

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

SPAIS 2018 La comunicazione molecolare nel mondo biologico: meccanismi e significati

This is a pre print version of the following article:

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1688758> since 2020-02-21T18:09:06Z

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

La comunicazione *molecolare* nel mondo biologico: meccanismi e significati

Elena Maria Ghibaudi

Dip. Chimica, Università di Torino, Via Giuria 7, 10125 Torino

E-mail: elena.ghibaudi@unito.it

Abstract. Since the Sixties of last century, the informational metaphor has become an interpretation tool for phenomena related with the living world. The processes of exchange of information, that is to say *communication*, are essential for maintaining the internal organisation of living organisms as well as to elicit their responsivity to environmental stimula. These processes exploit various communication codes, amongst which the molecular code is particularly relevant. A few examples of signal transduction and translation into the molecular code will be analysed. The issue of the *assignment of meaning* to the information exchanged within the biological environment, that is the object of biosemiosis, will be discussed briefly.

I processi di scambio di informazione, ossia di comunicazione, sono indispensabili per mantenere l'organizzazione interna degli organismi viventi e per assicurarne la responsività agli stimoli ambientali. Tali processi utilizzano vari tipi di codici comunicativi, fra i quali quello molecolare riveste un ruolo basilare. Verranno discussi alcuni esempi di trasduzione e traduzione dell'informazione nel codice molecolare, unitamente al problema dell'assegnazione di senso a tale informazione, oggetto della biosemiosi.

La comunicazione, sia con l'ambiente esterno che al proprio interno, è un aspetto imprescindibile dell'esistenza di qualunque organismo vivente. Un organismo è soggetto a stimoli di varia natura (meccanici, termici, visivi, olfattivi, sonori, ecc.) provenienti dall'ambiente, che mediano l'interazione tra esso e l'ambiente. Sono segnali che ogni organismo decodifica tramite codici che gli son propri e inducono reazioni comportamentali (ad es. la chemotassi). Inoltre servono a costruire una dimensione sociale (pensiamo al codice stradale che consente di circolare, evitando incidenti e limitando i conflitti). Tuttavia, un organismo è anche un sistema complesso dotato di una organizzazione interna, funzionale alla sua sopravvivenza. L'organizzazione si esplica a vari livelli e deve garantire comunicazioni a piccolo, medio e lungo raggio, tra comparti diversi dell'organismo stesso e all'interno dello stesso comparto: il segnale deve dunque poter 'viaggiare' (trasduzione) e anche poter essere tradotto da un codice all'altro (sensoriale, chimico, elettrico, ecc.). La finalità di queste comunicazioni è il mantenimento dell'omeostasi e la responsività nei confronti dell'ambiente (ai fini della sopravvivenza).

I segnali sono dunque diversificati per:

- TIPOLOGIA (meccanici, termici, luminosi, sonori, chimici, ecc.), ossia corrispondono a CODICI distinti
- SCALA DIMENSIONALE (macroscopica, mesoscopica – cellulare, microscopica – molecolare)

Possono essere di vario tipo, agire su scale dimensionali diverse e avere differenti funzioni specifiche: in ultima analisi, però, tutte le comunicazioni di un organismo (sia al proprio interno che con l'esterno) implicano il coinvolgimento del codice molecolare. Ad es., lo stimolo luminoso che dà origine alla visione viene immediatamente tradotto in segnale molecolare (una proteina cambia la propria forma), il quale a sua volta viene tradotto in segnale elettrico, ecc...; similmente, la comunicazione sistemica mediata da ormoni implica l'interazione di molecole ormonali con specifici recettori, che sono a loro volta molecole.

La comunicazione molecolare, come ogni altra forma di comunicazione, si serve di codici comunicativi: i segnali devono allora essere decodificati secondo i codici propri dell'organismo e tradotti in informazione significativa. In questo senso non è scorretto affermare che i fenomeni di trasduzione e traduzione dei segnali mediati da eventi che si compiono a livello molecolare comportano una semiosi, cioè un processo di decodifica e di assegnazione di senso.

1.Molecole informazionali

Gli anni '50 e '60 del secolo scorso hanno visto uno sviluppo impressionante della biochimica strutturale, che ha contribuito alla nascita della biologia molecolare e all'interpretazione del fenotipo in termini di genotipo, individuando il legame tra la 'forma' (intesa in senso quasi aristotelico) e le sue basi molecolari.

In quegli anni si sviluppa anche la teoria dell'informazione (Shannon, 1948) e nasce il concetto di entropia informazionale. E' così che la retorica informatica entra a pieno titolo all'interno del mondo biochimico e molti eventi che riguardano la vita e la natura della materia vivente rispetto a quella non vivente vengono interpretati in termini di stoccaggio e trasmissione di informazione, e dunque di codici comunicativi.

Nel 1965, Zuckerkandle e Pauling pubblicano sul *Journal of Theoretical Biology* (1965) un articolo poi divenuto famoso, nel quale introducono il concetto di *molecole informazionali o semantidi*. Si tratta dell'idea che le molecole possano immagazzinare e trasmettere informazioni e che, in virtù di ciò, gli organismi viventi portino iscritta in se stessi la loro propria storia. Obiettivo degli autori è definire gli strumenti attraverso i quali ricostruire la filogenesi degli organismi, su presupposti molecolari. Le semantidi sono macromolecole (DNA, RNA e proteine) connesse tra loro dai processi di trascrizione e traduzione del DNA, finalizzati alla sintesi proteica. In virtù del suo significato, questo processo si attesta dunque come *il processo centrale* per la vita di qualunque organismo e specie. Esso è basato su un *codice* (il codice genetico) ed è fondato su progressive trascrizioni e traduzioni di tale codice, che consentono all'informazione di diventare attuale (ad es., attraverso la sintesi di enzimi), ma anche di perpetuarsi (attraverso i meccanismi ereditari). E' il passaggio del codice genetico dal genitore alla progenie che assicura il mantenimento della specie. Il codice però non è rigido (è oggetto ad evoluzione) ed è ridondante: questi due aspetti non sono scorrelati tra loro. Qualunque sostituzione all'interno di triplette *isosemantiche* (letteralmente: che hanno lo stesso significato) non porta a modificazioni del fenotipo. Nel linguaggio naturale diremmo che, all'interno di questo codice linguistico, esistono dei *sinonimi*.

Zuckerkandle e Pauling individuano tre tipologie di molecole e propongono una vera e propria classificazione, sulla base del loro *contenuto semantico*. Le *semantidi* sono parti integranti di codici, entro i quali svolgono ruoli differenziati a seconda che si tratti di DNA, RNA o proteine. Le molecole *episemantiche* sono un prodotto dell'azione delle semantidi, cioè prodotti metabolici. Le *asemantiche* non hanno un ruolo in termini di codice informatico. Contrariamente alle semantidi, che paiono dotate di un significato intrinseco in quanto intrinsecamente portatrici di informazione trasmissibile, è il contesto a dare significato alle molecole episemantiche e asemantiche. Le semantidi hanno dunque a che fare con l'informazione ereditabile da un organismo ad un altro, che costituisce il patrimonio di una specie. Sia a livello individuale (l'organismo che si riproduce) che collettivo (la perpetuazione della specie), il meccanismo di trasmissione di tale informazione è fondato su codici chimici. Occorre tuttavia distinguere tra *meccanismo* e *significato* dell'intero processo: quello risiede a livello molecolare, questo pertiene al contesto biologico.

2. Successo della metafora informazionale

Il successo della metafora informazionale è ampio e finisce per estendersi anche a mondi non biologici, come testimonia questo esempio tratto dal mondo della chimica supramolecolare.

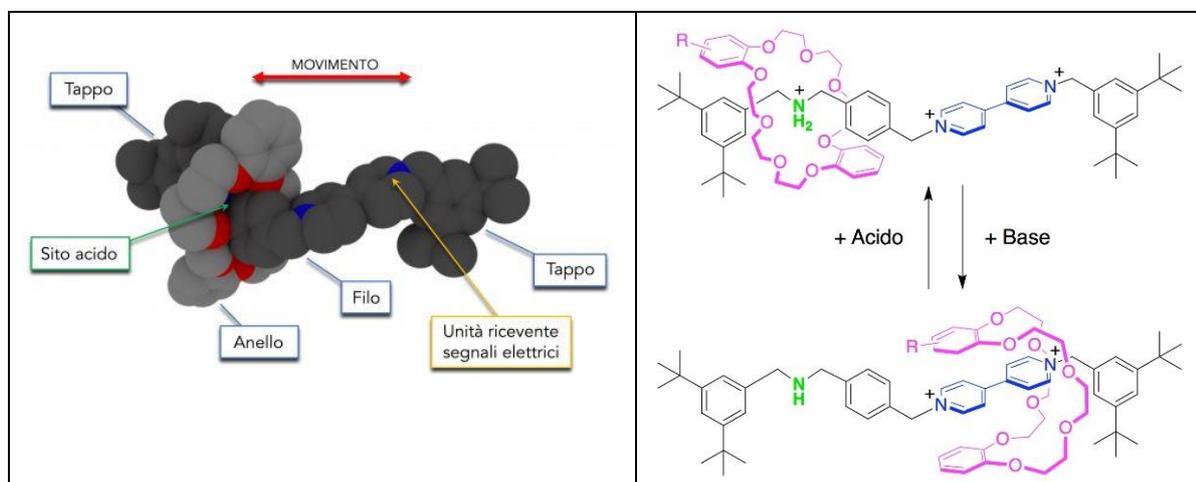


Figura 1. Due rappresentazioni del sistema supramolecolare ERMES ideato dal gruppo del prof. Credi, rispondenti a codici comunicativi distinti (Ermes web site e Ragazzon et al., 2017)

La Figura 1 illustra un sistema supramolecolare, chiamato ERMES, ideato dal gruppo del prof. Alberto Credi dell'Università di Bologna. Nella didascalia dell'immagine leggibile su Internet è riportato che:

“Il componente fondamentale di questo sistema di comunicazione è un rotassano: una molecola a forma di *anello* che circonda un'altra molecola *filiforme*. L'anello è libero di scorrere lungo il *filo* per tutta la sua lunghezza, ma non può sfuggire perché due *tappi* gli impediscono di sfilarsi. Proprio grazie alla sua libertà di movimento, l'anello *mette in comunicazione* le due estremità; una è capace di *ricevere segnali* elettrici, l'altra è responsabile delle proprietà acido/base. Quando un elettrone viene intercettato dal primo sito, l'anello *trasferisce l'informazione* all'altro capo e l'acidità della molecola cambia. L'anello si comporta quindi come un *messaggero*: da qui il nome Ermes, come il messaggero delle divinità greche.” (ERMES WEB site, corsivo aggiunto)

Questo esempio è interessante sia per la capacità del sistema di convogliare informazione sia come esempio di comunicazione della scienza.

Quello che viene descritto è, a tutti gli effetti, un processo comunicativo a livello molecolare. Il rotassano, che scorre lungo una seconda molecola complessa, consente sia una *trasduzione (propagazione)* che una *traduzione del segnale*: quest'ultimo *viaggia*, ma viene anche *tradotto* da segnale elettrico (redox) a segnale chimico (equilibrio acido-base).

Si noti che la trasmissione e traduzione dell'informazione sfrutta processi reversibili: interazioni intermolecolari (labili) e equilibri chimici. I legami chimici, con la loro stabilità, contribuiscono a definire l'identità di una specie chimica: essi codificano un'informazione statica, associabile alla topologia e alla struttura molecolari. Tuttavia, quando l'informazione deve essere trasportata, servono interazioni reversibili e concetti di altro tipo: forma molecolare, riconoscimento, reversibilità, contatto, ecc.

Tornando alla Figura 1 e agli aspetti comunicativi del commento fornito dal gruppo di Alberto Credi, è evidente che l'immagine a sinistra è ad uso e consumo di non esperti, mentre quella di destra è rivolta ad un pubblico scientifico.

Il commento scritto utilizza a piene mani analogie e metafore tratte dall'esperienza quotidiana: si parla di tappi, di fili, di anelli, di unità riceventi (come se fosse un'antenna radio). L'uso di metafore ha come scopo la comprensione da parte di chi legge, ma è anche uno strumento abituale di coloro che indagano il mondo atomico-molecolare, inaccessibile in modo diretto alla nostra esperienza. Infatti, quando abbiamo a che fare col mondo microscopico atomico-molecolare, sussiste il problema che tale livello di realtà non è accessibile in modo diretto ai nostri sensi né può essere osservato con un semplice sistema di ingrandimento ottico. Le molecole non sono osservabili perché le loro dimensioni sono inferiori alla lunghezza d'onda della luce visibile. Tuttavia, per poter ragionare su questi sistemi, abbiamo necessità di *visualizzarli*. Come? Ricorrendo a rappresentazioni modellistiche e a descrizioni analogiche e metaforiche. Del Re (2000) ci ricorda che le analogie consentono di pensare parallelismi tra gli oggetti del mondo sensibile (direttamente accessibili ai sensi e dunque conoscibili in modo esperienziale) e gli oggetti del mondo microscopico (non accessibili ai sensi e, secondo la lezione di Dirac, irrepresentabili di per sé). Eppure la nostra mente ha bisogno di *immaginare oggetti* per poterci ragionare sopra, formulare ipotesi, costruire esperimenti. E' così che le analogie e le rappresentazioni del mondo atomico-molecolare non vanno intese solo come una espressione di creatività o come un mero tentativo di rendere visibile ciò che non lo è. L'analogia e la metafora sono uno strumento di ragionamento e possiedono una valenza euristica, nella misura in cui possono favorire la formulazione di ipotesi di lavoro da parte dei ricercatori e suggerire strategie di indagine (Cerruti e Ghibaldi 2018; Del Re 2000).

3. Interazioni, riconoscimento, comunicazione

La comunicazione, anche quando si esplica a livello atomico-molecolare, è un processo che coinvolge più attori e implica delle interazioni fra di essi. La trasmissione di informazione per via chimica avviene per contatto: es. formazione di un addotto substrato/recettore. Quando si situa entro un processo comunicativo, il contatto non è mai casuale. I partner dell'atto comunicativo devono riconoscersi: è ciò che chiamiamo riconoscimento molecolare.

La Figura 2 mostra un esempio di riconoscimento molecolare tra due entità: un istone e una proteina al quale l'istone si associa per attivare un processo biochimico. Essa è tratta da un lavoro sperimentale, a dimostrazione che la comunicazione iconografica è fondamentale per i ricercatori del settore biomolecolare. I pannelli A, B e C illustrano lo stesso fenomeno: l'incontro delle due molecole e le loro modalità di contatto.

All'interno dei sistemi biologici, il processo comunicativo comporta la trasmissione/propagazione di informazione e/o la traduzione, ossia il passaggio da un codice comunicativo ad un altro (ad es., uno stimolo tattile si traduce in segnale chimico e poi elettrico).

4.1 Allosteria

La Figura 3 riporta una rappresentazione della struttura della proteina AraC da *E. coli*: si tratta della proteina che regola l'uptake e il catabolismo dello zucchero L-arabinoso, interagendo con specifiche sequenze geniche. La proteina ha quattro domini: due domini di binding dell'arabinoso e due di binding del DNA (ciascuno specifico per una diversa sequenza di DNA). L'effettore allosterico fa transire questa proteina da un modo operativo ad un altro, modificando le modalità di dimerizzazione della proteina stessa e quindi la sua funzionalità. Quando l'arabinoso è legato alla proteina, AraC dimerizza nel modo illustrato in Fig 3c, con i due siti di interazione con il DNA localizzati su lati opposti del sistema. Ciò determina la formazione di un loop di 210-paia di basi che ha l'effetto di reprimere la trascrizione del gene relativo alla proteina che processa l'arabinoso. In assenza di arabinoso (che funge da effettore allosterico) le modalità di dimerizzazione cambiano (Figura 3d) così come le modalità di interazione con il DNA. L'effetto è opposto al precedente: la trascrizione del gene viene promossa invece che inibita.

Ritroviamo ancora una volta dei processi di riconoscimento molecolare (tra proteina e arabinoso, tra proteina e DNA) e il concetto di forma molecolare. Qui il passaggio di informazione è mediato da eventi molecolari (il binding dell'arabinoso, il cambiamento di forma della proteina, il binding del DNA) che funzionano come una vera e propria catena di comunicazione e hanno come esito la promozione o la repressione della sintesi di una proteina, con effetti su vie metaboliche, uptake dell'arabinoso, ecc.

Ogni evento comunicativo a livello molecolare è dunque inserito dentro una rete di comunicazione, il network che consente all'organismo di organizzarsi nei suoi vari livelli (cellulare, tissutale, organico, sistemico, ecc.). Per assegnare un senso a questo evento, occorre inserirlo dentro un contesto più ampio, come ci mostra la schematizzazione riportata nel pannello di destra della Figura 3: qui è riportata la cascata di eventi indotta dall'attivazione del recettore tirosin-chinasi (RTK). Il passaggio di informazione non è solo locale, ha un significato sistemico: vengono attivate quelle che i biochimici chiamano *vie di segnale*. Ancora una volta ritroviamo eventi operanti a livello molecolare, che trovano il loro significato a livello biologico. Ad es., il contatto tra due proteine non è significativo di per sé, ma in quanto parte di una organizzazione, alla quale concorre.

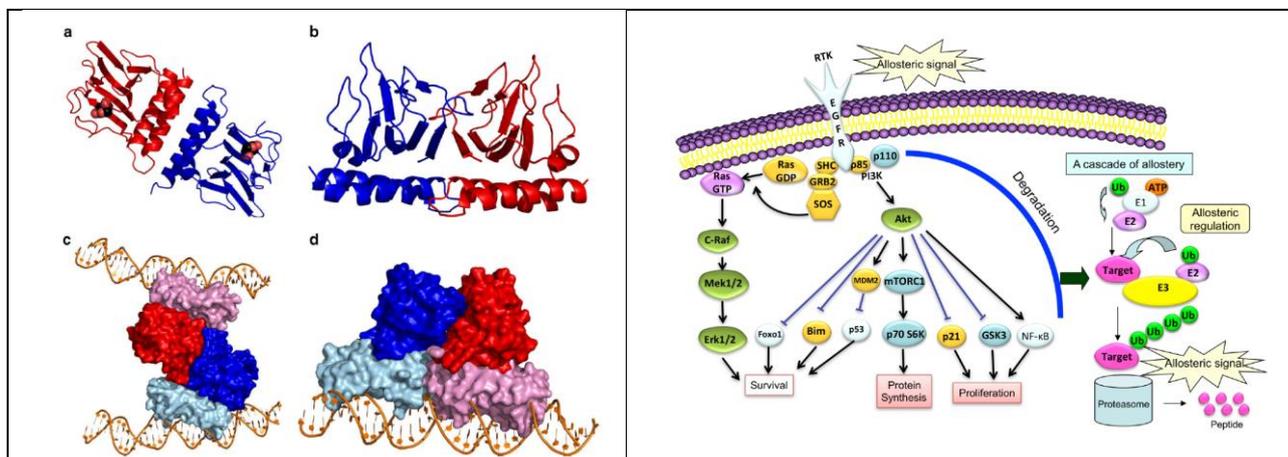


Figura 3. A sinistra: Regolazione allosterica mediata da cambiamento del modo di dimerizzazione, esemplificato dalla proteina AraC da *E.coli* (Laskowski e al., 2009). A destra: Le vie di segnale cellulare sono attivate allostericamente dal recettore tirosin chinasi (RTK) (Nussinov et al., 2014)

4.2 Traduzione

La traduzione (anche quella linguistica) implica una transizione da un codice comunicativo ad un altro. Il fenomeno di traduzione più noto - al punto da essere considerato esemplare - è quello relativo al passaggio dal codice degli acidi nucleici (che è espresso in termini di basi azotate) in codice aminoacidico, durante la sintesi proteica. Tuttavia, questo è solo un esempio dei numerosi casi di traduzione del segnale che si esplicano dentro un organismo; si pensi agli stimoli sensoriali: stimoli meccanici (tocco), chimici (gusto, olfatto), luminosi (vista), sonori (udito) o di altro tipo ancora (elettrici, termici, ecc.) vengono recepiti da recettori specifici e tradotti dapprima in linguaggio molecolare e poi, attraverso meccanismi di trasduzione del segnale del tipo che

abbiamo già visto, convertiti in stimoli elettrici. La natura del processo è sistemica: mira a determinare una risposta comportamentale dell'organismo. Ad es., è grazie a questi meccanismi che, a fronte di un accidentale contatto con una fiamma, ritraiamo prontamente la mano, oppure sputiamo qualcosa dal gusto troppo amaro o troppo acido.

5. Biosemiosi

Tutti i fenomeni descritti finora contemplano processi di riconoscimento molecolare e di propagazione della informazione mediati da molecole. In quale quadro va letto questo scambio di informazioni? Quale interpretazione è possibile dare all'insieme di questi processi? Ossia, quale significato diamo loro? Il quadro è sistemico: questi processi di scambio, stoccaggio, propagazione e traduzione di informazione trovano un senso che va al di là del loro puro meccanismo soltanto se letti all'interno della teleologia interna ad ogni organismo vivente. Ogni essere vivente manifesta una attitudine a mantenere stabili i propri parametri chimico-fisici, ossia le condizioni che lo mantengono in vita. E' ciò che i biochimici chiamano omeostasi. Oggi leggiamo questi processi in termini di informazione. Ma il senso di questi messaggi non è esplicito a livello biochimico: lo diventa solo a livello biologico. Usando una metafora linguistica, si potrebbe dire che non sono le singole parole, e neppure le singole frasi, ad avere un significato: è il contesto relazionale a svelarne il senso.

Tutto ciò apre una questione molto grande, che riguarda il significato della trasmissione di informazione dentro un organismo. Esistono punti di vista diversi su questo tema.

Alcuni considerano che la descrizione dei sistemi biologici in termini di scambi di informazione e di significati sia solo una metafora interpretativa: secondo questo punto di vista, segni e significati sono il risultato di nostre proiezioni mentali che ci fanno interpretare in tal senso gli eventi che si compiono a livello molecolare. In tale ottica, ne consegue che la semiosi (cioè il processo di attribuzione di significato) non è intrinseca all'organismo vivente inteso come sistema materiale: essa richiede la presenza di un pensiero, e più specificamente di un pensiero cosciente.

Secondo altri, tuttavia, la semiosi è un fenomeno intrinsecamente biologico, riscontrabile anche in assenza di una coscienza e di una auto-coscienza (ad es. a livello di ogni singola cellula). A riprova di ciò, la constatazione che: 1) il codice genetico è un codice a tutti gli effetti; 2) esso è solo il primo di una serie di codici di natura organica.

Citerò qui Thomas Sebeok, uno dei padri della biosemiosi, il quale sostiene che la comunicazione entro gli organismi viventi è indispensabile al mantenimento della loro peculiare organizzazione ed è l'elemento distintivo tra biosfera e materia non vivente:

“When dissolved into their elementary constituents, messages are found to perfuse the entire biosphere, the system of directed and responsive matter and energy flow which is the entirety of life on Earth.

An implication of this way of looking at communication is that the capacity for message generation and message consumption, which are commonly attributed only to humans, is here assumed to be present in the humblest forms of existence, whether bacteria, plants, animals, or fungi, and, moreover, in their component parts, such as subcellular units (for example, mitochondria), cells, organelles, organs, and so forth.

The study of the twin processes of communication and signification can be regarded as ultimately a branch of the life science, or as belonging in large part to nature, in some part to culture, which is, of course, also a part of nature.” (Sebeok, 1994)

Pur con sfumature diverse, altri ricercatori condividono questa prospettiva (Barbieri, 2008; Trifonov, 1999). Essi individuano codici organici, cioè sistemi di trasmissione e traduzione di informazione che giustificerebbero la concezione degli organismi viventi come sistemi auto-organizzati, la cui strutturazione interna è fondata sulla possibilità di scambiare informazione. Alcuni esempi di questi codici sono:

- Splicing codes (regolano l'azione degli spliceosomi)
- Signal transduction codes (regolano il trasferimento di info tra ambiente e geni)
- Cytoskeleton codes (regolano la instabilità dinamica del citoscheletro)

- Compartment codes (regolano il trafficking delle proteine dentro la cellula)

6. Conclusioni

- Sin dagli anni '60, i sistemi biologici hanno cominciato ad essere descritti come sistemi integrati all'interno dei quali (e fra i quali) avvengono processi di trasmissione di informazione
- Questi processi si esplicano a vari livelli e su differenti scale dimensionali (macro, meso, micro); essi utilizzano una varietà di codici differenti
- Alcuni di questi codici sono di natura molecolare: i 'segni' sono molecole o specie chimiche
- I processi comunicativi a livello molecolare implicano meccanismi di riconoscimento molecolare e si fondano principalmente su interazioni inter-molecolari (reversibili)
- I processi comunicativi a livello molecolare comportano la propagazione dei segnali (ossia la trasmissione di informazione a distanza) e, in certi casi, la loro traduzione (ossia il passaggio da un tipo di codice ad un altro)
- La biosemiosi, cioè il processo di attribuzione di significato ad un segno o ad un sistema di segni all'interno di un organismo vivente, è una proprietà distintiva della materia vivente e, secondo alcune scuole di pensiero, è intrinseca agli organismi stessi. Detto in altri termini, l'attribuzione di significato agli eventi che si compiono in un organismo vivente non sarebbe un atto interpretativo operato da un pensiero cosciente, ma un evento intrinsecamente organico agli organismi stessi.

Bibliografia

- Barbieri, M. (2008) Biosemiotics: a new understanding of life, *Naturwissenschaften*, 95, 577–599.
- Bortoluzzi, A., Amato, A., Lucas, X., Blank, M., Ciulli, A. (2017) Structural basis of molecular recognition of helical histone H3 tail by PHD finger domains, *Biochemical Journal*, 474, 1633-1651.
- Cerruti, L., Ghibaudi, E. (2018) Immagini, modelli, realtà. La visualizzazione delle molecole delle proteine, *Nuova Secondaria*, 3, 31-35.
- Del Re, G. (2000) Models and analogies in science, *HYLE*, 6, 5-15.
- ERMES web site, <https://www.cnr.it/en/news/7850/ecco-ermes-il-primo-sistema-di-comunicazione-per-molecole>. Accessed November 1st 2018.
- Ghibaudi, E., Cerruti, L., Villani, G. (2019) Structure, shape, topology: entangled concepts in molecular chemistry, *Foundations of chemistry*, in press.
- Laskowski, R.A., Gerick, F., Thornton, J.M. (2009) The structural basis of allosteric regulation in proteins, *FEBS Letters*, 583,1692–1698.
- Nussinov, R., Tsai, C.-J., Liu, J. (2014) Principles of Allosteric Interactions in Cell Signaling, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 17692–17701.
- Ragazzon, G., Schäfer, C., Franchi, P., Silvi, S., Colasson, B., Lucarini, M., Credi, A. (2017) *PNAS*, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1712783115
- Sebeok, T. (1994) <http://members.tripod.com/~tterrabdys/commnts.html>. Accessed November 1st 2018.
- Shannon, C.E. (1948) A Mathematical Theory of Communication, *The Bell System Technical Journal*, 27, 379–423, 623–656.
- Trifonov, E.N. (1999) Elucidating sequence codes: three codes for evolution. *Ann. NY Acad. Sci.*, 870, 330–338.
- Zuckerkandle, E., Pauling, L. (1965) Molecules as documents of evolutionary history, *Journal of Theoretical Biology*, 8, 357-366.