le enega ali nekaj metabolitov naenkrat, šele v zadnjem času pa so bile razvite metode, ki omogočajo ločevanje in identifikacijo vseh metabolitov v metabolomu.

Iz preučevanega tkiva najprej metabolite izoliramo z nespecifično metodo ekstrakcije, jih kromatografsko ločimo s tekočinsko (LC) ali plinsko kromatografijo (GC) visoke ločljivosti. Nato ločene substance identificiramo z različnimi metodami masne spektrometrije. Med kromatografijo se molekule ločijo glede na porazdelitev med stacionarno (trdno) in mobilno fazo (tekoča pri LC in plinasta pri GC). Mehanizem porazdelitve je odvisen tako od trdne kot tudi od tekoče faze. Tipično gre za kromatografijo v obratni fazi, kar pomeni,

da se molekule ločijo glede na polarnost. Ločene molekule, ki se med sabo ločijo po retencijskem času, to je času elucije, zaznamo z detektorjem (navadno spektrofotometer). Tako ločene molekule potujejo direktno v masni spektrofotometer, kjer pride do ionizacije, na podlagi česar dobimo masni spekter, ki pomaga pri identifikaciji molekule. Identifikacija neznanе molekule iz masnega spektra je zahtevna, zato si pomagamo s knjižnicami spektrov znanih substanc.

Metabolomika je primerno orodje za ločevanje med genotipi in razvojnimi fazami ter za ugotavljanje različnih vplivov iz okolja. Omogoča tudi končno funkcionalno karakterizacijo določenega gena. Tako kot proteomika je primerna za identifikacijo markerjev za bolezni. Metabolomika je tudi ena izmed metod, ki jih uporabljajo za primerjavo novih (npr. gensko spremenjenih) in konvencionalnih živil.

### **Bioinformatika**

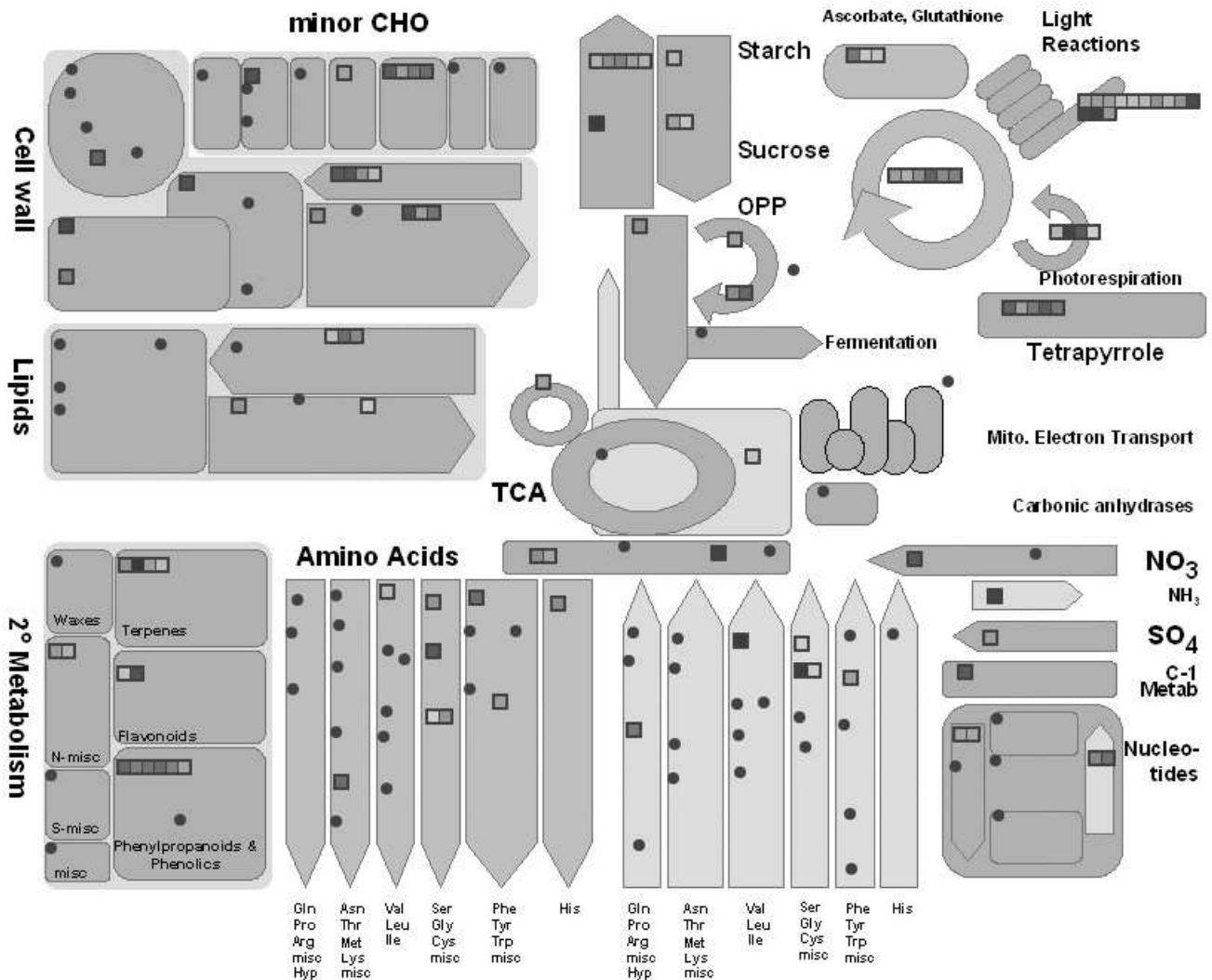
Z uporabo visoko zmogljivih metod transkriptomike, metabolomike in proteomike dobimo že z enim eksperimentom ogromno število podatkov, zato trenutno v sistemski biologiji ni več glavni izziv razvoj metod za pridobivanje podatkov, temveč njihova obdelava in smiselna interpretacija ter v zadnji fazi izgradnja pravih modelov delovanja posamezne metabolne poti, celice, organa ali celo organizma. V okviru sistemske biologije se tako razvijajo različna orodja za preverjanje kakovosti podatkov, za njihovo statistično obdelavo in vizualizacijo, za modeliranje procesov ipd. Za shranjevanje in deljenje podatkov se razvijajo odlagališča podatkov (angl. data repositories), bolj strukturirane baze in orodja za integracijo podatkov iz različnih virov, kar omogoča primerjavo eksperimentalnih podatkov. In ne nazadnje je tu razvoj aplikacij, ki pomagajo izluščiti zanimive podatke iz literature.

Pri pridobivanju velike količine podatkov je navadno problematična njihova kakovost. Ker lahko le iz kakovostnih podatkov dobimo biološko relevantne podatke, je treba uporabiti avtomatsko kontrolo kakovosti podatkov, ki jih uporabimo za nadaljnje analize. Tudi statistična obdelava pri veliki količini podatkov ni več preprosta. Poleg velike količine šuma je največji problem omskih podatkov dimenzionalnost, saj vsebujejo zelo veliko število spremenljivk (genov, metabolitov), a relativno majhno število vzorcev (bolnikov, rastlin itd.). Zato je treba statistične metode prilagoditi in avtomatizirati.

Statistični evalvaciji podatkov sledi odkrivalna analiza in vizualizacija podatkov. Razvrščanje različno izraženih genov, proteinov ali metabolitov v skupine (clustering) nam lahko da podatke o njihovi regulaciji in celo o funkciji. Najpogosteje je uporabljena metoda združevanja (hierarchical clustering), ko gene s podobnim profilom izražanja pri različnih pogojih združimo v skupinice. Zanimiv pogled na rezultate dobimo tudi z metodo analize glavnih komponent (angl. principal component analysis; PCA), pri kateri vse spremenljivke v določenem vzorcu zreduciramo na nekaj komponent, s katerimi lahko razložimo kar največ variabilnosti v setu podatkov.

Vendar pa nam zgoraj omenjene metode vizulizacije ne povedo ničesar o neposredni vlogi genov oz. proteinov. Zato so bila v zadnjem času razvita različna orodja, ki postavijo omske podatke v ustrezen biološki okvir. Zelo zanimiv je primer orodja za hkratno vizualizacijo transkriptomskih in metabolomskih podatkov v okviru metabolnih poti MapMan, ki je bil razvit na Inštitutu Max Planck za molekularno fiziologijo rastlin v Nemčiji (slika 4).



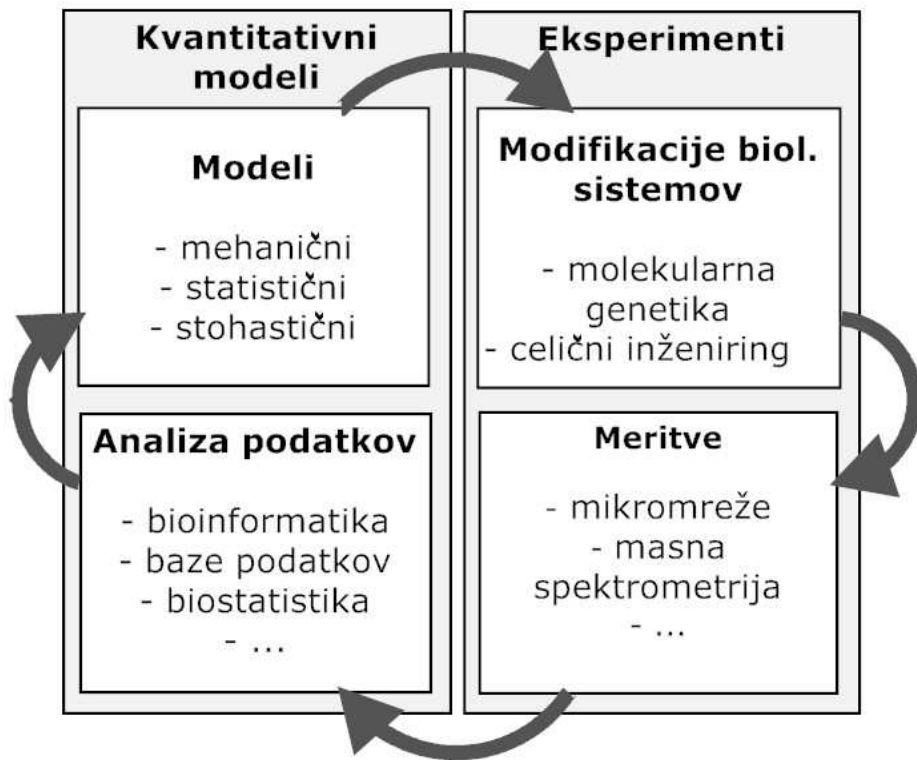


**Slika 4:** Vizualizacija podatkov o izražanju genov z orodjem MapMan.

S kvadratki so prikazani geni s povečanim izražanjem po okužbi rastline z virusom. Temnejša barva kvadratka pomeni večjo spremembo v izražanju genov. Za procese, ki so označeni s piko, ni značilnih razlik v izražanju genov.

Sistemi in metode za podporo pri odkrivanju biomedicinskih zakonitosti, ki temeljijo na odkrivanju znanja iz literature (angl. knowledge discovery; npr. BITOLA), pomagajo raziskovalcem pri ustvarjanju novih hipotez, ki jih je kasneje treba ovrednotiti in preveriti z uveljavljenimi znanstvenimi metodami.

Različni pristopi so uporabljeni tudi za postavljanje modelov bioloških procesov iz pridobljenih eksperimentalnih podatkov. Sistem postavljanja in izboljševanja modelov teče v kombinaciji s pridobivanjem eksperimentalnih podatkov (slika 5).



**Slika 4:** Vizualizacija podatkov o izražanju genov z orodjem MapMan.

S kvadrati so prikazani geni s povečanim izražanjem po okužbi rastline z virusom. Temnejša barva kvadrata pomeni večjo spremembo v izražanju genov. Za procese, ki so označeni s piko, ni značilnih razlik v izražanju genov.

Za pripravo realnih modelov je trenutno na voljo premajhno število zanesljivih eksperimentalnih podatkov. Zanimiv je postavljen model delovanja človeškega srca, ki združuje rezultate več kot 50 let eksperimentov v fiziologiji, biokemiji in v zadnjem času še sistemski biologiji.

### Sklep

Dejstvo je, da nam reduktionistični pristop molekularne biologije ne bo dal rešitev za kompleksne probleme, kot sta npr. rak ali sladkorna bolezen. Čeprav je bil razvoj sistemske biologije pogojen z razvojem visoko zmogljivih metod, pa nam trenutno še vedno ne omogoča postavitve natančnih modelov delovanja celic, tkiv, organov in organizmov. Trenutni izzivi sistemske biologije so tako v načrtovanju poskusov, ki bodo omogočali pridobivanje zanesljivih podatkov, hkrati z razvojem aparaturov in računalniškimi orodji, ki bodo omogočale njihovo povezovanje v modele. In ne nazadnje zahteva razvoj sistemske biologije tudi sociološke spremembe, kot je na primer učinkovita komunikacija med znanstvenimi disciplinami.

### Literatura

Barrett J. C., Kawasaki E. S. 2003. Microarrays: the use of oligonucleotides and cDNA for the analysis of gene expression. *Drug Discovery Today*, 8(3): 134–141.

Donson J., Fang Y., Espiritu-Santo G., Xing W., Salazar A., Miyamoto S., Armendarez V., Volkmuth W. 2002. Comprehensive gene expression analysis by transcript profiling. *Plant Molecular Biology*, 48(1-2): 75–97.

Noble D. 2006. Systems biology and the heart. *Biosystems*, 83:75–80.

D. 2006. *The Music of Life: Biology beyond the Genome*. Oxford University Press.

Thimm O., Bläsing O., Gibon Y., Nagel A., Meyer S. Krüger P. Selbig J., Müller L. A., Rhee S. Y., Stitt M. 2004. MAPMAN: a user-driven tool to display genomics data sets onto diagrams of metabolic pathways and other biological processes. *The Plant Journal*, 37(6): 914–939.

### ***Dodatni viri***

[http://en.wikipedia.org/wiki/Systems\\_biology](http://en.wikipedia.org/wiki/Systems_biology) : definicija in opis sistemske biologije z uporabnimi povezavami

[http://systemsbiology.org/Systems\\_Biology\\_in\\_Depth](http://systemsbiology.org/Systems_Biology_in_Depth) : stran Inštituta za sistemsko biologijo iz Seattla s podrobnimi informacijami o tem, kaj je sistemska biologija.

<http://www.mf.uni-lj.si/bitola/> :BITOLA: orodje za odkrivanje znanja iz literature