



**I fiori  
tridimensionali  
che svelano  
il Dna**

MARTA PATERLINI  
PAG. 39

LE RICERCHE DEL TEAM DI MARCO FOIANI **ALL'IFOM** DI MILANO

# “Il segreto del Dna è nel fiore 3D”

## Sulle tracce della proteina che protegge i geni

MARTA PATERLINI

**U**n nuovo modo di osservare il Dna, a cominciare dai suoi inattesi punti deboli.

A esplorarlo è Marco Foiani: direttore scientifico dell'Ifom, l'Istituto di oncologia molecolare di Milano, oltre che professore di biologia molecolare all'Università di Milano, studia da sempre i processi di replicazione e di riparazione del nostro Genoma. Ora il suo team, forte di una solida esperienza sperimentale, ha ricostituito con un approccio computazionale la forma che il Dna assume dinamicamente nei processi replicativi. Questa nuova ed elegante analisi bioinformatica ha subito trovato posto su «Nature».

**Professore, da dove parte il suo nuovo lavoro?**

«Il Dna non è solo una sequenza di lettere disposte a doppia elica. E' una lunga molecola, che può adottare una struttura tridimensionale complessa quando viene impacchettata nel nucleo cellulare. Ogni processo che coinvolge il Dna, non a caso, è interessato dalla sua topologia e questi cambiamenti pos-

sono avere importanti implicazioni biologiche».

**Che cos'è, in pratica, la topologia del Dna?**

«Capirne la topologia significa studiarne la struttura di superavvolgimento e come la cellula possa modificarla a proprio vantaggio: è un tema di fondamentale importanza in biologia molecolare. Durante la replicazione la struttura del Dna, com'è ovvio, cambia: problemi nella sua replicazione possono indurre anche riarrangiamenti cromosomici, i quali, spesso, sono associati a disturbi patologici. Elementi come strutture insolite, zone “fragili” e proteine leganti possono impedirne, infatti, la replicazione e possono influenzare la stabilità e la progressione della forcella replicativa. Il Dna, d'altra parte, è una molecola flessibile, la cui struttura e dinamica dipendono dalla natura delle proteine con cui interagisce. Identificare i processi che salvaguardano l'integrità del Genoma e la sua organizzazione topologica costituisce quindi un significativo avanzamento delle conoscenze nella ricerca oncologica a livello molecolare».

**Che cosa avete visto succe-**

**dere al Dna?**

«Abbiamo scoperto che esistono importanti livelli di organizzazione. Ma facciamo un passo indietro. Dai libri di biologia sappiamo che nel momento della replicazione il Dna della cellula madre, avvolto su se stesso innumerevoli volte, si sdoppia, affinché le cellule figlie ereditino l'intero corredo genetico e, per farlo, ha bisogno di essere disteso e riavvolto. E' un passaggio delicato durante il quale la doppia elica è sottoposta a innumerevoli torsioni che provocano cambiamenti di forma e l'apertura dell'elica stessa. Uno stress immenso per il patrimonio genetico. La stabilità del Dna, infatti, è costantemente messa alla prova da stress torsionali e meccanici che possono danneggiare i cromosomi e causare la perdita di materiale genetico».

**Che cosa avete scoperto?**

«Abbiamo visto per la prima volta che gli attorcigliamenti lungo il Dna formano una sorta di corolla di petali di un fiore, all'interno dei quali è protetta la sequenza di materiale genetico. Alla base dei petali il Dna assume una conformazione cruciforme, simile a delle spine. Sono queste

strutture che possono essere aggredite e danneggiate. E' il punto in cui il Dna è nudo, delicatissimo, e può essere facilmente destabilizzato».

**L'evoluzione non ha portato a una forma di difesa?**

«Certo. La cellula protegge gli “spot” cruciformi tramite una proteina specifica, nota come Hmgb1, anche chiamata allarmina. L'allarmina, in realtà, è una vecchia conoscenza, molto studiata negli anni scorsi proprio a Milano, con il collega Marco Bianchi, capo dell'Unità di Dinamica della cromatina al San Raffaele. I lavori in vitro di decenni hanno dimostrato che si tratta di una proteina nucleare e che viene rilasciata dalle cellule in seguito a uno stress. Ora noi l'abbiamo vista in azione, quando va a legarsi alla struttura cruciforme e nuda del Dna per bloccarlo e salvaguardarlo. Agisce come quando si mette un dito sul naso, così da ottenere un fiocco strutturalmente funzionale».

**Quale il prossimo passo?**

«Il mio laboratorio si è sempre interessato all'integrità dei cromosomi, fondamentali nella stabilità del Genoma. Conoscere meglio il meccani-

simo alla base della replicazione cromosomica e di riparazione e ricombinazione del Dna, quindi, ci aiuterà a capire che cosa mantiene la conformazione che deve avere la macchina molecolare del Dna stesso. Le interazioni proteina-geni rappresentano un bersaglio importantissimo per l'individuazione di strategie terapeutiche che mirino a prevenire l'espansione delle cellule tumorali». —



**MARCO FOIANI**

BIOLOGO MOLECOLARE, È DIRETTORE SCIENTIFICO DELL'IFOM, L'ISTITUTO DI ONCOLOGIA MOLECOLARE DI MILANO



Sono sorprendenti le forme che il Dna assume nei processi di replicazione: la scoperta è merito dell'approccio computazionale alla biologia

