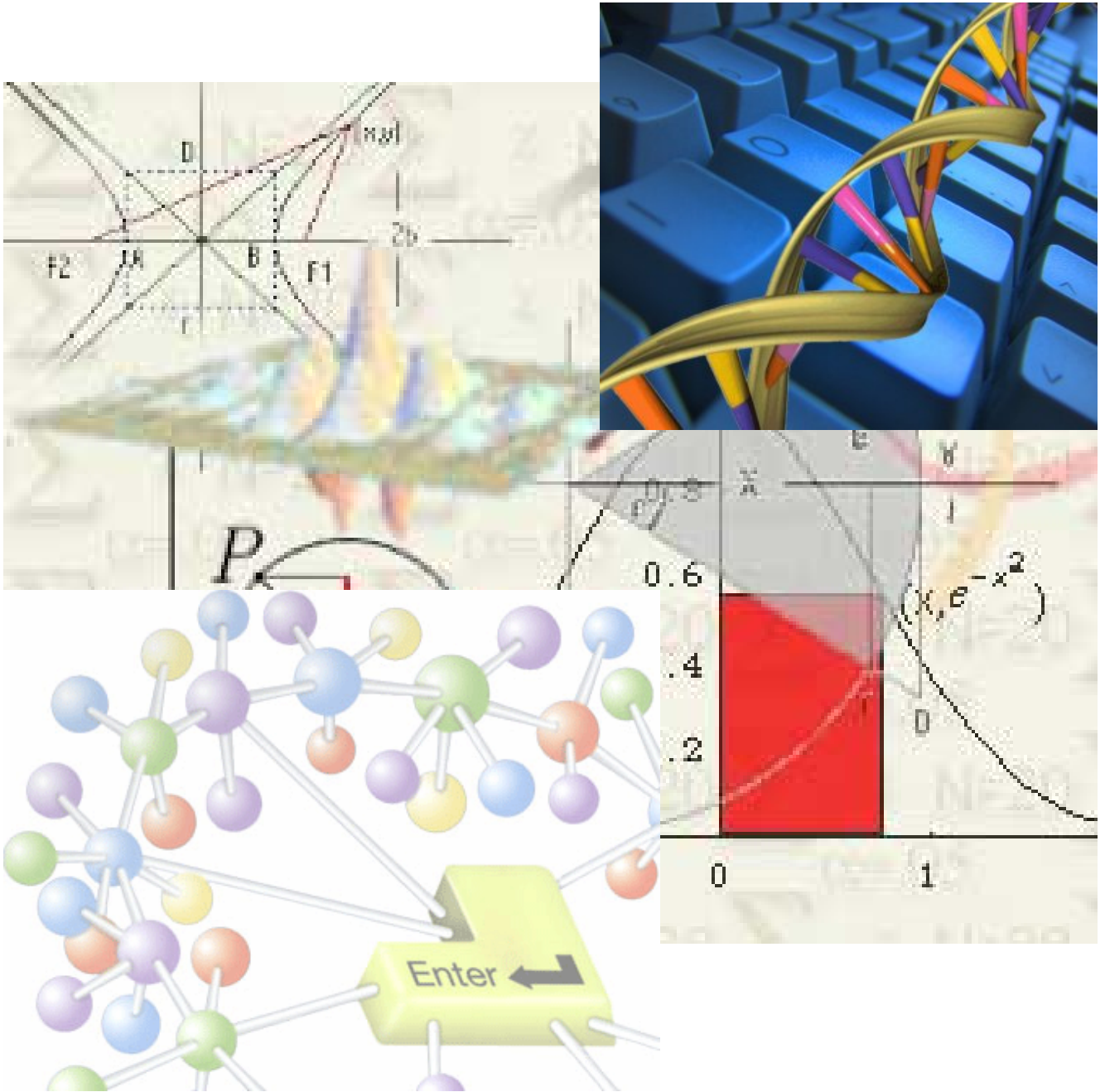


Corno Andrea
Classe V BIt
Istituto d'Istruzione Superiore "E. Alessandrini" - Abbiategrasso (MI)
Anno Scolastico 2006/2007



LA MATEMATICA DELLE CELLULE

Sommario

Prefazione

1. Perché i Modelli Matematici per la Biologia?

2. La Cellula della Biologia Classica

2.1 Duplicazione del DNA

2.2 Sintesi proteica

3. Un nuovo dogma per la Biologia Cellulare Computazionale

4. Network cellulare nel dettaglio

5. Da fenomeno biologico a modello matematico

6. Operone Lac in termini computazionali

Focus: Controllo dell'espressione genica

6.1 Analisi del fenomeno biologico

6.2 Creazione del modello matematico

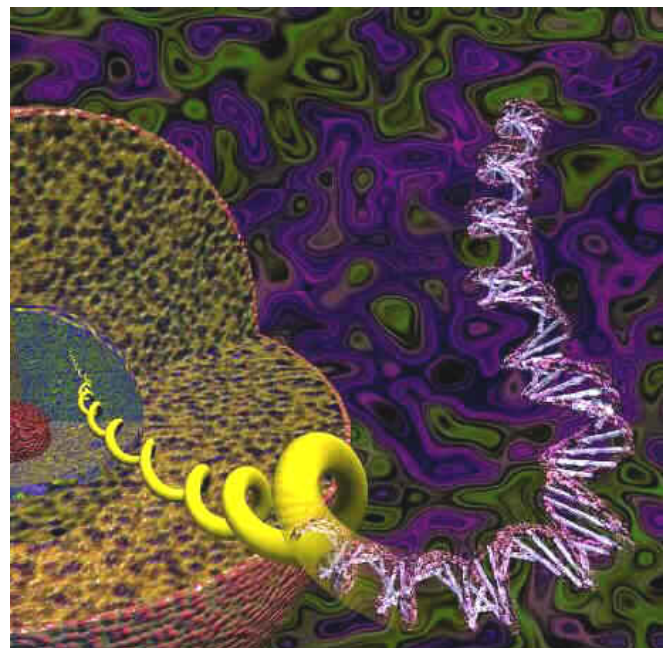
6.3 Simulazione del funzionamento del modello

6.4 Esiti della simulazione

7. Possiamo fidarci del nuovo dogma?

Conclusioni

Fonti e bibliografia



Prefazione

L'idea di questa tesina è basata sulla mia partecipazione ad uno stage estivo presso l'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano. Presso questo istituto, sono stato inserito nel gruppo di ricerca di 'Computational Cell Biology', un team di ricercatori che avevano il compito di studiare approfonditamente le diverse interazioni tra macromolecole in determinati processi (quali la divisione cellulare, ...).

Durante il periodo di stage, ho appreso che la matematica e l'informatica sono ormai diventati due potenti mezzi, anche per analizzare fenomeni biologici: grazie a software specifici, è possibile convertire un fenomeno biologico in un modello matematico, che verrà poi analizzato per capire meglio ciò che avviene a livello biologico.

I ricercatori che lavorano in questo gruppo di ricerca utilizzano le equazioni differenziali per descrivere i modelli matematici realizzati; io, non avendo affrontato a scuola l'argomento delle equazioni differenziali, ho avuto lo stesso la possibilità di convertire qualche fenomeno biologico in modello matematico tramite qualche elemento di logica (come si vedrà più avanti) ed un software java: GINsim.

Nella mia tesina, quindi, parlerò di come la matematica è utile alla biologia sperimentale odierna, supportando la mia idea con esempi, nozioni, difficoltà e vantaggi.

La matematica è una scienza meravigliosa, ma non ha ancora trovato il modo di dividere un triciclo fra tre ragazzini.

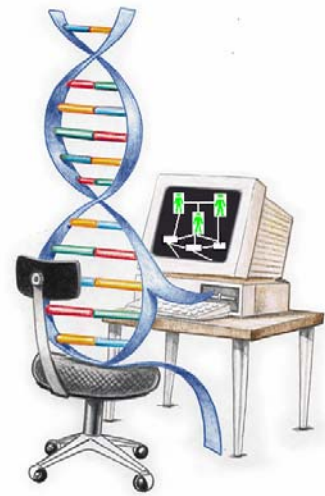
(Thomas Woodrow Wilson)

1. Perché i Modelli Matematici per la Biologia?

Negli ultimi anni, si è ricorso all'uso di Modelli Matematici per studiare fenomeni biologici, al fine di:

- ⊕ *Fornire strumenti* di analisi di dati
- ⊕ *Elaborare leggi* (che possono essere predittive)
- ⊕ *Modellare la realtà*, in modo da riprodurre un modello dinamico che rappresenti il fenomeno biologico preso in esame
- ⊕ *Costruire e formalizzare teorie*, che possono essere discusse, accettate o confutate dalla comunità scientifica

Per giungere alla realizzazione di Modelli Matematici per la Biologia, però, è stata necessaria una rivoluzione del concetto di funzionamento di una cellula.



2. La Cellula della Biologia Classica

In quali processi fondamentali è riassumibile il funzionamento di una cellula?

Con le conoscenze acquisite nel XX secolo, sappiamo che una cellula, in generale, ha la capacità di duplicarsi (tramite la mitosi) e di produrre specifiche proteine, a seconda del tipo di cellula; queste due funzioni strettamente importanti sono legate da un altro fattore, che incide notevolmente sul funzionamento di una cellula: il DNA.

Infatti, è proprio il DNA che viene duplicato durante i processi di mitosi e meiosi; inoltre, la sintesi proteica è resa possibile grazie a filamenti di mRNA (derivati dal DNA tramite la trascrizione), le cui triplette di nucleotidi vengono riconosciuti da altrettante triplette di tRNA: con questo appaiamento di nucleotidi, viene sintetizzato un amminoacido.

Si può dire, quindi, che il dogma principale della Cellula è il seguente:

DNA → mRNA → Proteine

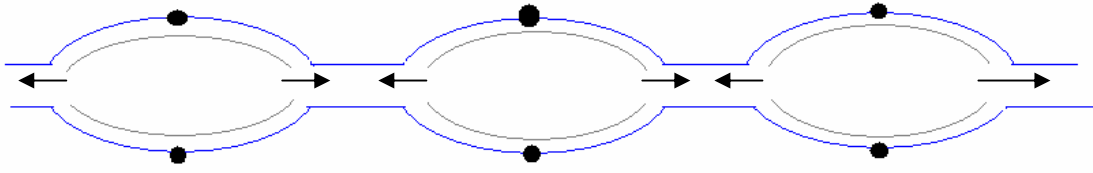
I processi che rendono possibile, quindi, la funzione principale di una cellula sono:

- ⊕ **Duplicazione** di molecole di DNA
- ⊕ **Sintesi proteica:**
 - **Trascrizione** di mRNA, a partire da DNA
 - **Traduzione** di mRNA in amminoacidi

2.1 Duplicazione del DNA

Il processo di duplicazione del DNA avviene nel nucleo della cellula.

1. La duplicazione inizia quando una proteina 'iniziatore' riconosce chimicamente una particolare sequenza di nucleotidi, il punto di origine.
2. Enzimi conosciuti come **elicasi** rompono i legami che uniscono i due filamenti.
3. La duplicazione procede allontanandosi dal punto di origine nelle due direzioni opposte; speciali proteine tengono separati i due filamenti.
4. Un altro enzima, la **primasi**, posiziona il **primer**, un segmento nucleotidico che serve come punto di partenza per la nuova doppia elica.
5. Gli enzimi **DNA-polimerasi** creano il DNA complementare; questi enzimi percorrono il filamento aperto aggiungendo i nucleotidi complementari per costruire una nuova molecola di DNA a doppia elica.



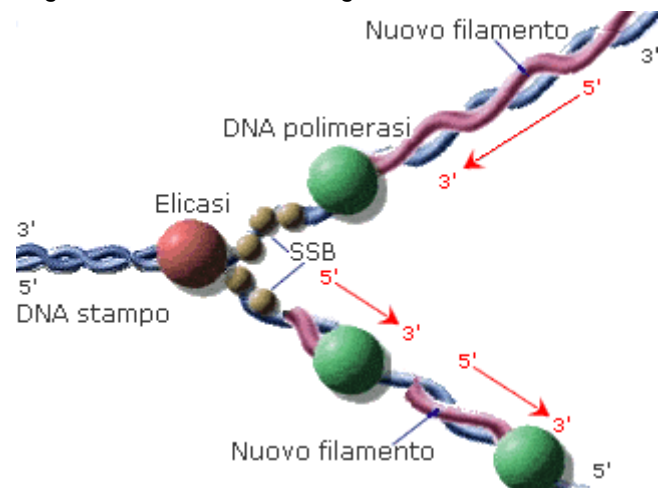
Durante la duplicazione, dove il doppio filamento del DNA è aperto, c'è un'ansa chiamata **bolla di duplicazione**.

Ogni estremità di quest'ansa è detta *forcella di duplicazione* e qui alcuni enzimi (**topoisomerasi**) svolgono la doppia elica, cercando di non attorcerla su sé stessa ed esponendo i singoli filamenti del DNA parentale.

Le DNA-polimerasi possono costruire una nuova catena complementare solo aggiungendo nucleotidi nella direzione 5'-3'; di conseguenza, solo un filamento può essere replicato nel giusto verso. Questo filamento è chiamato **leading-strand**, o **filamento guida**; l'altro filamento si replica nel verso opposto ed è chiamato **lagging-strand**, o **filamento in ritardo**.

Per duplicare il filamento in ritardo sono richiesti diversi primer perché le DNA polimerasi che lo costruiscono nella direzione 5'-3' devono continuamente interrompersi contro la forcella di duplicazione: così si generano corti segmenti di DNA a doppia elica, chiamati **frammenti di Okazaki**. Alla fine, l'enzima chiamato **ligasi** lega i frammenti di Okazaki e i filamenti di DNA prodotti in due nuove catene a doppia elica di DNA.

La duplicazione dei cromosomi di una cellula avviene in molti punti simultaneamente, producendo molte bolle di duplicazione che crescono una verso l'altra e si fondono duplicando l'intero corredo genetico della cellula.



2.2 Sintesi proteica

La sintesi proteica è articolata in 2 passaggi:

1. Con la **trascrizione** avviene la produzione di un filamento di mRNA, a partire da un filamento stampo di DNA.
2. Con la **traduzione** avviene la conversione del linguaggio da acidi nucleici nel linguaggio polipeptidico costituito da amminoacidi, un passaggio d'informazioni che si basa su un **codice a triplette**: le istruzioni genetiche per la sequenza di amminoacidi di una catena polipeptidica sono scritte nel DNA e nell'RNA sotto forma di una serie di tre nucleotidi, che nel loro insieme formano un **codone**.

Riassumendo, i codoni a 3 basi azotate del DNA sono trascritti in codoni a 3 basi complementari dell'RNA e poi i codoni dell'RNA sono tradotti negli amminoacidi che formano un polipeptide.

Il codice genetico

- ⇒ La tripletta AUG codifica per l'amminoacido **metionina** e fornisce il segnale d'inizio di una catena polipeptidica, mentre UAA UAG e UGA sono i codoni d'arresto che comandano ai ribosomi di far terminare il polipeptide.

⇒ I nucleotidi che costituiscono i codoni hanno una disposizione lineare lungo il DNA e l'RNA e non vi sono intervalli o interruzioni tra un codone e l'altro.

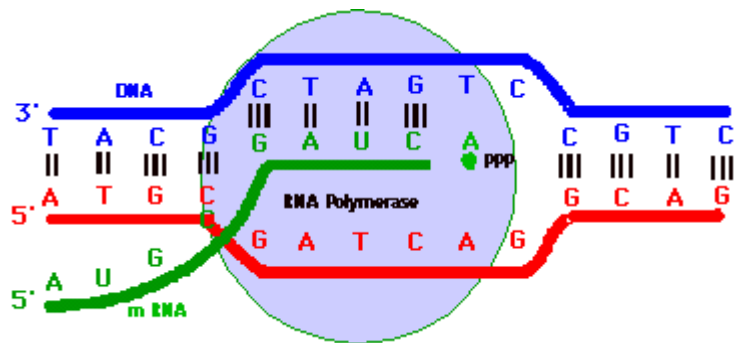
La trascrizione del DNA

La trascrizione avviene nel nucleo della cellula.

1. I 2 filamenti di DNA si separano nel punto in cui il processo ha inizio, ma solo uno dei 2 filamenti funziona da stampo per la molecola che dovrà formarsi.
2. I nucleotidi che costituiscono la nuova molecola di RNA, si posizionano una alla volta lungo il filamento stampo del DNA formando legami a idrogeno con le sue basi azotate.
3. I nucleotidi dell'RNA seguono la stessa regola dell'appaiamento delle basi che vale per la duplicazione tranne per il fatto che A si appaia con U invece che con T.
4. I nucleotidi dell'RNA si legano tra loro grazie all'enzima **RNA-polimerasi**, istruito in merito al punto in cui il processo di trascrizione deve iniziare e terminare.
5. Il segnale d'inizio è una sequenza nucleotidica detta **promotore** (un speciale sito di legame per l'RNA-polimerasi), posta nel DNA vicino all'estremità iniziale del gene.

La trascrizione avviene in tre fasi:

1. **INIZIO**→avviene quando l'RNA-polimerasi si attacca al DNA promotore. Per ogni gene la regione del promotore mette in evidenza quale dei 2 filamenti di DNA deve essere trascritto
2. L'RNA si allunga e intanto si stacca dal suo DNA stampo consentendo ai 2 filamenti separati di DNA di appaiarsi di nuovo nella regione in cui è già avvenuta la trascrizione.
3. **TERMINAZIONE**→ L'enzima RNA-polimerasi raggiunge una speciale sequenza di basi azotate del 'DNA-stampo' detta **sequenza di terminazione**: a questo punto la RNA-polimerasi si stacca dalla molecola di RNA e dal gene.



RNA immaturo: lo splicing

Il filamento di RNA che si è ottenuto dalla trascrizione non è ancora pronto per essere coinvolto nella traduzione.

Ogni filamento stampo di DNA è composto da due tipi di regioni:

- ⇒ **Esoni** (regioni codificanti, che vengono espresse)
- ⇒ **Introni** (regioni non codificanti)

Supponiamo di avere, quindi, un filamento di DNA con introni ed esoni. Quando questo filamento viene trascritto, nel filamento di mRNA corrispondente vengono rimossi gli introni, mentre gli esoni si saldano tra loro: questo processo è detto **splicing**.

Il nuovo filamento di RNA, prima di uscire dal nucleo per la traduzione, viene fornito di un cappuccio e di una coda.

La traduzione dell'mRNA

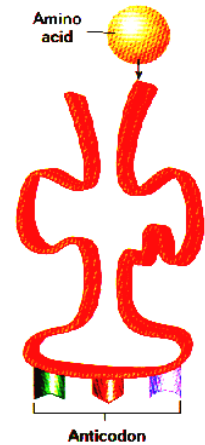
Avviene nel citoplasma ed utilizza:

- ⇒ mRNA e tRNA
- ⇒ I ribosomi, organuli in cui avviene la sintesi dei polipeptidi
- ⇒ Enzimi e fattori proteici
- ⇒ ATP

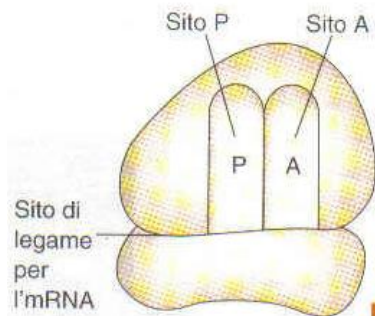
Gli aminoacidi non sono in grado di riconoscere da soli i codoni in sequenza dell'mRNA: questa funzione è svolta dal tRNA, il quale deve agganciarsi al codone corretto e riconoscere l'amminoacido corrispondente.

Il ruolo del tRNA nella traduzione

Una molecola di tRNA è composta da un lungo filamento di RNA di circa 80 nucleotidi. Avvolgendosi e ripiegandosi su se stesso forma numerose regioni a doppio filamento in cui i segmenti di RNA si appaiano. Un'ansa a filamento unico posta all'estremità della molecola contiene una speciale tripletta detta **anticodone**, complementare al codone corrispondente dell'mRNA; durante la traduzione codone e anticodone si appaiano, e all'altra estremità del tRNA vi è un sito dove si attacca l'amminoacido prodotto.



I ribosomi nella traduzione



I ribosomi sono gli organuli citoplasmatici in cui avviene la traduzione.

Ciascuno di essi è costituito da due

subunità, ciascuna formata da proteine e da rRNA:

⇒ *Subunità più piccola*: sito di legame per l'mRNA

⇒ *Subunità più grande*: i siti per il tRNA:

- sito P (partenza) dove è ancorato il tRNA con la catena polipeptidica in crescita
- sito A (arrivo) dove si ancora il tRNA che porta un amminoacido da aggiungere alla catena.

L'anticodone del tRNA si lega al codone corrispondente dell'mRNA; le subunità tengono unite tra loro le 2 molecole. Si può così attaccare il nuovo amminoacido alla catena polipeptidica.

Fasi della traduzione

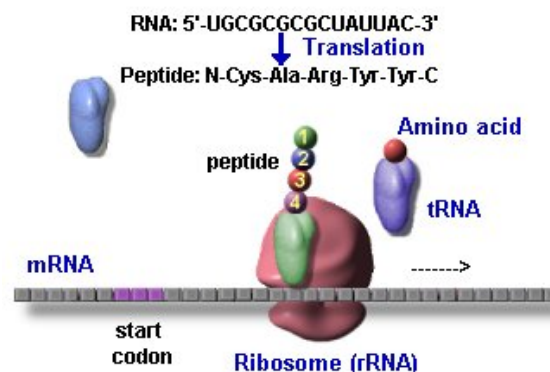
Inizio

1. una molecola di mRNA si lega alla subunità ribosomiale più piccola. Uno speciale tRNA di partenza si lega al codone specifico, detto **codone d'inizio**, con cui ha inizio la traduzione.
2. una subunità ribosomiale più grande si lega a quella piccola dando vita a un ribosoma funzionale. Il tRNA di partenza si colloca sul sito P del ribosoma.

Allungamento

In questa fase si aggiungono amminoacidi a quello di partenza:

1. riconoscimento del codone: l'anticodone di una molecola di tRNA che porta un nuovo amminoacido, si appaia col codone dell'mRNA nel sito A.
2. formazione del legame peptidico: l'amminoacido si stacca dal tRNA nel sito P e si lega attraverso un legame peptidico a quello del tRNA del sito A. la catena si è allungata.
3. traslocazione: il tRNA del sito P lascia il ribosoma e il tRNA del sito A si sposta nel sito P; un altro tRNA si potrà quindi attaccare al sito A.



Arresto

Un codone di arresto arriva nel sito A del ribosoma. Questi codoni (UAA, UAG e UGA) non codificano per nessun amminoacido ma comunicano la fine della traduzione. Il polipeptide completo si stacca dal ribosoma che si divide nelle due subunità. Il polipeptide si avvolgerà secondo la sua struttura terziaria. (più polipeptidi formano una proteina con struttura quaternaria).

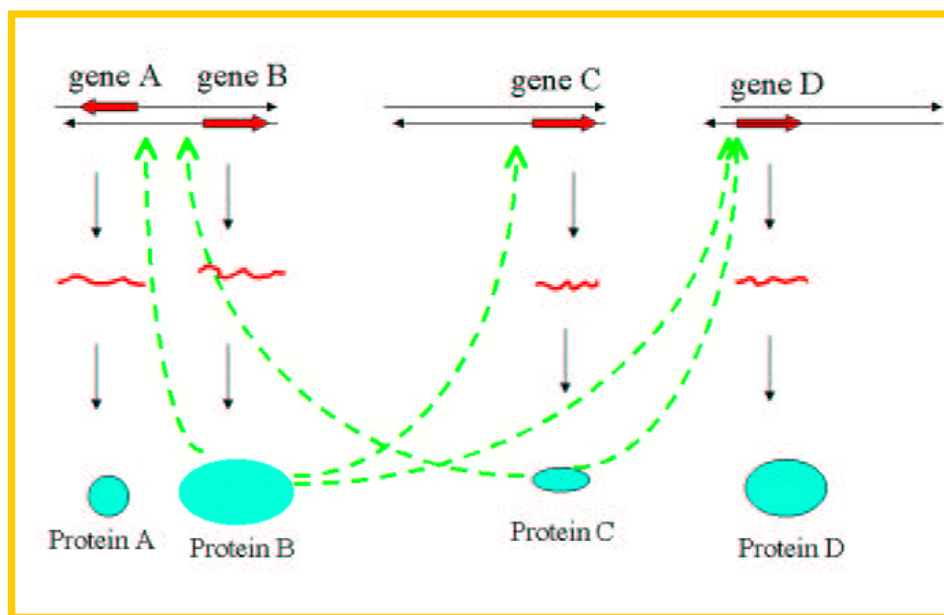
Riassumendo, tutti i processi appena descritti permettono ai geni di controllare le strutture e le attività cellulari, consentendo al genotipo di esprimere il fenotipo.

Il DNA fa da stampo per l'mRNA; questo a sua volta determina la sequenza lineare in cui gli amminoacidi si collocano lungo un polipeptide. Le proteine quindi determinano l'aspetto e le proprietà della cellula e dell'organismo.

3. Un nuovo dogma per la Biologia Cellulare Computazionale

Negli ultimi anni, si è osservata la cellula da un altro punto di vista: è vero che il funzionamento principale di una cellula è garantito da tutti quei processi descritti nel paragrafo precedente, ma la cellula stessa funziona anche a seconda di diverse interazioni tra macromolecole presenti al suo interno.

Le diverse interazioni tra le macromolecole della cellula costituiscono una fitta rete di interazioni, comunemente definita come **network**.

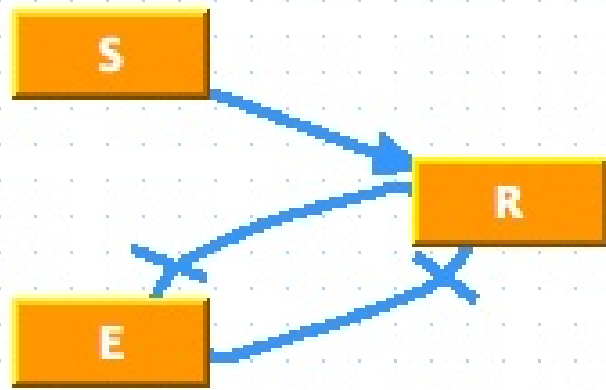


Esempio di Network Cellulare. Ciascuna delle proteine A, B, C e D sintetizzate dai rispettivi geni possono interagire con il processo di sintesi proteica delle altre, attivandone o inibendone la loro sintesi.

Il ramo della Biologia Sperimentale odierna che studia le diverse interazioni tra le macromolecole di un network cellulare è la **Biologia Cellulare Computazionale** (conosciuta all'estero come *Computational Cell Biology*); questa nuova branca della Biologia ha trovato largo impiego soprattutto nei centri di Ricerca sull'Oncologia Molecolare, poiché con l'analisi di un network cellulare si può comprendere meglio il funzionamento di una cellula, arrivando così a capire come mai una cellula 'impazzisce' e comincia a duplicarsi in modo spropositato, originando cellule cancerogene.

4. Network cellulare nel dettaglio

Dopo aver definito che cos'è un network cellulare, esaminiamone gli elementi principali che lo compongono:



I rettangoli di color arancio sono definiti **nodi** e rappresentano le singole macromolecole coinvolte nelle differenti interazioni. Se si considera il network come un sistema booleano, ogni nodo può assumere solamente due valori: 0 (se la molecola è inattiva) oppure 1 (se la molecola è attiva). Talvolta, però, non è possibile definire un processo con solamente due livelli (0 e 1, per l'appunto), poiché può essere che il processo in esame abbia più livelli intermedi: allora si possono inserire nuovi livelli (2, 3, 4, a seconda delle esigenze), facendo attenzione al fatto che

non si tratta più di un network booleano, anche se il nuovo network a più livelli ne prende la logica con cui le molecole interagiscono tra loro.

Le frecce rappresentano le **interazioni** tra le molecole; esse possono essere di due tipi:

- ⊕ reazioni di attivazione (con freccia →)
- ⊖ reazioni di inibizione (con freccia --|)

Per esempio, prendendo il network cellulare raffigurato qui sopra, se la molecola S è attiva ($S=1$), allora attiverà R, aumentandone la concentrazione ($R=1$). Invece, se la molecola E è attiva, allora inibirà R, diminuendo la sua concentrazione ($R=0$).

5. Da fenomeno biologico a modello matematico

Per studiare un fenomeno biologico da un punto di vista matematico, è necessario:

1. Analizzare in laboratorio il fenomeno biologico da studiare
2. Descrizione del processo biologico in termini di rete di molecole e traduzione della rete in linguaggio matematico
3. Simulazione del funzionamento del modello
4. Predizioni e/o conclusioni

Dopo aver definito nel dettaglio la Biologia Cellulare Computazionale da un punto di vista teorico, vediamo qualche esempio applicativo.

6. Operone Lac in termini computazionali

Per analizzare e capire al meglio questo processo biologico e il suo relativo modello matematico, prendiamo in esame ognuno dei singoli passaggi descritti nel paragrafo precedente.

Prima di cominciare, però, è meglio riprendere un altro concetto, che è strettamente legato al fenomeno biologico che andremo a rappresentare.

FOCUS

Controllo dell'espressione genica

Con il termine *espressione genica* si indica l'insieme di tutti quei processi che porta alla traduzione dell'informazione genica dai geni alle proteine.

Spesso, le cellule si specializzano nella produzione di determinate proteine: questa specializzazione deriva da meccanismi di *controllo dell'espressione genica*, i quali permettono la sintesi di particolari proteine (solo quando necessario) e ostacolano

la produzione di altre (che non servono ad una determinata cellula); dalla specializzazione dell'espressione genica deriva, quindi, la diversificazione e la specializzazione delle cellule.

Questi meccanismi di controllo (più semplici nei procarioti, più complessi negli eucarioti) prevedono interazioni di attivazione e/o inibizione tra macromolecole specifiche, a seconda del meccanismo che si prende in esame: ciò è oggetto di studio della Biologia Cellulare Computazionale.

6.1 Analisi del fenomeno biologico

Viene definito come operone un insieme specifico di geni, i quali vengono regolati insieme tramite processi di attivazione/inibizione.

Uno tra i primi operoni studiati, da Jacques Monod, fu l'*Operone Lac* (od *Operone Lattosio*), che fornisce enzimi per l'uso del lattosio da parte del batterio *E. Coli*.

L'operone Lac è strutturato nel seguente modo:



Gene regolatore

Gene da cui verrà sintetizzata la proteina che funge da Repressore; non è necessariamente collocato nelle vicinanze dell'operone

Promotore

Sequenza nucleotidica riconosciuta dall'RNA-polimerasi

Operatore

Sequenza nucleotidica a cui si legherà la proteina regolatrice attiva

Geni per l'utilizzo del lattosio

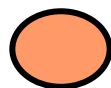
(es. per il trasporto)

Questo operone viene regolato in diversi modi, a seconda della presenza o meno del lattosio.

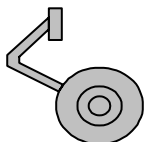
LEGENDA



REPRESSORE



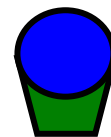
ALATTOSIO



RNA-POLIMERASI



ENZIMA PER
L'UTILIZZO DEL
LATTOSIO

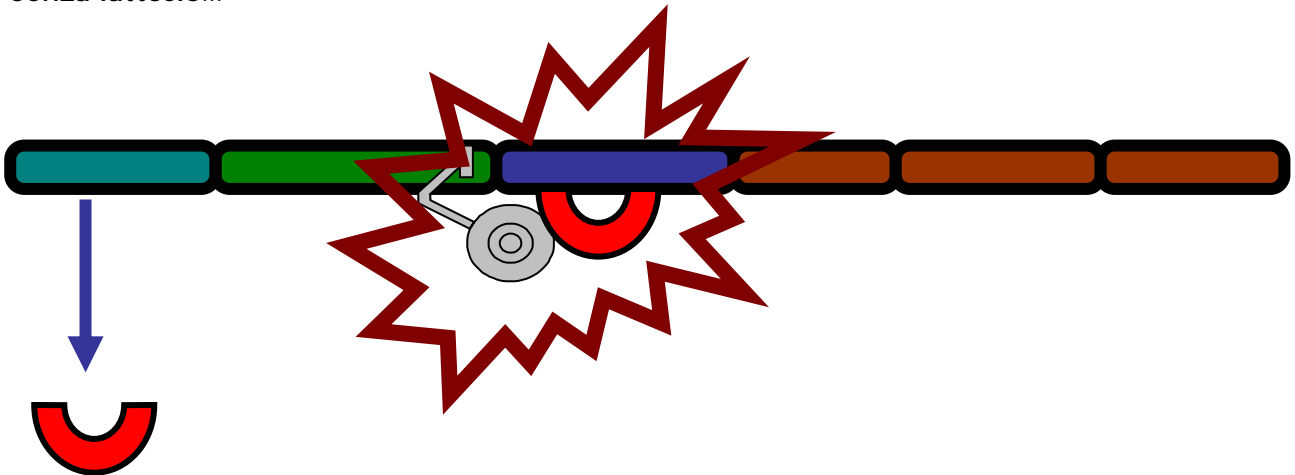


cAMP + Crp



mRNA

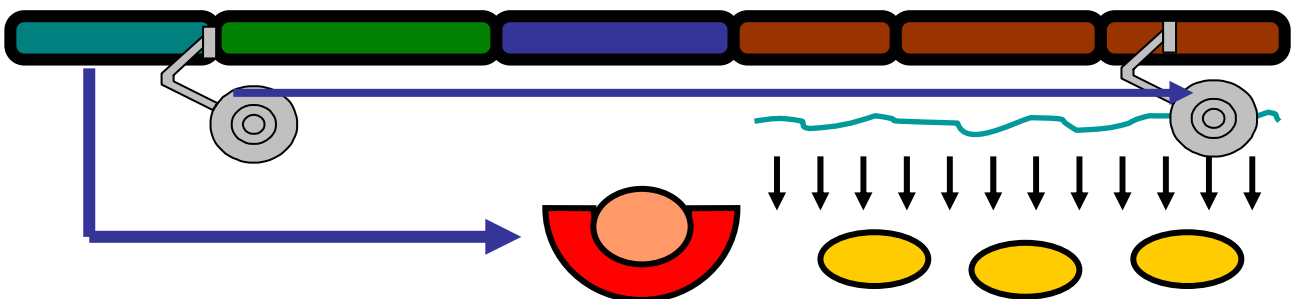
Senza lattosio...



1. Tramite il processo di sintesi proteica, viene sintetizzato dal gene regolatore il repressore
2. L'enzima RNA-polimerasi cerca di ancorarsi al promotore e di cominciare a trascrivere il DNA dell'operone; tuttavia il promotore si aggancia all'operatore, impedendo all'RNA-polimerasi di iniziare con la trascrizione

Risultato: nessuna sintesi di enzimi.

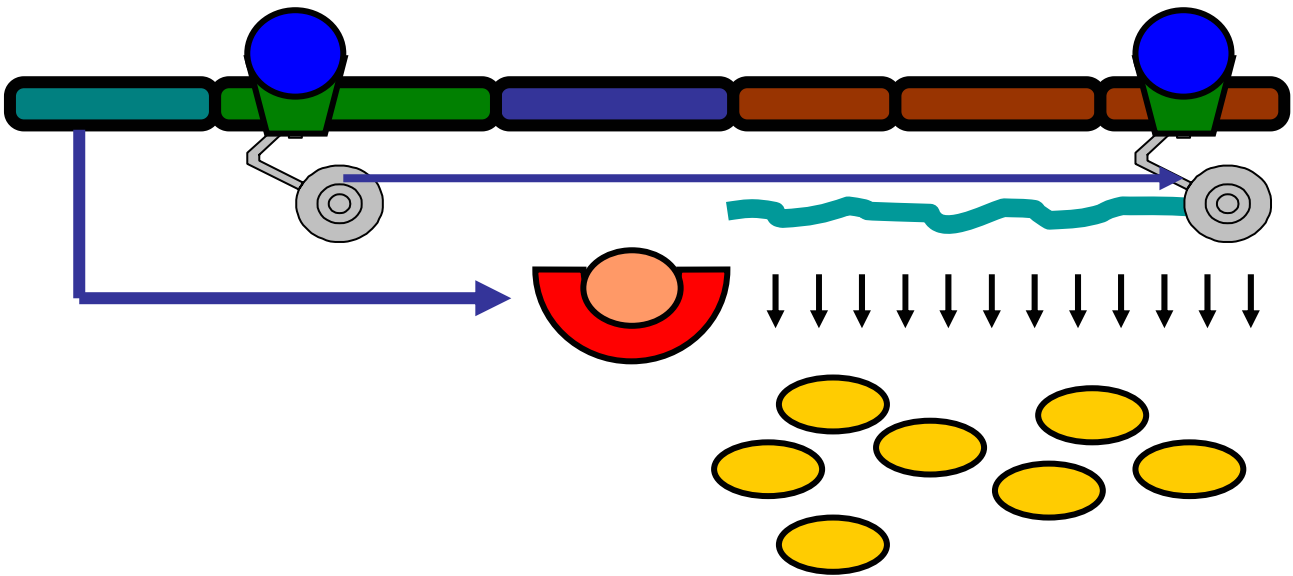
Con lattosio...



1. Tramite il processo di sintesi proteica, viene sintetizzato dal gene regolatore il repressore
2. In presenza di lattosio, questo disaccaride produce un suo derivato (l'allattosio), il quale si lega al sito attivo del repressore, impedendo a quest'ultimo di ancorarsi all'operatore
3. RNA-polimerasi può procedere con il processo di trascrizione: viene sintetizzato, però, poco mRNA

Risultato: sintesi di enzimi, ma in piccole quantità.

Con lattosio e carenza di glucosio...



1. Tramite il processo di sintesi proteica, viene sintetizzato dal gene regolatore il repressore
2. In presenza di lattosio, questo disaccaride produce un suo derivato (l'alattosio), il quale si lega al sito attivo del repressore, impedendo a quest'ultimo di ancorarsi all'operatore
3. In carenza di glucosio, si attiva Amp ciclico (cAMP) che, legandosi ai promotori tramite una proteina recettrice (Crp), stimola ulteriormente la produzione di mRNA

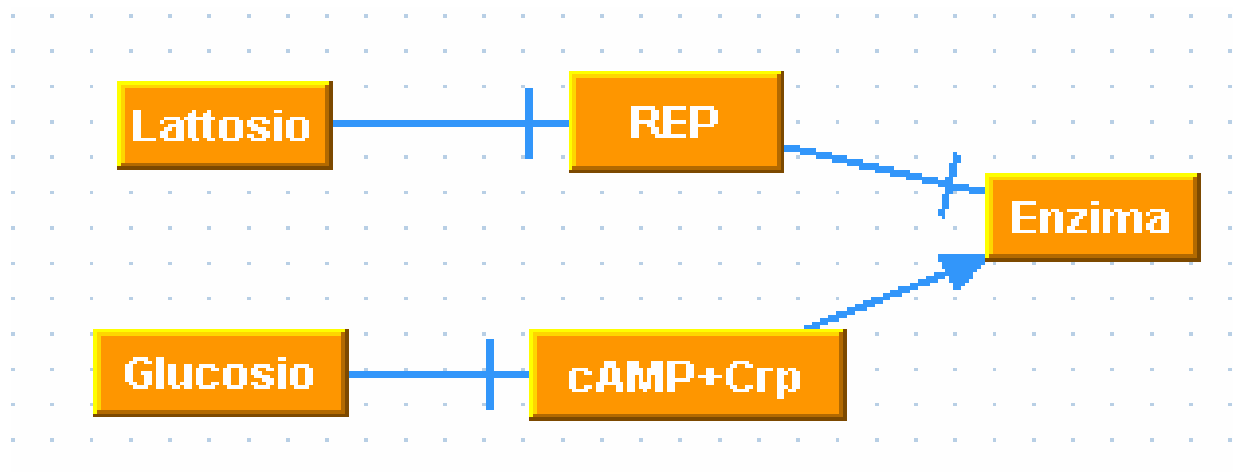
Risultato: sintesi di enzimi in notevoli quantità.

6.2 Creazione del modello matematico

Dall'osservazione del fenomeno biologico, è possibile definire i "ruoli" dei nodi del futuro network:

- ⊕ Il repressore inibisce la produzione degli enzimi necessari
- ⊕ Il lattosio inibisce il repressore, favorendo quindi la produzione degli enzimi
- ⊕ In carenza di glucosio, viene attivato un complesso che aumenta la produzione di enzimi

Ecco, allora, il network che rappresenta il funzionamento dell'Operone Lac:



Questo è un esempio di network non booleano: per rappresentare, dal punto di vista matematico, una scarsa od una elevata produzione di enzimi, sono stati introdotti tre livelli per il nodo 'Enzima':

- ⊕ 0 → enzima non prodotto
- ⊕ 1 → enzima prodotto in minime quantità
- ⊕ 2 → enzima prodotto in notevoli quantità

Definiamo, quindi, valori basali e valori massimi di ciascun nodo, ad eccezione del glucosio e del lattosio (nel paragrafo successivo verrà spiegato il motivo):

	Valori basali	Valori massimi
Lattosio	Variabile...	1
REP	1	1
Enzima	1	2
Glucosio	Variabile...	1
cAMP + Crp	1	1

6.3 Simulazione del funzionamento del modello

Se dovessi simulare il network, costruendo tutte le possibili combinazioni con le diverse cifre che i 5 nodi possono assumere, otterrei un network con 48 stadi:

- ⊕ Due cifre (0 e 1) da porre in quattro posti (Lattosio, Glucosio, REP, cAmp+Crp): il numero delle possibili combinazioni è uguale a $2^4 = 16$;
- ⊕ Bisogna considerare anche che l'enzima può assumere 3 valori diversi (0, 1 o 2): quindi il numero totale di combinazioni è dato da $16 \cdot 3 = 48$, tuttavia, un numero così elevato di stadi rende difficile trarre considerazioni dal modello matematico.

È possibile ottenere una semplificazione della simulazione considerando solo quei casi che prevedono valori di Glucosio e Lattosio che noi scegliamo; si costruisce, così, una sorta di tavola delle verità (anche se non lo è proprio, dato che l'inserimento del livello 2 per l'enzima non ha permesso la costruzione di un network booleano; è meglio definirla come 'tavola logica').

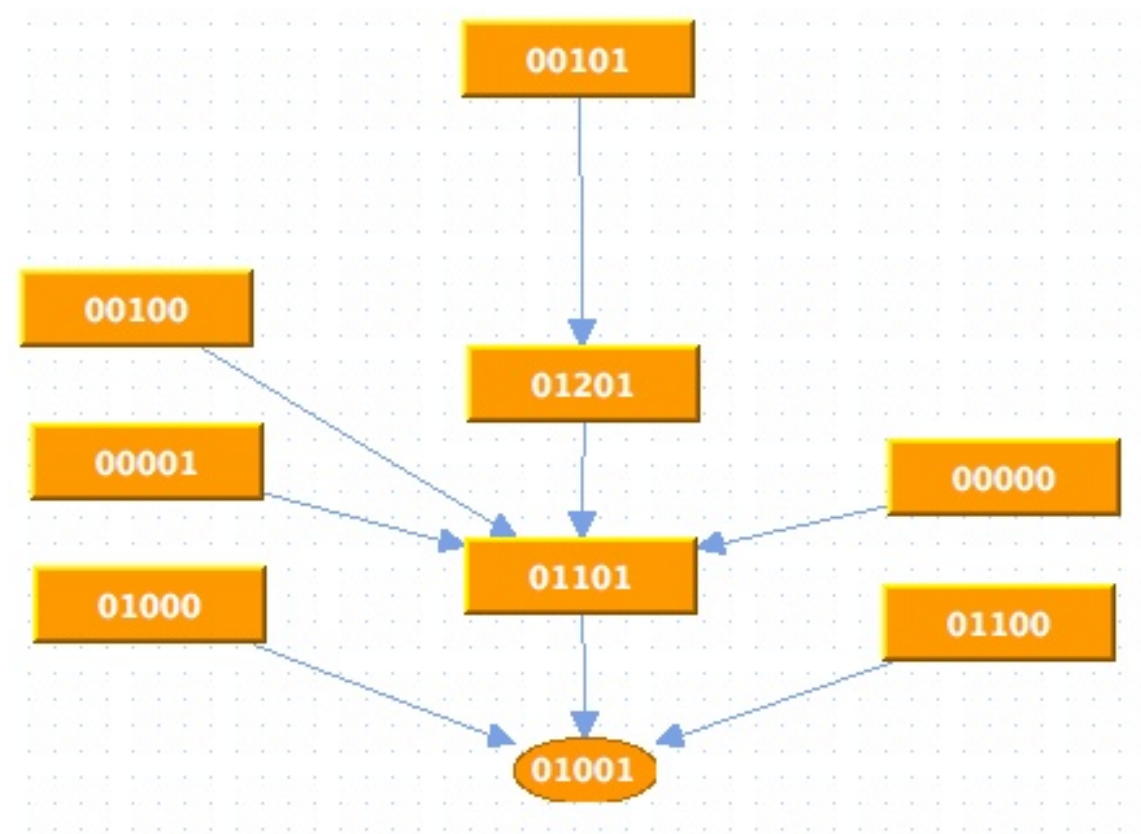
Casi	Lattosio	Glucosio	Enzima
Caso A	0	0	0
Caso B	0	1	0
Caso C	1	1	1
Caso D	1	0	2

In pratica, prendo in considerazione il network dell'Operone Lac come un operatore logico: i dati che immetto come input sono quelli relativi al Lattosio e al Glucosio, mentre l'output è il valore dell'enzima (di cui ho fatto una previsione nella tavola logica precedente, basandomi sull'analisi del fenomeno biologico), il quale dipende dagli input e dai nodi 'REP' e 'cAmp+Crp'. In ogni simulazione, quindi, faccio in modo che il lattosio e il glucosio assumano sempre i valori da me scelti, mentre gli altri nodi possono assumere tutti i valori possibili. (N.B.: sempre per una questione di semplificazione della simulazione, metto tra le condizioni iniziali che l'enzima assume o il valore 0, o il valore 1)

LEGENDA

abcde a = Lattosio ; b = repressore ; c = enzima
 d = glucosio ; e = cAMP+Crp

Caso A



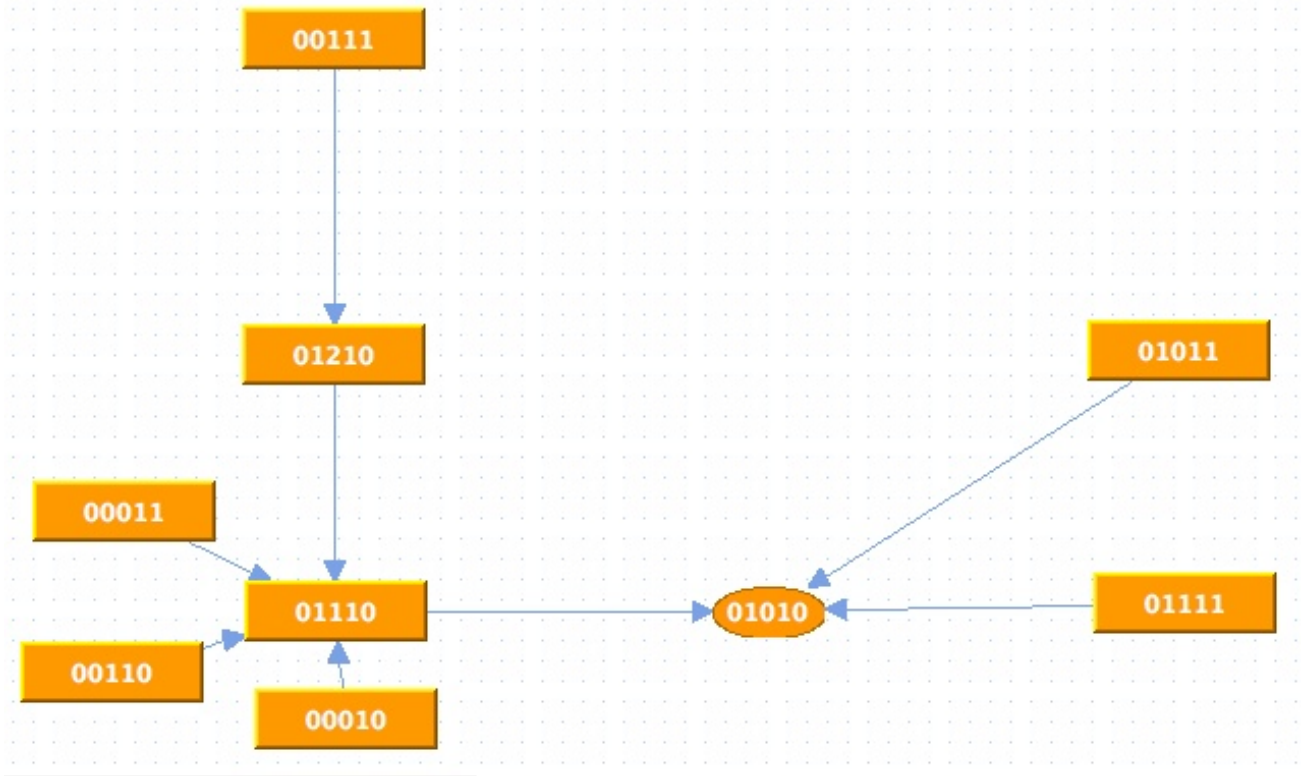
Ogni rettangolo rappresenta uno stadio, in cui Glucosio e Lattosio assumono i valori della tavola logica. Per capire meglio come leggere il grafo qui sopra, ecco un esempio di lettura:

- ⊕ Supponiamo di partire dalla condizione '00101', in cui solo l'enzima e il complesso cAmp+Crp sono attivi
- ⊕ In un tempo successivo, il complesso cAmp+Crp stimola ulteriormente la produzione di enzima, portandolo al livello 2; nel frattempo, data la mancanza di lattosio, il repressore si attiva: si giunge alla condizione '01201'
- ⊕ Successivamente, il repressore inibisce la produzione di enzimi: si giunge così ad una prima inibizione dell'enzima (01101), e poi ad una totale inibizione dell'enzima stesso (01001)

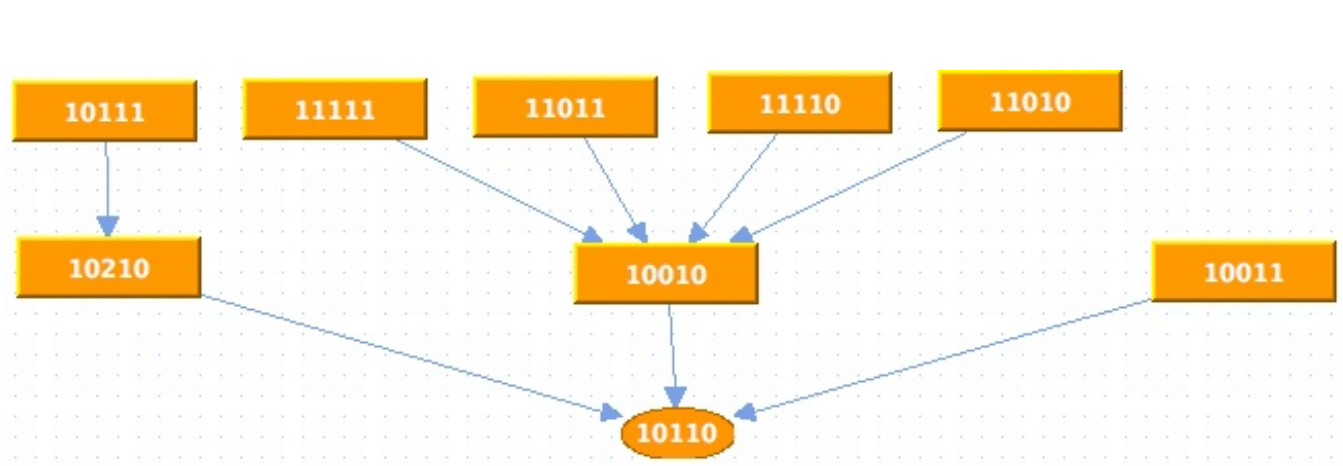
- ⊕ Lo stadio 01001 è definito come **stadio stabile**, poiché se si prende come punto di partenza questo stadio, il risultato finale sarà ancora il medesimo stadio.

La lettura delle altre simulazioni avviene in modo analogo, con la stessa logica; cambiano solo i valori d'ingresso di Lattosio e Glucosio.

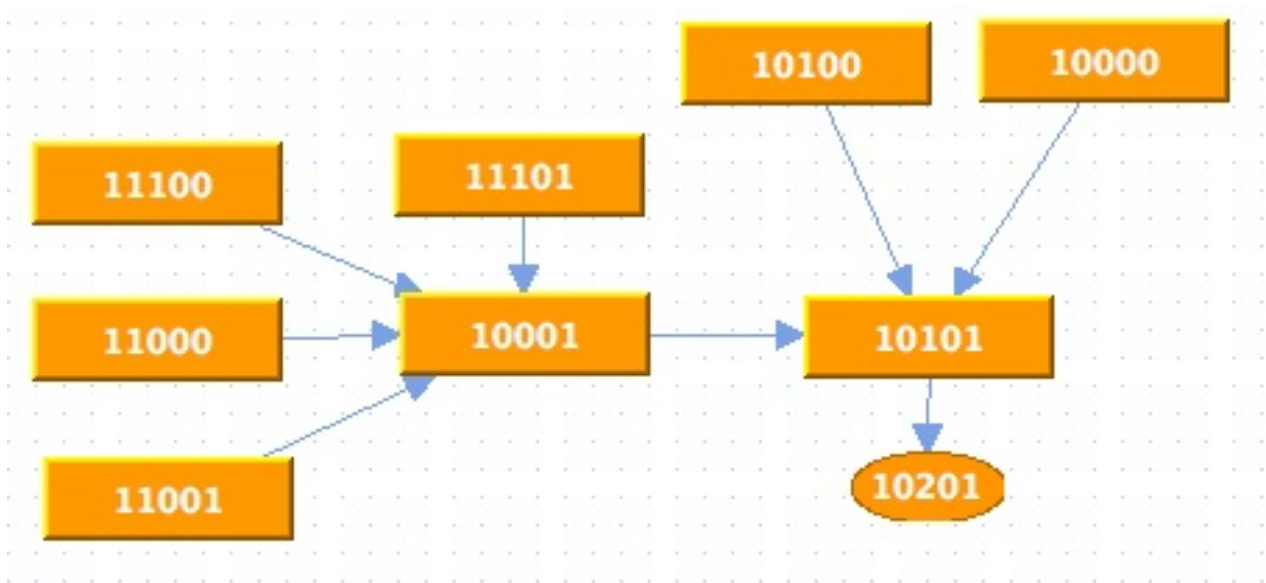
Caso B



Caso C



Caso D



6.4 Esiti della simulazione

- ⊕ In ogni simulazione, è osservabile che anche nello stadio stabile vengono mantenuti i valori di Lattosio e Glucosio definiti nella tavola logica
- ⊕ Si può dire che il modello è fedele a ciò che avviene nella realtà (sebbene si siano eliminati alcuni stadi per semplificare la simulazione): si è visto che è necessaria almeno la presenza del lattosio per produrre l'enzima
- ⊕ Non sono state riscontrate **oscillazioni** tra due o più stadi

7. Possiamo fidarci del nuovo dogma?

Ma una volta che abbiamo tradotto un fenomeno biologico in modello matematico, cosa si può fare?

La Biologia Cellulare Computazionale ha trovato un largo impiego, negli ultimi anni, nella farmaceutica e della diagnostica: infatti, capire come agisce una determinata macromolecola all'interno di un sistema di regolazione può essere utile per la creazione di farmaci specifici, o per capire come si sviluppano determinate patologie (per esempio i tumori).

Inoltre, questa nuova branca della Biologia può affiancare e rendere più efficiente il lavoro svolto nei laboratori: gli esperimenti possono essere tradotti in modelli matematici, mentre un modello matematico può rendere più specifiche determinate operazioni da svolgere in un esperimento; ecco perché la Biologia Cellulare Computazionale possiede un notevole potenziale, da sfruttare al meglio solo se è correlato alle esperienze svolte in laboratorio.

Ciò nonostante, un ricercatore che interpreta un fenomeno biologico in termini matematici può riscontrare anche alcune difficoltà e rischi:

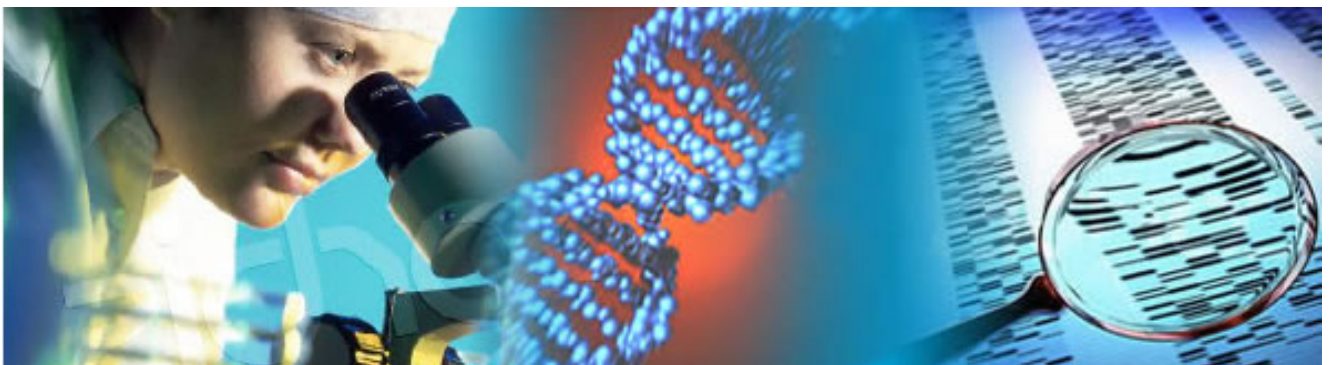
- ⊕ Gestione di un numero elevato di variabili, con conseguente necessità di semplificazione
- ⊕ Sostituzione del modello alla realtà, con rischio di falsificazione
- ⊕ Estrapolazione dal semplice al complesso, rendendo difficoltosa la simulazione
- ⊕ Mancanza di corretta pianificazione degli esperimenti in funzione della modellazione

Conclusioni

La Biologia Cellulare Computazionale ha trovato impiego in laboratori internazionali di ricerca: in Gran Bretagna, in Svizzera, negli USA e anche in Italia (presso IFOM - Istituto FIRC di Oncologia Molecolare di Milano); essa è diventata, quindi, un grande supporto per lo studio della Biologia cellulare, soprattutto nel campo farmaceutico e nella ricerca scientifica.

Le conoscenze che ho acquisito durante le due settimane di stage hanno ampliato le basi sulla biologia cellulare apprese alla Scuola Superiore, ma mi hanno anche offerto una nuova visione delle stesse basi, una visione 'matematica'.

Nuove sfide e nuove conoscenze attendono la Biologia sperimentale in questo campo. Si prospetta, quindi, un futuro innovato da nuove scoperte e da nuovi saperi, un futuro che la Ricerca costruisce giorno dopo giorno.



Fonti e bibliografia

- 📖 Kaplan D. , Glass L. - Understanding Nonlinear Dynamics - Springer-Verlag
- 📖 Tyson J. J. , Chen K. , Novak B. - Network dynamics and cell physiology (2001)
- 📖 Gonzales A. , Naldi A. , Sánchez L. , Thieffry D. , Chaouiya C. - GINsim: A software suite for the qualitative modelling, simulation and analysis of regulatory networks (2005)
- 📖 Sánchez L. , Thieffry D. - Dynamical modelling of pattern formation during embryonic development (2003)
- 📖 Thieffry D. , Thomas R. - Qualitative analysis of gene networks
- 📖 Christopher P. Fall, Eric S. Marland, John M. Wagner, John J. Tyson - Computational Cell Biology
- 📖 Enciclopedia on-line Wikipedia (it.wikipedia.org)
- 📖 Il genoma umano - DVD, supporto integrativo di Le Scienze
- 📖 Federico Tibone e BioMEDIA Associates - Biologia della Cellula (cd-rom) - 2001 - Zanichelli Editore
- 📖 Sito web IFOM - Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (www.ifom-firc.it)