

Opening lecture	Bollettino Accademia Gioenia Sci. Nat.	Vol. 41	N.º 369	pp. 40 - 45	Catania 2008	ISSN 0393 - 7143
-----------------	--	---------	---------	-------------	--------------	------------------

La trasmissione delle informazioni nelle cellule animali: aspetti evolutivi, strategie, modelli

GUIDO LI VOLSI

*Dipartimento di Scienze Fisiologiche, Università degli Studi di Catania
Viale Andrea Doria, 6 - 95125, Catania, Italy. email: glivolsi@unict.it*

(Lettura magistrale – Inaugurazione Anno 2007)

RIASSUNTO

La comunicazione fra le cellule ha contribuito in maniera consistente all'evoluzione dei sistemi viventi. Il comportamento di un organismo, ivi compreso quello unicellulare, dipende da una serie di variabili interne ed esterne in continua interazione fra di loro. Le cellule acquisiscono informazioni riguardanti non solamente parametri ambientali, ma anche messaggi provenienti da altre cellule, utili per i loro processi di integrazione, per l'induzione di nuove attività e, più in generale, per il miglioramento delle prestazioni. La capacità delle membrane cellulari di comportarsi come degli accumulatori, ha consentito l'utilizzo di ioni e molecole come messaggeri. Il quadro evolutivo fornisce diversi modelli che fanno riferimento ad una comunicazione elettrica e ad una chimica con delle "varianti". Le strategie impiegate sono state molteplici ed hanno riguardato sia la tipologia dei messaggeri come anche la velocità di trasferimento dei messaggi. In alcuni casi il "sistema" oggi può garantire picchi di 140 metri al secondo, grazie alla presenza di cellule specializzate. La comunicazione chimica, realizzata mediante ioni e molecole, ivi compresi gli ormoni, ha reso possibile il coordinamento delle attività di organi ed apparati. L'insulina presente in alcuni protozoi, artropodi, molluschi e nei vertebrati è un chiaro esempio di "conservazione" di una molecola che può svolgere differenti ruoli. La comunicazione cellulare sfrutta il principio della convergenza e della divergenza delle informazioni. Un auspicio è che gli esseri umani possano migliorare la qualità dei loro rapporti, prendendo spunto dai meccanismi efficaci e ben ponderati di cui l'evoluzione li ha dotati.

SUMMARY

The transmission of the information in animal cells: evolutive aspects, strategies and models.

Communication between cells contributed dramatically to the evolution of living systems. The behavior of an organism, including that uncellular, depends on a number of internal and external variables, in a continuous interaction between them. Cells acquire information not only about environmental parameters, but also gain messages from other cells, useful either for their integration processes or induction of new activities; more generally to improve their performance. The aptitude of cell membranes to act as accumulators has allowed the use of ions and molecules as messengers. The evolutionary framework provides several models which refer to an electrical and a chemical communication, with some "variants". The strategies used were numerous, and included types of messengers as well as speed of the message transfer. In some cases, the "system" today can ensure peak of 140 meters per second, thanks to the presence of specialized cells. The chemical communication, carried out by ions and molecules including

hormones, has made possible the coordination of the activities of organs and systems. Insulin, present in some protozoa, arthropods, molluscs and vertebrates, is a clear example of "conservation" of a molecule that can play different roles. The cell communication exploits the principle of convergence and divergence of information. The hope is that human beings can improve the quality of their relationships, inspired by the mechanisms effective and well thought that evolution has provided.

La vita animale nel nostro pianeta si è evoluta secondo due aspetti e, cioè, una vita vegetativa ed una vita di relazione. La vita vegetativa fa riferimento a tutte quelle operazioni interne che hanno luogo in un essere vivente, atte al mantenimento di una condizione ottimale, mentre la vita di relazione induce tutta una serie attività che consistono, fundamentalmente, nella interazione con ciò che ci sta attorno. Tutto ciò ha come fine ultimo quello di consentire un'attività biologica in cui si attuano tutte le manifestazioni vitali, quali la cattura e l'utilizzo di energia, l'attività metabolica, la crescita e la differenziazione, la risposta alle stimolazioni ambientali, la riproduzione, le variazioni basate sull'ereditarietà ed, infine, l'evoluzione, quale frutto dell'interazione con l'ambiente.

In tale contesto la comunicazione fra le cellule si è dimostrato uno dei prerequisiti di indubbia valenza per l'attuazione delle attività sopra descritte. Più in generale, il comportamento di una serie di unità biologiche dipende da certe variabili interne ed esterne in continua interazione fra di loro.

Tale comunicazione, ed a riprova della sua necessità, ha inizi assai lontani. Nel 2005 Neil Campbell e Jane Reece, intervenendo con una nota su *Biology Lectures*, hanno sottolineato il fatto che il segnale cellulare ha avuto un ruolo importante nel "mondo microbiologico". I Mixobatteri utilizzano segnali chimici per segnalare la disponibilità di nutrienti. Allorché la disponibilità di alimento è scarsa, tendono ad aggregarsi per formare spore con pareti molto consistenti.

Dunque, l'evoluzione è stata fortemente dipendente anche dalla capacità sviluppata dalle cellule di comunicare tra di loro e con l'ambiente. I Poriferi o Spugne possiedono un corpo costituito da tre strati di cellule, ma senza organi definiti; tuttavia mostrano un buon livello d'integrazione dei "processi sociali".

La vita di una cellula "moderna" o di un intero organismo necessita di tutta una serie di informazioni per le sue attività di base. Tali informazioni, in linea di massima e giusto per brevità, riguardano la pressione dell'ossigeno, dell'anidride carbonica, la concentrazione di

acqua e di soluti, la temperatura, l'energia disponibile e gli eventuali soluti.

L'interazione con altre cellule serve, invece, per lo scambio delle informazioni, per l'induzione di nuove attività, per il "processing" e per il miglioramento delle prestazioni. Per quanto esposto, l'informazione ed i concetti con essa correlati sono stati fondamentali per l'attività biologica.

Quali metodi per comunicare?

Nel corso dei tempi l'uomo ha sperimentato varie strategie e metodiche; dal suono al fumo, dal corriere a cavallo al telegrafo, dal telefono al fax ed infine dalla posta elettronica allo short message services, il cosiddetto SMS.

Presso la società cellulare il problema è stato affrontato e risolto con i mezzi a disposizione che, alcuni miliardi di anni fa, non erano molti; tuttavia erano già sufficienti. Senza voler essere riduttivi, bisogna per un attimo fermarsi e pensare che questo pianeta e la vita che in esso si svolge si regge sulle leggi della chimica e della fisica. Dunque ioni, composti chimici inorganici ed organici potevano essere utilizzati per lo scambio di informazioni. La ragione di tutto ciò è assai semplice. Una variazione di corrente ionica può indirizzare un circuito verso differenti risposte in uscita. Allo stesso modo una molecola può diversamente indirizzare la cellula verso nuove attività.

La legge di Ohm è applicabile ai sistemi biologici perché in essi si sviluppano correnti attraverso le loro membrane. I flussi diffusionali sono il risultato di differenze di concentrazione e di cariche elettriche fra l'interno e l'esterno di una membrana cellulare. Le equazioni di Nernst, di Nernst-Plank e la prima legge di Fick forniscono l'aspetto quantitativo di tali flussi. L'evoluzione nell'ambito della comunicazione cellulare ha promosso anche i gas quali trasmettitori. Ossigeno, anidride carbonica e protossido di azoto sono segnalatori precisi ed inequivocabili. Ai fini della comunicazione per il tramite di una corrente ionica si è dovuta risolvere una piccola difficoltà. Le membrane cellulari, per la loro natura, sono liberamente permeabili ai gas ma non a ioni e molecole. Per tale ragione il DNA delle cellule ha espresso alcune proteine transmembrana (canali) in grado di consentire il cosiddetto "traffico" ionico e molecolare.

Si rendeva, altresì, necessario dotare tali canali di interruttori, ossia stati di apertura e chiusura. La qualcosa è avvenuta con la messa a punto del controllo del "gating". In altre parole, un canale può essere "operato" per il tramite di un ligando (semplice o complesso), di un determinato voltaggio di membrana, di un evento meccanico o luminoso.

La comunicazione ha raggiunto ulteriori livelli di raffinatezza, allorché si sono differenziati canali selettivi per singoli cationi o anioni come anche per le differenti molecole.

In realtà, la strada era già stata spianata. Grazie alla costituzione della loro membrana, le cellule si potevano comportare come condensatori e resistenze al tempo stesso. Poteva essere, così, schematizzato una sorta di circuito equivalente (Fig. 1) in cui era possibile stimare il valore della Capacità, della Resistenza e del ΔV .

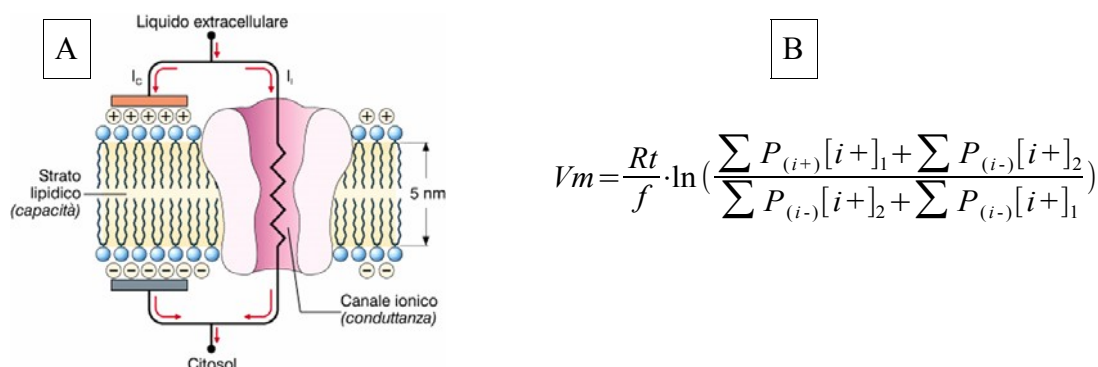


Fig. 1 - (A) Modello di circuito equivalente di membrana; (B) Equazione di Goldman-Hodgkin- Katz per l'analisi quantitativa del potenziale di membrana.

Abbreviazioni: I_c (corrente capacitiva), I_i (corrente resistiva), V_m (Potenziale di membrana), R (Costante dei gas), T (Temperatura assoluta), F (costante di Faraday), P (permeabilità ionica), i (ione).

Fig. 1 - (A) Model of membrane equivalent circuit; (B) Goldman-Hodgkin-Katz equation for the quantitative analysis of the membrane potential.

Abbreviations: I_c (capacitive current), I_i (resistive current), V_m (membrane potential), R (Gas constant), T (absolute Temperature), F (Faraday constant), P (ionic permeability), i (ion).

La genesi ed il mantenimento di questa differenza di potenziale si è affermata abbastanza precocemente. Un ΔV è ipotizzabile a partire dalle protocellule. Elementi successivamente internalizzati, come i mitocondri, presentano valori che si aggirano intorno a -200mV . Tale negatività è stata conservata, anche se i valori possono oscillare da qualche mV in una cellula staminale fino a -80mV in un neurone di mammifero. La condivisione di questo aspetto nella biofisica di tutte le membrane cellulari animali ha rappresentato il "primum movens" nell'ambito del trasferimento delle informazioni. Le correnti che fluiscono attraverso questi canali variano da $0,005 \mu\text{A}$ (bassa conduttanza) ad alcune centinaia (elevata conduttanza). Una variazione della differenza di potenziale prodotta da un trasporto di ioni può indurre una risposta cellulare. Il risultato di questo "traffico di membrana" può portare alla sintesi o degradazione di molecole, a modificazioni delle dimensioni cellulari o al rilascio di molecole, "fattori" e "regolatori".

La comunicazione elettrica e la comunicazione chimica

Allorché le cellule comunicano utilizzano parametri logici relativi alle caratteristiche del messaggio.

Tali caratteristiche si riferiscono al contenuto delle informazioni, alle indicazioni circa il destinatario, alla velocità di trasferimento. Inoltre, un messaggio deve essere generato, trasferito, ricevuto ed interpretato. La comunicazioni elettrica ha dei limiti derivanti dal fatto che il messaggio non può essere modificato e la sua destinazione è limitata dai contatti fra una cellula e l'altra. Tale modello di trasmissione ha, tuttavia, un vantaggio. La velocità di trasmissione è elevatissima.

Nella comunicazione chimica il messaggio può essere, invece, modificato, la destinazione non ha limiti, ma dipende dalle caratteristiche della rete o dai siti raggiunti dal vettore; essa può avvenire via cavo o "wireless", cioè viaggia nella rete senza limiti (Fig. 2).

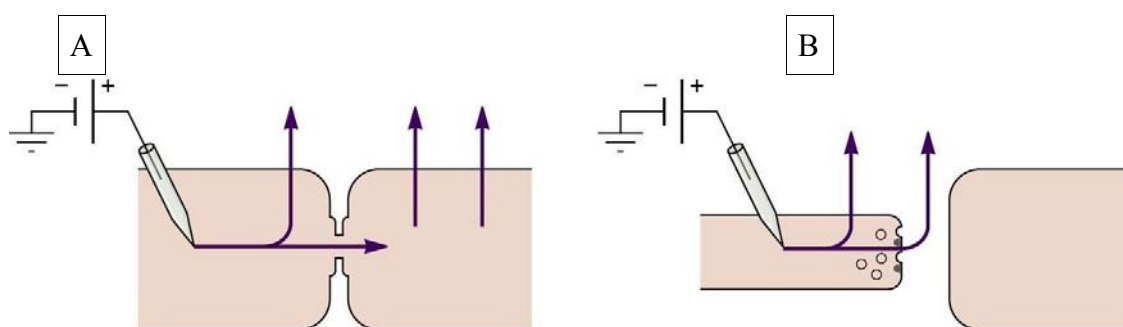


Fig. 2 - Modello di comunicazione elettrica (A) e chimica (B) fra due cellule.

Fig. 2 - Model of electrical (A) and chemical (B) communication between two cells.

La comunicazione chimica ha, dunque, risolto il problema della distanza. La messa a punto di un elemento (ione o molecola) in grado di veicolare un messaggio a brevi o lunghe distanze, ha risolto i problemi legati posti dalla resistenza secondo quanto descritto dalla legge di Ohm per le correnti.

Le cellule hanno, altresì, messo a punto un protocollo, una sorta di casella postale, per ricevere il messaggio e, cioè, i recettori. Elementi che sono stati posti sia a livello delle loro membrane che al loro interno (nel citoplasma o nel nucleo), con la capacità di consentire diverse procedure consistenti in variazioni delle correnti ioniche e/o risposte cellulari.

Un particolare degno di nota è che le cellule hanno preferito mettere a punto differenti “caselle postali” piuttosto che differenti tipologie di messaggi. In altre parole, non c'è proporzione fra il numero di ioni e molecole ed il loro recettori. Le cellule rispondono, così, in maniera diversa allo stesso tipo di sollecitazione e ciò dipende dal risultato dell'interazione fra elemento di trasmissione del messaggio ed il recettore. A tal fine le cellule non hanno avuto bisogno di “costruire” una serie assai consistente di trasmettitori. Hanno utilizzato quanto già esisteva, quali aminoacidi o elementi già presenti nel pool metabolico per dar luogo ad elementi più complessi quali esteri (acetilcolina) ammine biogene (dopamina, noradrenalina, serotonina), peptici neuroattivi (encefaline) ed ormoni. Una successiva evoluzione della logica del trasferimento dell'informazione ha portato all'integrazione delle correnti con gli ioni e le molecole. In sostanza, sono stati messi a punto dei sistemi (le cellule nervose ed i loro assoni) in grado di generare e trasferire i messaggi *modulati in frequenza* a velocità ragguardevoli (fino a 140 m/sec-1) e per distanze notevoli, che successivamente potevano causare il rilascio di determinate quantità (*modulazione in ampiezza*) di molecole (i neurotrasmettitori). Anche in questo caso la legge di Ohm non è stata trascurata. L'avvento della guaina mielinica, a parità di diametro di una fibra nervosa, aumenta notevolmente la velocità,

perché consente una conduzione “saltatoria” e non “punto a punto”. La macchina pluricellulare è riuscita, così, a precorrere i tempi ed ha messo a punto il convertitore analogico-digitale-analogico.

Giusto per esemplificare, i neuroni sono cellule in grado di generare segnali tutto o nulla (di durata ed ampiezza fissa, cioè i potenziali di azione) a seguito di depolarizzazioni variabili, in ampiezza e durata, della loro membrana. In tale contesto i canali sodio voltaggio-dipendenti hanno avuto un ruolo di primo piano, risolvendo anche un problema assai complesso. Infatti, neuroni, come tutte le cellule, tendono a mantenere la differenza di potenziale della loro

membrana al massimo della carica. In altre parole, essi sono come delle batterie che tendono sempre a ricaricarsi, tutte le volte che si verifica un corto circuito. Una cellula nervosa può generare un potenziale di azione grazie al fatto che essa possiede, appunto, i canali sodio

voltage-dipendenti, “rubinetti” che, una volta aperti, consentono ingressi massicci di sodio che generano, a loro volta depolarizzazioni (corto circuiti) in grado di essere trasferiti a distanza. Per essere più concreti, il potenziale di azione è una condizione nuova per la biofisica della membrana, cui la cellula deve far fronte (recupero della refrattarietà) per essere in grado di generarne un altro.

Esso consiste in una temporanea condizione di non ritorno (feedback positivo) in grado di indurre lo stesso evento in aree della membrana adiacente. Questo impulso, quindi è in grado di autopropagarsi fino al terminale, dove innesca, attraverso meccanismi di esocitosi, il rilascio di un trasmettitore variabile in quantità e nel tempo. Cioè, il messaggio ritorna ad essere modulato in ampiezza (Fig. 3).

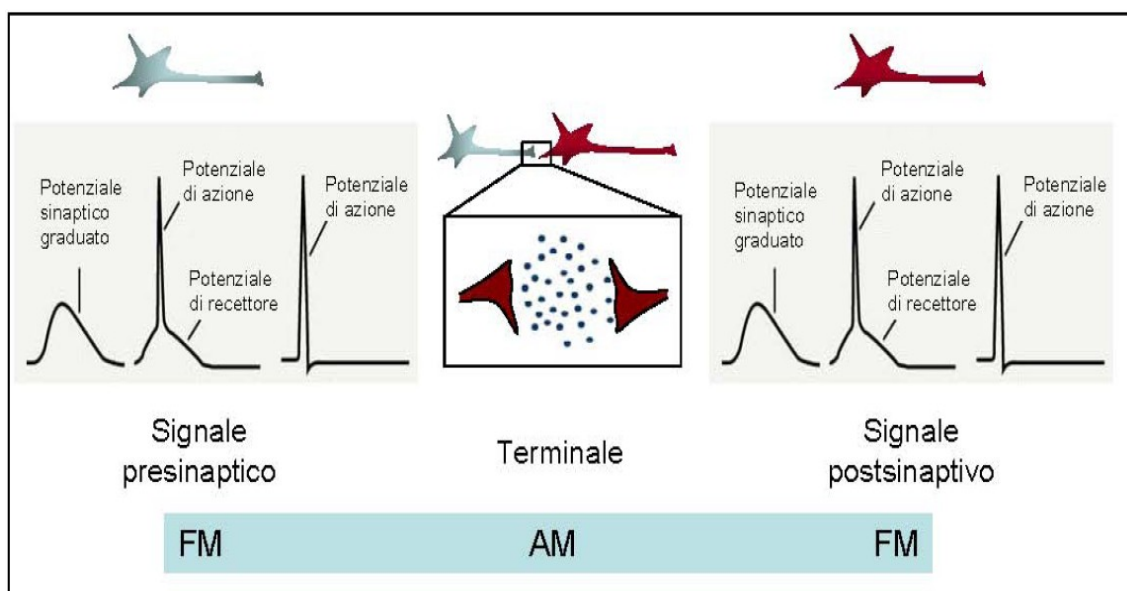


Fig. 3 - Il neurone come convertitore di segnali

Fig. 3 - The neuron as signal converter.

D'altra parte, il sistema endocrino ha consentito l'integrazione dei processi interni, consentendo così l'ottimizzazione dell'interazione fra organi ed apparati. Le cellule comunicano con grande impegno ed “altrettanta discrezione”.

Conclusioni

La comunicazione cellulare è essenziale negli organismi pluricellulari.

Le cellule comunicano per coordinare le loro attività.

Le cellule convertono i segnali esterni in risposte.

La qualità del nostro futuro dipenderà anche dalla qualità dei nostri rapporti, sicuramente frutto di una buona comunicazione.

Forse la comunità umana dovrebbe imparare da loro a saper coniugare efficienza e prudenza.