ACCADEMIA DEI GEORGOFILI

GIORNATA DI STUDIO

BIOTECNOLOGIE AGRARIE DOPO MENDEL, IL GRANDE SCIENZIATO IGNORATO DAI SUOI CONTEMPORANEI

Mercoledì 13 luglio 2022

Raccolta dei Riassunti

PRESENTAZIONE

La Giornata di studio, in occasione del bicentenario della sua nascita, ha l'obiettivo di ricordare Gregor Johann Mendel, considerato il padre della genetica, nato il 20 Luglio del 1822 nell'attuale Hyncice (Repubblica Ceca), al confine tra la Moravia e la Slesia.

Poco più che ventenne entrò come novizio nel monastero agostiniano di Brno, dove i monaci, oltre a dedicarsi alla cultura religiosa, praticavano la ricerca e l'insegnamento delle discipline scientifiche. Mendel predilesse la biologia e la matematica applicate alle piante, avviando un programma di ricerche sulla ibridazione delle piante che lo condusse a definire le leggi alla base dell'ereditarietà.

I quattro relatori tratteranno argomenti strettamente scientifici e non biografici, non solo perché la storia di Mendel è ben conosciuta, ma perché solo parlando di genetica (e di quanto questa disciplina abbia influenzato la biologia, la scienza in generale e quindi il mondo tutto), si rende giustizia a quell'umile monaco agostiniano che, in una sostanziale solitudine, lasciò scritto così nel 1884, anno della sua morte: "... non ci vorrà molto che il mondo intero apprezzerà i risultati e il significato del mio lavoro".

PROGRAMMA

9.30 – Saluti di benvenuto
MASSIMO VINCENZINI, Presidente Accademia dei Georgofili

Introduce e modera:
AMEDEO ALPI, Presidente Sezione Centro Ovest Accademia dei Georgofili

Relazioni:

LUIGI CATTIVELLI, Centro di ricerca genomica e informatica CREA
L'intuizione di Mendel: tre semplici leggi per spiegare la complessità dei genomi

LUIGI FRUSCIANTE, Accademico dei Georgofili
Mendel e il miglioramento genetico delle piante agrarie

NICOLO MACCIOTTA, Accademico dei Georgofili
Da Mendel alla selezione genomica attraverso la genetica quantitativa

PAOLO AJMONE MARSAN, Accademico dei Georgofili
Mendel, genomi e nuove frontiere

13.00 – Chiusura dei Lavori

L'INTUIZIONE DI MENDEL:
TRE SEMPLICI LEGGI PER SPIEGARE LA COMPLESSITÀ DEI GENOMI

Luigi Cattivelli
Centro di ricerca genomica e informatica CREA

Le leggi di Mendel descrivono due, solo apparentemente banali, fenomeni genetici: l'ereditabilità dei caratteri e la segregazione tra caratteri. La segregazione o ricombinazione), in particolare, è la base di molte applicazioni della genetica moderna.

Mendel ha postulato la ricombinazione indipendente tra caratteri, ma da un punto di vista pratico sono le eccezioni alla terza legge di Mendel, cioè gli eventi ricombinazione non indipendente tra due loci (caratteri o marcatori molecolari) che rappresentano la premessa per la costruzione delle mappe genetiche e, conseguentemente, per tutto il lavoro di marker assisted selection che è così importante nel miglioramento genetico moderno.

La frequenza con cui avviene la ricombinazione tra due loci e utilizzata per definire la distanza genetica tra due caratteri e per misurare le distanze sulle mappe genetiche. Tuttavia, con la recente disponibilità delle sequenze di interi genomi ha reso possibile trovare la relazione tra distanza genetica e distanza fisica ossia a quante paia di basi corrisponde una determinata frequenza di ricombinazione. Il confronto tra mappe genetiche e sequenze ha messo in luce come la relazione tra distanza genetica e distanza fisica vari da specie a specie e vari all'interno di un genoma in base alla distanza dei singoli loci dal centromero.

In conclusione, possiamo quindi affermare che la forza di Mendel è stata quella di intuire con oltre un secolo di anticipo uno dei principi cardine che sono alla base della genomica degli ultimi 50 anni.

MENDEL'S INTUITION: THREE SIMPLE LAWS TO EXPLAIN THE COMPLEXITY OF GENOMES

Mendel's laws describe two, only apparently trivial, genetic phenomena: the heritability of characters and the segregation between characters. Segregation (or recombination), in particular, is the basis for many applications of modern genetics.

Mendel postulated independent recombination between characters, but from a practical point of view it is the exceptions to Mendel's third law, i.e. the non-independent recombination events between two loci (characters or molecular markers) that represent the premise for the construction of genetic maps and, consequently, for all the marker assisted selection work that is so important in modern breeding.

The frequency with which recombination occurs between two loci is used to define the genetic distance between two characters and to measure distances on genetic maps. However, with the recent availability of sequences of entire genomes, it has made it possible to find the relationship between genetic distance and physical distance, i.e. how many base pairs correspond to a given recombination frequency. The comparison between genetic maps and genome sequences has highlighted how the relationship between genetic distance and physical distance varies from species to species and varies within a genome based on the distance of the individual loci from the centromere.

In conclusion, we can therefore affirm that Mendel's strength was that of intuiting one of the cardinal principles underlying the genomics of the last 50 years more than a century in advance.

MENDEL E IL MIGLIORAMENTO GENETICO DELLE PIANTE AGRARIE

Luigi Frusciante
Accademico dei Georgofili – Università degli Studi di Napoli Federico II

Il XX secolo è stato il secolo della 'rivoluzione verde' e della lotta alla fame nel mondo; è stato, inoltre, il secolo delle scienze dure, della riscoperta delle leggi di Mendel, della scoperta della *struttura* a *doppia elica* del *DNA* e della nascita delle scienze 'omiche'.

Una seconda rivoluzione per l'agricoltura prese le mosse, agli inizi del 1900, dalla riscoperta delle leggi fondamentali che governano la trasmissione dei caratteri genetici formulate dal monaco agostiniano Gregor Mendel. Ciò si rivelò funzionale a rafforzare il processo di trasformazione dell'agricoltura già in atto: il ricorso alla concimazione chimica e alla meccanizzazione cominciò ad essere accompagnato dall'utilizzo dei nuovi principi della genetica. Il miglioramento genetico divenne sempre più 'scientifico', non più prerogativa dei soli coltivatori, ma anche dei centri di ricerca dove, attraverso un approccio sinergico, lo studio sui materiali vegetali e la sperimentazione in campo cominciarono a tradursi in innovazione.

Il miglioramento genetico delle piante d'interesse agrario, in particolare dei cereali, ha consentito a molti Paesi poveri e non autosufficienti, soprattutto dell'Asia e del Centro-Sud America, di incrementare di due/tre volte la resa per ettaro di grano, riso e mais, tanto da convertire alcuni di questi Paesi (es. Messico, Pakistan) da importatori ad esportatori in un breve intervallo di tempo. Ciò è stato possibile grazie all'introduzione di ibridi e varietà élite, caratterizzati da prestazioni agronomiche superiori ed adatti ai fattori pedoclimatici di coltivazione. Risultati sorprendenti questi, considerando che diversi studi indicavano che la produzione alimentare non sarebbe stata sufficiente per far fronte all'incremento demografico. I risultati raggiunti scongiurarono le fosche previsioni di Malthus e posero le basi per avviare programmi di miglioramento genetico sempre più innovativi, specifici, efficienti ed ambiziosi.

Il miglioramento genetico consente, oltre all'incremento delle rese, di migliorare le caratteristiche qualitative e nutrizionali delle colture. Per quanto riguarda le rese è stato stimato che per soddisfare la crescente domanda di cibo, da oggi fino al 2050, le produzioni delle principali colture cerealicole dovrebbero aumentare del 1,1-1,3% all'anno e questo deve avvenire in maniera sostenibile (i.e. *more with less*), abbattendo le emissioni di CO_2 di origine antropica, tra le principali cause del riscaldamento globale e del cambiamento climatico. Deutsch et al. (2018) hanno stimato che con le attuali varietà e l'incremento di 1°C di temperatura, le rese di mais, grano e riso dovrebbero ridursi dal 10 al 25%. Tale diminuzione è ascrivibile, principalmente, alla scarsa capacità di adattamento delle cultivar agli stress climatici e al prevedibile attacco di patogeni nuovi e riemergenti.

DA MENDEL ALLA SELEZIONE GENOMICA ATTRAVERSO LA GENETICA QUANTITATIVA

Nicolò Macciotta
Accademico dei Georgofili, Università degli Studi di Sassari

Le attuali razze delle specie di interesse zootecnico sono il frutto una complessa evoluzione alla quale hanno contribuito la domesticazione, l'adattamento alle condizioni ambientali e la selezione artificiale operata dall'uomo. La geniale scoperta dei meccanismi di trasmissione dell'informazione ereditaria attraverso quantità discrete da parte di Gregor Mendel ha fornito alla comunità scientifica la chiave di interpretazione dei misteri della struttura e del funzionamento del genoma.

La fondazione teorica del passaggio dalla selezione empirica ai programmi strutturati su base scientifica ha il suo momento fondamentale nella proposizione da parte di Ronald Fisher del modello infinitesimale per la spiegazione della variabilità dei caratteri quantitativi circa cinquant'anni dopo la formulazione delle leggi di Mendel. Da allora il miglioramento genetico animale si è caratterizzato da un forte sviluppo matematico-statistico, mirato essenzialmente alla stima del merito genetico e quasi perdendo di vista il concetto di gene. Altro passaggio fondamentale dell'animal breeding è la messa a punto dell'indice di selezione come metodo scientificamente fondato per la stima del valore genetico degli animali. L'elaborazione combinata dei fenotipi dei caratteri quantitativi e delle informazioni genealogiche consente di individuare con elevata accuratezza i migliori candidati alla selezione e ciò si traduce in un importante contributo del progresso genetico al ragguardevole innalzamento del livello produttivo delle specie di interesse zootecnico registrato nella seconda metà del XX secolo. A metà degli anni 70 la genetica quantitativa raggiunge il suo apice: Charles Anderson dalla Cornell University propone l'applicazione della metodologia Best Linear Unbiased Prediction (BLUP) per la stima dei valori genetici dei candidati alla selezione, superando i limiti teorici e tecnici dell'indice di selezione. Nel successo del BLUP e delle sue modificazioni successive ha avuto un ruolo importante la rapida evoluzione della nuova scienza dell'informatica.

Il modello genetico infinitesimale, indubbiamente di grande successo dal punto di vista dei risultati della selezione, lasciava però irrisolte delle questioni fondamentali sull'architettura genetica dei caratteri quantitativi. Già dalla metà del XX secolo vi erano evidenze che alcuni caratteri mostravano una variabilità di tipo discontinuo, che poteva essere spiegata solo con l'azione di geni con un effetto non infinitesimale (geni ad effetto maggiore). Il gene ritorna quindi ad occupare una posizione centrale nella teoria della selezione animale. La scoperta degli enzimi di restrizione e la nascita della genetica molecolare forniranno gli strumenti per leggere direttamente sul genoma le cause delle differenze tra gli individui. Importantissimi a questo scopo saranno i marcatori genetici, cioè quei geni o sequenze di DNA che nella trasmissione ereditaria fanno eccezione a quanto enunciato dalla seconda legge di Mendel. Viene introdotto anche nel settore animale il concetto di Quantitative trait Locus (QTL), cioè di gene singolo che influenza un carattere quantitativo. Siamo agli inizi degli anni '90 dello scorso secolo. Dopo un decennio di studi sulla ricerca di QTLs nelle varie popolazioni animali, irrompe la rivoluzione genomica con il mappaggio dei genomi dell'uomo e, successivamente, delle varie specie di interesse zootecnico. Nel 2001 esce sulla rivista Genetics l'articolo di Meuwissen e collaboratori che propone l'utilizzo dei marcatori SNP (Single Nucleotide Polimorphisms) per la stima del merito genetico degli animali attraverso la selezione

genomica. Questa tecnologia, che fonde in un approccio integrato le varie anime della genetica, ha profondamente influenzato la selezione di alcune specie animali, velocizzando il progresso genetico e ampliando il ventaglio dei caratteri oggetto di selezione, e sta dando dei contributi fondamentali alla conoscenza delle basi genetiche dei caratteri, degli effetti della selezione naturale artificiale sul genoma, e allo studio della biodiversità animale.

FROM MENDEL TO GENOMIC SELECTION THROUGH QUANTITATIVE GENETICS

Current breeds of livestock interest are the result of a complex evolution that has involved the processes of domestication, adaptation to environmental conditions and artificial selection. Gregor Mendel's genial discovery of the hereditary transmission mechanisms of information through discrete quantities provided the scientific community with the key for deciphering the mysteries of the structure and functioning of the genome.

The Ronald Fisher's proposition of the infinitesimal model for explaining the variability of quantitative traits some fifty years after Mendel's laws were formulated has represented a crucial point for the transition from empirical selection to scientifically based breeding programs. Since then, animal breeding has been characterised by a strong mathematical-statistical development, aimed essentially at estimating genetic merit of selection candidates, almost losing sight of the gene concept. Another fundamental step in animal breeding is the development of the selection index as a scientifically founded method for estimating the genetic value of animals. The combined processing of the phenotypes of quantitative traits and genealogical information had made it possible to identify the best candidates for selection with a high degree of accuracy, and this translates into a major contribution of genetic progress to the remarkable rise in the production level of livestock species recorded in the second half of the 20th century. In the mid-1970s, quantitative genetics reached its peak: Charles Anderson from Cornell University proposed the application of the Best Linear Unbiased Prediction (BLUP) methodology for estimating the genetic values of selection candidates, overcoming the theoretical and technical limitations of the selection index. In the success of the BLUP and its subsequent modifications, the rapid evolution of the computer science played an important role.

The infinitesimal genetic model, undoubtedly highly successful if the remarkable results of selection are considered, nevertheless left fundamental questions about the genetic architecture of quantitative traits unresolved. As early as the middle of the 20th century, there was evidence that certain traits showed discontinuous variability, which could only be explained by the action of genes with a non-infinitesimal effect (major genes). The gene thus returns to occupy a central position in the theory of animal selection. The discovery of restriction enzymes and the birth of molecular genetics will provide the tools to read directly on the genome the causes of differences between individuals. Very important for this purpose will be genetic markers, i.e. those genes or DNA sequences that in hereditary transmission make an exception to Mendel's second law. The concept of Quantitative Trait Locus (QTL), i.e. a single gene that influences a quantitative character, is also introduced in animals. This is the beginning of the 1990s. After a decade of studies on the search for QTLs in various animal populations, the genomic revolution broke out with the mapping of the genomes of humans and,

subsequently, of the various species of livestock interest. In 2001, an article by Meuwissen and co-workers was published in the journal Genetics proposing the use of SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) markers to estimate the genetic merit of animals through genomic selection. This technology, which merges the various fields of genetics in an integrated approach, has profoundly influenced the selection of certain animal species, speeding up genetic progress and broadening the range of traits subject to selection, and is making fundamental contributions to our knowledge of the genetic bases of traits, the effects of artificial and natural selection on the genome, and the study of animal biodiversity.

MENDEL, GENOMI E NUOVE FRONTIERE

Paolo Ajmone Marsan
Accademico dei Georgofili, Università Cattolica del Sacro Cuore

Gregor Johann Mendel nacque duecento anni fa, il 20 Luglio 1722 a Hynčice, allora nell'impero austro-ungarico, oggi nella Repubblica Ceca. All'età di poco più di vent'anni entra nel monastero di San Tommaso di Brno dove si laureerà in matematica e biologia. È appassionato di botanica e cura l'orto del convento. Ed è qui che, dopo anni di studi, pone le basi della genetica moderna, unendo intuizione e formazione interdisciplinare. Postula i meccanismi della trasmissione ereditaria in un'epoca in cui nulla si sapeva sui meccanismi biologici che rendono genitori e figli e fratelli più simili tra loro rispetto a individui scelti casualmente, e ancor meno su geni e DNA. Per misurare la grandezza dell'intuizione di Mendel basti pensare che la trasmissione dei geni e di tutti i caratteri controllati da un singolo gene è definita Mendeliana.

Oggi conosciamo la sequenza del DNA di centinaia di specie e grazie a "Earth Biogenome Project" presto avremo informazioni sul genoma di tutti gli eucarioti viventi sul nostro pianeta. Abbiamo imparato che i caratteri Mendeliani sono l'eccezione piuttosto che la regola e che molte caratteristiche di piante, animali e uomo sono controllate da molti geni, hanno un'ereditarietà complessa, di tipo quantitativo, e sono influenzate dalle condizioni ambientali. Per queste la predizione del fenotipo conoscendo il genotipo è ancora problematica. Solo recentemente sono stati sviluppati gli strumenti molecolari per studiare su scala genomica alcuni dei meccanismi che agiscono da mediatori tra ambiente e genoma. Questi sono chiamati epigenetici, letteralmente sopra i geni, perché regolano l'espressione dei geni senza alterare la sequenza del DNA. Si tratta degli stessi meccanismi che regolano la differenziazione e la specializzazione cellulare durante lo sviluppo embrionale, e i fenomeni di imprinting. Metilano e demetilano i promotori, le regioni del DNA che controllano l'espressione dei geni; modificano le proteine istoniche, rilassando o rafforzando il legame tra queste e il DNA; rimodellano la cromatina, impedendo o favorendo l'azione delle RNA polimerasi; controllano l'emivita degli RNA messaggeri, favorendone la degradazione quando necessario. L'epigenetica è un importante meccanismo di risposta allo stress e di adattamento fisiologico e psicologico a diverse condizioni ambientali. Studi recenti suggeriscono che una parte dei segnali epigenetici acquisiti durante l'adattamento sfuggano alla riprogrammazione che avviene durante la formazione dei gameti e lo sviluppo embrionale, e possano essere trasmessi alla progenie. Variabilità genetica ed epigenetica potrebbero quindi essere alla base della capacità di adattamento a breve e lungo termine delle specie a condizioni ambientali in continuo cambiamento. L'utilità di approfondire la conoscenza di questi meccanismi è evidente in questo periodo di rapidi cambiamenti climatici, per comprendere se sia possibile integrare la selezione genomica con informazioni epigenomiche e in questo modo prevedere con maggior accuratezza la risposta fenotipica di piante e animali ad ambienti diversi.

MENDEL, GENOMES AND NEW FRONTIERS

Gregor Johann Mendel was born two hundred years ago, on the 20th July 1722 in Hynčice, in the former Austro-Hungarian Empire, which today is the Czech Republic. At the age of twenty he entered the monastery of St. Thomas in Brno, where he graduated in mathematics and biology. He was passionate about botany and took care of the monastery's vegetable garden. Here, after years of study, he laid the foundation of modern

genetics, combining intuition and interdisciplinary training. He discovered the laws of hereditary transmission at a time when nothing was known about the biological mechanisms that make parents, progeny and siblings more similar to each other than randomly chosen individuals, and even less about genes and DNA. To measure the size of Mendel's contribution, it is enough to think that the transmission of genes and all the characters controlled by a single gene is now called Mendelian.

Today we know the DNA sequence of hundreds of species and thanks to the "Earth Biogenome Project" we will soon have information about the genome of more than a milllion living eukaryotes on our planet. We have learned that Mendelian characters are the exception rather than the rule and that many characteristics of plants, animals and humans are controlled by many genes, have complex, quantitative inheritance, and are influenced by environmental conditions. For these characteristics, the prediction of the phenotype, knowing the genotype, is still problematic. Only recently have molecular tools been developed to study, on a genomic scale, some of the mechanisms that act as mediators between the environment and the genome. These mechanisms are called epigenetics, literally above genes, because they regulate the expression of genes without altering the DNA sequence. These are the same mechanisms that regulate cell differentiation and specialization during embryonic development, and the imprinting phenomena. The mechanisms include the methylation and demethylation of promoters, the regions of DNA that control the expression of genes; the modification of histone proteins, relaxing or strengthening the binding between them and DNA; the reshaping of chromatin, preventing or permitting the action of RNA polymerases; the control of the half-life of messenger RNAs, favouring their degradation when necessary. Epigenetics is an important mechanism mediating stress responses and physiological and psychological adaptation to different environmental conditions. Recent studies suggest that some of the epigenetic signals acquired during adaptation escape the reprogramming that occurs during gamete formation and embryonic development, and may be transmitted to offspring. Genetic and epigenetic variability could therefore underlie the short- and long-term ability of species to adapt to ever-changing environmental conditions. The use of the increasing knowledge of epigenetic mechanisms is clear in this period of rapid climate change, to explore the option of integrating genomic selection with epigenomic information and so more accurately predicting the phenotypic response of plants and animals to different environments.