

Antonio Giuditta

Istituto di Fisiologia Generale, Università di Napoli "Federico II"
e Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica, Napoli.

Proposta di un meccanismo 'spirale' dell'evoluzione

Abstract

In alternative to current concepts assuming that genomic information originates ultimately from chance events, we propose that phylogenetic evolution was based on a spiral flow of information involving the environment, the phenome and eventually the genome of evolving units.

Principali postulati dell'ipotesi corrente

È opinione comune che l'informazione necessaria ad una unità biologica (cellula o organismo) per la realizzazione del ciclo vitale sia localizzata nel genoma (G) e sia utilizzata per la sintesi di RNA e proteine. D'altra parte, la distribuzione spazio-temporale delle molecole e delle cellule generate nel ciclo ontogenetico richiede l'ulteriore intervento di componenti fenomici (induttori, ormoni, ecc.). Il processo per cui l'informazione fenomica interviene nella realizzazione del ciclo vitale prende il nome di processo epigenetico.

Dal momento che la struttura dell'unità biologica va incontro a un'ordinata sequenza di modificazioni nel corso del ciclo vitale, il risultante profilo spazio-temporale ne costituisce una più accurata descrizione. Pertanto, G è da considerare il profilo spazio-temporale del DNA, F (fenoma) quello degli altri costituenti cellulari ed A (ambiente) quello dei componenti esterni all'organismo con i quali esso interagisce. Per la maggioranza delle cellule di organismi multicellulari, A è costituito dalle altre cellule, così come per un dato organismo A è costituito prevalentemente dagli altri organismi.

Di tutte le attività fenomiche di una unità biologica alcune riguardano funzioni che restano nell'ambito di quella unità, mentre altre raggiungono A e possono quindi considerarsi una sorgente di segnali. Si completa così il flusso di informazioni che origina in G e che può essere indicato come $G \rightarrow F \rightarrow A$. Data l'esistenza di funzioni interne alla cellula solo una frazione del flusso $G \rightarrow F$ raggiunge A. D'altra parte A riceve ulteriori informazioni che derivano dall'interazione di due o più funzioni di F, e che hanno quindi un'origine indiretta e meno rigida da G. Un flusso inverso d'informazioni converge sull'unità biologica da sorgenti localizzate in altre unità così come da entità non biologiche. Questi segnali contribuiscono al contenuto di informazioni di F modificandone la capacità di emissione.

E' opinione prevalente che nel corso dell'evoluzione filogenetica l'informazione genomica sia originata per mutazione o trasposizione di segmenti di DNA che si ritiene abbiano luogo casualmente. Si ritiene altresì che la variazione che ne deriva (ΔG) è in grado di generare una nuova struttura fenomica (ΔF) che diviene adattativa grazie al filtro selettivo di A che permette la riproduzione differenziale del ΔF più adatto.

Difficoltà dell'ipotesi corrente

Nei riguardi dell'azione filtrante di A, F resta del tutto incapace di superare la barriera generazionale fino a quando non acquisisce l'appropriato ΔG . Ciò è in netta contraddizione con l'inoppugnabile evidenza che attribuisce un ruolo attivo all'organismo considerato capace di autoregolazione e di operare su A. Nella generalità dei casi, l'organismo non riceve insulti o benefici da A in maniera passiva. La sua stessa natura termodinamica richiede che esso modifichi A in maniera attiva in quanto sorgente autonoma di comportamento. Queste capacità sono accettate nei limiti del ciclo vitale, ma sono negate se il problema riguarda il passaggio di informazione alla progenie.

Per quel che riguarda l'interazione di A su F, la pressione selettiva è considerata l'unica

maniera (a dir poco scortese) con cui A interagisce con F per modulare la variazione filogenetica, il ΔF . Tuttavia, la pressione selettiva è solo un esempio delle innumerevoli configurazioni spaziotemporali che le variabili di A possono assumere, trasferendo in tal modo nuova informazione a F. A queste configurazioni F si adatta sviluppando nuovi meccanismi che possono essere denominati omeostatici in senso lato, allo stesso modo con cui esso risponde a configurazioni familiari di A con meccanismi omeostatici precedentemente sviluppati. Nella misura in cui A non modifica l'efficienza riproduttiva di F, F è lasciato libero di adattarsi senza la spada di Damocle della pressione selettiva. In ambedue i casi è significativo che le configurazioni di A siano complementari alle configurazioni funzionali di F che possono definirsi omeostatiche nel senso che esse si contrappongono alle forze ambientali che le hanno indotte. Pertanto, nel caso di un F non ancora adattato, il ΔA può considerarsi un insieme di forze-segnali alle quali F deve adattarsi modificandosi opportunamente.

Sarebbe veramente degno di nota se F lasciasse inutilizzata un'informazione che potrebbe rivelarsi preziosa per indurre modificazioni adattative in grado di portarlo oltre i suoi precedenti limiti. Sarebbe altrettanto degno di nota se F dovesse attendere passivamente che lo stesso insieme di istruzioni gli pervengano tramite eventi casuali che modificano opportunamente G, mentre A potrebbe assumere l'aspetto di una pressione selettiva in grado di escluderlo dal cammino filogenetico. Purtroppo, questo è quanto si accetta. G resta estraneo alle modifiche adattative di F, qualunque sia il loro valore, ed esse restano senza conseguenza per la progenie. Allo stesso tempo si ritiene che la nuova informazione penetrata per caso in G si stabilizzi filogeneticamente per contrastare lo stesso ΔA . Si produce così una frattura netta e sostanziale nei meccanismi di acquisizione di nuova informazione biologica. Le forze-segnale di A che inducono modifiche adattative in F restano senza significato per l'acquisizione genomica della stessa informazione tranne che per la loro eventuale azione selettiva.

Il modello di evoluzione biologica che ne emerge può quindi essere rappresentato da un filo lungo e durevole a cui sono associate una moltitudine di strutture effimere. Mentre il filo dell'evoluzione biologica nutrito da spinte casuali viene guidato dall'azione selettiva di A, le unità ad esso associate continuano a confrontarsi con A, e ad esso si adattano in maniera intelligente. I loro cicli vitali restano tuttavia incomparabilmente brevi e nessuna traccia del loro apprendimento si trasferisce al filo da cui essi derivano.

In realtà, un flusso di informazioni viene effettivamente trasferito da F a G non diversamente da quanto avviene tra i diversi componenti di F. I suoi effetti, tuttavia, sono anch'essi brevi. Ne sono esempi il processo di metilazione del DNA, la trasposizione di suoi segmenti e altre modifiche del genoma. Se una variazione strutturale è vista come un quanto d'informazione, in termini di contenuto informativo la metilazione (o qualunque altra modifica) del DNA deve essere considerata alla stessa stregua della metilazione di una proteina. Queste variazioni del DNA sono tuttavia incapaci di superare la barriera generazionale, al contrario delle variazioni che interessano la sequenza delle basi. Ancora una volta, processi adattativi regolati da meccanismi fenomici restano nell'ambito del ciclo vitale, incapaci di produrre opportune variazioni filogenetiche, mentre modifiche durevoli derivano in ultima analisi da eventi a caso.

Un'ulteriore discrepanza diviene evidente quando l'origine dell'informazione genomica è vista nella prospettiva dei grandi cicli di materia ed energia. L'esistenza di flussi bidirezionali di materia ed energia tra organismo e ambiente è ben riconosciuta. Un analogo flusso è accettato per gli scambi di informazione tra A ed F, vedi ad esempio le interazioni tra cellule di uno stesso organismo o gli scambi culturali tra organismi. Una condizione anomala è invece ammessa nel caso dell'informazione genomica, nonostante essa sia alla base di tutte le modalità di scambio che riguardano F. Si ritiene infatti che nessun trasferimento bidirezionale di informazione sia possibile tra G ed A, ma soltanto un flusso unidirezionale che origina in G ed è mediato da F. Si accetta quindi che l'informazione in G derivi da processi a caso qualunque sia la sofisticazione e la raffinatezza delle funzioni di F da essa codificate.

Un'alternativa

Le considerazioni di cui sopra ci inducono a proporre una diversa alternativa. In breve, si

assume che A influenzi G attraverso la sua interazione con F. Tale influenza implicherebbe:

1. la conferma della frazione di G che codifica risposte appropriate a configurazioni di A filogeneticamente familiari.

2. l'acquisizione del ΔG necessario a generare una nuova risposta adattativa nel caso che il ΔA si manifesti con velocità maggiore di una data soglia ma minore di un limite superiore. Se quella soglia non viene raggiunta si produce la condizione precedente. D'altra parte se si supera il limite superiore il ΔG non viene acquisito e l'organismo può restare non influenzato dal ΔA (nel caso che il ΔA sia neutro) o diventare preda della pressione selettiva. Il verificarsi dell'una o dell'altra eventualità dipende dalla natura del ΔA e dalla sua interazione con l'organismo.

Il ΔA che induce la condizione 2 è presumibilmente non del tutto ignoto all'organismo. Alcune sue caratteristiche potrebbero essere familiari a F la cui funzione primaria risulterebbe quella di decodificare le complesse configurazioni di A in sottoinsiemi omologhi e di quantificarli. In tal modo un ΔA qualitativo (una novità) potrebbe venir scomposto in variazioni quantitative dei suoi sottoinsiemi che, come tali, potrebbero indurre il ΔG . In questa maniera di vedere è implicito il concetto che gli organismi assimilino le caratteristiche più semplici di A prima di poterle assimilare le più complesse. Queste ultime resterebbero senza significato per F se in precedenza non vi fossero stati processi assimilativi più elementari. Da quanto si è detto ci si può riferire alla condizione 2 come ad un processo di impressione genomica, sottolineando così la sua relazione inversa agli eventi di espressione genomica nei quali l'informazione fluisce da G a F e successivamente ad A.

Poiché il linguaggio di A è sostanzialmente diverso da quello di G, il processo di impressione genomica è un atto di traduzione presumibilmente molto più complesso e vario di quello dell'espressione genomica. In altre parole, il ΔG o meglio il nuovo G risultante dall'integrazione del nuovo ΔG , deve contenere tutta l'informazione necessaria ad indurre le configurazioni funzionali di F in grado di contrastare il ΔA . La complementarità tra F e A coinvolge certamente risposnde multifattoriali e multidimensionali. In quanto tale, essa appare meno rigida di quanto non siano le interazioni complementari proprie all'appaiamento di basi o alle interazioni proteina-ligando.

L'acquisizione di una nuova capacità adattativa da parte di F rappresenta un ampliamento del repertorio omeostatico dell'organismo. Il concetto di omeostasi implica che l'alterazione dell'ambiente 'interno' è controbilanciata da meccanismi che operano sul principio della retroazione negativa. Allo stesso modo alterazioni dell'ambiente 'esterno' (ΔA) trovano opportuna corrispondenza in appropriate operazioni adattive che tendono a cancellarne gli effetti (omeostasi in senso lato). Di conseguenza l'organismo tende a rimanere costante di fronte ad un A che varia, purché il ΔA non ecceda i limiti degli eventi filogeneticamente familiari per i quali F è già predisposto. Quando il ΔA supera tale limite (ma resta al di sotto di un certo tetto) si produce una condizione di impressione genomica e l'organismo si modifica permanentemente (ΔG). Ciò implica che un nuovo meccanismo adattivo è stato incorporato nel repertorio dell'organismo. Di conseguenza esso incrementa i suoi gradi di libertà e mantiene costante l'equilibrio con A.

Un limite al processo di acquisizione di nuova informazione genomica può derivare dall'assimilazione del ΔG nel G preesistente. Infatti, dal momento che l'informazione in G si riferisce a tutto il ciclo ontogenetico e non solo al segmento nel quale si è manifestato il ΔA , l'integrazione del corrispondente ΔG potrebbe indurre effetti negativi in altri segmenti del ciclo vitale o su unità cellulari diverse da quelle inizialmente influenzate dal ΔA . Per di più, il nuovo G potrebbe ora rispondere in maniera non del tutto appropriata ad un ΔA filogeneticamente familiare. Questi effetti potrebbero verificarsi dopo un tempo breve (effetti espliciti) o dopo un lungo intervallo (effetti impliciti). In ambedue i casi il ΔG si rivelerebbe altrettanto negativo del ΔA che lo ha indotto. In tal caso l'organismo avrebbe imboccato un vicolo cieco dal punto di vista evolutivo.

Il meccanismo spirale dell'evoluzione

Il processo di impressione genomica presuppone che tutta l'informazione presente nei sistemi viventi sia derivata da A nel corso della filogenesi. Gli organismi sono quindi da concepire come entità il cui ruolo primario riguarda l'assimilazione di informazione resa disponibile in A.

L'inizio di tale processo potrebbe coincidere con quello dell'universo. In altre parole, l'evoluzione del mondo fisico, chimico e biologico potrebbe essere basata su regole sostanzialmente simili. Nella fase prebiologica esse avrebbero portato alla progressiva aggregazione di particelle elementari in unità via via più complesse, come atomi, molecole e aggregati precellulari. In uno stadio successivo (evoluzione biologica) un principio analogo avrebbe guidato il processo di assimilazione di A configurandosi come meccanismi di elaborazione e immagazzinamento dell'informazione. Quando gli esseri umani sono paragonati alle particelle elementari, l'evoluzione è chiaramente percepibile come acquisizione di complessità e di sofisticata organizzazione funzionale. Il meccanismo che si propone dovrebbe provare la sua validità col rendere conto dell'aumento di complessità, ma anche dei vicoli ciechi evolutivi e della grande diversificazione delle forme viventi.

Nella sua essenza il modello proposto si riferisce ad una unità evolutiva, il suo ambiente e le loro mutue interazioni. Dal momento che a) le caratteristiche di A sono modificate dall'attività dell'unità evolutiva; b) l'organizzazione funzionale di quest'ultima è modificata dalla sua interazione con A (induzione di un ΔF e successivamente un ΔG), e c) quest'ultimo processo modifica le capacità dell'unità evolutiva ad agire su A (il ΔF aumenta la complessità di F e i suoi gradi di libertà; pertanto A diviene più complesso grazie all'attività di un F divenuto più complesso), l'intero processo prende la forma di una spirale. Se le variazioni in A corrispondono ad un aumento del suo contenuto di informazione, e se l'unità evolutiva è in grado di incorporare tale aumento, la spirale conduce ad un aumento di complessità dell'unità evolutiva. D'altra parte, l'impoverimento di A e la diminuzione del contenuto di informazione dell'unità evolutiva spinge la spirale nella direzione opposta.

Nel corso dell'evoluzione prebiologica e nelle fasi iniziali dell'evoluzione biologica l'unità evolutiva è relativamente semplice e non vi è segregazione di F e G. L'intera struttura è fenomica, e interagisce direttamente con A. Man mano che la sua organizzazione funzionale diviene più complessa, la maggiore e più sofisticata informazione che garantisce le configurazioni funzionali di F richiede di essere immagazzinata per fini riproduttivi. Di conseguenza, un nuovo anello informazionale si aggiunge al flusso spirale di informazione che raccorda F con A e A con F. Il nuovo anello riguarda il processo di impressione genomica, in grazie al quale l'informazione necessaria a garantire la configurazione di F e l'integrazione dei ΔF viene immagazzinata in G e da G recuperata nel processo fenomico di espressione genomica.

Nei riguardi della filogenesi questo meccanismo è in grado di spiegare a) l'esistenza di linee evolutive (l'andamento spirale procede in una certa direzione); b) l'aumento di complessità riscontrato in qualunque linea evolutiva (la spirale si muove verso l'alto); c) l'apparente assenza di un'unica direzione filogenetica (l'andamento a spirale si è fermato in punti diversi dell'albero della vita per insufficienza o mancanza di un adeguato ΔA o per l'incapacità di assimilarlo in un ΔG); d) i limiti dell'eccessiva specializzazione (la capacità di produrre un ΔF o di integrarlo in un ΔG è diminuita); e) i vicoli ciechi delle linee evolutive (non si producono ulteriori ΔA o l'integrazione del ΔG induce effetti nocivi).

Il notevole aumento del contenuto informativo che si verifica nell'ontogenesi degli organismi multicellulari segue presumibilmente il principio delineato per l'evoluzione filogenetica. Nell'uovo fertilizzato l'informazione genomica è necessaria allo sviluppo iniziale dell'organismo. Di pari importanza sono le configurazioni spazio-temporali dei segnali che giungono ad ogni cellula dalle altre cellule. Questi segnali determinano l'espressione di appropriate configurazioni fenomiche che a loro volta influenzano A (in questo caso le altre cellule) e inducono modifiche nella configurazione dei segnali intercellulari. Il processo appare analogo al modello spirale proposto per l'evoluzione filogenetica con la differenza che l'informazione genomica necessaria alle prime fasi dell'ontogenesi è presente nello zigote, il che vuol dire che A resta entro i limiti di eventi filogeneticamente familiari e non richiede un processo di impressione genomica. Negli stadi successivi l'interazione tra F ed A può richiedere un processo di impressione genomica nella misura in cui le variabili di A divergono dal contenuto di informazione genomica della specie. È ragionevole attendersi che un evento di impressione genomica che avvenga precocemente nel ciclo ontogenetico sia più rilevante per l'organismo e la sua progenie.

Negli organismi multicellulari il processo di impressione genomica riguarda le cellule somatiche ed è seguito dal trasferimento del ΔG alle cellule germinali. Prima di questo passaggio l'informazione acquisita viene presumibilmente ridotta al nucleo essenziale necessario a guidare il processo di sviluppo e preparare l'organismo a rispondere al relativo ΔA . Un'analogia appropriata riguarda il processo di elaborazione dell'informazione nervosa. La grande quantità di informazione che raggiunge l'organismo attraverso i canali sensoriali viene drasticamente ridotta prima di essere trasferita nella memoria a lungo termine. Un'ulteriore elaborazione della traccia mnemonica con perdita dei dettagli meno rilevanti è plausibile che si verifichi anche nel corso della sua permanenza in questa forma. È nelle fasi ultime di tale processo che l'informazione necessaria a modificare le strutture nervose e renderle più adatte ad una risposta adattativa potrebbe essere trasferita alle cellule germinali.

Conclusione

Nella prospettiva qui delineata diverse proposizioni sono in contrasto con l'attuale maniera di spiegare l'evoluzione filogenetica. I punti principali sono i seguenti:

1. I sistemi viventi sono considerati capaci di modificare il loro G sulla base di modifiche indotte in F da segnali originati in A. In questo senso gli organismi assimilano continuamente le informazioni provenienti da A;
2. Il DNA resta il deposito principale dell'informazione biologica ma cessa di esserne l'origine. G appare come il meccanismo adottato da F per conservare l'informazione biologica in forma adatta alle finalità riproduttive che ne richiedono il recupero durante il ciclo ontogenetico della progenie;
3. Il ruolo del caso nel dar forma alle linee evolutive è drasticamente ridotto;
4. Le interazioni tra A e gli organismi viventi sono estese fino ad includere l'informazione genomica. Un continuo flusso spirale di informazione tra questi due poli è considerato alla base dei meccanismi evolutivi;
5. L'informazione genomica è trasferita dalle cellule somatiche a quelle germinali.

Napoli, dicembre 1981

Commento.

Il modello di Giuditta postula che l'informazione richiesta per la realizzazione del processo sia ontogenetico che filogenetico risieda nel genoma. Ciò contrasta con una linea di pensiero espressa in alcuni lavori pubblicati dalla Rivista (Sermonti, 1980; Goodwin e Webster, 1981; Sibatani, 1981). Goodwin e Webster (1981) affermano: "La forma tipica può quindi essere vista come una espressione dei principi organizzativi generali dell'organismo vivente, mentre le costrizioni che generano o selezionano la forma specifica definiscono le caratteristiche della specie". Sibatani (1981), sviluppando l'opinione di Stent (1980) e Wolpert (1972), asserisce che la genetica e la specificità molecolare possono essere in buona misura irrilevanti nella biologia dello sviluppo. Il postulato molecolare di Giuditta è senza dubbio più ortodosso delle opinioni ora citate. Giuditta si pone lui tuttavia fuori del campo dell'ortodossia quando suppone che l'ambiente possa 'imprimere' la sua presenza sul genoma (DNA). Questo punto di vista è chiaramente lamarckiano. Non mi sembra però che questo aggettivo sia di per se squalificante: molti sono infatti gli esempi di eredità lamarckiana presentati in letteratura (e.g., Waddington, 1961; Durrant, 1962; Ritossa, 1976; Steele, 1979; Brent et al., 1981) e screditati perché non in linea con i dogmi correnti.

In tutti i casi in cui è stata data un'interpretazione molecolare di questi esempi, essi non hanno tuttavia mostrato un'acquisizione di informazione nel DNA dovuta a un'impressione da parte dell'ambiente. Ciò non esclude tuttavia la possibile validità del modello, che mi appare come una teoria matematica in attesa di un processo fisico da descrivere. Due processi, che si trovano nella urgente necessità di una spiegazione convincente, possono richiedere un modello simile al 'meccanismo a spirale'. Uno è la risposta immunitaria, che nelle attuali formulazioni richiede un incredibile spreco di informazione, da cui sarebbe liberato ove fosse dimostrata l' 'impressione' da

parte dell'antigene. Il secondo processo, che costituisce l'interesse centrale di Giuditta, e che viene da lui discusso, è l'apprendimento.

AmMESSO che qualche caso di impressione ambientale potesse essere dimostrato, il vero problema diventerebbe come un organismo possa difendersi dagli stimoli esterni, poiché la stabilità è di certo la più straordinaria caratteristica della vita.

Brent L., Rayfield L.S., Chandler P., Fierz W., Medawar P.B., Simpson Z., 1981 - Supposed Lamarckian inheritance of immunological tolerance. *Nature*, 290,508-512.

Durrant A., 1962 - The environmental induction of heritable change in *Linum*. *Heredity*, 17, 27-62.

Goodwin B.C., Webster G.C., 1981 - Rethinking the origin of species by natural selection. *Riv. Biol.*, 74, II-26.

Ritossa F., 1976 - The genetics and biology of *Drosophila*. Vol. IB (M. Ashburner and E. Novitski). Academic Press, New York.

Sermonti G., 1980 - La vita come realtà non storica. *Riv. Biol.*, 73, 551-570.

Sibatani A., 1981 - Two faces of molecular biology: revolution and normal science. *Riv. Biol.*, 74, 279-298.

Steele E.J., 1979 - Somatic selection and adaptive evolution. On the inheritance of acquired characters. William & Wallace, Toronto.

Waddington C.H., 1961 - Genetic assimilation. *Advances in Genetics*, 10,257-290.

G. Sermonti

Nota dell'autore.

Il commento di Sermonti è opportuno perché mi consente di chiarire un possibile equivoco. Il meccanismo di impressione genomica da me postulato serve a fornire una possibile spiegazione alternativa dell'origine dell'informazione genomica. Non vi è alcuna ragione per credere che il postulato richieda che l'informazione genomica sia l'unica che l'organismo utilizza nella realizzazione del suo ciclo vitale. Altre sorgenti d'informazione certamente esistono nel fenoma e nell'ambiente, come è dimostrato dall'esistenza di fattori epigenetici e dalla presunzione che il raccordo ciclico di flusso informativo tra genoma e fenoma si sia sviluppato su un preesistente flusso spirale di informazione tra fenoma e ambiente.

Il vero punto debole dell'ipotesi riguarda l'esistenza del processo di impressione genomica. Finché non vi sarà una chiara evidenza a questo riguardo l'ipotesi resterà, come dice Sermonti, una teoria in attesa di un processo da descrivere o, come potrebbe aggiungere Pirandello, un personaggio in cerca di autore (sperimentalista, s'intende).