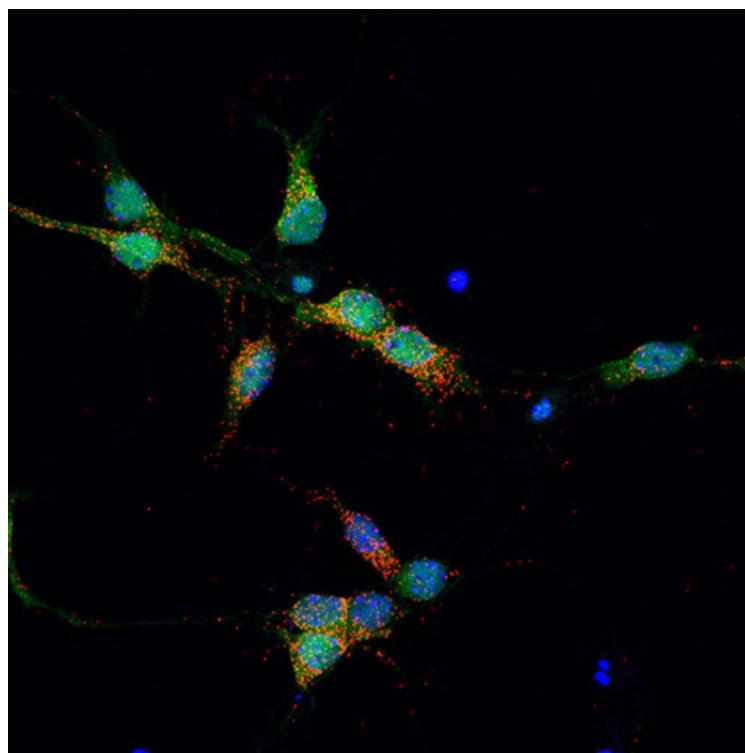


COMUNICATO STAMPA

FOXG1: svelato il suo doppio ruolo nel controllo dell'espressione genica

Uno studio SISSA rivela la doppia funzione del gene nella regolazione della trascrizione e traduzione dell'RNA



Trieste, 17 ottobre 2024

Un nuovo studio del Laboratory of Cerebral Cortex Development della SISSA pubblicato recentemente su *BMC Biology* ha rivelato un ruolo sorprendente del gene FOXG1: non solo funziona come 'conduttore d'orchestra' dello sviluppo del cervello anteriore regolando la trascrizione dell'RNA, ma ha un ruolo di regolazione diretta nella traduzione dell'mRNA, cioè nella produzione delle proteine. Questa doppia funzione solleva anche domande interessanti sull'evoluzione di questo meccanismo, suggerendo che un controllo fine del dosaggio genico potrebbe essere stato selezionato per garantire un corretto sviluppo del sistema nervoso.

FOXG1 è un gene fondamentale, specialmente per la formazione e l'organizzazione della corteccia cerebrale, sede di funzioni complesse come la percezione sensoriale e il pensiero cosciente. Mutazioni in questo gene possono causare la sindrome di FOXG1, una rara malattia genetica caratterizzata da anomalie strutturali e funzionali nel cervello che si manifestano con sintomi comportamentali e cognitivi molto gravi. In tale contesto, la proteina FOXG1 è nota per funzionare come regolatrice della trascrizione: coordina, attivando e disattivando centinaia di altri geni necessari per il corretto sviluppo cerebrale.

«La novità inaspettata è che FOXG1 regola anche direttamente la sintesi proteica», spiega Antonello Mallamaci, direttore del Laboratory of Cerebral Cortex Development della SISSA. «Si tratta di un fenomeno estremamente raro, che siamo riusciti a dimostrare inseguendo diversi indizi indipendenti e con una analisi rigorosa delle evidenze».

La scoperta del doppio ruolo

Il primo indizio è stata la localizzazione cellulare della proteina: non solo era possibile individuare questo fattore di trascrizione nel nucleo dei neuroni, dove interagisce con il DNA e 'accende' o 'spegne' i vari geni, ma anche nel citoplasma, compreso quello degli assoni e dei dendriti, suggerendo una funzionalità aggiuntiva. Analisi bioinformatiche e strutturali di FOXG1 mostravano inoltre che questa proteina potesse anche interagire direttamente con il macchinario della cellula che produce proteine, traducendo l'mRNA.

«Al principio, abbiamo cercato di verificare tale potenziale capacità di influire non solo sulla trascrizione ma anche sulla traduzione, testando sperimentalmente uno specifico gene, Grin1, che codifica per la subunità maggiore di un importante recettore neuronale, l'NMDAR. Manipolando la quantità di FOXG1 nella cellula, abbiamo osservato discrepanze significative fra l'andamento dei livelli della proteina Grin1 e dell'mRNA corrispondente, provando che tali discrepanze originavano da un differente tasso di sintesi (e non di degradazione) della proteina. Abbiamo dimostrato poi che FOXG1 interagisce con l'mRNA di Grin1 e con due fattori chiave coinvolti nella sua traduzione» spiega Mallamaci.

«Incoraggiati da questo risultato e con l'aiuto dei colleghi del Laboratory of Computational Genomics della Scuola, abbiamo cercato quindi di fare delle analisi su larga scala per cercare di capire quanto comune fosse questa attività di regolazione della traduzione. Abbiamo trovato che circa 300 geni mostrano una variazione nel reclutamento del loro mRNA ai ribosomi (vale a dire alle fabbriche delle proteine) in risposta ai cambiamenti di espressione di FOXG1, con metà circa dei casi in cui tale reclutamento è stimolato e nell'altra metà inibito. Abbiamo inoltre

verificato che FOXC1 interagisce con gli mRNA di molti di questi geni e influisce sulla progressione dei ribosomi lungo tali molecole. Infine, in casi selezionati, abbiamo sperimentalmente verificato che variazioni di livello di FOXC1 si traducono in variazioni tangibili nel tasso di traduzione di questi mRNA». La scoperta che il gene Foxc1 svolge un ruolo sia nella regolazione della trascrizione che nella traduzione delle proteine apre interrogativi importanti sull'evoluzione di questo meccanismo complesso. Ci sono due ipotesi principali che potrebbero spiegare come questa doppia funzione si sia sviluppata.

La doppia funzione dal punto di vista evolutivo

In generale, il processo più comune che permette l'evoluzione di una nuova funzione di un gene passa per la duplicazione del gene stesso: in questo modo la copia originale continua a svolgere la sua funzione originale, mentre l'altra può mutare liberamente, e quindi 'sperimentare' altre funzioni. Tuttavia, per alcuni geni cruciali, come quelli che regolano lo sviluppo del sistema nervoso, duplicare il gene potrebbe non essere un'opzione praticabile, a causa della necessità di mantenere un controllo molto preciso della quantità di RNA e proteine prodotta dal gene. Questo vincolo sul dosaggio genico potrebbe essere uno dei motivi per cui, in casi speciali, l'evoluzione ha 'preferito' un unico gene in grado di svolgere una funzione combinata, piuttosto che duplicare e separare i ruoli.

Un'altra possibilità è che, influenzando quale effettore unico sia la trascrizione che la traduzione di determinati geni, FOXC1 possa facilitare la trasmissione ereditaria dei profili di espressione complessi peculiari di tali geni. «Questa capacità di consentire la trasmissione ad alta efficienza di schemi di regolazione spaziotemporale strutturati, non necessariamente monotoni, potrebbe avere effetti emergenti significativi, specialmente nella evoluzione dei meccanismi di plasticità neuronale alla base dei processi cognitivi» conclude Mallamaci.

LINK UTILI

Articolo completo:
<https://doi.org/10.1186/s12915-024-01979-x>

IMMAGINE

Crediti: Elena Sabina Maftai

SISSA

Scuola Internazionale
Superiore di Studi Avanzati
Via Bonomea 265, Trieste
W www.sissa.it

Facebook, Twitter
[@SISSASchool](https://www.facebook.com/SISSASchool)

CONTATTI SISSA

M pressoffice@sissa.it

Nico Pitrelli

T +39 339 1337950

Chiara Saviane

T +39 333 7675962

Alessandro Tavecchio

T +39 334 1468174