



Accedere ai cromosomi del moscerino della frutta

DAVIDE CORONA STUDIA COME I GENI VEGONO RESI ACCESSIBILI O SILENZIATI

Davide Corona Ph.D. Awarded 2004

A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory
Dulbecco Telethon Institute, University of Palermo
dcorona@unipa.it

\ di Carol Cruzan Morton
\ Autore Scientifico, Harvard Medical School



a)

In ciascuna delle nostre cellule, il genoma è impacchettato su grosse strutture proteiche. I geni non possono essere letti finché questa struttura, detta cromatina, non ne permette l'accesso. Gli scienziati ritengono che la dinamicità della cromatina possa giocare un ruolo importante nello sviluppo di svariate patologie, controllando l'accesso ai geni basilari, un fenomeno noto come epigenetica.

Davide Corona, ricercatore di biochimica presso l'Università di Palermo, studia il modo in cui la cromatina permette l'accesso selettivo al DNA. "Tutte le volte che cerco di immaginare i meccanismi di accesso del DNA, penso a dei bibliotecari. Il DNA è la biblioteca. I geni sono i libri. I bibliotecari sanno dove andare, quali libri estrarre e dove rimetterli una volta prelevati."

Negli ultimi dieci, quindici anni gli scienziati hanno identificato quei bibliotecari nei complessi di rimodellamento della cromatina. Queste macchine molecolari agiscono sull'unità principale che si ripete nella cromatina, un gruppo di otto proteine istoniche, avvolte al DNA, chiamato nucleosoma. I nucleosomi sono legati insieme da lunghi filamenti di DNA, che li avvolgono con cura ogni duecento paia di basi. Questi rocchetti si devono muovere o restare fermi per permettere qualsiasi interazione con il DNA, come la trascrizione dei geni, la duplicazione dei cromosomi per la divisione cellulare o la riparazione del DNA danneggiato dagli UV o da altri fattori.

Corona si è concentrato su un "protagonista" in particolare: ISWI. Questa proteina si trova in diversi complessi che rimodellano la cromatina e che sono deputati all'organizzazione del genoma, controllando l'attività di circa il 5% dei geni del moscerino della frutta. Questi complessi favoriscono o impediscono l'accesso ai geni facendo spostare i nucleosomi sul DNA in modo da nascondere o scoprire certi punti cruciali. Corona ha fatto questa scoperta durante il suo dottorato presso il Laboratorio Europeo di Biologia Molecolare affiliato all'Università di Heidelberg.

Nei suoi studi post-dottorato presso l'University of California, a Santa Cruz, Corona ha osservato che gli stessi complessi che rimodellano la cromatina interagiscono anche con un network di regolazione più grande costituito da piccole modifiche chimiche che tappezzano le code degli istoni. Tra queste modifiche gruppi metilici, acetilici e fosfato volteggiano attorno alle code degli istoni in una complessa coreografia che gli scienziati stanno cercando di decifrare.

"Cerchiamo di capire come i due meccanismi si integrino l'uno con l'altro," dice Corona. "Malgrado l'abbondanza di dati che riguardano il meccanismo di azione dei fattori rimodellanti la cromatina e gli enzimi modificatori degli istoni, sappiamo relativamente poco su come siano coordinate le loro attività per regolare la struttura della cromatina, l'espressione genica e altre funzioni dal nucleo." Corona è particolarmente interessato alla trasmissione epigenetica da cellula madre a cellula figlia.

I ricercatori del suo laboratorio hanno già dimostrato uno di questi legami: hanno infatti indicato che una piccola molecola di acetile situata in un particolare punto della coda dell'istone inibisce tutta una classe dei complessi di rimodellamento di cui ISWI fa parte, ed il cui ruolo è quello di compattare i cromosomi. Risultati preliminari di un altro studio condotto nel gruppo di Corona, indicano che un'altra modifica degli istoni può paralizzare un'ulteriore classe di complessi di rimodellamento della cromatina.

Nel 2004, un Armenise-Harvard Career Development Award ha fornito a Corona la rara opportunità di tornare nell'Università del sud Italia dove si era laureato. Il suo Award gli è stato rinnovato nel 2007.

Il suo laboratorio rispecchia la formazione su due binari che Corona ha ricevuto, prima in biochimica e poi in genetica. "Abbiamo un grande vantaggio dal momento che possiamo lavorare sia in vivo che in vitro," dice Corona. "È importante capire i processi complessi da diverse angolazioni. E ci divertiamo a farlo."



Unpacking the chromosome

IN FRUIT FLIES, DAVIDE CORONA STUDIES HOW GENES ARE PACKED AND UNPACKED

Davide Corona Ph.D. | Awarded 2004
 A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory
 Dulbecco Telethon Institute, University of Palermo
 dcorona@unipa.it

\ by Carol Cruzan Morton
 \ Science Writer,, Harvard Medical School

In each of our cells, our genomes are packed away among big blobs of proteins. Genes cannot be read until this assemblage, called chromatin, says they can. Scientists suspect that chromatin dynamics may play an important role in health and disease by controlling access to the underlying genes, a phenomenon known as epigenetics.

Davide Corona, an assistant professor of biochemistry at the University of Palermo, studies how chromatin allows selective access to the DNA. "Whenever I try to imagine the mechanisms of accessibility, I think of many librarians. The DNA is the library. The genes are the books. The librarians know where to go, which books to take out, and where to put the books back once they are returned from loan."

In the last 10 to 15 years, scientists have identified those librarians as chromatin remodeling complexes. These molecular machines work on the main repeating unit in chromatin, a wad of

eight histone proteins wrapped with DNA called nucleosomes. Nucleosomes are strung together by long threads of DNA, which encircle each one neatly with two wraps about every 200 base pairs. The spools must move or slacken to allow any interaction with the DNA, such as transcribing genes, duplicating chromosomes for cell division, or repairing DNA damaged by sunlight or other factors.

Corona has focused on one particular player named ISWI. The protein is found in several different chromatin remodeling complexes that regulate the organization of the fly genome and controls the activity of about 5 percent of the fruit fly genes. These complexes grant or deny access to genes by sliding the nucleosome down the DNA thread to uncover or hide key sites, he discovered in graduate school at the University of Heidelberg and the European Molecular Biology Laboratory, rather than by loosening the thread around the nucleosome.

The same remodeling complexes also interact with a larger regulatory network of tiny molecules that decorate histone tails, he observed in his postdoctoral studies at University of California, Santa Cruz. Many molecules, including methyl, acetyl, and phosphorus, flit around histone tails in a complex choreography scientists are trying to decipher.

"We are trying to understand how the two mechanisms integrate with each other," Corona said. "Despite the wealth of data concerning the mechanisms of action of chromatin remodeling factors and histone modifying enzymes, relatively little is known about how their activities are coordinated to regulate chromatin structure, gene expression, and other functions in the cell nucleus." Corona is particularly interested in epigenetic changes passed from cell to cell, or from parent to offspring.

Researchers in his lab have already demonstrated one of these connections. They showed that one small acetyl molecule parked at a certain spot

on one of the histone tails inhibits an entire class of ISWI remodeling complexes responsible for compacting the chromosome. In preliminary results on another study, they have found another modification can paralyze another class of ISWI remodeling complexes.

An Armenise-Harvard Career Development Award in 2004 gave Corona a rare opportunity to return to the same university in southern Italy where he received his undergraduate degree. He received a renewal of his award in 2007.

His lab reflects the double-barreled training Corona received first in biochemistry and then genetics. "We have a big advantage, because we can work in vivo or in vitro," Corona said. "It's important to understand complex processes from different angles. And it's fun."

