

## Competenze

### Linee di Ricerca:

L'interesse principale del nostro gruppo di ricerca riguarda il ruolo dei geni con omeobox appartenenti famiglia Hox quali regolatori della trascrizione durante lo sviluppo e la determinazione del fato cellulare. I genomi umano e di topo contengono 39 geni che posseggono un'omeobox simile a quella del gene Antennapedia di Drosophila (geni Hox). Questi codificano per dei fattori di trascrizione sequenza-specifici che funzionano da geni regolatori nella determinazione delle identità regionali lungo gli assi del corpo durante lo sviluppo embrionale. Negli ultimi anni, studi genetici hanno dimostrato che questo gruppo di geni evolutivamente conservato svolge un ruolo primaria importanza nell'organizzazione spaziale del piano corporeo in tutti i metazoi. Tuttavia i meccanismi d'azione dei geni Hox a livello molecolare sono meno conosciuti, questo principalmente a causa della mancanza di selettività di legame al DNA come proteine monomeriche in vitro e del fatto che solo alcuni dei loro geni bersaglio sono stati identificati. Un significativo passo avanti è stato fatto con la scoperta che i componenti di un'altra famiglia di fattori di trascrizione con omeodominio, le proteine PBC, possono interagire funzionalmente con le proteine HOX per aumentarne la selettività di legame al DNA e modularne l'attività trascrizionale sia in vitro sia in vivo. È stato visto inoltre che le proteine della famiglia PBC possono interagire con un'ulteriore famiglia di proteine con omeodominio, le proteine MEINOX, queste sono in grado di regolare l'attività delle proteine PBC attraverso il controllo della loro localizzazione subcellulare. La capacità delle proteine PBC di interagire sia con le proteine HOX che con le MEINOX ha portato all'identificazione di complessi proteici ternari HOX/PBC/MEINOX, incrementando ulteriormente la complessità della regolazione trascrizionale mediata dalle proteine HOX. Attualmente lo scopo principale delle nostre ricerche è di comprendere i meccanismi molecolari attraverso i quali le proteine PBC e MEINOX modulano la specificità d'azione delle proteine HOX. Questo avverrà mediante lo studio e la caratterizzazione di complessi trascrizionalmente attivi contenenti proteine HOX, tramite l'identificazione di nuovi fattori che interagiscono con le proteine HOX, o con complessi HOX/PBC/ MEINOX, e attraverso l'identificazione e lo studio di nuovi geni bersaglio delle proteine HOX.

### Skills

### Fields of Research:

The interests of our research group are mainly focused on the role of vertebrate Antp-class homeobox containing (Hox) genes as regulators of transcription in cell fate specification. Mammalian genomes contain 39 genes bearing a homeobox sequence homologous to that of the Drosophila Antennapedia (Antp) gene. These encode sequence-specific transcription factors which act as master regulatory genes, controlling the organization of the body plan during development. Over the past decade studies involving either gain or loss of function of Hox genes in vertebrate development have proven that this evolutionary highly conserved gene system plays a crucial role in the organization of the body plan of all metazoans. The functions of Hox genes at the molecular level, however, are less well understood, mainly because of their apparent lack of DNA binding selectivity as monomeric proteins in vitro and of the fact that only a few of their target genes have been identified. A progress towards the elucidation of the mechanisms underlying the functional specificity of HOX proteins has been made by the finding that members of another family of homeodomain transcription factors, the PBC proteins, can functionally interact with HOX proteins to

increase their DNA-binding selectivity in vitro and in vivo. Moreover, PBC proteins have also been found to form heterodimers with members of an additional subfamily of homeodomain proteins, the MEINOX proteins, which regulate their subcellular localisation. The capability of PBC proteins to interact both with HOX and MEINOX proteins has led to the identification of DNA-bound, transcriptionally active HOX/PBC/MEINOX heterotrimeric complexes, adding a further level of complexity to HOX-mediated transcriptional regulation. At present the principal aim of our research is understanding of the mechanisms by which PBC and MEINOX proteins in modulate the specificity of action of mammalian HOX proteins. This involves the characterization of transcriptionally active complexes containing HOX proteins via the isolation of novel factors interacting with HOX and/or HOX/PBX/MEINOX complexes, and via the identification and study of their downstream target genes.