



Roger Kornberg

di Carlo Pedone, Luigi Vitagliano  
Istituto di Biostrutture e Bioimmagini  
CNR - Napoli  
carlo.pedone@unina.it

## NOBEL PER LA CHIMICA 2006

### Un nuovo riconoscimento alla chimica strutturale applicata alla biologia

Ancora una volta l'Accademia Svedese delle Scienze ha voluto premiare un ricercatore di un settore di frontiera tra chimica e biologia. Roger Kornberg è stato insignito del premio per il suo eccezionale contributo nella definizione delle basi molecolari e strutturali del processo di trascrizione.

Lo scorso 6 ottobre la Reale Accademia Svedese delle Scienze ha assegnato il premio Nobel per la Chimica 2006 al prof. Roger Kornberg, un illustre ricercatore dell'Università di Stanford (USA) per i suoi studi "sulle basi molecolari del processo di trascrizione negli eucarioti". Questa decisione completa uno scenario trionfale per il mondo della ricerca americana, essendo statunitensi anche i premiati per la Fisica e per la Fisiologia e Medicina.

L'assegnazione del Premio a Kornberg ha suscitato una certa curiosità legata alle sue origini. Roger Kornberg è, infatti, figlio di Arthur anch'egli insignito del Premio Nobel (Fisiologia e Medicina nel 1959) per i suoi contributi sui meccanismi di biosintesi degli acidi ribonucleici e deossiribonucleici. Al contrario della prassi recente che prevede l'assegnazione del premio in condivisione tra più ricercatori, il Nobel 2006 è stato con-

ferito al solo Kornberg. Un'esplicita indicazione questa sull'importanza attribuita alle sue ricerche.

Gli studi di Kornberg hanno riguardato l'analisi dei meccanismi di trascrizione, uno dei processi cellulari più importanti ed, al contempo, più complessi. La trascrizione è, infatti, il processo che, utilizzando l'informazione genetica contenuta nel DNA, porta alla sintesi dell'RNA. L'RNA costituisce l'elemento base della fase successiva, la traduzione, che completa il flusso di informazioni dal patrimonio genetico alle proteine. In termini più specifici, l'inizio della trascrizione prevede il legame dell'enzima RNA-polimerasi alla doppia elica del DNA. Il legame dell'enzima al DNA produce uno svolgimento locale della doppia elica, in modo da esporre una delle due catene alla copiatura. Successivamente, ribonucleotidi appaiono le loro basi a quelle di una delle due catene di DNA, che funge da stampo, mentre ven-

gono covalentemente legati tra loro dalla RNA-polimerasi. Questo porta alla formazione di una catena ibrida RNA-DNA. Il movimento della RNA-polimerasi lungo la catena di DNA porta al rilascio dell'RNA sintetizzato e al riaccoppiamento delle due catene di DNA rigenerando la sua iniziale struttura a doppia elica.

La complessità del processo di trascrizione varia nei diversi organismi, in relazione alla loro posizione nella scala evolutiva. Mentre nei procarioti la trascrizione interessa un numero limitato di proteine, il numero di macromolecole coinvolte nella trascrizione negli eucarioti è molto più elevato. Agli inizi degli anni Ottanta fu scoperto che l'azione dell'RNA-polimerasi II, che è deputata alla sintesi dell'RNA messaggero, era strettamente legata alla presenza di cinque differenti fattori di trascrizione (TFIIB, D, E, F e H). Anche se l'azione congiunta della polimerasi e dei fattori di trascrizione era in grado di

esplicare i processi base della trascrizione, questi complessi non rispondevano all'azione di proteine in grado di attivare geni specifici. Il primo fondamentale contributo di Kornberg è stato l'identificazione, agli inizi degli anni Novanta, di un enorme complesso multiproteico, denominato Mediatore, che trasferisce segnali di attivazione alla RNA-polimerasi e ai fattori di trascrizione. Questa scoperta è stata d'importanza cruciale per definire tutti gli attori dell'articolato processo della trascrizione. Mancavano, però, le informazioni strutturali per individuare le basi molecolari dei meccanismi di regolazione, di svolgimento dell'elica di DNA, di sintesi dell'RNA, di traslocazione e del successivo svolgimento della catena ibrida RNA-DNA, e di rigenerazione della doppia

Sulla base dei risultati ottenuti è stato possibile dimostrare che le due subunità di dimensioni maggiori sono posizionate al centro del complesso, mentre le subunità più piccole sono localizzate nella parte esterna dell'aggregato. Ancora più informativa è stata l'analisi della struttura del complesso (Figura), che ha messo in evidenza il modo con cui il DNA stampo e l'RNA appena sintetizzato sono legati all'enzima. L'analisi del sito attivo ha fornito chiare informazioni sui residui coinvolti nel processo di formazione del legame fosfodiesterico della nascente catena di RNA.

Nel corso degli anni successivi il contributo del laboratorio di Kornberg si è arricchito con la determinazione della struttura di una decina di nuovi complessi della polimerasi

Kornberg e dei suoi collaboratori.

In conclusione, ancora una volta l'Accademia Svedese ha apprezzato il lavoro di ricercatori operanti nel settore della biologia strutturale. Sin dall'era pionieristica della determinazione della struttura del DNA e delle prime proteine, numerosi scienziati del campo sono stati insigniti di questo prestigioso premio. Questa costante attenzione alla biologia strutturale è diventata ancora più marcata nel corso degli ultimi anni. Basti pensare che nell'ultimo quinquennio altri

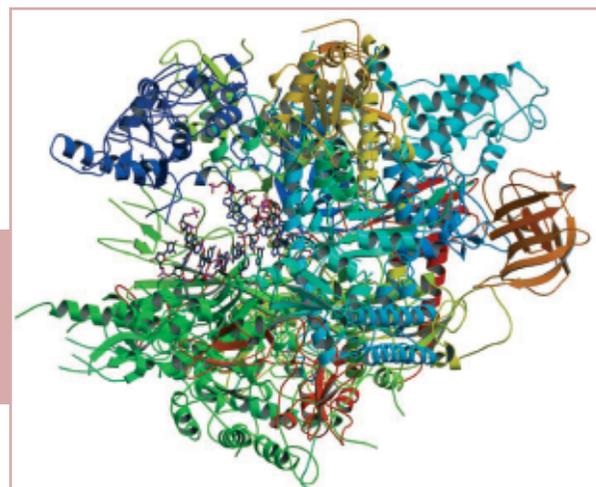


Immagine schematica del complesso dell'RNA polimerasi II con l'ibrido DNA-RNA prodotto dall'enzima. La figura è stata generata utilizzando le coordinate del complesso riportate nel Protein Data Bank (codice 1I6H)

elica di DNA. In questo scenario, una pietra miliare è stata la determinazione della struttura dell'RNA polimerasi II, isolata da lievito, in forma isolata ed in complesso con il DNA stampo e l'RNA prodotto dalla reazione, ottenuta dal gruppo coordinato da Kornberg nel 2001. Per dare un'idea delle dimensioni di questi complessi macromolecolari basti pensare che l'enzima è costituito da ben 12 catene polipeptidiche e presenta un peso molecolare di  $0,5 \times 10^6$  Dalton. La struttura della proteina, costituita da circa 30.000 atomi, ha permesso di definire l'architettura del complesso, le interazioni tra le varie subunità e la natura del sito attivo.

con DNA, RNA ed altre proteine. Nel loro insieme queste informazioni hanno anche permesso di definire i dettagli strutturali del meccanismo di traslocazione della catena ibrida DNA-RNA, del procedimento di selezione del nucleotide corretto da appaiare a quello presente sul DNA stampo, del processo di associazione dei fattori di trascrizione alla polimerasi. Sono stati, inoltre, avviati studi strutturali sul Mediatore, un aggregato multiproteico con un peso molecolare di circa un milione di Dalton.

La definizione della struttura a livello atomico di questo gigantesco complesso molecolare rappresenta l'attuale sfida di

due ricercatori del campo, Kurth Wüthrich nel 2002 e Roderick MacKinnon nel 2003, hanno ricevuto il premio Nobel. Il vertiginoso sviluppo tecnologico e metodologico della biologia strutturale lascia prevedere altri riconoscimenti a questo settore. È ragionevole ipotizzare che studi avanzati su altre macromolecole biologiche ad elevata complessità strutturale attireranno presto l'attenzione dell'Accademia Svedese.

### Lettere consigliate

[1] R.D. Kornberg, *Trends Biochemical Sciences*, 2005, **30**, 235.

[2] P. Cramer, D.A. Bushnell, R.D. Kornberg, *Science*, 2001,

**292**, 1863.

[3] A.L. Gnatt *et al.*, *Science*, 2001, **292**, 1876.

[4] W.A. Hendrickson, *Trends Biochemical Sciences*, 2001, **25**, 637.