

## IPOTESI DEL MONDO A RNA

L'ipotesi del mondo a RNA è una teoria che propone la presenza di forme di vita basate esclusivamente sull'RNA (acido ribonucleico) prima della formazione degli attuali organismi viventi basati soprattutto sul DNA (acido desossiribonucleico).

Secondo tale ipotesi, dal mondo ad RNA si sarebbe poi evoluto il corrente sistema comprendente anche DNA e proteine, che rispetto al solo RNA presentano notevoli vantaggi in termini di stabilità e flessibilità.

### **Storia.**

La dicitura "mondo a RNA" fu utilizzata per la prima volta dal premio Nobel Walter Gilbert nel 1986 in un articolo di commento sulle funzioni catalitiche di numerose forme di RNA che, proprio in quel periodo, iniziavano ad essere messe in evidenza all'interno della comunità scientifica. In ogni caso, l'idea di una vita ad RNA indipendente da DNA e proteine era stata già formulata due decenni prima nel libro del 1968 *The Genetic Code* di Carl Woese. Un'idea del genere era stata comunque già lanciata nel 1963 dal biologo molecolare Alexander Rich, del Massachusetts Institute of Technology, che ne parlò in un articolo inserito in un volume pubblicato in onore del premio Nobel Albert Szent-Györgyi.

### **L'ipotesi e le proprietà dell'RNA.**

Secondo l'ipotesi del mondo ad RNA, tale macromolecola potrebbe esser stata originariamente l'unica responsabile della vita cellulare o pre-cellulare. Alcune teorie relative all'origine della vita presentano l'informazione e la catalisi mediata da RNA come primo passaggio nell'evoluzione della vita cellulare. L'RNA è infatti in grado di immagazzinare informazione ma, rispetto al DNA, è in grado anche di catalizzare reazioni come gli enzimi proteici.

L'ipotesi presuppone che tale sistema basato sull'RNA si sarebbe evoluto nel corrente sistema comprendente anche DNA e proteine grazie alla grande stabilità chimica del DNA (necessario per la conservazione della preziosissima informazione genica) e alla maggiore flessibilità catalitica che gli amminoacidi garantiscono. Secondo l'ipotesi del mondo ad RNA, dunque, l'RNA ancora presente nelle cellule (nei ribosomi e nei ribozimi) è solo un residuo del mondo a RNA originale.

### **RNA come enzima**

Gli RNA con funzione di enzima, o ribozima, sono possibili sebbene non comuni nell'odierna vita basata sul DNA. Tuttavia i ribozimi svolgono un ruolo importante; i ribozimi sono componenti essenziali del ribosoma, quest'ultimo è vitale per la sintesi proteica. Molte sono le funzioni possibili del ribozima: la natura utilizza ampiamente l'RNA self-splicing e l'evoluzione diretta ha creato ribozimi con una varietà di attività.

Tra le proprietà catalitiche più rilevanti relativamente all'origine della vita figurano:

L'abilità di auto-duplicarsi, o di duplicare altre molecole di RNA. Molecole relativamente corte di RNA in grado di duplicarne altre sono state prodotte in laboratorio. La più corta ad essere individuata è di 165 basi, sebbene si creda che ne possano bastare anche meno. La più fedele, di 189 basi, ha mostrato un'accuratezza del 98.9%, che significa in parole povere che, replicando se stessa, essa sarebbe in grado di realizzare una esatta copia ogni otto tentativi.

L'abilità di catalizzare semplici reazioni chimiche, che rende possibile la creazione di nuove molecole. Filamenti relativamente corti con tali capacità sono stati realizzati in laboratorio.

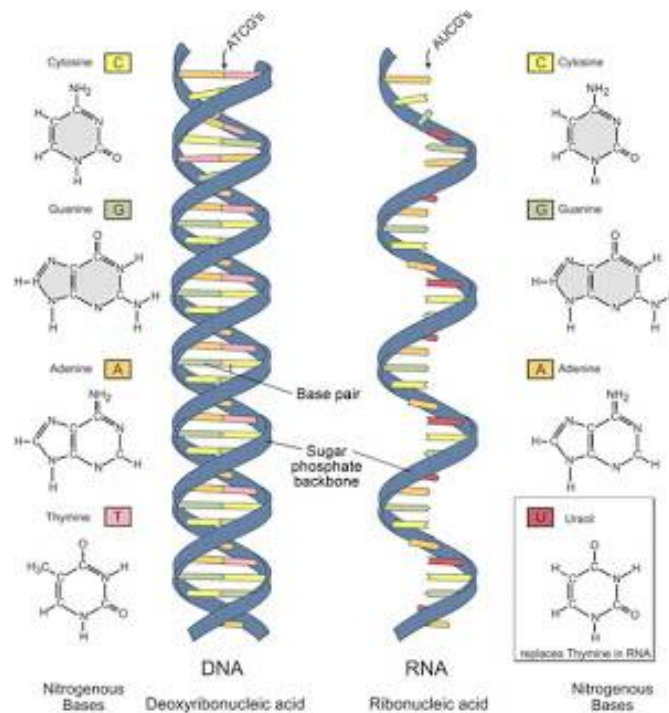
L'abilità di formare legami peptidici e, quindi, brevi peptidi. Questa operazione è correntemente svolta dai ribosomi, complessi costituiti da proteine e due lunghe molecole di RNA (note come rRNA) ritenute le principali responsabili dell'attività di sintesi proteica. In laboratorio è stata sintetizzata una molecola in grado di realizzare brevi peptidi. Si può ipotizzare che gli attuali ribosomi possano essersi evoluti da molecole del genere. È stato anche suggerito che gli amminoacidi possano esser stati complessati all'inizio con molecole di RNA in qualità di cofattori in grado di amplificare e diversificare le capacità enzimatiche; l'mRNA potrebbe essersi evoluto da simili molecole ed il tRNA da filamenti in grado di catalizzare il trasferimento degli stessi amminoacidi verso i brevi peptidi.

### **RNA nella conservazione dell'informazione.**

L'RNA è una molecola molto simile al DNA, con due sole differenze chimiche. Tale somiglianza, ad esempio, permette di realizzare doppie eliche miste di DNA ed RNA. Per tale motivo, è possibile ipotizzare un ruolo nella conservazione dell'informazione, tipica del DNA, anche per gli RNA.

### **Confronto tra la struttura del DNA e dell'RNA.**

La principale differenza tra le molecole è la presenza di un gruppo ossidrilico in posizione 2' del ribosio presente nella molecola di RNA. Tale gruppo forza il ribosio nella conformazione C3'-endo, a differenza della C2'-endo tipica del deossiribosio, generando così due molecole comunque differenti tra loro. Soprattutto, questo gruppo rende la molecola meno stabile, poiché può attaccare il vicino legame fosfodiesterico e romperlo.



L'altra differenza rilevante è il set di basi utilizzate dell'RNA, che comprende uracile al posto della timina usata dal DNA. Si tratta di molecole simili, sebbene l'uracile richieda meno energia per essere prodotto. Dal punto di vista dell'appaiamento non vi sono conseguenze rilevanti: l'adenina è in grado di legare entrambe le basi indifferentemente. Il vero limite dell'utilizzo dell'uracile consiste nel fatto che esso può derivare dalla

deaminazione della citosina, rendendo le molecole di RNA particolarmente suscettibili a mutazioni che sostituiscono paia di basi come GC con GU.

### ***Limiti nella conservazione dell'informazione nell'RNA.***

La conservazione di grandi quantità di informazione nell'RNA non è semplice. La struttura dell'RNA ne rende intrinsecamente fragili i lunghi filamenti, che possono andare incontro a degradazione tramite idrolisi. Le basi aromatiche, che assorbono efficientemente le radiazioni UV, sono inoltre molto pronte a modificazioni strutturali, che rendono decisamente bassa l'accuratezza di tale conservazione. Queste limitazioni non rendono impossibile la conservazione di informazione da parte dell'RNA. La presenza di una molecola ottimizzata come il DNA spiega come mai oggi l'RNA non venga utilizzato per tale scopo, ma non esclude che questo possa essere avvenuto nelle fasi primordiali della vita sulla Terra.

### **Valore dell'ipotesi.**

Le proprietà dell'RNA rendono concettualmente possibile la presenza di un mondo ad RNA, sebbene la sua plausibilità come spiegazione dell'origine della vita sia ancora ampiamente dibattuta.

Una versione lievemente diversa dell'ipotesi è che un tipo differente di acido nucleico, denominato pre-RNA, sia stato il primo ad apparire come molecola in grado di auto-replicarsi, per poi essere successivamente sostituito dall'RNA. Questi tipi di acido nucleico sono talvolta più facilmente prodotti e/o polimerizzati in condizioni prebiotiche. Suggerimenti per questi tipi di acido nucleico includono il PNA, il TNA o il GNA.

### ***Argomenti a favore.***

L'ipotesi è ritenuta estremamente verosimile a causa dell'enorme versatilità della molecola di RNA, in grado di conservare, trasmettere e duplicare l'informazione genetica in modo analogo al DNA ma anche, in aggiunta, di agire come ribozima e di catalizzare reazioni, come fanno gli enzimi proteici. Sebbene i nucleotidi non siano stati individuati nel classico esperimento di Miller-Urey, esistono altre simulazioni, come quella di Joan Oro, che evidenziano la loro possibile sintesi autonoma nelle condizioni ambientali che hanno caratterizzato l'origine della vita. L'ipotesi è sostenuta anche da studi su ribozimi molto semplici, come gli RNA Q-beta virali, che hanno mostrato capacità autoreplicative anche sotto pressioni selettive molto importanti.

Inoltre le condizioni ambientali della Terra primordiale potrebbero essere state ideali per una molecola labile come l'RNA. I raggi ultravioletti, infatti, inducono contemporaneamente la polimerizzazione dell'RNA e la rottura di altri tipi di molecole organiche potenzialmente in grado di catalizzare la degradazione dell'RNA (come le ribonucleasi). Si tratta in ogni caso di un aspetto ancora non corroborato da osservazioni sperimentali.

### ***Argomenti contrari.***

Le argomentazioni contrarie all'ipotesi si basano sull'estrema improbabilità della formazione spontanea di molecole di RNA, avvalorata anche dal fatto che la base citosina non sia stata sufficientemente testata in metodi di simulazione prebiotica, dal momento che essa va facilmente incontro a idrolisi.

Le condizioni prebiotiche necessarie alla formazione spontanea dei tre elementi che costituiscono un nucleotide sono diverse tra loro. Le basi azotate si formano in ambienti differenti rispetto a quelli necessari alla formazione degli zuccheri presenti nello scheletro dell'acido nucleico. Per tale motivo, sarebbe dunque necessario ipotizzare una sintesi spontanea delle due classi di molecole in ambienti separati, seguiti da una successiva

unione. Va però detto che, in ambiente acquoso, tale unione è poco probabile, poiché basi azotate e zuccheri non sono comunque in grado di reagire. In ambiente anidro le purine sono in grado di legare gli zuccheri (ma solo l'8% presso il corretto carbonio), mentre tra pirimidine e ribosio non vi è possibilità di legame spontaneo nemmeno in un ambiente non acquoso.

Il terzo elemento, il fosfato, è di per sé estremamente raro nelle soluzioni naturali, poiché precipita velocemente. Ed anche una volta presente, esso dovrebbe combinarsi con il nucleoside presso il corretto ossidrilico. Per potersi inserire in una molecola di RNA, poi, il nucleotide dovrebbe attivarsi attraverso il legame di altri due gruppi fosfato (a formare ad esempio l'adenosintrifosfato). Oltre a tutto ciò, il ribosio deve avere la corretta stereoisomeria, poiché nucleotidi aventi chiralità errata agiscono come terminatori di trascrizione.

Anche sulla base di considerazioni di questo tipo, Cairns-Smith criticò nel 1982 gli esponenti della comunità scientifica per avere esagerato nel trarre conseguenze dall'esperimento di Miller-Urey. Egli sostenne infatti che tale esperimento non avesse dimostrato che gli acidi nucleici fossero alla base dell'origine della vita, ma semplicemente che questa ipotesi non fosse implausibile. Cairns-Smith argomentò che, per raggiungere quantità di molecole necessarie per dare origine alla vita, il processo di costruzione degli acidi nucleici avrebbe dovuto rispettare 18 condizioni autonome tra loro per diversi milioni di anni.

## **Il mondo ad RNA nel dettaglio.**

### ***Meccanismi di sintesi prebiotica dell'RNA.***

L'ipotesi presuppone la presenza nel brodo primordiale di nucleotidi in grado di formare facilmente legami chimici tra loro e di rompere tali legami con la stessa probabilità, grazie alla bassa energia richiesta per tali eventi. In questo ambiente, alcune sequenze di basi aventi proprietà catalitiche sarebbero state in grado di amplificare la formazione di sequenze con identiche caratteristiche, grazie proprio all'attività catalitica in grado di ridurre l'energia necessaria alla formazione di tali sequenze. La formazione di tali sequenze avrebbe avuto come principale conseguenza il fatto che la produzione di filamenti di RNA divenisse decisamente più vantaggiosa della rottura degli stessi.

Queste sequenze sono ritenute essere le prime, primitive forme di vita. In un mondo ad RNA, la selezione naturale avrebbe avuto come obiettivo proprio le sequenze di RNA in competizione tra loro. Solo le più efficienti in termini di catalisi ed auto-riproduzione sarebbero sopravvissute fino ad evolversi e formare il moderno RNA.

La competizione tra RNA potrebbe aver favorito l'emergere di cooperazione tra diverse catene, spianando così la strada alle prime proto-cellule. All'interno di questo set di RNA, alcuni potrebbero avere sviluppato la capacità di catalizzare la formazione di un legame peptidico con la conseguenza, evolutivamente vantaggiosa, di poter generare peptidi accessori per le attività catalitiche dei ribozimi. Allo stesso modo potrebbero esser stati reclutati nel processo di formazione della vita anche tutte le altre molecole chimiche che oggi la caratterizzano, come il DNA, i lipidi o i carboidrati.

### **Sviluppi successivi.**

Patrick Forterre ha ipotizzato che i virus potrebbero essere stati degli strumenti necessari per la transizione da RNA a DNA degli Eubacteria, Archaea ed Eukaryota. Egli ha proposto che l'ultimo antenato comune tra i tre domini possa essere stato un virus ad RNA. Alcuni virus avrebbero in seguito adottato il DNA, molto meno soggetto a danni esterni, iniziando ad infettare gli organismi appartenenti ai tre domini con tale acido nucleico, permettendo così anche la loro evoluzione.

### **Teorie alternative.**

Come in parte accennato, esiste una differente versione dell'ipotesi, denominata ipotesi del mondo a pre-RNA. Secondo tale teoria, sarebbe esistito un altro acido nucleico prima dell'RNA. Tra quelli proposti, figura soprattutto il PNA, più stabile dell'RNA e di più facile sintesi nelle condizioni prebiotiche (nelle quali la formazione di ribosio e l'aggiunta dei gruppi fosfato, entrambi assenti nel PNA, è decisamente problematica). Anche il TNA ed il GNA sono stati proposti come acidi nucleici pre-RNA.

Un'ulteriore teoria, in parte complementare, è quella del ipotesi del mondo a PAH (o IPA, idrocarburi policiclici aromatici).

### **Implicazioni correlate al mondo ad RNA.**

L'ipotesi del mondo ad RNA, se vera, ha importanti conseguenze correlate alla stessa definizione di vita. Per la maggior parte del ventesimo secolo, la comunità scientifica ha considerato la vita alla stregua di una combinazione di DNA e proteine, considerate le due macromolecole dominanti, relegando lo RNA allo status di semplice molecola accessoria. Questa ipotesi pone invece lo RNA al centro dell'origine della vita. Ciò è suggerito da numerosi studi che, negli ultimi dieci anni, hanno rivalutato il ruolo dello RNA, scoprendone funzioni precedentemente non note ed evidenziandone il ruolo critico nel funzionamento della vita. Nel 2001 sono state risolte le strutture tridimensionali dei ribosomi, mettendo in evidenza che il sito catalitico è composto da RNA e non da peptidi come precedentemente ipotizzato. Ulteriori scoperte in questo senso sono state quelle relative al ruolo delle small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) nel processamento del pre-mRNA e nello RNA editing, nella trascrizione inversa e nel mantenimento dei telomeri.

### **Bibliografia.**

A. G. Cairns-Smith, *Genetic Takeover: And the Mineral Origins of Life*, Cambridge University Press, 1993. ISBN 0-521-23312-7

Orgel, L. E. (Oct 1994). The origin of life on the Earth. *Scientific American* 271: 76-83.

Adrian Woolfson, *Life Without Genes*, London, Flamingo, sep 2000. ISBN 978-0006548744

Vlassov, Alexander V. (Jul 2005). The RNA World on Ice: A New Scenario for the Emergence of RNA Information. *Journal of Molecular Evolution* 61: 264-273.

Matthew W. Powner, Béatrice Gerland, John D. Sutherland, Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions, *Nature* 459, 239-242 (14 May 2009) doi:10.1038

Jack W. Szosta, Origins of life: Systems chemistry on early Earth, *Nature* 459, 171-172 (14 May 2009) doi:10.1038