

Batteri

5.3 Trasferimenti genici e ricombinazione genetica

Le mutazioni spontanee o indotte che possono subire i batteri non sono sufficienti a spiegare l'estrema adattabilità e la continua evoluzione dei loro genomi, caratteristiche che li hanno resi così importanti per l'analisi genetica e per lo sfruttamento industriale. I geni batterici in realtà possono occasionalmente essere trasferiti da una cellula all'altra: il trasferimento di materiale genetico all'interno di un batterio porta alla *ricombinazione* del suo genoma.

Le ricombinazioni avvengono con meccanismi che hanno un'importante caratteristica in comune: tranne rare eccezioni viene trasferita solo una piccola parte di DNA e in una sola direzione, da un batterio *donatore* a un batterio *ricevente*, che la integra nel proprio genoma acquisendo nuove caratteristiche.

Per trasferire il materiale genetico i batteri impiegano *plasmidi* (vedi paragrafo 1.7) o *sequenze genomiche* attraverso tre diversi meccanismi: **trasformazione**, **coniugazione** e **trasduzione**.

Nella **trasformazione** un batterio incorpora un frammento di DNA presente nell'ambiente esterno. Perché avvenga tale fenomeno è necessario che il DNA del frammento sia omologo rispetto a quello del batterio, ossia dotato di ampie zone con identiche sequenze di basi azotate; inoltre spesso occorre che la cellula batterica diventi *competente*, cioè veramente in grado di incorporare il frammento. Ciò dipende da vari fattori ambientali: temperatura, pH, presenza di determinati nutrienti e soprattutto dal numero di cellule nella coltura, che deve arrivare a un numero critico. Acquisita la competenza, il frammento di DNA esogeno viene in un primo tempo adsorbito sulla superficie della cellula ricevente, quindi penetra al suo interno e viene finalmente integrato nel cromosoma (**Figura 5.6**).

Molti batteri, fra cui *E. coli*, incapaci di trasformarsi naturalmente, cioè *non competenti*, sono stati modificati in laboratorio. Con una *trasformazione artificiale*, ottenuta mediante trattamento a freddo con ioni Ca^{2+} , le loro cellule diventano permeabili a frammenti di DNA estraneo.

Nella **coniugazione** si ha il trasferimento di DNA, generalmente sotto forma di plasmide, per contatto diretto fra due cellule batteriche; quella donatrice, denominata F^+ (fertilità positivo), forma un'appendice filamentosa, detta *pilo* (**Figura 5.7**), che la «coniuga» con quella ricevente F^- . In effetti nella cellula F^+ è presente un plasmide F che è

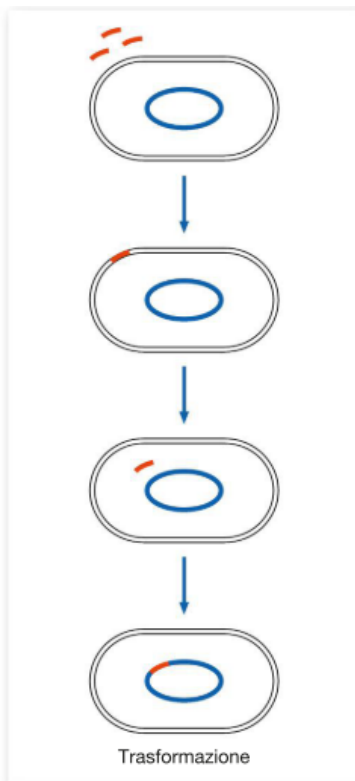
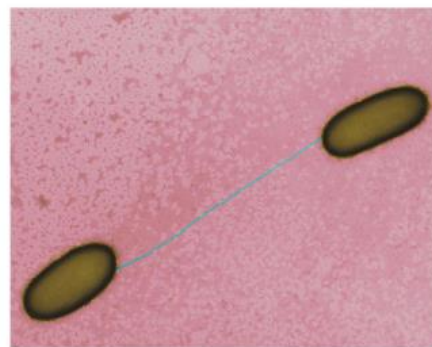


Figura 5.6 Trasferimento genico per trasformazione.



a)



b)

Figura 5.7

a) Collegamento mediante un pilo sessuale tra due cellule di *E. coli* e b) formazione del ponte citoplasmatico.

Batteri

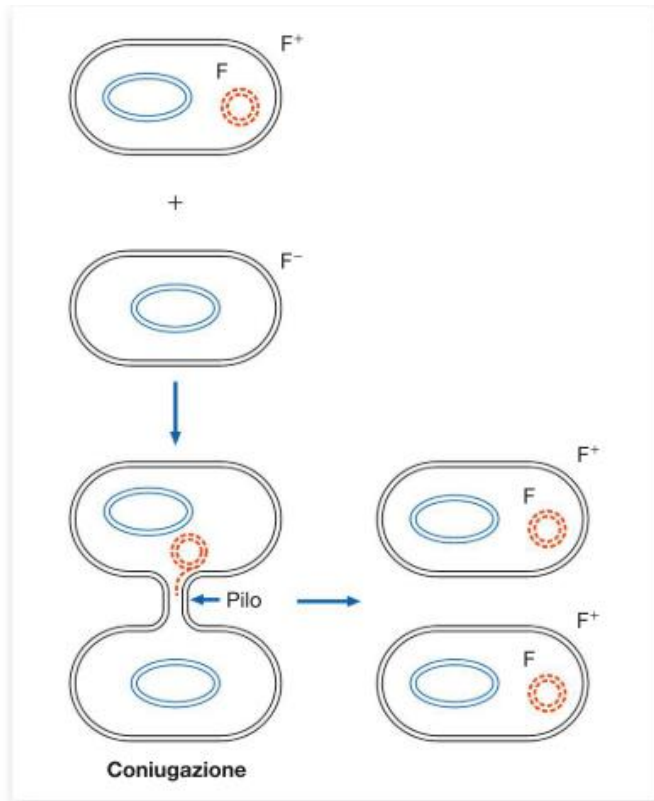


Figura 5.8 Trasferimento genico per coniugazione. In questo caso si srotola parte del plasmide F di F^+ e uno dei suoi filamenti si trasferisce nella cellula F^- dove replicandosi ripristina completamente le sue strutture. Il filamento rimasto a sua volta si replica e si hanno così due nuove cellule batteriche F^+ .

il vero responsabile della formazione del pilo, del trasferimento genico e della replicazione, in modo che alla fine del processo si abbiano due nuove cellule batteriche F^+ (**Figura 5.8**).

Esistono numerosi altri tipi di plasmidi: alcuni sono responsabili della sintesi di enzimi che aumentano il potenziale metabolico della cellula, altri (presenti nei batteri patogeni) sono responsabili della sintesi di tossine.

E. coli, un batterio sempre presente nel nostro intestino, vive nel colon nutrendosi di sostanze per noi inutili e fornendoci in cambio le vitamine biotina e K; alcuni suoi ceppi contenenti un particolare plasmide producono un'enterotossina che provoca nell'uomo disturbi intestinali.

Un altro gruppo importante, i *plasmidi R*, conferiscono alle cellule un'accresciuta resistenza agli antibiotici o ad altri agenti tossici, come alcuni chemioterapici o i metalli pesanti Hg, Cd, Ni e Co.

Nella **trasduzione** il trasferimento genico avviene da una cellula a un'altra per intervento di un virus particolare, detto *batteriofago* o più semplicemente *fago*.

Durante il *ciclo litico* (Capitolo 1) il virus nella sua replicazione può dar luogo a nuovi virus che casualmente contengono, al posto del loro DNA, frammenti del DNA batterico; essi a loro volta trasferiranno tali frammenti in una nuova cellula batterica. In questo caso si parla di *trasduzione generalizzata*, in quanto potrà essere trasferito qualsiasi frammento di DNA batterico.

Virus

Secondo alcune ipotesi scientifiche, i virus potrebbero essere porzioni di genoma cellulare staccatesi dal DNA della cellula originaria per diventare indipendenti. L'idea dei «geni in fuga» fa riferimento al comportamento dei **trasposoni**, sequenze di DNA dotate di mobilità presenti in procarioti ed eucarioti, capaci di trasferirsi da una localizzazione cromosomica a un'altra. Una seconda ipotesi propone invece che i virus fossero viventi simili ai procarioti, sottoposti nel tempo a una progressiva semplificazione favorita da uno stile di vita parassitario.

Una terza ipotesi, infine, suggerisce che i virus siano il risultato di un'evoluzione parallela a quella cellulare, partita da semplici acidi nucleici. Del resto, i genomi virali sono simili a quelli degli ospiti, sia per la presenza o meno di istoni sia per l'organizzazione dei geni e delle sequenze regolatrici.

Indipendentemente dalla loro origine, ora i virus hanno un'enorme **diffusione** su tutto il pianeta e si stima una presenza complessiva sulla Terra di circa 5×10^{30} virioni. I virus, infatti, possono infettare qualsiasi tipo di organismo, dai batteri, in tal caso prendono il nome di **batteriofagi**, agli eucarioti più complessi come l'uomo e possono provocare importanti epidemie dall'ampia diffusione.

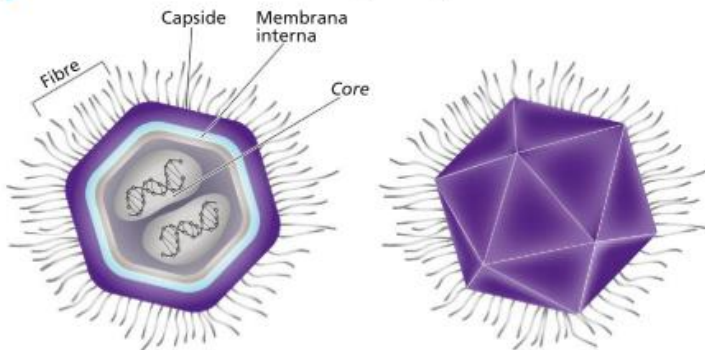
È stato addirittura individuato un piccolo virus presente all'interno di un mimivirus di grandi dimensioni che a sua volta infetta l'ameba, un protozoo unicellulare. Questo piccolissimo virus chiamato **Sputnik**, scoperto nel 2008 dal microbiologo

francese **Didier Raoult** (1952) e il suo staff, fu ritenuto in origine una specie di satellite dell'*Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV) che lo ospitava (**figura 9.3**), mentre in realtà è un **virofago**, cioè un virus che infetta un altro virus.

Considerando la loro capacità di muoversi dentro e fuori dalle cellule trasportando porzioni di DNA e RNA, infine, i virus sono considerati importanti fautori del processo evolutivo. Alcuni studi, infatti, suggeriscono che ben l'8% del genoma umano possa essere di provenienza virale.

Figura 9.3

Struttura di un mimivirus. Questi virus hanno grandi dimensioni e possiedono un genoma di poco inferiore a quello di una cellula indipendente.



9.2 La struttura dei virus

Dal punto di vista strutturale, il corpo dei virus prende il nome di **virione** ed è costituito da:

- **Core.** È la parte centrale formata da un solo tipo di acido nucleico (DNA o RNA) a filamento singolo o doppio, ripiegato in uno spazio ristretto. Il *core* garantisce al virus la capacità di portare a termine il processo di replicazione e racchiude un numero molto variabile di geni, dai 21 del piccolo Sputnik ai 900 dei mimivirus.
- **Càpside.** È l'involucro proteico presente solo quando il virus è fuori dalla cellula ospite e formato da varie subunità proteiche dette **capsomeri**. Il capside protegge il genoma e conferisce forma e stabilità alla particella virale. Nel loro insieme, *core* e capside prendono il nome di **nucleocapside**. In alcuni casi il capside può mancare completamente come avviene per i **viroidi**, agenti infettivi dei vegetali costituiti esclusivamente da un piccolo RNA circolare di poche centinaia di nucleotidi.
- **Pericapside.** Detto anche *envelope*, è un ulteriore rivestimento di natura lipoproteica esterno al capside e presente solo in alcuni virus, soprattutto animali, formato dai residui della membrana della precedente cellula ospite. Tra il capside e l'*envelope* può essere presente un'ulteriore struttura proteica detta **tegumento**, che contribuisce all'attività infettiva. I virus dotati di pericapside vengono detti **virus rivestiti** (es. *Herpesvirus*) (**figura 9.4**), mentre quelli che ne sono sprovvisti sono detti **virus nudi** (es. batteriofagi).

Virus

- Alcuni virus, infine, possiedono strutture molecolari specializzate a **iniettare** il genoma virale nella cellula ospite.

Per quel che riguarda il **genoma virale**, può essere costituito da DNA o RNA a doppia elica, indicato con **ds** (dall'inglese *double strand*) o a elica singola e quindi **ss** (*single strand*).

L'RNA, inoltre, si dice a polarità positiva (indica- to con un segno +) se funziona da RNA messaggero, mentre è a polarità negativa (segno -) se è complemen- tare all'RNA(+) e quindi non riesce a legarsi ai ribosomi. Per esempio, un virus con genoma a dsDNA avrà l'acido nucleico a doppio filamento, mentre un virus a ssRNA(+) avrà l'acido nucleico a singolo filamento, pronto per essere tradotto dai ribosomi cellulari.

La **forma del virione** è determinata dal capsido che può mostrare tre configurazioni principali: elicoidale, poliedrica e complessa (**figura 9.5**).

I **capsidi elicoidali** hanno aspetto filamentoso o a bastoncino e possono essere rivestiti o nudi. I monomeri proteici che formano il capsido sono disposti a spirale attorno a un asse, come i gradini di una scala a chiocciola, formando un cilindro cavo che racchiude l'acido nucleico. Alcuni esempi sono il virus del mosaico del tabacco, dell'influenza, del morbillo o di ebola.

Apparentemente sferici, rivestiti o nudi, i **capsidi poliedrici** hanno generalmen- te la struttura dell'icosaedro, un solido a 20 facce (formate da triangoli equilateri) e 12 vertici. Questa struttura è costituita dai **capsomeri**, unità proteiche a loro volta fat- te da unità più piccole dette **protomeri**, che si assemblano in gruppi di 5 o 6 elementi (pentoni o esoni). In realtà il numero dei capsomeri può variare, generando icosaedri modificati che nei virus più grandi contengono anche centinaia di capsomeri. Alcuni esempi sono gli *Herpesvirus*, i virus del raffreddore o della poliomielite.

I **capsidi complessi** hanno struttura variabile, anche se la più caratteristica è quella dei batteriofagi in cui c'è una testa poliedrica, che contiene l'acido nucleico, unita a una coda elicoidale, che aderisce all'ospite e vi inietta il genoma virale. Un esempio di questi virioni è il fago T2 che infetta il batterio *Escherichia coli* e che mostra anche altre strutture annesse come delle fibre della coda, utilizzate per agganciare la cellula ospite.

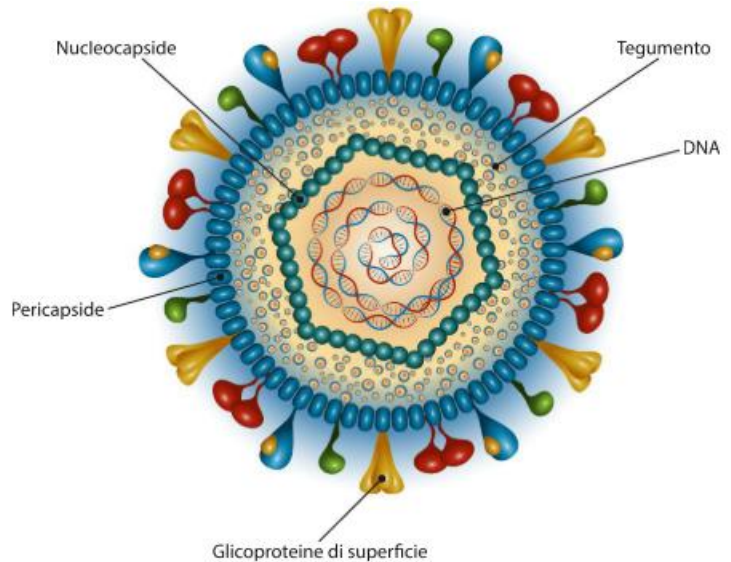
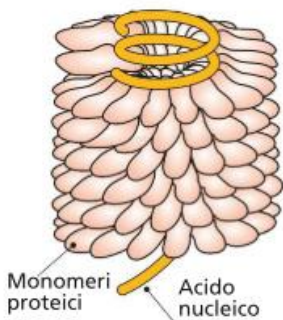
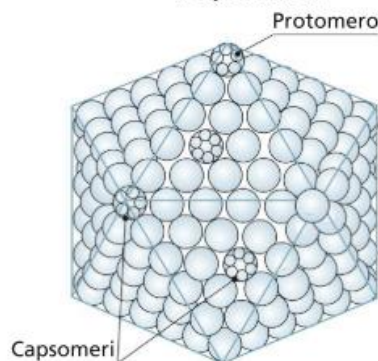


Figura 9.4
Struttura di *Herpesvirus*.

Struttura elicoidale
(Mosaico del tabacco)



Struttura poliedrica
(Polyomavirus)



Struttura complessa
(Batteriofago T2)

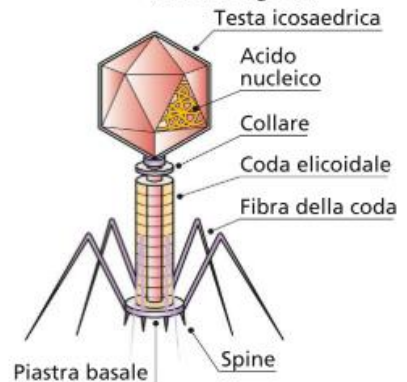


Figura 9.5
Modelli di struttura dei capsidi virali.

Esistono anche virus in cui il capsido manca di una precisa simmetria e presenta una **morfologia mista**, come avviene in alcuni batteriofagi (per esempio il fago beta, che è responsabile dell'insorgenza della difterite nell'uomo, quando colonizza il batterio *Corynebacterium diphtheriae*).

Virus

Per quanto riguarda le **dimensioni**, mediamente i virus sono cento volte più piccoli di una cellula, anche se la loro grandezza può variare da circa 20 nm a diverse centinaia di nanometri (figura 8.4) o addirittura può superare il micron di lunghezza come fanno alcuni virus filamentosi. I grandissimi mimivirus, con i loro 800 nm, sembrano quasi cellule batteriche (il nome significa proprio «virus che imitano i batteri») e contengono nel loro genoma istruzioni per oltre 900 proteine diverse, un numero di poco inferiore a quello di una cellula indipendente. Nella maggior parte dei casi, comunque, i virus sono troppo piccoli per essere osservati al microscopio ottico, mentre sono visibili al microscopio elettronico.

9.3 La classificazione dei virus

Abbiamo già visto che i virus non sono inclusi nel sistema di classificazione dei viventi che vale per procarioti ed eucarioti, ma hanno uno specifico sistema classificativo che fa capo all'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV).

I **criteri tassonomici** principali, utilizzati per formare i vari gruppi, sono:

- la gamma degli ospiti (es. batteri, funghi, piante, animali ecc.);
- le caratteristiche dell'acido nucleico (es. DNA o RNA, lineare o circolare ecc.);
- la struttura del virione (nudo o rivestito, dimensioni, numero dei capsomeri ecc.);
- il tipo di replicazione (nucleare o citoplasmatica) e di trasmissione (orale, parenterale, cioè diversa dall'assorbimento intestinale, ecc.).

In generale, ogni virus è identificato da una famiglia, un genere e una **specie virale**, che definisce un gruppo di virus dalle caratteristiche simili, con sequenze geniche in comune e che occupano le stesse nicchie ecologiche.

Un buon esempio è il **virus HIV** in cui: la specie *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) indica che è il virus dell'immunodeficienza acquisita umana; il genere *Lentivirus* richiama il lento ciclo di crescita; la famiglia *Retroviridae* individua il ciclo replicativo dei retrovirus, caratterizzato dall'azione dell'enzima trascrittasi inversa, in grado di trasformare l'RNA virale in DNA.

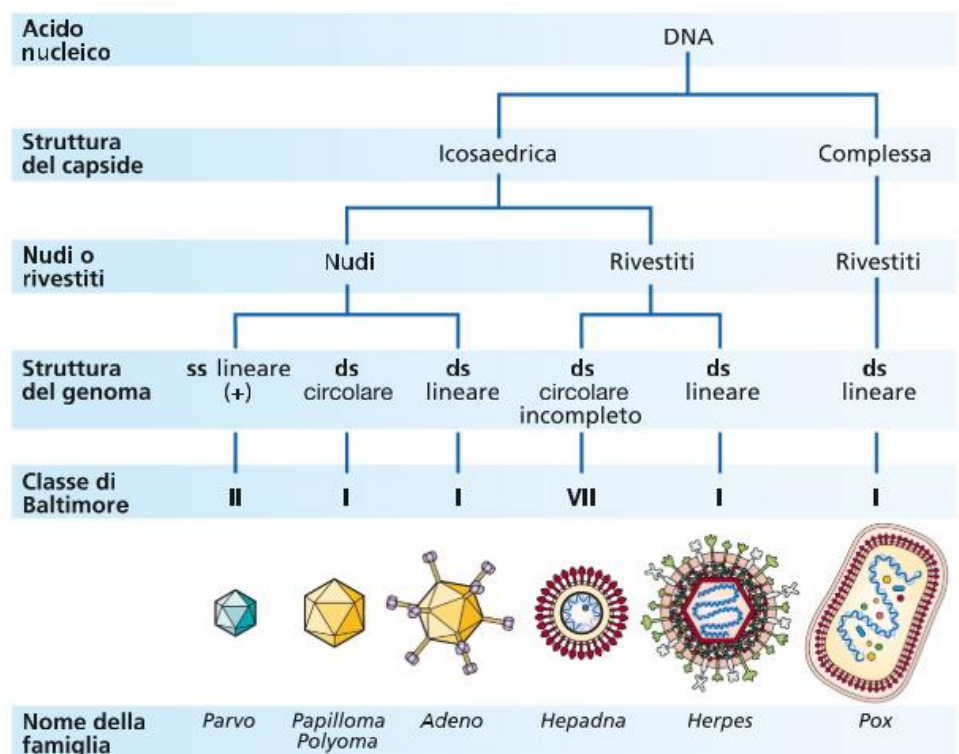


Figura 9.6
Schema classificativo dei principali virus animali con genoma a DNA.

Virus

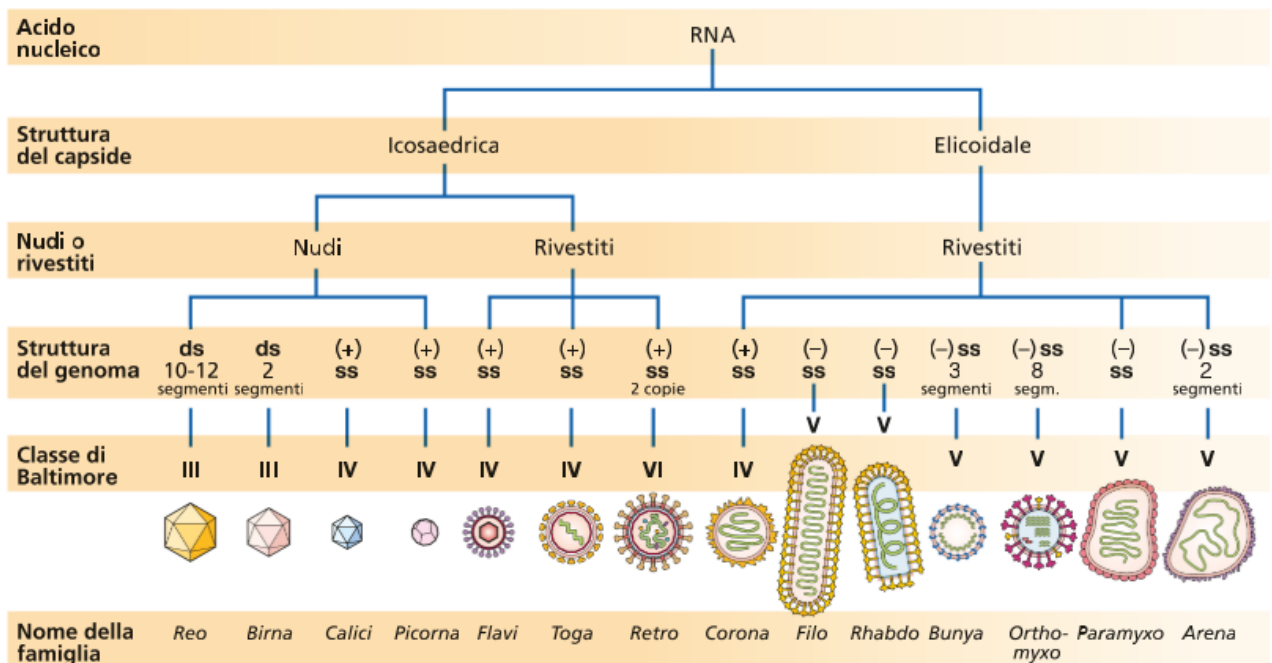


Figura 9.7

Schema classificativo dei principali virus animali con genoma a RNA.

Per quel che riguarda la classificazione relativa al genoma virale si possono distinguere due gruppi:

- **Desossiribovirus.** Sono virus con genoma a DNA, in genere costituito da un'unica molecola lineare a doppia elica (es. *Adenovirus*, *Herpesvirus*). Fanno eccezione i *Parvovirus* che mostrano un singolo filamento lineare e i *Papillomavirus* e i *Polyomavirus* che presentano DNA a doppio filamento, ma circolare, simile a un cromosoma batterico.
- **Ribovirus.** Possiedono un genoma a RNA, solitamente a singolo filamento e lineare (es. *Poliovirus*, *Hepatovirus*). Fanno eccezione i *Reovirus* e i *Birnavirus*, che presentano una doppia elica. Nei *Ribovirus* più piccoli è presente un'unica molecola di RNA, mentre nei più grandi possono essere presenti più frammenti.

Se invece si considerano gli ospiti, si possono individuare:

- **Virus dei procarioti.** Divisi in *Archaea Virus* e *Bacteria Virus* sono in gran parte virus nudi con DNA a doppia elica, dalla morfologia molto variegata (es. virus di enterobatteri, di *Pseudomonas*, di *Methanobacterium*).
- **Virus dei microrganismi eucariotici.** Meno noti i virus di alghe e protozoi (es. *Mimivirus*), sono meglio conosciute le specie isolate da funghi (es. da *Saccharomyces cerevisiae*) e muffe (es. da *Penicillium*).
- **Virus delle piante.** Principalmente nudi, con capsidi poliedrico o elicoidale, hanno genoma a RNA e infettano moltissimi tipi di piante, tra cui ortaggi, cereali e alberi da frutto.
- **Virus degli animali.** Molto variegati nella forma e con vari assetti genomici a DNA (figura 9.6) e RNA (figura 9.7), questi virus infettano sia invertebrati che vertebrati, tra cui ovviamente anche l'uomo.

9.4 Il ciclo riproduttivo virale

A causa della loro condizione di parassiti intracellulari obbligati, i virus possono riprodursi solo all'interno delle cellule che riescono a infettare. È all'interno della cellula, infatti, che il virus prende il controllo di parte dell'apparato replicativo cellulare per fabbricare e assemblare tutte le sue componenti (*core* e capsidi). Il genoma virale codifica per tutte

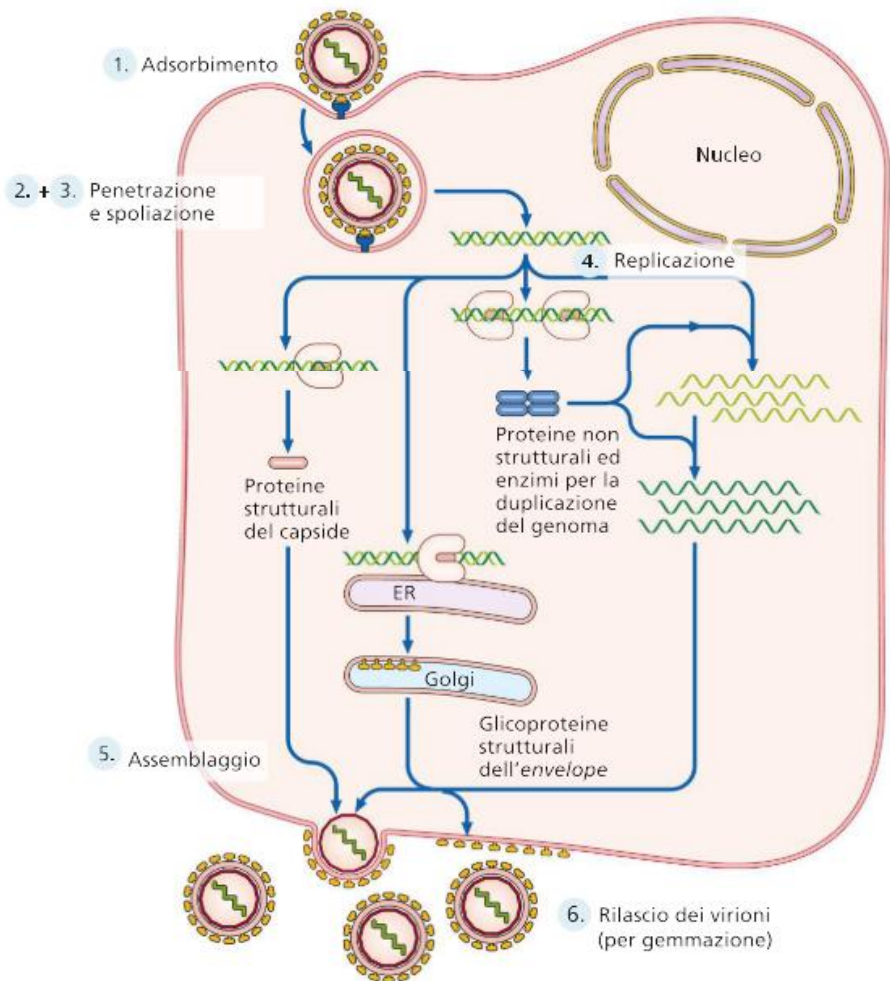
Virus

le proteine necessarie al virus, sia quelle strutturali sia gli enzimi necessari al processo replicativo, mentre la cellula fornisce l'energia, le materie prime (nucleotidi, aminoacidi ecc.) e il proprio apparato enzimatico. La replicazione virale a questo punto produce una moltitudine di nuovi virioni, che fuoriescono dalla cellula per continuare l'infezione delle cellule vicine. Poiché la liberazione dei virioni altera le strutture cellulari (tra cui la membrana) lisando la cellula, questo processo riproduttivo prende il nome di **ciclo litico**.

Pur essendo incapaci di riprodursi autonomamente, i virioni possono sopravvivere nell'ambiente esterno, seppur per un tempo limitato. Il virus dell'influenza, per esempio, può persistere alcune ore al di fuori del corpo, soprattutto se in condizioni di freddo e bassa umidità.

Di seguito sono esposte in dettaglio le **fasi del ciclo** riproduttivo virale (**figura 9.8**) che in genere è molto rapido e si completa in 8-24 ore.

Figura 9.8
Schema di replicazione di un virus animale in cui si distinguono le varie fasi che dall'adsorbimento portano al rilascio dei nuovi virioni maturi.



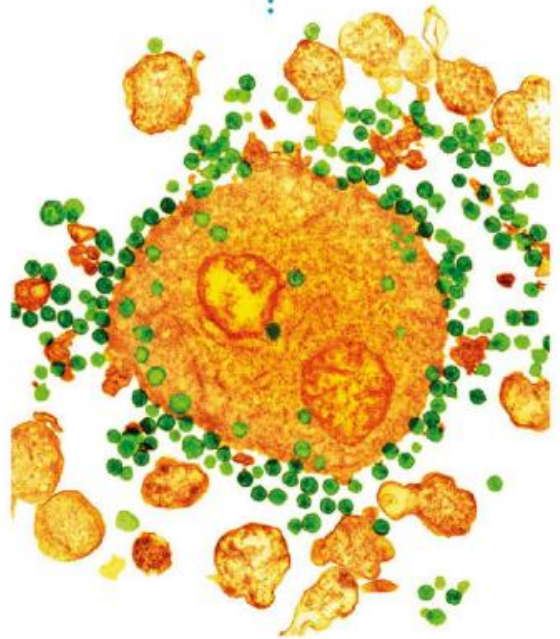
- 1. Adsorbimento:** il virus si attacca alla cellula ospite, attraverso l'adesione di siti specifici del capsido o dell'*envelope* ad alcuni recettori posti sulla membrana cellulare. La specificità di questo legame determina la **specificità d'ospite**, cioè la gamma di specie biologiche che un virus può infettare, e la **specificità d'organo**, cioè la capacità di infettare solo determinati organi o tessuti.
- 2. Penetrazione:** il virus entra nella cellula ospite. Se il virione è nudo, viene fagocitato per endocitosi all'interno di un vacuolo citoplasmatico (figura 8.17); se è rivestito, si ha una fusione dell'*envelope* con la membrana cellulare a cui segue l'accesso al citoplasma dell'intero nucleocapside. In base al tipo di virus, il nucleocapside può rimanere nel citoplasma o migrare nel nucleo tramite i microtubuli del citoscheletro.

Virus

3. **Spoliazione:** giunto all'interno della cellula, il nucleocapside viene attaccato dalle proteasi cellulari che degradano il capsido proteico, liberando il genoma virale nel citoplasma o nel nucleo. Fa eccezione il gruppo dei poliovirus, responsabili della poliomielite, che perde il capsido già in fase di adsorbimento facendo penetrare nella cellula solo l'acido nucleico.
4. **Replicazione:** il genoma virale prende il controllo delle risorse biochimiche e metaboliche della cellula per produrre innumerevoli copie di sé e di nuovi capsidi. Per fare questo vengono inizialmente attivati dei **geni virali precoci**, che codificano per le proteine regolatrici del processo replicativo virale e per le polimerasi che sintetizzeranno i nuovi acidi nucleici virali. In seguito si attivano i **geni virali tardivi**, che codificano per le proteine degli involucri virali e per quelle dei processi di assemblaggio e rilascio dei nuovi virioni.
5. **Assemblaggio:** i componenti proteici di ogni nuovo capsido vengono assemblati, mentre al loro interno viene racchiusa una copia del genoma virale. Nella maggior parte dei casi, il processo avviene spontaneamente senza l'intervento di enzimi, appena terminata la sintesi dei componenti virali. Per i virus che contengono delle trascrittasi necessarie alla replicazione, questi enzimi vengono inseriti nei nuovi capsidi durante questa fase.
6. **Rilascio dei virioni:** le nuove particelle virali abbandonano la cellula ospite riversandosi in massa nell'ambiente circostante. In genere, la liberazione di virus nudi avviene per **lisi cellulare**, cioè rottura della membrana cellulare con fuoriuscita del contenuto citoplasmatico. I virus rivestiti, invece, sono rilasciati tramite la **gemmazione (figura 9.9)** di piccolissime vescicole, ciascuna contenente un nucleocapside. In questi virus, quindi, la membrana plasmatica era stata precedentemente arricchita dalle proteine virali di superficie e va a costituire l'*envelope* che completa la struttura del nuovo virione.

Figura 9.9

Gemmazione di un virus rivestito (in verde) fotografata al microscopio elettronico.



Le principali **differenze** nel processo replicativo risiedono nella diversità dei loro **genomi**. Nei virus a dsDNA, per esempio, le RNA polimerasi cellulari procedono direttamente alla sintesi dell'RNA messaggero virale a partire dal DNA stesso, mentre in quelli a ssDNA è necessario sintetizzare il secondo filamento del DNA prima di procedere alla trascrizione. Nei virus a ssRNA(+), l'acido nucleico viene tradotto direttamente dai ribosomi, mentre per quelli a ssRNA(-) e a dsRNA è necessaria una specifica RNA polimerasi RNA dipendente già presente nel virione.

Un caso particolare è quello dei *Retrovirus*, che sono dotati di un ssRNA(+), ma lo retrotrascrivono a dsDNA per poi trascriverlo regolarmente in mRNA e tradurlo in proteine. Questo è possibile grazie alla presenza nel viroide di una DNA polimerasi RNA dipendente, detta anche **trascrittasi inversa**, un affascinante enzima scoperto nel 1970 dal biologo statunitense **David Baltimore** (1938) (**figura 9.10**). Per i suoi studi sulle interazioni tra i virus del cancro e il genoma cellulare, Baltimore vinse il Premio Nobel per la Medicina insieme al medico italiano **Renato Dulbecco** (1914-2012) e al virologo statunitense **Howard Martin Temin** (1934-1994).

Basandosi sulla natura e polarità dei genomi virali (DNA o RNA, singolo o doppio filamento), Baltimore ha proposto una **classificazione** in 7 classi che permette anche di identificare le strategie di replicazione dei vari gruppi virali. Esempi di classificazione di Baltimore sono visibili in figura 9.6 e figura 9.7.

Per tutti i tipi di virus, l'evento centrale del processo replicativo è la **trascrizione del genoma virale** nell'mRNA, che verrà poi tradotto dai ribosomi cellulari in tutti



Figura 9.10

David Baltimore, vincitore del Premio Nobel per la Medicina nel 1975.

Virus

i componenti proteici dei futuri virioni. In relazione al tipo di virus, tale mRNA virale può anche andare incontro a maturazione, analogamente a quanto avviene agli mRNA cellulari.

La maturazione è costituita dalle fasi di *splicing*, *capping* e *tagging* (paragrafo 2.3) in cui l'mRNA viene rielaborato da molti enzimi affinché contenga le corrette sequenze codificanti per le sue proteine e sia protetto fino all'attracco sui ribosomi per la traduzione.

9.5 Dal ciclo litico al ciclo lisogeno

Il ciclo replicativo descritto nel paragrafo precedente è tipico dei virus animali e porta alla morte della cellula per lisi (ciclo litico), ma non è l'unico possibile.

Alcuni virus possono annidare il proprio DNA nel genoma delle cellule ospiti, senza procedere alla lisi della cellula per anni. Il DNA virale silente prende il nome di **provirus** e questa strategia replicativa si definisce **latenza**. Un esempio è il virus *Herpes simplex* di tipo 1 (HSV-1), detto anche herpes labiale, che causa l'irritazione nota come febbre al labbro e si manifesta soprattutto in caso di stress, mentre normalmente è nascosto nel sistema nervoso e tenuto sotto controllo dal nostro sistema immunitario. Anche se non l'hanno mai manifestato, i lettori dovrebbero sapere che la diffusione di questo virus nella popolazione italiana è circa del 90%, ognuno tragga le sue conclusioni.

Interferendo con il genoma cellulare, inoltre, in alcuni casi l'infezione virale può dare luogo a serie mutazioni genetiche che trasformano la cellula in senso neoplastico. I geni cellulari coinvolti in tali alterazioni sono quindi detti **oncogeni** (geni che producono tumori) e i virus che agiscono inserendo il loro DNA in quello cellulare trasformando la cellula sono detti **virus oncogeni**.

Il comportamento dei virus latenti richiama quello di alcuni virus batteriofagi o più semplicemente fagi (**figura 9.11**), come per esempio il fago λ (lambda) che infetta *E. coli*. Questi possono rimanere all'interno della cellula ospite per diverse generazioni batteriche prima di dare il via a una normale replicazione massiva con lisi cellulare, strategia che prende il nome di **lisogenia**.

In base al rapporto che si instaura fra il batteriofago e la cellula batterica ospite, un batteriofago può essere distinto in:

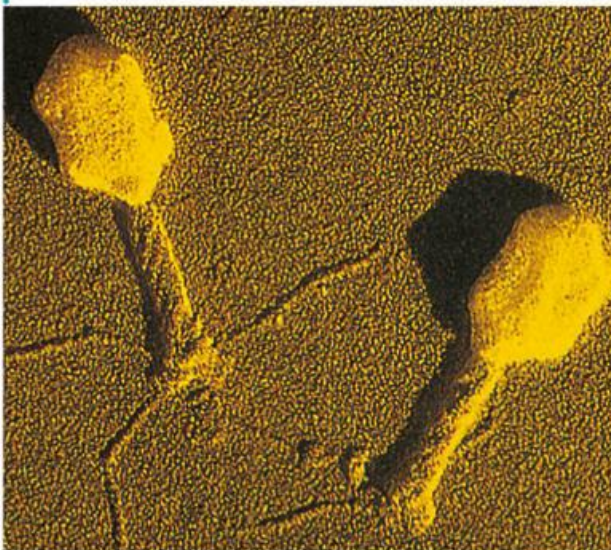
- **fago virulento**, se il virus che infetta il batterio ospite attua il ciclo litico, che termina con la lisi cellulare e il rilascio dei virioni;
- **fago temperato**, se il virus è in grado di infettare le cellule batteriche tramite ciclo litico, ma anche tramite **ciclo lisogeno**, in cui il genoma virale si integra con quello batterico senza determinare subito la lisi della cellula (**figura 9.12**).

Se il virus decide di non procedere con un ciclo litico, quindi, una volta immesso il proprio materiale genetico nel batterio ospite lo incorpora nel cromosoma batterico. Questo DNA virale, detto **profago**, verrà ora replicato come un qualsiasi gene batterico e trasmesso alle successive generazioni. Alcuni fattori ambientali, come un danneggiamento del DNA da parte dei raggi ultravioletti, possono indurre il profago a distaccarsi dal cromosoma batterico per avviare un ciclo litico.

La lisogenia, quindi, permette al fago di non replicarsi immediatamente per non eliminare le cellule utili alla sua riproduzione e gli consente di aspettare periodi migliori mentre viene moltiplicato dalla proliferazione batterica stessa.

Figura 9.11

Al microscopio elettronico è possibile apprezzare la testa esagonale e la coda complessa dei batteriofagi. Sono visibili anche i filamenti che permettono l'adesione alle cellule di *E. coli*.



Virus

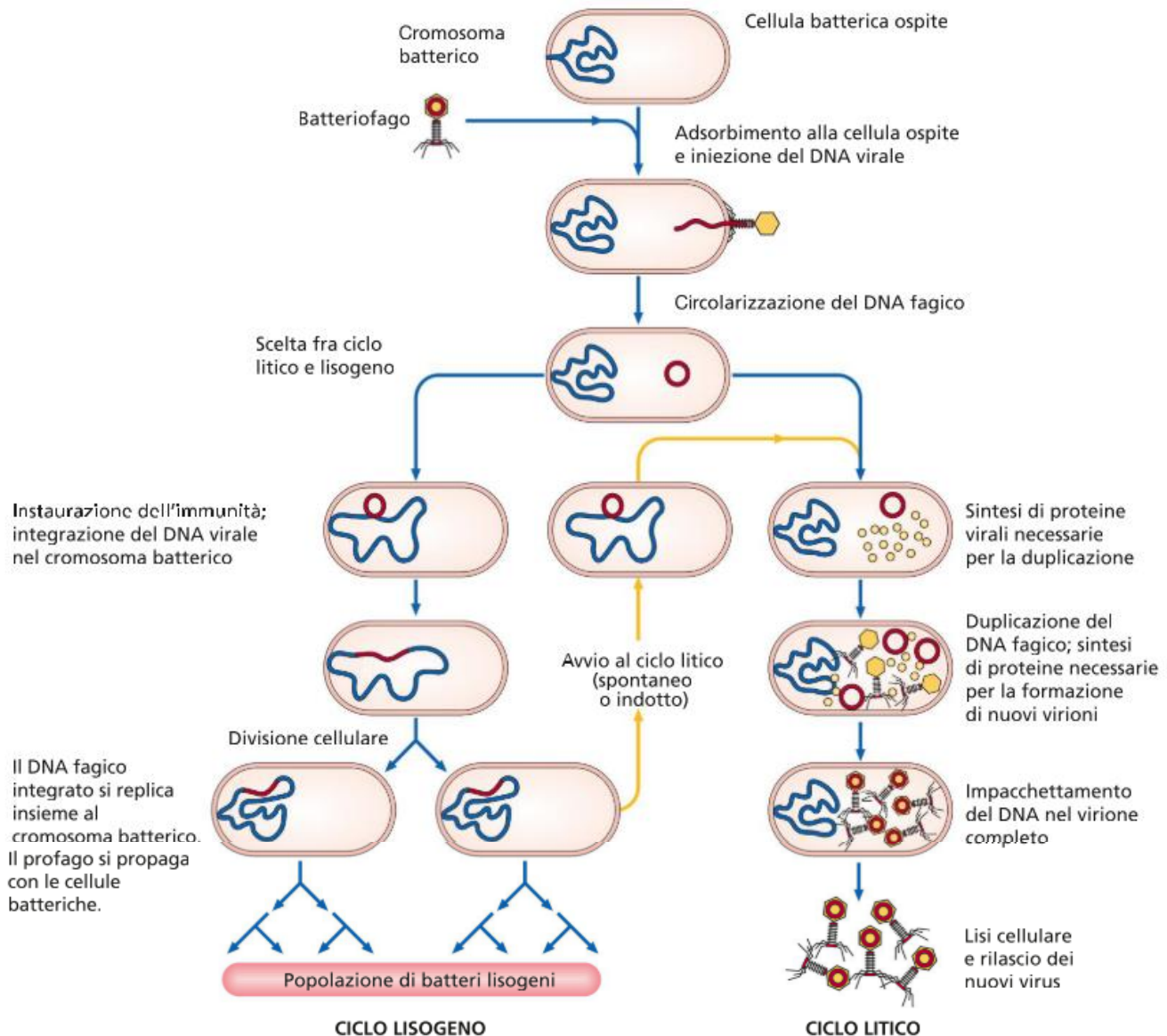


Figura 9.12
Schema dei cicli lisogeno e litico attuati dai batteriofagi.

A causa dell'ampia varietà delle specie virali, le infezioni a cui esse danno luogo vengono definite in vario modo in base al comportamento attuato dal virus coinvolto.

Un'infezione quindi può essere:

- **produttiva:** il virus si moltiplica generando una progenie virale (ciclo litico);
- **non produttiva o abortiva:** il virus esprime soltanto alcune proteine senza dare origine a nuovi virioni;
- **restrittiva:** il virus si moltiplica solo quando la cellula si trova in certe condizioni, per esempio durante la fase S del ciclo cellulare;
- **latente:** il genoma virale si integra nel genoma cellulare della cellula eucariotica ospite e rimane silente anche per lunghi periodi, per poi riattivarsi dando un'infezione produttiva, come nel caso dell'*Herpes simplex* e dell'*Herpes zoster*;
- **per lisogenia:** simile all'infezione latente caratteristica dei virus eucariotici, l'infezione per lisogenia riguarda strettamente i virus batterici (ciclo lisogeno);
- **trasformante:** tipica dei virus oncogeni che inseriscono il proprio DNA nel genoma cellulare alterandolo e causando una trasformazione della cellula in senso neoplastico, come nel caso del virus dell'epatite B (HBV), che può generare tumore nelle cellule epatiche, o del papilloma virus, responsabile del carcinoma della cervice uterina;

Virus

- **acuta:** infezione produttiva estesa a vari organi che si sviluppa rapidamente e ha una durata di tempo limitata, come nel caso delle enteriti causate dai virus intestinali;
- **persistente o cronica:** il virus si replica lentamente e la cellula rilascia nuovi virioni per mesi o anni, come avviene nel caso dell'HIV e dell'epatite cronica;
- **apparente o inapparente:** i termini indicano se l'infezione è visibile come manifestazione di una malattia, come avviene per esempio con morbillo, varicella o parotite, tutte di natura virale.

Figura 9.13

Particelle del virus influenzale H1N1 (rotonde) su una membrana cellulare. Immagine al microscopio elettronico a scansione. H1N1 è un sottotipo del virus influenzale. L'influenza A può infettare diverse specie ed è l'agente patogeno umano più virulento dei tre tipi di influenza (A, B e C).

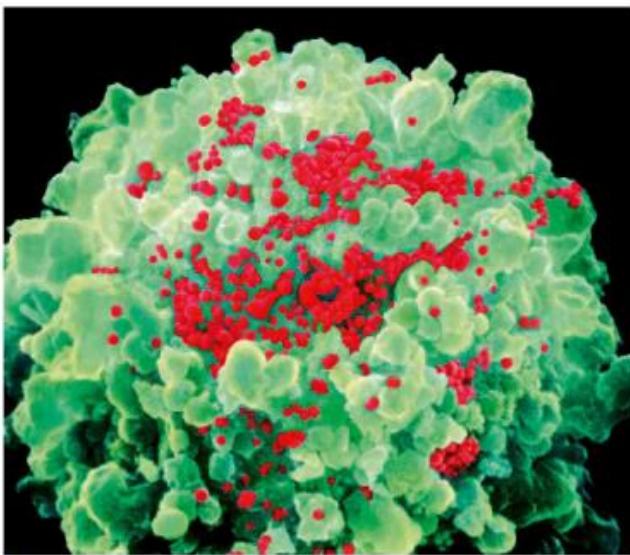
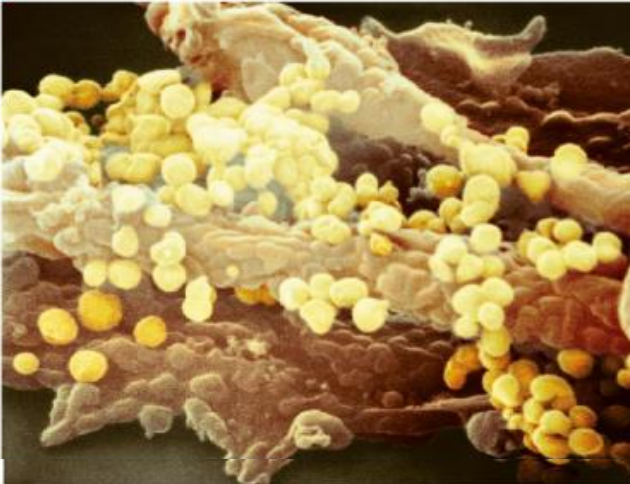


Figura 9.14

Il virus HIV (in rosso) ha infettato un linfocita (in verde). La morte delle cellule T porta alla distruzione del sistema immunitario.

9.6 Infezione virale e risposta dell'organismo

L'infezione dell'organismo è anche detta **patogenesi virale** e ha inizio con l'**ingresso del virus** nell'ospite attraverso varie vie, tra cui il tratto respiratorio, quello digerente, la via sessuale, le ferite o le punture di artropodi.

Talvolta le infezioni rimangono localizzate nel punto d'ingresso diventando sintomatiche, come avviene in caso di raffreddore, ma più spesso il virus comincia la **replicazione** nel sito d'ingresso per diffondersi velocemente nel resto dell'organismo. Può infettare le cellule vicine o raggiungere gli organi bersaglio, migrando nel sistema linfatico e da qui nel circolo sanguigno (**viremia**).

La **trasmissione dell'infezione virale** può seguire la via orizzontale, da individuo a individuo, oppure la via verticale, cioè dalla madre al feto.

La **via orizzontale** comprende la trasmissione per via respiratoria (es. virus di raffreddore, morbillo, varicella), oro-fecale (es. epatite A), venerea (cioè sessuale, es. herpes genitale, epatite B), cutanea (es. verruche) o tramite sangue (es. HIV, epatite B o C, febbre gialla, encefalite virale, rabbia) (**figura 9.13**).

La **via verticale** riguarda invece la trasmissione transplacentale (es. HIV, rosolia), che può causare malattie al feto o anche l'aborto, o quella perinatale (es. *Herpes simplex*), in cui il contagio avviene durante il passaggio del bambino nel canale del parto (**figura 9.14**).

Contro l'infezione virale l'organismo possiede diversi sistemi di difesa, aspecifici e specifici.

Le prime ad agire sono le **difese aspecifiche preesistenti**: le barriere fisiche come la cute e le secrezioni mucose dell'epitelio impediscono fisicamente la penetrazione del virus nell'organismo; il pH gastrico acido inattiva la gran parte dei virus, alcuni però sono resistenti (es. *Enterovirus*); alcuni inibitori aspecifici di natura lipidica, proteica o polisaccaridica simulano strutturalmente i recettori cellulari a cui si legano i virus, complessandoli in modo irreversibile e inattivandoli.

In seguito intervengono le **difese aspecifiche attivate**: può comparire la febbre, che riduce le capacità replicative dei virus alterando le funzioni enzimatiche virali e potenziando le difese immuni; il sistema immunitario innato (paragrafo 9.7), costituito da macrofagi, neutrofili e cellule NK, riconosce i virus in modo aspecifico attaccando i virus e le cellule infettate; si attiva un'interferenza virale dovuta agli interferoni (IFN), una famiglia di piccole proteine prodotte dalle cellule del sistema immunitario.

Virus

L'interferenza virale costituisce un'importantissima prima linea difensiva dell'organismo ed è un fenomeno in cui l'infezione da parte di un virus rende le cellule dell'ospite resistenti a una seconda infezione da parte dello stesso virus o di un virus differente.

Esistono tre tipi di **interferone** distinti in base alla provenienza (**figura 9.15**):

- α -interferone (di provenienza leucocitaria)
- β -interferone (da fibroblasti e leucociti)
- γ -interferone (da linfociti T)

A seguito di un'infezione virale (**figura 9.16**), l'interferone prodotto si lega a specifici recettori posti sulla cellula ospite, vi penetra e migra verso il nucleo, dove attiva alcuni geni silenti per la sintesi di specifici enzimi che degradano l'mRNA virale e inibiscono in parte la sintesi delle proteine virali.

Infine vengono attivate le **difese specifiche**, costituite dai linfociti T *helper*, dai T citotossici e dai B (**figura 9.17** e paragrafo 9.7). Questa risposta immunitaria si innesca quando il macrofago entra in contatto con l'agente infettante e ne espone alcune porzioni sulla sua membrana cellulare. Per fare questo sfrutta il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), specifiche proteine di membrana che legano dei frammenti del virus in un complesso antigene-MHC, riconosciuto dai recettori dei linfociti T *helper* che si attivano. A cascata, questi linfociti attivano altri linfociti T *helper* e i linfociti T citotossici che uccidono le cellule infettate, inoltre regolano l'azione di altri macrofagi e, soprattutto, dei linfociti B, che producono gli importanti anticorpi per la difesa e la memoria immunitaria. Queste attivazioni sono mediate dalle citochine, una famiglia di composti alla quale appartengono sia gli interferoni sia le interleuchine, piccole proteine coinvolte proprio nella comunicazione tra le cellule immunitarie.

La risposta anticorpale ha un peso considerevole nella lotta all'infezione perché segnala i virus al sistema immunitario, ma anche perché, legandosi alla superficie dei virioni, gli anticorpi interferiscono anche con l'attacco del virus ai recettori della cellula ospite (fase di adsorbimento) e con l'apertura del capside all'interno della cellula (fase di spoliatura).

Figura 9.15

Rappresentazione delle molecole degli interferoni.

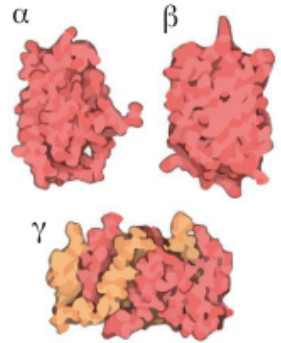


Figura 9.16

Processo infettivo di un virus influenzale (in giallo) ai danni della cellula, visto al microscopio elettronico a trasmissione e colorato artificialmente.

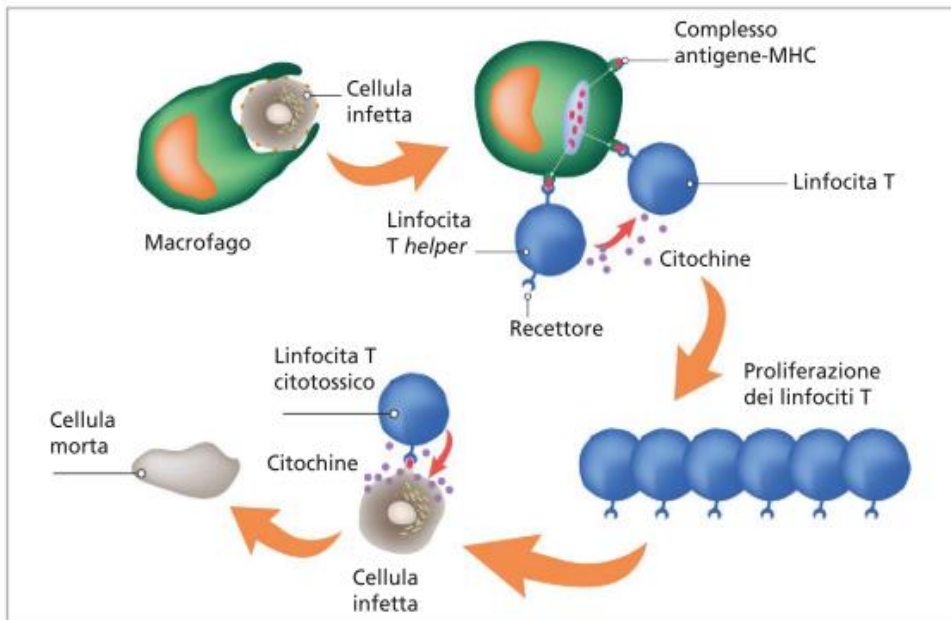
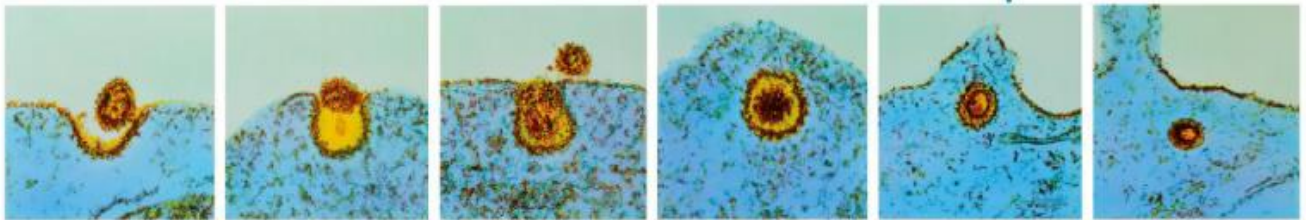


Figura 9.17

Schema di funzionamento della risposta immunitaria specifica mediata dai linfociti T. A difesa dall'infezione, i linfociti T *helper* stimolano tramite citochine altri linfociti T *helper* e citotossici, specifici per l'antigene, che si moltiplicano. I linfociti T citotossici attivati, quindi, uccidono le cellule infettate, anche grazie alle citochine. Non è qui rappresentata la risposta dei linfociti B.