



Universita' Politecnica delle Marche  
Dipartimento di scienze della vita e dell'ambiente  
Corso di laurea: Scienze Biologiche

# **Domini della cromatina: l'unità dell'organizzazione cromosomica**

## **Chromatin Domains: The Unit of Chromosome Organization**

Jesse R.Dixon, David U.Gorkin, Bing Ren (2016) «*Chromatin Domains: The unit of Chromosome Organization*» *Molecular Cell* 62: 668-680

RELATORE:

Professoressa Adriana Canapa

CANDIDATO:

Arianna Trasarti

Matricola S1073682

Sessione di laurea autunnale (Ottobre 2019)

Anno Accademico 2018-2019

# RIASSUNTO

Il modo in cui i cromosomi eucariotici si ripiegano all'interno del nucleo è una domanda secolare che rimane senza risposta tutt'oggi. Dai primi studi biochimici e microscopici è stata rivelata l'esistenza di domini e loop di cromatina come una caratteristica pervasiva dei cromosomi in interfase, ma le implicazioni biologiche di tali caratteristiche organizzative erano oscure.

L'analisi a livello del genoma delle interazioni cromatiniche a coppie, usando tecniche basate sulla cattura della conformazione della cromatina (3C), ha gettato nuova luce sull'organizzazione dei cromosomi nei nuclei in interfase.

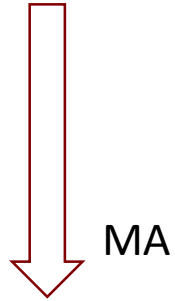
In particolare, la scoperta di TAD, ossia «Domini Topologicamente Associati», evolutivamente conservati in un ampio spettro di tipi cellulari, ha fornito un nuovo quadro molecolare per lo studio dello sviluppo animale e delle malattie umane.

Qui andremo ad esaminare i recenti progressi nella caratterizzazione di tali domini della cromatina e la delineazione dei meccanismi della loro formazione.

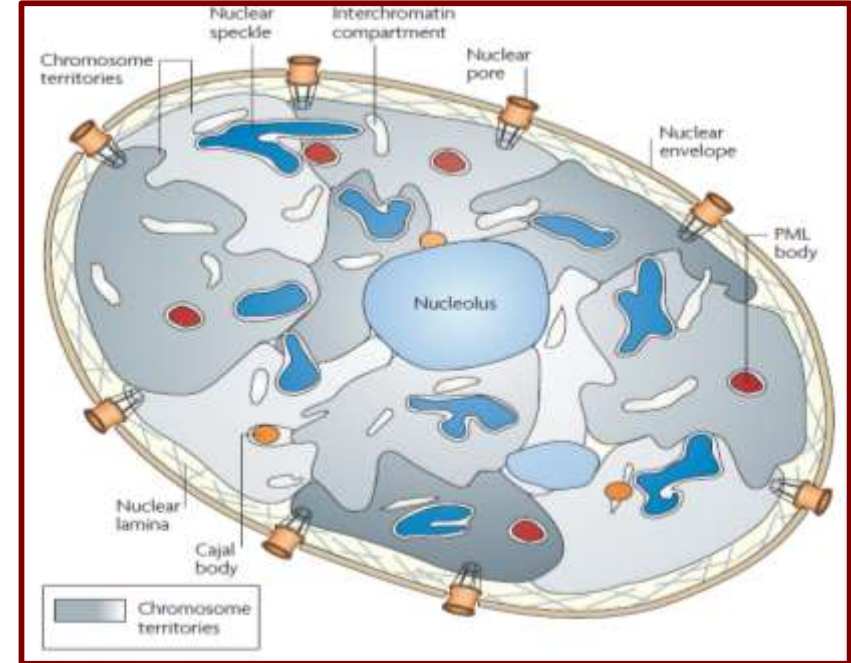
# INTRODUZIONE

## ❖ MODELLO TERRITORIALE DELL'ORGANIZZAZIONE CROMOSOMICA

⇒ Rabl (1885) e Boveri (1909): scoperta dei **TERRITORI CROMOSOMICI (CT)** nei nuclei interfascici.  
(concetto abbandonato per un certo periodo)

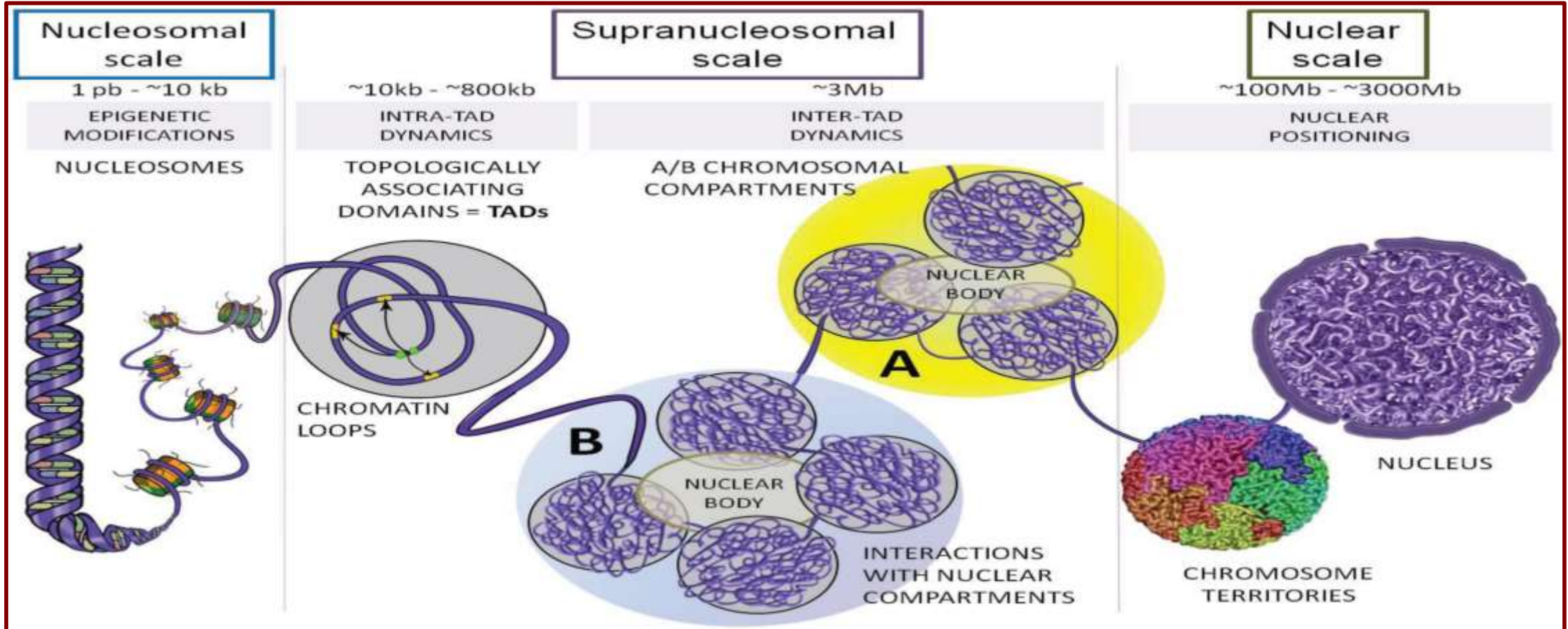


⇒ Oggi: modello territoriale accettato. **OGNI CROMOSOMA RISIEME IN UN SEPARATO TERRITORIO CROMOSOMICO NEL NUCLEO.**



## ❖ STRUTTURA INTERNA DEI CROMOSOMI

### ⇒ DOMINI TOPOLOGICAMENTE ASSOCIATI (TAD)



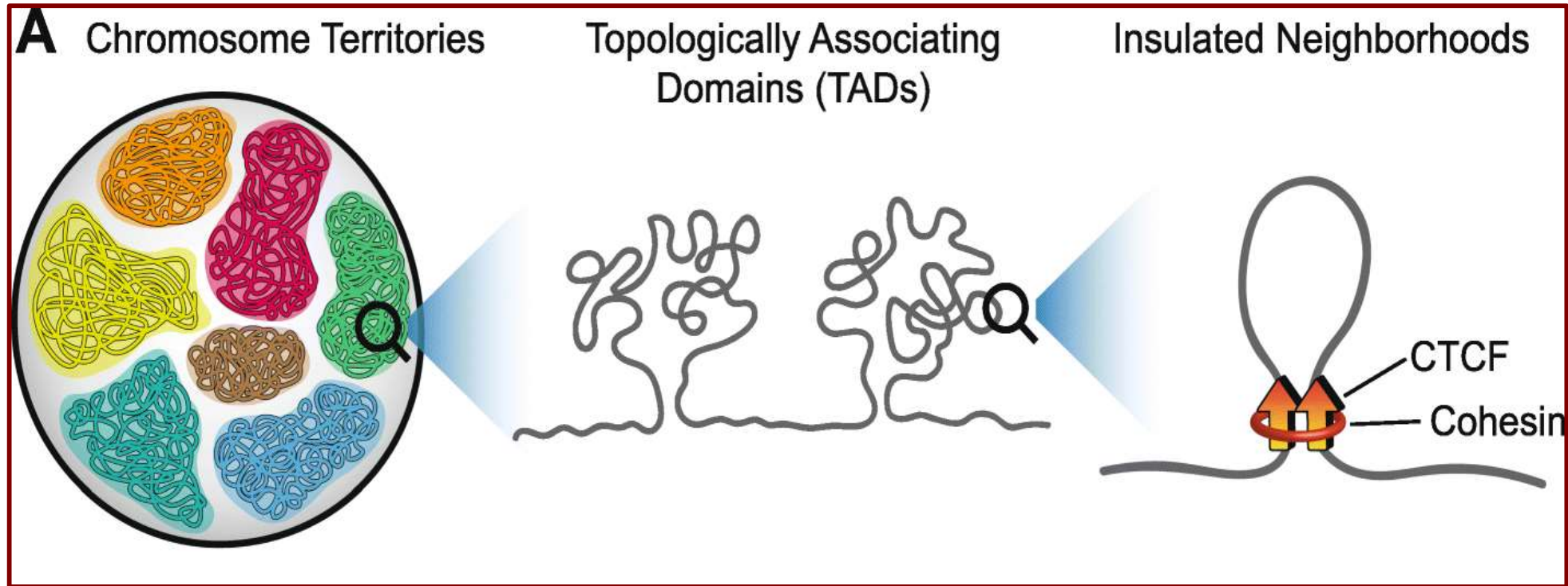
NATURA, FUNZIONE, MECCANISMI DI FORMAZIONE DEI TAD?

# NATURA DEI TAD

## ❖ DUE CARATTERISTICHE BASE DELL'ORGANIZZAZIONE DEI TAD

1. PROPRIETA' DI «AUTOASSOCIAZIONE»
2. PROPRIETA' DI «ISOLAMENTO»

## ❖ ORGANIZZAZIONE GERARCHICA DEI TAD

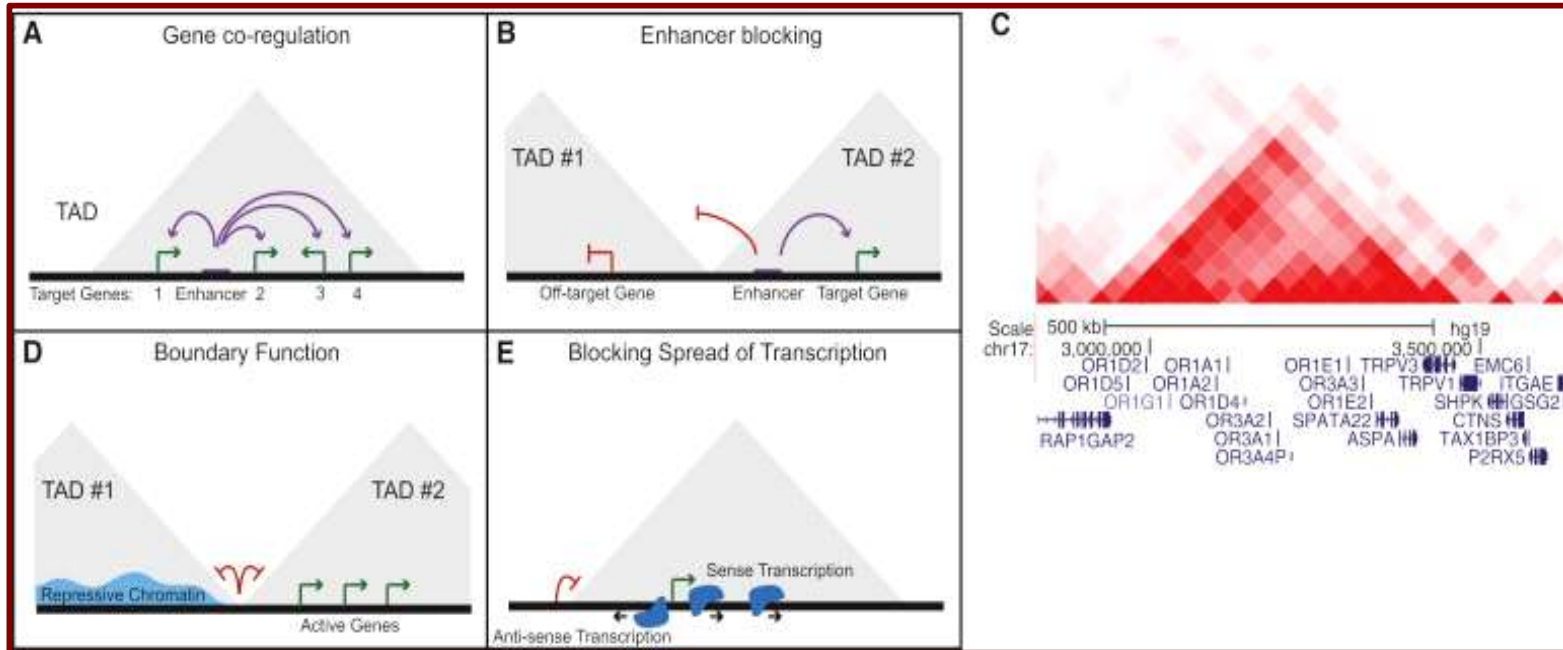


# FUNZIONE DEI TAD

❖ TAD: UNITA' FUNZIONALMENTE ISOLATE DEL GENOMA

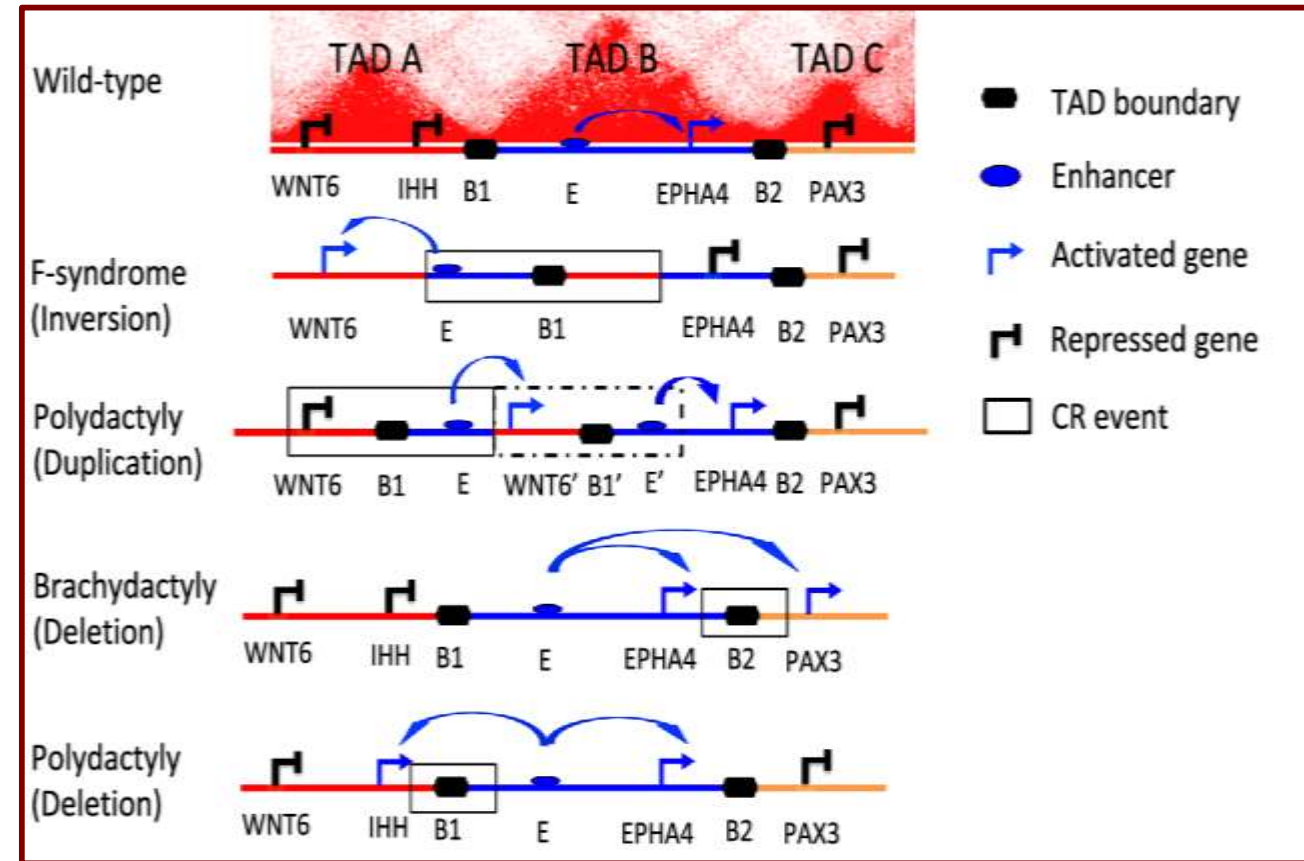
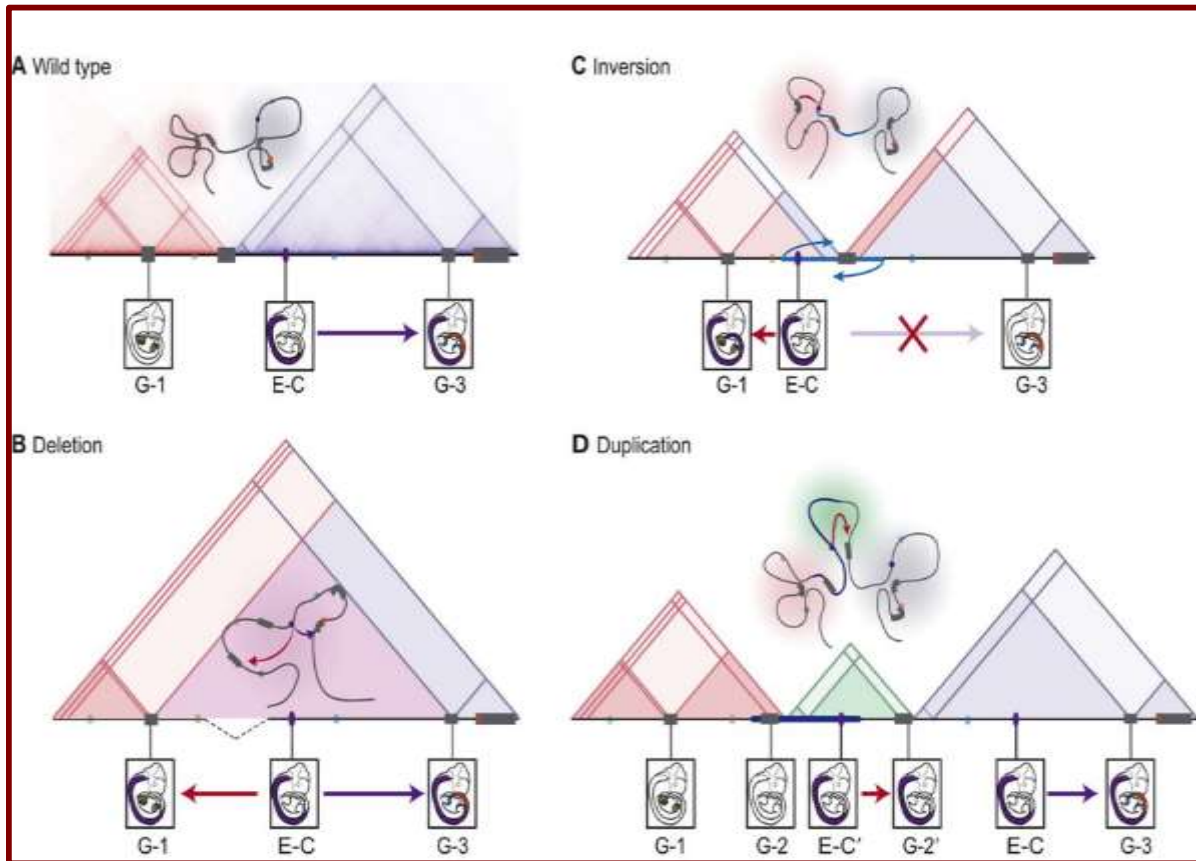


1. «COREGOLAZIONE» DEI GENI ALL'INTERNO DEI TAD



2. BLOCCO DELLA «DIFFUSIONE» DI ATTIVITA' TRA TAD VICINI

## ❖ DELEZIONE, INVERSIONE, DUPLICAZIONE DEI CONFINI TAD: MALFORMAZIONE ARTI



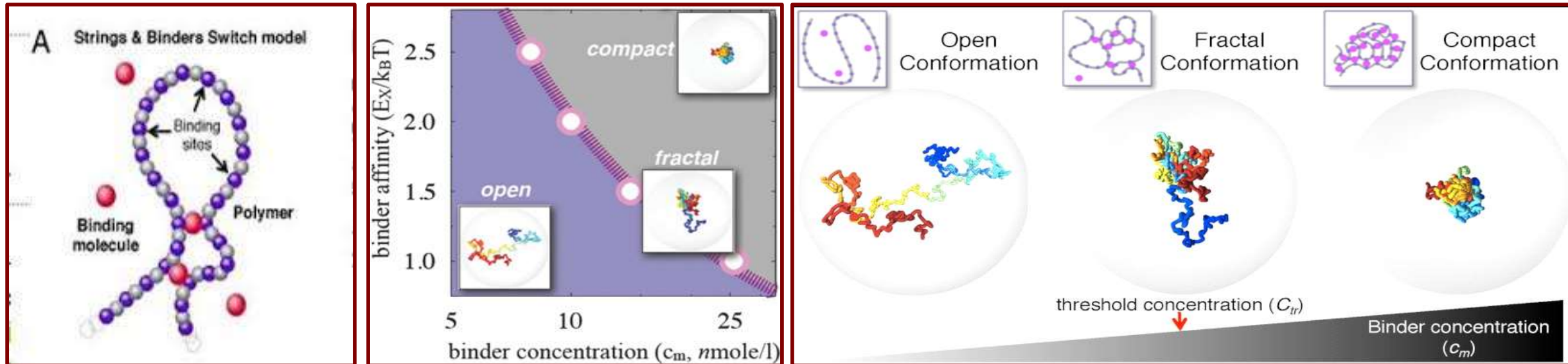
L'ESPRESSIONE GENICA CAMBIA A CAUSA DI TAD ALTERATI NELLA MALATTIA

# MECCANISMI DI FORMAZIONE DEI TAD

## ❖ PROCESSI CHE CONTRIBUISCONO ALL'ORGANIZZAZIONE DELLA CROMATINA

a. Movimento della fibra cromatinica;

b. Attrazione all'interno dei domini della cromatina  $\Rightarrow$  proprietà attrattiva dei TAD: **COMPLESSO COESINA**



c. Isolamento dovuto a specifici fattori proteici che legano la sequenza o RNA che introducono vincoli topologici alla fibra di cromatina locale  $\Rightarrow$  fattori isolanti: **CTCF**

**IL COMPLESSO COESINA HA UN RUOLO DISTINTO DA QUELLO DI CTCF NELL'ORGANIZZAZIONE DELLA CROMATINA**



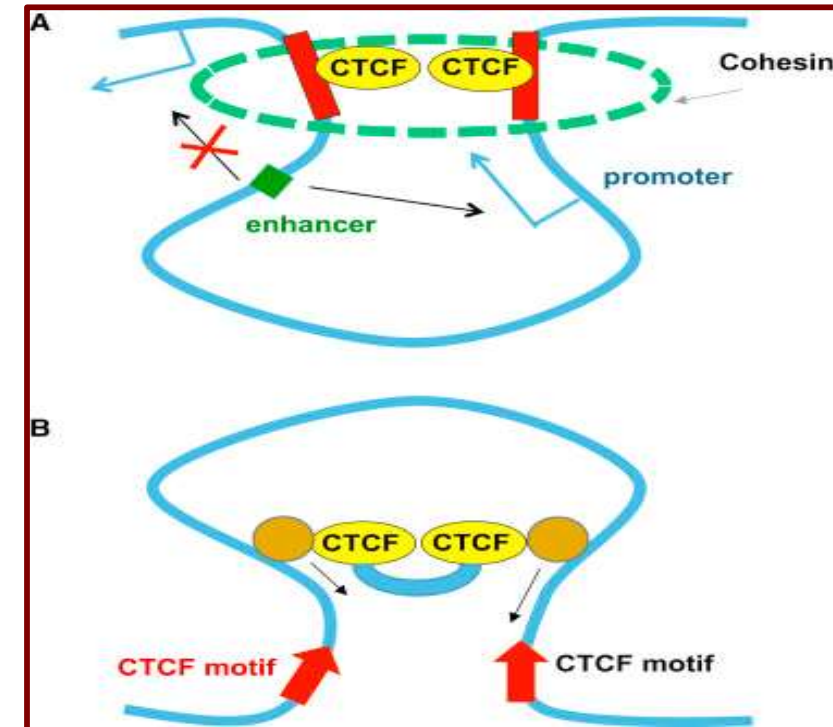
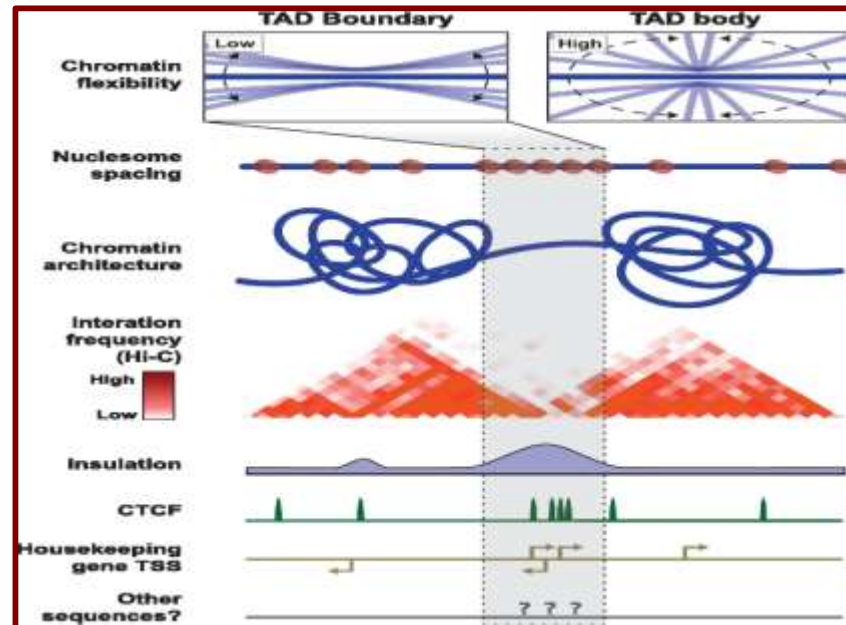
# CTCF: IN CHE MODO ISOLA LE INTERAZIONI CROMATINICHE TRA TAD?

## DUE SERIE DI MODELLI:

1. I complessi multimerici contenenti CTCF si associano contemporaneamente alle due estremità di un TAD per creare un loop di cromatina che separa le sequenze del TAD dal DNA adiacente.

QUESTO POTREBBE AVVENIRE MEDIANTE DUE MECCANISMI → A. MODELLO A MANETTE  
B. MODELLO DI ESTRUSIONE

2. Le forze isolanti ai confini del TAD sono avviate indipendentemente dalla formazione del loop →



- COMUNE MODELLO DI «ISOLAMENTO-ATTRAZIONE» PER LA FORMAZIONE DEL TAD: prevede che qualsiasi fattore che riduce la flessibilità della cromatina potrebbe, in teoria, produrre un confine TAD.

# CONCLUSIONI

- I cromosomi si piegano localmente in discreti domini genomici, chiamati TAD.

Il lavoro descritto in questa tesi mostra che i TAD non sono solo unità strutturali del genoma, ma sono anche importanti dal punto di vista funzionale per la corretta regolazione dell'espressione genica.

- I TAD rappresentano un ambiente che limita il panorama di interazione tra enhancer e geni. In effetti, i geni funzionalmente correlati sono co-regolati all'interno dei TAD.
- L'interruzione dei TAD da parte di riarrangiamenti è associata a cambiamenti nei profili di espressione genica durante l'evoluzione, nonché nei genomi di soggetti con sindromi da sviluppo neurologico. Mentre queste interruzioni dei TAD potrebbero essere utili per un organismo e in alcuni casi portare a balzi evolutivi, dimostriamo che nei genomi delle malattie le interruzioni dei TAD possono provocare fenotipi patologici.

# PROSPETTIVE FUTURE

Il miglioramento dei metodi per studiare l'organizzazione del genoma 3D ha portato all'identificazione di TAD ed altre caratteristiche di struttura della cromatina di ordine superiore. Ulteriori progressi nella comprensione di cosa sono i TAD verranno aiutati dai futuri sviluppi tecnologici:

- Utilizzo di microscopia a super risoluzione
- Miglioramento tecniche di imaging (basato su Crispr-Cas9, a super risoluzione, multicolore di cellule vive)
- Utilizzo di microscopia crioelettrica (crio-EM)