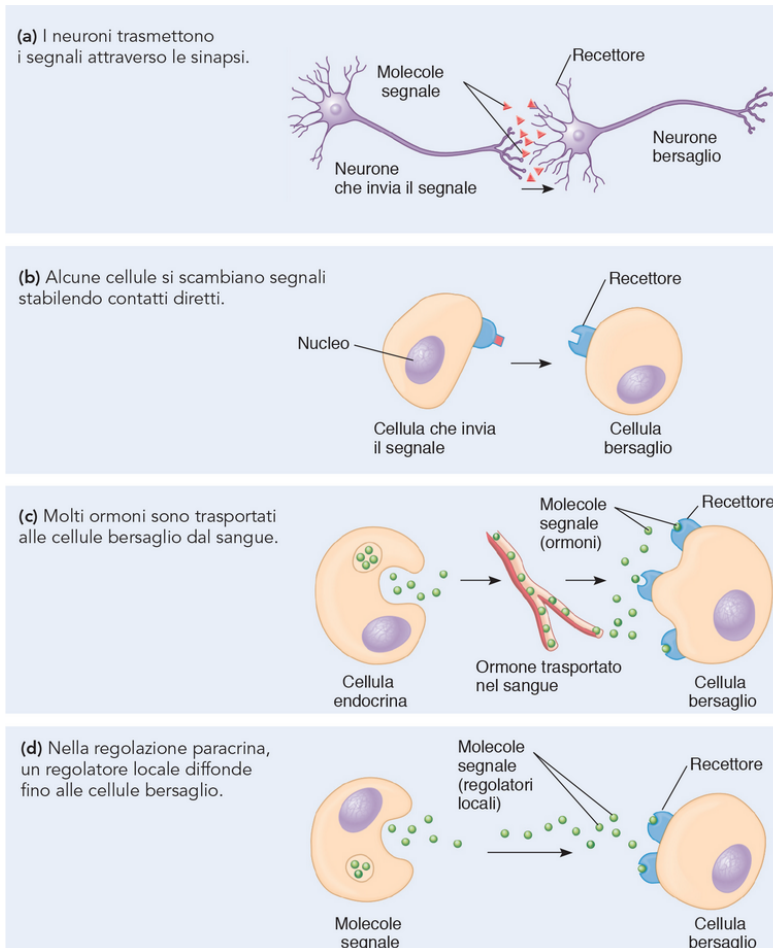


6.2 L'INVIO DI SEGNALI

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

2. Paragonare i tre tipi di molecole segnale: neurotrasmettitori, ormoni e regolatori locali.

Le cellule comunicano in molti modi, tra cui il contatto diretto attraverso le giunzioni cellulari, oppure mediante segnali elettrici, contatti temporanei tra cellule e segnali chimici. Come è stato discusso nel Capitolo 5, le giunzioni comunicanti tra le cellule animali permettono la rapida comunicazione chimica ed elettrica tra cellule adiacenti. Per esempio, le giunzioni comunicanti tra le cellule del muscolo cardiaco permettono il rapido flusso di ioni necessario alla contrazione sincronizzata del cuore. I plasmodesmi tra le cellule vegetali adiacenti permettono alle molecole segnale di passare velocemente da una cellula all'altra.



← FIGURA 6-3

Alcuni tipi di segnalazione cellulare

Cellule diverse comunicano in modi diversi.

Anche le cellule che non sono in diretto contatto possono comunicare tra di loro. Negli animali alcuni neuroni comunicano mediante segnali elettrici. Tuttavia, la maggior parte dei neuroni si scambia segnali rilasciando composti chimici detti neurotrasmettitori (FIG. 6-3a). Le molecole di neurotrasmettitore diffondono attraverso le **sinapsi**, gli stretti spazi tra i neuroni. Sono stati identificati oltre 60 neurotrasmettitori diversi, tra cui l'acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina, la serotonina e vari aminoacidi e peptidi.

Le cellule sintetizzano molti tipi diversi di molecole segnale, che vengono veicolate in vari modi. Negli animali, molte cellule del sistema immunitario producono specifici composti chimici che vengono esposti sulla superficie cellulare. Queste cellule riconoscono i segnali chimici e comunicano tra di loro, stabilendo contatti diretti (FIG. 6-3b).

Cellule specializzate di piante ed animali producono molecole segnale detti ormoni . Gli ormoni possono essere sintetizzati da cellule

vicine o da organi specializzati distanti dalle cellule bersaglio. Negli animali, molti ormoni sono prodotti dalle ghiandole endocrine . Queste ghiandole sono prive di dotti, per cui devono secernere i loro ormoni nel fluido interstiziale circostante. Tipicamente, gli ormoni diffondono nei capillari e sono trasportati alle cellule bersaglio attraverso il circolo sanguigno (FIG. 6-3c).

Alcuni tipi di cellule producono regolatori locali che agiscono solo sulle cellule situate nelle immediate vicinanze della cellula che li produce. Un regolatore locale è una molecola segnale che diffonde attraverso il fluido interstiziale , il fluido che circonda le cellule, ed agisce sulle cellule vicine. Tale processo si definisce regolazione paracrina (FIG. 6-3d). Alcuni regolatori locali possono essere considerati degli ormoni. I regolatori locali includono i mediatori chimici locali, come i fattori di crescita, l'istamina, l'ossido nitrico e le prostaglandine. Più di 50 fattori di crescita , tipicamente peptidi, stimolano la divisione e il normale sviluppo di specifici tipi cellulari.

L'istamina è un regolatore locale che è immagazzinato in alcune cellule del sistema immunitario e viene rilasciato in risposta a reazioni allergiche, lesioni o infezioni. L'istamina determina la dilatazione dei vasi sanguigni e l'aumento della permeabilità dei capillari. L'ossido nitrico (NO), un altro regolatore locale, è un gas prodotto da molti tipi cellulari di piante ed animali. L'ossido nitrico rilasciato dalle cellule che formano il rivestimento interno dei vasi sanguigni induce il rilassamento della muscolatura liscia della parete dei vasi. Di conseguenza, i vasi sanguigni si dilatano e la pressione sanguigna si riduce. Le prostaglandine sono ormoni locali che sono regolatori paracrini. Le prostaglandine modificano i livelli di

cAMP ed interagiscono con altre molecole segnale per regolare le attività metaboliche. Per esempio alcune prostaglandine stimolano la contrazione della muscolatura liscia.

Verifica

- Cosa sono i neurotrasmettitori?
- In che modo gli ormoni sono normalmente trasportati fino alle cellule bersaglio?
- Che cos'è la regolazione paracrina?

6.3 LA RICEZIONE

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

3. Identificare i meccanismi che fanno della ricezione un processo altamente specifico.
4. Confrontare recettori accoppiati a canali ionici, recettori accoppiati a proteine G, recettori accoppiati ad enzimi e recettori intracellulari.

Centinaia di tipi diversi di molecole segnale sono presenti nel fluido interstiziale, il mezzo fluido che circonda le cellule di un organismo pluricellulare. Come fanno le cellule a sapere quali messaggi sono diretti a loro? La risposta è che ogni tipo cellulare è geneticamente programmato per ricevere e rispondere a specifici tipi di segnali. A quali segnali una cellula risponda dipende dagli specifici recettori che sintetizza.

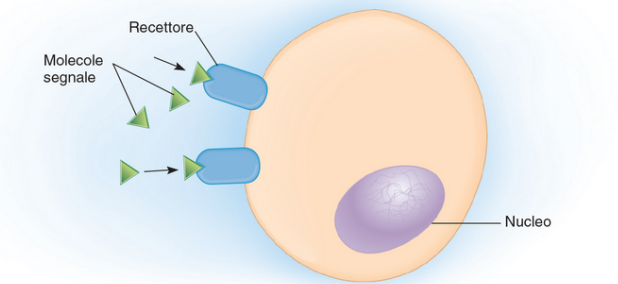
Una molecola segnale, come l'insulina, che si lega a recettori specifici, agisce come un ligando. Un ligando è una molecola, diversa da un enzima, che si lega specificamente ad una macromolecola (di solito una proteina), formando un complesso macromolecola-ligando. La maggior parte dei ligandi è rappresentata da molecole idrofiliche che si legano a recettori proteici presenti sulla superficie delle cellule bersaglio (FIG. 6-4a). Alcune molecole segnale sono abbastanza piccole o sufficientemente idrofobiche da poter attraversare la membrana plasmatica ed entrare nella cellula (FIG. 6-4b), dove si legano a recettori intracellulari. Queste molecole segnale si legano a recettori intracellulari. La ricezione si verifica nel momento in cui un ligando si lega ad una specifica proteina recettoriale presente sulla superficie o all'interno di una cellula bersaglio; tale legame risulta nell'attivazione del recettore.

Un recettore localizzato sulla superficie cellulare possiede generalmente almeno tre domini. Ricordate dal Capitolo 3 che in biochimica, il termine dominio si riferisce ad una regione strutturale e funzionale di una proteina. Il dominio esterno di un recettore rappresenta un sito di ancoraggio per una molecola segnale. Un secondo dominio si estende attraverso la membrana plasmatica, mentre un terzo dominio è una "coda" che si proietta nel citoplasma. La coda è la porzione che trasmette il segnale all'interno della cellula.

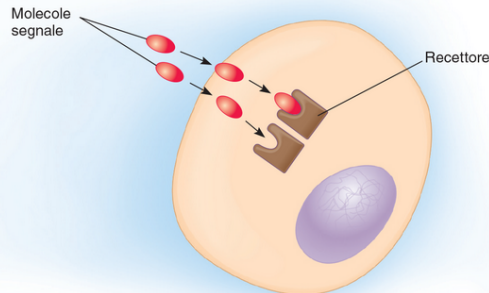
La ricezione è un processo altamente selettivo. Ogni tipo di recettore ha una forma specifica. Il sito di legame del recettore è paragonabile ad una serratura, le molecole segnale sono paragonabili a chiavi diverse. Solo la molecola segnale che si adatta perfettamente allo specifico recettore può avere effetti sul macchinario metabolico della cellula. I recettori sono importanti nel determinare la specificità della comunicazione cellulare.

Tipi cellulari diversi possono avere tipi di recettori diversi. Ciascuna cellula produce tipi differenti di recettori. Inoltre, la stessa cellula può sintetizzare recettori diversi nelle diverse fasi del suo ciclo vitale o in risposta a condizioni differenti. Un'altra considerazione importante è che lo stesso segnale può avere significati diversi per le varie cellule bersaglio.

Alcuni recettori sono specializzati a rispondere a segnali diversi da quelli chimici. Nell'occhio dei vertebrati, ad esempio, un recettore, detto rodopsina , viene attivato dalla luce. La rodopsina fa parte di una via di trasduzione del segnale che produce la visione in penombra. Le piante ed alcune alghe posseggono i fitocromi, una famiglia di pigmenti proteici blu-verdi che sono attivati dalla luce rossa. Le piante, alcune alghe ed alcuni animali posseggono i criptocromi , pigmenti che assorbono la luce blue rivestono un ruolo importante nella regolazione dei ritmi biologici.



(a) Alcune molecole segnale si legano a recettori presenti nella membrana plasmatica.



(b) Alcune molecole segnale si legano a recettori presenti all'interno della cellula.

FIGURA 6-4

Recettori di superficie ed intracellulari

Le molecole segnale idrofiliche (solubili in acqua) non possono attraversare la membrana plasmatica. Esse si legano a recettori localizzati sulla superficie cellulare. Le molecole segnale idrofobiche (solubili nei lipidi) attraversano la membrana plasmatica e si legano a recettori localizzati nel citosol o nel nucleo

Le cellule regolano la ricezione

Un importante meccanismo utilizzato dalle cellule per regolare la ricezione consiste nell'incrementare o diminuire il numero di ciascun tipo di recettore. A seconda delle esigenze della cellula, i recettori vengono sintetizzati o degradati. Ad esempio, quando la concentrazione dell'ormone insulina resta troppo elevata per un lungo periodo, le cellule riducono il numero dei loro recettori per l'insulina. Questo processo viene definito down-regolazione dei recettori. Nel caso dell'insulina, la down-regolazione dei recettori sopprime la sensibilità delle cellule bersaglio all'ormone. L'insulina stimola le cellule ad assumere glucosio per diffusione facilitata, per cui la down-

regolazione dei recettori riduce la capacità delle cellule di assumere il glucosio. Spesso, la down-regolazione dei recettori comporta il trasporto dei recettori ai lisosomi per la distruzione.

L'up-regolazione dei recettori si verifica in risposta a basse concentrazioni di ormone. Viene sintetizzato un maggior numero di recettori e la presenza di più recettori sulla membrana plasmatica aumenta la probabilità che il segnale sia ricevuto da uno di essi. Pertanto, l'up-regolazione dei recettori amplifica l'effetto della molecola segnale sulla cellula. L'up-regolazione e la down-regolazione dei recettori sono controllate in parte da segnali diretti ai geni che codificano i recettori.

Sulla superficie cellulare si trovano tre tipi di recettori

I tre tipi principali di recettori presenti sulla superficie cellulare sono: i recettori accoppiati a canali ionici, i recettori accoppiati a proteine G e i recettori accoppiati ad enzimi.

I recettori accoppiati a canali ionici convertono i segnali chimici in segnali elettrici

I recettori accoppiati a canali ionici si trovano nella membrana plasmatica. Tali recettori, che sono stati studiati in dettaglio nei neuroni e nelle cellule muscolari, convertono segnali chimici in segnali elettrici (FIG. 6-5a). In molti casi, il recettore stesso funge da canale.

I recettori accoppiati a canali ionici sono anche detti canali a controllo di ligando ; ciò significa che il canale ionico si apre o si chiude in risposta al legame della molecola segnale (ligando). Parte del recettore (proteina) che costituisce il canale forma la "porta" che apre e chiude il canale. Il recettore risponde a determinati segnali con un cambiamento di conformazione, in modo da aprire o chiudere la "porta" del canale. Tipicamente, la "porta" di un canale ionico resta chiusa fino al momento in cui un ligando si lega al recettore.

I neurotrasmettitori rilasciati dai neuroni nel sistema nervoso sono molecole segnale. Ad esempio, l'acetilcolina è un neurotrasmettitore che si lega al suo specifico recettore colinergico. Tale recettore è un canale ionico per il sodio a controllo di ligando, molto importante nella contrazione muscolare. Quando l'acetilcolina si lega al recettore, il canale si apre, permettendo agli ioni sodio di entrare nella cellula. L'afflusso di ioni sodio riduce la differenza di carica elettrica a cavallo della membrana (depolarizzazione) e questo può portare alla contrazione del muscolo. Dopo un breve periodo, il ligando si dissocia dal recettore e il canale si chiude. Come sarà discusso nel Capitolo 41 , alcuni canali ionici, chiamati canali attivati dal voltaggio, sono attivati da segnali elettrici.

I recettori accoppiati a proteine G collegano le molecole segnale alle vie di trasduzione del segnale

I recettori accoppiati a proteine G sono una grande famiglia di proteine transmembrana che attraversano, avanti e indietro, la membrana plasmatica per sette volte (FIG. 6-5b). Il recettore è costituito da sette alfa eliche transmembrana connesse da anse che si estendono nel citosol o all'esterno della cellula. I recettori accoppiati a proteine G collegano determinate molecole segnale a diverse vie di trasduzione del segnale all'interno della cellula. La parte esterna del recettore presenta un sito di legame per una molecola segnale.

mentre la porzione del recettore che si estende nel citosol possiede un sito di legame per una specifica proteina G.

Le proteine G legano i **nucleotidi guanosinici**. Quando un ligando si lega ad un recettore accoppiato ad una proteina G, il recettore va incontro ad un cambiamento di conformazione che gli permette di associarsi alla proteina G.

I recettori accoppiati a proteine G sono presenti in tutte le cellule eucariotiche. Questi recettori si legano a centinaia di molecole segnale differenti. Alcuni dei meccanismi di segnalazione legati alle proteine G sono la visione, l'olfatto, la regolazione dell'umore e del comportamento e la regolazione del sistema immunitario. Come si può immaginare, la conoscenza dei meccanismi di azione dei recettori legati alle proteine G è di grande rilevanza medica. Circa il 60% dei farmaci attualmente in uso agisce a livello di questi recettori. Più di 900 recettori accoppiati a proteine G sono stati identificati nei mammiferi, ed oltre 400 di questi recettori sono potenziali bersagli di trattamenti farmaceutici.

I recettori accoppiati ad enzimi sono essi stessi degli enzimi o sono legati ad enzimi

I recettori accoppiati ad enzimi sono proteine transmembrana con un sito di legame per una molecola segnale all'esterno della cellula ed una componente enzimatica all'interno della cellula. Come ricorderete dal Capitolo 3, questi enzimi catalizzano specifiche reazioni chimiche; la maggior parte degli enzimi sono proteine. Alcuni recettori accoppiati ad enzimi non posseggono una componente enzimatica, ma presentano un sito di legame per un enzima. Sono stati identificati diversi gruppi di recettori accoppiati ad enzimi.

Le proteine chiamate **tirosina chinasi** costituiscono la maggior parte dei recettori accoppiati ad enzimi. La chinasi è un enzima che trasferisce un gruppo fosfato terminale dall'ATP ad un **substrato** (la sostanza specifica su cui agisce un enzima). Questo processo è detto fosforilazione. Una tirosina chinasi è un enzima che catalizza il trasferimento di un gruppo fosfato dall'ATP ad uno specifico residuo di **tirosina**, che è parte di una proteina. (Si ricordi che la tirosina è un aminoacido). L'enzima tirosina chinasi costituisce il dominio del recettore che si estende nel citosol. I recettori a tirosina chinasi legano certi ormoni, tra cui l'insulina ed i **fattori di crescita**, come il fattore di crescita nervoso. Questi recettori regolano molti processi cellulari e sono importanti nello sviluppo.

La tirosina chinasi deve essere attivata per poter fosforilare una proteina di segnalazione all'interno della cellula. Quando le molecole segnale (i ligandi) si legano a due recettori a tirosina chinasi, i recettori si avvicinano all'interno della membrana plasmatica e formano un **dimero**. Come conseguenza, i recettori subiscono un cambiamento conformazionale (un cambiamento di forma), che permette alla porzione di tirosina chinasi di ciascun recettore di aggiungere un gruppo fosfato dell'ATP ad alcuni radicali di tirosina presenti sull'altro membro del dimero (il recettore adiacente) (FIG. 6-5c). Una volta attivate, le tirosina chinasi fosforilano specifici residui di tirosina in determinate proteine di segnalazione presenti all'interno della cellula (discusse nel prossimo paragrafo).

Molti recettori presenti sulla superficie delle cellule vegetali sono recettori accoppiati ad enzimi. Un esempio è costituito dai brassinosteroidi (BR), un gruppo di ormoni steroidei delle piante che regolano numerosi processi nelle piante, tra cui la divisione cellulare, l'allungamento cellulare e lo sviluppo del fiore (vedi Capitolo 38). Diversamente dagli ormoni steroidei degli animali, che solitamente si legano ad un recettore intracellulare, i BR si legano ad un recettore a tirosina chinasi localizzato sulla membrana plasmatica. Nei recettori a proteina chinasi delle piante, gli aminoacidi che vengono fosforilati sono serina e treonina, anziché la tirosina.

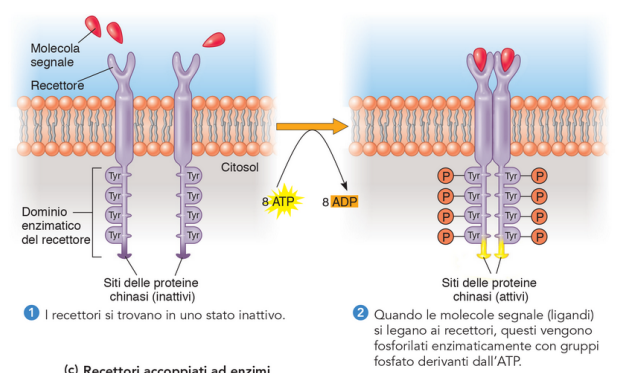
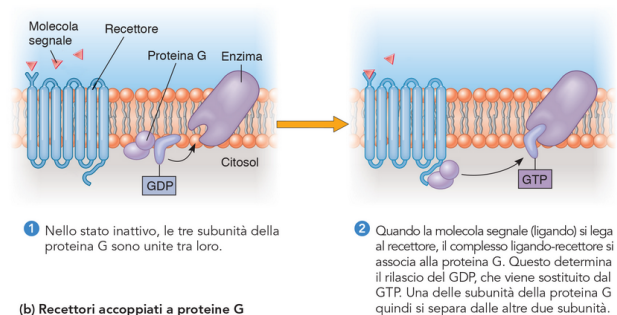
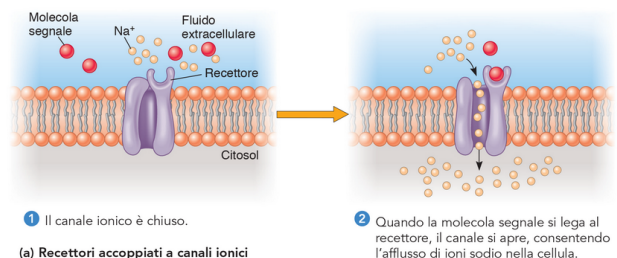


FIGURA 6-5→
I tre tipi di recettori della superficie cellulare

Il gas etilene è un ormone vegetale che regola una varietà di processi, tra cui la germinazione dei semi e la maturazione dei frutti; esso è importante anche nella risposta delle piante agli agenti stressanti. Il recettore

dell'etilene presenta due componenti. Ciascun componente possiede un dominio enzimatico, un'istidina chinasi, che si estende all'interno della cellula. Recettori con domini di istidina chinasi sono presenti anche nelle cellule batteriche e di lievito.

Alcuni recettori sono intracellulari

Alcuni recettori sono localizzati nel citosol o nel nucleo. La maggior parte di tali recettori intracellulari è costituita da fattori di trascrizione, proteine che regolano l'espressione di specifici geni. Le molecole segnale che si legano ai recettori intracellulari sono piccole molecole idrofobiche che possono diffondere attraverso le membrane delle cellule bersaglio (vedi Fig. 6-4b).

Nelle cellule animali, gli ormoni steroidei, come l'ormone della muta ecdisone degli insetti, e il cortisolo e gli ormoni sessuali dei vertebrati, entrano nelle cellule bersaglio e si combinano con le molecole recettoriali presenti nel citosol. Anche le vitamine A e D e l'ossido nitrico si legano a recettori intracellulari. Dopo il legame, il complesso ligando-recettore si sposta nel nucleo. Gli ormoni tiroidei si legano a recettori già associati al DNA all'interno del nucleo.

Verifica

- Come fa un recettore a “sapere” quali molecole segnale deve legare?
- In quali condizioni si potrebbe verificare l'up-regolazione dei recettori? E la down-regolazione dei recettori?
- Quali sono i tre tipi principali di recettori della superficie cellulare? (Descriveteli brevemente).

6.4 TRASDUZIONE DEL SEGNALE

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

5. Confrontare i meccanismi di azione dei diversi tipi di recettori nella trasduzione del segnale.
6. Descrivere la sequenza di eventi nella trasduzione del segnale per ciascuno dei seguenti secondi messaggeri: AMP ciclico, inositolo trisfosfato, diacilglicerolo e ioni calcio.

Come è stato già discusso, molte molecole di regolazione trasmettono le informazioni all'interno delle cellule senza attraversare fisicamente la membrana plasmatica. Esse sono in grado di attivare proteine di membrana, che in seguito **trasducono** il segnale.

Il primo componente di un sistema di trasduzione del segnale è tipicamente il recettore, che può essere una proteina transmembrana con un dominio esposto sulla superficie extracellulare. Ciascun tipo di recettore attiva una diversa via di trasduzione del segnale.

In una tipica via di segnalazione, il ligando si lega ad un recettore della superficie cellulare e lo attiva grazie ad un cambiamento conformazionale della coda del recettore che si estende nel citoplasma. Il segnale può quindi essere trasmesso da una sequenza di proteine, che sono molecole di segnalazione intracellulare. Di solito, le proteine coinvolte in queste reazioni a catena sono proteina chinasi. La catena di molecole di segnalazione intracellulari che trasmettono un segnale viene chiamata via di segnalazione oppure cascata di segnalazione. Durante la trasduzione, il segnale originale viene amplificato.

In una sola cellula di mammifero, sono state identificate più di 3000 proteine di segnalazione. Alterazioni nelle vie di trasduzione del segnale sono state messe in relazione con gravi patologie, come il cancro, le malattie cardiache, il diabete e le malattie autoimmuni.

Le molecole segnale possono agire come interruttori molecolari

Ciascun componente di un sistema di trasduzione del segnale agisce come un interruttore molecolare, che può essere in uno stato attivo (“on”, acceso) o in uno stato inattivo (“off”, spento). Quando una molecola di segnalazione intracellulare riceve un segnale, viene attivata (accesa). In seguito avviene un altro processo che inattiva (spegne) la molecola segnale. In una via di segnalazione, ogni molecola attivata deve essere poi disattivata per essere in grado di trasmettere un nuovo segnale. Gli interruttori molecolari sono di solito regolati dall'aggiunta o dalla rimozione di gruppi fosfato.

Ogni volta che una molecola segnale si lega ad un recettore, si accende una via di segnalazione. Quando il segnale viene trasmesso ad una proteina di segnalazione, questa viene fosforilata. Nel processo di fosforilazione, un enzima trasferisce un gruppo fosfato da una molecola all'altra. Mentre il fosfato viene trasferito, il segnale passa dalla proteina chinasi 1 alla proteina chinasi 2 e poi alla proteina chinasi 3 e così via lungo la catena (FIG. 6.6). Di solito la fosforilazione attiva una proteina chinasi, sebbene in qualche caso la fosforilazione inibisca l'attività della proteina chinasi. Una via di segnalazione in cui una serie di

proteine chinasi vengono fosforilate viene indicata come una cascata di proteine chinasi . L'ultima proteina chinasi della catena attiva la proteina bersaglio, fosforilandola. Successivamente la proteina bersaglio attivata è in grado di alterare qualche processo nella cellula.

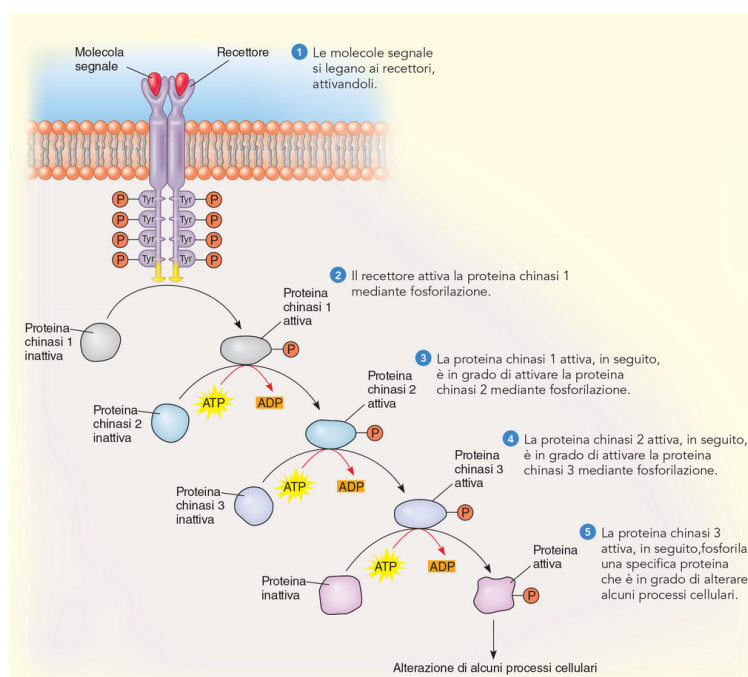
Dopo che il segnale è passato dalla proteina chinasi 1 alla proteina chinasi 2, la proteina chinasi 1 deve essere inattivata. Ciascuna molecola deve essere disponibile a trasmettere un nuovo segnale. Una fosfatasi è un enzima che catalizza la rimozione di un gruppo fosfato mediante idrolisi, in un processo chiamato **defosforilazione**. Le proteine fosfatasi contribuiscono a regolare le cascate di proteine chinasi. Così come una cellula contiene centinaia di proteine chinasi, contiene anche molti tipi di proteine fosfatasi. La rimozione rapida di gruppi fosfato da parte delle fosfatasi costituisce un importante meccanismo di regolazione per le cascate di proteine chinasi. Una tale regolazione assicura che queste vie si attivino soltanto in risposta al legame di una molecola segnale al proprio recettore.

I recettori accoppiati a canali ionici determinano l'apertura o la chiusura di canali

Le "porte" di molti canali ionici restano chiuse fino a quando un ligando si lega al recettore. Ad esempio, quando il neurotrasmettitore acetilcolina si lega ad un recettore colinergico (che è un recettore accoppiato ad un canale ionico), il canale si apre, permettendo agli ioni sodio di entrare nella cellula (vedi Fig. 6-5a). A seconda del tipo di cellula, l'afflusso di ioni sodio può determinare la trasmissione di un impulso nervoso o la contrazione muscolare.

PUNTO CHIAVE Molte vie di segnalazione sono cascate di proteine chinasi in cui ciascuna chinasi è attivata dall'aggiunta di un gruppo-fosfato.

FIGURA 6-6 Una cascata di fosforilazione
Quando il recettore è attivato, ciascuna proteina chinasi della via di segnalazione attiva la proteina chinasi successiva mediante fosforilazione. Il donatore del gruppo fosfato è l'ATP. L'aggiunta di un gruppo fosfato, in genere, induce un cambiamento di conformazione della molecola. L'attivazione dell'ultima proteina della catena induce cambiamenti a livello di qualche processo molecolare oppure accende (o spegne) geni specifici. (P rappresenta il gruppo fosfato.) Notare che il numero di protein chinasi varia a seconda della via di segnalazione.



L'acido gamma-amminobutirrico (GABA) è un neurotrasmettitore che si lega ai recettori GABA. Una classe di recettori GABA è costituita da canali ionici del cloruro a controllo di ligando. Il legame del GABA al recettore provoca l'apertura del canale. Gli ioni cloruro, dotati di carica negativa, escono o entrano rapidamente nel neurone, a seconda del gradiente elettrochimico presente nella cellula. Normalmente gli ioni cloruro fuoriescono dalla cellula; questo inibisce la trasmissione degli impulsi nervosi. Pertanto, il GABA inibisce la segnalazione neurale. I barbiturici e le benzodiazepine, come il Valium, si legano ai recettori del GABA, riducendo la quantità di GABA necessaria per l'apertura dei canali del cloruro e la conseguente inibizione degli impulsi nervosi. Questa azione ha come risultato un effetto tranquillante. (Non tutti i recettori del GABA sono essi stessi canali ionici; alcuni sono recettori legati a proteine G o recettori legati ad enzimi che innescano una serie di reazioni, il cui risultato è l'attivazione di altre proteine che fungono da canali ionici).

I recettori accoppiati a proteine G danno inizio alla trasduzione del segnale

Come è stato discusso in precedenza, i recettori accoppiati a proteine G attivano le proteine G, un gruppo di proteine di regolazione importanti in molte vie di trasduzione del segnale. Queste proteine, presenti in lieviti, protisti, piante ed animali, sono coinvolte nel meccanismo di azione di alcuni ormoni vegetali e di molti ormoni animali. Alcune proteine G regolano canali presenti nella membrana plasmatica, consentendo agli ioni di entrare nella cellula. Altre proteine G sono coinvolte nella percezione visiva ed olfattiva. Nel 1994, Alfred G. Gilman, dell'Università del Texas, e Martin Rodbell, del National Institute of Environmental Health Sciences, sono stati insigniti del premio Nobel per la Medicina per le loro ricerche sulle proteine G.

Nel suo stato inattivo, la proteina G consiste di tre subunità unite tra loro (vedi Fig. 6-5b). Una delle subunità è associata ad una molecola di guanosina difosfato (GDP), una molecola simile all'ADP, ma contenente la base guanina al posto dell'adenina. Quando una molecola segnale si lega al recettore, il GDP viene rilasciato e sostituito da guanosina trifosfato (GTP), un nucleotide che, come l'ATP, è coinvolto nel trasferimento di energia.

La subunità della proteina G associata al GTP si separa dalle altre due subunità; tale subunità è una GTPasi, un enzima che catalizza l'idrolisi del GTP a GDP. Questo processo, che rilascia energia, disattiva la proteina G. A questo punto, nel suo stato inattivo, la subunità GTPasica della proteina G si riassocia con le altre due subunità.

Una volta attivata, la proteina G dà inizio alla trasduzione del segnale legandosi ad una specifica proteina presente nella cellula. In alcuni casi, le proteine G attivano direttamente enzimi che catalizzano modificazioni a carico di determinate proteine. Tali modifiche producono alterazioni nelle funzioni cellulari. Più comunemente, la molecola segnale funge da primo messaggero e l'informazione viene trasmessa attraverso la proteina G ad un secondo messaggero.

I secondi messaggeri sono agenti di segnalazione intracellulari

I secondi messaggeri sono ioni o piccole molecole che veicolano segnali all'interno della cellula. Sono stati identificati più di 15 secondi messaggeri nei mammiferi. Quando i recettori vengono attivati, possono essere prodotte grandi quantità di secondi messaggeri. I secondi messaggeri diffondono rapidamente attraverso la cellula (o la membrana), ritrasmettendo il segnale. Così, i secondi messaggeri amplificano il segnale.

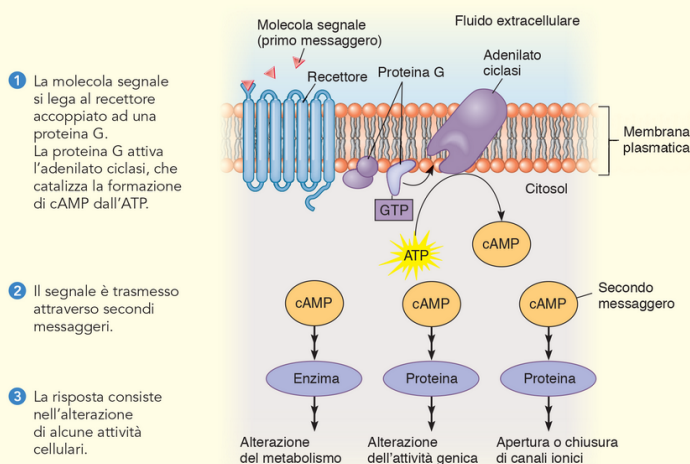
I secondi messaggeri trasmettono il segnale ad altre proteine di segnalazione o a proteine bersaglio. Il segnale viene tipicamente trasmesso attraverso una serie di proteine ed altre molecole. L'ultima molecola della sequenza stimola la risposta finale.

I secondi messaggeri non sono enzimi, ma alcuni di essi regolano specifici enzimi, come le proteina chinasi. Altri si legano a canali ionici, determinandone l'apertura o la chiusura.

L'AMP ciclico è un secondo messaggero

La maggior parte delle proteine G trasmette un segnale da un recettore ad un secondo messaggero. In molte cascate di segnalazione nelle cellule procariotiche ed animali, il secondo messaggero è rappresentato dall'AMP ciclico (cAMP) (FIG. 6-7). Il ricercatore Earl Sutherland ha identificato il cAMP come secondo messaggero negli anni '60 e nel 1971 è stato insignito del premio Nobel per la Medicina grazie al suo lavoro pionieristico.

Quando la proteina G subisce un cambiamento conformazionale (cambiamento di forma), lega ed attiva l'adenilato ciclasi , un enzima localizzato sul lato citoplasmatico della membrana plasmatica. Una proteina G che attiva l'adenilato ciclasi è detta proteina G stimolatrice, o G_s . (Alcune proteine G, dette G_i , inibiscono gli enzimi). Si noti che la proteina G accoppia il complesso ligando-recettore all'azione dell'adenilato ciclasi (Fig. 6-7).

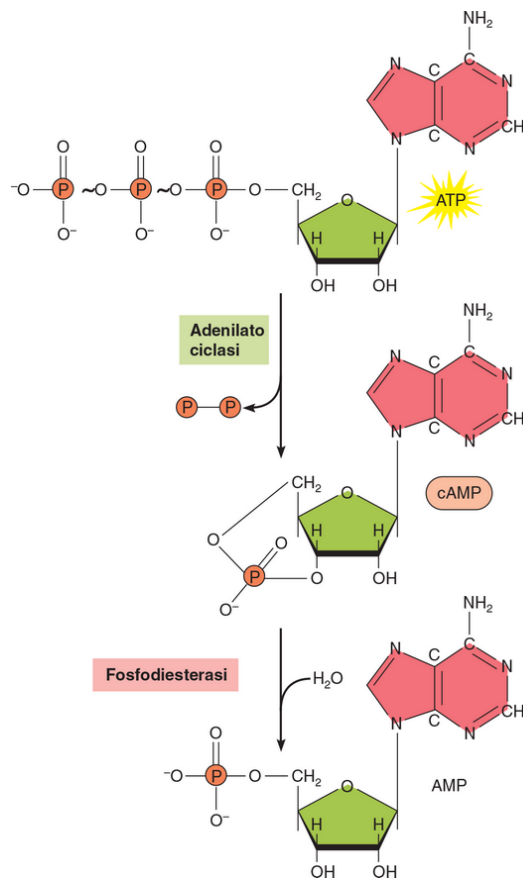


PUNTO CHIAVE L'AMP ciclico (cAMP), un secondo messaggero, trasmette un segnale dalla membrana plasmatica a proteine presenti nel citosol.

FIGURA 6-7 *Trasmissione del segnale attraverso un secondo messaggero*

Una volta attivata, l'adenilato ciclasi catalizza la formazione di cAMP dall'ATP (FIG. 6-8). Accoppiando il complesso molecola segnale-recettore ad un enzima che genera un segnale, la proteina G amplifica gli effetti delle molecole

segnale, con una rapida produzione di numerose molecole di secondo messaggero. La via di segnalazione è regolata, in parte, dalla fosfodiesterasi , un enzima che converte il cAMP in adenosina monofosfato (AMP). Questa azione inattiva rapidamente il cAMP, nel momento in cui il recettore diventa inattivo.



← FIGURA 6-8 Sintesi ed inattivazione dell'AMP ciclico

L'AMP ciclico (cAMP) è un secondo messaggero che viene prodotto a partire dall'ATP in una reazione catalizzata dall'enzima adenilato ciclastasi. L'AMP ciclico è inattivato dall'enzima fosfodiesterasi, che lo converte in adenosina monofosfato (AMP).

La FIGURA 6.9 illustra nei dettagli la sequenza di eventi di una via di segnalazione che coinvolge le proteine G e il cAMP. L'AMP ciclico attiva determinati enzimi ad attività proteina chinasi, in particolare un gruppo chiamato proteina chinasi A. Una proteina chinasi aggiunge un gruppo fosfato ad una proteina bersaglio. Quando una proteina viene fosforilata, la sua funzione viene alterata e questo innesca una catena di reazioni che portano ad una risposta cellulare, come ad esempio un cambiamento metabolico. I substrati (le sostanze su cui un enzima agisce) della proteina chinasi A differiscono in tipi cellulari diversi. Di conseguenza, l'effetto dell'enzima varia in dipendenza del substrato. Ad esempio,

nelle cellule del muscolo scheletrico, la proteina chinasi A attiva enzimi che demoliscono il glicogeno con produzione di glucosio, fornendo energia alle cellule muscolari. In certi neuroni del cervello, lo stesso enzima attiva il sistema di gratificazione regolando l'azione del neurotrasmettitore dopamina.

PUNTO CHIAVE Il legame di una molecola segnale ad un recettore accoppiato ad una proteina G attiva una via di trasduzione del segnale in cui il segnale è trasmesso attraverso una cascata di molecole, provocando una risposta.

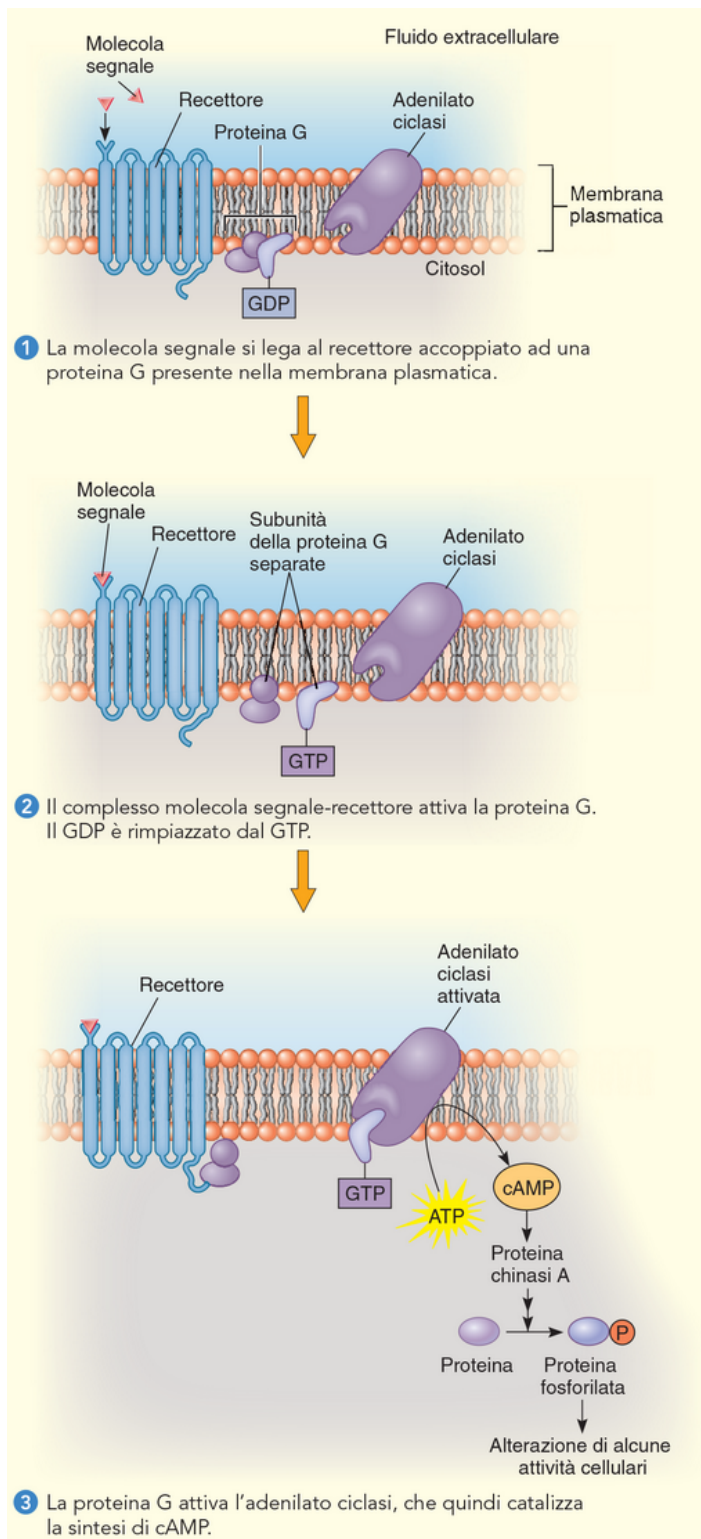
FIGURA 6-9 Trasduzione del segnale che coinvolge una proteina G e l'AMP ciclico

La sequenza di eventi che parte dal legame della molecola segnale al recettore e porta ad un cambiamento in una funzione cellulare può essere riassunta come segue:

Legame della molecola segnale al recettore accoppiato ad una proteina G → attivazione della proteina G → attivazione della fosfolipasi → scissione del PIP₂ → inositolo trisfosfato (IP₃) + diacilglicerolo (DAG).

DAG → attivazione degli enzimi proteina chinasi → fosforilazione di proteine → risposta cellulare.

IP₃ → legame ai canali del calcio presenti nel RE → rilascio di ioni calcio nel citosol → risposta cellulare.



PUNTO CHIAVE Quando attivata da una proteina G, la fosfolipasi scinde il fosfolipide PIP₂, con produzione dei secondi messaggeri DAG ed IP₃.

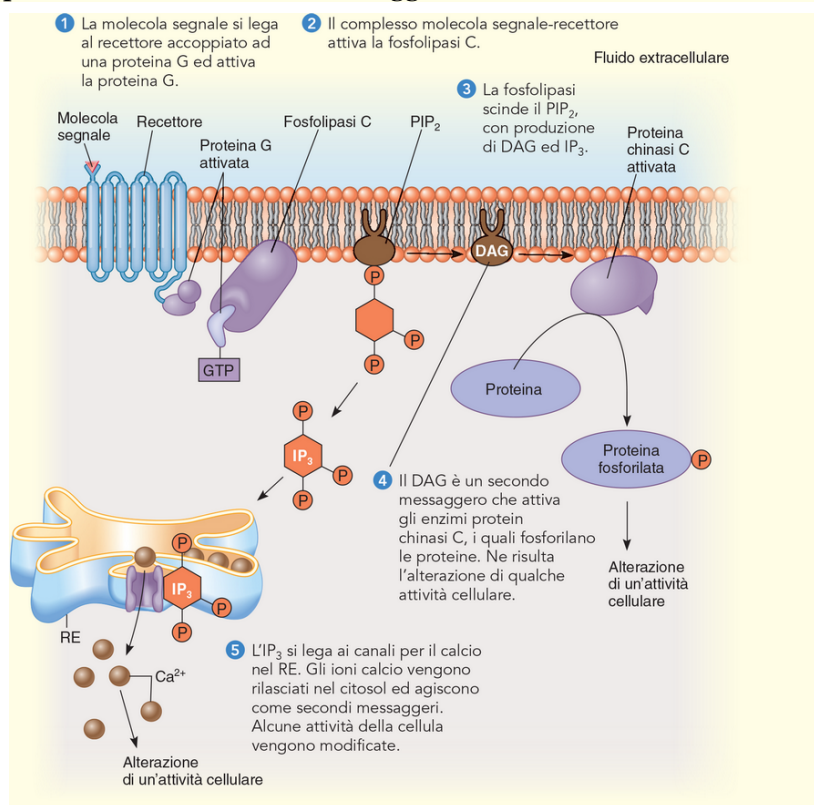


FIGURA 6-10 Prodotti fosfolipidici come secondi messaggeri

Una proteina G attivata attiva la fosfolipasi C. Questo enzima scinde il PIP₂ producendo due secondi messaggeri, IP₃ e DAG. L'IP₃ si lega ai canali del calcio nel reticolo endoplasmatico (RE); gli ioni calcio vengono rilasciati nel citosol ed agiscono come un secondo messaggero. Il DAG attiva la proteina chinasi C, una famiglia di enzimi che attiva delle vie di segnalazione attraverso la fosforilazione di proteine; gli ioni calcio sono necessari per l'attivazione della proteina chinasi C.

Alcune proteine G utilizzano i fosfolipidi come secondi messaggeri

Alcuni complessi molecola segnale-recettore attivano una proteina G che a sua volta attiva la fosfolipasi C, un enzima legato alla membrana (FIG. 6-10). Questo enzima scinde un fosfolipide di membrana, il PIP₂ (fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato), in due prodotti fosfolipidici, l'inositolo trisfosfato (IP₃) ed il diacilglicerolo (DAG), che fungono

entrambi da secondi messaggeri.

Il DAG resta nella membrana plasmatica dove, combinandosi con gli ioni calcio, attiva gli enzimi protein chinasi C. In dipendenza del tipo di cellula e della specifica protein chinasi C, la risposta cellulare può essere l'accrescimento, una variazione del pH cellulare o la regolazione di determinati canali ionici. La proteina chinasi C stimola la contrazione del muscolo liscio nel sistema digerente ed in altri organi. L'IP₃ è un membro della famiglia di messaggeri dell'inositolo fosfato, alcuni dei quali possono donare gruppi fosfato alle proteine. L'IP₃ si lega ai canali del calcio presenti nel reticolo endoplasmatico, determinando la loro apertura e il rilascio di ioni calcio nel citosol. Possiamo riassumere tale sequenza di eventi come segue:

Legame della molecola segnale al recettore accoppiato ad una proteina G
 → attivazione della proteina G → attivazione della fosfolipasi →
 scissione del PIP₂ → inositolo trisfosfato (IP₃) + diacilglicerolo (DAG).

DAG → attivazione degli enzimi protein chinasi → fosforilazione
 di proteine → risposta cellulare.

IP₃ → legame ai canali del calcio presenti nel RE → rilascio di ioni
 calcio nel citosol → risposta cellulare.

Gli ioni calcio sono importanti messaggeri

Gli ioni calcio (Ca²⁺) svolgono importanti funzioni in numerosi processi cellulari, tra cui il disassemblaggio dei microtubuli, la contrazione muscolare, la coagulazione del sangue e l'attivazione di alcune cellule del sistema immunitario. Gli ioni calcio sono di importanza cruciale nella segnalazione neurale, coinvolta ad esempio nel processo di

apprendimento. Inoltre, questi ioni sono essenziali nella fecondazione della cellula uovo e nell'inizio dello sviluppo.

Pompe ioniche presenti nella membrana plasmatica normalmente mantengono bassa la concentrazione di ioni calcio nel citosol rispetto al fluido extracellulare. Gli ioni calcio sono immagazzinati anche nel reticolo endoplasmatico. Quando i canali del calcio presenti nella membrana plasmatica o nel reticolo endoplasmatico si aprono, la concentrazione citosolica di ioni calcio aumenta.

Gli ioni calcio possono agire da soli, ma tipicamente esercitano i loro effetti legandosi a certe proteine. La calmodulina è una importante proteina che lega il calcio presente in tutte le cellule eucariotiche. Quando quattro ioni calcio si legano ad una molecola di calmodulina, questa va incontro ad un cambiamento di conformazione che le permette di attivare alcuni enzimi. La calmodulina, infatti, si combina con un certo numero di enzimi, tra cui protein chinasi e protein fosfatasi, alterandone l'attività. I diversi tipi cellulari posseggono differenti proteine che legano la calmodulina. La risposta di una determinata cellula bersaglio, quindi, dipende da quali di queste proteine sono presenti. La calmodulina è importante nella regolazione di molti processi essenziali, tra cui il metabolismo, la contrazione muscolare, la memoria, l'infiammazione e l'apoptosi.

Molti recettori accoppiati ad enzimi attivano le vie di segnalazione composte da proteine chinasi

Si ricordi che la maggior parte dei recettori accoppiati ad enzimi è rappresentata da tirosina chinasi, enzimi che fosforilano l'aminoacido tirosina nelle proteine (vedi Fig. 6-6). Quando una molecola segnale, come un fattore di crescita, si lega ad un recettore accoppiato ad un enzima, alcuni siti del recettore vengono fosforilati. L'aggiunta di gruppi fosfato attiva la componente enzimatica del recettore. Quando attivato, l'enzima tirosina chinasi è in grado di fosforilare determinate proteine nella cellula. Proteine bersaglio specifiche riconoscono le tirosine fosforilate sui recettori a tirosina chinasi. Queste proteine bersaglio si legano ai siti fosforilati sulla molecola del recettore e vengono a loro volta fosforilate, attivando poi specifiche vie di segnalazione.

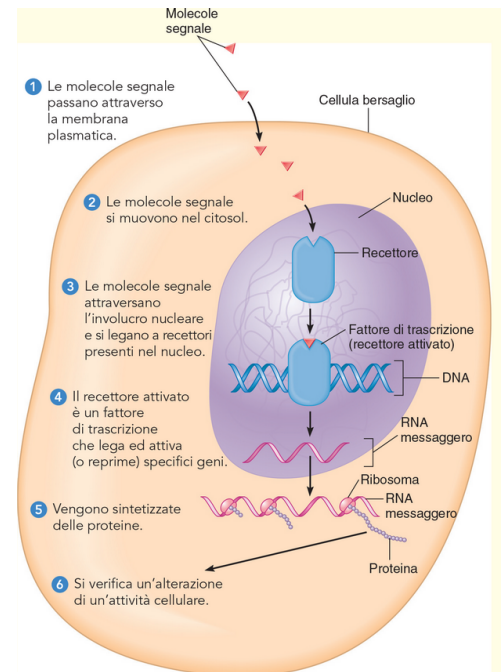
Rammentate che in molte vie di trasduzione del segnale, le proteine chinasi danno origine a cascate in cui le proteine chinasi sono fosforilate una dopo l'altra (vedi Fig. 6.6). Anche se il sito aminoacidico del recettore che viene fosforilato è una tirosina, gli aminoacidi fosforilati nelle proteine chinasi delle vie di segnalazione possono essere la serina o la treonina, piuttosto che la tirosina. Ogni reazione della catena di segnalazione dipende dalla reazione precedente. L'attivazione dell'ultima proteina della catena induce una specifica risposta cellulare. Come conseguenza, alcuni processi nella cellula sono modificati.

PUNTO CHIAVE Molti recettori intracellulari sono fattori di trascrizione. Una volta attivati, essi attivano o reprimono specifici geni.

FIGURA 6-11 Recettori intracellulari

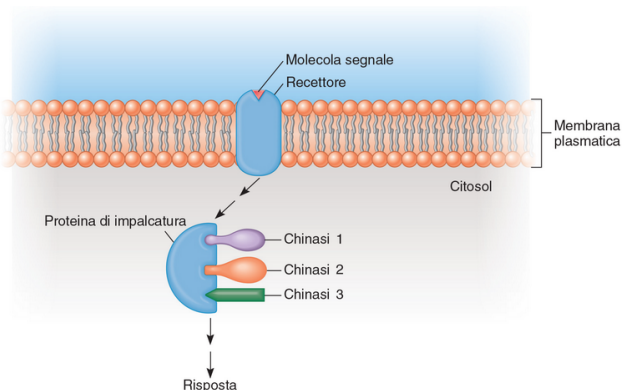
Alcune molecole segnale idrofobiche diffondono attraverso le membrane delle cellule bersaglio e si legano a recettori intracellulari presenti nel citosol o nel nucleo. Per esempio, i recettori del cortisolo sono localizzati nel citoplasma. (Il cortisolo è un ormone steroideo prodotto dalle ghiandole surrenali; la sua struttura è mostrata nella Figura 3-15b). Gli ormoni tiroidei entrano nel nucleo e si legano a recettori specifici, legati al DNA. Molti recettori intracellulari sono fattori di trascrizione che regolano l'espressione di specifici geni. Il legame di una molecola segnale al suo recettore determina l'attivazione di quest'ultimo. Il complesso ligando-recettore quindi si lega ad una determinata regione del DNA ed attiva o reprime l'espressione di specifici geni (FIG. 6-11).

L'attivazione genica può avvenire molto rapidamente, entro 30 minuti circa. Viene così prodotto un RNA messaggero che porta nel citoplasma l'informazione per la sintesi di una determinata proteina. Combinandosi con i ribosomi, l'RNA messaggero sintetizza una specifica proteina che può alterare un'attività cellulare.



Le proteine di impalcatura (scaffold) aumentano l'efficienza

La trasduzione del segnale è un processo rapido e preciso. Gli enzimi devono essere organizzati in modo da essere disponibili in maniera ottimale per le vie di segnalazione. Le proteine di impalcatura organizzano gruppi di molecole segnale intracellulari in complessi di segnalazione (FIG. 6-12). Tali proteine posizionano gli enzimi in prossimità delle proteine che regolano, aumentando la probabilità che esse interagiscano tra loro. Allo stesso tempo, le proteine di impalcatura riducono la possibilità che gli enzimi vengano reclutati in altre vie. Queste proteine organizzano e guidano le interazioni tra le molecole, riducendo l'interferenza tra vie di segnalazione differenti. Pertanto, le proteine di impalcatura assicurano che i segnali siano trasmessi accuratamente, rapidamente e più efficacemente. Le proteine di impalcatura sono state identificate in numerose vie e proteine di impalcatura simili sono state ritrovate in organismi diversi. Sia i lieviti che i mammiferi posseggono proteine di impalcatura che legano le chinasi nelle vie delle MAP chinasi (trattate nel prossimo paragrafo).



← FIGURA 6-12 Proteina di impalcatura

Le proteine di impalcatura organizzano gruppi di molecole segnale in un complesso di segnalazione, aumentando la velocità, la precisione e l'efficienza della trasduzione del segnale.

Molti recettori intracellulari attivati sono fattori di trascrizione I segnali possono essere trasmessi in più di una direzione

Le integrine, proteine transmembrana che connettono la cellula alla matrice extracellulare, trasducono i segnali in due direzioni. Esse trasmettono i segnali dall'esterno all'interno della cellula ed inoltre trasmettono informazioni dall'interno della cellula alla matrice extracellulare.

I biologi cellulari hanno dimostrato che, quando certi ligandi si legano alle integrine presenti nella membrana plasmatica, si attivano specifiche vie di trasduzione del segnale. È interessante notare che i fattori di crescita e certe molecole della matrice extracellulare possono modulare reciprocamente i loro messaggi. Le integrine rispondono anche ad informazioni provenienti dall'interno della cellula. Tale segnalazione inversa influisce sulla selettività delle integrine nei confronti delle molecole a cui si legano e sulla forza di tale legame.

Verifica

- In che modo un segnale extracellulare è convertito in un segnale intracellulare nella trasduzione del segnale? Fornite un esempio specifico.
- Qual è il meccanismo di azione dell'AMP ciclico? E quello del DAG?
- Quali sono le funzioni delle proteine di impalcatura?

6.5 LE RISPOSTE AI SEGNALE

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

7. Descrivere i tre tipi di risposte cellulari ai segnali.
8. Confrontare l'amplificazione del segnale e la terminazione del segnale.

Come abbiamo imparato, le molecole segnale attivano vie di trasduzione del segnale che inducono specifiche risposte cellulari. La maggior parte di queste risposte ricade in tre categorie: l'apertura o la chiusura di canali ionici; l'alterazione di un'attività enzimatica che determina cambiamenti metabolici ed altri effetti; l'accensione o lo spegnimento dell'attività di specifici geni. Vari meccanismi e vie di segnalazione interagiscono per produrre azioni specifiche, responsabili della struttura e della funzione cellulare.

Negli animali, i neuroni rilasciano neurotrasmettitori che eccitano o inibiscono altri neuroni o cellule muscolari agendo su canali ionici. Ad esempio, quando l'acetilcolina si lega ad un recettore presente su un neurone bersaglio, si verifica l'apertura di un canale ionico che permette il passaggio di ioni sodio e potassio. La variazione di permeabilità agli ioni che ne deriva può attivare il neurone, che può così trasmettere un impulso nervoso. La serotonina ed alcuni altri neurotrasmettitori agiscono indirettamente attraverso le proteine G e l'AMP ciclico. In tale catena di eventi, il cAMP attiva una chinasi che fosforila una proteina, che a sua volta determina la chiusura dei canali ionici del potassio. Questa azione risulta nella trasmissione di un impulso nervoso. Alcune proteine G aprono o chiudono direttamente i canali ionici.

Alcuni recettori influenzano l'attività enzimatica in maniera diretta, mentre altri innescano vie di trasduzione del segnale in cui gli enzimi sono alterati da altri componenti della via. Quando i batteri infettano un organismo, rilasciano dei peptidi che sono riconosciuti da recettori presenti sulla superficie dei neutrofili, un tipo di globuli bianchi. Quando i peptidi batterici si legano ai recettori sui neutrofili, vengono attivati degli enzimi che portano all'assemblaggio di microfilamenti (filamenti di actina) e microtubuli. Le contrazioni dei microfilamenti ad un polo della cellula spingono il citoplasma del polo opposto in avanti; questa azione permette ai neutrofili di muoversi in direzione dei batteri invasori e di distruggerli. Anche i microtubuli ed una varietà di proteine, tra cui la proteina contrattile miosina, sembrano essere necessari per questo tipo di movimento.

Alcune molecole segnale hanno effetti sull'attività genica. Ad esempio, alcune molecole segnale attivano geni che portano alla sintesi di proteine necessarie per la crescita e la divisione della cellula. Sia nelle piante che negli animali, gli ormoni steroidei regolano lo sviluppo causando cambiamenti nell'espressione di specifici geni. Nelle cellule animali, gli ormoni steroidei si legano a recettori nucleari e regolano in modo diretto l'espressione di specifici geni bersaglio. Nelle cellule vegetali, gli ormoni steroidei si legano invece a recettori presenti sulla superficie cellulare. Il segnale è quindi trasmesso attraverso una catena di eventi che infine porta a cambiamenti nell'espressione genica. Gli ormoni vegetali saranno discussi in maggior dettaglio nel Capitolo 38, mentre gli ormoni animali saranno l'argomento del Capitolo 49.

La via di segnalazione di Ras coinvolge recettori a tirosina chinasi e proteine G

Alcuni recettori tirosina chinasi attivano delle proteine G. Ad esempio, quando i fattori di crescita si legano ai recettori a tirosina chinasi, le proteine Ras vengono attivate. Le proteine Ras sono un gruppo di piccole proteine G che, come le altre proteine G, si trovano in uno stato attivo quando legano il GTP. Le proteine Ras sono interruttori molecolari che regolano reti di segnali all'interno della cellula. Una volta attivata, Ras innesca una cascata di reazioni nota come via di Ras. In questa via, si ha la fosforilazione dell'aminoacido tirosina in specifiche proteine cellulari, che porta a risposte cellulari critiche.

Le vie di segnalazione Ras sono importanti per l'espressione genica, per la divisione, il movimento, il differenziamento e l'adesione delle cellule, per lo sviluppo embrionale e l'apoptosi. Ad esempio, per dare inizio alla sintesi del DNA, i fibroblasti (cellule del tessuto connettivo) necessitano della presenza di due fattori di crescita, il fattore di crescita epidermico e il fattore di crescita di derivazione piastrinica. In uno studio, i ricercatori hanno iniettato nei fibroblasti anticorpi che si legano alle proteine Ras e le inattivano. I fibroblasti non riuscivano più a sintetizzare il DNA in risposta ai fattori di crescita. I dati risultanti da questo e da altri esperimenti analoghi hanno portato alla conclusione che le proteine Ras sono importanti nella trasduzione del segnale che coinvolge i fattori di crescita.

Le proteine Ras sono codificate dai geni Ras. Alcune mutazioni a carico dei geni Ras hanno come risultato proteine Ras mutanti che legano il GTP, ma non riescono ad idrolizzarlo. Queste proteine mutanti di Ras sono bloccate nello stato "on", sempre attive, causando la mancata regolazione della divisione cellulare. Questa situazione è associata con diversi tipi di cancro. Infatti, mutazioni nei geni Ras sono state identificate in circa un terzo di tutti i carcinomi umani. Lo sviluppo di farmaci antitumorali che inibiscono specifici recettori a tirosina è in fase di sviluppo.

Una via di Ras che è stata estesamente studiata è la via delle MAP chinasi, nota anche come la via delle ERK. MAP è un acronimo per "mitogen-activated protein", ovvero "proteina attivata da un mitogeno" (i mitogeni inducono la mitosi, la divisione nucleare associata alla divisione della cellula eucariotica). ERK è un acronimo per "extracellular signal-regulated kinases", ovvero "chinasi regolate da segnali extracellulari". Sono state descritti gruppi distinti di MAP chinasi. La via illustrata in FIGURA 6-13 mostra tre principali MAP chinasi: Raf, Mek ed ERK.

Le proteine della via di MAP fosforilano una proteina nucleare che si combina con altre proteine per formare un fattore di trascrizione. Quando si verifica l'attivazione di determinati geni, vengono sintetizzate proteine necessarie per i processi di accrescimento, divisione e differenziamento (specializzazione) della cellula. La cascata delle MAP chinasi rappresenta la principale cascata di segnalazione per la divisione e il differenziamento cellulare. Come illustrato in FIGURA 6-14, le proteine di segnalazione ERK 1 ed ERK 2 sono importanti nella regolazione della fertilità nei mammiferi.

La risposta ad un segnale è amplificata

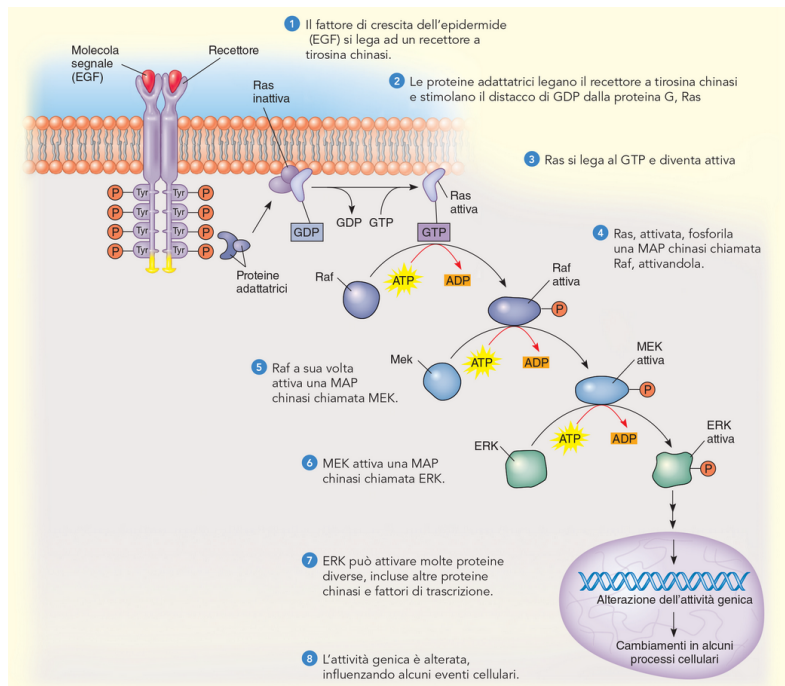
Normalmente, le molecole segnale sono presenti a concentrazioni molto basse; tuttavia, i loro effetti sulla cellula sono spesso profondi. Questo è possibile perché il segnale viene **amplificato** mentre viene trasmesso attraverso la via di segnalazione. Ad esempio, consideriamo in che modo l'azione di una molecola segnale come l'ormone adrenalina sia amplificata via via che il segnale passa attraverso una serie di proteine all'interno della cellula. L'adrenalina è rilasciata dalle ghiandole surrenali in risposta al pericolo o ad altri stress. Tra le sue numerose azioni, l'adrenalina determina un aumento della frequenza cardiaca, dell'afflusso di sangue ai muscoli scheletrici e della concentrazione ematica del glucosio.

L'adrenalina si lega ad un recettore accoppiato ad una proteina G, determinando un cambiamento conformazionale nel recettore e l'attivazione della proteina G. Una singola molecola di ormone può attivare molte proteine G. Ogni proteina G attiva una molecola di adenilato ciclasi e poi ritorna nel suo stato inattivo. Ogni molecola di adenilato ciclasi, prima di diventare inattiva, può catalizzare la produzione di numerose molecole di cAMP (FIG. 6-15). A sua volta, ogni molecola di cAMP può attivare molte molecole di una determinata proteina chinasi, che a sua volta può fosforilare molte molecole della chinasi successiva e così via lungo la cascata della via di segnalazione. Come risultato dell'amplificazione del segnale, una singola molecola segnale può portare a cambiamenti in milioni di molecole a valle di una cascata di segnalazione. La risposta è molto più grande di quella che sarebbe possibile se ogni molecola segnale agisse da sola. Tale processo di intensificazione degli effetti di una molecola segnale spiega come poche molecole segnale possano produrre risposte massicce nella cellula.

PUNTO CHIAVE Quando i fattori di trascrizione legano i loro recettori, attivano Ras, una proteina G; questa a sua volta attiva la via di segnalazione delle MAP-chinasi, portando all'attivazione o repressione di geni specifici, e modificando l'attività di proteine che influiscono su alcuni processi cellulari.

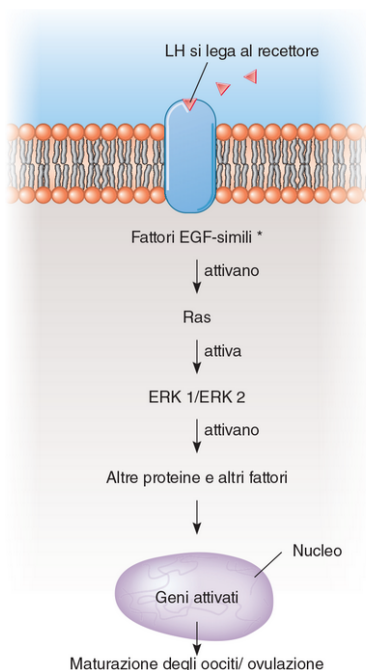
FIGURA 6-13 *Un esempio altamente semplificato di una via di segnalazione Ras/MAP chinasi*

Nella via qui illustrata, il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) si lega ad un recettore a tirosina chinasi, inducendo l'attivazione di Ras, una piccola proteina G. In seguito, Ras attiva la via di segnalazione delle MAP-chinasi. Una serie di MAP chinasi nella via vengono attivate mediante fosforilazione. L'ultima MAP chinasi è in grado di regolare molti fattori di trascrizione causando cambiamenti nell'espressione genica, in grado di influenzare eventi cellulari.



I segnali devono essere terminati

Una volta che un segnale ha svolto il suo compito, deve essere terminato. La terminazione del segnale riporta il recettore e tutti i componenti della via di trasduzione del segnale nel loro stato inattivo. Questo assicura che l'intensità della risposta rifletta la forza del segnale. Le molecole che fanno parte del sistema devono anche essere pronte a rispondere a nuovi segnali. Abbiamo visto che, quando si ha l'attivazione di una proteina G, una sua subunità con attività GTPasica catalizza l'idrolisi del GTP a GDP; questa azione inattiva la proteina G.



ESPERIMENTO CHIAVE

PORSI DOMANDE CRITICHE: Le molecole segnale ERK1 e ERK2 svolgono una funzione cruciale nelle vie di segnalazione che conducono alla maturazione degli oociti (uova) e all'ovulazione (rilascio dell'uovo maturo dalle ovaie) nei mammiferi? **SVILUPPARE UN'IPOTESI:** Le molecole segnale ERK1 ed ERK2 sono dei bersagli cruciali del segnale inviato dall'ormone riproduttivo, l'ormone luteizzante (LH), e quindi sono importanti nella maturazione degli oociti e nell'ovulazione dei mammiferi.

EFFETTUARE ESPERIMENTI: I ricercatori hanno generato una linea di topi priva sia di ERK1 che di ERK2, e ne hanno analizzato biochimicamente la via di segnalazione attivata da LH. Inoltre, hanno esaminato le ovaie dei topi.

FIGURA 6-14

Identificazione di molecole chiave nella via di segnalazione che regola la riproduzione nei mammiferi

RISULTATI E CONCLUSIONI: Nei topi che mancano sia di ERK1 che di ERK2 la via di segnalazione dell'ormone luteizzante, LH, non funziona. Come conseguenza, i geni che regolano la maturazione degli oociti e l'ovulazione non sono attivati. Gli oociti non maturano, non si verifica ovulazione, e i topi presentano anche diverse alterazioni riproduttive associate alla variazione dei livelli degli ormoni riproduttivi.

Dunque, ERK1 ed ERK2 sono molecole cruciali nella via di segnalazione che regola la riproduzione nel topo. Questi risultati potrebbero condurre ad una migliore comprensione di diverse malattie delle ovaie che determinano infertilità nell'uomo.

* EGF = fattore di crescita dell'epidermide

Fonte: Fan H. -Y. et al, Science, Vol. 324, 938-941, 2009.

Nella via dell'AMP ciclico, ogni aumento della concentrazione del cAMP è temporaneo. L'AMP ciclico, infatti, è rapidamente inattivato da una fosfodiesterasi che lo converte in adenosina monofosfato (AMP).

Pertanto, la concentrazione di cAMP dipende sia dall'attività dell'adenilato ciclasi che lo produce, sia da quella della fosfodiesterasi che lo degrada (vedi Fig. 6-8). Ricordiamo inoltre che in molte vie di segnalazione, ogni proteina chinasi attiva la proteina chinasi successiva della catena, fosforilandola; una fosfatasi, poi la inattiva rimuovendo il gruppo fosfato.

Un difetto nella terminazione dei segnali può avere conseguenze drammatiche. Ad esempio, il batterio che causa il colera viene ingerito bevendo acqua contaminata; infatti, il colera affligge principalmente le aree in cui le acque sono contaminate dalle feci umane. Il batterio del colera rilascia una tossina che attiva delle proteine G nelle cellule epiteliali che formano il rivestimento interno dell'intestino. La tossina modifica chimicamente la proteina G in modo che questa non possa più tornare nello stato inattivo. Di conseguenza, la proteina G continua a stimolare l'adenilato ciclasi a produrre cAMP. Le cellule del rivestimento interno dell'intestino non funzionano più correttamente e consentono un flusso massiccio di ioni cloruro nell'intestino. Gli ioni cloruro sono seguiti dall'acqua e da altri ioni, e questo genera la grave diarrea caratteristica del colera. Il trattamento di questa malattia consiste nella reintegrazione dei liquidi persi. Se non trattato, il malfunzionamento di questa proteina G può portare alla morte.

Verifica

- Quali sono alcune delle risposte cellulari ai segnali?
- Come fanno le cellule ad amplificare i segnali?
- Che cos'è la terminazione del segnale?

6.6 L'EVOLUZIONE DELLA COMUNICAZIONE CELLULARE

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

9. Citare le prove a supporto di una lunga storia evolutiva per le molecole di segnalazione cellulare.

In questo capitolo abbiamo esaminato il modo in cui le cellule di un organismo pluricellulare si inviano segnali ed abbiamo descritto alcune delle vie di trasduzione del segnale. Abbiamo descritto la percezione del quorum ed altri esempi di comunicazione tra i membri di una specie. Abbiamo anche discusso la comunicazione tra membri di specie diverse, come la segnalazione tra piante ed insetti. Nella nostra discussione, abbiamo notato numerose similarità nei tipi di segnali utilizzati e nelle molecole che le cellule usano per trasmettere tali segnali dalla superficie alle molecole che mettono in atto una specifica risposta. Alcune vie di trasduzione del segnale sono alquanto simili in organismi molto diversi, quali lieviti ed animali.

Proteine G, proteine chinasi e fosfatasi sono altamente conservate e fanno parte delle vie di segnalazione in molti organismi. Alcuni batteri patogeni posseggono vie di trasduzione del segnale simili a quelle degli eucarioti. I batteri possano utilizzare alcuni di questi meccanismi di segnalazione per interferire con le normali funzioni delle cellule che infettano. Tali similarità suggeriscono l'esistenza di correlazioni evolutive.

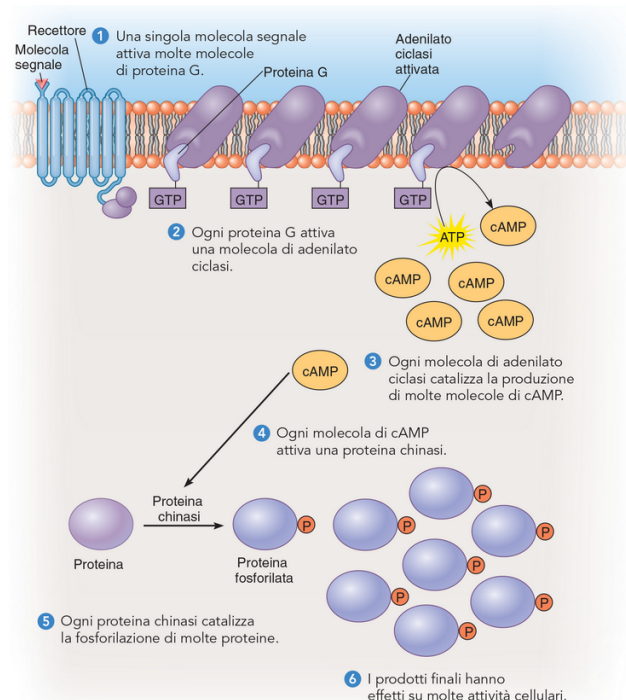


FIGURA 6-15 *Amplificazione del segnale*

Il segnale originario viene amplificato ad ogni passo della via di segnalazione, così che un recettore attivato può generare, come prodotti finali, migliaia di proteine. In questo modo la risposta è molto più intensa rispetto a quella che ci si potrebbe aspettare da un singolo recettore.

Le similarità nella segnalazione cellulare suggeriscono che le molecole e i meccanismi utilizzati nella comunicazione cellulare siano molto antichi. Le osservazioni indicano che la comunicazione cellulare si è evoluta dapprima nei procarioti ed ha continuato a modificarsi nel tempo, via via che si evolvevano nuovi tipi di organismi. Tuttavia, il fatto che alcune molecole segnale non siano cambiate molto nel tempo suggerisce che l'importanza di queste vie per la sopravvivenza delle cellule abbia limitato gli eventuali cambiamenti evolutivi che le avrebbero rese meno efficienti. Pertanto, queste vie hanno soddisfatto le esigenze della selezione naturale nel corso di milioni di anni di evoluzione.

I coanoflagellati, protisti unicellulari che si pensa siano gli antenati più recenti degli animali, sono utilizzati come modelli per lo studio delle fasi iniziali dell'evoluzione degli animali. I coanoflagellati posseggono molte delle proteine presenti negli animali. Questi minuscoli organismi hanno proteine chinasi simili a quelle degli animali ed in essi è stato identificato un recettore accoppiato ad una proteina G. Questi risultati indicano che le proteine necessarie per la comunicazione cellulare negli animali si sono evolute molto prima dell'evoluzione degli animali stessi. Come sarà discusso in capitoli successivi, le similarità e le differenze in molecole fondamentali, come le proteine G, possono essere utilizzate per tracciare i cammini evolutivi.

Verifica

- I coanoflagellati e gli animali posseggono proteine chinasi simili. Cosa suggerisce questo sui loro meccanismi di segnalazione cellulare?

SOMMARIO: CONCENTRarsi SUGLI OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

6.1

1. Descrivere i quattro processi, che sono essenziali per la comunicazione cellulare.
 - Le cellule comunicano attraverso la segnalazione cellulare, che consiste di quattro processi principali: (1) la sintesi, il rilascio e il trasporto delle molecole segnale; (2) la ricezione dell'informazione da parte delle cellule bersaglio; (3) la trasduzione del segnale, il processo con cui un recettore converte un segnale extracellulare in un segnale intracellulare e lo inoltra, determinando una risposta cellulare; (4) la risposta da parte della cellula, per esempio, l'alterazione di qualche processo metabolico.

6.2

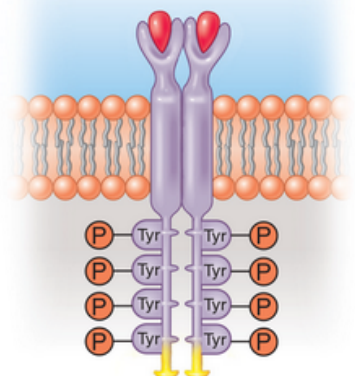
2. Paragonare tre tipi di molecole segnale: neurotrasmettitori, ormoni e regolatori locali.
 - La maggior parte dei neuroni (cellule nervose) scambia segnali mediante il rilascio di composti chimici detti neurotrasmettitori.
 - Gli ormoni sono messaggeri chimici presenti in piante ed animali. Negli animali, sono secreti dalle ghiandole endocrine, che sono prive di dotti. La maggior parte degli ormoni diffonde nei capillari ed è trasportata alle cellule bersaglio dal sangue.
 - I regolatori locali diffondono attraverso il fluido interstiziale ed agiscono sulle cellule vicine (regolazione paracrina). L'istamina, i fattori di crescita, le prostaglandine (un ormone locale) e l'ossido nitrico (una molecola segnale gassosa che diffonde all'interno delle cellule bersaglio) sono alcuni esempi di regolatori locali.

6.3

3. Identificare i meccanismi che fanno della ricezione un processo altamente specifico.
 - Ciascun tipo di recettore ha una forma specifica: solo la molecola segnale che si adatta perfettamente allo specifico recettore può avere effetti sulla cellula. Una cellula può avere tipi differenti di recettori e può sintetizzare recettori diversi nei diversi stadi del suo ciclo vitale o in risposta alle diverse condizioni. Tipi diversi di cellule possono avere tipi di recettori differenti.
4. Confrontare recettori accoppiati a canali ionici, recettori accoppiati a proteine G, recettori accoppiati ad enzimi e recettori intracellulari.
 - Quando una molecola segnale si lega ad un recettore accoppiato ad un canale ionico, il canale ionico si apre o, in alcuni casi, si chiude.
 - I recettori accoppiati a proteine G sono proteine transmembrana che si estendono nel citosol o all'esterno della cellula. Tali recettori accoppiano certe molecole segnale a vie di trasduzione del segnale all'interno della cellula. La coda del recettore che si estende nel citosol possiede un sito di legame per una specifica proteina G, una proteina di regolazione che lega il GTP.
 - I recettori accoppiati ad enzimi sono proteine transmembrana con un sito di legame per una molecola segnale all'esterno della cellula ed un sito di legame per un enzima all'interno della cellula. Alcuni di questi recettori funzionano direttamente come enzimi. Molti recettori accoppiati ad enzimi sono tirosina chinasi, in cui l'enzima fa parte del recettore stesso.
 - I recettori intracellulari sono localizzati nel citosol o nel nucleo. I loro ligandi sono piccole molecole idrofobiche che diffondono attraverso la membrana plasmatica.

6.4

5. Confrontare i meccanismi di azione dei principali tipi di recettori



nella trasduzione del segnale.

- I recettori accoppiati a canali ionici convertono segnali chimici in segnali elettrici. Le “porte” di molti canali ionici restano chiuse fin quando un ligando si lega ad essi.
 - La maggior parte dei recettori accoppiati ad enzimi è rappresentata da tirosina chinasi, enzimi che fosforilano le proteine. I recettori a tirosina chinasi attivano diverse vie di trasduzione del segnale. In una cascata di proteine chinasi, ogni molecola della via di segnalazione viene fosforilata dalla proteina chinasi che la precede nella catena. L’ultima proteina chinasi della catena attiva la proteina bersaglio, fosforilandola. La proteina bersaglio, infine, induce un cambiamento a livello di qualche processo cellulare.
 - I recettori accoppiati a proteine G attivano le proteine G. Una proteina G è costituita da tre subunità. Essa è legata ad una molecola di guanosina difosfato (GDP), una molecola simile all’ADP, ma contenente la base guanina al posto dell’adenina. Quando un ligando si lega al recettore, il GDP è rilasciato e sostituito da guanosina trifosfato (GTP). A questo punto, una delle subunità della proteina G si separa dalle altre due subunità. Una volta attivata, la proteina G dà inizio alla trasduzione del segnale legandosi ad una specifica proteina all’interno della cellula. Alcune proteine G attivano direttamente enzimi che catalizzano modifiche a carico di determinate proteine, con conseguenti cambiamenti in qualche funzione cellulare.
 - I recettori intracellulari sono localizzati nel citosol o nel nucleo. Tali recettori sono fattori di trascrizione che attivano o reprimono l’espressione di specifici geni.
6. Descrivere la sequenza di eventi nella trasduzione del segnale per ciascuno dei seguenti secondi messaggeri: AMP ciclico, inositolo trisfosfato, diacilglicerolo e ioni calcio.
- In molti casi, la molecola segnale funge da primo messaggero. L’informazione è quindi trasmessa dalla proteina G ad un secondo messaggero, un agente di segnalazione intracellulare.
 - Quando determinate proteine G vanno incontro ad un cambiamento di conformazione, legano ed attivano l’adenilato ciclasi, un enzima presente sul lato citoplasmatico della membrana plasmatica. L’adenilato ciclasi catalizza la formazione di AMP ciclico (cAMP) dall’ATP. L’AMP ciclico è un secondo messaggero che attiva alcuni enzimi proteina chinasi, che fosforilano certe proteine. La proteina fosforilata innesca una catena di reazioni che porta ad una risposta cellulare.
 - Certe proteine G attivano l’enzima fosfolipasi C legato alla membrana. Questo enzima scinde un fosfolipide, il PIP₂ (fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato), in due prodotti, l’inositolo trisfosfato (IP₃) ed il diacilglicerolo (DAG). L’IP₃ è un secondo messaggero capace di donare gruppi fosfato alle proteine. L’IP₃ si lega ai canali del calcio presenti nel reticolo endoplasmatico, determinando l’apertura dei canali e il rilascio di ioni calcio nel citosol. Il DAG è un secondo messaggero che attiva certi enzimi proteina chinasi, che fosforilano una varietà di proteine bersaglio.
 - Anche gli ioni calcio agiscono da secondi messaggeri. Normalmente, si combinano con la proteina calmodulina, che quindi influisce sull’attività di proteine chinasi e proteine fosfatasi.

6.5

7. Descrivere i tre tipi di risposte cellulari alle molecole segnale.
- In risposta alle molecole segnale si può verificare: l’apertura o la chiusura di canali ionici; il cambiamento di attività enzimatiche con conseguenti cambiamenti metabolici ed altri effetti; l’attivazione o la repressione di specifici geni. Tali risposte possono influire su molti aspetti dello sviluppo e delle attività cellulari, tra cui la forma, la crescita, la divisione, il differenziamento e il metabolismo della cellula.
8. Confrontare l’amplificazione del segnale e la terminazione del segnale.
- L’amplificazione del segnale è il processo di intensificazione della risposta cellulare al segnale via via che esso viene trasmesso attraverso una via di trasduzione del segnale. Prima di diventare inattivo, ogni enzima è in grado di catalizzare la sintesi di numerose molecole del prodotto.
 - La terminazione del segnale è il processo di inattivazione del recettore e di ciascun componente della via di trasduzione del segnale una volta che essi hanno svolto la loro funzione. La terminazione del segnale permette alle molecole del sistema di rispondere a nuovi segnali.

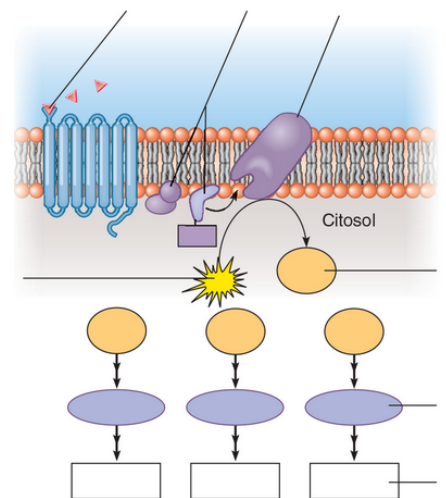
6.6

9. Citare le prove a supporto di una lunga storia evolutiva per le molecole di segnalazione cellulare.
- Le molecole importanti nella segnalazione cellulare si sono evolute dapprima nei procarioti. Proteine G, proteine chinasi e fosfatasi sono altamente conservate e fanno

parte della maggior parte delle vie di segnalazione.

AUTOVERIFICHE

1. Durante la trasduzione del segnale: (a) la cellula converte un segnale extracellulare in un segnale intracellulare che porta ad un cambiamento in qualche processo cellulare; (b) una molecola di segnalazione attiva o reprime molti geni; (c) ogni enzima catalizza la produzione di una molecola di prodotto; (d) la trasmissione del segnale è regolata attraverso la regolazione paracrina; (e) il segnale viene terminato dalle prostaglandine.
2. Nella regolazione paracrina (a) le ghiandole endocrine rilasciano ormoni che vengono trasportati nel sangue; (b) vengono trasmessi segnali elettrici; (c) i neurotrasmettitori mandano un segnale ai fattori di crescita; (d) le prostaglandine pongono termine al segnale durante la trasduzione del segnale; (e) un regolatore locale manda un segnale alle cellule vicine
3. Quando una molecola segnale si lega ad un recettore: (a) le proteine G vengono inattivate; (b) viene attivato un terzo messaggero; (c) la segnalazione cellulare viene terminata; (d) la cellula che invia il segnale viene attivata; (e) il recettore viene attivato.
4. I recettore accoppiati a proteine G: (a) inattivano le proteine G; (b) attivano primi messaggeri; (c) sono costituiti da 18 alfa-eliche transmembrana; (d) hanno una coda che si estende nel citosol ed un sito di legame per una proteina G; (e) sono localizzati nel citoplasma o nel nucleo.
5. Un recettore accoppiato ad un enzima: (a) è una proteina integrale di membrana; (b) non è presente sulla superficie delle cellule vegetali; (c) forma un dimero con un altro recettore accoppiato ad un enzima quando ad esso si lega un ligando; (d) è normalmente una molecola di adenilato ciclasi; (e) normalmente attiva canali ionici.
6. Le proteine G: (a) trasmettono un messaggio da un recettore attivato ad un enzima che attiva un secondo messaggero; (b) sono molecole di GTP; (c) terminano la segnalazione cellulare; (d) attivano direttamente le protein chinasi; (e) fungono da primi messaggeri.
7. Qual è la sequenza corretta? 1. Attivazione della proteina chinasi; 2. Attivazione dell'adenilato ciclasi; 3. Produzione di cAMP; 4. Fosforilazione di proteine; 5. Attivazione della proteina G. (a) 1, 2, 3, 5, 4; (b) 5, 3, 2, 1, 4; (c) 5, 2, 3, 4, 1; (d) 5, 2, 3, 1, 4; (e) 2, 3, 1, 4, 5.
8. Qual è la sequenza corretta? 1. Attivazione della fosfolipasi; 2. Attivazione della proteina G; 3. Scissione del PIP₂; 4. Fosforilazione di proteine; 5. Produzione di DAG. (a) 1, 2, 5, 3, 4; (b) 2, 1, 3, 5, 4; (c) 4, 2, 3, 1, 5; (d) 5, 2, 3, 1, 4; (e) 2, 3, 5, 4, 1.
9. Gli ioni calcio: (a) possono agire da secondi messaggeri; (b) scindono la calmodulina; (c) sono mantenuti a concentrazioni più elevate nel citosol che nel fluido extracellulare; (d) sono prodotti nel RE da proteine chinasi e proteine fosfatasi; (e) normalmente terminano le cascate di segnalazione.
10. Quando l'ormone della crescita si lega ad un recettore accoppiato ad un enzima (a) le proteine G formano una cascata di molecole e vengono fosforilate; (b) la porzione enzimatica del recettore viene defosforilata; (c) il recettore viene attivato e fosforila delle proteine segnale nella cellula; (d) viene aperto un canale ionico; (e) un segnale immediato viene inviato nel nucleo e specifici geni vengono attivati o inibiti
11. Le proteine di impalcatura: (a) rilasciano chinasi e fosfatasi nel fluido extracellulare; (b) aumentano la probabilità che un enzima possa essere utilizzato in diverse vie; (c) aumentano la precisione delle cascate di segnalazione, ma le rallentano; (d) organizzano gruppi di molecole segnale intracellulari in complessi di segnalazione; (e) sono presenti principalmente nelle cellule vegetali.
12. Ogni molecola di adenilato ciclasi produce numerose molecole di cAMP. Questo è un esempio di: (a) up-regolazione dei recettori; (b) down-regolazione dei recettori; (c) amplificazione del segnale; (d) impalcatura; (e) somiglianze prodotte dall'evoluzione.
13. Etichettate le seguenti strutture nel diagramma: primo messaggero, proteina G, ATP, cAMP (secondo messaggero), proteina, risposta cellulare. (Consultate la Fig. 6-7 per controllare le vostre risposte)



PENSIERO CRITICO

1. In molti casi, la via che porta dalla molecola segnale alla risposta cellulare finale coinvolge complesse cascate di segnalazione. Fornite un esempio di sistema di segnalazione complesso e spiegate perché tale complessità potrebbe essere vantaggiosa.

2. Nel genoma umano, sono stati identificati oltre 500 geni che codificano protein chinasi. Cosa suggerisce questo relativamente alle protein chinasi? Spiegate la vostra risposta.
3. CONNESSIONE EVOLUTIVA. La segnalazione cellulare nelle piante e negli animali è simile per certi aspetti e differente per altri. Avanzate un'ipotesi per spiegare tali similarità e differenze e fornite degli esempi specifici.
4. CONNESSIONE EVOLUTIVA. Alcuni dei recettori accoppiati a proteine G e delle vie di trasduzione del segnale presenti in piante ed animali sono stati identificati anche in funghi e protisti. Cosa suggerisce questo sull'evoluzione di queste molecole? E cosa suggerisce su queste molecole e vie di segnalazione?
5. SCIENZA, TECNOLOGIA E SOCIETÀ. Le proteine mutanti di Ras sono state associate con molti tipi di tumori umani. Centinaia di milioni di euro sono necessari per la ricerca di base e per lo sviluppo di ogni nuovo farmaco. Sei d'accordo, come cittadino, a contribuire a finanziare lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento dei tumori attraverso la ricerca sponsorizzata dal governo? Perché sì o perché no? Se la risposta è no, quali alternative proponi?

Articolo VII. Energia e metabolismo

7

Tutti gli esseri viventi hanno bisogno di energia per compiere i processi vitali. Può sembrare ovvio che le cellule abbiano bisogno di energia per crescere e riprodursi, ma anche le cellule che non crescono necessitano di energia, semplicemente per mantenersi in vita. Le cellule acquistano energia in molte forme, ma raramente tale energia può essere utilizzata direttamente per attivare i processi cellulari. Per questo motivo, le cellule possiedono meccanismi metabolici che convertono l'energia da una forma ad un'altra. I sistemi ordinati della cellula forniscono le informazioni che rendono possibili queste trasformazioni energetiche. Poiché gran parte dei componenti di questisistemi di conversione energetica si è evoluta molto precocemente nella storia della vita, gli aspetti fondamentali del metabolismo energetico tendono ad essere molto simili in un gran numero di organismi.

Il sole è la sorgente fondamentale di quasi tutta l'energia che rende possibile la vita; questa energia radiante fluisce dal sole in forma di onde elettromagnetiche. Le piante e gli altri organismi fotosintetici catturano circa lo 0,02% dell'energia solare che raggiunge la Terra. Come sarà discusso nel Capitolo 9, gli organismi fotosintetici convertono l'energia radiante in energia chimica di legame nelle molecole organiche. Questa energia chimica diventa disponibile per le piante, gli animali, come il panda gigante mostrato nella fotografia, e gli altri organismi attraverso il processo di respirazione cellulare. Nella respirazione cellulare, discussa nel Capitolo 8, le molecole organiche vengono degradate e la loro energia è convertita in forme più prontamente utilizzabili.

Questo capitolo mette a fuoco alcuni dei principi base che regolano il modo in cui le cellule catturano, trasferiscono, immagazzinano, ed utilizzano l'energia. Saranno discusse le funzioni dell'adenosina trifosfato (ATP) e delle altre molecole usate nelle conversioni energetiche, comprese quelle che trasferiscono elettroni nelle reazioni di ossido-riduzione (redox). Particolare attenzione sarà rivolta al ruolo essenziale svolto dagli enzimi nelle dinamiche energetiche della cellula. Il flusso di energia negli ecosistemi è discusso nel Capitolo 55.

7.1 LAVORO BIOLOGICO

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

1. Definire il concetto di energia, spiegando come lo si può associare ai concetti di lavoro e di calore.
2. Fare degli esempi per differenziare l'energia potenziale e l'energia cinetica.

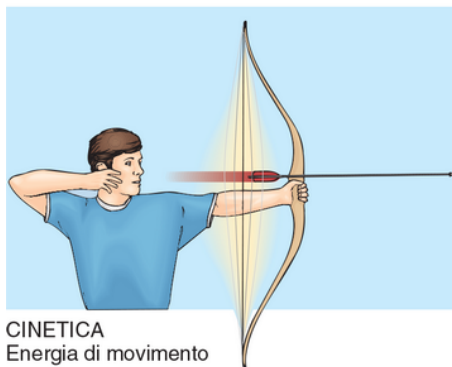
L'energia, uno dei concetti più importanti della biologia, può essere compresa nel contesto della materia, che è tutto ciò che ha una massa ed occupa uno spazio. L'energia è definita come la capacità di compiere lavoro, che è qualsiasi variazione dello stato o movimento della materia. Tecnicamente, la massa è una forma di energia, che è alla base dell'energia generata dal sole e dalle altre stelle. Nel sole, ogni secondo sono convertiti in energia più di 4 miliardi di tonnellate di materia.

I biologi generalmente esprimono l'energia in unità di lavoro – kilojoule (kJ). Può essere anche espressa in unità di energia termica – kilocalorie (kcal) energia che fluisce da un corpo a temperatura più alta ad un

corpo a temperatura più bassa. Una kilocaloria è uguale a 4,184 kJ. L'energia termica non può compiere alcun lavoro cellulare poiché una cellula è troppo piccola per presentare regioni che differiscono per temperatura. Per questo motivo, la maggior parte dei biologi preferisce utilizzare come unità di misura il kilojoule. Tuttavia, noi useremo ambedue le unità, in quanto nella letteratura scientifica i riferimenti alle kilocalorie sono molto comuni.

Gli organismi effettuano la conversione tra energia potenziale ed energia cinetica

Quando un arciere tende un arco, energia cinetica, l'energia di movimento, è utilizzata per compiere lavoro (FIG. 7-1). La tensione risultante sia nell'arco che nella corda rappresenta l'energia immagazzinata, o



energia potenziale. L'energia potenziale è la capacità di compiere lavoro in base alla posizione o allo stato di un corpo. Quando la corda viene rilasciata, questa energia potenziale viene convertita in energia cinetica nel movimento dell'arco, che spinge la freccia.

La maggior parte delle azioni di un organismo comporta una serie di trasformazioni energetiche che avvengono quando l'energia cinetica viene convertita in energia potenziale o l'energia potenziale viene convertita in energia cinetica. L'energia chimica, energia potenziale immagazzinata nei legami chimici, è di particolare importanza per gli organismi. Nel nostro esempio, l'energia chimica delle molecole nutritive è convertita in energia cinetica nelle cellule muscolari dell'arciere. La contrazione dei muscoli dell'arciere, similmente a molte delle attività svolte da un organismo, è un esempio di **energia meccanica**, che consente di compiere lavoro mediante movimento della materia.

← FIGURA 7-1

Energia potenziale ed energia cinetica

L'energia chimica potenziale liberata dalla respirazione cellulare è convertita in energia cinetica nei muscoli che compiono il lavoro di tendere l'arco.

L'energia potenziale accumulata nell'arco teso è trasformata in energia cinetica non appena la corda spinge la freccia verso il bersaglio.

Verifica

- Esercitate una tensione su una molla e poi rilasciatela. Come correli queste azioni al lavoro, all'energia potenziale e all'energia cinetica?

7.2 LE LEGGI DELLA TERMODINAMICA

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

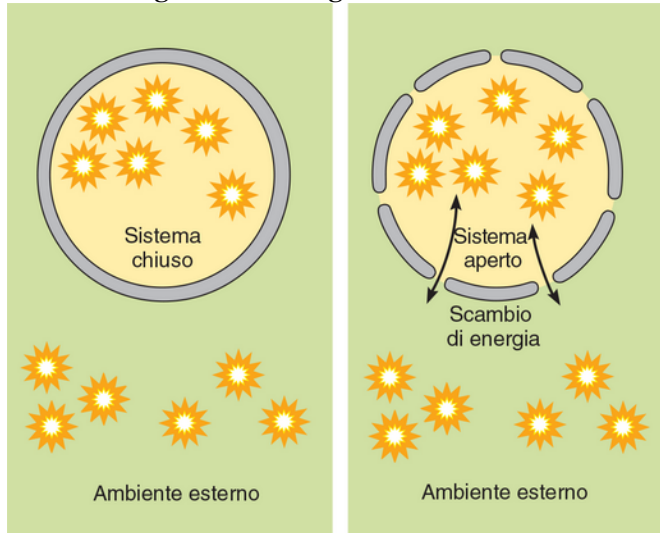
3. Enunciare la prima e la seconda legge della termodinamica e discuterne le implicazioni relative agli organismi viventi.

La termodinamica, lo studio dell'energia e delle sue trasformazioni, governa tutte le attività dell'universo, dalla vita alla morte delle cellule e dalla vita alla morte delle stelle. Quando si considera la termodinamica, gli scienziati utilizzano il termine **sistema** per far riferimento all'oggetto studiato, sia esso una cellula, un organismo o il pianeta Terra. Il resto dell'universo, al di fuori del sistema, è chiamato **ambiente esterno**. Un sistema chiuso non scambia energia con l'esterno, mentre un sistema aperto può scambiare energia con l'esterno (FIG. 7-2). I sistemi biologici sono sistemi aperti. Esistono due leggi dell'energia che si applicano a tutte le cose dell'universo: la prima e la seconda legge della termodinamica.

L'energia totale dell'universo non cambia

Secondo la prima legge della termodinamica, l'energia non può essere né creata né distrutta, ma può essere trasferita o trasformata da una forma ad un'altra, includendo anche le trasformazioni tra materia ed energia. Per quanto ne sappiamo, l'energia-massa totale contenuta nell'universo al momento della sua formazione, quasi 14 miliardi di anni fa, è uguale alla quantità di energia presente in esso oggi. Questa è anche tutta l'energia che potrà mai essere presente nell'universo. Similmente, l'energia di ogni sistema e del suo ambiente esterno è costante. Un sistema può assorbire energia dall'esterno o cedere energia all'esterno,

ma l'energia totale di ogni sistema e del suo ambiente circostante rimane costante.



← FIGURA 7-2
Sistemi chiusi e aperti

Come enunciato dalla prima legge della termodinamica, gli organismi non possono creare l'energia necessaria alla loro vita. Invece, devono catturare energia dall'ambiente e trasformarla in una forma utilizzabile per compiere lavoro biologico.

L'entropia dell'universo è in aumento

La seconda legge della termodinamica afferma che quando l'energia è convertita da una forma ad un'altra, una parte di energia utilizzabile – che è energia disponibile per compiere lavoro – è convertita in calore che si disperde nell'ambiente (vedi Fig. 55-1 che illustra il flusso di energia attraverso un ecosistema). Come avete appreso nel Capitolo 2, il calore è l'energia cinetica posseduta dalle particelle che si muovono in maniera

casuale. Diversamente **dall'energia termica**, che fluisce da un oggetto a temperatura più alta ad uno a temperatura più bassa, questo moto casuale non è in grado di compiere lavoro. L'effetto è, che la quantità di energia disponibile per compiere lavoro nell'universo diminuisce nel tempo.

È importante capire che la seconda legge della termodinamica è in accordo con la prima legge; ovvero, la quantità totale di energia dell'universo **non** diminuisce nel tempo. Tuttavia, la quantità totale di energia dell'universo che è disponibile a compiere lavoro diminuisce nel tempo.

Una forma di energia meno utilizzabile o disorganizzata è maggiormente diffusa. L'entropia (S) è una misura di questo disordine o casualità; l'energia utilizzabile, organizzata, ha una bassa entropia, mentre l'energia disorganizzata, come il calore, ha un'alta entropia.

L'entropia dell'universo è in continuo aumento in tutti i processi naturali. Forse tra qualche tempo, miliardi di anni da ora, tutta l'energia sotto forma di calore sarà uniformemente distribuita in tutto l'universo. Se ciò accade, l'universo cesserà di funzionare, poiché nessun lavoro potrà essere compiuto. Ogni cosa sarà alla stessa temperatura, quindi sarà impossibile convertire l'energia termica dell'universo in energia meccanica utilizzabile.

Come conseguenza della seconda legge della termodinamica, nessun processo che richiede conversione di energia è efficiente al 100%, perché gran parte dell'energia è dispersa come calore, incrementando l'entropia. Per esempio, il motore di un'automobile, che converte l'energia chimica del carburante in energia meccanica, è efficiente per il 20-30%. Così, soltanto il 20-30% dell'energia originaria immagazzinata nei legami chimici delle molecole di carburante è effettivamente trasformato in energia meccanica; il restante 70-80% è dissipato come calore di scarto. Le nostre cellule utilizzano energia in maniera efficiente per circa il 40%; la rimanente energia è ceduta all'ambiente sotto forma di calore.

Gli organismi hanno un alto grado di organizzazione e, a prima vista, sembrano non rispettare la seconda legge della termodinamica. Quando gli organismi crescono e si sviluppano, essi mantengono un alto livello di ordine e non sembrano divenire più disorganizzati. Tuttavia, gli organismi sono sistemi aperti; essi mantengono nel tempo il loro grado di ordine con il costante apporto di energia dal loro ambiente. È questo il motivo per il quale le piante devono effettuare la fotosintesi e gli animali devono nutrirsi. Anche se l'ordine all'interno degli organismi tende ad aumentare temporaneamente, l'entropia totale dell'universo (organismi e ambiente che li circonda) aumenta progressivamente nel tempo.

Verifica

- Cosa stabilisce la prima legge della termodinamica? E la seconda?
- La vita è talvolta descritta come una costante lotta contro la seconda legge della termodinamica. In che modo gli organismi vincono questa lotta senza violare la seconda legge?