

LA BIOLOGIA DEI SISTEMI

Indice

- 1 **Proteomica, trascrittomica...** **metabolomica,**
- 2 **Alcune tecniche**
- 3 **La biologia di sintesi**

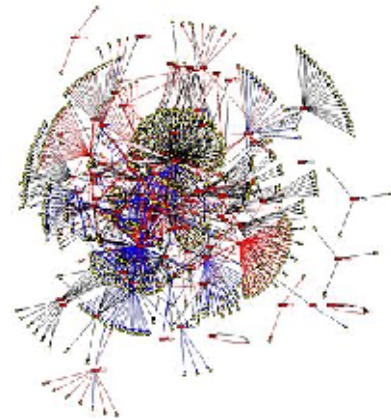
Introduzione

La biologia dei sistemi è una nuova disciplina, che utilizza tecnologie e metodi biotecnologici, bioinformatici e biochimici per comprendere e predire il funzionamento dei sistemi biologici a livello molecolare.

3

3

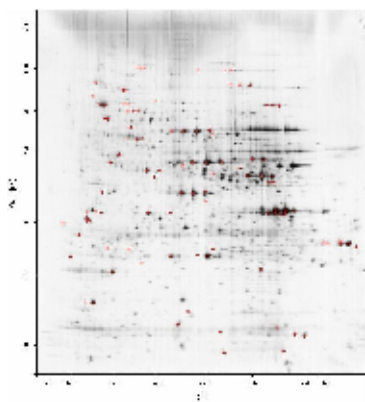
4



Il progetto Genoma Umano e lo sviluppo di nuove tecnologie che permettono di analizzare una gran mole di dati in ogni esperimento, come nel caso dei *microarray a DNA*, hanno permesso lo sviluppo di un nuovo approccio sperimentale: la **biologia dei sistemi**. Prima che ciò accadesse, lo studio della biologia molecolare comportava la dissezione dei sistemi biologici per individuare e isolare singole molecole. Quindi, si studiavano le proprietà di queste nel dettaglio, cercando di dedurre dalla loro funzione e dalle loro caratteristiche il ruolo all'interno delle cellule. Poi, si cercava di ampliare: si individuavano le proteine che interagivano con essa, per cercare di allargare sempre più il campo di osservazione dentro la cellula e arrivare a descrivere, pezzo dopo pezzo, le relazioni tra le varie parti. Questo approccio, definito riduzionista, ancora molto in uso e fondamentale nella ricerca, è affiancato da quello della biologia dei sistemi, che parte da una prospettiva completamente opposta. Analizzando il comportamento dei sistemi

nel loro insieme arriva a definire la funzione a livello dei singoli componenti (approccio di **integrazione**). Il vantaggio principale risiede proprio nel tipo di approccio: infatti, i sistemi biologici sono complessi e il loro funzionamento dipende dalle interazioni multiple che i componenti hanno in un determinato momento. Pertanto, fornisce un quadro più completo di quello riduzionista, tale da permettere un maggior grado di predizione del comportamento dei sistemi biologici in determinate condizioni. In realtà, non esiste una reale distinzione di pensiero tra i due approcci: i ricercatori si muovono dall'una all'altra a seconda delle esigenze. Per esempio, avendo individuato come funziona una molecola in un determinato processo, per esempio la produzione dell'ormone tiroideo, possono approfondire lo studio passando all'approccio di integrazione: cioè, analizzando nel complesso cosa succede al sistema, composto da tutte le molecole che interagiscono per la produzione dell'ormone (dai geni, alle proteine e all'ormone stesso), in presenza e in assenza della proteina. La differenza rispetto al passato, in cui questo approccio era già utilizzato ma meno rilevante (anche perché era più teorico che sperimentale), è la facilità di poter ottenere e analizzare grandi quantità di dati.

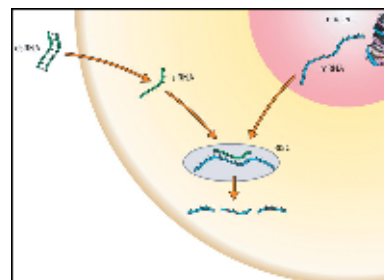
1 Proteomica, metabolomica, trascrittomica...



Proteomica, metabolomica e trascrittomica non sono parole magiche che potrebbe pronunciare Harry Potter, ma sottodiscipline della biologia dei sistemi. E la lista in realtà non finisce qui: glicomica, interattomica, biomica, cellomica... Cosa indicano questi termini? Dato che la biologia dei sistemi permette di studiare il comportamento di interi comparti funzionali di una cellula (cioè tutte le molecole che concorrono ad una determinata funzione), il suffisso -omica si utilizza insieme al nome della “categoria di riferimento” per indicare le varie branche. Per esempio, la **metabolomica** studia il metaboloma, cioè identifica e misura tutte le piccole molecole che in una cellula o in un tessuto sono metaboliti (cioè derivate dalla demolizione di altre molecole). La **glicomica** studia il glicoma, ovvero l'insieme di tutti i carboidrati all'interno della cellula. Il **trascrittomica**, invece, studia l'attività dei geni mediante la misura del trascrittoma, l'insieme dei trascritti (gli *mRNA*) solitamente misurati con analisi di *microarray*. Una delle branche più ampiamente rappresentate è la **proteomica**, relativa all'identificazione e quantificazione di tutte le proteine (proteoma) presente in un tessuto o in una cellula. La descrizione delle proteine comprende anche eventuali stati di modificazione che le rendono attive (generalmente si tratta di modificazioni chimiche come l'aggiunta di gruppi fosfato). Per studiare il proteoma sono state sviluppate tecniche sperimentali apposite, tra cui la *gel elettroforesi bidimensionale*, e si usa molto la *spettrometria di massa*, spesso associata al-

l'*HPLC*. In pratica, si prende una cellula o un tessuto e usando le tecniche indicate si ottengono con una sola analisi informazioni su tutte le proteine che compongono il campione. Per esempio, con la gel elettroforesi bidimensionale si ottengono delle fotografie come quella illustrata in alto a sinistra in questa pagina: ogni puntino rappresenta una proteina. Confrontando fotografie ottenute da campioni diversi si possono individuare quali proteine differiscono per presenza e quantità in diverse condizioni sperimentali. Oltre ad identificare il tipo di molecole e analizzarne la quantità per ogni sistema, la biologia dei sistemi studia anche le relazioni. In questo ambito, una delle branche più interessanti è rappresentata dall'**interattomica**. Con questo termine si indica lo studio delle interazioni tra tutte le proteine all'interno delle cellule, che comprende l'identificazione di tutte le associazioni in complessi e la loro dinamica, le attività enzimatiche di modificazione (molto frequenti, anche perché spesso hanno funzione di attivare o inattivare le proteine), le attività chaperon (particolare modalità di funzionamento di alcune proteine che controllano la forma di altre).

2 Alcune tecniche



A seconda del tipo di sistema utilizzato si applicano tecniche diverse: abbiamo già visto che per l'analisi dei trascrittomi si usano i microarray, mentre per i proteomi si usa la gel elettroforesi bidimensionale e la spettrometria di massa. I dati ottenuti con questi esperimenti, solitamente molti, sono generalmente analizzati e integrati con altri presenti nelle banche dati grazie agli strumenti della bioinformatica (*leggi il dossier*). Ora vediamo nel dettaglio alcune comuni situazioni sperimentali. Nella progettazione di uno

studio di biologia dei sistemi sono spesso studiati gli effetti indotti da elementi perturbanti, come per esempio l'inattivazione genica o l'introduzione di geni iperattivi come nel caso degli animali ko (a cui è stato tolto un gene) e di quelli transgenici (a cui il gene è stato aggiunto), che rappresentano le due tecniche classiche di questo approccio: dopo la modificazione genetica si studiano gli animali per comprendere quali effetti sono stati indotti nel funzionamento generale dell'organismo. Una delle tecniche più recenti a questo proposito è l'utilizzo dell'*interferenza a RNA*. È noto che le molecole di RNA, se opportunamente progettate, possono inibire l'attività di specifiche porzioni del genoma. Si utilizzano a tal scopo molecole chiamate *RNA antisense*, che inserite dentro le cellule con procedure di microiniezione, possono interrompere in modo specifico alcune attività delle cellule. A questo punto, applicando le tecniche di analisi complessive, come la gel elettroforesi bidimensionale, è possibile individuare come il sistema proteico è stato influenzato da questa inibizione. Per estendere ulteriormente il campo, si possono usare dei robot che iniettano in contemporanea in molte cellule RNA antisense lievemente diversi, per poter avere un quadro completo e contemporaneo dei vari effetti che si possono provocare con un batteria di inibitori specifici. Un esempio pratico di applicazione è il test farmacologico: sapendo che un determinato complesso di interazioni determina una risposta immunitaria anomala, come per esempio l'allergia, possiamo studiare a tavolino un centinaio di RNA antisense da usare come inibitori che agiscono a diversi livelli di questo complesso. Quindi effettuare l'esperimento in batteria con l'ausilio dei robot e analizzare con la bioinformatica tutti i dati ottenuti, per individuare in quali casi si ottiene il quadro migliore di inibizione: maggior effetto sul complesso anomalo con minor effetto su altri complessi della cellula.

3 La biologia di sintesi

Se conosciamo in modo approfondito la biologia di tutti i sistemi possiamo, in un secondo momento, cercare di capire anche le interazioni

reciproche. Questo è lo scopo della **biologia di sintesi**: l'integrazione (la "sintesi") delle informazioni che derivano dalle diverse aree di studio della biologia dei sistemi per arrivare ad una conoscenza più olistica degli organismi viventi. Dal momento che comprendere a fondo un sistema può anche voler dire poterlo replicare, la biologia di sintesi è diventata anche sinonimo di ingegneria dei sistemi, cioè l'insieme di tecniche e conoscenze che permettono di progettare e costruire nuove funzioni e nuovi sistemi biologici. La punta estrema di questa ricerca è la creazione in laboratorio di forme di vita. Uno degli strumenti più utilizzati è la modellizzazione informatica: la creazione di software che permettono di integrare tutte le informazioni note in un sistema, fornire una rappresentazione grafica e predire sulla base di calcoli statistici e di quanto noto l'evoluzione in seguito all'inserimento di un elemento perturbante. Tra le applicazioni più avveniristiche della biologia di sintesi figura la produzione di microchip per i computer: diversi studi dimostrano le potenzialità delle molecole di DNA di memorizzare informazioni ed elaborarle con un'efficienza molto elevata. Questa constatazione ha portato al test sperimentale per verificarne il possibile utilizzo per la costruzione di processori biologici. In questo caso, lo studio approfondito di un sistema biologico ha aperto la strada alla possibilità utilizzare le sue caratteristiche in modo innovativo e in un contesto diverso mediante la sintesi in laboratorio.