

Systems Biology tra

L'espressione *Systems Biology*, o "Biologia dei Sistemi", indica un'area emergente nel mondo scientifico che intende occuparsi di sistemi biologici con mezzi e strumenti nuovi. Si tratta di una disciplina ancora in stato embrionale, e in crescita esponenziale negli ultimi otto-dieci anni. Forse anche per questa ragione, "biologia dei sistemi" è diventata anche buzzword, vale a dire una parola che ha grande impatto e significato diluito, come "globalizzazione", new economy, "blog" o "multimedia"

Per questo è difficile oggi darle una buona definizione. Secondo la filosofa della scienza Evelyn Fox-Keller, l'unico denominatore comune sotto al grande cappello bio-sistemico è negli intenti. Ci si vuole occupare di sistemi biologici fatti di tanti componenti che interagiscono tra loro in modo complesso. "Complessità": altra buzzword, di più antica data.

D'altra parte, sul fatto che sia un boom non c'è discussione. I primi istituti dedicati alla biologia dei sistemi sono nati nel 2000 a Seattle e Tokio, ma sono rimasti isolati per ben poco tempo. Oggi gli istituti e i consorzi di biologia dei sistemi spuntano come funghi, in modo particolare nelle università e nei centri di ricerca "di punta". Per esempio, nell'area di Boston, dominata dal ponte Harvard-MIT, ce ne sono ben tre. *Nature e Science*, le due riviste più prestigiose della comunità scientifica, hanno dedicato due interi numeri al fenomeno. Sono anche nate due riviste

scientifiche di alto impatto esclusivamente dedicate a questa disciplina.

L'interesse del mondo biomedico rispetto allo sviluppo di nuove tecnologie legate alla *Systems Biology* è altissimo. Perfino nella scienza italiana in piena crisi emerge qualche segno di questo fenomeno globale. Forse l'esempio più riuscito è la scuola di dottorato in sistemi biologici complessi all'università di Torino, che avvicina teorici e sperimentali, cercando di definire percorsi incrociati. A Trento esiste un centro di *Computational Systems Biology*, finanziato dalla Microsoft e più legato agli aspetti bioinformatici. All'università di Milano Bicocca il gruppo preminentemente sperimentale di Lilia Alberghina si occupa della biologia dei sistemi del ciclo cellulare.

Se dare una definizione è tutt'altro che banale, tuttavia possiamo provare a capire il fenomeno *Systems Biology* usando le varie connotazioni che ha assunto concretamente in questi anni.

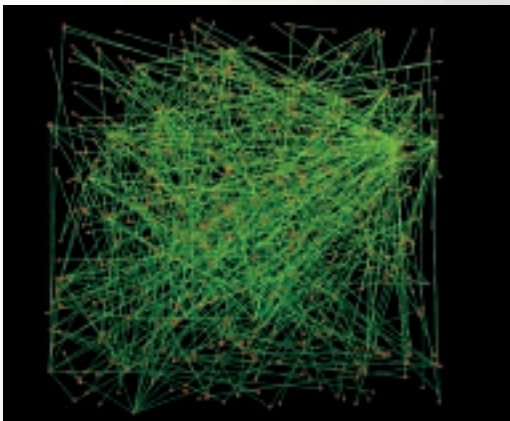
QUANTITATIVA

A differenza di vent'anni fa, oggi è possibile usare tecniche sperimentali che permettono un accesso quantitativo ai sistemi biologici. Queste tecniche portano con sé la necessità di un'analisi dei dati sofisticata, che richiede conoscenze matematiche non banali. Allo stesso modo, l'interpretazione dei fenomeni biologici si apre all'uso di concetti e definizioni propri delle scienze esatte. Per esempio, concetti ingegneristici come architettura, robustezza, modularità, design ottimale, sono diventati moneta corrente nel gergo dei bio-sistemisti.

LARGA SCALA

Tradizionalmente la biologia molecolare associa a ogni gene una funzione. Dalla mappatura del genoma di centinaia di organismi, in particolare dell'uomo, ci si aspettava una visione globale della cellula e dell'organismo, che avrebbe dovuto portare a un avanzamento enorme nelle nostre conoscenze. Invece questo paradigma ha registrato un notevole scacco, per esempio nella ricerca contro il cancro, dove insistere sui geni singoli porta solo alla scoperta di nuovi geni coinvolti nella malattia.

Questo perché i geni "interagiscono", cioè sono in grado di influenzare l'espressione e la funzione di altri geni, che a loro volta ne influenzano altri, e così via. Come in Internet, o in un circuito elettrico, i geni sono "nodi" o "elementi" che comunicano e si influenzano l'un l'altro dando luogo a comportamenti collettivi. Il fallimento del paradigma "un gene - una funzione" indica che le interazioni sono importanti quanto i geni stessi. In Biologia dei sistemi è fondamentale questo concetto di *network* o rete di interazione genetica. Oggi è anche possibile mappare sperimentalmente queste interazioni per organismi interi, grazie alla collezione di dati sperimentali in *database* bioinformatici, ma anche grazie a nuove tecniche



Il grafo rappresenta la rete di interazione trascrizionale del batterio *Escherichia coli* (dal database RegulonDB). I cerchi rossi rappresentano le autoregolazioni

buzzword e realtà

di MARCO COSENTINO LAGOMARSINO e BRUNO BASSETTI

Under the microscope, foto di Bjarki Halldórsson www.bjarkih.com

Marco Cosentino Lagomarsino*

Dopo aver lavorato all'Institut Curie di Parigi e all'Istituto di ricerca AMOLF di Amsterdam, ora è ricercatore precario nel gruppo di Fisica Teorica del Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Milano.



Bruno Bassetti*

Ricercatore nel gruppo di Fisica Teorica del Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Milano, insegna Meccanica Statistica e Termodinamica.

dette *high throughput*, per suggerire come esse siano in grado di processare contemporaneamente un gran numero di esperimenti.

MODELLISTICA

Avendo accesso a tanti dati quantitativi, si pone naturalmente la questione di riprodurre la fenomenologia biologica con modelli quantitativi che usino concetti di base e descrizioni matematiche e computazionali. Le osservazioni da riprodurre variano enormemente. Quello che rimane costante è il fatto che nella Biologia dei sistemi c'è spazio per i modelli, e per chi fa modelli. Se la modellizzazione è esistita in biologia per cinquant'anni come fenomeno di nicchia, la biologia dei sistemi si propone di erigerla a metodologia standard per la biologia molecolare, come lo è oggi, per esempio, per la fisica. E in dipartimenti di scienze quantitative nascono gruppi che si dedicano interamente alla modellizzazione di sistemi biologici. La combinazione dell'uso di modelli, del concetto di network e di strumenti di analisi quantitativa può avere porta-

ta esplosiva nella spiegazione di fenomeni biologici. Un esempio: il batterio *Escherichia coli* sotto stress produce proteine che si organizzano in filamenti, i flagelli, usati per nuotare alla ricerca di condizioni migliori. La produzione dei flagelli non è dovuta all'attività di un gene, ma a un circuito genetico onnipresente nelle reti di regolazione, scoperto dal fisico israeliano Uri Alon. Quando un segnale di stress si manifesta, per esempio in assenza di cibo, questo circuito inizia a costruire i flagelli. Se il segnale si interrompe, il circuito possiede una persistenza interna che evita l'arresto erroneo della produzione. In altre parole, analisi, modelli e esperimento mostrano che il circuito è "ingegnerizzato" dalla selezione naturale per essere protetto da brevi perdite o fluttuazioni nel segnale di input.

INTERDISCIPLINARE

Ma chi sono gli esponenti della *Systems Biology*, e che cosa hanno studiato? Chiaramente, il corso di studi esisteva quando si sono formati. Si tratta quindi di un insieme molto eterogeneo di ricercatori e ricercatrici che vengono dalle varie branche della biologia e dalle scienze quantitative, e danno alla loro ricerca l'accento che viene loro più

naturale in base al mondo in cui vivevano prima di incontrarsi.

Il "clash culturale", lo scontro e le tensioni sono quindi inevitabili, per esempio negli istituti che hanno assunto rapidamente un mix di scienziati di tutte le discipline. Del resto, la biologia fino a oggi è stata il regno della specificità e della diversità di fenomenologia, mentre le scienze quantitative come fisica e matematica sono ossessionate dalla generalità e dall'universalità.

I cinici affermano che esiste una biologia dei sistemi per ogni *background* di chi vuole fare biologia dei sistemi. D'altra parte questa commistione di culture ha in alcuni casi già dato i suoi frutti, ed è una condizione inevitabile per ogni disciplina alla sua nascita. Lavorare insieme con diversi *background* richiede mestiere ed esperienza, ma porta anche a un'espansione radicale dei propri orizzonti scientifici. La scommessa è che la naturale tensione dialettica tra i diversi punti di vista possa portare a nuovi modi di pensare e capire la biologia.

Raccontare la *Systems Biology* non è dunque impresa facile. In questo numero di *XlaTangente* Peter Wellstead incomincia facendo un tentativo positivo di sintesi storica intrecciata alla scienza irlandese, alla visita del fisico Shroedinger in quel paese e al suo libro *What Is Life?*.

* I due autori coordinano un gruppo di ricerca che si occupa della modellizzazione fisica in Biologia, con metodi di meccanica statistica e materia condensata soffice [o molle].

Da leggere

- <http://www.molecularlab.it/news/view.asp?n=4871> (in italiano)
- Marc W. Kirschner, *The Meaning of Systems Biology Cell*, Volume 121, Issue 4, pp. 503 - 504 <http://sansan.phy.ncu.edu.tw/hclee/SBcourse=KirchnerSBmeaningCell2006.pdf>
- U. Alon (2006) *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*, CRC Press

Da ascoltare

- Nature Podcast *Systems Biology* <http://www.nature.com/focus/systemsbiologyuserguide/podcast/index.html>
- *Systems Biology: The Future of Biomedical Science?* (Science Talk, il podcast settimanale di *Scientific American*) <http://www.sciam.com/podcast/episode.cfm?id=B5DC7F38-E7F2-99DF-399CF283DC79993B>