CAPITOLO

13

La regolazione genica e la genetica di virus e batteri

Ogni cellula del tuo corpo possiede la stessa biblioteca di geni; ciò che le rende diverse è quali libri tengono aperti.

OBIETTIVI

1. Spiegare perché e a quali livelli le cellule regolano l'espressione dei geni.
2. Descrivere il funzionamento degli operoni *lac* e *trp* e prevedere il comportamento di ceppi mutanti.
3. Descrivere la regolazione genica negli eucarioti: cromatina, fattori di trascrizione, microRNA ed epigenetica.
4. Confrontare i cicli dei fagi, dei virus animali e dei retrovirus, e spiegare perché molti virus a RNA mutano in fretta.
5. Descrivere trasformazione, coniugazione e trasduzione e spiegare come si diffonde la resistenza agli antibiotici.

INDICE DEL CAPITOLO

13.1 Perché le cellule regolano i geni 2
13.2 La regolazione nei procarioti: l'operone 3
13.3 La regolazione negli eucarioti 8
13.4 La genetica dei virus 12
13.5 La genetica dei batteri 17

Scienze naturali 3 · Parte IV · Le basi molecolari della vita e il corpo umano · versione 1.0
Capitolo 13: La regolazione genica e la genetica di virus e batteri · pagine 331–356 del volume completo · estratto per lo studio

Una cellula della pelle e un neurone del tuo cervello derivano dalla stessa cellula uovo fecondata e contengono lo stesso DNA; eppure la prima produce cheratina e il secondo no. Anche un batterio fabbrica gli enzimi per digerire il lattosio solo quando nel suo ambiente c'è del lattosio. La differenza non sta nei geni che una cellula possiede, ma in quelli che usa. In questo capitolo, dopo aver visto nei capitoli 11 e 12 come è fatto il DNA e come un gene diventa proteina, scopri come le cellule decidono quali geni esprimere, quando e quanto. Poi incontri due protagonisti della biologia molecolare e della salute: i virus, che si fanno esprimere i geni dalla cellula ospite, e i batteri, che si scambiano geni, anche quelli della resistenza agli antibiotici.

13.1 Perché le cellule regolano i geni

13.1.1 Lo stesso genoma, cellule diverse

Il corpo umano è formato da alcune centinaia di tipi di cellule. Con poche eccezioni, tutte le sue cellule somatiche contengono lo stesso genoma: i globuli rossi maturi perdono il nucleo, e nei linfociti, le cellule del sistema immunitario, alcuni tratti di DNA vengono tagliati e ricuciti per produrre anticorpi diversi. Ciò che distingue una cellula del fegato da una cellula muscolare è quindi l'insieme dei geni che ciascuna **esprime**, cioè trascrive e, nel caso dei geni che codificano proteine, traduce. Il processo con cui una cellula si specializza, il differenziamento cellulare (*Scienze naturali 2*, cap. 3), è prima di tutto un fatto di regolazione genica.

Alcuni geni servono a tutte le cellule in ogni momento: sono quelli degli enzimi della glicolisi, delle proteine dei ribosomi, delle RNA polimerasi. Si chiamano **geni costitutivi** e sono espressi in modo pressoché continuo. Gli altri sono **geni regolati**: vengono accesi e spenti, o espressi più o meno intensamente, a seconda del tipo di cellula, della fase dello sviluppo o delle condizioni dell'ambiente. Il gene dell'insulina, per esempio, è espresso solo in alcune cellule del pancreas.

> **DA RICORDARE**
>
> **Richiamo.** Nel cap. 12 hai visto che l'informazione passa dal DNA all'RNA con la **trascrizione**, che inizia quando l'RNA polimerasi si lega al **promotore** del gene, e dall'mRNA alla proteina con la **traduzione**, che avviene nei ribosomi. Negli eucarioti il trascritto primario (pre-mRNA) viene maturato nel nucleo: riceve il cappuccio al 5′ e la coda di poli-A, e con lo splicing perde gli introni. Nei procarioti trascrizione e traduzione avvengono insieme, nel citoplasma.

13.1.2 Molti punti di controllo

Per regolare la quantità di una proteina, una cellula può intervenire in ogni tappa del percorso che va dal gene alla proteina funzionante (Figura 13.1). Il controllo più economico è quello all'inizio della catena: è inutile spendere energia per produrre un mRNA e poi distruggerlo. Per questo il punto di controllo più importante, sia nei procarioti sia negli eucarioti, è l'**inizio della trascrizione**. Gli altri livelli servono a regolare con precisione o a rispondere in fretta.

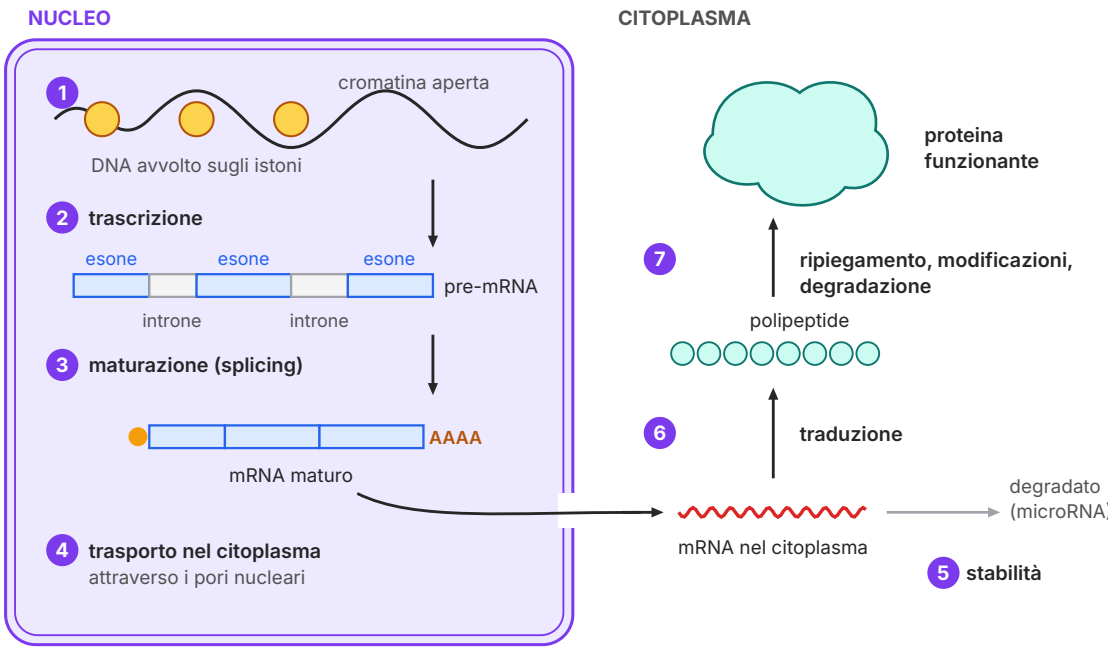


Figura 13.1 I livelli a cui si può regolare l'espressione di un gene in una cellula eucariotica (schema non in scala). 1) Accessibilità della cromatina; 2) inizio della trascrizione; 3) maturazione del pre-mRNA, compreso lo splicing alternativo; 4) trasporto dell'mRNA nel citoplasma; 5) stabilità dell'mRNA, per esempio la sua degradazione guidata dai microRNA; 6) traduzione; 7) ripiegamento, modificazioni e degradazione della proteina. Nei procarioti, senza nucleo, i livelli 1, 3 e 4 mancano o sono molto diversi.

13.2 La regolazione nei procarioti: l'operone

13.2.1 Il modello di Jacob e Monod

Per un batterio come *Escherichia coli*, che vive nell'intestino e incontra cibi diversi a ogni pasto dell'ospite, produrre sempre gli enzimi per tutti gli zuccheri possibili sarebbe uno spreco. Negli anni Cinquanta, a Parigi, François Jacob e Jacques Monod studiarono come *Escherichia coli* produca gli enzimi per il lattosio solo quando il lattosio è presente. Nel 1961 proposero un modello

che valse loro il premio Nobel per la fisiologia o la medicina del 1965, condiviso con André Lwoff.

Nei batteri i geni degli enzimi di una stessa via metabolica sono spesso vicini e vengono trascritti insieme, in un unico mRNA. Un **operone** è un gruppo di geni strutturali contigui, trascritti insieme e controllati da un unico promotore e da un unico interruttore. L'interruttore è l'**operatore**, un breve tratto di DNA che si trova fra il promotore e i geni strutturali, o in parte sovrapposto al promotore. All'operatore può legarsi una proteina, il **repressore**, che impedisce all'RNA polimerasi di trascrivere i geni. Il repressore è codificato da un **gene regolatore**, con un proprio promotore, espresso in modo costitutivo a basso livello.

13.2.2 L'operone lac, un sistema inducibile

L'operone *lac* di *Escherichia coli* contiene tre geni strutturali (Figura 13.2). Il gene *lacZ* codifica la **β-galattosidasi**, l'enzima che idrolizza il lattosio in glucosio e galattosio; *lacY* codifica la **permeasi**, una proteina della membrana che fa entrare il lattosio nella cellula; *lacA* codifica una transacetilasi. A monte si trova il gene regolatore *lacI*, che produce il repressore.

In assenza di lattosio il repressore è attivo: si lega all'operatore e l'RNA polimerasi, anche se si lega al promotore, non riesce a trascrivere i geni strutturali. Il blocco però non è assoluto: ogni tanto il repressore si stacca e la cellula produce poche molecole di permeasi e di β-galattosidasi.

Quando arriva il lattosio, queste poche molecole lo fanno entrare e ne trasformano una parte in un isomero, l'**allolattosio**. È l'allolattosio, non il lattosio, a legarsi al repressore: ne cambia la forma, e il repressore non riesce più a legarsi all'operatore. L'RNA polimerasi trascrive allora i tre geni, e in pochi minuti la cellula produce grandi quantità degli enzimi. Una molecola che, legandosi al repressore, accende un operone si chiama **induttore**, e l'operone *lac* è un **operone inducibile**: normalmente è spento e viene acceso dalla presenza del substrato. Consumato il lattosio, il repressore torna attivo e si lega di nuovo all'operatore; l'mRNA batterico dura pochi minuti, e la produzione degli enzimi si ferma presto.

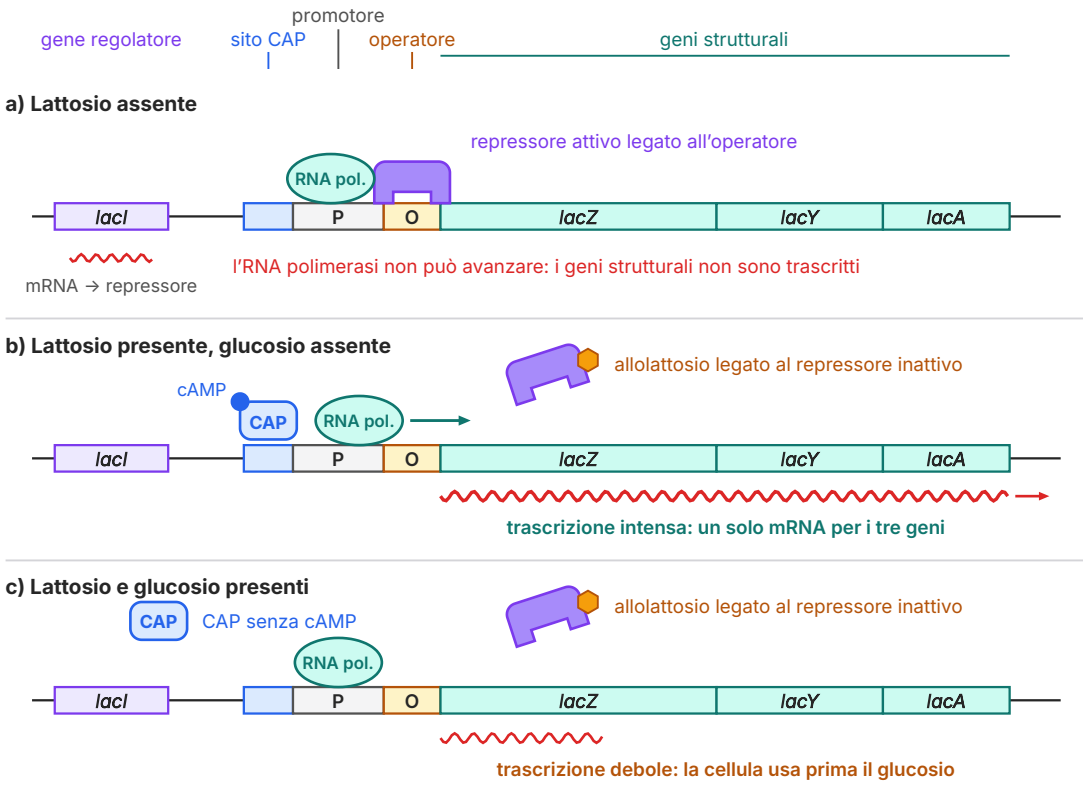


Figura 13.2 L'operone *lac* di *Escherichia coli* (schema non in scala). a) Senza lattosio il repressore, prodotto dal gene *lacI*, è legato all'operatore (O) e blocca l'RNA polimerasi. b) Con il lattosio e senza glucosio l'allolattosio inattiva il repressore e il complesso CAP–cAMP aiuta l'RNA polimerasi a legarsi al promotore (P): i geni *lacZ*, *lacY* e *lacA* sono trascritti in un unico mRNA. c) Con il lattosio e il glucosio il repressore è inattivo, ma il cAMP è scarso e CAP non si lega al DNA: la trascrizione è debole.

ERRORE FREQUENTE

«Il lattosio si lega al repressore». Si legge spesso, ma non è esatto: l'induttore naturale è un derivato del lattosio, l'**allolattosio**, che si forma nella cellula per azione della β-galattosidasi. Attenzione anche a un secondo errore: il repressore non si lega al promotore, ma all'operatore. Il promotore è il sito dell'RNA polimerasi; l'operatore è l'interruttore che il repressore chiude.

13.2.3 Il glucosio prima di tutto: il controllo positivo

Se nel terreno ci sono glucosio e lattosio, *Escherichia coli* usa prima il glucosio e solo dopo passa al lattosio. Il repressore non basta a spiegarlo, perché con il lattosio è comunque inattivo. Il fatto è che il promotore dell'operone *lac* è «debole»: la trascrizione diventa intensa solo se ac-

canto al promotore si lega un'altra proteina, la **CAP** (proteina attivatrice del catabolismo), che si lega al DNA solo insieme a una piccola molecola, l'**AMP ciclico** (cAMP). Il cAMP è abbondante quando il glucosio scarseggia e scarso quando il glucosio abbonda. Il repressore è dunque un controllo negativo, che risponde al lattosio; CAP–cAMP un **controllo positivo**, che risponde al glucosio: l'operone è trascritto al massimo solo se il lattosio c'è e il glucosio manca. (Il glucosio frena l'uso del lattosio anche in altri modi, per esempio ostacolandone l'ingresso.)

13.2.4 L'operone trp, un sistema reprimibile

Escherichia coli sintetizza il triptofano con una serie di enzimi, codificati dai cinque geni *trpE*, *trpD*, *trpC*, *trpB* e *trpA* dell'operone *trp* (Figura 13.3). La logica è opposta a quella di *lac*. Il repressore, prodotto dal gene regolatore *trpR*, lontano sul cromosoma, è sintetizzato in forma **inattiva**: da solo non si lega all'operatore, e l'operone è normalmente acceso. Quando il triptofano abbonda, si lega al repressore e lo attiva: il complesso si lega all'operatore e blocca la trascrizione. Una molecola che attiva un repressore è un **corepressore**, e l'operone *trp* è un **operone reprimibile**: acceso di norma, viene spento dal prodotto finale della via metabolica. (Un secondo meccanismo, l'attenuazione, non lo studiamo.)

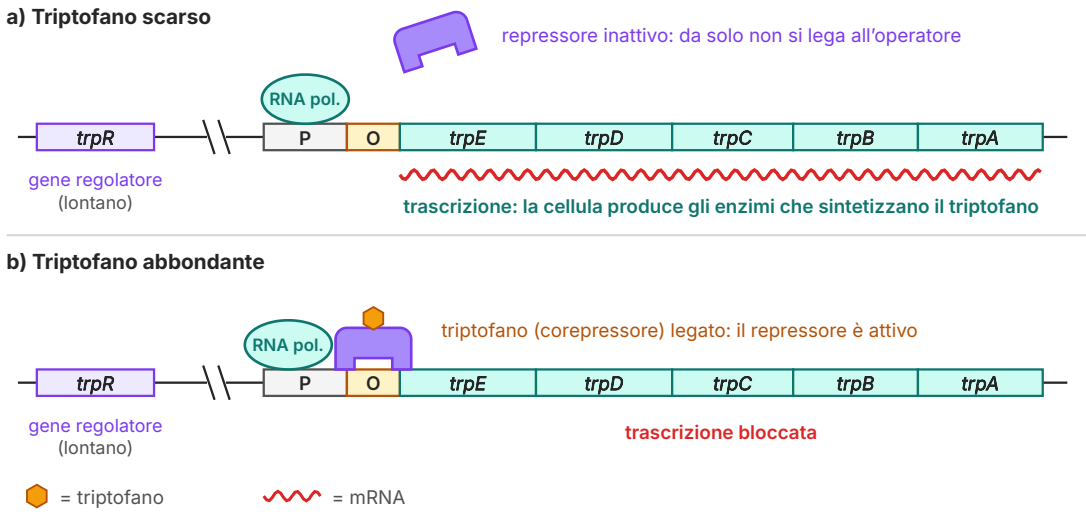


Figura 13.3 L'operone *trp* di *Escherichia coli* (schema non in scala; il gene regolatore *trpR* si trova in un'altra regione del cromosoma). a) Con poco triptofano il repressore è inattivo: i cinque geni strutturali sono trascritti. b) Quando il triptofano abbonda, si lega al repressore come corepressore: il repressore attivo si lega all'operatore (O) e la trascrizione si ferma.

IN SINTESI

Operone inducibile (*lac*): repressore attivo da solo → operone spento; l'induttore (allolattosio) inattiva il repressore → operone acceso. Regola le vie che **demoliscono** un substrato: gli enzimi servono solo quando il substrato c'è.

Operone reprimibile (*trp*): repressore inattivo da solo → operone acceso; il corepressore (triptofano) attiva il repressore → operone spento. Regola le vie che **sintetizzano** un prodotto: gli enzimi non servono quando il prodotto abbonda.

Controllo positivo (CAP–cAMP): con poco glucosio il cAMP sale, CAP si lega accanto al promotore e la trascrizione di *lac* aumenta.

ESEMPIO SVOLTO

Prevedere il comportamento di un operone mutante

Problema. In un terreno senza glucosio, che cosa succede all'operone *lac*, in presenza e in assenza di lattosio, in questi ceppi mutanti di *Escherichia coli*? a) Un ceppo con l'operatore modificato, al quale il repressore non riesce più a legarsi (O^c). b) Un ceppo il cui repressore non riesce più a legare l'allolattosio, ma si lega ancora all'operatore (*lacI*^{s}). c) Un ceppo con una mutazione che rende inattiva la β-galattosidasi.

Soluzione. Chiediti: il repressore è legato all'operatore? a) Il repressore non trova il suo sito: l'RNA polimerasi trascrive sempre, e l'operone è **costitutivo**. b) L'induttore non stacca il repressore: l'operone resta spento anche con il lattosio. c) La regolazione è normale, ma senza β-galattosidasi il lattosio non è demolito e non diventa allolattosio, quindi l'operone non viene nemmeno indotto.

Risultato. a) trascrizione continua, con e senza lattosio; b) operone sempre spento; c) lattosio non utilizzabile. Proprio con ceppi mutanti come questi Jacob e Monod capirono il ruolo di ogni elemento dell'operone.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Leggere i dati dell'induzione dell'operone lac

Obiettivo. Ricavare dai dati il funzionamento dell'operone *lac*: l'effetto del lattosio, quello del glucosio e quello di una mutazione del repressore. È un'esperienza «su carta»: i dati della Tabella 13.1 sono **dati di esempio**, generati con un modello qualitativo dell'operone (repressore legato: attività ridotta a un centesimo; CAP non legato: attività ridotta a un ventesimo), non misure di laboratorio.

Materiale. La tabella. Nelle misure vere si coltiva un ceppo non patogeno di *Escherichia coli* e si aggiunge una sostanza incolore che la β-galattosidasi trasforma in un prodotto giallo: l'intensità del colore indica quanto enzima c'è.

Tabella 13.1 Attività della β-galattosidasi in due ceppi di *Escherichia coli* cresciuti in terreni diversi (dati di esempio, unità arbitrarie; il valore 100 corrisponde al ceppo selvatico con lattosio e senza glucosio).

Ceppo	Lattosio	Glucosio	Attività (u.a.)
selvatico	no	no	1
selvatico	no	sì	0,05
selvatico	sì	no	100
selvatico	sì	sì	5
mutante *lacI*⁻	no	no	100
mutante *lacI*⁻	no	sì	5

Sicurezza. Se l'insegnante esegue la misura vera, usa un ceppo non patogeno, con camice, guanti e occhiali; colture e materiali vengono sterilizzati in autoclave prima dello smaltimento, e alla fine ci si lava le mani.

Risultato atteso. Nel ceppo selvatico l'attività è alta solo con il lattosio e senza glucosio; il glucosio la abbassa anche quando il lattosio c'è. Nel mutante l'attività è alta anche senza lattosio.

Domande. Quale riga fa da controllo per l'effetto del lattosio, e quale per l'effetto del glucosio? Che cosa manca al repressore del mutante *lacI*⁻? Perché nel mutante il glucosio abbassa ancora l'attività?

13.3 La regolazione negli eucarioti

Negli eucarioti la regolazione è più complessa. Il DNA è impacchettato nella cromatina (cap. 11) e deve diventare accessibile; ogni gene ha di solito un proprio promotore, senza operoni come

quelli batterici; il nucleo separa la trascrizione dalla traduzione, e fra le due ci sono la maturazione e il trasporto dell'mRNA.

13.3.1 Il livello della cromatina

Nel nucleo in interfase si distinguono zone chiare e zone scure. L'**eucromatina** è la cromatina meno condensata, dove i nucleosomi sono più distanziati: i suoi geni sono accessibili alle proteine della trascrizione e possono essere espressi. L'**eterocromatina** è molto condensata, e i suoi geni di regola sono silenziati. Una cellula sposta un tratto di cromatina da uno stato all'altro con modificazioni chimiche reversibili.

La prima è l'**acetilazione degli istoni**. Le code degli istoni contengono molte lisine, con carica positiva, che attraggono i fosfati del DNA. Aggiungendo gruppi acetile alle lisine, alcuni enzimi ne neutralizzano la carica: il DNA si allenta e la trascrizione è favorita; altri enzimi tolgono gli acetili e la cromatina si richiude. La seconda è la **metilazione del DNA**: negli animali, enzimi specifici aggiungono un gruppo metile ($-CH_3$) a molte citosine seguite da una guanina. Un promotore ricco di citosine metilate è di solito spento. Quando la cellula si divide, un enzima copia lo schema di metilazione sul nuovo filamento: così le cellule figlie ereditano anche quali geni sono silenziati.

13.3.2 Un cromosoma X spento: il corpo di Barr

Il silenziamento può riguardare un cromosoma intero. Le femmine dei mammiferi hanno due cromosomi X, i maschi uno (*Scienze naturali 2*, cap. 8). Nelle prime fasi dello sviluppo, in ogni cellula femminile uno dei due X viene inattivato, così che la dose dei geni dell'X è uguale nei due sessi. L'X inattivo si condensa in eterocromatina e appare nel nucleo in interfase come una macchia scura, il **corpo di Barr**, dal nome del medico canadese Murray Barr che la osservò nel 1949; che fosse un X inattivo lo propose nel 1961 la genetista inglese Mary Lyon. Una cellula mantiene attivo un solo X: il numero di corpi di Barr è il numero dei cromosomi X meno uno.

La scelta dell'X da spegnere avviene a caso in ogni cellula dell'embrione e passa a tutte le cellule che ne derivano: il corpo di una femmina è un mosaico di zone con attivo l'X materno o quello paterno. Nei gatti lo si vede a occhio nudo. Un gene del colore del pelo, sul cromosoma X, ha un allele per l'arancione e uno per il nero: una gatta eterozigote ha chiazze arancioni e chiazze nere (è «tartarugata»; se un altro gene aggiunge macchie bianche, il mantello a tre colori si chiama **calico**). Un maschio, con un solo X, è arancione o nero; i rari maschi calico hanno quasi sempre un X in più (XXY).

13.3.3 L'inizio della trascrizione

Negli eucarioti l'RNA polimerasi si lega al promotore solo dopo che vi si è assemblato un gruppo di proteine, i **fattori di trascrizione** generali, che da soli consentono una trascrizione debole. L'intensità dipende da fattori di trascrizione specifici, che si legano a sequenze di regolazione anche lontane migliaia di coppie di basi dal gene: le sequenze che legano attivatori e aumen-

tano la trascrizione sono gli **enhancer** («potenziatori»), quelle che legano repressori e la riducono i **silenziatori**. Il DNA, flessibile, si ripiega ad ansa e porta l'attivatore a contatto con il complesso del promotore.

Ogni gene è regolato da una **combinazione** di fattori, e lo stesso fattore partecipa alla regolazione di molti geni: è il **controllo combinatorio**. Con poche centinaia di fattori di trascrizione una cellula può così accendere insiemi di geni sempre diversi. Una cellula del fegato e una del cristallino dell'occhio hanno gli stessi geni, ma solo la prima ha la combinazione di attivatori che accende il gene dell'albumina, e solo la seconda quella che accende le proteine trasparenti del cristallino.

13.3.4 Dopo la trascrizione

Una volta prodotto il pre-mRNA, la regolazione continua. Con lo **splicing alternativo** (cap. 12) lo stesso trascritto può essere tagliato e ricucito in modi diversi, includendo o escludendo alcuni esoni, e un unico gene produce proteine diverse in tessuti diversi. Nel citoplasma, poi, alcuni mRNA durano pochi minuti, altri molte ore: più un mRNA sopravvive, più volte viene tradotto.

Nel 1998 Andrew Fire e Craig Mello dimostrarono che, nel verme *Caenorhabditis elegans*, un RNA a doppio filamento spegne i geni con la stessa sequenza: è l'**interferenza dell'RNA** (RNAi), premiata con il Nobel nel 2006. Nelle nostre cellule meccanismi simili sono svolti dai **microRNA**, piccole molecole di RNA lunghe una ventina di nucleotidi, codificate dal genoma. Un microRNA, legato a un complesso di proteine, si appaia per complementarità a una parte di un mRNA e ne blocca la traduzione o ne provoca la degradazione.

Anche l'inizio della traduzione può essere frenato da proteine che si legano all'mRNA. Infine, molte proteine devono essere attivate dopo la sintesi: l'insulina nasce come una catena più lunga che viene tagliata; molti enzimi si accendono o si spengono quando ricevono o perdono un gruppo fosfato; le proteine non più necessarie vengono demolite.

13.3.5 L'epigenetica

La metilazione del DNA e le modificazioni degli istoni passano da una cellula alle sue figlie. L'**epigenetica** studia i cambiamenti dell'espressione genica ereditati attraverso le divisioni cellulari senza modificare la sequenza del DNA, come il silenziamento dell'X o la «memoria» che fa produrre a una cellula della pelle altre cellule della pelle. Alcuni segni epigenetici risentono dell'ambiente (dieta, fumo, età); ma nell'uomo gran parte di essi viene cancellata e riscritta nella formazione dei gameti e nell'embrione, e le prove che esperienze vissute si trasmettano ai figli per questa via sono finora limitate e discusse.

ERRORE FREQUENTE

«Con l'epigenetica possiamo cambiare il nostro DNA con il pensiero», oppure «i traumi dei nonni sono scritti nei geni dei nipoti». Non sono sostenute dai dati. Le modificazioni epigenetiche non cambiano la sequenza del DNA; alcune dipendono anche dall'ambiente e dallo stile di vita, ma nella specie umana la loro trasmissione da una generazione all'altra è poco documentata ed è oggetto di ricerca. Diffida di chi promette di «riprogrammare i geni» con un prodotto o una tecnica.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Differenziamento e sviluppo

Le cellule staminali

Lo zigote e le cellule dei primissimi stadi dell'embrione sono **totipotenti**: ciascuna può dare origine a un organismo completo, compresi gli annessi embrionali come la placenta. Una **cellula staminale** è una cellula non specializzata che può dividersi a lungo, producendo sia altre cellule staminali sia cellule che si differenziano. Le cellule della massa interna della blastocisti, l'embrione di pochi giorni, sono **pluripotenti**: possono diventare qualunque cellula del corpo, ma non gli annessi. Nell'adulto restano staminali **multipotenti**, che producono solo alcuni tipi di cellule: quelle del midollo osseo rosso, per esempio, producono le cellule del sangue, e su di esse si basa il trapianto di midollo usato contro alcune leucemie.

Il differenziamento sembrava un viaggio di sola andata. Nel 1962 però l'inglese John Gurdon mostrò che il nucleo di una cellula intestinale di girino, trapiantato in una cellula uovo di rana privata del suo nucleo, può dirigere lo sviluppo di un nuovo girino. Nel 2006 il giapponese Shinya Yamanaka fece tornare pluripotenti fibroblasti di topo introducendovi solo quattro geni di fattori di trascrizione; l'anno dopo il suo gruppo ci riuscì con cellule umane. Sono le **cellule staminali pluripotenti indotte** (iPS), e Gurdon e Yamanaka hanno ricevuto il Nobel nel 2012. Il destino di una cellula dipende dunque dalla regolazione dei geni, non da cambiamenti del DNA.

I geni omeotici

Come fa un embrione a «sapere» dove formare la testa, le zampe, le ali? Una risposta venne da mutanti bizzarri del moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*: nei moscerini con la mutazione *Antennapedia*, al posto delle antenne crescono due zampe. Sono mutazioni di **geni omeotici**, che stabiliscono l'identità delle regioni del corpo lungo l'asse testa–coda e attivano in ciascuna il programma di sviluppo adatto. Codificano fattori di trascrizione che controllano centinaia di altri geni: per questo una sola mutazione può trasformare un'intera struttura in un'altra.

I geni omeotici di questo tipo, chiamati geni *Hox*, si sono conservati in modo sorprendente negli animali: il moscerino ne ha 8, la specie umana 39 (in quattro gruppi su quattro cromosomi), e geni corrispondenti svolgono compiti simili. È una delle prove molecolari più forti dell'origine comune degli animali (*Scienze naturali 2*, cap. 9).

13.4 La genetica dei virus

Nel volume dello scorso anno (*Scienze naturali 2*, cap. 12) hai visto che un virus è un acido nucleico racchiuso in un capside e, spesso, in un involucro lipidico, inerte fuori da una cellula. Dentro una cellula usa i ribosomi, gli enzimi, i nucleotidi e l'ATP dell'ospite per copiare il proprio genoma e produrre le proprie proteine: è, in sostanza, un insieme di geni che si fa esprimere da una cellula altrui.

13.4.1 I batteriofagi: ciclo litico e ciclo lisogeno

I virus dei batteri, i batteriofagi o **fagi**, sono i virus meglio conosciuti (cap. 11). Un fago si fissa con le fibre della coda a recettori specifici della parete batterica e inietta il suo DNA nella cellula, mentre il capside vuoto resta all'esterno. Da qui può seguire due strade (Figura 13.4).

Nel **ciclo litico** il DNA del fago prende subito il controllo della cellula. Il genoma del fago viene copiato molte volte, i suoi geni vengono trascritti e tradotti e si formano capsidi, code e fibre. I componenti si assemblano in nuovi fagi, e un enzima prodotto dal fago, il lisozima, rompe la parete: la cellula si apre (lisi) e libera decine o centinaia di nuovi fagi, pronti a infettare altre cellule. I fagi che seguono sempre questa strada, come il fago T4 di *Escherichia coli*, si dicono virulenti.

Altri fagi, detti temperati, possono seguire anche il **ciclo lisogeno**. Il più studiato è il **fago λ** (lambda) di *Escherichia coli*, con un genoma di 48 502 coppie di basi. Il suo DNA si inserisce in un punto preciso del cromosoma batterico e diventa un **profago**, i cui geni sono quasi tutti spenti da un repressore prodotto dal fago stesso: la cellula sopravvive e a ogni divisione copia il profago con il proprio cromosoma. Se però il DNA della cellula viene danneggiato, per esempio dai raggi ultravioletti, il repressore del fago viene distrutto, il profago si stacca ed entra nel ciclo litico: è l'**induzione**. Gli studi di André Lwoff sulla lisogenia furono premiati con il Nobel del 1965.

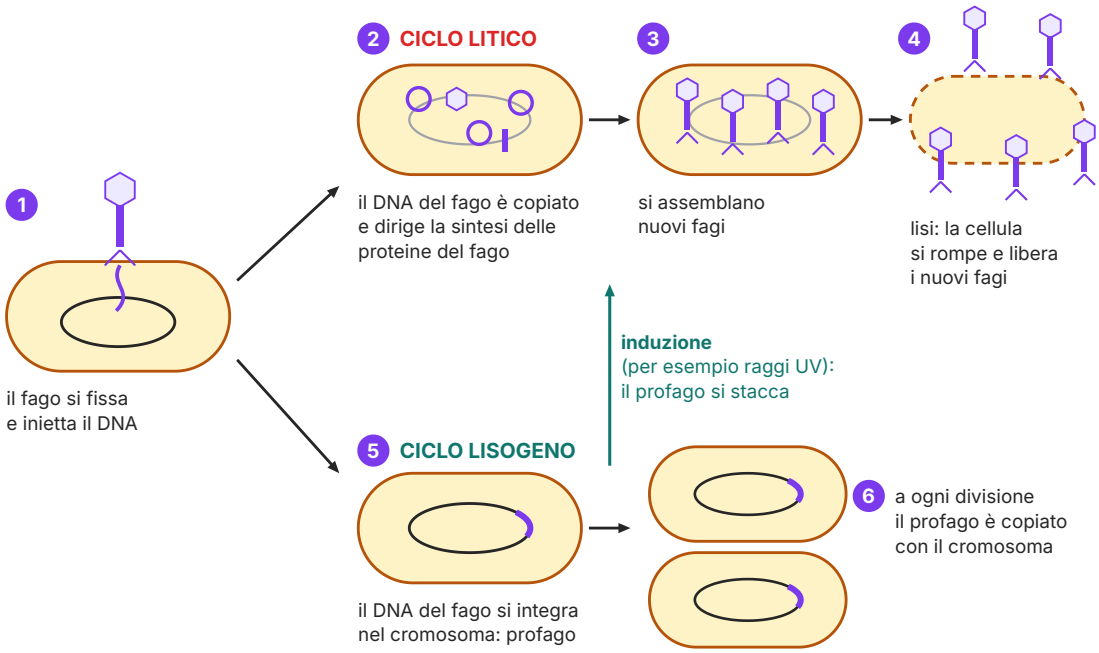


Figura 13.4 Il ciclo litico e il ciclo lisogeno di un fago temperato, come il fago λ di *Escherichia coli* (schema non in scala). Nel ciclo litico (in alto) il genoma del fago dirige la sintesi di nuovi fagi e la cellula muore per lisi. Nel ciclo lisogeno (in basso) il DNA del fago, integrato nel cromosoma come profago, viene copiato a ogni divisione; l'induzione lo fa passare al ciclo litico.

13.4.2 I virus animali

I virus animali con involucro si legano con le glicoproteine a recettori della membrana; poi l'involucro si fonde con la membrana plasmatica, oppure il virus viene inglobato per endocitosi (*Scienze naturali 2*, cap. 4), e il capside libera il genoma. I virus a DNA, come gli herpesvirus, copiano di solito il genoma nel nucleo. I virus a RNA, come quelli dell'influenza e del morbillo o il SARS-CoV-2, devono copiare RNA a partire da RNA, una reazione che le nostre cellule non sanno fare: usano una RNA polimerasi propria, che legge l'RNA come stampo.

Dopo l'assemblaggio, i virus senza involucro escono di solito rompendo la cellula; quelli con l'involucro escono per **gemmazione**: le proteine dell'involucro si inseriscono nella membrana plasmatica, il capside si avvicina dall'interno e la membrana lo avvolge e si chiude, staccando una nuova particella. L'involucro è quindi fatto di membrana della cellula infettata. Alcuni virus animali restano latenti per anni, come il profago: il virus dell'herpes labiale si nasconde nei neuroni e può riattivarsi, per esempio dopo una febbre.

13.4.3 I retrovirus e l'HIV

Alcuni virus a RNA percorrono il dogma centrale (cap. 12) al contrario. I **retrovirus** portano un enzima, la **trascrittasi inversa**, che usa il loro RNA come stampo per sintetizzare DNA. Il DNA a doppio filamento entra nel nucleo e un altro enzima virale, l'integrasi, lo inserisce in un cromosoma della cellula: è il **provirus**, che la cellula trascrive come un suo gene. Gli RNA prodotti servono sia come mRNA sia come genomi dei nuovi virus (Figura 13.5). Il retrovirus più noto è l'**HIV** (virus dell'immunodeficienza umana), che infetta soprattutto i linfociti T con il recettore CD4 e, senza terapia, li distrugge fino a causare l'AIDS. La trascrittasi inversa fu scoperta nel 1970, in modo indipendente, da Howard Temin e David Baltimore.

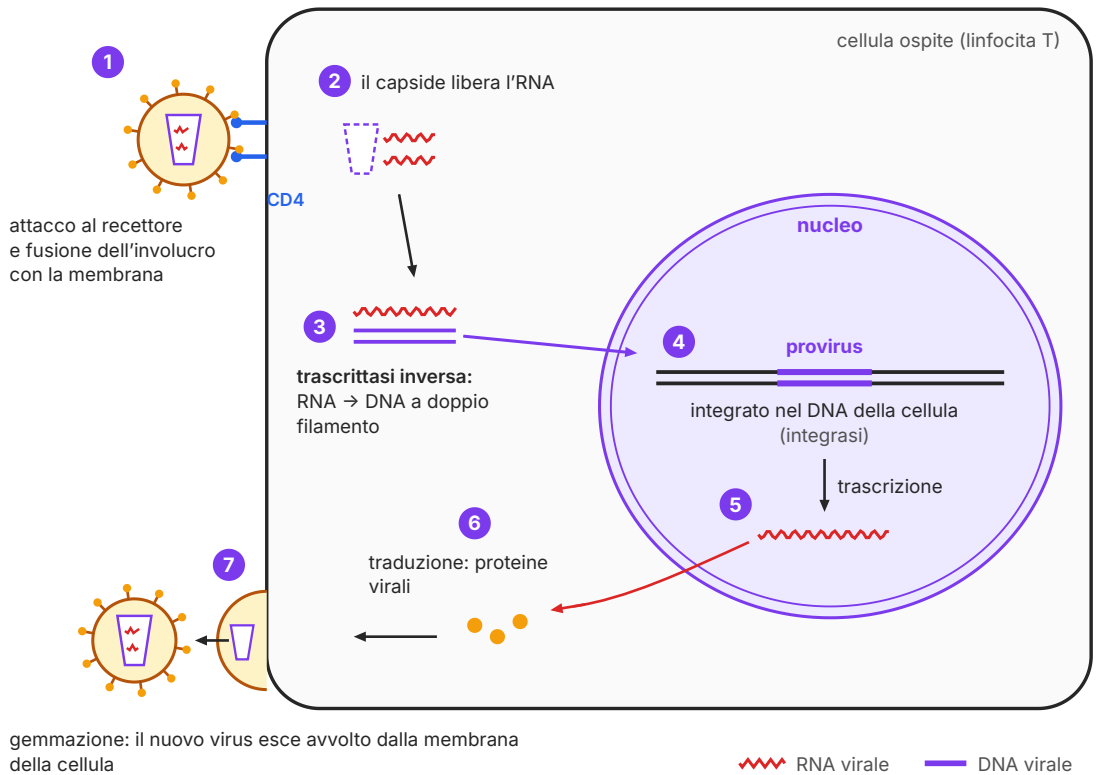


Figura 13.5 Il ciclo di un retrovirus, l'HIV (schema non in scala). 1) Il virus si lega al recettore CD4 e l'involucro si fonde con la membrana; 2) il capside libera due copie del genoma a RNA; 3) la trascrittasi inversa sintetizza un DNA a doppio filamento; 4) il DNA entra nel nucleo e l'integrasi lo inserisce nel DNA della cellula (provirus); 5) la cellula trascrive il provirus; 6) gli RNA virali sono tradotti in proteine virali; 7) i nuovi virus si assemblano ed escono per gemmazione.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · HIV. L'HIV si trasmette con i rapporti sessuali non protetti, con il sangue (per esempio scambiando siringhe) e dalla madre al figlio; non con una stretta di mano, un abbraccio, le stoviglie o le zanzare. Il preservativo protegge dalla trasmissione sessuale. Non esiste un vaccino, ma la terapia antiretrovirale, con farmaci contro gli enzimi del virus, ne blocca la moltiplicazione: non elimina il provirus e va seguita per tutta la vita, ma permette una vita lunga e, secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, chi è in terapia efficace, con il virus non rilevabile nel sangue, non trasmette l'HIV per via sessuale. Per ogni dubbio: un test e il parere del medico.

13.4.4 Virus che cambiano in fretta, viroidi e prioni

Le RNA polimerasi dei virus a RNA di regola non correggono gli errori, come fanno invece le DNA polimerasi (cap. 11), e neppure la trascrittasi inversa: per questo molti virus a RNA mutano molto più in fretta degli organismi a DNA. Le glicoproteine di superficie del virus dell'influenza cambiano un po' ogni anno, e gli anticorpi prodotti contro i ceppi passati le riconoscono sempre meno: per questo il vaccino antinfluenzale viene aggiornato ogni anno, sulle raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità. Inoltre il genoma influenzale è diviso in otto segmenti di RNA, che due virus diversi nella stessa cellula possono rimescolare, producendo a volte un virus nuovo capace di causare una pandemia.

Contro i virus non servono gli antibiotici, che colpiscono strutture dei batteri (*Scienze naturali 2*, cap. 12). Si usano i vaccini, che preparano il sistema immunitario a riconoscere il virus (l'immunità è un tema del prossimo anno), e, per alcuni virus, farmaci antivirali, che bloccano enzimi propri del virus.

Ai confini del mondo dei virus ci sono due agenti infettivi ancora più semplici. I **viroidi** sono piccole molecole circolari di RNA, di poche centinaia di nucleotidi, senza capside e senza geni per proteine, che infettano le piante. I **prioni** non contengono acido nucleico: sono proteine ripiegate in modo anomalo, che inducono lo stesso ripiegamento nelle proteine normali; si accumulano nel tessuto nervoso e lo danneggiano, come nell'encefalopatia spongiforme bovina («mucca pazza») e nella malattia di Creutzfeldt-Jakob dell'uomo. Stanley Prusiner, che li aveva studiati e battezzati, ricevette il Nobel nel 1997.

ERRORE FREQUENTE

«I virus mutano per sfuggire ai vaccini». Un virus non muta perché gli serve: le mutazioni sono errori di copiatura casuali, frequenti perché molte polimerasi virali non li correggono. In una popolazione in parte immune, però, i mutanti che sfuggono agli anticorpi si moltiplicano di più: è la selezione naturale (*Scienze naturali 2*, cap. 9) a far diffondere le varianti, non un bisogno del virus.

13.5 La genetica dei batteri

13.5.1 Il genoma batterico e il trasferimento genico orizzontale

Il genoma di un batterio è formato di solito da un unico cromosoma circolare, che in *Escherichia coli* ha circa 4,6 milioni di coppie di basi e circa 4300 geni per proteine (cap. 11), e spesso da uno o più plasmidi (*Scienze naturali 2*, cap. 3), piccole molecole circolari di DNA che si replicano in modo indipendente dal cromosoma. I plasmidi portano geni non indispensabili, ma utili in certe condizioni, come quelli per la resistenza agli antibiotici.

La scissione binaria dà cellule identiche; ma, oltre che con le mutazioni, la variabilità dei batteri cresce con il **trasferimento genico orizzontale**: il passaggio di geni a una cellula che non è una figlia, anche di specie diversa. Avviene in tre modi (Figura 13.6).

Nella **trasformazione** un batterio assorbe dall'ambiente frammenti di DNA liberi, rilasciati da cellule morte, e li inserisce nel proprio cromosoma per ricombinazione. È il fenomeno osservato da Griffith nel 1928 con i pneumococchi (cap. 11).

Nella **coniugazione**, incontrata lo scorso anno, il DNA passa da una cellula all'altra attraverso un pilo. In *Escherichia coli* la capacità di coniugare dipende da un plasmide di circa 100 000 coppie di basi, il **fattore F** (di fertilità), che porta i geni per il **pilo sessuale**. Una cellula F^+, con il plasmide, si attacca a una cellula F^-; un filamento del plasmide passa nella ricevente ed entrambe sintetizzano il filamento complementare: alla fine sono tutte e due F^+. Se il fattore F è integrato nel cromosoma, la cellula trasferisce anche geni cromosomici. La coniugazione fu scoperta nel 1946 da Joshua Lederberg ed Edward Tatum.

Nella **trasduzione** il trasporto è affidato a un fago. Quando un fago si moltiplica in una cellula, a volte impacchetta per errore nel capside un frammento del cromosoma batterico, invece del proprio DNA. Questo fago «difettoso» inietta il frammento in un'altra cellula, dove può ricombinarsi con il cromosoma.

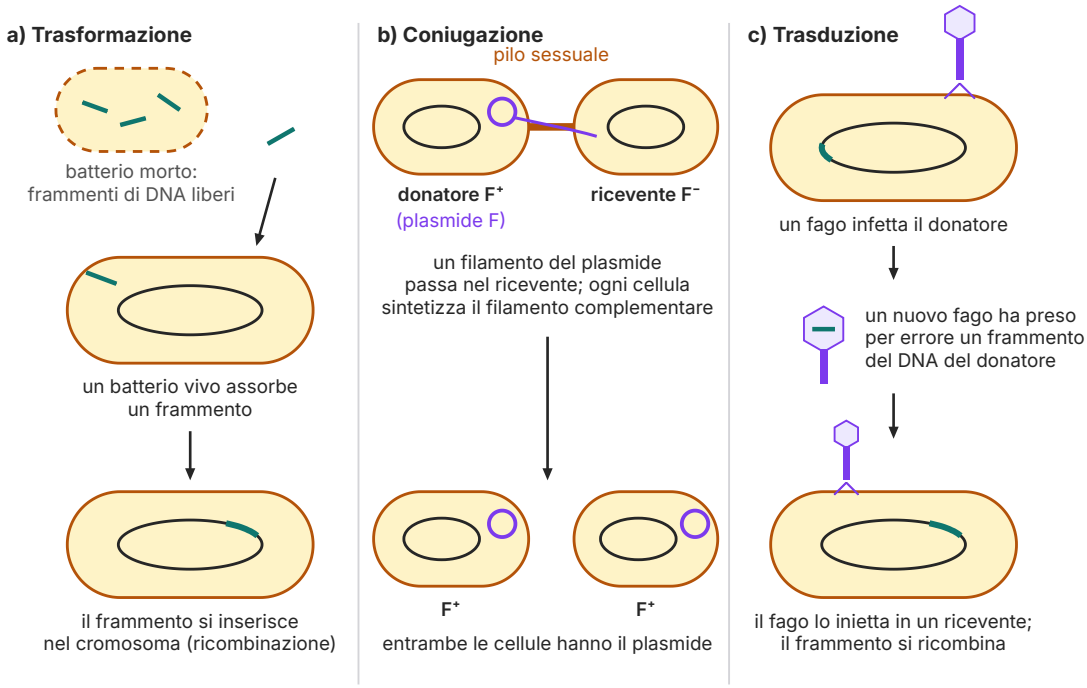


Figura 13.6 Le tre vie del trasferimento genico orizzontale nei batteri (schema non in scala). a) Trasformazione: un batterio assorbe un frammento di DNA rilasciato da una cellula morta. b) Coniugazione: attraverso il pilo sessuale passa una copia del plasmide F, e la cellula ricevente diventa F^+. c) Trasduzione: un fago trasporta un frammento di DNA da un batterio donatore a un batterio ricevente. In verde acqua il DNA del donatore; in viola il DNA del fago e il plasmide.

13.5.2 I geni che saltano: i trasposoni

Molti geni di resistenza si spostano anche da una molecola di DNA all'altra della stessa cellula, per esempio dal cromosoma a un plasmide, perché si trovano dentro **trasposoni**, segmenti di DNA che possono spostarsi da un punto all'altro del genoma. Un trasposone contiene il gene della trasposasi, l'enzima che lo taglia via (o ne fa una copia) e lo inserisce altrove; inserendosi in un gene, lo interrompe e causa una mutazione. Esistono in tutti i viventi: nel genoma umano quasi la metà della sequenza deriva da elementi trasponibili, per lo più inattivi (Consorzio internazionale per il sequenziamento del genoma umano, 2001).

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Barbara McClintock e il mais

Negli anni Quaranta la genetista statunitense Barbara McClintock studiava i chicchi del mais picchiettati di macchie colorate. Incrociando le piante e osservando i cromosomi, concluse che le macchie dipendevano da elementi genetici mobili: inserendosi in un gene del pigmento lo spegnevano, staccandosene in alcune cellule lo riattivavano. Presentò i risultati all'inizio degli anni Cinquanta, ma l'idea di geni «mobili» contrastava con l'immagine dei geni come perle fisse su un filo, e fu accolta con freddezza.

Il quadro cambiò quando, fra gli anni Sessanta e Settanta, elementi mobili furono trovati nei batteri e in molti altri organismi. Nel 1983, a 81 anni, McClintock ricevette da sola il premio Nobel per la fisiologia o la medicina, «per la scoperta degli elementi genetici mobili». Un risultato corretto può aver bisogno di tempo e di nuove prove per essere accettato.

13.5.3 La diffusione della resistenza agli antibiotici

L'uso degli antibiotici seleziona i batteri resistenti (*Scienze naturali 2*, cap. 9); ora puoi capire perché la resistenza si diffonde così in fretta. Molti geni di resistenza si trovano su **plasmidi R** (di resistenza), che spesso portano anche i geni per la coniugazione e passano così ad altri batteri, perfino di specie diverse. E poiché i geni di resistenza sono spesso in trasposoni, uno stesso plasmide può accumularne parecchi: una sola coniugazione trasferisce la resistenza a più antibiotici insieme, e nascono i batteri multiresistenti.

ERRORE FREQUENTE

«L'antibiotico rende resistenti i batteri», oppure «il mio corpo si abitua all'antibiotico». L'antibiotico non provoca le mutazioni e non insegna nulla ai batteri: i geni di resistenza esistono già, nati da mutazioni casuali o arrivati per trasferimento orizzontale. L'antibiotico elimina i batteri sensibili e lascia campo libero a quelli resistenti, che si moltiplicano e possono passare i loro plasmidi ad altri. E non è la persona a diventare resistente, ma i batteri.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute ed Educazione civica · Gli antibiotici sono un bene comune. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (scheda sulla resistenza antimicrobica, 2026), nel 2023 circa un'infezione batterica su sei confermata in laboratorio, nel mondo, era resistente agli antibiotici, e nel 2021 la resistenza batterica è stata associata a più di 4,7 milioni di morti. Ridurla fa parte dell'obiettivo 3 dell'Agenda 2030 (salute e benessere). Le regole per ciascuno: antibiotici solo su prescrizione del medico; terapia seguita come indicato, per dosi e durata; mai contro raffreddore, influenza o altre infezioni virali; niente avanzi conservati «per la prossima volta» o dati ad altri. Contano anche le scelte collettive: meno antibiotici negli allevamenti, prevenzione delle infezioni negli ospedali, igiene delle mani, vaccini.

SINTESI

- Con poche eccezioni tutte le cellule somatiche di un organismo hanno lo stesso genoma; si differenziano perché esprimono geni diversi. I geni costitutivi sono sempre espressi, quelli regolati vengono accesi e spenti.
- L'espressione di un gene si può regolare a molti livelli, dalla cromatina alla proteina; il controllo più importante è l'inizio della trascrizione.
- Nei procarioti i geni di una stessa via sono spesso riuniti in operoni: geni strutturali trascritti insieme, controllati da un promotore e da un operatore a cui si lega un repressore, codificato da un gene regolatore.
- L'operone *lac* è inducibile: l'allolattosio inattiva il repressore. È trascritto al massimo solo con lattosio e senza glucosio, perché serve anche l'attivatore CAP–cAMP.
- L'operone *trp* è reprimibile: il triptofano, come corepressore, attiva il repressore e spegne la sintesi dei propri enzimi.
- Negli eucarioti l'accessibilità della cromatina dipende dall'acetilazione degli istoni e dalla metilazione del DNA; nelle femmine dei mammiferi un cromosoma X è inattivato a caso in ogni cellula (corpo di Barr).
- La trascrizione eucariotica è regolata da fattori di trascrizione legati al promotore, a enhancer e a silenziatori, combinati in modi diversi in ogni tipo di cellula; dopo la trascrizione agiscono lo splicing alternativo, la stabilità dell'mRNA e i microRNA.
- L'epigenetica studia i cambiamenti dell'espressione genica trasmessi alle cellule figlie senza cambiare la sequenza del DNA; la loro trasmissione fra generazioni, nell'uomo, è poco documentata.
- I fagi possono seguire il ciclo litico, che uccide la cellula, o il ciclo lisogeno, in cui il genoma del fago resta integrato come profago. I virus animali con involucro escono per gemmazione.
- I retrovirus, come l'HIV, copiano il loro RNA in DNA con la trascrittasi inversa e lo integrano nel genoma della cellula. Molti virus a RNA mutano rapidamente; viroidi e prioni sono agenti infettivi non virali.
- I batteri si scambiano geni per trasformazione, coniugazione (fattore F) e trasduzione; i trasposoni spostano geni nel genoma. I plasmidi R diffondono la resistenza agli antibiotici, selezionata dal loro uso scorretto.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● In un operone batterico, il repressore si lega:
   - **A.** al promotore
   - **B.** all'operatore
   - **C.** al primo gene strutturale
   - **D.** all'mRNA dei geni strutturali

2. ● Nell'operone *lac*, la molecola che si lega al repressore e lo inattiva è:
   - **A.** il lattosio
   - **B.** il glucosio
   - **C.** l'AMP ciclico
   - **D.** l'allolattosio

3. ● L'operone *trp* si dice reprimibile perché:
   - **A.** è normalmente acceso e viene spento quando il triptofano abbonda
   - **B.** è normalmente spento e viene acceso dal triptofano
   - **C.** non ha un operatore
   - **D.** il suo repressore è sempre attivo

4. ●● In quale situazione i geni di un tratto di cromatina sono più facilmente trascritti?
   - **A.** Quando il DNA del promotore è molto metilato
   - **B.** Quando la cromatina è condensata in eterocromatina
   - **C.** Quando gli istoni sono acetilati e la cromatina è meno condensata
   - **D.** Quando il tratto fa parte di un corpo di Barr

5. ● Nel ciclo lisogeno, il DNA del fago:
   - **A.** si integra nel cromosoma batterico e viene copiato a ogni divisione della cellula
   - **B.** distrugge subito il cromosoma batterico
   - **C.** viene tradotto immediatamente in proteine del capside
   - **D.** resta all'esterno della cellula insieme al capside

6. ●● La trascrittasi inversa dei retrovirus sintetizza:
   - **A.** RNA usando come stampo il DNA
   - **B.** proteine usando come stampo l'RNA
   - **C.** DNA usando come stampo il DNA
   - **D.** DNA usando come stampo l'RNA

7. ● Il trasferimento di geni da un batterio a un altro per mezzo di un fago si chiama:
   A. trasformazione
   B. coniugazione
   C. trasduzione
   D. scissione binaria

8. ●● I prioni sono:
   A. virus molto piccoli privi di capside
   B. proteine con un ripiegamento anomalo che inducono lo stesso ripiegamento nelle proteine normali
   C. piccole molecole circolari di RNA che infettano le piante
   D. batteri privi di parete cellulare

Vero o falso

9. ● Tutte le cellule somatiche di una persona esprimono gli stessi geni.

10. ● Nell'operone *lac*, in assenza di lattosio, il repressore è legato all'operatore.

11. ●● Se nel terreno ci sono sia glucosio sia lattosio, l'operone *lac* è trascritto al massimo.

12. ●● I rari gatti maschi con il mantello calico hanno di solito un cromosoma X in più (XXY).

13. ● I prioni sono virus a RNA molto piccoli.

14. ●● Un antibiotico provoca nei batteri le mutazioni che li rendono resistenti.

Applicare

15. ● Per ogni condizione indica se l'operone *lac* di un ceppo selvatico di *Escherichia coli* è trascritto molto, poco o quasi per niente, e spiega perché: a) lattosio assente, glucosio presente; b) lattosio presente, glucosio assente; c) lattosio e glucosio presenti; d) né lattosio né glucosio.

16. ●●● In un terreno senza glucosio, prevedi se l'operone *lac* è trascritto in presenza e in assenza di lattosio in questi mutanti: a) il repressore non riesce più a legarsi al DNA (*lacI*$^-$); b) il promotore è mutato e l'RNA polimerasi non vi si lega; c) la permeasi è inattiva (*lacY*$^-$), mentre il resto dell'operone è normale; d) la proteina CAP non riesce più a legare il cAMP.

17. ●● Indica se l'operone *trp* è trascritto nelle situazioni seguenti: a) ceppo selvatico, triptofano abbondante; b) ceppo selvatico, triptofano scarso; c) triptofano abbondante, ma il gene *trpR* produce un repressore che non lega il triptofano; d) triptofano abbondante, operatore mutato che non lega il repressore.

18. ● Quanti corpi di Barr si osservano nelle cellule in interfase di una persona con cariotipo: a) 46,XX; b) 46,XY; c) 47,XXY; d) 45,X; e) 47,XXX?

19. ●●● Nel gatto il gene per il colore arancione del pelo è sul cromosoma X: X^O dà pelo arancione, X^o pelo nero. Una gatta arancione (X^OX^O) si accoppia con un gatto nero (X^oY). Scrivi i genotipi dei figli e indica i loro fenotipi e le proporzioni attese. Perché le figlie hanno un mantello a chiazze?

20. ●● Il genoma del fago λ ha 48 502 coppie di basi, il cromosoma di *Escherichia coli* K-12 4 639 221 (cap. 11). a) Quante volte è più lungo il cromosoma batterico del genoma del fago? b) In un batterio lisogeno con un profago, che percentuale del DNA cromosomico totale è DNA del fago?

21. ●●● Una cellula dispone di 5 fattori di trascrizione attivatori diversi (A, B, C, D, E). a) Se ogni gene è acceso da una combinazione di esattamente 3 fattori, quante combinazioni diverse sono possibili (l'ordine non conta)? b) E se un gene può essere acceso da una qualunque combinazione di almeno un fattore? Che cosa ti suggerisce il risultato sul controllo combinatorio?

22. ●●● In una coltura di 10^6 batteri, 50 cellule hanno un plasmide R che le rende resistenti a un antibiotico. Si aggiunge l'antibiotico, che uccide tutte le cellule sensibili; le resistenti si dividono ogni 30 min. a) Qual è la percentuale iniziale di cellule resistenti? b) Quante cellule resistenti ci sono dopo 4 h, se nessuna muore? c) Quale percentuale della popolazione è resistente dopo 4 h?

Leggere dati e figure

23. ●● Usa i dati della Tabella 13.1. a) Di quante volte aumenta l'attività della β-galattosidasi nel ceppo selvatico quando si aggiunge lattosio a un terreno senza glucosio? b) Di quante volte la riduce il glucosio quando il lattosio è presente? c) Spiega perché nel mutante *lacI⁻* l'attività è alta anche senza lattosio, e perché il glucosio la riduce ancora.

24. ●● Osserva la Figura 13.4. a) In quale tappa la cellula batterica muore? b) Nel ciclo lisogeno, perché tutte le cellule figlie contengono il profago? c) Un batterio lisogeno esposto ai raggi ultravioletti dopo qualche ora si rompe e libera fagi: spiega che cosa è successo.

25. ●● Nella Figura 13.1 i punti di controllo sono numerati da 1 a 7. Associa a ciascun evento il numero corrispondente: a) un promotore viene metilato e il gene si spegne; b) un microRNA si appaia a un mRNA, che viene degradato; c) lo stesso pre-mRNA dà due mRNA diversi in due tessuti; d) un attivatore si lega a un enhancer; e) un enzima aggiunge un gruppo fosfato a una proteina e la attiva.

26. ●●● Monod osservò negli anni Quaranta che *Escherichia coli*, in un terreno con poco glucosio e molto lattosio, cresce in due fasi separate da una pausa. Questi sono dati di esempio della torbidità della coltura (proporzionale al numero di cellule): 0 h: 0,05; 1 h: 0,10; 2 h: 0,20; 3 h: 0,40; 4 h: 0,42; 5 h: 0,44; 6 h: 0,62; 7 h: 0,88; 8 h: 1,24. a) Ogni quanto si raddoppia la popolazione nella prima fase? b) Quando si esaurisce il glucosio? c) Che cosa succede, a livello dell'operone *lac*, durante la pausa? d) Nella seconda fase la popolazione cresce più o meno velocemente che nella prima?

Indagare e argomentare

27. ●●● Un batterio non patogeno A è resistente all'ampicillina; un batterio B della stessa specie è sensibile all'ampicillina ma resistente a un secondo antibiotico, la streptomicina. Progetta un esperimento per stabilire se la resistenza all'ampicillina di A può passare a B per coniugazione. Indica le colture da preparare, i terreni selettivi, i controlli e le norme di sicurezza.

28. ●● Spiega perché è inutile prendere un antibiotico contro l'influenza e perché, invece, il vaccino antinfluenzale va aggiornato ogni anno.

29. ●● Racconta la scoperta dei trasposoni da parte di Barbara McClintock: che cosa osservava, che cosa ipotizzò, perché la sua ipotesi fu accolta con freddezza e che cosa la fece accettare. Spiega poi che ruolo hanno oggi i trasposoni nella diffusione della resistenza agli antibiotici.

30. ●●● Un sito pubblicizza un corso con questo slogan: «Grazie all'epigenetica puoi riscrivere il tuo DNA con il pensiero positivo, e i tuoi figli erediteranno la tua nuova energia». Valuta l'affermazione usando i concetti del capitolo: che cosa è vero, che cosa è falso, che cosa non è dimostrato?

Approfondimento

31. ● Una cellula staminale pluripotente:
    - **A.** può formare un organismo completo, compresa la placenta
    - **B.** può differenziarsi in qualunque tipo di cellula del corpo, ma non negli annessi embrionali
    - **C.** produce solo le cellule del sangue
    - **D.** non può più dividersi

PER APPROFONDIRE

- [ALB] B. Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*: i capitoli sul controllo dell'espressione genica, con la storia degli operoni e molti esempi di regolazione negli eucarioti.
- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: i capitoli sulla regolazione genica e sui virus, con schemi chiari dei cicli dei fagi e dei retrovirus.

Glossario del capitolo

Cellula staminale
Cellula non specializzata che si divide a lungo e produce sia altre cellule staminali sia cellule che si differenziano; può essere totipotente, pluripotente o multipotente.

Ciclo lisogeno
Ciclo di un fago temperato in cui il DNA del fago si integra nel cromosoma batterico come profago e viene copiato a ogni divisione.

Ciclo litico
Ciclo di un virus in cui il genoma virale dirige subito la produzione di nuovi virus, che escono uccidendo la cellula.

Corepressore
Molecola che, legandosi a un repressore inattivo, lo attiva e spegne un operone reprimibile (il triptofano per l'operone *trp*).

Corpo di Barr
Cromosoma X inattivato e condensato, visibile nel nucleo in interfase delle cellule con più di un cromosoma X.

Enhancer
Sequenza di DNA, anche lontana dal gene, che lega fattori di trascrizione attivatori e aumenta la trascrizione.

Epigenetica
Studio dei cambiamenti dell'espressione genica trasmessi alle cellule figlie senza modificare la sequenza del DNA (metilazione del DNA, modificazioni degli istoni).

Eucromatina / eterocromatina
Cromatina poco condensata, con geni accessibili e trascrivibili / cromatina molto condensata, con geni di regola silenziati.

Fattore di trascrizione
Proteina che si lega al DNA (promotore, enhancer o silenziatore) e regola l'inizio della trascrizione di un gene negli eucarioti.

Gene costitutivo
Gene espresso in modo pressoché continuo in tutte le cellule, perché codifica prodotti sempre necessari (enzimi della glicolisi, proteine dei ribosomi).

Gene omeotico
Gene che stabilisce l'identità di una regione del corpo durante lo sviluppo e codifica un fattore di trascrizione (geni *Hox*).

Induttore
Molecola che, legandosi al repressore, lo inattiva e accende un operone inducibile (l'allolattosio per l'operone *lac*).

MicroRNA
Piccola molecola di RNA, lunga una ventina di nucleotidi, che si appaia a un mRNA e ne blocca la traduzione o ne provoca la degradazione.

Operatore
Breve sequenza di DNA di un operone, vicina al promotore, a cui si lega il repressore per bloccare la trascrizione.

Operone
Nei procarioti, gruppo di geni strutturali contigui trascritti in un unico mRNA e controllati da un solo promotore e da un solo operatore.

Prione
Agente infettivo formato solo da una proteina con ripiegamento anomalo, che induce lo stesso ripiegamento nelle proteine normali.

Repressore
Proteina regolatrice che, legandosi all'operatore, impedisce all'RNA polimerasi di trascrivere i geni di un operone; è codificata da un gene regolatore.

Retrovirus
Virus a RNA che con la trascrittasi inversa copia il proprio genoma in DNA e lo integra nel DNA della cellula ospite (HIV).

Trasduzione
Trasferimento di geni da un batterio a un altro per mezzo di un fago.

Trasposone
Segmento di DNA che può spostarsi da un punto all'altro del genoma grazie a un enzima, la trasposasi.

Soluzioni

1. B. Il promotore è il sito dell'RNA polimerasi; il repressore si lega all'operatore e ne impedisce l'avanzamento.

2. D. L'induttore è l'allolattosio, un isomero del lattosio prodotto dalla β-galattosidasi; il cAMP si lega a CAP, non al repressore.

3. A. Il repressore è sintetizzato inattivo; il triptofano, come corepressore, lo attiva.

4. C. L'acetilazione neutralizza le cariche positive delle lisine degli istoni, il DNA si allenta e diventa accessibile.

5. A. Il profago è replicato insieme al cromosoma; i suoi geni sono spenti dal repressore del fago.

6. D. È la tappa «al contrario» rispetto al dogma centrale: RNA → DNA.

7. C. Nella trasduzione il fago trasporta un frammento del DNA del batterio donatore.

8. B. Non contengono acido nucleico; la risposta C descrive i viroidi.

9. F. Hanno (quasi) tutte lo stesso genoma, ma ogni tipo di cellula esprime un insieme diverso di geni: è questo che le differenzia.

10. V. Il repressore è attivo e blocca l'avanzamento dell'RNA polimerasi.

11. F. Il repressore è inattivo, ma con il glucosio il cAMP è basso e CAP non si lega: la trascrizione è debole. È massima con lattosio e senza glucosio.

12. V. Per avere chiazze arancioni e nere servono due X con alleli diversi, uno dei quali inattivato a caso; un maschio XY ha un solo X.

13. F. I prioni sono proteine con un ripiegamento anomalo e non contengono acido nucleico; i piccoli RNA infettivi senza capside sono i viroidi.

14. F. I geni di resistenza nascono da mutazioni casuali o arrivano per trasferimento orizzontale; l'antibiotico seleziona i batteri che li possiedono.

15. a) Quasi per niente: il repressore è legato all'operatore (e anche CAP non è legato). b) Molto: il repressore è inattivato dall'allolattosio e CAP–cAMP attiva il promotore. c) Poco: il repressore è inattivo, ma il cAMP è basso e CAP non si lega. d) Quasi per niente: CAP–cAMP è legato, ma il repressore attivo blocca la trascrizione.

16. a) Trascritto sempre, con e senza lattosio (costitutivo). b) Mai trascritto. c) Quasi per niente, con e senza lattosio: senza permeasi il lattosio entra a fatica nella cellula, non si forma l'allolattosio e il repressore resta sull'operatore. d) Senza lattosio quasi per niente, perché il repressore è legato all'operatore; con il lattosio poco, perché il repressore è inattivo ma manca l'attivazione da parte di CAP–cAMP, come quando c'è glucosio.

17. a) No: il triptofano attiva il repressore, che si lega all'operatore. b) Sì: il repressore è inattivo. c) Sì: senza corepressore il repressore resta inattivo, e la cellula continua a sintetizzare triptofano. d) Sì: il repressore attivo non trova il suo sito.

18. Corpi di Barr = numero di cromosomi X − 1: a) 1; b) 0; c) 1; d) 0; e) 2.

19. Gameti della madre: tutti X^O; del padre: X^o e Y in parti uguali. Figlie X^OX^o (1/2 dei figli): tartarugate, a chiazze arancioni e nere. Figli maschi X^OY (1/2): arancioni. Le figlie sono eterozigoti: in ogni gruppo di cellule è attivo a caso uno solo dei due X, quindi alcune chiazze esprimono l'allele arancione e altre quello nero.

20. a) 4 639 221 : 48 502 ≈ 95,7, cioè circa 96 volte. b) 48 502 : (4 639 221 + 48 502) × 100 ≈ 1,03 %.

21. a) $C(5, 3) = 5 \cdot 4 \cdot 3 / (3 \cdot 2 \cdot 1) = 10$. b) $2^5 - 1 = 31$. Con pochi fattori si ottengono molte combinazioni, che crescono rapidamente con il numero dei fattori: così poche centinaia di fattori bastano a regolare in modo diverso migliaia di geni.

22. a) $50 / 10^6 \times 100 = 0{,}005$ %. b) 4 h = 8 generazioni: $50 \times 2^8 = 12\,800$ cellule. c) 100 %: sono sopravvissute solo le cellule resistenti e le loro discendenti.

23. a) 100 : 1 = 100 volte. b) 100 : 5 = 20 volte. c) Il mutante non ha un repressore funzionante: l'operatore resta libero e l'operone è trascritto anche senza induttore. Il controllo positivo CAP–cAMP non dipende dal repressore: con il glucosio il cAMP è basso, CAP non si lega e la trascrizione cala.

24. a) Nella lisi, al termine del ciclo litico. b) Il profago fa parte del cromosoma, che viene copiato prima di ogni scissione binaria. c) Il danno al DNA ha provocato la distruzione del repressore del fago: il profago si è staccato dal cromosoma (induzione) ed è entrato nel ciclo litico.

25. a) 1 (cromatina); b) 5 (stabilità dell'mRNA); c) 3 (maturazione, splicing alternativo); d) 2 (inizio della trascrizione); e) 7 (modificazioni della proteina).

26. a) Ogni ora (0,05 → 0,10 → 0,20 → 0,40). b) Intorno alla terza ora, quando la crescita si ferma. c) Finito il glucosio, il cAMP sale e CAP si lega; l'allolattosio inattiva il repressore; la cellula deve trascrivere e tradurre i geni *lac* prima di poter usare il lattosio: la pausa è il tempo necessario per produrre gli enzimi. d) Più lentamente: fra 6 h e 8 h la torbidità passa da 0,62 a 1,24, cioè raddoppia in circa 2 h.

27. Traccia: mescolare le colture di A e di B e lasciarle a contatto; poi seminare su piastre con ampicillina e streptomicina insieme, dove possono crescere solo cellule di B che hanno ricevuto la resistenza all'ampicillina. Controlli: A da solo e B da solo sulle stesse piastre (non devono crescere colonie), e le due colture separate su terreno senza antibiotici (devono crescere). Per distinguere la coniugazione dalla trasformazione si può ripetere la prova separando le cellule con un filtro che lascia passare il DNA ma non le cellule, oppure aggiungendo un enzima che degrada il DNA libero. Sicurezza: ceppi non patogeni, lavoro eseguito dall'insegnante o da personale esperto, camice, guanti, occhiali, sterilizzazione in autoclave di colture e materiali prima dello smaltimento.

28. Traccia: gli antibiotici colpiscono strutture e processi delle cellule batteriche (parete, ribosomi batterici), che i virus non hanno; usarli senza necessità seleziona batteri resistenti. Il virus dell'influenza ha un genoma a RNA copiato da una polimerasi che non corregge gli errori: le sue glicoproteine di superficie cambiano di anno in anno e gli anticorpi prodotti contro i ceppi passati le riconoscono sempre meno; il vaccino viene quindi aggiornato sui ceppi in circolazione.

29. Traccia: macchie colorate nelle cariossidi del mais; elementi genetici mobili che spegnevano un gene del pigmento inserendovisi e lo riattivavano staccandosene; l'idea contrastava con quella di geni fissi sul cromosoma; elementi mobili scoperti negli anni Sessanta–Settanta nei batteri e in altri organismi; Nobel 1983. Oggi: i geni di resistenza inseriti in trasposoni passano dal cromosoma ai plasmidi R e si accumulano sullo stesso plasmide, che con la coniugazione li trasferisce insieme.

30. Traccia: vero che l'espressione genica è regolata anche da segnali epigenetici (metilazione del DNA, modificazioni degli istoni) e che alcuni dipendono da fattori ambientali come la dieta o il fumo. Falso che si «riscriva il DNA»: le modificazioni epigenetiche non cambiano la sequenza delle basi. Non dimostrato che il pensiero agisca in modo specifico sui geni e che segni epigenetici acquisiti si trasmettano ai figli nell'uomo: gran parte di essi viene cancellata nei gameti e nell'embrione. Uno slogan che promette di «riprogrammare i geni» è un segnale di scarsa affidabilità.

31. B. Totipotente è lo zigote (risposta A); le staminali del midollo (C) sono multipotenti.