
La frontiera tra le scienze della vita e la fisica teorica.

Certainly no subject or field is making more progress on so many fronts at the present moment, than biology, and if we were to name the most powerful assumption [...] to understand life, it is that all things are made of atoms, and that everything that living things do can be understood in terms of [...] atoms.

— Richard P. Feynman, *Lectures on Physics* (1964)

Mario Nicodemi

Dipartimento di Fisica "E. Pancini" - Università di Napoli "Federico II" e INFN sez. di Napoli

La ricerca al confine tra le scienze della vita e le scienze fisiche è oggi un settore strategico in grande sviluppo, dove la ricchezza dei dati prodotti dalle nuove tecnologie quantitative della biologia molecolare incontra in modo naturale i sofisticati strumenti d'analisi della fisica teorica.

“Certamente nessun campo di ricerca sta facendo attualmente più progressi su così tanti fronti della biologia, e se dovessimo formulare l'ipotesi più potente [...] per comprendere la vita, è che tutto è fatto di atomi, e che tutto ciò che fanno gli esseri viventi può essere compreso in termini di [...] atomi" [1]

Introduzione

Negli ultimi decenni la biologia molecolare ha fatto progressi scientifici impressionanti, con scoperte rivoluzionarie che si susseguono con sorprendente velocità, come forse è successo in fisica all'inizio del secolo scorso con lo sviluppo della meccanica quantistica, della meccanica relativistica e della meccanica statistica.

Richard Feynman nelle sue *Lectures on Physics* a metà anni '60 scriveva infatti che:

Questa frase racchiude il progetto ambizioso di spiegare i fenomeni biologici a partire dai principi fondamentali della fisica, come fatto per altri sistemi a molti corpi, dalla materia condensata alla *soft-matter*, perché alla fine i sistemi biologici sono fatti di atomi e quindi obbediscono alle leggi della fisica. È poco noto che Feynman, che avrebbe vinto il premio Nobel per la Fisica nel 1965 per lo studio dell'elettrodinamica quantistica, seguendo i suoi interessi poliedrici si sia dedicato tra la fine degli anni '50 e l'inizio dei '60 a lavorare a problemi di genetica con Robert S. Edgar

nel laboratorio di Max Delbruck al Caltech.

Il progetto ideale riassunto dalla frase citata di Feynman ha cominciato a materializzarsi grazie agli enormi passi avanti fatti negli ultimi anni dalle nuove tecnologie della biologia molecolare che hanno cominciato a produrre dati quantitativi altamente riproducibili, che si prestano naturalmente ad analisi condotte con gli strumenti della fisica teorica. Anzi, la ricchezza e la complessità dei dati biologici attualmente disponibili necessita l'uso dei metodi sofisticati di analisi delle scienze dure per essere interpretata e compresa. Per questa ragione la ricerca alla frontiera tra la biologia molecolare e la fisica teorica è oggi un campo scientifico d'importanza strategica in grande sviluppo.

Un terreno d'incontro tra fisica teorica e biologia molecolare

Il Progetto Genoma Umano, per esempio, ci ha permesso di conoscere la sequenza del nostro genoma e, in particolare, d'identificare i nostri geni. La domanda fondamentale su come funziona il sistema rimane, però, aperta. Perché un gene è attivo in certi tessuti e non in altri? Perché in una cellula normale un oncogene può rimanere silente per anni e attivarsi improvvisamente portando al cancro? L'arrivo di dati sperimentali quantitativi apre la strada nell'era post-genomica all'uso dei metodi della fisica per cercare di rispondere a queste domande, perché in fondo il genoma umano è solo uno dei sistemi complessi della fisica. Nella risposta a queste domande si trova la chiave per comprendere il funzionamento stesso della vita e, nel contempo, per sviluppare nuovi approcci di medicina personalizzata per la cura di malattie come il cancro o i disordini congeniti.

Negli ultimi anni è stato scoperto, per esempio, che il genoma umano ha una complessa organizzazione spaziale all'interno del nucleo cellulare, che serve scopi funzionali vitali [2, 3, 4, 5, 6]. Per regolare la propria attività, infatti, i geni devono stabilire contatti fisici con regioni di regolazione remote sul DNA, a milioni di basi di distanza, che ne controllano la trascrizione. Ne risulta una complessa architettura in cui i nostri ventimila geni vengono messi in contatto con i corrispettivi regolatori. Questa struttura tridimensionale defi-

nisce l'attività e, dunque, il destino della cellula, stabilendo quali geni devono essere trascritti e quali rimanere silenti. L'alterazione dell'organizzazione spaziale del genoma può modificare l'espressione dei geni e portare all'insorgere di malattie [7].

Lo studio dell'architettura spaziale dei cromosomi è un terreno perfetto dove la fisica teorica incontra la biologia poiché, dopo tutto, i cromosomi sono polimeri e la meccanica statistica interviene naturalmente nella descrizione e comprensione del loro comportamento [8]. Il mio gruppo di ricerca, per esempio, ha lavorato per sviluppare nuovi metodi per misurare sperimentalmente la struttura dei cromosomi con alta precisione [9, 10] e per capire, attraverso approcci di meccanica statistica, i meccanismi fisici che ne determinano la conformazione tridimensionale portando in contatto geni e regolatori nel nucleo cellulare in un formidabile processo di auto-organizzazione del sistema [11, 12, 13, 14].

I meccanismi di regolazione del nostro genoma

Le scoperte che ho descritto hanno cambiato in maniera radicale il modo in cui guardiamo al nostro DNA. Hanno mostrato, infatti, che per capire come funziona il genoma non dobbiamo solo decifrare la sequenza lineare di lettere di cui è costituito, ma dobbiamo comprenderne anche la complessa struttura tridimensionale, cioè come il DNA si ripiega su se stesso nello spazio del nucleo.

L'importanza dei geni è ben nota: essi codificano la produzione delle proteine che servono alle cellule per funzionare. È meno noto, però, che i geni rappresentano in lunghezza solo il 2% del genoma umano. Il ruolo del restante 98% è rimasto completamente misterioso fino a non molti anni fa, al punto da essere ribattezzato "DNA spazzatura" seguendo l'idea che fosse un'inutile relitto lasciato da milioni di anni di evoluzione. Oggi sappiamo che, tutt'altro che spazzatura, esso contiene le sequenze di regolazione dei geni e quindi la chiave del loro funzionamento [15]. Abbiamo anche scoperto che il nostro DNA è ripiegato nel nucleo cellulare in una struttura gerarchica fatta di domini-dentro-domini [16],

come nelle scatole cinesi. E in questi domini avvengono le complicate interazioni tra i geni e i loro molteplici regolatori (si stima che ogni gene abbia in media quattro sequenze di regolazione lungo il DNA) che spesso implicano la colocalizzazione simultanea di diverse regioni cromosomali [9].

E si comincia a capire che i meccanismi fisici che determinano la struttura tridimensionale del genoma, cioè come e perchè si formano i contatti di regolazione, si basano su transizioni di fase che coinvolgono il polimero del DNA e una serie di fattori molecolari con cui interagisce. Meccanismi di transizione *coil-globule* servono, per esempio, a stabilire contatti tra regioni remote [11, 13], mentre meccanismi di separazione di fase sono usati per isolare regioni distinte che non devono interagire [12, 14]. In questo modo iniziamo a comprendere la ragione e il modo in cui anche mutazioni genetiche che non compromettono l'integrità dei geni possono portare all'insorgere di malattie: esse possono alterare la struttura tridimensionale del DNA modificando la rete dei contatti di regolazione tra geni e regolatori [13, 17].

Una frontiera strategica della ricerca scientifica

Le scoperte al confine tra la biologia molecolare e la fisica stanno svelando il funzionamento stesso della vita, ma i progressi scientifici e tecnologici ottenuti negli ultimi anni possono avere applicazioni rivoluzionarie ben oltre la scienza di base. Uniti all'impiego clinico dei nuovi potenti metodi di sequenziamento del DNA, possono essere usati, per esempio, per prevedere le implicazioni mediche di mutazioni in singoli pazienti, o anche in singole cellule. Cominciamo a capire l'origine di malattie genetiche come, per esempio, disturbi congeniti [13, 17] o il cancro [18] e le nuove scoperte stanno aprendo la strada allo sviluppo di nuove metodi di trattamento. Questi progressi si inseriscono nel quadro più ampio dell'attuale rivoluzione scientifica in corso alla frontiera tra le scienze della vita e le scienze fisiche, matematiche e computazionali, e porteranno a scoperte fondamentali nella comprensione della natura

e nelle applicazioni biomediche per le prossime generazioni.



- [1] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands: *The Feynman Lectures on Physics*, Addison-Wesley, Boston (1964, revised edition 2005).
- [2] J. Dekker, L. Mirny: *The 3D Genome as Moderator of Chromosomal Communication*, *Cell*, 164 (2016) 1110.
- [3] J. R. Dixon, D. U. Gorkin, B. Ren: *Chromatin Domains: The Unit of Chromosome Organization*, *Mol. Cell*, 62 (2016) 668-680.
- [4] E. H. Finn, T. Misteli: *Molecular basis and biological function of variability in spatial genome organization*, *Science*, 365 (2019) 9498.
- [5] Y. M. Sigal, R. Zhou, X. Zhuang: *Visualizing and discovering cellular structures with super-resolution microscopy*, *Science*, 361 (2018) 880.
- [6] R. Kempfer, A. Pombo: *Methods for mapping 3D chromosome architecture*, *Nature Reviews Genetics*, 21 (2019) 207-226.
- [7] M. Spielmann, D. G. Lupianez, S. Mundlos: *Structural variation in the 3D genome*, *Nature Reviews Genetics*, 19 (2018) 453.
- [8] P. G. de Gennes: *Scaling Concepts in Polymer Physics*, Cornell University Press, Ithaca, NY, USA (1979).
- [9] R. Beagrie *et al.*: *Complex multi-enhancer contacts captured by Genome Architecture Mapping (GAM), a novel ligation-free approach*, *Nature*, 543 (2017) 519.
- [10] L. Fiorillo *et al.*: *Comparison of the Hi-C, GAM and SPRITE methods using polymer models of chromatin*, *Nature Methods*, 18 (2021) 482.
- [11] M. Barbieri *et al.*: *Complexity of chromatin folding is captured by the strings and binders switch model*, *PNAS*, 109 (2012) 16173.
- [12] M. Barbieri *et al.*: *Active and poised promoter states drive folding of the extended HoxB locus in mouse embryonic stem cells*, *Nature Struct. Mol. Bio.*, 24 (2017) 515.
- [13] S. Bianco *et al.*: *Polymer Physics Predicts the Effects of Structural Variants on Chromatin Architecture*, *Nature Genetics*, 50 (2018) 662.
- [14] M. Conte *et al.*: *Polymer physics indicates chromatin folding variability across single-cells results from state degeneracy in phase-separation*, *Nature Com.*, 11 (2020) 3289.
- [15] R. Andersson *et al.*: *An atlas of active enhancers across human cell types and tissues*, *Nature*, 507 (2014) 455.
- [16] J. Fraser *et al.*: *Hierarchical folding of chromosomes is linked to transcriptional changes in cellular differentiation*, *Molecular Systems Biology*, 11 (2015) 852.
- [17] B. K. Kragestein *et al.*: *Dynamic 3D chromatin architecture contributes to enhancer specificity and limb morphogenesis*, *Nature Genetics*, 50 (2018) 1463.

[18] G. I. Dellino *et al.*: *Release of stalled RNA-Polymerase II at specific loci and chromatin domains favors spontaneous DNA double strand breaks formation and predicts cancer translocations*, *Nature Genetics*, 51 (2019) 1011.



Mario Nicodemi: è Professore Ordinario di Fisica Teorica presso il Dipartimento di Fisica dell'Università di Napoli Federico II, e *Einstein BIH Visiting Professor* presso il Max Delbrück Center di Berlino. Coordina il Gruppo IV della Sezione di Napoli e l'iniziativa Specifica Nazionale Fisica Biologica dell'INFN. Presso la Federico II coordina la *Task Force* d'Ateneo sulla Biologia Computazionale e Quantitativa. È membro di progetti e *panel* internazionali per la gestione della ricerca e delle sue risorse, incluso il consorzio The 4D Nucleome del National Institute of Health (NIH) negli USA, il Berlin Institute for Health in Germania e l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) in Francia. Il suo gruppo di ricerca lavora nel campo della Meccanica Statistica dei Sistemi Complessi e delle sue applicazioni alla Biologia Molecolare.