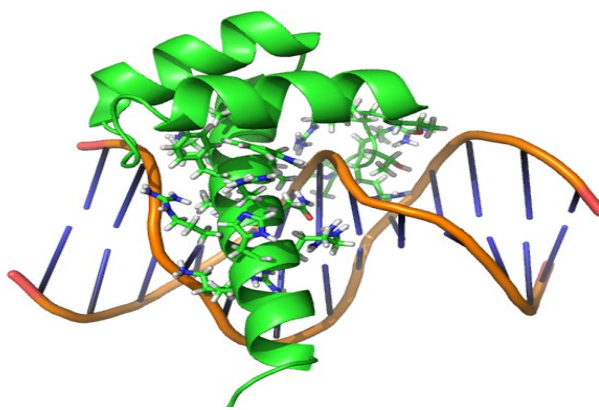


COMUNICATO STAMPA

Fattori di Trascrizione, ma non solo

Un nuovo studio SISSA suggerisce che molti fattori di trascrizione potrebbero non limitarsi ad attivare o disattivare i geni, ma svolgere un ruolo più ampio che si estende anche alle fasi successive dell'espressione genica, comprese quelle post-trascrizionali.



Trieste, 5 settembre

La regolazione dei geni è stata a lungo raccontata come una catena di passaggi ben separati: prima entrano in gioco i fattori di trascrizione, che accendono o spengono i geni, poi subentrano altre molecole, incaricate di modificare l'RNA e guidare la produzione delle proteine. Ma un numero crescente di risultati suggerisce che questa suddivisione dei compiti non sia così netta: un nuovo studio SISSA (Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati) guidato da Antonello Mallamaci e pubblicato su *Neural Regeneration Research* mostra che una percentuale considerevole di Fattori di Trascrizione nei mammiferi può interagire fisicamente con proteine coinvolte negli stadi successivi alla trascrizione.

Questa doppia attività, rilevata grazie a un'analisi sistematica di dati pre-esistenti e supportata da specifici casi sperimentali raccolti nei decenni, suggerisce che l'espressione genica potrebbe dipendere da meccanismi molecolari più interconnessi del previsto, e contribuisce a chiarire alcuni pattern osservati nello sviluppo embrionale e nei sistemi neuronali.

Fattori di trascrizione coinvolti nelle fasi post-trascrizionali

Esaminando dati di interazione proteina-proteina provenienti da un ampio database pubblico e applicando vari filtri, gli autori hanno scoperto che circa il 20% degli oltre 1600 fattori di trascrizione noti nei mammiferi interagisce con proteine coinvolte nei passaggi successivi all'attivazione della trascrizione genica. Tra le proteine coinvolte si trovano regolatori dello splicing, della poliadenilazione e dell'inizio della traduzione.

“Tali interazioni non sono distribuite a caso,” spiega Antonello Mallamaci, primo autore dello studio. “Coinvolgono preferenzialmente, in maniera statisticamente significativa, fattori di trascrizione di specifici gruppi tassonomici nonché proteine con ruoli ben definiti nella regolazione post-trascrizionale.”

Gli autori hanno anche riesaminato oltre venti studi pubblicati negli ultimi trent'anni, che avevano indipendentemente segnalato funzioni post-trascrizionali per alcuni fattori di trascrizione. Il primo caso riguarda Bicoid, fattore di trascrizione coinvolto nelle fasi precoci dello sviluppo del moscerino della frutta *Drosophila*, che si localizza nel polo anteriore dell'embrione e lega sia al DNA di *otd* che all'mRNA di *cad*, controllando così la formazione dell'asse anteriore-posteriore. Altri esempi, questa volta nei vertebrati, come *En1/2*, *Emx1/2* e *Foxg1* (coinvolti nella neurogenesi), *Zic3* ed *Esr1* (il recettore degli estrogeni), confermano ulteriormente l'esistenza di casi sperimentalmente ben documentati di fattori di trascrizione con simili funzionalità doppie. Inoltre, suggeriscono che fenomeni di questo tipo possano essere ben più frequenti rispetto a quanto emerge dal cauto filtraggio statistico dei dati di interazione proteina-proteina.

Un enigma evolutivo: una molecola, due compiti

Questi risultati sollevano interrogativi su come possa essersi evoluta questa multifunzionalità. Il modello standard dell'evoluzione di nuove funzioni nelle proteine prevede che la nuova funzione emerga dopo la duplicazione di un gene: una copia mantiene il ruolo originario, mentre l'altra copia può accumulare modifiche e diventare qualcosa di nuovo. In questo caso, invece, molti fattori di trascrizione sembrano aver assunto compiti aggiuntivi senza passaggi di duplicazione.

Una prima possibile spiegazione viene dal fatto che certi geni sono particolarmente sensibili ai cambi di dosaggio. Nei cosiddetti geni "triplo-sensibili", anche un lieve eccesso di proteina prodotta può essere molto dannoso. In questi casi, l'evoluzione potrebbe aver favorito l'emergere di proteine

multifunzione invece che permettere la duplicazione del gene, in quanto unica via evolutiva percorribile senza compromettere la sopravvivenza dell'organismo.

Un'altra ipotesi riguarda la dinamica dell'espressione genica. In sistemi come quello nervoso o immunitario, le cellule si basano spesso su impulsi precisi di attività genica, piuttosto che su segnali costanti. Una proteina capace di regolare sia la trascrizione sia la traduzione potrebbe contribuire a generare e mantenere questi schemi complessi, come ad esempio brevi fasi di attivazione seguite da brusche interruzioni, in modo più semplice e robusto. In tal modo, una singola proteina capace di svolgere più funzioni potrebbe semplificare considerevolmente la trasmissione ereditaria accurata di un profilo regolativo non monotono, rispetto all'impiego alternativo di più regolatori distinti.

Una terza ipotesi, più speculativa, riguarda un possibile riutilizzo evolutivo. Molti fattori di trascrizione contengono brevi sequenze amminoacidiche ricche di arginina e lisina che interagiscono debolmente con l'RNA, pur non essendo domini di legame "classici" e non distinguendo RNA messaggeri con sequenze diverse. Queste porzioni possono però permettere a una proteina nata per legarsi al DNA di entrare in contatto anche con l'RNA. In questo modo, faciliterebbero il trasferimento co-trascrizionale del fattore di trascrizione ancora legato al gene verso la molecola di RNA che ne viene prodotta, come già osservato sperimentalmente in alcuni lieviti. Col tempo, questo contatto inizialmente accidentale fra RNA e fattori di trascrizione potrebbe essere stato modellato dalla selezione naturale, trasformandosi in una nuova funzione regolatoria e riadattando per l'RNA la logica originaria di riconoscimento del DNA.

Tutte e tre le ipotesi richiederanno verifiche sperimentali mirate, che gli autori intendono avviare nei prossimi anni, ma trovano già riscontro in analisi statistiche e dati sperimentali preesistenti.

"Serviranno esperimenti più approfonditi per capire quanto sia diffuso questo fenomeno e se abbia effetti funzionali significativi in tessuti e contesti diversi," osserva Mallamaci, "ma il fatto che una stessa molecola possa occuparsi di due compiti così diversi e complessi segna già una deviazione importante rispetto al modello classico sull'evoluzione dei fattori di trascrizione."

LINKS UTILI:

[Full Paper](#)

IMAGE:

Pymol render of Bicoid binding

SISSA

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

CONTATTI

Alessandro Tavecchio
M atavecch@sisssa.it
T [+39 040 3787 472](tel:+390403787472)

SISSA

Scuola
Internazionale
Superiore di
Studi Avanzati

to his consensus site, via
Wikimedia Commons

Facebook, IG, X
[@SISSAschool](#)

Donato Ramani
M ramani@sissa.it
T +39 34280222 37