
Systems biology: from the fundamentals of complexity to applications in plant biology

Biologia de sistemas: dos fundamentos da complexidade às aplicações em biologia de plantas

Received: 00-00-2024 | Accepted: 00-00-2024 | Published: 00-00-2024

Leandro Luis Lavandosque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9241-0071>

Centro de Energia Nuclear na Agricultura/Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: lavandosque@usp.br

Ivan Alberto Sandoval Salazar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5679-7798>

Centro de Energia Nuclear na Agricultura/Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: isandoval@usp.br

Lucca de Filipe Rebocho Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7541-9688>

Instituto de Biociências/Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: luccafrm@usp.br

Flavia Vischi Winck

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8399-4156>

Centro de Energia Nuclear na Agricultura/Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: winck@cena.usp.br

ABSTRACT

Systems biology is an interdisciplinary scientific approach that seeks to understand complex phenomena through an integrative (holistic) view of biological information. By analyzing data from experimental biology, this approach can generate models and representations of biological phenomena, creating opportunities for simulations and the construction of new knowledge or hypotheses. This approach contributes to predicting activities and phenomena, leading to a better understanding of complex biological mechanisms or processes. Systems biology can aid in the identification and description of biological regulation processes, which generally affect different layers of biological information. In this review, we address the fundamental concepts of systems biology, such as complexity, emergent properties, and the representation of complex systems, with special attention to the application of systems biology in plant nutrition studies, to illustrate the potential of this fascinating scientific approach.

Keywords: Complexity; Cells; Regulation; Plants; Networks.

RESUMO

A biologia de sistemas é uma abordagem científica interdisciplinar que busca a compreensão de fenômenos complexos a partir de uma visão integral (holística) das informações biológicas. Através da análise de dados oriundos da biologia experimental esta abordagem pode gerar modelos e representações de fenômenos biológicos, gerando oportunidades para simulações e construção de novo conhecimento ou hipóteses. Esta abordagem contribui para a predição de atividades e fenômenos, levando a melhor compreensão de mecanismos ou processos biológicos complexos. A biologia de sistemas pode favorecer a identificação e descrição de processos de regulação biológica, que em geral afetam diferentes camadas da informação biológica. Nesta revisão, abordamos os conceitos fundamentais da biologia de sistemas, tais como a complexidade, propriedades emergentes e a representação de sistemas complexos, com especial atenção a aplicação da biologia de sistemas em estudos de nutrição vegetal, com intuito de exemplificar as potencialidades desta fascinante abordagem científica.

Palavras-chave: Complexidade; Células; Regulação; Plantas; Redes.

INTRODUÇÃO

A biologia de sistemas pode ser entendida como uma abordagem científica dedicada a analisar e entender o funcionamento de um sistema biológico por meio da investigação das inter-relações entre os componentes (ex., moléculas, organelas, órgãos, tecidos etc.) desse sistema. Essas inter-relações acabam por definir alguma característica típica do organismo em estudo, ou seja, um fenômeno complexo e seu fenótipo (IDEKER; GALITSKI; HOOD, 2001; KIRSCHNER, 2005).

A existência de fenótipos variados em sistemas biológicos se deve em grande parte a inerente extraordinária complexidade dos fenômenos biológicos encontrados na natureza (BERTALANFFY, 1972). Entretanto, a complexidade por si só não é definitiva para a criação de distintos fenótipos. A compreensão sobre o que é a complexidade (RICKLES; HAWE; SHIELL, 2007), e como ela é estruturada tem sido por muito tempo um tema de interesse aos cientistas (DRACK; APFALTER; POUVREAU, 2007). A própria definição do que é a vida, em seu sentido mais amplo, pode ser interpretada pelas lentes da complexidade dos sistemas biológicos. Na busca de conhecer todas as relações causais e fatores que concomitantemente atuam na definição do destino celular e dos fenótipos complexos, muitas descobertas foram feitas. Em um momento especial da ciência mundial, no início do século XX, muitas iniciativas emergiram para fomentar o desenvolvimento de pesquisas integrativas (holísticas) sobre os organismos vivos, especialmente dedicadas a estudos transdisciplinares de plantas e animais (DRACK; APFALTER; POUVREAU, 2007). Enriquecidas das visões da teoria de sistemas, uma

nova era moderna emergiu com a aplicação das teorias de sistemas aos estudos de sistemas biológicos (WOLKENHAUER, 2001).

Os princípios básicos clássicos da teoria de sistemas versam que a propriedade do todo não pode ser completamente compreendida da simples soma das propriedades dos seus componentes isolados (BERTALANFFY, 1972). Assim, as propriedades dos sistemas biológicos devem emergir do enorme número de interrelações dinâmicas (diretas ou indiretas) e relações entre os componentes (ex., moléculas, organelas, órgãos, tecidos etc.) dos sistemas biológicos e do ambiente ao seu redor. Tais interrelações, de fato, representam a complexidade dos sistemas biológicos e permitem a ele, gerar respostas frente as mudanças ambientais exteriores e perturbações internas, característica essa que define uma das mais importantes propriedades dos seres vivos.

Propriedades emergentes em sistemas biológicos

A escola de teoria de sistemas e seus elementos conceituais indicam a necessidade marcante do pensamento transdisciplinar e da implementação de metodologias próprias (YORK et al., 2019; YORK; ORGILL, 2020; ZANGORI; KOONTZ, 2017), que poderiam auxiliar na compreensão de fenômenos complexos (VERHOEFF et al., 2018). A consideração da complexidade dos sistemas biológicos traz consigo a necessidade de termos em consideração aspectos relacionados ao tempo e a necessidade de obtenção de informações quantitativas para a descrição das interrelações dos sistemas para sermos capazes de compreender a origem e relações causais das propriedades emergentes (VERHOEFF et al., 2018; ZANGORI; KOONTZ, 2017). Em sistemas biológicos, as propriedades emergentes dos sistemas podem definir fenótipos característicos e mudanças em respostas celulares (MA; AIHARA; CHEN, 2014). Propriedades emergentes são aquelas em que o fenótipo definitivo não pode ser predito somente pelo conhecimento de suas partes (moléculas e mecanismos) ou pelo conjunto de interrelações entre as moléculas sem a indagação de suas relações complexas (NOVIKOFF, 1945). Elas geram um novo fenótipo somente quando diversas condições moleculares atingem um momento definitivo (CASEY; STUMPF; MACARTHUR, 2020). Como exemplos de propriedades emergentes podemos citar o aparecimento de tumores (DU; ELEMENTO, 2015), e o envelhecimento (COHEN et al., 2022), entre outros fenômenos. Desta forma, a compreensão de como as células definem seu destino celular, aparece como uma das

grandes perguntas científicas do século, pois afeta direta e indiretamente nossa capacidade de não somente reconhecer e descrever processos moleculares, mas também de prever e aprender com eles as questões de causalidade, pouco ainda entendidas e descritas em sistemas biológicos (CASEY; STUMPF; MACARTHUR, 2020).

Considerando ainda a teoria de sistemas, uma das possíveis formas da pesquisa em Biologia de Sistemas propõem a implementação de análises teóricas e experimentais dos sistemas biológicos através da investigação de suas respostas dinâmicas. Experimentos são realizados nos laboratórios e modelagem matemática e computacional são aplicadas de uma forma iterativa (KITANO, 2002). Esta abordagem pode criar ciclicamente hipóteses novas, e trazer aumento gradual e incremental do conhecimento que melhoram nossa compreensão dos princípios fundamentais dos sistemas biológicos como um todo.

Esta abordagem se diferencia da abordagem reducionista de pesquisa, pois não se inclina a observar os processos celulares ou moleculares individualizados ou separados do todo, mas busca formas de observar a dinâmica de processos globais celulares, preservando o estado de alta densidade molecular ou plasmática típica dos sistemas biológicos. As duas abordagens são complementares e não competem entre si nas descobertas, mas trazem em si diferentes ângulos de observação para o estudo de um mesmo fenômeno biológico complexo (DU; ELEMENTO, 2015; GATHERER, 2010).

A modelagem de sistemas biológicos conta com conhecimentos da área de matemática, física, engenharia e ciência da computação (FRIBOULET; THOMAS, 2005; IDEKER; GALITSKI; HOOD, 2001). A partir da descoberta de ocorrência de causalidade entre os componentes de um sistema, pode-se evidenciar, por exemplo, principais reguladores de um evento metabólico, aumentando a capacidade de prever uma resposta celular a perturbações nele realizadas, seja por meio de simulações ou inferências nas interações dos componentes do sistema (LOEWE; HILLSTON, 2008). Por meio desse processo é possível identificar processos regulatórios, diretos ou multifatoriais, o que pode contribuir para a implementação de estratégias de modulação fenotípica dirigida a alvos moleculares com interferências dirigidas e específicas em interações ou grupos de inter-relações, usando, por exemplo, ferramentas de engenharia sintética, transcricional ou metabólica (CHEN et al., 2023; COURDAVAULT et al., 2021; JIANG et al., 2023; WANG et al., 2023).

Dados biológicos e sua representação em redes complexas

Como a organização destas inter-relações entre componentes do sistema é característica fundamental dos seres vivos, o próprio conceito de que o todo é mais do que a soma de suas partes está no cerne da biologia de sistemas. A representação das interrelações dos componentes biológicos em redes complexas (ou redes biológicas ou ainda grafos) é construída com base em uma abordagem que considera as interrelações, podendo ou não representar a causalidade da ocorrência do fato. Nestas redes, todos os componentes são representados como vértices (nós), e a frequência ou probabilidade de co-ocorrência, regulação ou interação é representada por uma linha (aresta) conectando dois ou mais nós (GAWTHROP; PAN, 2022). Se algum nó tiver relação com mais de um componente, mais arestas se ligam a outros nós, que por sua vez interagem com outros nós, e assim sucessivamente, criando uma rede de conexões. Os nós que possuem correlações com vários outros nós podem formar uma sub-rede, que é caracterizada por uma intensificação da ligação de arestas em um nó ou grupo de nós específicos (CHEN et al., 2023; COURDAVAULT et al., 2021; JIANG et al., 2023; WANG et al., 2023).

A construção destas redes biológicas pode ser realizada utilizando-se experimentos com abordagens quantitativas dos componentes biológicos para identificar quais deles variam em abundância em um processo biológico definido. A abundância de diferentes componentes que constituem redes biológicas complexas (ex. proteínas, transcritos e metabólitos) pode mudar em diferentes escalas de tempo (METTLER et al., 2014), e a resultante funcional depende da emergência de propriedades ou características funcionais novas. Assim, suas abundâncias podem ser influenciadas por uma organização estocástica (com ou sem sub-comportamentos caóticos) das interrelações entre as moléculas ou flutuações aleatórias (ruído), que incluem outro desafio na interface da descoberta de associações causais (DACHEUX; FIRSZUK; MCCARTHY, 2015).

Neste cenário, sob condições experimentais ou ambientais, alguns grupos de proteínas, transcritos ou metabólitos podem diminuir ou aumentar sua abundância no organismo estudado, o que é caracterizado como abundância diferencial através de análises estatísticas de dados experimentais. Além disso, pode haver grupos destes componentes que aparecem com concentração detectável apenas em uma das condições experimentais, o que caracteriza estes elementos como exclusivos da condição em que são detectados.

A natureza dessas relações se altera com base na abordagem de pesquisa empregada e é enriquecida pela integração de múltiplas camadas de dados biológicos, como a fusão de dados proteômicos e transcriptômicos por meio da representação em rede. A análise integrativa contribui para a obtenção de um panorama sobre o estado fisiológico do organismo em estudo em dado momento ou ao longo do tempo, o que possibilita a análise de fenômenos de regulação metabólica, sinalização celular, alteração do patamar transcricional e fenômenos de regulação pós-traducional (ALSEEKH et al., 2023; ZHU et al., 2023). Entretanto, a integração de dados vastos em biologia não é trivial, visto que a informação biológica de diferentes níveis moleculares (ex. proteômico, transcriptômico, genômico etc.) não pode ser correlacionada de uma maneira direta, e para todos os propósitos, correlação não implica causalidade em todos os casos (HEMPEL; KOSESKA; NIKOLOSKI, 2013; MA; AIHARA; CHEN, 2014). Este conhecimento obtido do arranjo de redes de correlação *in silico* pode gerar novas hipóteses no desenvolvimento de experimentos *in vitro* e *in vivo* e posteriormente contribuir para a geração de modelos ainda mais refinados da realidade física e biológica de sistemas complexos, principalmente no que diz respeito à caracterização fenotípica (IDEKER; GALITSKI; HOOD, 2001; KIRSCHNER, 2005).

Nesse sentido, nem a função de uma parte específica como um gene, proteína ou transcrito, nem a função de uma rede biológica específica isoladamente pode ser capaz de definir um fenótipo. A estrutura dessas redes biológicas e as informações dinâmicas com resolução temporal das interações entre os elementos do sistema assumem uma ênfase mais profunda na compreensão do que realmente define um sistema biológico, bem como a natureza não linear das respostas celulares (SINZGER-D'ANGELO; STARTCEVA; KOEPPL, 2023).

A biologia de sistemas aplicada ao estudo de nutrição em plantas terrestres

Nos cenários contemporâneos, a relação das plantas terrestres com o meio ambiente tem sido estudada principalmente em relação à escassez de fertilizantes, poluição do ar e a necessidade de aumentar a produção de alimentos no mundo (GECHEV; PETROV, 2022; PAZHAMALA et al., 2021). No entanto, todos esses estudos oferecem resultados de forma independente com grandes lacunas que não permitem entender completamente a complexidade do funcionamento metabólico e celular das plantas (HONG et al., 2019; VARSHNEY; GRANER; SORRELLS, 2005).

Nesse sentido, é necessária uma compreensão holística dos processos de nutrição nas plantas e como estes fatores ambientais afetam a expressão gênica, modificações pós-traducionais de proteínas e regulações metabólicas. Assim, o potencial genético e fisiológico de plantas terrestres que contribuem para seus atributos de plasticidade fenotípica e absorção de nutrientes, é possível maior controle e direcionamento das diferentes fases de desenvolvimento da planta para aumentar a sua produtividade (KROUK et al., 2011). Com abordagens multidisciplinares e a integração de dados biológicos (ex. ômicos, ambientais e ecológicos), a biologia de sistemas permite entender e analisar os diferentes comportamentos e respostas das células em cada um dos níveis da organização, no caso das plantas, e assim oferecer soluções reais e atualizadas para as necessidades delas durante suas etapas de crescimento em prol de maior produtividade (URANO et al., 2010).

Pela ótica da nutrição mineral, a dinâmica do elemento nutricional dentro da planta pode ser multifatorial e estruturada em redes complexas. O nitrogênio é um dos nutrientes que as plantas necessitam tanto para seu crescimento e desenvolvimento quanto para alcançar altas produtividades no campo (GIFFORD et al., 2008). Nesse sentido, a partir de estudos em *Arabidopsis sp.* com representação em rede foi possível identificar uma série de processos celulares e moleculares que guardam causalidade entre si e são guiados por diversas interações presentes entre o metabolismo do nitrogênio e do carbono, estabelecendo uma rede reguladora do nitrogênio a partir de vias de sinalização, como a relação de sinalização entre auxinas e citocininas (GUTIÉRREZ et al., 2007). Além disso, também foi identificado que reguladores do ritmo circadiano (CCA1) coordenam parte dos processos de assimilação de nitrogênio, levando à expressão de genes que atuam em sintonia para a modulação da resposta celular, como o fator de transcrição 1 da região básica/leucina Zipper (BZIP1), asparagina sintetase 1 (ASN1), glutamina sintetase 1.3 (GLN1.3) e glutamato desidrogenase 1 (GDH1) (GIFFORD et al., 2008; MCCLUNG; GUTIÉRREZ, 2010). Nesse sentido, foi observado que tanto o aumento quanto a diminuição desse nutriente afetam diretamente a expressão de miR167 e o fator de resposta da auxina 8 (ARF8), variando a proporção destes entre as raízes laterais iniciais e emergentes. Outro aspecto importante que influencia a arquitetura radicular ocorre quando o nitrogênio é limitado, ativando mecanismos moleculares associados a presença do miR393, que diminui a expressão do receptor de auxina (AFB3) reduzindo a sua sensibilidade a este hormônio (VIDAL et al., 2010). Esses resultados permitem maior

monitoramento e controle sobre o uso de nitrogênio no campo, pois é possível estabelecer uma conexão entre muitos processos biológicos e mecanismos de resposta molecular.

Um segundo importante nutriente analisado usando a abordagem da biologia de sistemas com dados ômicos foi o enxofre. Essas análises identificaram que sob estresse desse nutriente, estabelece-se uma relação entre a via metabólica do enxofre e da serina, bem como ativa-se a complexa via triptofano-glucosinolato-auxina (NIKIFOROVA et al., 2003). Da mesma forma, os diferentes genes induzidos pela auxina estabeleceram uma relação com a nitrilase III (NIT3) em condições de estresse que pode estar relacionada ao crescimento radicular (KUTZ et al., 2002). Em relação à resposta às alterações dos metabólitos, o estresse por falta de enxofre diminui a concentração de cisteína, glutatona e lisina. No entanto, outros metabólitos como a serina aumentam, principalmente devido à diminuição da S-adenosilmetionina (SAM). Por outro lado, alguns metabólitos como aspartato, treonina, isoleucina e metionina permanecem constantes (NIKIFOROVA et al., 2004). Assim, apenas é possível compreender estes fenômenos relacionados à nutrição a partir da integração de múltiplas camadas de informação biológica, colhendo pistas sobre a abundância de metabólitos, regulação da expressão de genes e diversidade de eventos de sinalização celular para a geração de uma hipótese sólida acerca do evento investigado.

Considerando fatores ambientais neste cenário, é possível aumentar a complexidade das relações do sistema e obter informações mais aprofundadas sobre o objeto de estudo. Assim, devem ser adicionadas às análises informações que tangem os aspectos edafoclimáticos do local, se o foco investigativo discorrer sobre plantas terrestres, e oceanográficos ao considerar a dinâmica metabólica de microalgas e macroalgas na natureza. Fatores climáticos têm o potencial de influenciar o metabolismo de plantas e microalgas de forma sistêmica mesmo em forma isolada, como respostas desencadeadas pelo aumento da temperatura, umidade e salinidade, podendo inclusive modular um conjunto significativo de respostas destes organismos a outros fatores, como a absorção de nutrientes, taxa de respiração celular e eficiência fotossintética.

A partir destes pressupostos, é possível discutir se a análise de um nível biológico em isolado, como a realização de sequenciamento de transcritos maduros (mRNA-seq), ou a análise do proteoma somente é suficiente para levantar hipóteses robustas sobre o comportamento do organismo vegetal frente a cenários tão complexos. O ambiente

natural, ao operar no regime de gradientes e estações, promove efeitos no metabolismo de forma sistêmica, onde a verificação da mudança de expressão de genes pode não ser capaz de explicar o fenótipo em sua completude. As alterações de regulação pós-transcricional, pós-traducional, silenciamento epigenético ou regulação metabólica podem ser responsáveis ou corresponsáveis na determinação de um fenótipo e permanecerem muitas vezes incógnitas se a observação se dá contemplando apenas um nível de informação biológica.

Esta perspectiva aponta que, de forma geral, a pesquisa ao nível fisiológico com possibilidade de interface ambiental apresenta atualmente limitações, mesmo considerando o holismo proposto pela teoria da biologia de sistemas. Assim, mais esforços são necessários para analisar e integrar todos os processos moleculares envolvidos na resposta ao ambiente, em condições idênticas ou muito próximas ao natural. O tipo de análise a ser feita depende da pergunta de pesquisa, que deve considerar em seu planejamento as limitações inerentes à técnica de análise, amostragem e possibilidade de modelagem e simulação. Assim, ainda é necessário esforços no desenvolvimento de tecnologias em que se possa identificar simultaneamente um número maior de camadas de informação biológica, de forma a criar técnicas sistêmicas de alto rendimento e plataformas amigáveis de mineração de dados de forma integrativa. Estas iniciativas podem vir a conferir mais estudos profundos sobre o funcionamento das plantas frente aos desafios enfrentados na atualidade.

Conclusões e perspectivas para futuras investigações de sistemas complexos

Ao mesmo tempo, pesquisadores da área de biologia de sistemas questionam se todas as tecnologias disponíveis poderiam gerar modelos realistas para o estudo sistêmico de um organismo. De forma geral, a informação ao nível da abundância de moléculas de RNA e metabólitos, sequências de DNA, e abundância de peptídeos e proteínas parece ser suficiente, mas sabe-se que processos biológicos de outras esferas contradizem a simplicidade destes modelos. A compreensão acerca das interações entre o ambiente e as plantas é complexa, e muito disso se dá pela plasticidade fisiológica que estes organismos possuem. Em condições controladas, a ágil alteração do metabolismo em função das condições ambientais ou experimentais torna desafiador compreender a natureza destes processos. Em muitos casos, por exemplo, os sistemas biológicos apresentam nas primeiras horas de exposição ao estresse um quadro de ruído biológico, onde muitos

metabólitos, proteínas e transcritos tem sua expressão e abundância relativa alteradas de forma complexa e significativa, fator que geralmente leva a alteração do patamar transcricional ao fim do momento de ruído, o que dificulta a identificação dos processos que foram essenciais para a alteração de regulação fisiológica em meio a tantas variações que o organismo apresenta (BLUM et al., 2018; CARDELLI et al., 2016).

Neste contexto, é evidente que o estudo da diferença de abundância de uma certa proteína de interesse isoladamente no ambiente celular não é capaz de explicar completamente sua função sistêmica. Assim, são necessários processos de ativação, inativação, marcação e alteração conformacional para a regulação da atividade enzimática, possibilitando que o objetivo biológico seja atingido tendo este componente como parte da rede de processos ocorrentes. A alteração pós-traducional de proteínas, tem sido investigada com maior intensidade na atualidade, porém experimentalmente se torna complexo identificar os alvos de regulação, ou seja, as proteínas susceptíveis a interação íntima com outras moléculas inorgânicas ou orgânicas de forma sistêmica. Isso se dá principalmente pela baixa abundância de inúmeros alvos regulatórios na célula, justamente porque existe a necessidade de garantir a organização e especificidade das reações que estes componentes terão com seus alvos, e a dificuldade instrumental de caracterizar estes compostos. Como exemplo, algumas proteínas são susceptíveis a modificações através de reações com o óxido nítrico, um produto de degradação de aminoácidos presente nas células vegetais que possui papel regulador importante.

Esta interação é difícil de ser identificada instrumentalmente e molecularmente porque tem como alvo uma molécula volátil e de baixa massa, o que demanda o emprego de equipamentos de análise de maior resolução. É recorrente a abordagem de avaliar sua presença e papel na célula através da abundância de seus produtos de óxido-redução, como o nitrato e o nitrito.

Outros componentes importantes dos sistemas de regulação são proteínas que atuam como fatores de transcrição (TF) e regulação (TR) cuja abundância, em geral, no interior das células é escassa. Mesmo que em baixa quantidade, a alteração na expressão e tradução destas proteínas é suficiente para alterar o patamar transcricional das células e induzir o aparecimento de um novo fenótipo. Esse processo tende a acontecer em um curto período, podendo alterar significativamente o arcabouço metabólico da célula em menos de um dia. Contudo, sua baixa abundância leva a sua baixa detecção por técnicas moleculares convencionais.

Ainda considerando a dificuldade em investigar fenômenos associados aos TF e TR, avaliar sua especificidade de interação com a cromatina, interação esta que exerce seu papel regulatório, é ainda incipiente devido a alta dificuldade técnica. Para isso, técnicas *in vitro*, como imunoprecipitação de cromatina seguida de sequenciamento (ChIP-seq) podem ser de extrema relevância, para entender a afinidade entre proteínas específicas e regiões regulatórias da cromatina, possibilitando validações *in vivo* com outros arcabouços metodológicos. Proteínas com sequência e estrutura conservada entre espécies tendem a interagir com os mesmos motivos (sequências de DNA), porém isso não é universal.

Assim, o avanço da biologia de sistemas carece ainda de mudanças tecnológicas vastas e melhoras significativas na forma de realizar a descoberta e modelagem integrativa de informações de diferentes camadas de informação biológica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade de São Paulo (PIPAE Grant Proc. 2021.1.10424.1.9), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processo nº 2016/06601-4; 2022/15431-6 Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo 421447/2023-0, 140581/2023-5).

REFERÊNCIAS

ALSEEKH, S. et al. Plant biochemical genetics in the multiomics era. **J. Exp Bot.** Oxford, v. 74, n. 15, p. 4293-4307, ago. 2023.

BERTALANFFY, V. The History and Status of General Systems Theory. **The Academy of Management Journal**, 1972.

BLUM, W. et al. Biological noise and positional effects influence cell stemness. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 14, p. 5247–5258, 2018.

CARDELLI, L. et al. Noise Reduction in Complex Biological Switches. **Scientific Reports**, v. 6, 2016.

CASEY, M. J.; STUMPF, P. S.; MACARTHUR, B. D. Theory of cell fate. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 12, n. 2, 2020.

CHEN, Y. et al. FvWRKY50 is an important gene that regulates both vegetative growth and reproductive growth in strawberry. **Horticulture Research**, v. 10, n. 7, 2023.

COHEN, A. A. et al. A complex systems approach to aging biology. **Nature Aging**, v. 2, n. 7, p. 580–591, 2022.

COURDAVAULT, V. et al. Metabolic engineering for plant natural products biosynthesis: New procedures, concrete achievements and remaining limits. **Natural Product Reports**, v. 38, n. 12, p. 2145–2153, 2021.

DACHEUX, E.; FIRZUK, H.; MCCARTHY, J. E. G. Rate control in yeast protein synthesis at the population and single-cell levels. **Biochemical Society Transactions**, v. 43, p. 1266–1270, 2015.

DRACK, M.; APFALTER, W.; POUVREAU, D. ON THE MAKING OF A SYSTEM THEORY OF LIFE: PAUL A WEISS AND LUDWIG VON BERTALANFFY'S CONCEPTUAL CONNECTION. **The Quarterly Review of Biology**, v. 82, n. 4, p. 349–373, 2007.

DU, W.; ELEMENTO, O. Cancer systems biology: Embracing complexity to develop better anticancer therapeutic strategies. **Oncogene**, v. 34, n. 25, p. 3215–3225, 2015.

FRIBOULET, A.; THOMAS, D. **Systems Biology - An interdisciplinary approach. Biosensors and Bioelectronics**, 15 jun. 2005.

GATHERER, D. So what do we really mean when we say that systems biology is holistic? **BMC Systems Biology**, v. 4, n. 22, 2010.

GAWTHROP, P. J.; PAN, M. Network thermodynamics of biological systems: A bond graph approach. **Mathematical Biosciences**, v. 352, 1 out. 2022.

GECHEV, T.; PETROV, V. **Plant Systems Biology in 2022 and Beyond. International Journal of Molecular Sciences**. MDPI, 1 abr. 2022.

GIFFORD, M. L. et al. **Cell-specific nitrogen responses mediate developmental plasticity**. Disponível em: <www.pnas.org/cgi/content/full/>.

GUTIÉRREZ, R. A. et al. Qualitative network models and genome-wide expression data define carbon/ nitrogen-responsive molecular machines in Arabidopsis. **Genome Biology**, v. 8, n. 1, 11 jan. 2007.

HEMPEL, S.; KOSESKA, A.; NIKOLOSKI, Z. Data-driven reconstruction of directed networks. **European Physical Journal B**, v. 86, n. 6, 2013.

HONG, W. J. et al. **Infrastructures of systems biology that facilitate functional genomic study in rice**. Rice, Springer New York LLC, 1 dez. 2019.

IDEKER, T.; GALITSKI, T.; HOOD, L. **A NEW APPROACH TO DECODING LIFE: Systems Biology**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.annualreviews.org>.

JIANG, L. et al. **Designing plant flavonoids: harnessing transcriptional regulation and enzyme variation to enhance yield and diversity**. **Frontiers in Plant Science**. Frontiers Media SA, 2023.

KIRSCHNER, M. W. **The meaning of systems biology.** *Cell*. Elsevier B.V., 20 maio 2005.

KITANO, H. Systems Biology: A Brief Overview. *Science*, v. 295, n. 5560, p. 1662–1664, 2002.

KROUK, G. et al. **A framework integrating plant growth with hormones and nutrients.** *Trends in Plant Science*, abr. 2011.

KUTZ, A. et al. A role for nitrilase 3 in the regulation of root morphology in sulphur-starving *Arabidopsis thaliana*. *Plant Journal*, v. 30, n. 1, p. 95–106, 2002.

LOEWE, L.; HILLSTON, J. **Computational models in systems biology.** *Genome biology*. 2008.

MA, H.; AIHARA, K.; CHEN, L. Detecting causality from nonlinear dynamics with short-term time series. *Scientific Reports*, v. 4, 2014.

MCCLUNG, C. R.; GUTIÉRREZ, R. A. **Network news: Prime time for systems biology of the plant circadian clock.** *Current Opinion in Genetics and Development*, dez. 2010.

METTLER, T. et al. Systems analysis of the response of photosynthesis, metabolism, and growth to an increase in irradiance in the photosynthetic model organism *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Cell*, v. 26, n. 6, p. 2310–2350, 2014.

NIKIFOROVA, V. et al. Transcriptome analysis of sulfur depletion in *Arabidopsis thaliana*: Interlacing of biosynthetic pathways provides response specificity. *Plant Journal*, v. 33, n. 4, p. 633–650, fev. 2003.

NIKIFOROVA, V. J. et al. **Towards dissecting nutrient metabolism in plants: A systems biology case study on sulphur metabolism.** *Journal of Experimental Botany*. 2004.

NOVIKOFF, A. B. The concept of Integrative levels and Biology. *Science*, v. 101, n. 2618, p. 209–215, 1945.

PAZHAMALA, L. T. et al. **Systems biology for crop improvement.** *Plant Genome*, John Wiley and Sons Inc, 1 jul. 2021.

RICKLES, D.; HAWE, P.; SHIELL, A. A simple guide to chaos and complexity. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 61, n. 11, p. 933–937, 2007.

SINZGER-D'ANGELO, M.; STARTCEVA, S.; KOEPPL, H. Bye bye, linearity, bye: quantification of the mean for linear CRNs in a random environment. *Journal of Mathematical Biology*, v. 87, n. 3, 2023.

URANO, K. et al. **“Omics” analyses of regulatory networks in plant abiotic stress responses.** *Current Opinion in Plant Biology*, abr. 2010.

VARSHNEY, R. K.; GRANER, A.; SORRELLS, M. E. **Genomics-assisted breeding for crop improvement.** *Trends in Plant Science*, dez. 2005.

VERHOEFF, R. P. et al. The Theoretical Nature of Systems Thinking. Perspectives on Systems Thinking in Biology Education. **Frontiers in Education**, v. 3, 2018.

VIDAL, E. A. et al. Nitrate-responsive miR393/AFB3 regulatory module controls root system architecture in *Arabidopsis thaliana*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 9, p. 4477–4482, 2 mar. 2010.

WANG, B. et al. Comparative transcriptomic analysis provides key genetic resources in clove basil (*Ocimum gratissimum*) under cadmium stress. **Frontiers in Genetics**, v. 14, 2023.

WOLKENHAUER, O. Systems biology: The reincarnation of systems theory applied in biology? **Briefings in Bioinformatics**, v. 2, n. 3, p. 258–270, 2001.

YORK, S. et al. Applications of Systems Thinking in STEM Education. **Journal of Chemical Education**, v. 96, n. 12, p. 2742–2751, 2019.

YORK, S.; ORGILL, M. K. ChEMIST Table: A Tool for Designing or Modifying Instruction for a Systems Thinking Approach in Chemistry Education. **Journal of Chemical Education**, v. 97, n. 8, p. 2114–2129, 2020.

ZANGORI, L.; KOONTZ, J. A. Supporting upper-level undergraduate students in building a systems perspective in a botany course. **Journal of Biological Education**, v. 51, n. 4, p. 399–411, 2017.

ZHU, F. et al. **Integrating multiomics data accelerates elucidation of plant primary and secondary metabolic pathways.** aBIOTECH, Springer, 2023.