



# ***LA CHIMICA IN SARDEGNA NELL'ANNO DELLA CHIMICA***



21 ottobre 2011, Porto Conte Ricerche, Tramariglio

# Meccanismi di tossicità del nichel: induzione di alfa-elica sull'istone H4, una proteina nucleare

Maria Antonietta Zoroddu, Massimiliano Peana, Serenella Medici

Dipartimento di Chimica, Università di Sassari, Via Vienna 2, 07100 Sassari

*zoroddu@uniss.it*

I composti del nichel possono indurre processi di carcinogenesi [1] interferendo con diversi target cellulari [2,5]. Per esempio, è stato dimostrato come il nichel sia un potente inibitore dell'acetilazione dell'istone H4 *in vivo* [4], legandosi preferibilmente a specifiche lisine nella parte N-terminale della proteina, proprio là dove sono raggruppati i siti per l'acetilazione. È noto come il processo di acetilazione sul tail dell'H4 ne aumenti il contenuto in alfa-elica [6], che a sua volta causa un accorciamento del tail stesso, con importanti implicazioni strutturali e funzionali a livello del meccanismo di regolazione della trascrizione. Abbiamo dimostrato, attraverso uno studio di dicroismo circolare, che anche il nichel è in grado di indurre un aumento nel contenuto di alfa-elica dell'H4 non acetilato [7]. Tale aumento dovrebbe diminuire la capacità dell'enzima istone-acetiltransferasi di riconoscere e legare la coda dell'istone, e dunque influenzarne l'efficacia a modificare ulteriormente i residui lisinici. L'accorciamento della distanza tra aminoacidi adiacenti, causato dal passaggio dalla conformazione estesa a quella a elica, potrebbe interrompere la sequenza di riconoscimento dell'H4, compromettendo in tal modo l'intero "codice dell'istone".

## Riferimenti bibliografici

- [1] IARC, Chromium, Nickel and Welding. Monogr. Eval. Carcinog. Risk, Chem. Hum, 1990, **49**
- [2] Y. W. Lee, C. B. Klein, B. Kargacin, K. Salnikow, J. Kitahara, K. Dowjat, A. Zhitkovich and M. Costa, *Mol. Cell. Biol.*, 1995, **15**, 2547–2557
- [3] C. B. Klein, K. Conway, X. W. Wang, R. K. Bhamra, X. Lin, M.D. Cohen, L. Annab, J.C. Barret and M. Costa, *Science*, 1991, **251**, 796–799
- [4] L. Broday, W. Peng, K. Min-Hao, K. Salnikow, M. A. Zoroddu and M. Costa, *Cancer Res.*, 2000, **60**, 238–241
- [5] B. R. Zetter and J. Banyard, *Nature*, 2002, **419**, 572–573
- [6] X. Wang, S. C. Moore, M. Laszckzak and J. Ausio, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 35013–35020
- [7] M.A. Zoroddu, M. Peana, S. Medici, L. Casella, E. Monzani, M. Costa, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 787-793