



CHIMICA: IL MECCANISMO DI TRASCRIZIONE NEGLI EUKARIOTI



Roger D. Kornberg (1947-)
Stanford University School of Medicine, CA (USA).

Nella foto è il primo a sinistra; con lui il padre Arthur, premio Nobel per la medicina e fisiologia nel 1959 e Andrew Fire, premio Nobel 2006 per la medicina e la fisiologia.

A Roger D. Kornberg, professore di biologia strutturale alla *Stanford University*, è stato attribuito il Nobel per la Chimica 2006, per «i suoi studi sulla base molecolare della trascrizione negli eucarioti». Kornberg ha spiegato il meccanismo con cui la RNA-polimerasi II interpreta il codice inscritto nel DNA sovrintendendo alla sintesi del RNA messaggero che a sua volta guiderà la sintesi proteica. La principale differenza tra le cellule procariote e quelle eucariote è che in queste ultime, a seconda del tessuto a cui appartiene la cellula, solo alcuni geni vengono espressi portando alla sintesi di proteine differenti.

Come modello è stato preso un lievito, *Saccaromices cerevisiae*, perché le sue cellule sono più facili da manipolare di quelle dei mammiferi e danno una maggiore speranza di riprodurre *in vitro* il meccanismo di trascrizione. Tuttavia il gruppo di Kornberg ha passato dieci anni a perfezionare i metodi utilizzati, senza avere nessun risultato pubblicabile, prima di poter affrontare il meccanismo di trascrizione. Per studiare una qualsiasi reazione chimica a più stadi, occorre trovare il modo di fermare la reazione dopo un numero dato di stadi, in modo di poter studiare i prodotti intermedi della reazione: Kornberg ha messo a punto un metodo per interrompere la sintesi del RNA messaggero, facendo mancare selettivamente le basi azotate necessarie allo stadio in cui si vuole fermare la reazione

Al contrario di quanto avviene nei procarioti, negli eucarioti si hanno tre forme di RNA-polimerasi; la principale, RNA-polimerasi II, necessita di cinque fattori di trascrizione per riconoscere nel DNA il punto di partenza di un gene e sintetizzare il corrispondente RNA. Speciali tratti del DNA si legano a un particolare complesso multiproteico (circa venti proteine diverse) presenti nei diversi tessuti in modo da stimolare l'espressione del gene vicino al tratto di DNA in questione. Ma il risultato forse più importante è che si è riusciti a determinare, in modo completo, la struttura completa, non solo quella primaria, ma anche quella secondaria e terziaria, del complesso tra la polimerasi e le molecole coinvolte nel corso della reazione.

Il metodo che permette la massima accuratezza e completezza nel determinare la struttura geometrica di una molecola si basa sulle misure di diffrazione di raggi X o di neutroni. Occorre un cristallo della sostanza di cui si vuole misurare la struttura e questo, per avere una buona risoluzione, deve essere il più possibile ordinato. Le molecole biologiche di grandi dimensioni sono difficili da cristallizzare e, anche quando cristallizzano, danno strutture cristalline spesso impure e, soprattutto, disordinate a causa del gran

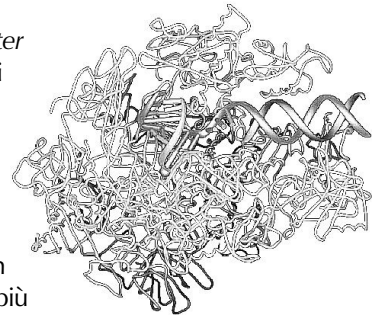
numero di configurazioni in cui la molecola può presentarsi.

La struttura della RNA-polimerasi è la più complessa struttura proteica risolta fino a oggi. Kornberg ha sviluppato un metodo di cristallizzazione, in più stadi, che inizia con una cristallizzazione in 2D su un monostrato lipidico, seguita da un accrescimento epitassiale che porta ad un cristallo in 3D abbastanza ordinato da arrivare ad una risoluzione di 2,8 Å.

La presenza alla *Stanford* dello *Stanford Linear Accelerator Center* (SLAC) ha reso accessibili sorgenti di raggi X molto intense (luce di sincrotrone), tali da rendere praticabile la raccolta dell'enorme numero di dati sperimentali in tempi compatibili con la decomposizione del composto. Una complessa elaborazione numerica delle misure permette di creare una «fotografia» delle molecole, come quella riportata nell'immagine.

La diffrazione a raggi X, pur essendo stata motivo, e solo in parte, di un solo premio Nobel per la Chimica (P. Debye, 1936) è uno dei metodi più potenti per lo studio della struttura chimica e ha dato un contributo essenziale, come in quest'ultimo caso, a molte scoperte in campo biologico che sono state riconosciute da un premio Nobel per la chimica (M.C. Kendrew e M.F. Perutz 1962, D. Crowfoot-Hodgkin 1964, A.Klug 1982), ma anche il famoso premio a F. Crick, J. Watson, M. Wilkins nel 1962 per la medicina deve molto alla cristallografia. A questo punto sarebbe interessante seguire la storia di come questa tecnica ha contribuito a tante scoperte, apparentemente distanti ma, come direbbe Kipling, questa è un'altra storia.

*Emanuele Ortoleva**



* Dipartimento di Chimica Fisica ed Elettrochimica, Università degli Studi di Milano.