



Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche
Chimiche e Farmaceutiche (STEBICEF, Sezione di
Biologia Cellulare), Università di Palermo

Cicli evolutivi: dalle protomolecole al DNA «odierno»

Fabio Caradonna & Flores Naselli



XVII edizione «Floriano»
Hotel Perla del Golfo - Terrasini, 25-29 luglio 2023

Per l'evoluzione di un qualsiasi processo.....



.....occorre che:

- venga data una spinta continua al suo cambiamento
- che un "timone" dia la direzione da percorrere
- che il "nuovo" processo così ottenuto venga vagliato su un terreno di prova



Un qualsiasi processo evolutivo:

- all'inizio è necessario che sia più casuale possibile
- **successivamente deve essere più specifico**
- infine deve ritornare ad essere casuale ma con un gdl minore di prima.....

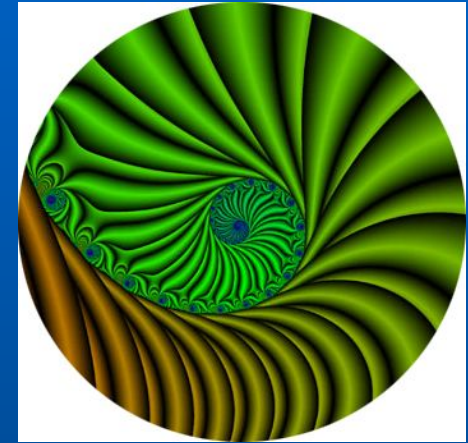


come in una sorta di.....

spirale.....

Dove per definizione il giro successivo ha meno possibilità di variare in quanto condizionato dal giro precedente (grado di libertà)

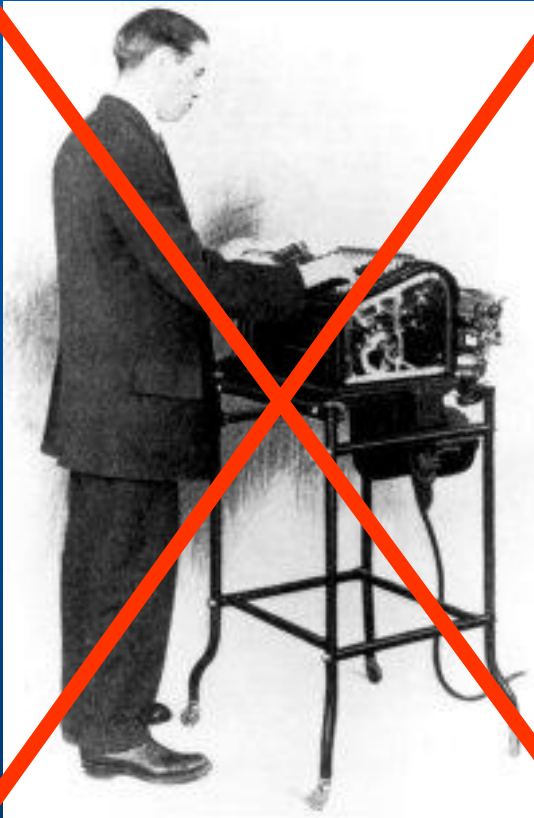
... perché deve tener conto del ciclo "prova-errore" (XP: experience) operato in precedenza.....



Di tanto in tanto il grado di diversificazione operato da un cambiamento è tale che diventa impossibile comparare per analogie l'attuale prodotto di un processo evolutivo con il suo precedente.....



E anche possibile che un PE si evolva.....scomparendo !



In funzione della propria "appropriatezza" o "fitness"

I sistemi reali sono in realtà una combinazione embricata e complessa di evoluzioni ed involuzioni.....



Evoluzione dell'universo

- Big Bang
 - Evoluzione cosmica
 - Sistema solare
 - Evoluzione planetaria
 - Evoluzione geotermica
 - Raffreddamento del pianeta Terra
 - Evoluzione chimica
 - Evoluzione biochimica
 - Brodo primordiale
 - Mondo a RNA, PNA, DNA
 - Compare la cellula
 - Evoluzione cellulare
 - **Parte l'evoluzione dei viventi: l'evoluzione biologica**
 - **Per la specie Homo sapiens:**
 - **Evoluzione culturale**
 - **Evoluzione informatica**

Brodo primordiale

Procedendo dal Big Bang ad oggi c'è stato un momento evolutivo del nostro pianeta in cui ci sono state condizioni favorevoli alla sintesi di monomeri delle macromolecole

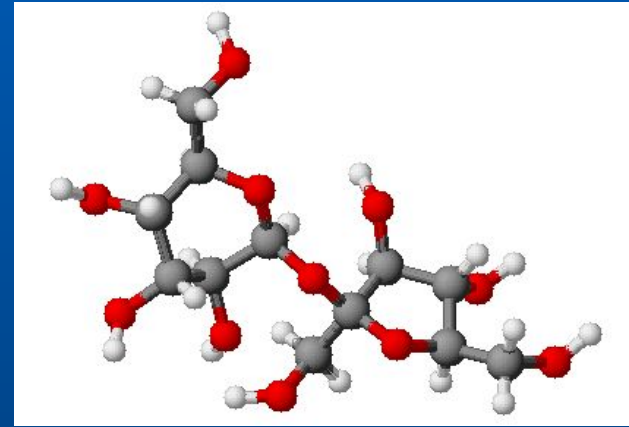


Le prime macromolecole

Per concentrazione spinta di nucleotidi e di amminoacidi in piccole goccioline di acqua sulle nuvole o per immobilizzazione su argilla si formarono i primi acidi nucleici primordiali e le prime proteine



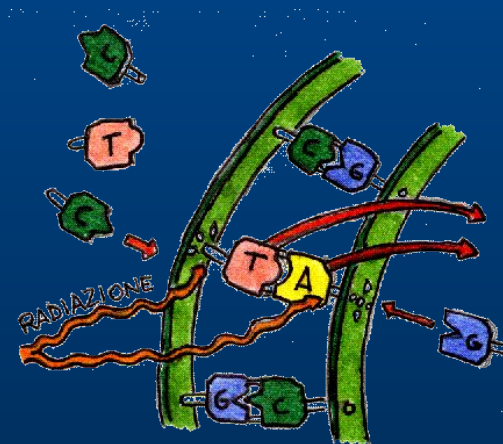
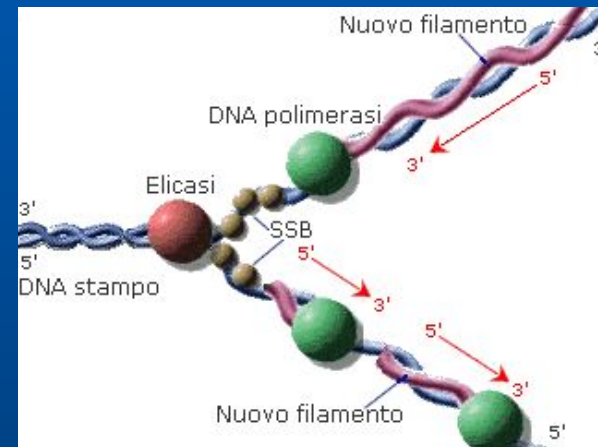
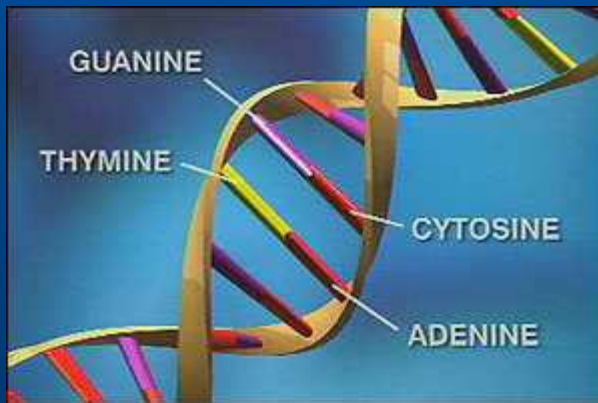
Cosa ha condotto l'evoluzione degli organismi viventi diversificando informazioni ad ogni "generazione"?



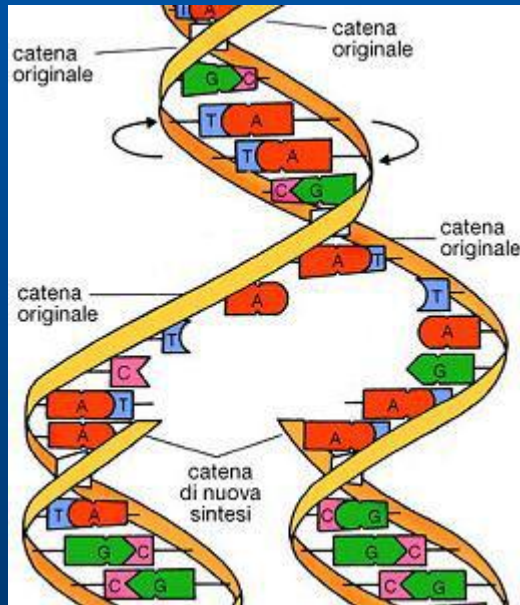
Deve esserci una macromolecola che sia responsabile del passaggio delle informazioni.....

...ma non basta! Occorre anche che sia anche in grado di **gestire la diversificazione** delle informazioni ad ogni generazione.

Il DNA è l'unica macromolecola in grado di assicurare agli organismi viventi informazioni di identità e diversità allo stesso tempo.....



Fedeltà di trasmissione del messaggio genetico alle generazioni successive



Non fedeltà di trasmissione del messaggio genetico alle generazioni successive

```
CTCCGCGTATTGCTGTCAACCCCGCTGCCCTGCATCCGTTTGTT  
CGTCGCCGTTTGTCAATTTGCCCTGCGCTCATGCCCCGCAC  
CTCGCCGCCCGCCCCATTTCCTCATGCCCCGCACCCGCGC  
TACTGTCGTCCATTTGCCCTGCGCTCATGCCCCGCACCTCG  
TTTGCTTGCTCCATTTGCCCTCATGCCCCGCACTGCCGCTCA  
CTGTGCTCCATTTGCCCTGCGCTCACGCCCTGC  
GCTCGTCTTACTCCGCCGCCCTGCCGTGTTTCATGCCCCG  
CCGTCGTTTCATGCCCCGCTGTATTGTTTGCCTGCGCCAC  
CTGCTTCGTTTGTATGCCCCGCACGCTGCTCGTGCCCC
```

```
CTCCGCGTATTGCTGTCAACCCCGCTGCCCTGCATCCGTTTGTT  
CGTCGCCGTTTGTCAATTTGCCCTGCGCTCATGCCCCGCAC  
CTCGCCGCCCGCCCCATTTCCTCATGCCCCGCACCCGCGC  
TACTGTCGTCCATTTGACCTGCGCTCATGCCCCGCACCTCG  
TTTGCTTGCTCCATTTGCCCTCATGCCCCGCACTGCCGCTCA  
CTGTGCTCCATTTGCCCTGCGCTCACGCCCTGC  
GCTCGTCTTACTCCGCCGCCCTGCCGTGTTTCATGCCCCG  
CCGTCGTTTCATGCCCCGCTGTATTGTTTGCCTGCGCCAC  
CTGCTTCGTTTGTATGCCCCGCACGCTGCTCGTGCCCC
```



L'EVOLUZIONE BIOLOGICA E' DUNQUE IN MANO A:



E' quindi un processo estremamente dinamico.....

.....che potrebbe squilibrarsi in un senso o nell'altro

Nella trasmissione di un messaggio

IDENTITA'

E

DIVERSITA'



dove irrinunciabilmente non si
deve cambiare messaggio

dove è possibile introdurre
una certa variabilità

Non fedeltà di trasmissione di un qualunque messaggio.....

Nel mezzo del cammin di nostra vita mi ritrovai per
una selva oscura che la diritta via avea smarrito

Nel pezzo del camin di rostri vivi vi ritrovai una
belva oscura che la diretta mia avea smagrato

Nel mezzo del cammin di nostro vita mi ritrovai per
una selva oscura che la diritta via avea smarrito

I primi sistemi biochimici si basavano sull'RNA

- Non poteva mai essere pensato un mondo a RNA senza aver scoperto, nella metà degli anni '80, le proprietà autocatalitiche dell'RNA: I Ribozimi

Fino a quel momento gli RNA potevano portare informazioni ma non catalisi metabolica

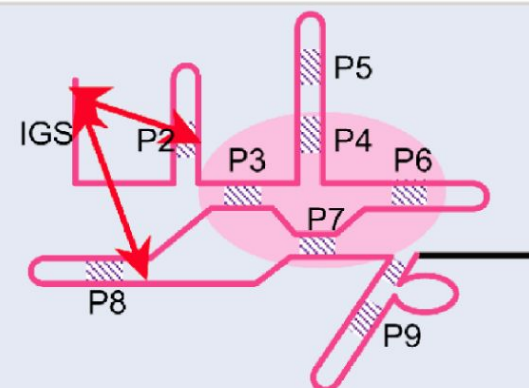
- I ribozimi sono in grado di:
- tagliare se stessi e altri RNA;
 - sintetizzare legami biochimici
 - catalizzare la sintesi di ribonucleotidi
 - catalizzare la sintesi di RNA
 - Catalizzare il trasferimento di un AA legato all'RNA ad un secondo AA
 - RNA editing
 - Metabolismo energetico (Fosfati)

La catalisi dell'RNA usa due siti

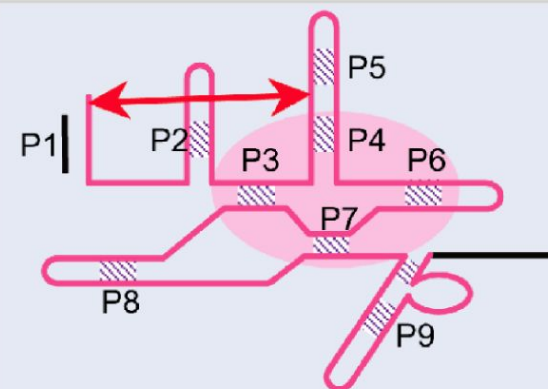
L'RNA catalitico ha un sito che lega guanosina

La struttura cambia quando si lega il substrato

Contatti presenti prima dell'attacco del substrato



Contatti presenti dopo l'attacco del substrato

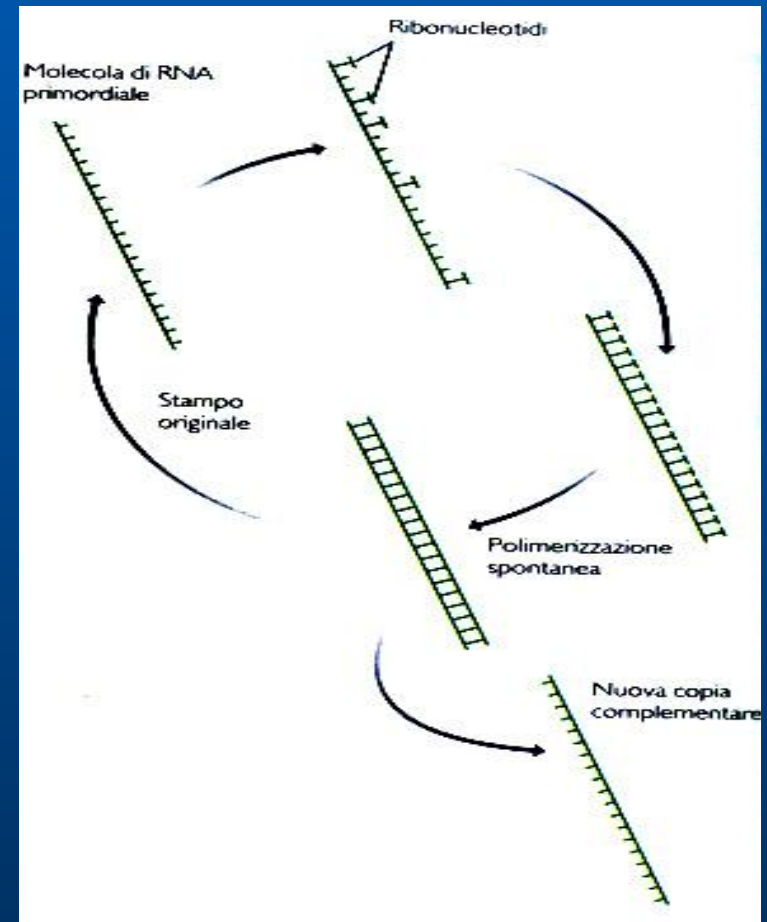


G—UUUACCU

La replicazione delle molecole di RNA nel mondo primordiale a RNA

Prima dell'evoluzione delle RNA polimerasi, i ribonucleotidi dovevano polimerizzare spontaneamente

Una replicazione lenta e poco accurata può avere generato una grande varietà di sequenze di RNA, sulle quali ha operato una forma di selezione naturale in modo tale che predominassero i sistemi replicanti

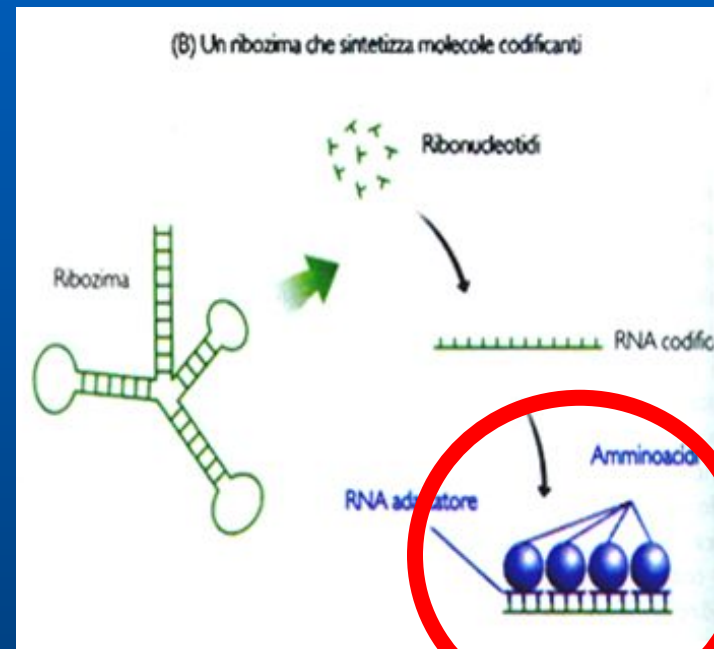
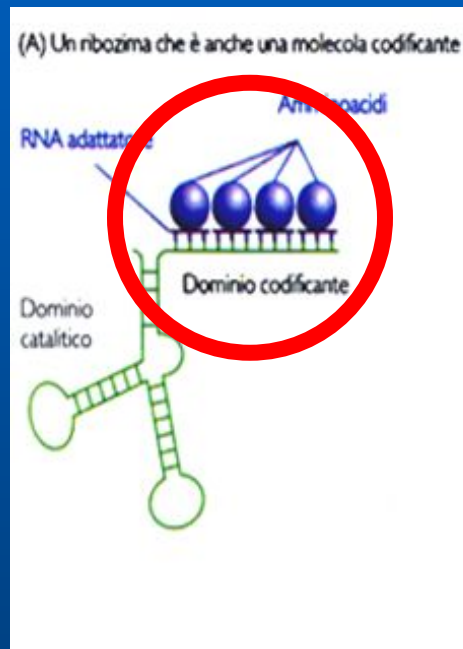


Possiamo parlare di
PROTOGENOMA come di
molecole autoreplicanti
capaci di dirigere semplici
reazioni biochimiche

(primo passo)

Due diversi scenari dell'evoluzione dei primi RNA

Un ribozima può essersi evoluto per avere una funzione sia catalitica che codificante (A)

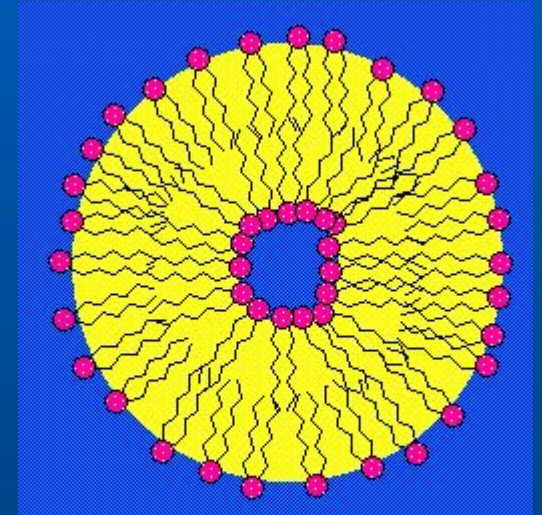


oppure può avere sintetizzato una molecola codificante (B)

In entrambi gli esempi l'acido nucleico primordiale si comporta come RNA adattatore, presunto progenitore degli attuali tRNA

Secondo passo: un ambiente chiuso

- I primi lipidi (come sono nati?) hanno racchiuso i primi RNA protogenomi anche diversificando la loro struttura con coniugazioni varie



- ed hanno permesso di svolgere reazioni in poco spazio dunque molto più controllabili e con una probabilità di urti probabili e produttivi maggiore

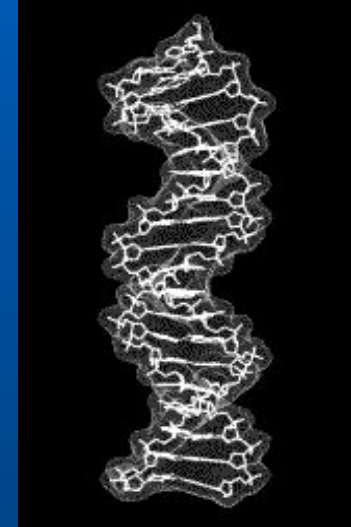


Terzo passo: la comparsa degli enzimi

- Gli enzimi sono più efficienti perché più plastici in quanto fatti da 20 AA anziché da 4 nucleotidi

- Rimpiazzano i ribozimi e l'RNA diventa solo codificante

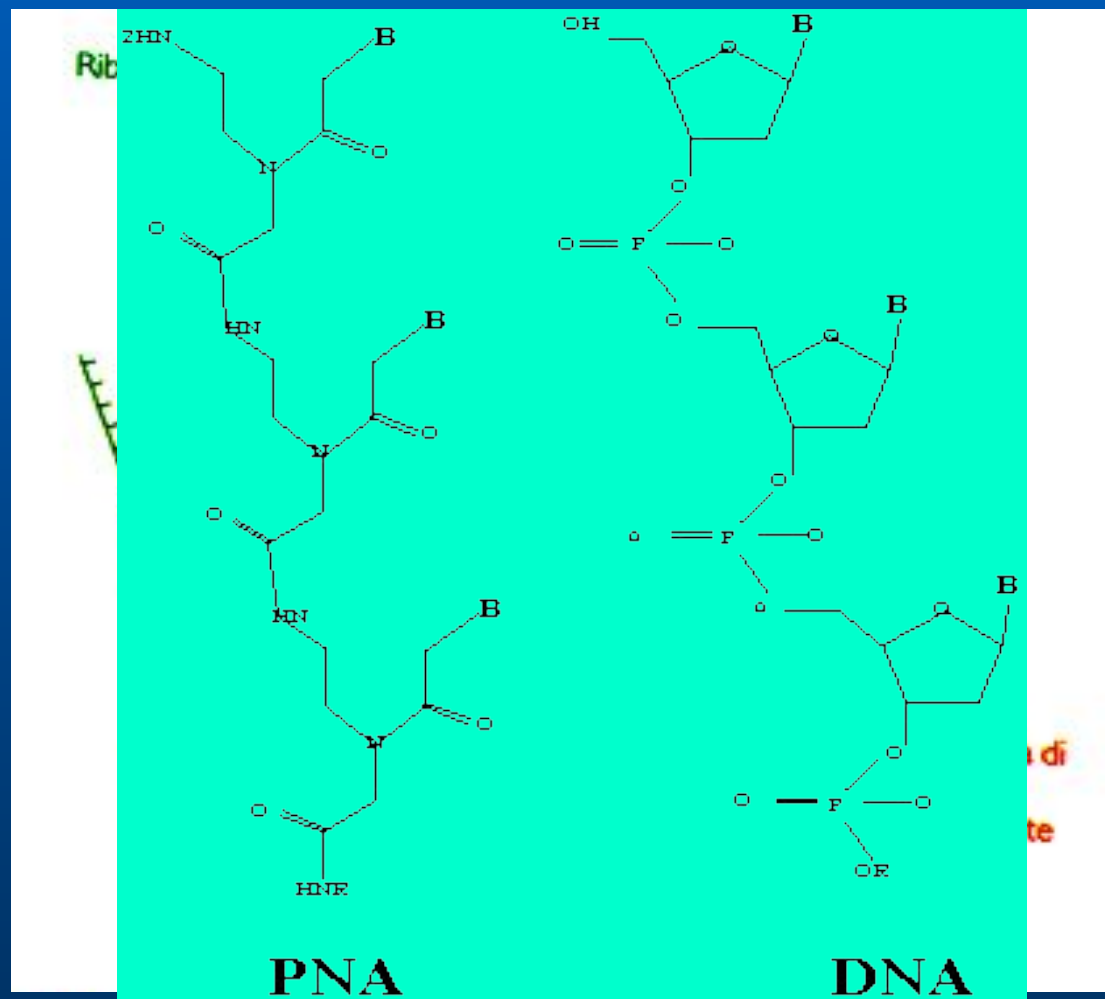
- Ruolo per il quale non è adatto perché instabile: comincia dunque.....



Quarto passo: la transizione a DNA

- L'atmosfera riducente spinge alla riduzione dei ribonucleotidi formando i primi desossiribonucleotidi

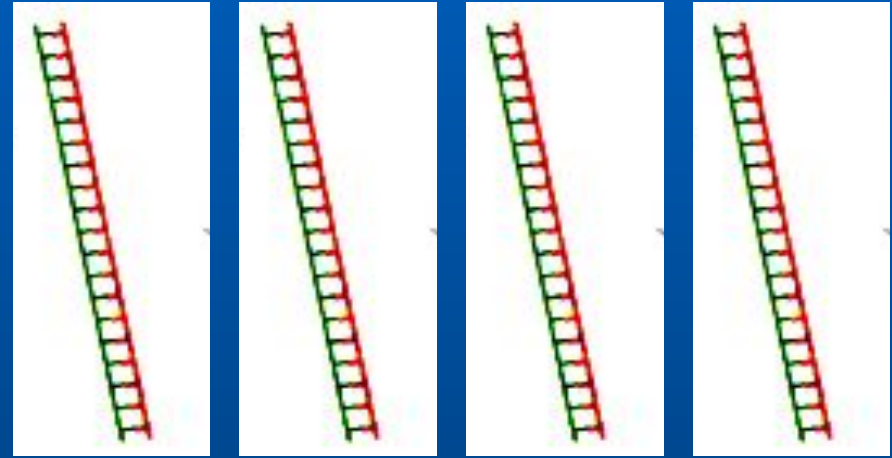
- Forse comparve un intermedio chiamato PNA che contraeva legami più stabili



Quinto passo: procarioti eucarioti e i loro cromosomi

I primi genomi a DNA sarebbero stati quindi formati da tante molecole a DNA, ognuna codificante una singola proteina

L'unione dei singoli geni nei primi cromosomi ha migliorato l'efficienza della distribuzione dei geni durante la divisione cellulare



L'evoluzione della vita.....

.....è andata avanti grazie alla principale forza propulsiva: **la mutazione** del DNA e la diversificazione del messaggio genetico nel corso delle generazioni

MA SECONDO QUALI MECCANISMI ?

SECONDO QUALI

"PASSAGGI INTERMEDI?"

L'acquisizione di nuovi geni

L'evoluzione morfologica è stata accompagnata dall'acquisizione di nuovi geni secondo un ritmo non costante ma "a balzelli".

Guardando il numero dei geni si nota che una prima "esplosione" del numero dei geni, da poche migliaia a più di 10.000, è avvenuta con la comparsa degli eucarioti.

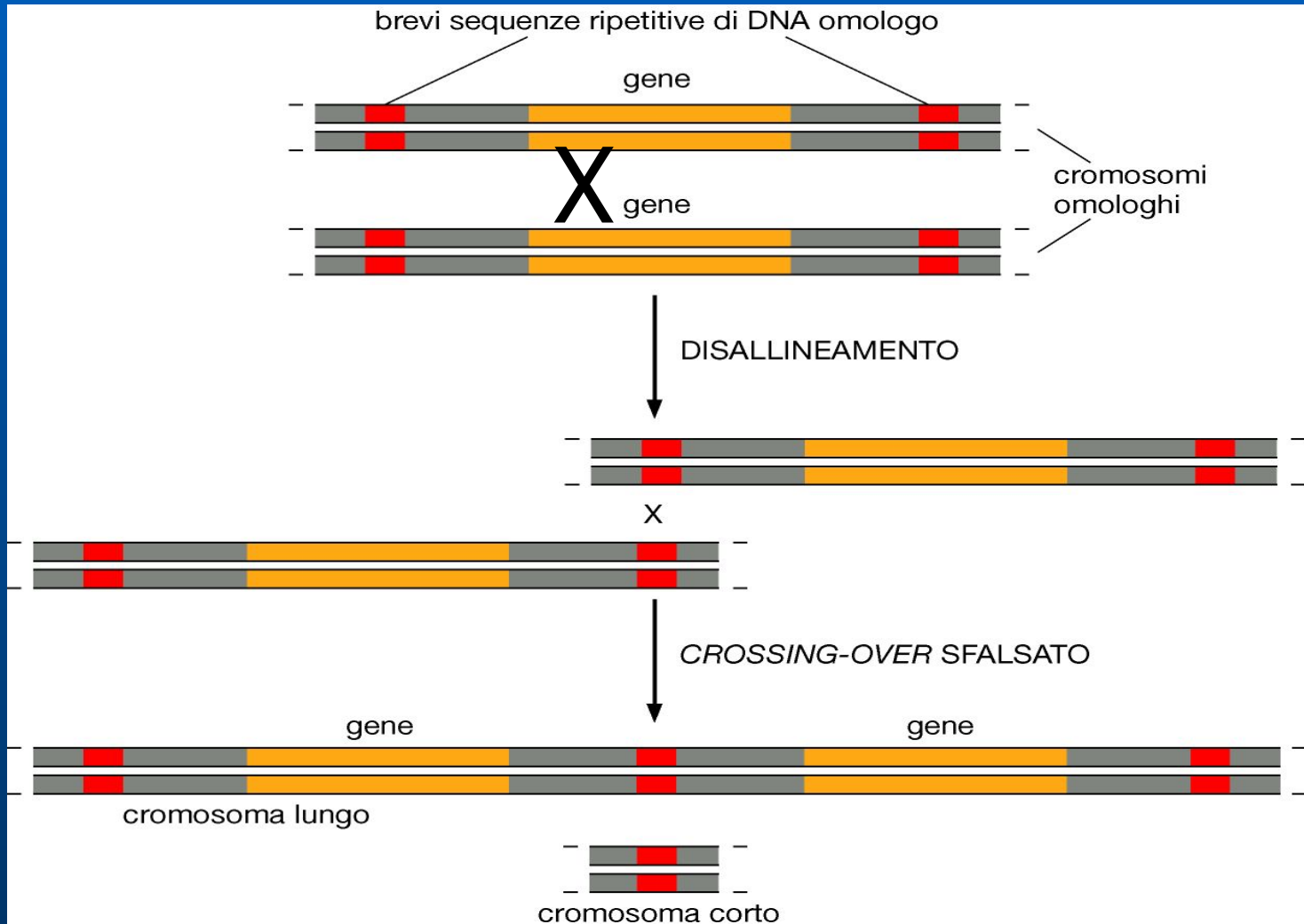
La seconda con l'apparizione dei primi vertebrati.

Duplicazione di geni o di gruppi di geni

Le duplicazioni possono aver avuto luogo tramite:

- crossing-over ineguale
- scambio diseguale tra cromatidi fratelli
- amplificazione genica
- scivolamento della replicazione

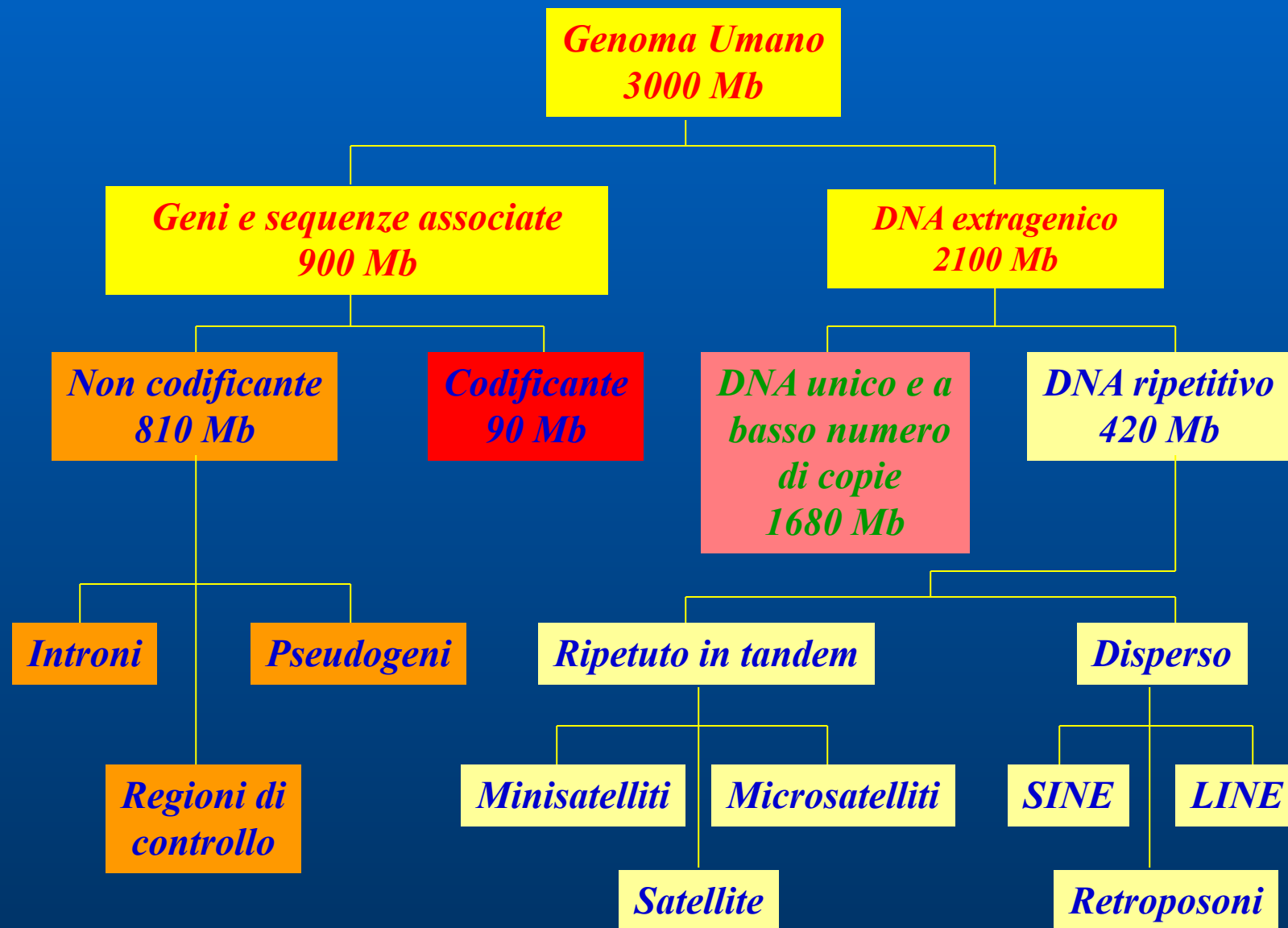
Ricombinazione non omologa o illegittima



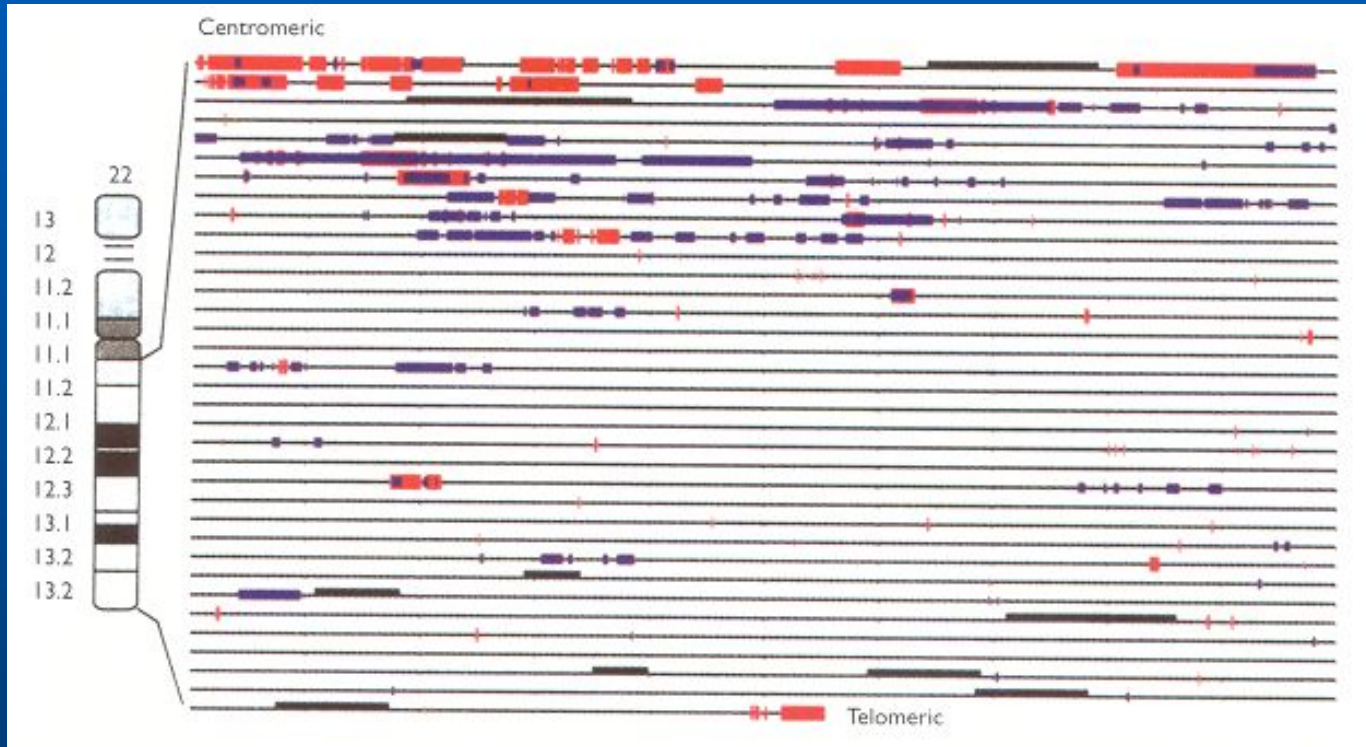
La grande forza propulsiva dell'evoluzione genomica del DNA RIPETITIVO

- Offre più punti di omologia da cui far partire il crossing over.
- Crea duplicazioni e delezioni di parti genomiche.

ALTRO CHE DNA SPAZZATURA!



Che le cose siano andate così, ce lo dimostra il cromosoma 21 umano



Il diagramma mostra 34Mb del braccio lungo del cr.22 come una serie di linee orizzontali, ciascuna di 1Mb di DNA. I riquadri rossi (3.9%) sono sequenze duplicate dentro il braccio del cromosoma, e i blu (6.4%) sono duplicazioni di regioni di altri cromosomi.

Ecco perché questo DNA apparentemente superfluo viene tollerato ed è ancora presente nei genomi moderni

Nella visione del tempo generazionale esso non ha funzioni e se visto così può diventare un rompicapo.



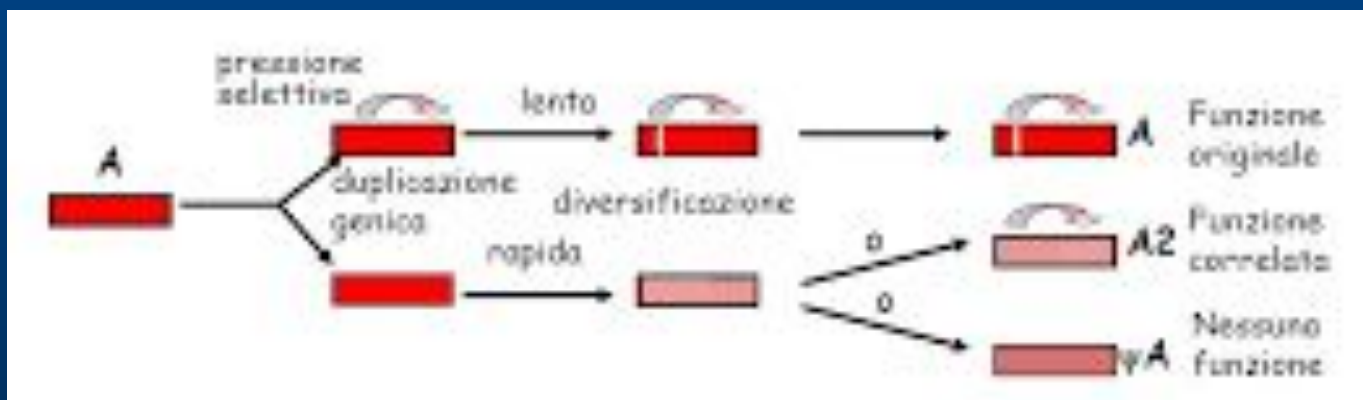
Nella visione del tempo evuzionistico non esiste una pressione selettiva per liberarsene, ma al contrario, c'è tutto l'interesse a portarlo avanti come materiale di base da ricombinare per futuri scenari impensabili...



DUPLICAZIONE E DIVERGENZA GENICA

Il crossing over illegittimo può causare la formazione di due geni identici.

La pressione selettiva assicurerà che uno mantenga la sua funzione iniziale, mentre l'altro può accumulare mutazioni, che spesso lo inattivano facendolo diventare uno **pseudogene** (LOF = Loss Of Function), ma possono anche conferire una nuova attività genica utile all'organismo (**GOF = Gain Of Function**).



SE QUESTO FOSSE VERO...

I genomi di oggi dovrebbero contenere una serie di geni uguali (ma non identici) fra loro organizzati in una sorta di "agglomerato" ...

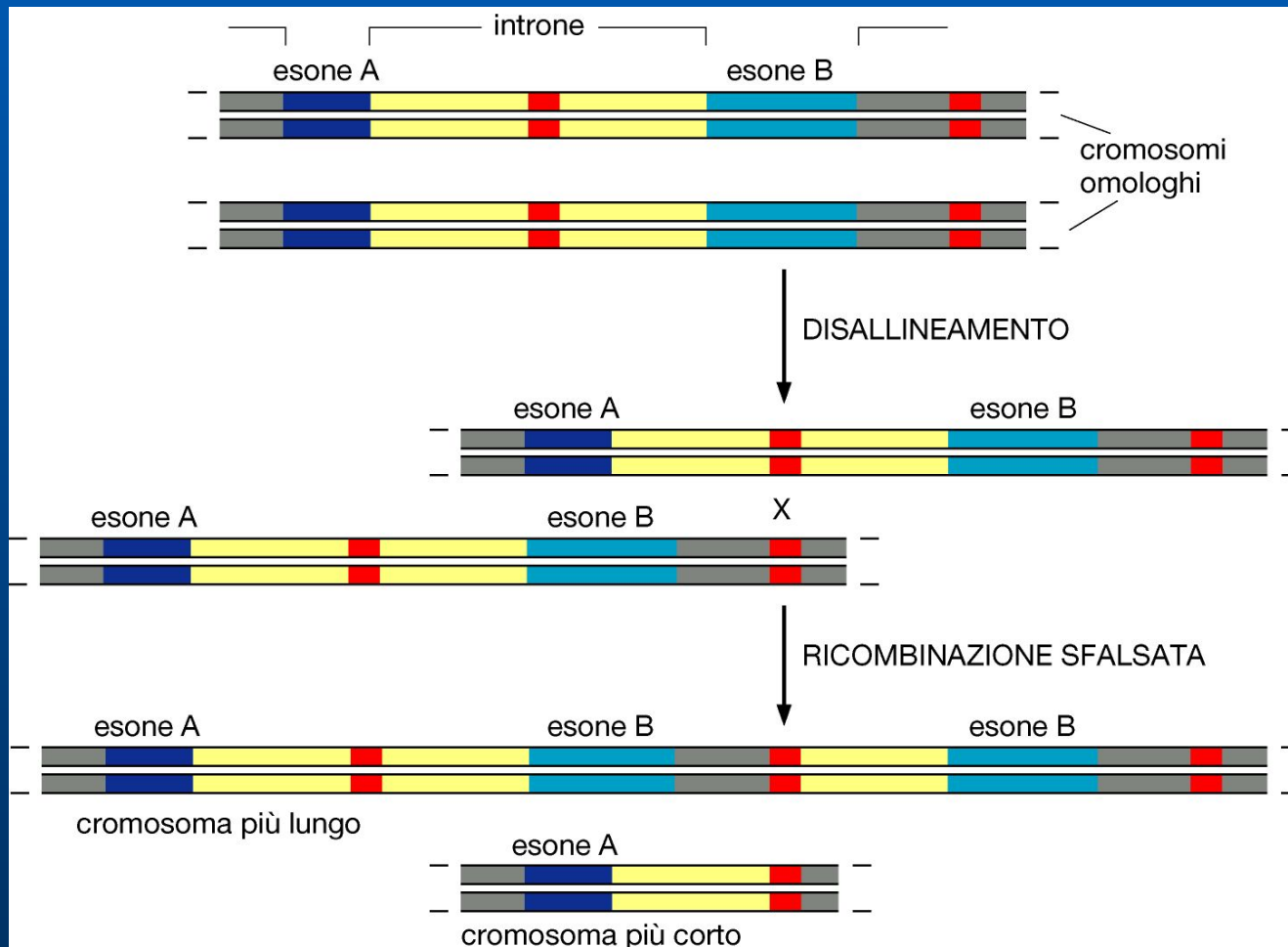
Alcuni componenti di questo "agglomerato" dovrebbero essere non funzionali ed altri dovrebbero essersi diversificati nel loro messaggio informativo quanto basta per sovrintendere a funzioni correlate ma non uguali.

FAMIGLIE
MULTIGENICHE
(globine, Ig...
etc...)

PSEUDOGENI

GENI
CORRELATI

Il meccanismo di duplicazione e divergenza può anche formare nuovi geni a partire da geni preesistenti anche ricombinando i loro esoni



SE QUESTO FOSSE VERO....

Alcuni geni dovrebbero essere formati da esoni già presenti in altri geni a funzione non correlata.

Questi esoni potrebbero ritrovarsi ripetuti in più copie a volte adiacenti ed a volte no.

Il gene che ne viene fuori potrebbe avere funzione del tutto diversa dal gene da cui proviene l'esone "mutuato".

La proteina da esso codificato potrebbe avere dei domini funzionali simili ma nel complesso è una proteina diversa con finzione diversa dai geni «da cui ha preso i pezzi».

EGF



CHIMOTRIPSINA



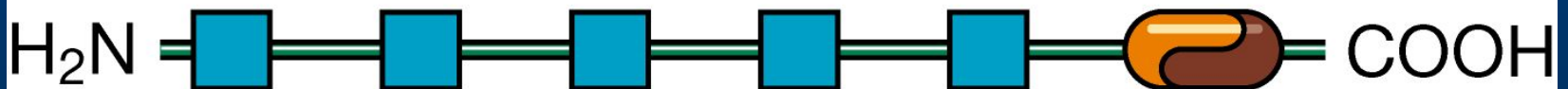
UROCHINASI



FATTORE IX

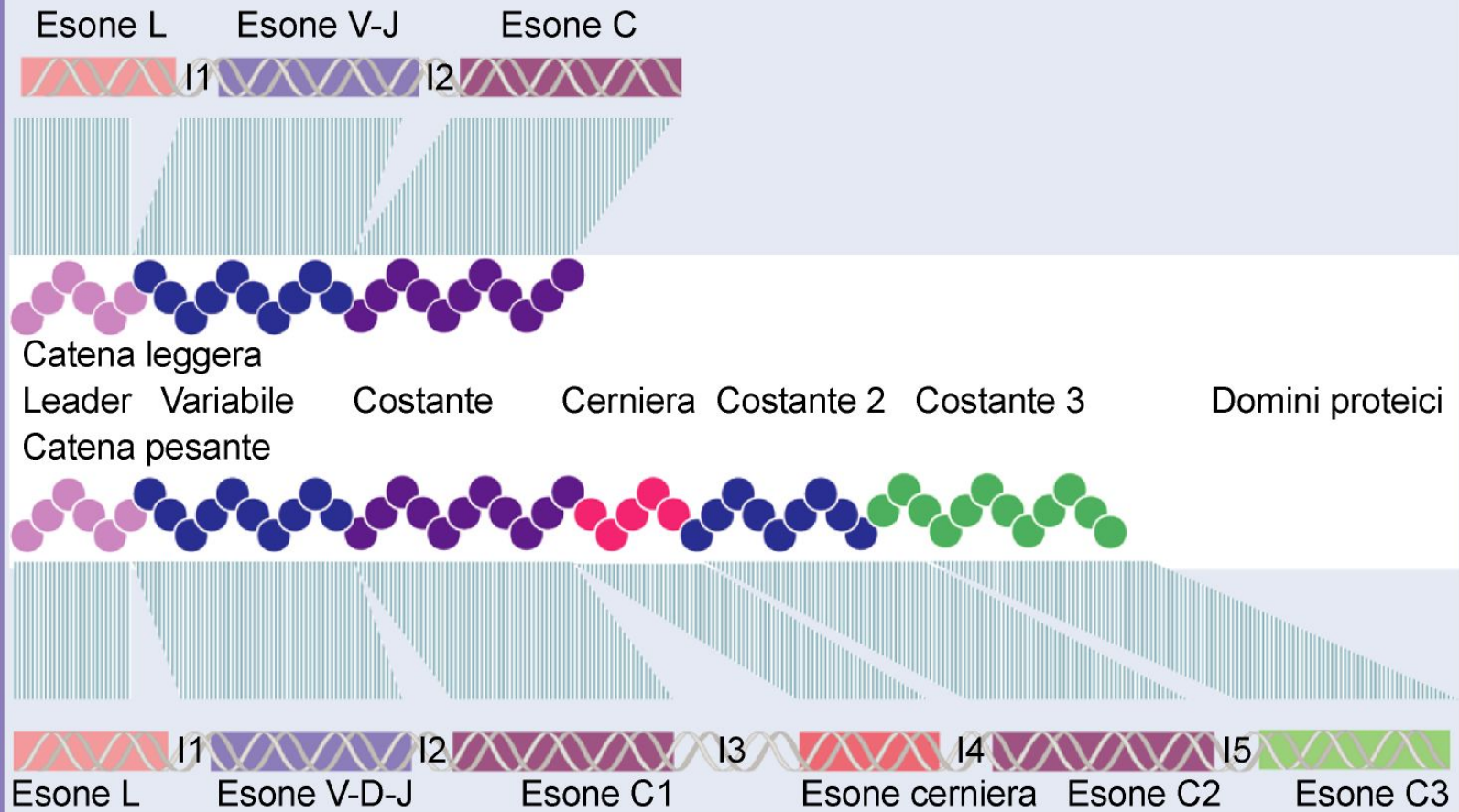


PLASMINOGENO



La cellula umana "moderna" usa lo stesso meccanismo per la sintesi delle Immunoglobuline

Gli esoni delle immunoglobuline codificano per domini proteici



Ecco spiegata la convenienza evolutiva di avere i genomi degli eucarioti con geni «interrotti»

L'organizzazione del genoma in esoni ed introni rende molto più semplice l'evoluzione di nuove proteine in seguito a ricombinazione del DNA. Infatti i moduli funzionali di cui sono costituite le proteine si trovano su singoli esoni o su blocchi di esoni, e questo ha consentito un notevolissimo 'rimescolamento' di questi domini durante l'evoluzione.



Per *Homo sapiens*, dotato di Master Phenotype Evoluzione culturale = evoluzione di specie

1. Cacciatore raccoglitore
2. Allevatore coltivatore
3. Civiltà
4. Scoperte geografiche
5. Rivoluzione industriale
6. Rivoluzione tecnologica
7. Rivoluzione informatica
8. **Oggi**

Come in una spirale,
tutti questi processi
evolutivi hanno
proceduto con perdita
di gradi di libertà ma
con acquisto di
velocità.

Evoluzione informatica: Cosa hanno in comune questi termini?

- Una routine informatica
 - Un programma eseguibile (il cosiddetto «.exe»)
 - Un virus informatico
 - Un batteriofago
 - Un virus «animale»
- Tutti hanno necessità di accedere alla memoria o al punto centrale del sistema dove intendono installarsi.
- Tutti hanno necessità di accedere alla memoria o al punto centrale del sistema dove intendono installarsi.
- Per far questo spesso devono superare e non essere attaccati dai sistemi di difesa dell'ospite

Tutti non fanno altro che sfruttare le funzioni e processi dell'ospite per i propri scopi.

Un virus biologico spingerà la cellula a produrre sue copie utilizzando i suoi stessi meccanismi, organuli e materiali.

Un virus informatico userà la potenza macchina per raggiungere vari obiettivi e diffondere se stesso ad altri PC.

Evoluzione informatica

Molto affascinante risulta l'accostamento dell'evoluzione biologica con quella informatica che recentemente e con tempi rapidissimi si sta imponendo nel mondo umano.

I virus, ad esempio, dimostrano che i processi evolutivi procedono con uno schema-tipo che non può variare anche al cambiare dei parametri di base,

valido "dal cosmo al byte"

Dal Cosmo al Byte: le pen drive a DNA

Mentre nelle memorie digitali l'informazione è codificata in modo binario, come una serie di "0" e "1", la codifica del DNA è quaternaria, facendo uso di quattro diverse basi azotate (A, C, G e T).

È semplicissimo convertire un codice binario in uno quaternario e viceversa; di conseguenza, qualunque informazione che può essere salvata su un hard disk può essere scritta anche su un filamento di DNA, basta avere la possibilità di sintetizzarlo in piccolissimo spazio e poi di leggerlo....

DUNQUE.....



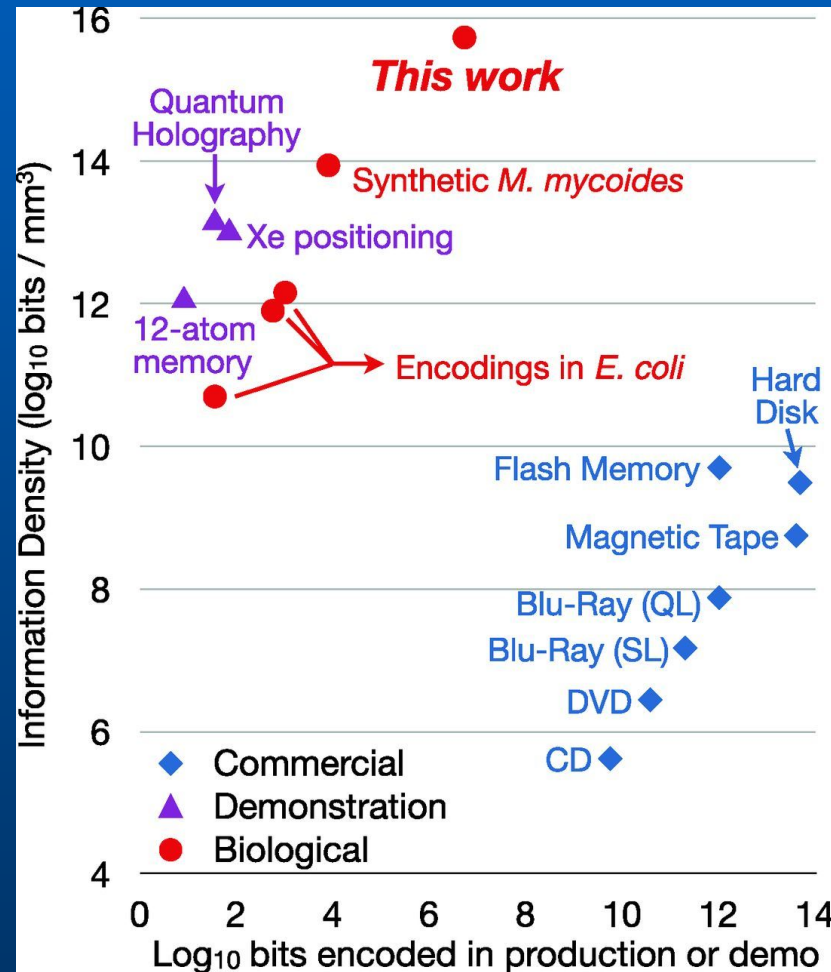
Lo storage di informazioni su DNA

Un mg di DNA sarebbe sufficiente per memorizzare il testo di tutti i libri della più grande biblioteca del mondo, cosa per la quale oggi occorrerebbero circa 150 Kg di hard disk.

Inoltre tutti noi sappiamo che il DNA è una molecola che l'evoluzione ha voluto particolarmente stabile: opportunamente protetto può rimanere per migliaia d'anni in un contenitore a temperatura ambiente, senza alterarsi, come il DNA antico nei fossili.

Nessun tipo di memoria digitale oggi al mondo è così affidabile

Il DNA permette inoltre una densità di storage straordinariamente grande



Da: Castillo M. From hard drives to flash drives to DNA drives. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jan;35(1):1-2. doi: 10.3174/ajnr.A3482. Epub 2013 Apr 4. PMID: 23557954; PMCID: PMC7966479.

Come mai non sono ancora in vendita?

Secondo le stime dell'Istituto Europeo di Bioinformatica, memorizzare un megabyte di dati su DNA sarebbe costato più di 12mila \$, più altri 200 \$ ogni qualvolta si fosse voluto rileggere le informazioni archiviate. E i costi non sono tuttora scesi di molto.

Il problema sta SOLO nel prezzo



La diffusione nei social è già avviata

<https://youtube.com/shorts/e7q8FPSdc9M?feature=share>

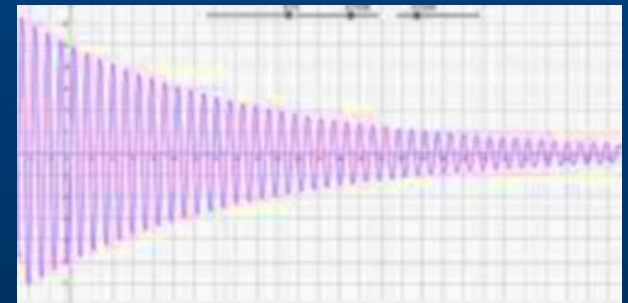


CONCLUSIONI - 1

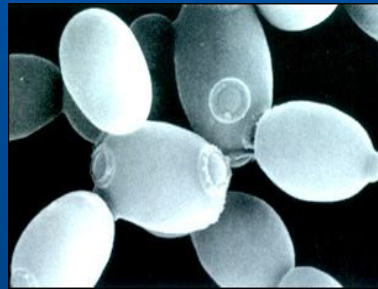
- Per una migliore comprensione dell'origine e dell'evoluzione dei genomi è conveniente ragionare in termini evuzionistici e non generazionali.
- Si comprendono più chiaramente fenomeni e parti del genoma di viventi che prima erano oscuri ed etichettati come «spazzatura».
- Sapere come sono nate le prime macromolecole informative diventa fondamentale per comprendere come si sono evoluti i genomi.
- L'evoluzione informatica, dimostra che i processi evolutivi procedono con uno schema-tipo che non varia, «dal cosmo al byte».
- Non c'è dubbio che per conoscere questi fenomeni necessita una interdisciplinarietà fra geologia e biologia, informatica e chimica.
- Anche in base a questi studi, ho profuso impegno per la nascita di un nuovo Corso di Laurea triennale che studi la biodiversità con tratti interdisciplinari fra geologia e biologia, informatica e chimica.

CONCLUSIONI - 2

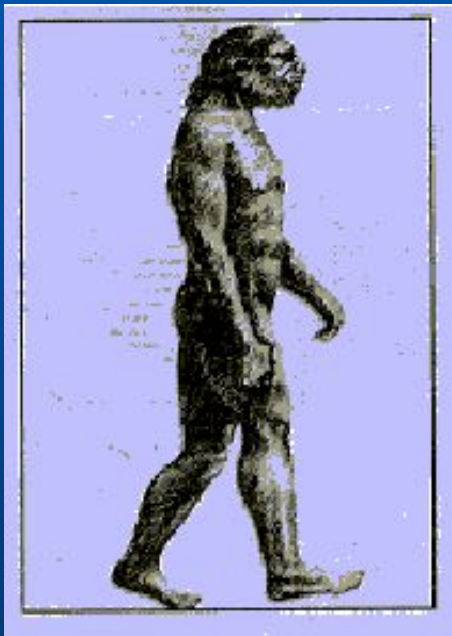
- Come in tutti i cicli..... si ritorna da dove tutto è iniziato... lo storage dei dati informatici in sistemi a DNA
- Noi siamo immersi in questo tempo evolutivo. Non ci accorgiamo di viverlo perché ci siamo «tarati» sul nostro tempo generazionale.
- Non possiamo fare a meno di osservare, però, che i cicli evolutivi si ripetono anche se diversificati: si accorciano via via i tempi ciclici e così, oggi possiamo riconoscerli anche nel nostro tempo generazionale.



I genomi si sono evoluti e gli effetti di ciò non sono stati negativianzi tutt'altro



E nel caso della specie umana, non sono stati nemmeno spiacevoli!



Grazie a colleghe, colleghi collaboratrici e collaboratori



- Giusi Barbata
- Giulia Sciandrello
- Irene Catanzaro
- Marghereth Saverini
- Maurizio Mauro
- Ilenia Cruciatà
- Carla Gentile
- Sara Volpes
- Paola Sofia Cardinale

Grazie a tutti
voi

**«Nulla ha senso in
biologia eccetto che
alla luce
dell'evoluzione»**

THEODOSIUS GRYGOROVYCH DOBZHANSKY

