

MEMÓRIAS  
DA  
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS  
DE  
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVI

---

**Biologia de Sistemas**

Potencialidades e limitações da  
interdisciplinariedade I

RUI MALHÓ

---



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS  
DE LISBOA

LISBOA • 2019

# Biologia de Sistemas

## Potencialidades e limitações da interdisciplinariedade

Rui Malhó

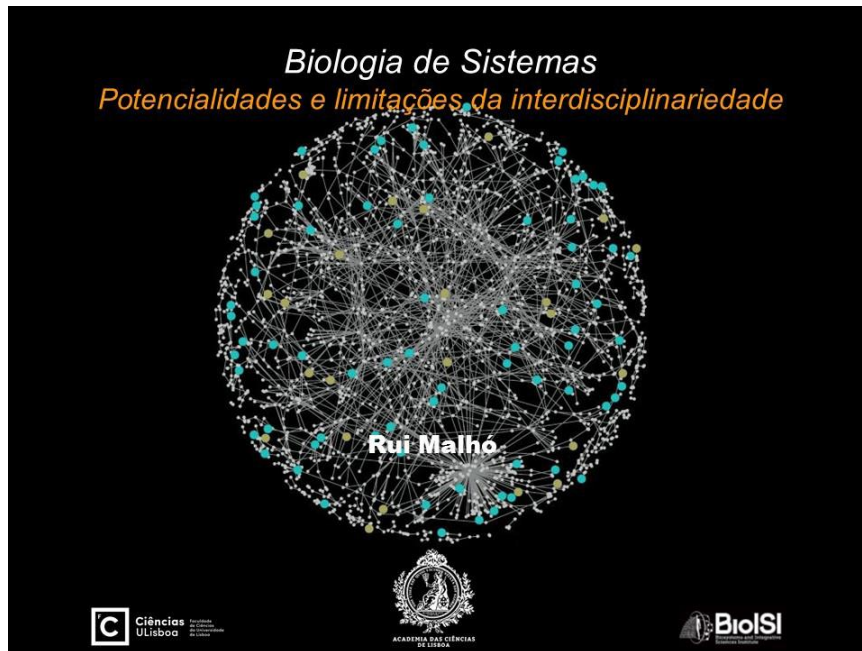


Figura 1  
Foto ilustrando rede de sinalização ou interação entre componentes de sistema

A elaboração desta apresentação surge na sequência de uma reflexão do autor sobre a área disciplinar da Biologia de Sistemas, ramo da Biologia que envolve a modelação e análises computacionais de sistemas ditos complexos (*vide* [https://en.wikipedia.org/wiki/Systems\\_biology](https://en.wikipedia.org/wiki/Systems_biology)). Como tal, é uma área onde a interdisciplinariedade é crucial, o que naturalmente coloca tanto desafios como as potencialidades que alberga.

Os estudos de Biologia de Sistemas são inerentemente, de carácter fundamental mas o desenvolvimento científico e tecnológico tem sido de tal forma célere que começam já a surgir análises com impacto diverso, nomeadamente económico. Isto porque o conhecimento das propriedades essenciais de um sistema começam a permitir modelar e prever determinados comportamentos complexos, à semelhança do que se verifica já com os modelos de previsão meteorológica.


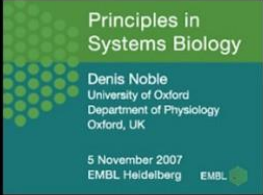
No âmbito desta apresentação, escolheu-se como exemplo paradigmático, por próximo da sua área principal de investigação, as descobertas e aplicações associadas à resistência versus susceptibilidade de diferentes castas de videira (*Vitis vinifera*) ao fungo *Plasmopara viticola* (fungo responsável pela doença do míldio). Os resultados que se tem obtido nestas pesquisas e a forma como esses resultados



*Como se faz Ciência?*  
(relevante na definição de procedimentos experimentais)

Descartes → racionalismo (sécs XVII e XVIII)

Newton → Empiricismo - Método científico e reducionismo

Auguste Comte (séc XIX) → Visão holística

Hodgkin & Huxley (séc XX) → Modelos matemáticos (potencial de acção)  
Alan Turing – “the chemical basis of morphogenesis”





Figura 3


Atente-se para isso nas palavras de Denis Noble, um dos pioneiros nesta área sobre as dificuldades de fazer Ciência com uma abordagem holística, por oposição à visão tradicional, reducionista, com todas as suas vantagens, eloquentemente descritas por Sauer e colaboradores (“*Genetics: Getting Closer to the Whole Picture*”. *Science* 316: 550–551):

*"The **reductionist** approach has successfully identified most of the components and many of the interactions but, unfortunately, offers no convincing concepts or methods to understand how system properties emerge...the pluralism of causes and effects in biological networks is better addressed by observing, through quantitative measures, multiple components simultaneously and by rigorous data integration with mathematical models" (Sauer et al.).<sup>[5]</sup>*

*"Systems biology...is about putting together rather than taking apart, integration rather than reduction. It requires that we develop ways of thinking about integration that are as rigorous as our reductionist programmes, but different....It means changing our philosophy, in the full sense of the term" (Denis Noble).*



Interacções – Interdisciplinariedade



-Ómicas (*Transcriptómica, proteómica, lipidómica, metabolómica, fenómica*)




Figura 4

A palestra prosseguiu com uma descrição sumária da abordagem experimental requerida para se poder classificar um trabalho como de “Biologia de Sistemas”, abordagem essa que envolve 3 fases: experimental, modelação e análise de dados para ulterior validação.

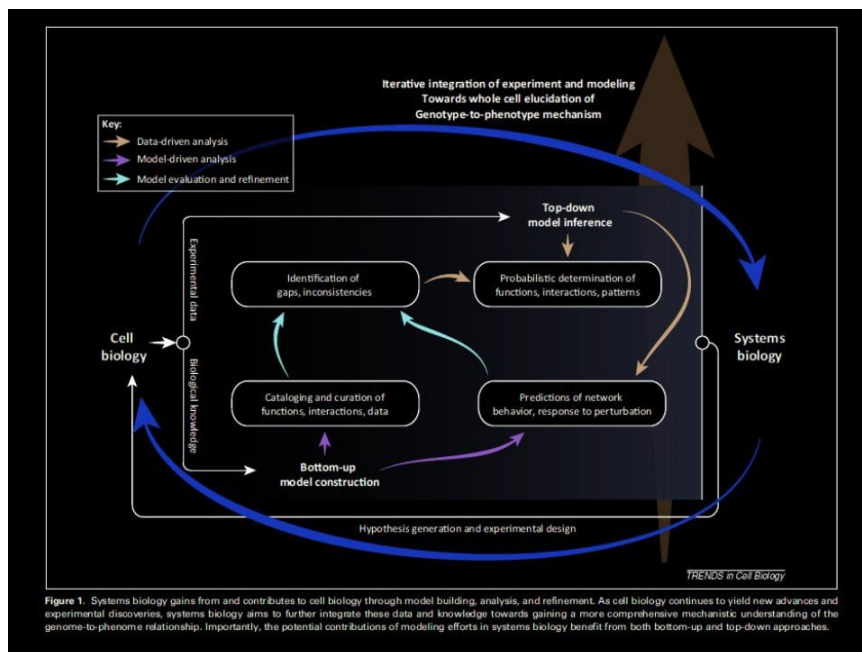


Figura 5

A implementação de estudos envolvendo estas 3 fases é tão mais complexa quanto mais componentes existirem num sistema. Mostrou-se a título de exemplo a complexidade genómica e metabólica de alguns organismos ditos “modelo” e de alguns trabalhos publicados em anos recentes nas melhores revistas da especialidade – a “simplicidade” ainda patente nestes trabalhos traduz bem a dificuldade de lidar com organismos e redes de interacção tão complexas.



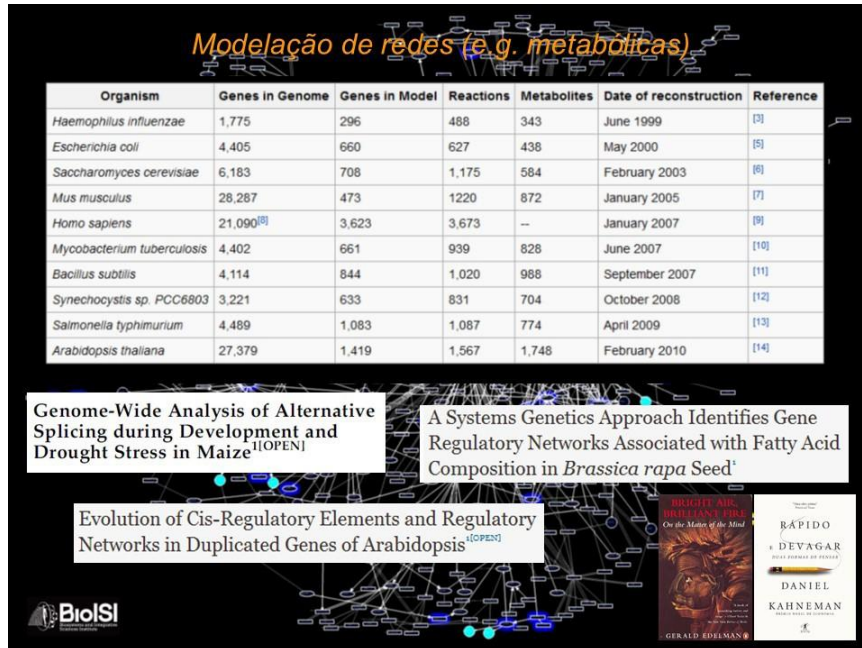


Figura 6

Com um outro exemplo – a regulação do crescimento e morfogénese de um tubo polínico – ilustrou-se como algo muito mais simples como o estudo de uma única célula que necessita do envolvimento de múltiplas equipas a caracterizar e modelar múltiplos processos.

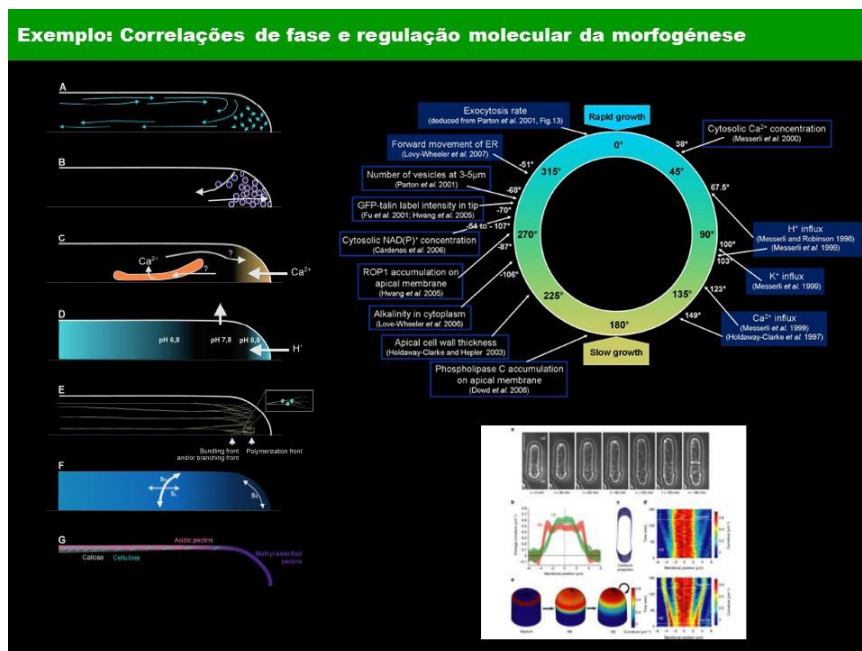


Figura 7

Seguidamente, o autor apresentou um outro exemplo de estudos a decorrer no laboratório por si coordenado em que a abordagem sistémica pode já apresentar aplicabilidade e ser utilizada na resolução de problemas sociais. O exemplo em questão foi o processo de resposta à infecção da videira pelo fungo *Plasmopara viticola*, vulgo e míldio. É conhecido que diferentes castas apresentam diferentes graus de resistência (ou susceptibilidade) a este fungo pelo que, a caracterização funcional deste processo (e.g. os genes e metabolitos envolvidos na resistência) tem uma relevância biológica, agrícola e económica.

Os estudos no grupo de investigação tem-se centrado na análise comparativa de duas castas, uma susceptível à infecção (Trincadeira) e outra resistente (Regent). A análise inclui estudos genómicos, transcriptómicos, proteómicos e metabolómicos de plantas das duas castas, em condições de controlo e infectadas pelo fungo. Em ambos os casos seguiu-se o desenvolvimento da planta e o amadurecimento do fruto.

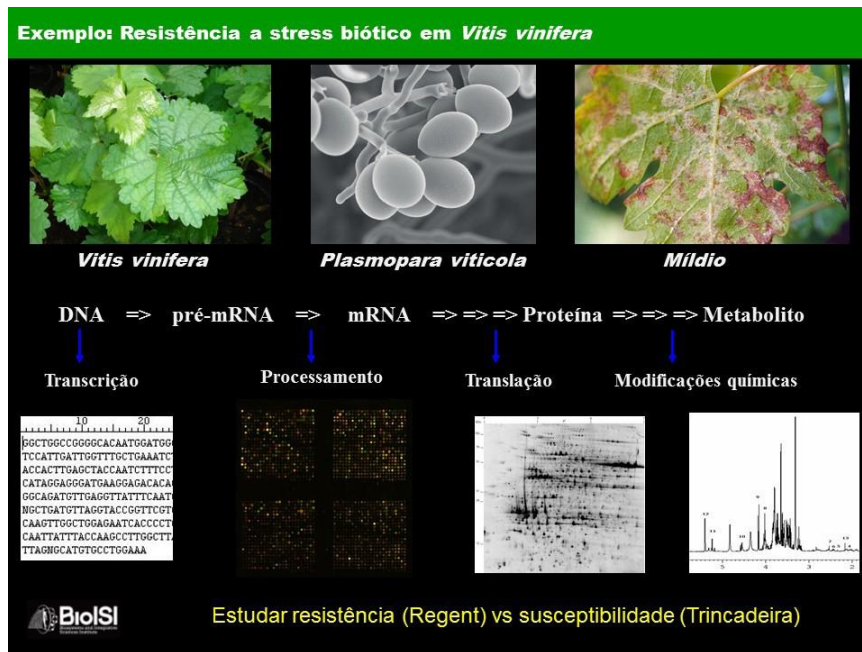


Figura 8

Foram então apresentados resultados destas análises comparativas (resumidos nos três diapositivos seguintes – nrs 9-11) onde se mostra que:

- a casta resistente apresenta um maior número de transcriptos (RNAm) associados a genes de defesa e sinalização; em oposição, apresenta menor número de transcriptos associados a genes da fotossíntese.
- a casta resistente apresenta um maior número de metabolitos correlacionados com defesa e sinalização; em oposição, apresenta menor concentração de alguns açúcares.
- a casta resistente apresenta uma maior concentração de espécies reactivas de oxigénio (envolvidas em respostas a stress); em oposição, apresenta menor concentração de anti-oxidantes.

**Exemplo: Resistência a stress biótico em *Vitis vinifera***

Defense Response	0h	6hpi	12hpi
pathogenesis-related protein 10 (Q9FS42)		2.61	1.78
pathogenesis-related protein 10 [ <i>Vitis vinifera</i> ]		2.01	
pathogenesis-related protein 10 (Q9FS42)		1.87	
subtilisin-like protease C1 [ <i>Glycine max</i> ]		2.33	2.11
non-specific lipid transfer protein (D4QD74)			2.10
non-specific lipid-transfer protein [ <i>Vitis vinifera</i> ]		1.66	
chitinase-like protein [ <i>Vitis vinifera</i> ]		-1.58	
class IV chitinase [ <i>Vitis vinifera</i> ]			2.01
leucine-rich repeat resistance protein-like [ <i>Vitis vinifera</i> ]		1.79	

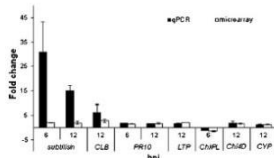


Fig. 2 Evaluation of cDNA microarray and qPCR expressions for seven differentially expressed genes. Transcript profiles were validated in the time points in which each gene was found modulated in the cDNA microarray experiment. Transcript encode for a cyclophilin (CYP), class IV chitinase (CHAI1), pathogenesis-related protein 10 (PR10), non-specific lipid transfer protein (LTP), subtilisin, CLB-interacting serine/threonine protein kinase (CLB), and protein-like chitinase (Chp2). Median and mean absolute deviation (MAD) of three biological replicates, for both qPCR and microarrays, are presented. Two technical replicates were performed in all qPCR measurements. Actin was used as a reference gene for quantitative measurements normalisation. *Hpi* hours post infection; *FC* fold change; *white bars*: microarray computed fold change of the average expression levels under two conditions (RankProd); *dark bars*: qPCR based fold change calculated as 2<sup>-ΔΔCT</sup>.

- Regent:
- ↑ Signalling, defense and metabolism associated transcripts
- ↓ Photosynthesis associated transcripts

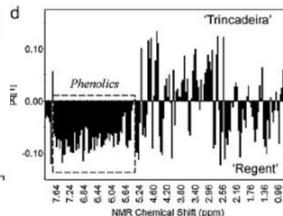
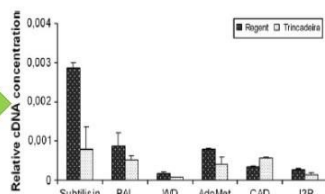
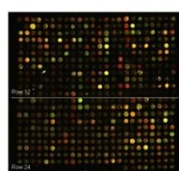
**Resistência e susceptibilidade reflectem diferenças em amplitude e cinética da indução de genes durante resposta a patógeno.**



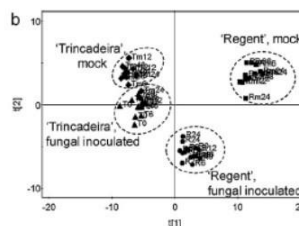
Figuetredo A, et al. (2012) *Functional and Integrative Genomics*, 12(2): 379-386

Figura 9

**Exemplo: Resistência a stress biótico em *Vitis vinifera***



Compound	Chemical shift (ppm)	<i>Vitis vinifera</i>		P-value
		Regent	Trincadeira	
$\alpha$ -Glucose	$\delta=5.18$	+	+	0.0159
Inositol	$\delta=4.02$		+	0.0159
Succinic acid	$\delta=2.54$	+	+	0.0317
Alanine	$\delta=1.48$	+	+	0.0159
Glutamine	$\delta=2.45$ ; $\delta=2.13$	+	+	0.0159
Glutamate	$\delta=2.04$ ; $\delta=2.39$	+	+	0.0159
Caffeic acid	$\delta=7.16$ ; $\delta=6.42$	+	+	0.0317
Shikimic acid	$\delta=7.06$ ; $\delta=6.86$		+	0.0158
	$\delta=6.56$ ; $\delta=2.18$ ;		+	0.0158
	$\delta=2.75$ ; $\delta=4.38$			0.0317



Figuetredo A, et al. (2008) *Journal of Experimental Botany*, 59, 3371-3381; Ait K et al. (2012) *Plant Science*, 191-192: 100-107

Figura 10



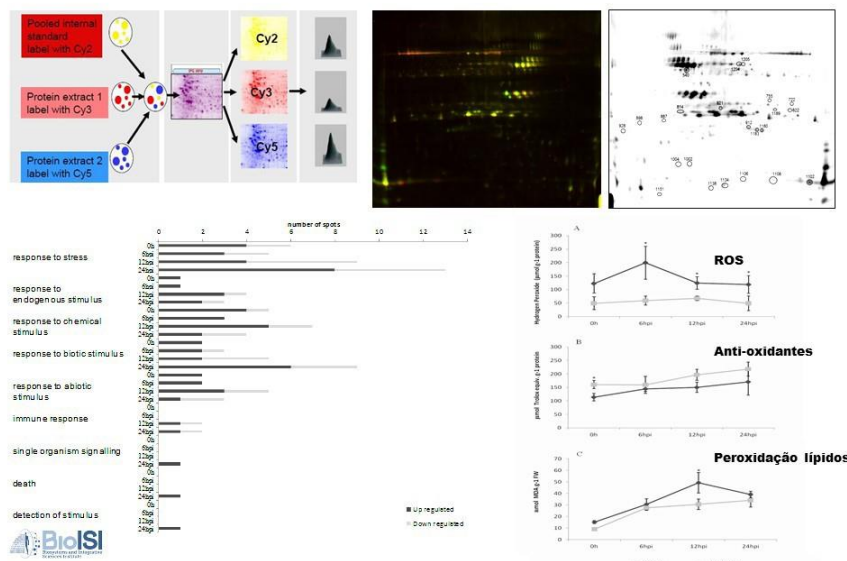
Exemplo: Resistência a stress biótico em *Vitis vinifera*

Figura 11

Este conjunto de dados, só por si, é ainda incipiente. Contudo, se cruzado com informação publicamente disponível de outros modelos, a sua relevância é majorada. Neste contexto importa ao experimentador saber definir vários parâmetros nomeadamente:

- que genes referenciar?
- que vias biosintéticas mapear?
- que literatura seleccionar?
- que bases de dados utilizar?
- que modelos computacionais testar?

Quando se trabalha com organismos cujo ciclo de vida é de meses/anos (e não minutos/horas como em alguns procaríotas), uma escolha acertada pode significar não somente um bom resultado científico mas uma enorme poupança de recursos e quiçá uma eficiente transferência K2B (“*knowledge to business*”).

Numa época em que a disponibilização de dados desta índole cresce quase exponencialmente, nalguns casos provenientes de fontes cuja credibilidade não é facilmente mensurável, a analogia do teclado é pertinente. Teremos abertura de espírito e capacidade crítica para sair das abordagens convencionais? Ou estaremos já demasiado “formatados” para quebrar paradigmas de pensamento?

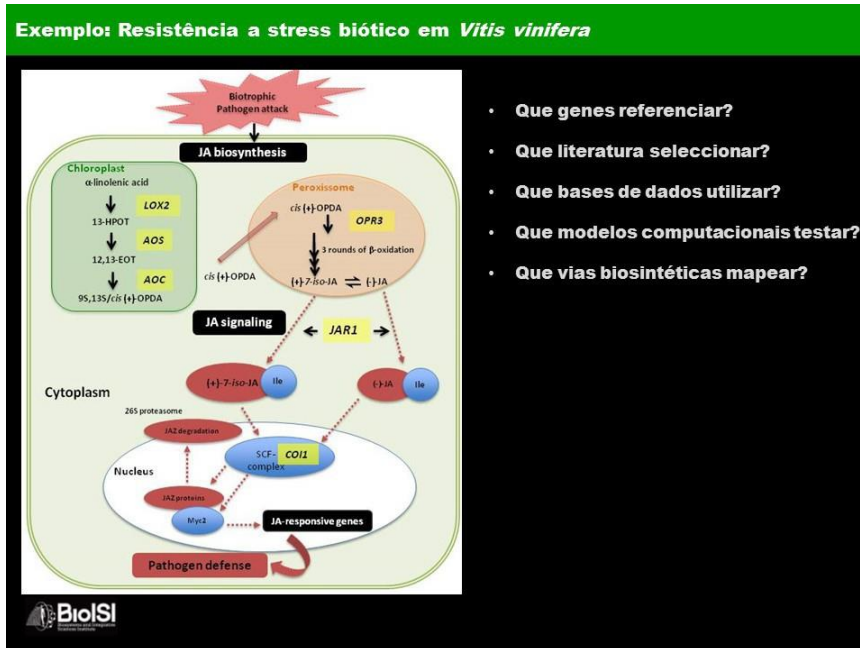


Figura 12

Deram-se alguns exemplos de bases de dados onde este tipo de informação pode ser pesquisado e destacou-se para o efeito o consórcio europeu de fenotipagem de plantas (European Plant Phenotyping Network – EPPN)

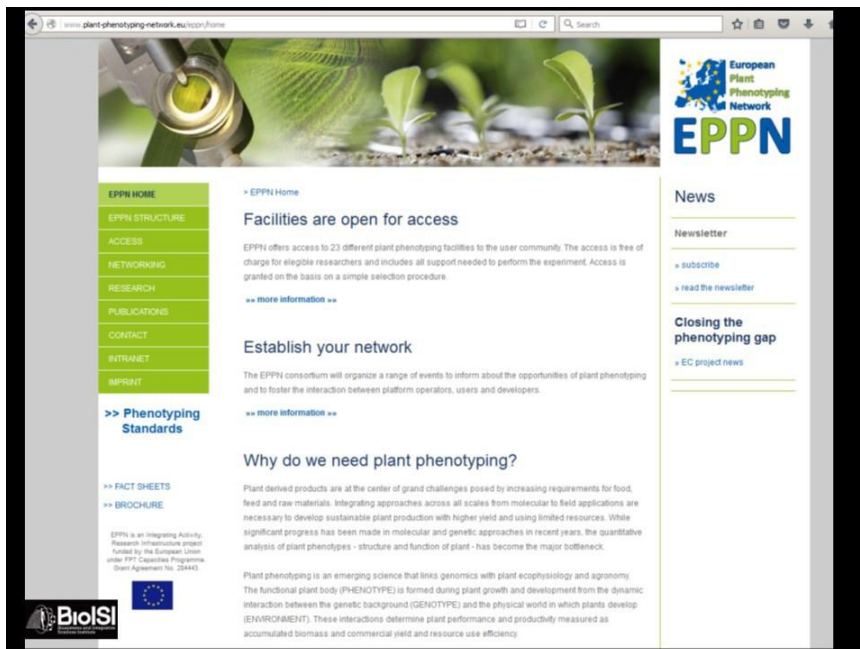


Figura 13

A palestra terminou com algumas perspectivas futuras da área e paralelos com outros modelos não biológicos como, por exemplo, as redes de tráfego rodoviário. Foi dado destaque às novas possibilidades de edição de genoma (através da tecnologia CRISPR – <https://en.wikipedia.org/wiki/CRISPR>) que, num futuro próximo irão permitir agilizar o desenho de organismos modificados com todas as implicações éticas, sociais e económicas que isso acarreta.

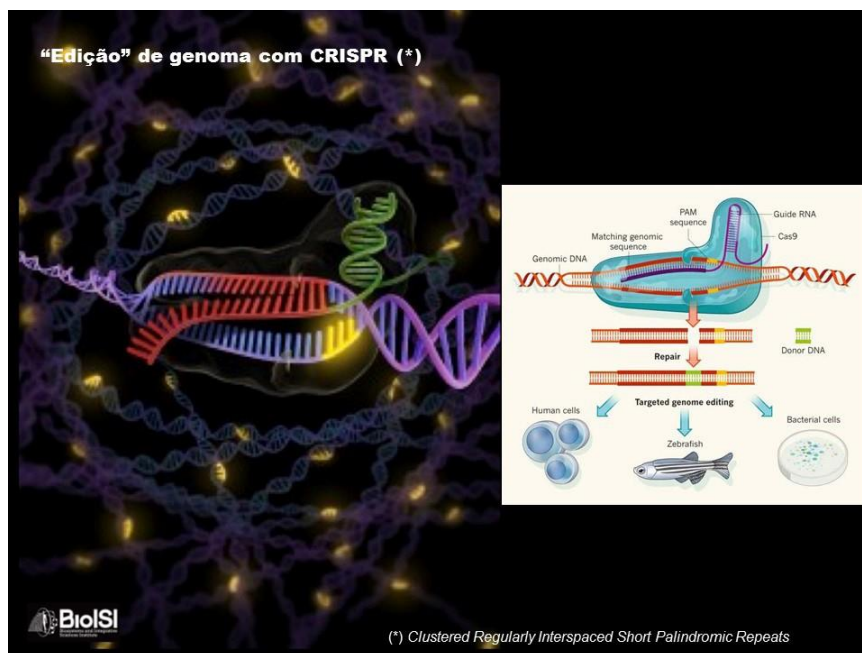
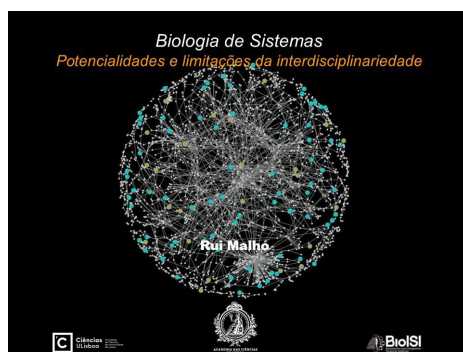


Figura 14



(Comunicação apresentada à Classe de Ciências na sessão de 7 de janeiro de 2016)