

UN «POLIMERO MODELLO» PER INDAGARE LE CONFORMAZIONI SPAZIALI DELLA CROMATINA

Intervista a Guido Tiana*

a cura di Nadia Correale**

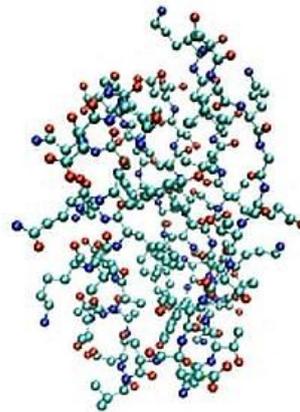
Abbiamo chiesto a Guido Tiana, ricercatore di fisica teorica della materia presso l'Università degli Studi di Milano, di esporci il suo lavoro, svolto in collaborazione con l'Institut Curie di Parigi, per indagare la struttura e la funzione dei TAD, i «gomitoli» di DNA che costituiscono i cromosomi. Una ricerca di frontiera che ha esplorato i cambiamenti che avvengono a livello tridimensionale nella conformazione di singoli geni e nell'arco di poche ore. Una conquista rispetto alle ricostruzioni statiche delle conformazioni cromatiniche: il polimero modello sviluppato da Tiana simula, a partire da dati sperimentali, le differenti possibili conformazioni spaziali della cromatina e permette, attraverso analisi statistiche, di prevedere le interazioni tra i geni aprendo la strada a nuove ipotesi e a nuovi percorsi sperimentali.

* Ricercatore di fisica teorica della materia presso l'Università degli Studi di Milano.

** Docente di Matematica e Scienze alla Scuola Secondaria di primo grado.

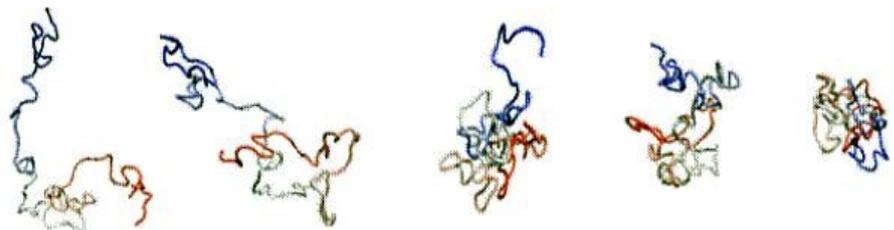
Quali sono gli obiettivi della ricerca a cui lei partecipa?

Il filo conduttore di questa ricerca è capire la struttura tridimensionale della cromatina e come i cambiamenti in essa controllino l'attività dei geni. Alcuni aspetti di questa relazione struttura-attività, quelli che coinvolgono cambiamenti strutturali della durata di giorni e che coinvolgono grandi regioni della cromatina, sono noti da anni. Noi invece ci siamo focalizzati su cambiamenti che avvengono sulla scala di lunghezza delle migliaia di basi, cioè quelli in cui si possono vedere i singoli geni, e sulla scala di tempo delle ore. Esistono esperimenti che possono analizzare la struttura della cromatina con la risoluzione dei singoli geni, il cui risultato sono le probabilità con cui un certo pezzettino di cromatina è spazialmente vicino a un altro pezzettino. Questi esperimenti mostrano che ogni cromosoma è composto da una catena di «gomitoli» adiacenti l'uno all'altro, chiamati *Topological Associating Domains* (TAD), in cui la catena di DNA è ripiegata. Questi «gomitoli», che contengono pochi geni ciascuno, costituiscono il mattoncino elementare della struttura tridimensionale di ogni cromosoma. Usando le probabilità di contatto ottenute dall'esperimento si può cercare di ricostruire una struttura media della cromatina. Questa ricostruzione è però statica, non permette di capire come si muove il sistema. Insieme al gruppo di Edith Heard all'*Institut Curie* di Parigi abbiamo sviluppato un metodo che permette di estrarre informazioni dinamiche dai dati statici. Combinando modelli di fisica dei polimeri con tecniche biologiche ad altissima risoluzione, si è visto che, all'interno di questi gomitoli, la fibra del DNA non assomiglia né a un filo disordinato, né a una catena di forma precisa e ordinata,



Due diverse rappresentazioni spaziali della Glicina

Combinando modelli di fisica dei polimeri con tecniche biologiche ad altissima risoluzione, si è visto che, all'interno di questi gomitoli, la fibra del DNA non assomiglia né a un filo disordinato, né a una catena di forma precisa e ordinata,



ma subisce fluttuazioni statistiche tra un numero limitato di conformazioni diverse. Le diverse conformazioni avvicinano o allontanano i geni gli uni dagli altri, modulando così la distanza tra i geni e le sequenze genomiche che ne controllano l'attività, e risultando di volta in volta nell'attivazione o nell'inibizione della trascrizione. La struttura tridimensionale dei «gomitoli» all'interno dei cromosomi, che può variare molto rapidamente e differisce dunque significativamente da una cellula all'altra, funziona quindi come un «interruttore» che può accendere determinati geni e spegnerne altri. Il controllo di questi «interruttori» sembra essere concentrato in pochi siti all'interno di ciascun «gomitolo», tantoché se questi siti vengono artificialmente rimossi, il cromosoma perde localmente la loro struttura. Si tratta di esperimenti molto complicati che si avvalgono di tecniche di biologia molecolare altamente sperimentali. Un'ipotesi affascinante, ma ancora da testare, è che durante lo sviluppo embrionale questo meccanismo di cambiamenti conformazionali possa contribuire a generare la diversità di tipi cellulari che è necessaria per dar luogo a un organismo, attraverso la modulazione stocastica della trascrizione di alcuni geni chiave.

Come contribuisce lei personalmente a questa ricerca?

Il gruppo di Parigi, tra i migliori al mondo in questo campo, fornisce i dati sofisticati. Io ho sviluppato la parte teorica, e ho scritto il *software* che la implementa. Uno degli aspetti più affascinanti di questa ricerca è che si tratta di un lavoro interdisciplinare, che richiede competenze che vanno dalla biologia delle cellule alla fisica teorica.

Da questo punto di vista è paradigmatico che la persona centrale di tutto il progetto, Luca Giorgetti, si sia laureato a Milano con una tesi di fisica teorica sui condensati di Bose-Einstein e adesso compie esperimenti biologici a Parigi. Senza questa commistione di competenze non avremmo mai potuto ottenere risultati così interessanti. Sarà casuale, ma lo studente che mi ha aiutato in una parte del lavoro, Yinxiu Zhan, non appena si sarà laureato con una tesi sulla struttura di alcune importanti regioni della cromatina, si iscriverà per una seconda laurea in medicina. Dato il suo *background*, non dubito che sarà un medico eccezionale.

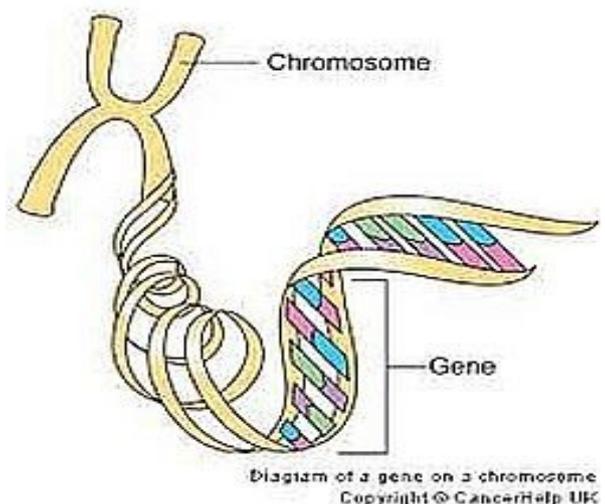
Il *software* da lei realizzato fornisce immagini virtuali che consentono di essere modificate?

I calcoli che facciamo forniscono conformazioni della cromatina che possono essere visualizzate su un qualsiasi computer, senza bisogno di mezzi eccezionali. Queste immagini sono esteticamente belle, magari possono dare qualche spunto, ma alla fine quello che conta sono i numeri. La ricerca che facciamo è quantitativa, si basa su probabilità, statistiche e grafici. Come diceva Galileo, la natura è scritta in lingua matematica, e quindi gli strumenti che usiamo sono matematici.

Mi sembra di capire che la scoperta fondamentale di questa ricerca è che la disposizione spaziale della cromatina è responsabile dell'attivazione, e quindi dell'espressione, di un carattere genetico rispetto a un altro. Capire il meccanismo che porta al cambiamento di disposizione potrebbe essere importante per evitare alcune malattie o malformazioni di tipo genetico?

Direi che il risultato fondamentale è che ci sono cambiamenti strutturali della cromatina sulla scala delle ore, o addirittura dei minuti, che modificano l'attività dei vari geni.

Capire il meccanismo con cui viene controllata l'attività genica è fondamentale per capire il funzionamento degli organismi e, di conseguenza, per curare le malattie. La strada però è ancora molto lunga: abbiamo appena cominciato a scalfire la superficie di un meccanismo enormemente complicato; quasi tutto rimane ancora da fare.



Mi sembra anche di capire che questa scoperta metta in luce anche come struttura e funzione in ambito biologico siano inscindibili, due facce della complessità del vivente. Cosa ne dice?

Esatto, la struttura è uno dei modi con cui viene controllata l'attività. Questo era già noto in altri sistemi biologici. Per esempio molte proteine vengono attivate o disattivate attraverso cambiamenti conformazionali. La stessa cosa avviene nella coppia di geni X dell'embrione femminile - uno viene attivato l'altro no - altrimenti, se ciò non avvenisse, i geni sarebbero trascritti in misura doppia rispetto all'embrione, dato che il valore preciso della concentrazione di trascritti ha un ruolo chiave nello sviluppo dell'embrione, questo sbilanciamento avrebbe un effetto dannoso. Nel caso dell'epigenetica è stato molto studiato il rapporto tra cambiamenti chimici e controllo genico. Noi invece ci siamo focalizzati su come la disposizione spaziale della cromatina, indipendentemente dalle sue caratteristiche chimiche, agisce sull'attività dei geni che vi sono contenuti. È un sistema molto complicato, dove piccole variazioni conformazionali hanno conseguenze a cascata e possono avere enormi effetti.

A cura di Nadia Correale

(Docente di Matematica e Scienze alla Scuola Secondaria di primo grado)

Guido Tiana

Ricercatore di fisica teorica della materia presso l'Università degli Studi di Milano. Coordinatore locale di iniziative di tipo biofisico dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) e redattore della rivista *Frontiers Molecular Biosciences*. Recentemente ha fatto parte del Consiglio direttivo del Dipartimento di Fisica dell'Università di Milano.

Indicazioni bibliografiche

Luca Giorgetti, Rafael Galupa, Elphège P. Nora, Tristan Pilot, France Lam, Job Dekker, Guido Tiana; *Predictive Polymer Modeling Reveals Coupled Fluctuations in Chromosome Conformation and Transcription*, Cell review, Volume 157, Issue 4, 8 May 2014, Pages 950-963.

Darren J. Burgess, *Dynamically in the loop*, Nature Reviews Genetics | AOP, published online 20 May 2014; doi:10.1038/nrg3762.

