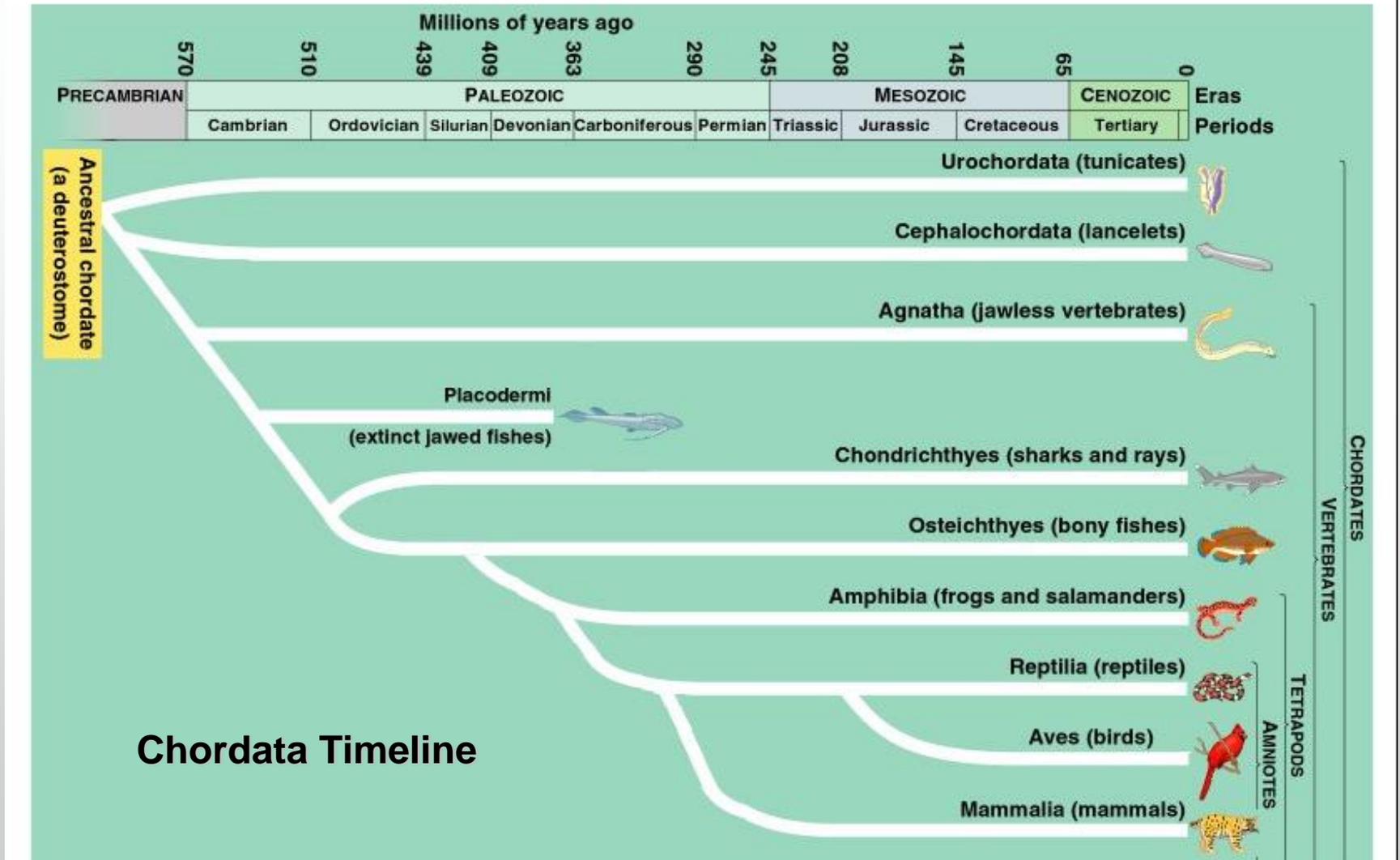
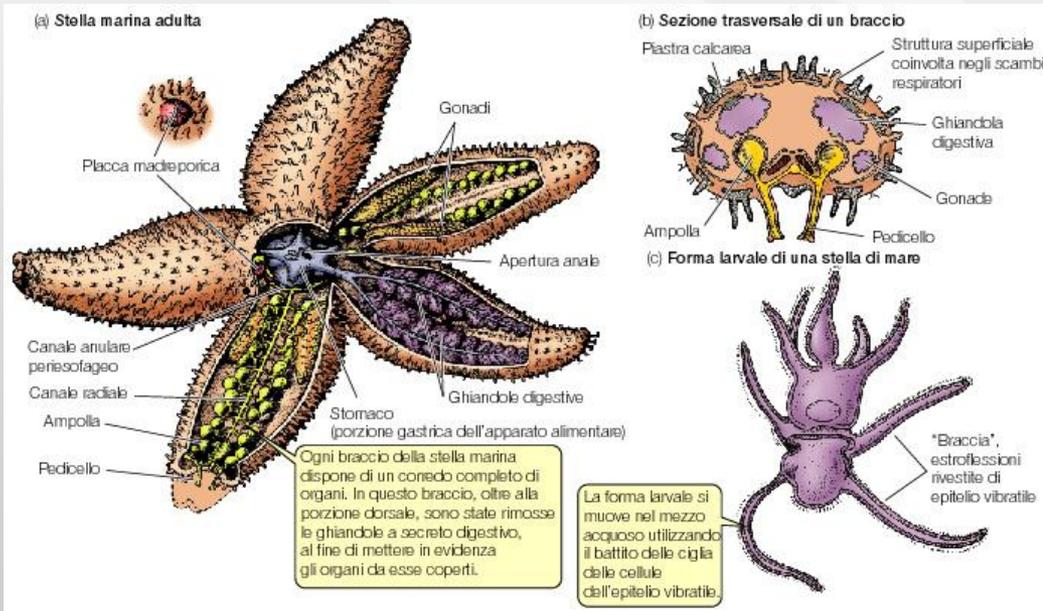


Echinodermi, Cordati e Notocordati (Vertebrati)



Phylum Echinodermata (Echinodermi): i lontani antenati dei Cordati

- Animali **esclusivamente marini**, con il corpo rivestito da un **dermascheletro con spine**
- Possiedono un **sistema acquifero unico nel regno animale**
- Privi di metameria, ma a **simmetria pentaradiale**



Strongylocentrotus purpuratus (Echinodermata Echinoidea)

- **Organismo modello classico** per studi su mitosi, fecondazione e sviluppo, ed inoltre sulle origini dei Cordati
- Sistema immunitario complesso, paragonabile a quello dei vertebrati
- Genoma a 18 cromosomi completato nel 2006 dal Sea Urchin Genome Sequencing Consortium (Sodergren et al., Science 2006)



“White paper”, proposta originale per il sequenziamento del genoma di *S. purpuratus*



Fig. 1. Purple sea urchins (*S. purpuratus*) grazing on the remains of a giant kelp hold fast after an unusually heavy recruitment in Carmel Bay, California (7). [Photo courtesy of J. M. Watanabe]

ARGUMENTS FOR SEQUENCING THE GENOME OF THE SEA URCHIN *STRONGYLOCENTROTUS PURPURATUS*

Eric H. Davidson (California Institute of Technology)
R. Andrew Cameron (California Institute of Technology)

FOR THE SEA URCHIN GENOME ADVISORY GROUP:

Robert C. Angerer (University of Rochester)
Lynne Angerer (University of Rochester)
Roy J. Britten (California Institute of Technology)
James A. Coffman (Stowers Institute for Medical Research)
William H. Klein (M.D. Anderson Cancer Center)
Donal Manahan (University of Southern California)
David R. McClay (Duke University)
Jonathan P. Rast (California Institute of Technology)
Victor D. Vacquier (Scripps Institute of Oceanography)

FOR BCM, HUMAN GENOME SEQUENCING CENTER:

Richard A. Gibbs, Director
George Weinstock, Co-Director

RATIONALE

1. Introduction

There are reasons to sequence the genomes of many different animals: every animal genome holds secrets that when unlocked will yield invaluable mechanistic information that will in some measure illuminate not only our own biology but that of the rest of the world as well. However, in the case of most possible candidate genomes, it will be impossible to cash in on the potential value of the sequence without greatly augmenting scientific efforts on the species sequenced. Experimental systems that do not now exist or only barely exist in a few labs will have to be developed; comparative explorations of interspecific differences across phylogenetic distances that are often unclear will be required; and so will accumulation of repertoires of new molecular and genomic data. In contrast, to cash in on the value of a sea urchin genome sequence will require only the availability of the sequence: it will immediately be utilized by a large assemblage of active laboratories. The wise decision made to sequence the *Drosophila* and *C. elegans* genomes was based on the intense research use of these organisms and the large store of knowledge already available. Of all remaining invertebrate genomes the same is most pointedly the case for a sea urchin genome. *Et passanti*, one might note that by comparison there is but a tiny handful of labs focusing on ascidians, although not one but two ascidian genomes are now being sequenced. The sea urchin research community is possibly 20-40 times as large as the ascidian community.

La complessa origine dei Chordata

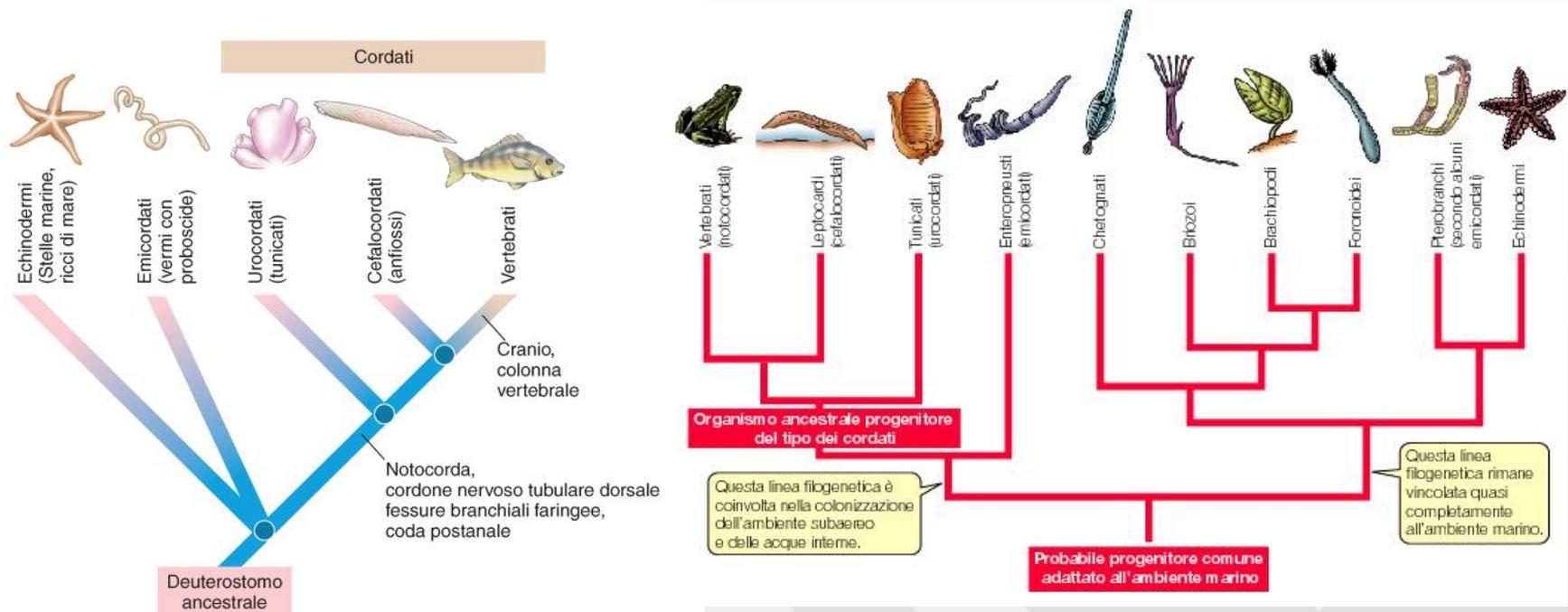


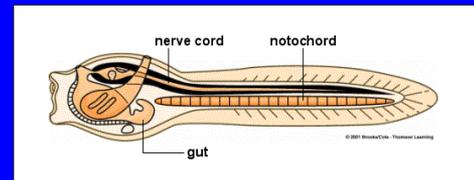
FIGURA 30-3 | L'evoluzione dei cordati.

Questo albero filogenetico mostra il possibile corso dell'evoluzione nei deuterostomi, cordati inclusi, sulla base delle conoscenze attuali morfologiche e molecolari.

L'ipotesi "tradizionale" e maggiormente accreditata sull'origine dei Cordati è che **siano derivati da forme larvali di Tunicati**

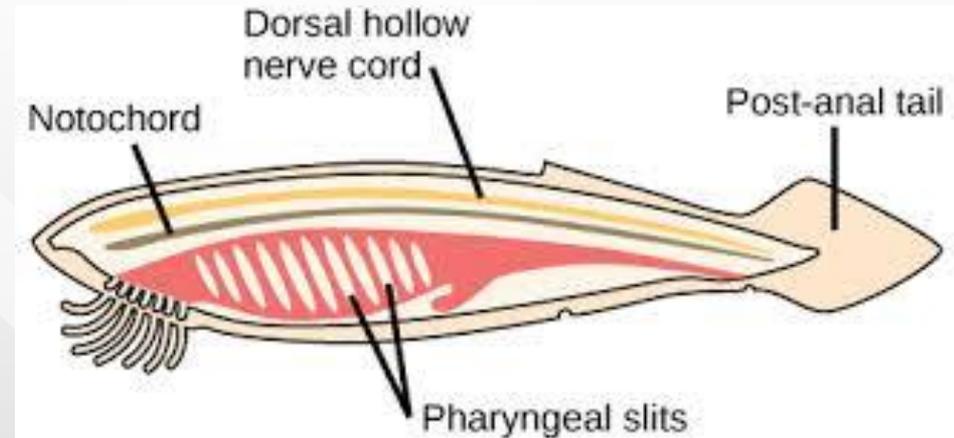
Subphylum Urochordata

- Most are "tunicates"
- Larva is free-swimming filter feeder
- Adult is sessile



Phylum Chordata (Cordati), comunemente detti Vertebrati

I Chordata, vertice evolutivo dei Deuterostomi, sono animali con una **struttura assile** (**corda dorsale**) e **scheletro interno** (cartilagineo o osseo)



Le caratteristiche fondamentali dei Chordata sono quattro:

- una struttura assile del corpo (**corda dorsale o notocorda**)
- un **sistema nervoso dorsale e cavo**
- **fessure faringee**
- una **coda**, o **prolungamento post-anale del corpo**

Le forme terrestri dei Chordata hanno **quattro arti (Tetrapoda)**

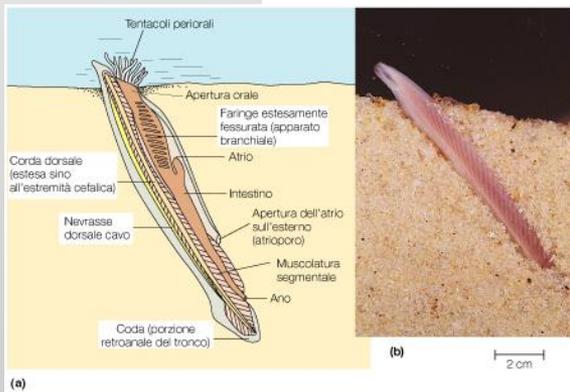
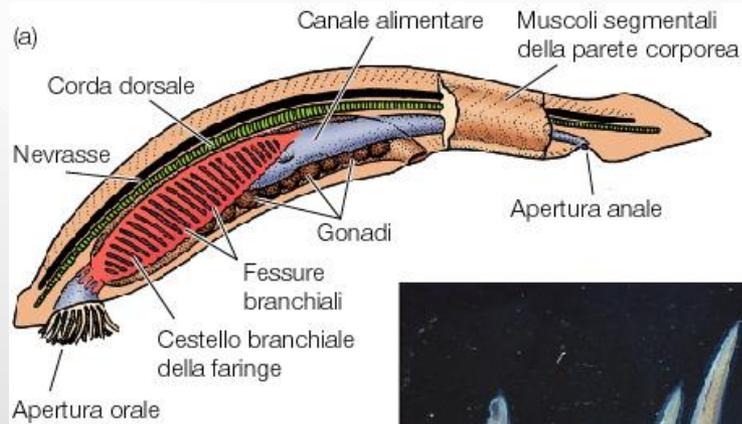
Tre subphyla principali:

Cefalocordati

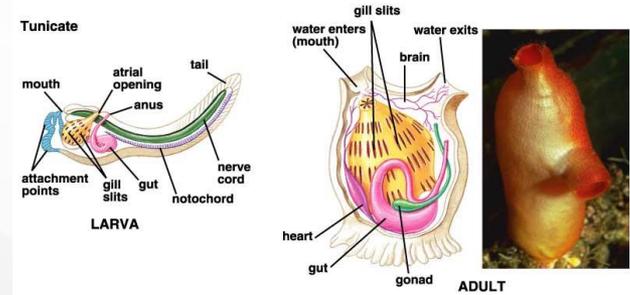
Urocordati (o Tunicati)

Notocordati (o Vertebrati)

I Cordati primitivi: Cephalocordata e Urochordata



(b) *Branchiostoma lanceolatum*



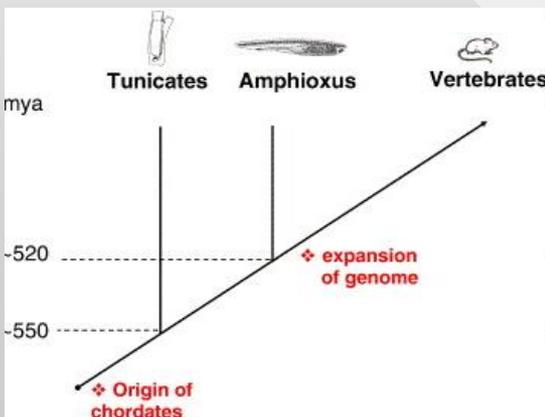
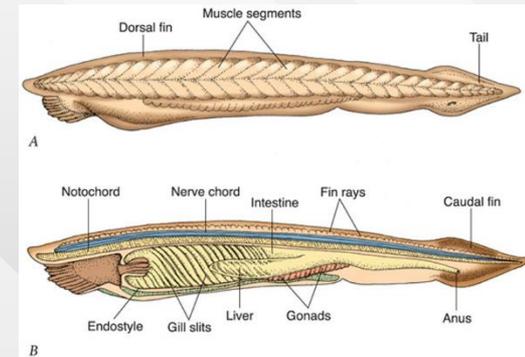
Ciona intestinalis
(Urochordata)

Branchiostoma floridae (Cephalochordata)

“anfiosso della Florida”, modello per i Cordati primitivi



- I Cephalochordata, insieme ai Tunicati (Urochordata), sono considerati alla base dell'evoluzione dei Vertebrati
- Il genoma di *B. floridae* a 19 cromosomi è stato completato nel 2008 (Putnam et al., Nature 2008)
- L'elevata variabilità di questo genoma è in accordo con la posizione intermedia dei Cephalochordata tra i Tunicati e i Notocordati (o Vertebrati)



Pikaia gracilens, fossile della Burgess Shale (Cambriano, 505 milioni di anni fa) ha un aspetto simile a *B. floridae* ed è considerato il più antico rappresentante dei Chordata

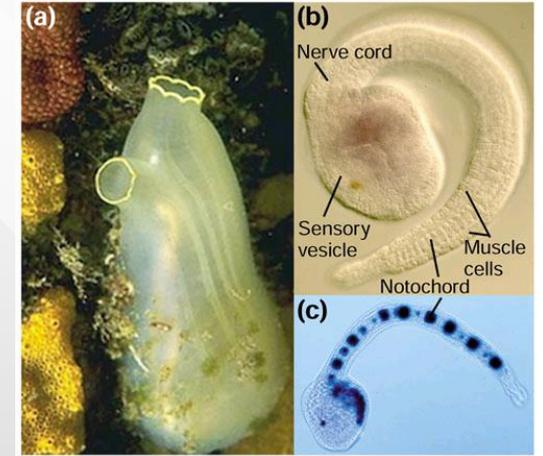
Ciona intestinalis (Tunicata) “sea squirt”



- Cordato primitivo, a ciclo vitale breve e di facile allevamento, **organismo modello per studi di evoluzione dei vertebrati e di espressione genica**
- Genoma a 14 cromosomi interamente sequenziato nel 2002 (Dehal et al., Science 2002) e comparato nel 2007 a quello di una altra specie dello stesso genere, *C. savignyi*

Il gruppo di ricerca diretto dalla Prof.ssa Elena Cattaneo ha scoperto che i genomi di *C. intestinalis* e *C. savignyi* contengono sequenze per la proteina **huntingtina**, che ha un ruolo **non chiaro ma fondamentale nel funzionamento delle cellule nervose dei Chordata** (Gissi et al., BMC Genomics 2006)

Il gene umano (sul cromosoma 4) contiene di norma da 6 a 35 residui di **glutamina**, codificati dalla **tripletta CAG**: **se il numero di CAG aumenta oltre 40** (mutazione autosomica dominante) si sviluppa la **malattia (o Còrea) di Huntington** (HD), descritta per la prima volta da George Huntington nel 1872



C. savignyi e *C. intestinalis*

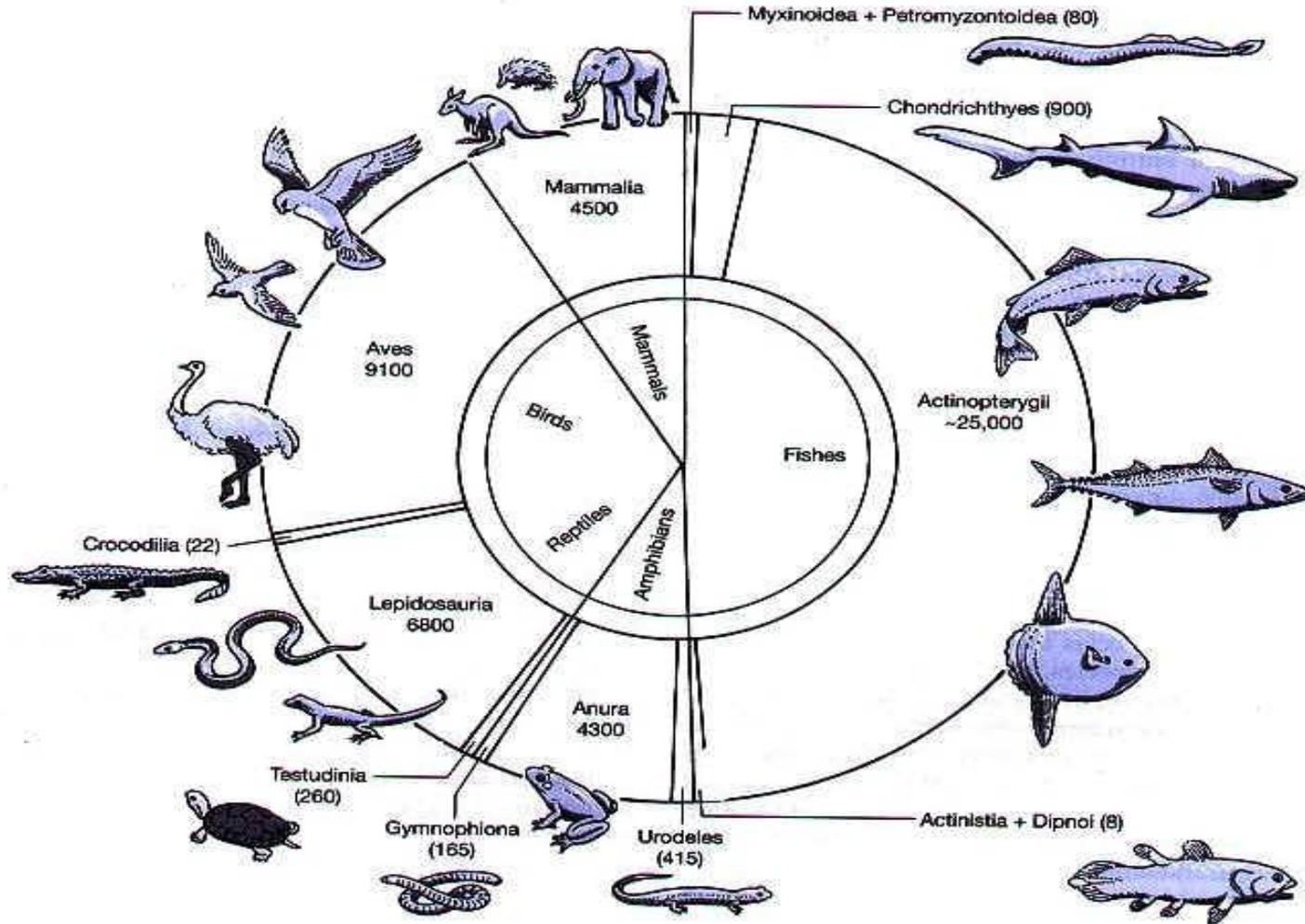
Notocordati o Vertebrati:
vertice evolutivo dei Cordati e dei Deuterostomi



Le più belle immagini del concorso “Wildlife Photographer of the Year”
Natural History Museum, Londra

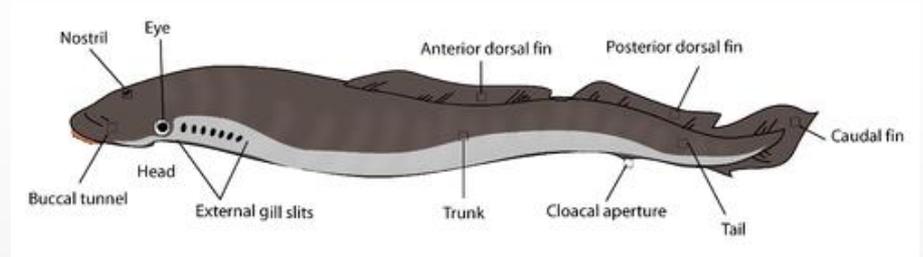
Fonte: <http://www.nhm.ac.uk/>

Suddivisione dei principali gruppi di Notocordati (Vertebrati) per numero approssimativo di specie



Superclasse Pesci (Pisces): i Notocordati acquatici

- I primi Notocordati acquatici, privi di mandibole (Agnatha), apparvero circa 500 milioni di anni fa, nell'Ordoviciano
- Gli unici Agnatha ancora viventi sono i Cyclostomes (lamprede e myxine)



Petromyzon marinus
(lampreda di mare)



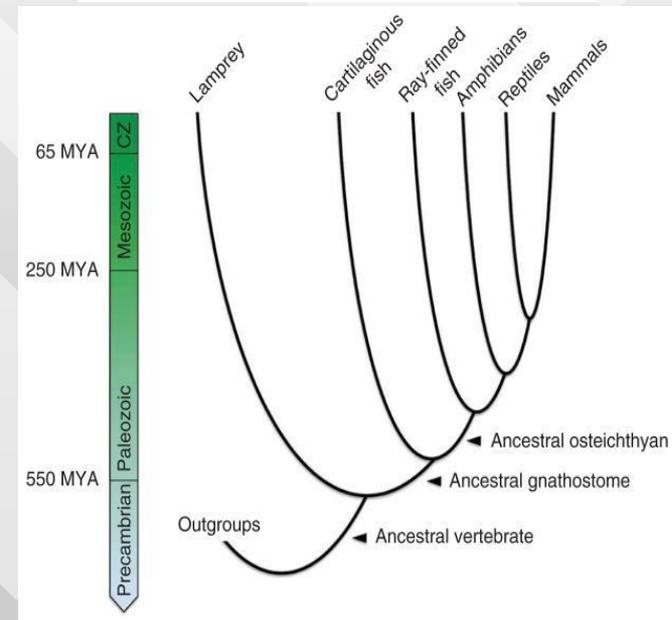
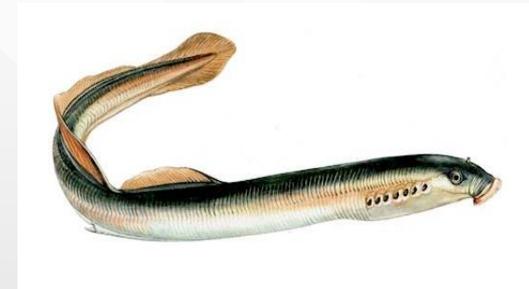
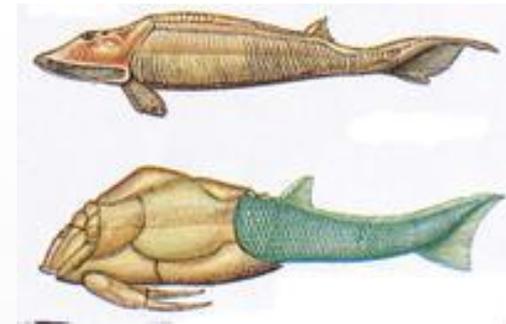
Lampetra fluviatilis
(lampreda europea d'acqua dolce)

Gli **Agnatha**, vertebrati **privi di mandibole**, si sono estinti in massa alla fine del Devoniano, alla comparsa degli **Gnathostomata**, **provvisi di mandibole**

- Il grande genoma della lampreda di mare *Petromyzon marinus* (168 cromosomi) ha un elevato contenuto in elementi ripetitivi e in G-C, associato ad un **diverso "codon usage"** (uso dei codoni) che la separa nettamente dagli altri vertebrati (Smith et al., Nature Genomics 2013)
- Si osserva inoltre un incremento dei geni delle proteine associate alla mielina e dei geni regolatori dello sviluppo delle appendici

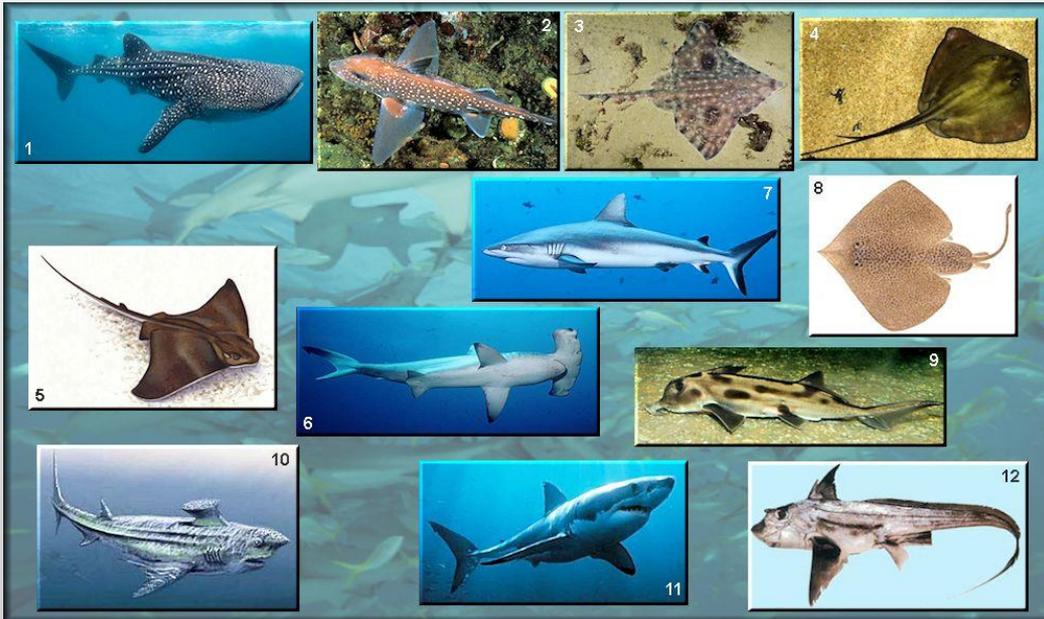


Petromyzon marinus

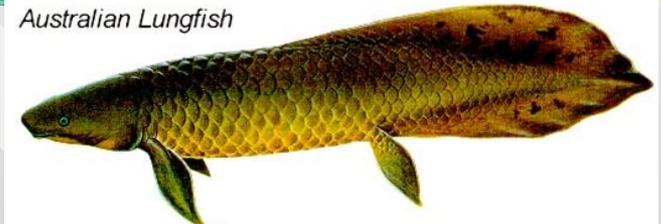


I gruppi principali di Pesci viventi sono raggruppati in tre classi principali

- **Chondrichthyes** (Pesci cartilaginei)
- **Osteichthyes** (Pesci ossei)
- **Dipnoa** (Pesci polmonati)



Australian Lungfish



South American Lungfish



African Lungfish



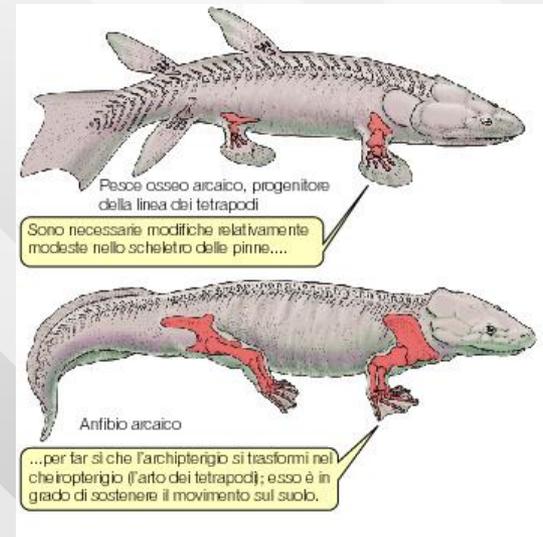
Latimeria chalumnae (celacanto)

il prezioso genoma di un “fossile vivente” antenato dei Tetrapodi

- Nel 2013 è stato completato il genoma di una straordinaria specie, il celacanto delle Indie Occidentali, *Latimeria chalumnae* Smith (Pisces Crossopterygii)

- Il genere *Latimeria*, con due specie (*L. chalumnae* e *L. menadoensis*), è l'unico rappresentante vivente dei Crossopterygii, antenati dei Tetrapodi vissuti tra 360 e 80 milioni di anni fa

- I Crossopterigi erano noti solo allo stato fossile, fino a quando nel 1939 la Dr. Marjorie Courtenay-Latimer ne scoprì in un mercato un esemplare, pescato alla foce del fiume Chalumna (Sud Africa) e pronto per essere venduto come cibo: è stata una delle scoperte biologiche più importanti del XX secolo



Nel 1998 ne fu trovato un esemplare anche nel mercato di Manado (Nord Sulawesi, Indonesia) e oggi si conoscono popolazioni delle due specie, che vivono in profondità rispettivamente al largo delle Isole Comore (Madagascar) e del Nord Sulawesi



Image: J. Hamlin



Image © M. McGrouther



Image © M. McGrouther



Mark V. Erdmann

Latimeria chalumnae Smith



Mark V. Erdmann

Latimeria menadoensis Pouyaoud

Fonte: <https://www.nationalgeographic.com>

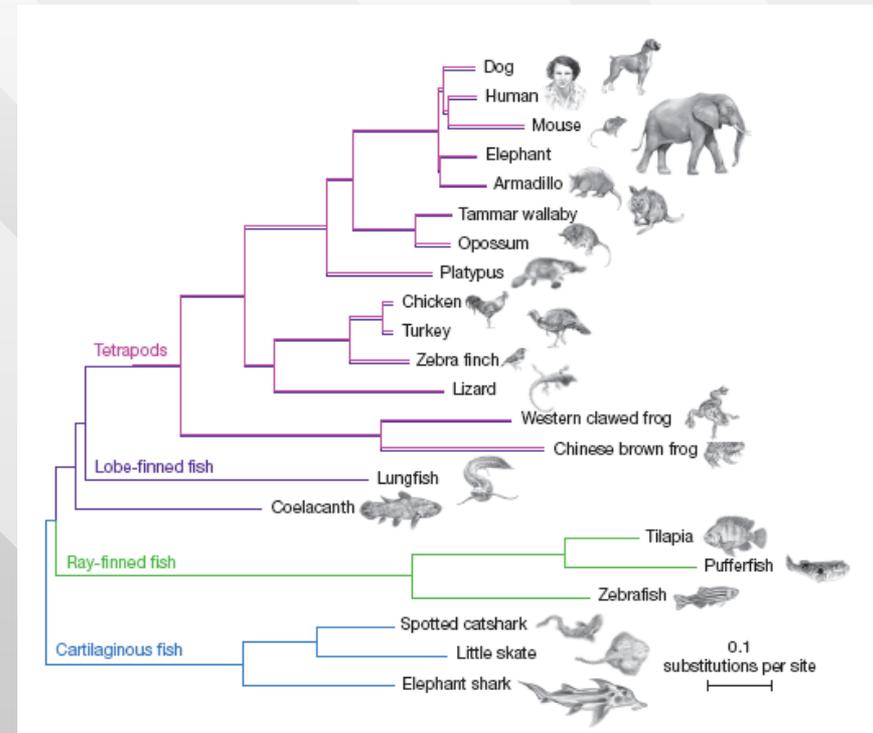
Il genoma del celacanto

Come atteso nel **passaggio cruciale dall'acqua alla terra**, il genoma a 48 cromosomi del celacanto rivela una evoluzione lenta, con **incremento dei geni coinvolti nell'immunità**, nell'escrezione dell'azoto e **nello sviluppo di arti ed organi di senso** (Amemiya et al., Nature 2013)

Tuttavia il "parente" vivente più prossimo dei Tetrapoda non è il celacanto, ma il pesce polmonato *Protopterus annectens* (Dipnoa) il cui genoma è in corso di sequenziamento



Embrione di celacanto conservato al Museo di Storia Naturale di Parigi



Fonte: Amemiya et al., Nature 496: 311-316, 2013

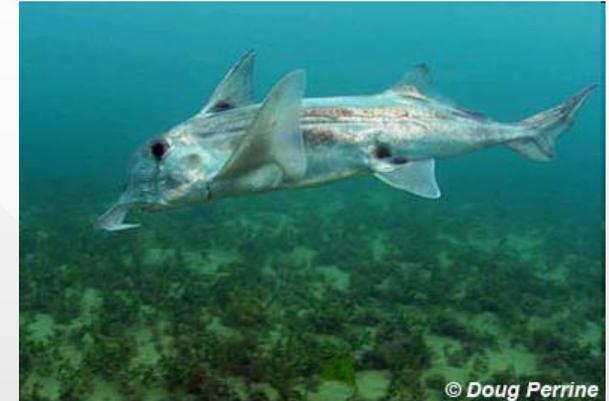
Callorhynchus milii
(Chondryctes Holocephala)
squalo elefante

I Pesci cartilaginei hanno **scheletro flessibile composto da cartilagine**, fessure branchiali senza opercolo e un sistema sensitivo (linea laterale) che percepisce i movimenti dell'acqua

Squalo bentonico australiano con **insolita vista a colori** e curiosa protuberanza anteriore a forma di zappa, che usa per setacciare i fondali alla ricerca di prede

Scelto come **modello per i pesci cartilaginei** a causa delle **ridotte dimensioni del genoma** (910 Mb, il più piccolo tra i Pesci cartilaginei)

Il genoma è stato completato nel 2014 dal gruppo di ricerca di Sydney Brenner (Venkatesh et al., Nature 2014)



Elephant shark genome provides unique insights into gnathostome evolution

Byrappa Venkatesh^{1,2}, Alison P. Lee¹, Vydiyanathan Ravi¹, Ashish K. Maurya³, Michelle M. Lian¹, Jeremy B. Swann⁴, Yuko Ohta⁵, Martin F. Flajnik⁶, Yoichi Sutoh⁶, Masanori Kasahara⁶, Shawn Hoon⁷, Vamshidhar Gangu⁷, Scott W. Roy⁸, Manuel Irimia⁹, Vladimir Korzh¹⁰, Igor Kondrychyn¹⁰, Zhi Wei Lim¹, Boon-Hui Tay¹, Sumanty Tohari¹, Kiat Whye Kong², Shufen Ho², Belen Lorente-Galdos^{11,12}, Javier Quilez^{11,12}, Tomas Marques-Bonet^{11,12}, Brian J. Raney¹³, Philip W. Ingham³, Alice Tay¹, LaDeana W. Hillier¹⁴, Patrick Minx¹⁴, Thomas Boehm⁴, Richard K. Wilson¹⁴, Sydney Brenner¹ & Wesley C. Warren¹⁴

The emergence of jawed vertebrates (gnathostomes) from jawless vertebrates was accompanied by major morphological and physiological innovations, such as hinged jaws, paired fins and immunoglobulin-based adaptive immunity. Gnathostomes subsequently diverged into two groups, the cartilaginous fishes and the bony vertebrates. Here we report the whole-genome analysis of a cartilaginous fish, the elephant shark (*Callorhynchus milii*). We find that the *C. milii* genome is the slowest evolving of all known vertebrates, including the 'living fossil' coelacanth, and features extensive synteny conservation with tetrapod genomes, making it a good model for comparative analyses of gnathostome genomes. Our functional studies suggest that the lack of genes encoding secreted calcium-binding phosphoproteins in





David Hall/Photo Researchers, Inc.

(a)



Jeffrey L. Rotman/Peter Arnold, Inc.

(b)



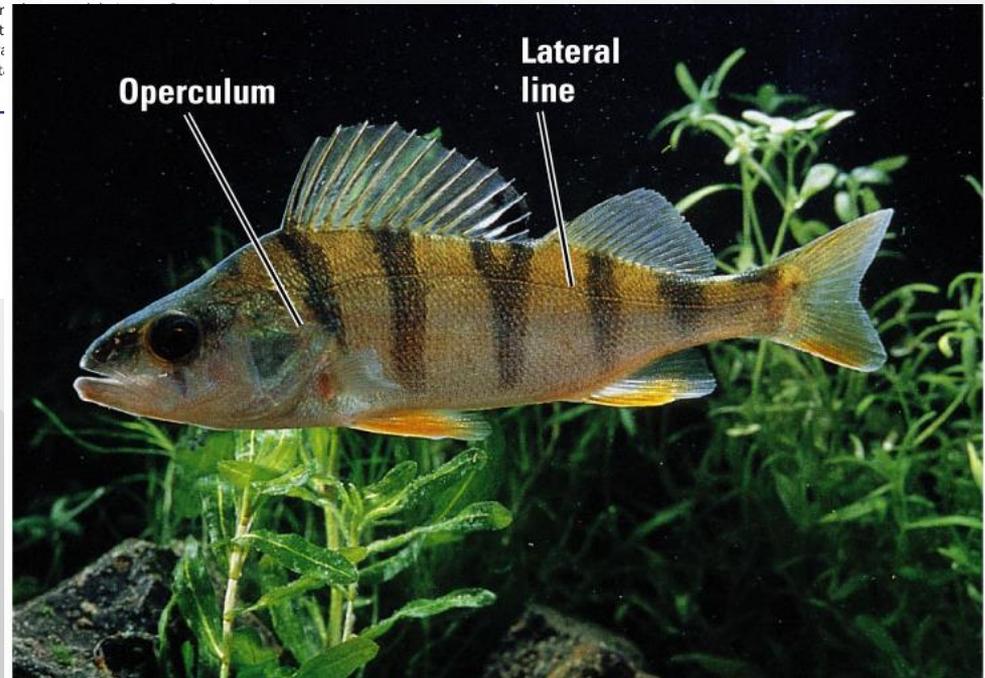
Peter Arnold, Inc.

(c)

I Pesci ossei (Osteichthyes o Teleostei) hanno uno **scheletro rinforzato da sali di calcio**, branchie ricoperte da un opercolo, vescica natatoria e sensi molto sviluppati e specializzati (vista, olfatto e linea laterale)

FIGURA 30-13 I pesci ossei moderni.

(a) Un pesce palla spinoso (*Diodon hystrix*), in grado di aspirare acqua con lo scopo di rigonfiare a dismisura il proprio corpo, una strategia difensiva utile per scoraggiare e spaventare dei potenziali predatori. (b) Un pesce pappagallo (*Scarus gibbus*), specializzato a nutrirsi a spese di coralli, che tritura nel suo apparato digerente, estraendone le forme algali simbiotici; il pesce emette infine delle feci sabbiose biancastre. Questi pesci contribuiscono alla formazione delle spiagge con sabbie biancastre presenti in r pesci nascono femmine e poi cambiano sesso invecchiando, t espansioni laminari foliacee che ornano il corpo di questo str *teryx taeniolatus*, imparentato con i cavallucci marini, lo aiut che lo circondano.



Sono l'unica classe di Chordata **ancora in espansione sul pianeta** (le altre sono tutte in declino)



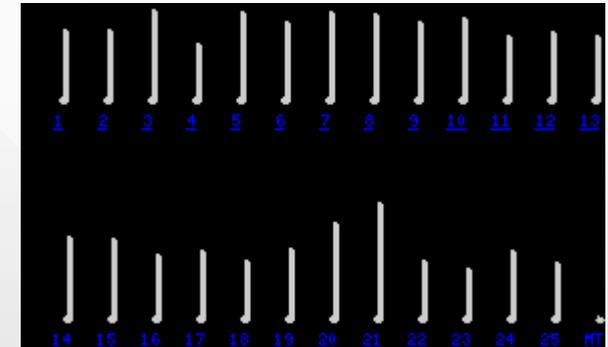
Danio (syn. *Brachydanio*) *rerio*
(Teleostea Cyprinidae)
("zebrafish", pesce zebra)



Piccolo pesce tropicale originario dell'Asia a ciclo vitale breve, di facile allevamento, a riproduzione elevata e sviluppo embrionale chiaramente visibile (**corpo trasparente**)

Organismo modello fondamentale per studi di biologia dello sviluppo nei vertebrati e studi biomedici su malattie genetiche umane

Genoma a 26 cromosomi completato nel 2013 presso il Sanger Institute (Howe et al., Nature 2013)



Banche dati dedicate a *D. rerio*

Zebrafish Genome Database (Sanger Institute)

<https://www.sanger.ac.uk/science/data/zebrafish-genome-project>

The Zebrafish Information Network

<https://zfin.org/>

Zebrafish Genome Reference Consortium (GRC)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc/zebrafish>

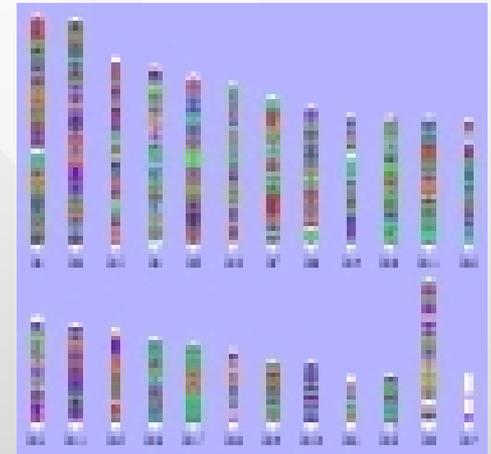


Takifugu (syn. *Fugu*) *rubripes* (Teleostea Tetraodontiformes)
("pesce palla" giapponese, "pufferfish")



Piccolo pesce eurialino, considerato una delicatezza nella cucina giapponese nonostante la sua pericolosità ("Taki", "cascata d'acqua"; "fugu" "pesce velenoso")

- Possiede **il più piccolo genoma conosciuto tra i vertebrati** (21 cromosomi, 390 Mb, **quasi completamente privo di introni**)
- Anche se il suo genoma è 1/8 del genoma umano, **il numero di geni codificanti è comparabile a quello di *H. sapiens***



Il Progetto Genoma di *T. rubripes* fu iniziato da Sydney Brenner e collaboratori nel 1989 e completato nel 2002 (Aparicio et al., Science 2002)

Organismo fondatore della genomica comparata ("reference genome") e modello ideale per studi di trascrittomici e proteomica umana

Sulla base della comparazione con il genoma di *T. rubripes*, sono stati identificati quasi 1000 geni non ancora noti nel genoma umano

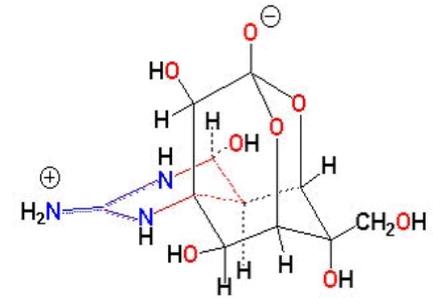
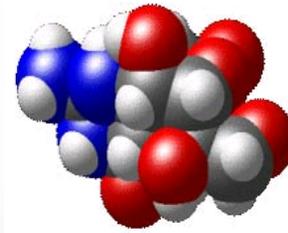
Database di *T. rubripes*

<https://genome.jgi.doe.gov>

https://www.ensembl.org/Takifugu_rubripes/Info/Index



Tetrodotossina



- I Tetrodontiformi (pesci “palla”) producono **una potente neurotossina labile al calore (“tetrodotossina” o TTX)**, inibitore del canale del sodio, sintetizzata da batteri marini e accumulata dai pascolatori
- Il pesce palla accumula la tossina nutrendosi di crostacei e molluschi infestati dai batteri: **una mutazione puntiforme consente al pesce di restare immune alla tossina** e sfruttare i batteri a suo vantaggio per difendersi dai predatori



- L'incidenza di avvelenamenti fatali tra i consumatori di *T. rubripes* è intorno al 6% (generalmente si tratta di **pescatori, cuochi amatoriali e preparatori inesperti**: l'ultimo caso di avvelenamento è accaduto nel 2015 nella prefettura di Wakayama)
- Significativamente, **è l'unico tipo di cibo proibito all'Imperatore del Giappone**
- La vendita di questi pesci a scopo di alimentazione è proibita in Europa, anche se una “degustazione” di filetti di *T. rubripes* è stata presentata all'EXPO 2015 a Milano

Tetrapoda

Vertebrati terrestri con quattro arti

Classi di Tetrapodi

in ordine di comparsa evolutiva:

Amphibia (Anfibi), **Reptilia** (Rettili),
Mammalia (Mammiferi), **Aves** (Uccelli)

Fonti: Sadava et al., 2014, 2019

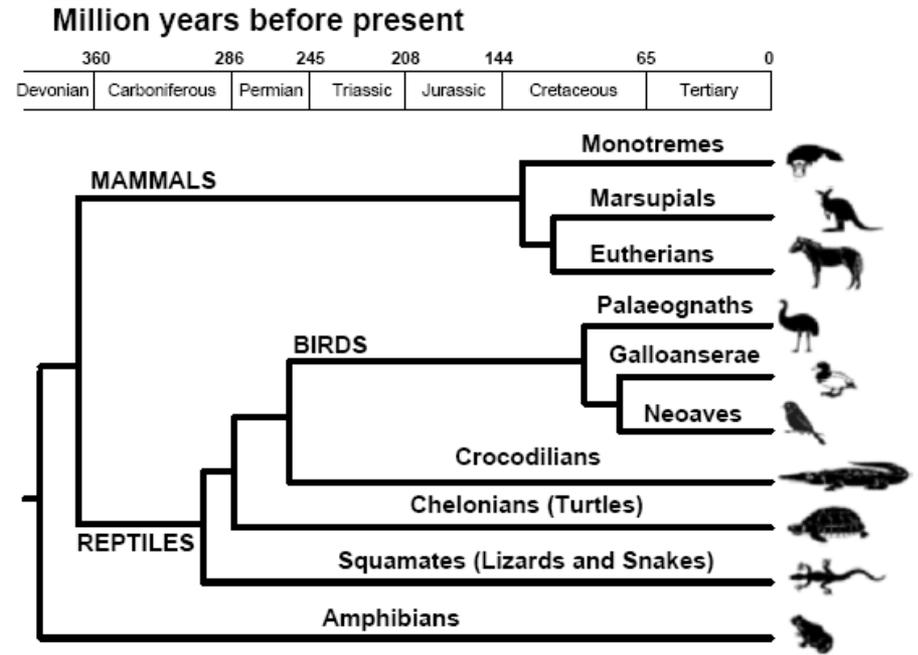
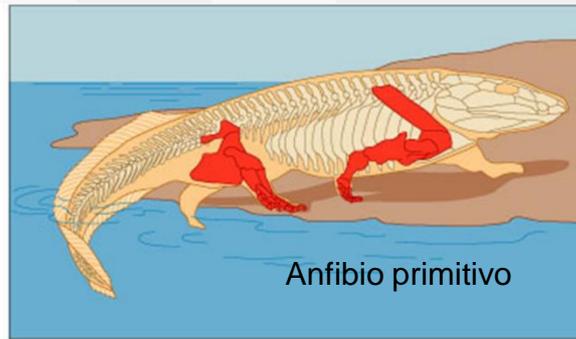
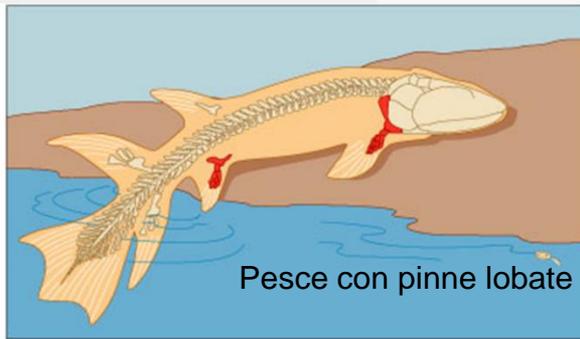


Figure 1. Consensus phylogeny of tetrapod vertebrates based on whole mitochondrial genomes, nuclear DNA, and fossil data (E. Braun, unpubl.). Note that the major groups of reptiles are substantially more divergent from each other than are the clades of mammals (moreover, most extant mammals fall within the Eutheria and have been diverging for an even shorter period of time, estimated to be 50-100 mya). Drawing adapted from <http://www.biol.lu.se/cellorgbiol/phylogeny/#> with permission.

I primi Notocordati terrestri: Classe Amphibia (Anfibi)

Gli Anfibi non sono ancora del tutto svincolati dall'ambiente acquatico e adattati a quello terrestre: la riproduzione e i primi stadi di sviluppo avvengono nell'acqua

Gli anfibi immaturi ("girini") respirano con le branchie e sono fisiologicamente pesci



Gli Anfibi sono stati i primi vertebrati a colonizzare le terre emerse, uscendo progressivamente dall'acqua nel Devoniano

Discendono da pesci con polmoni rudimentali e pinne sostenute da uno scheletro robusto, necessario per sostenere il corpo sulla terraferma, senza la spinta di galleggiamento dell'acqua





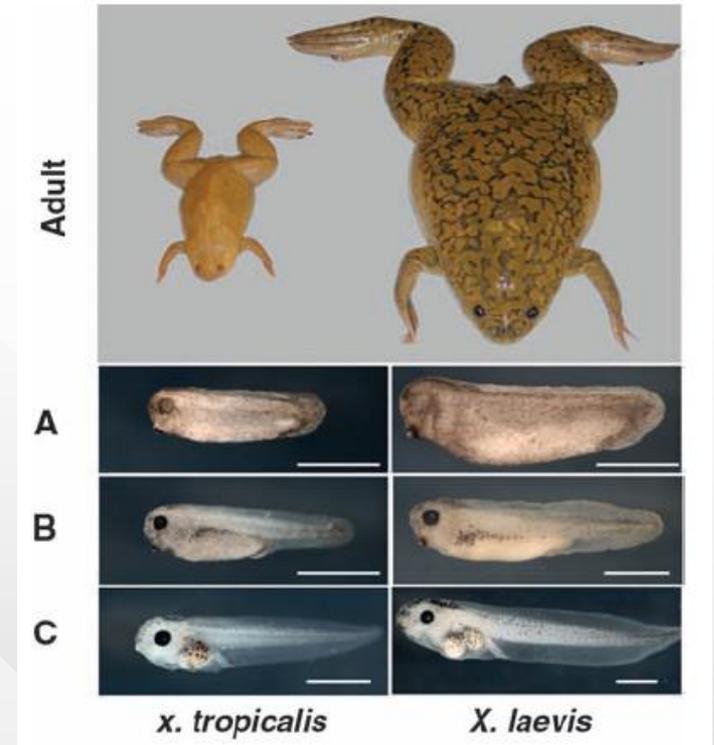
Xenopus tropicalis e *X. laevis*
(Amphibia Anura)
rospi africani

- **Organismi modello per gli Anfibi, molto importanti per gli studi sul ciclo cellulare** e sulla genetica e biologia dello sviluppo nei vertebrati
- Il Progetto Genoma di *Xenopus* è iniziato nel 2002 ed è stato completato nel 2010 per *X. tropicalis* (Hellsten et al., Science 2010)

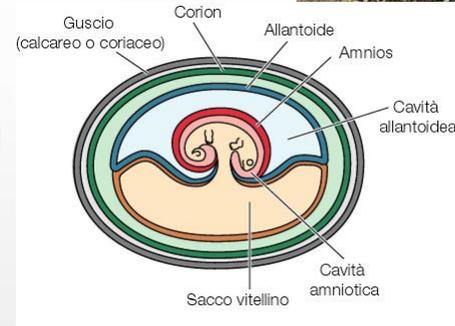
X. tropicalis ha un genoma a 10 cromosomi grande e complesso, con 79% dei geni simili a quelli che causano malattie umane

Database del genoma di *Xenopus* - Xenbase

<http://www.xenbase.org>



Classe **Reptilia** (Rettili), primi **Notocordati completamente terrestri (Amnioti)**

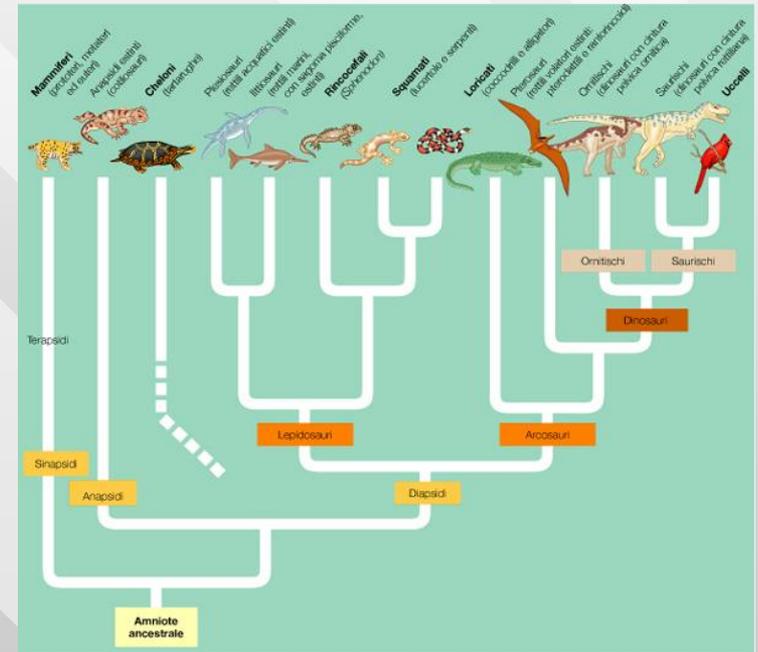


- **Notocordati eterotermi completamente adattati alla vita terrestre**, con polmoni evoluti e corpo ricoperto di squame cornee per impedire la disidratazione

- Uovo con amnios, annesso extraembrionale per proteggere, nutrire e idratare l'embrione: molte specie hanno complesse cure parentali

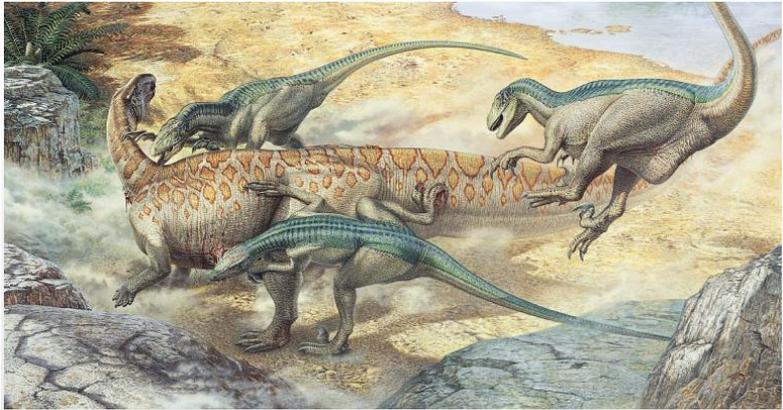
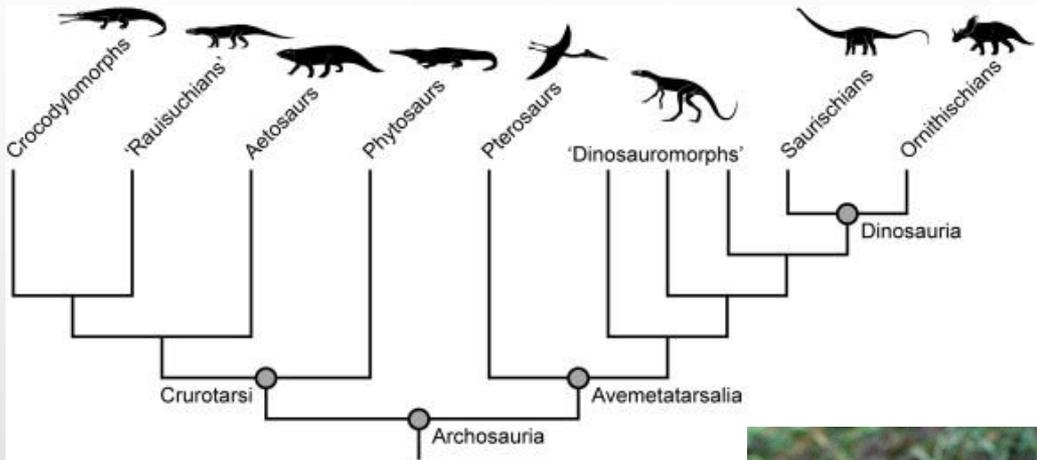
- Dominatori del pianeta per 150 milioni di anni (una intera era geologica, il Mesozoico o Era Secondaria, o Era dei Grandi Rettili), **ora sono in grave declino**

- Comprendono attualmente i Chelonia (tartarughe e testuggini), i Loricata (coccodrilli e alligatori), e gli Squamata (lucertole, iguane e serpenti)



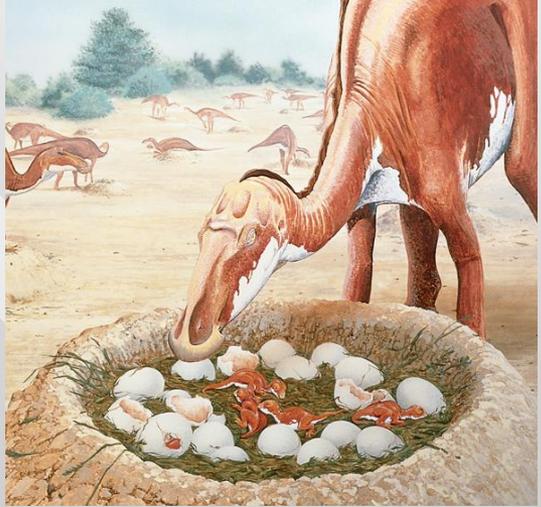
Fonti: Sadava et al., 2014, 2019

- I **Dinosauri** (**Arcosauria Diapsida**), suddivisi in Sauropodomorpha, Theropoda e Ornithischia, comprendevano i più grandi animali mai vissuti sulla Terra
- Gli Arcosauria Diapsida sono estinti in massa tra la fine del Cretaceo e l'inizio del Terziario (K-T boundary)



Il rappresentante più antico dei Diapsida ancora vivente è il **tuatara** (in lingua Maori "spine sul dorso"), *Sphaenodon punctatus* (Rhynchocephalidae), della Nuova Zelanda

Gli altri diretti discendenti degli Archosauria sono i Loricati (o coccodrilli), gli uccelli (Aves) e i Mammiferi (Mammalia)



Maiasaura peeblesorum (Dinosauria Ornithischia) una brava "mamma dinosauria"

Fonti: Sadava et al., 2014, 2019; <https://www.researchgate.net>

Anolis carolinensis

(Reptilia Squamata)

Lucertola verde della Carolina del Sud

Modello prescelto per il genoma rettiliano, con genoma a 18 cromosomi completato nel 2011 dal Broad Institute (Alfoldi et al., Nature 2011)

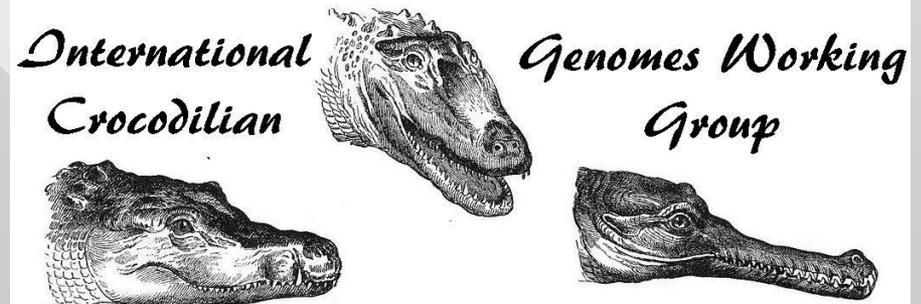


Altri candidati come modello per i Rettili sono due specie di Loricata:

- *Alligator mississippiensis*
- *Crocodylus porosus*, il più grande rettile vivente (lungo fino a 7 m) e predatore terrestre



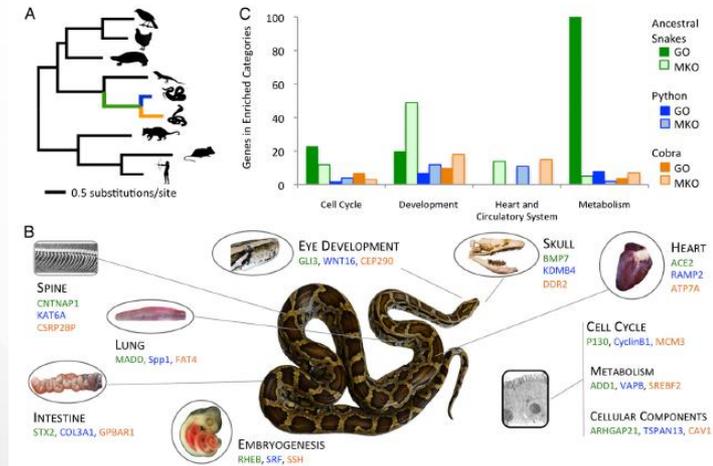
<http://crocgenomes.org/>



I genomi del pitone della Birmania e del cobra reale

Sono stati completati anche **due importanti genomi di serpenti** (Reptilia Serpentes), *Python molurus bivittatus*, il pitone della Birmania (Castoe et al., PNAS 2013) e *Ophiophagus hannah*, il cobra reale (Vonk et al., PNAS 2013)

- Il pitone della Birmania, non velenoso, è **uno dei serpenti più grandi al mondo** (raggiunge 5.74 m) e si è adattato recentemente anche agli ambienti della Florida (Everglades)
- Il “cobra reale” è il **serpente velenoso di maggiori dimensioni al mondo** (3-4 m a maturità) ma, nonostante il nome comune, **non è un vero cobra** (*Naja* sp.) L'adulto è un predatore efficiente il cui veleno (di tossicità paragonabile a quella delle vipere) è costituito da **neurotossine proteiche e polipeptidiche** di grande interesse farmacologico



Fonti:

Castoe et al., PNAS 110: 20645-20650, 2013;
Vonk et al., PNAS 110: 20651-20656, 2013

Classe Aves (Uccelli), eredi diretti degli Arcosauri e ultima classe di Notocordati apparsa sul pianeta

- Evoluti nel periodo Giurassico da rettili provvisti di piume (varianti delle squame)
- Hanno sviluppato l'**abilità al volo** (i rettili possono solo planare) e l'**omeotermia** (già presente in alcuni Arcosauri)

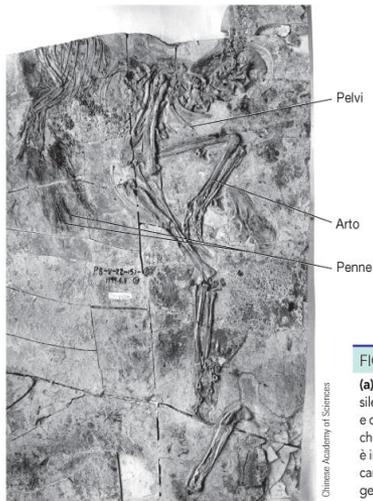
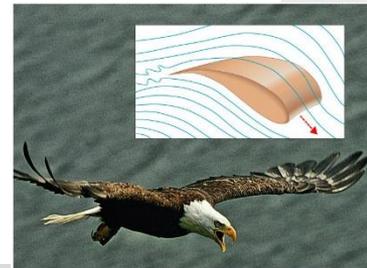
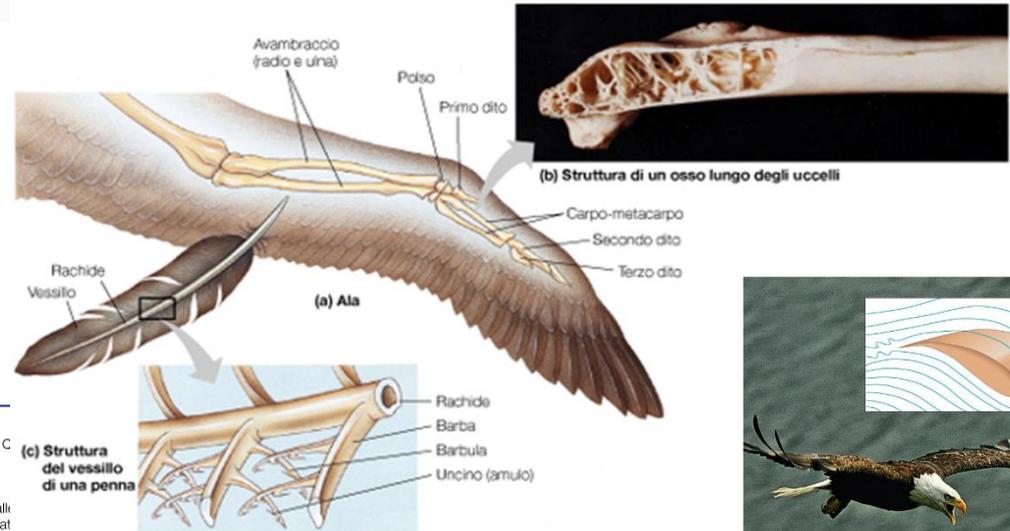


FIGURA 30-19 Caudipteryx e Archaeopteryx.
(a) Caudipteryx mostra caratteristiche sia dei dinosauri che degli uccelli. Caudipteryx è senza e quelle pel che caratter è in sintonia carsi sugli al geriscono il usasse le su



L'anatomia degli Uccelli è **specializzata per il volo**

- Ossa cave e leggere
- Peso corporeo ridotto, struttura aerodinamica
- Temperatura corporea costante, mantenuta tramite endotermia e metabolismo elevato

Archaeopteryx e Caudipteryx,
gli antenati aviari del
Giurassico

Fonte: Solomon et al., 2014



Gallus gallus
(Aves Galliformes Phasianidae)



- Specie di origine complessa ma probabilmente derivata dal gallo rosso selvatico dell'Asia, addomesticato circa 7500 anni fa
- **Organismo modello fondamentale in campo biomedico ed agroindustriale**, particolarmente per studi di **biologia dello sviluppo e dell'invecchiamento**
- **Primo uccello il cui genoma** (1 Gb, 23000 geni) **è stato interamente sequenziato** (International Chicken Sequencing Genome Consortium, Nature 2004)
- 38 autosomi e 2 cromosomi del sesso con determinazione WZ, ZZ



G. gallus selvatico
nelle foreste della Thailandia

Fonte: International Chicken Sequencing Genome Consortium,
Nature 432: 695-717, 2004



Taeniopygia guttata (Aves Passeriformes)
fringuello zebrato australiano, detto “**il genoma che canta**”

Questo grazioso uccellino, facile da allevare e molto prolifico, è stato scelto come **modello aviario per gli studi sulle basi genetiche dello sviluppo neurale del canto** e dei vocalizzi

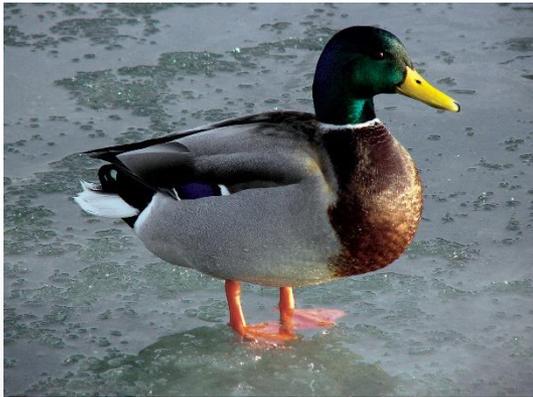


L'abilità al canto dipende da un sistema neurale che **si sviluppa solo nel maschio**

Ciascun maschio canta una propria canzone, imparando il **motivo fondamentale dal padre** e aggiungendovi altri suoni imitati da quelli uditi nell'ambiente circostante



- Il genoma a 33 cromosomi di *T. guttata* è stato interamente sequenziato nel gennaio 2010 (Warren et al., Nature 2010)
- Generalmente simile a quello di *G. gallus*, il genoma di *T. guttata* è tuttavia diverso nell'evoluzione e nell'espressione dei geni correlati allo sviluppo neurale del canto



Anas platyrhynchos (Aves Anseriformes Anatidae) “mallard duck”, germano reale

Data la sua importanza come **principale specie “serbatoio” (“reservoir”) dell’influenza aviaria**, il genoma del germano reale è stato sequenziato nel 2013 da un consorzio cinese, americano ed europeo, che ne ha completato anche il trascrittoma (Huang et al., Nature Genetics 2013)

- In *A. platyrhynchos* sono stati rilevati tutti i 16 sottotipi di emoagglutinine (HA) e i 9 di neuraminidasi (NA) finora noti dell’influenza aviaria, che di norma non causa patologie nella specie

- L’analisi del trascrittoma di *A. platyrhynchos* ha permesso di identificare i geni che rispondono ad A(H5N1) ed ha rilevato un numero di geni immunitari inferiore rispetto a quello dei mammiferi

The duck genome and transcriptome provide insight into an avian influenza virus reservoir species

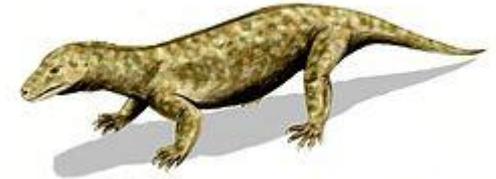
Yinhua Huang^{1,2,20}, Yingrui Li^{3,20}, David W Burt^{2,20}, Hualan Chen⁴, Yong Zhang³, Wubin Qian³, Heeбал Kim⁵, Shangquan Gan¹, Yiqiang Zhao¹, Jianwen Li³, Kang Yi³, Huapeng Feng⁴, Pengyang Zhu⁴, Bo Li³, Qiyue Liu¹, Suan Fairley⁶, Katharine E Magor⁷, Zhenlin Du¹, Xiaoxiang Hu¹, Laurie Goodman³, Hakim Tafar^{8,9}, Alain Vignal¹⁰, Tachoon Lee⁵, Kyu-Won Kim¹¹, Zheya Sheng¹, Yang An¹, Steve Searle⁸, Javier Herrero¹², Martien A M Groenen¹³, Richard P M A Crooijmans¹³, Thomas Faraut¹⁴, Qingle Cai³, Robert G Webster¹⁴, Jerry R Aldridge¹⁴, Wesley C Warren¹⁵, Sebastian Bartschat⁸, Stephanie Kehr⁸, Manja Marz³, Peter F Stadler^{3,9}, Jacqueline Smith², Robert H S Kraus^{16,17}, Yaofeng Zhao¹, Liming Ren¹, Jing Fei¹, Miralle Morisson¹⁰, Pete Kaiser², Darren K Griffin¹⁸, Man Rao¹, Frederique Pitel¹⁰, Jun Wang^{3,19} & Ning Li¹

The duck (*Anas platyrhynchos*) is one of the principal natural hosts of influenza A viruses. We present the duck genome sequence and perform deep transcriptome analyses to investigate immune-related genes. Our data indicate that the duck possesses a contractive immune gene repertoire, as in chicken and zebra finch, and this repertoire has been shaped through lineage-specific duplications. We identify genes that are responsive to influenza A viruses using the lung transcriptomes of control ducks and ones that were infected with either a highly pathogenic (A/duck/Hubei/49/05) or a weakly pathogenic (A/goose/Hubei/65/05) H5N1 virus. Further, we show how the duck’s defense mechanisms against influenza infection have been optimized through the diversification of its β -defensin and lysozymin-like repertoires. These analyses, in combination with the genomic and transcriptomic data, provide a resource for characterizing the interaction between host and influenza viruses.



Classe Mammalia (Mammiferi)

penultima classe di Notocordati apparsa sul pianeta



Evoluti dai rettili Sinapsidi circa 225 milioni di anni fa (prima degli Uccelli), sono **amnioti omeotermici prevalentemente terrestri**

Hanno due caratteristiche fondamentali:

- Presenza di peli
- Ghiandole sudoripare trasformate in ghiandole mammarie che producono latte



Ornithorhynchus anatinus



Vi sono tre sottoclassi di **Mammiferi viventi**:

Prototheria (Monotremi), mammiferi che **depongono uova**

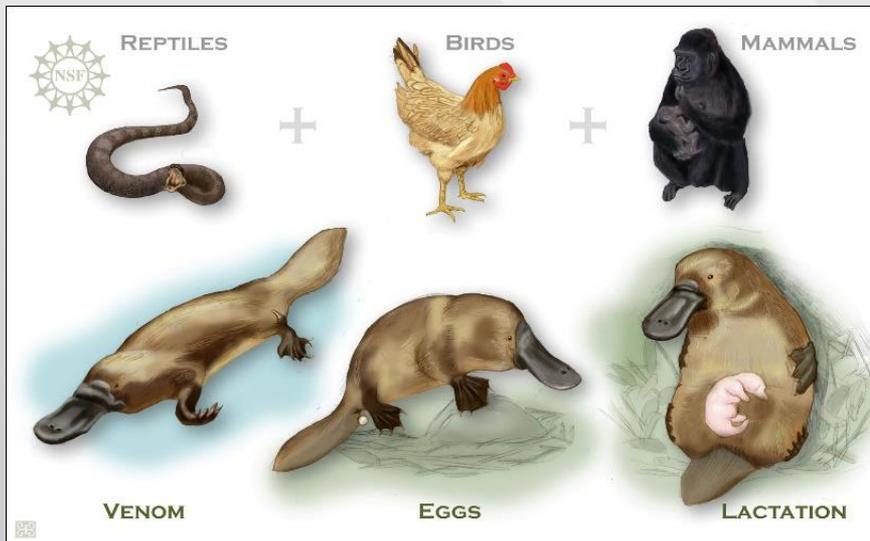
Marsupialia (Metateri o Marsupiali), mammiferi provvisti di **marsupio**, presenti in Australia e Sud America
→ Il marsupio permette ai piccoli (partoriti e non schiusi da un uovo) di completare lo sviluppo embrionale

Placentalia (Euteri o Placentati), mammiferi provvisti di **placenta**, un annesso extraembrionale che permette al piccolo di completare lo sviluppo embrionale all'interno del corpo materno



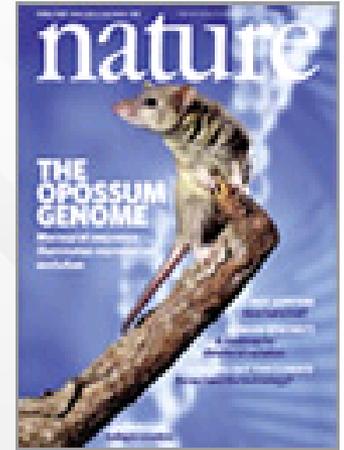
Ornitorhynchus anatinus
(Mammalia Monotremata)

- Unica specie della famiglia Ornitorhynchidae e una delle sole sei specie di Monotremi ancora viventi
- I Monotremi sono gli unici mammiferi che depongono uova e allattano i piccoli, e sono tra i pochissimi mammiferi velenosi
- Genoma molto complesso a 52 cromosomi, completato nel 2008 dalla Washington University (Warren et al., Nature 2008)





Monodelphis domestica
(Metateria Didelphidae)
opossum dalla coda grigia



- Organismo modello per i Marsupiali e **primo genoma marsupiale completato** (Mikkelsen et al., Nature 2007)
- Allevato in precedenza per ricerche genetiche, oggi è **un modello per lo studio evolutivo del genoma nei mammiferi e della riparazione di lesioni neurali**
- 18 cromosomi (tra cui i cromosomi del sesso X e Y)



Fonte: Mikkelsen et al., Nature 447: 167-178, 2007



Sarcophilus harrisii (Marsupialia Dasyuridae) lo sventurato “diavolo della Tasmania”



Il “**diavolo della Tasmania**” (*Sarcophilus harrisii*, Marsupialia Dasyuridae) ingiustamente considerato sgradevole e aggressivo (in realtà mite e innocuo, “ringhioso” solo quando è minacciato) è il più grande carnivoro marsupiale vivente, dopo l’estinzione del tilacino, o “lupo marsupiale” (*Thylacinus cynocephalus*)

Presente oggi solo nell’isola di Tasmania, è in grave pericolo di estinzione per una **rarissima forma trasmissibile di tumore facciale neuroendocrino**, che colpisce le cellule di Schwann (**Devil Facial Tumour Disease, DFTD**) e che dal 1996 **ne ha ridotto del 70%** la popolazione in natura



Il DFTD è un tumore clonale che si trasmette per contatto, particolarmente tramite **morsi durante il pasto sociale**: se non si trova presto una cura, si prevede che **la specie si estinguerà entro il 2035**

S. harrisii ha 14 cromosomi, ma le cellule tumorali ne hanno 13 (e 4 mutati)

Il DFTD non è stato originato da un virus, ma dall’esposizione a benzene e altri cancerogeni: il tumore somiglia ad un altro raro tumore trasmissibile del cane (canine transmissible venereal tumour, CTVT)





Immunogenetics (2017) 69:537–545
DOI 10.1007/s00251-017-0991-9

REVIEW

The role of MHC genes in contagious cancer: the story of Tasmanian devils

Alison Caldwell¹ · Hannah V. Siddle¹



Nel tentativo di contenere la diffusione della DFTD e salvare la specie, il genoma di *S. harrisii* è stato completamente sequenziato nel 2011 (Miller et al., PNAS 2011)

- E' stata purtroppo rilevata una **bassa diversità genetica** (isolamento e “colli di bottiglia”) in paragone agli altri marsupiali: **questo può avere contribuito alla rapida diffusione del DFTD**
- I geni MHC sono diversi tra le popolazioni della Tasmania orientale e nord-occidentale: **questa limitata diversità genetica induce a sperare che almeno la popolazione nord-occidentale possa lottare contro la malattia e sopravvivere** (Caldwell and Siddle, Immunogenetics 2017)



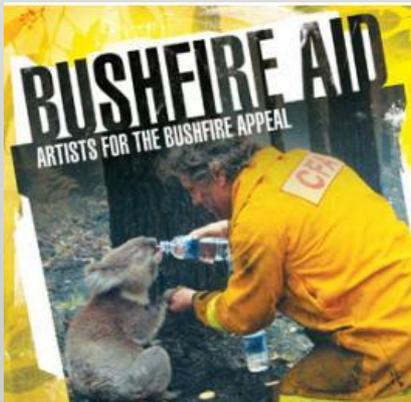


Phascolarctos cinereus (Marsupialia Phascolarctidae) il genoma del koala (2018)

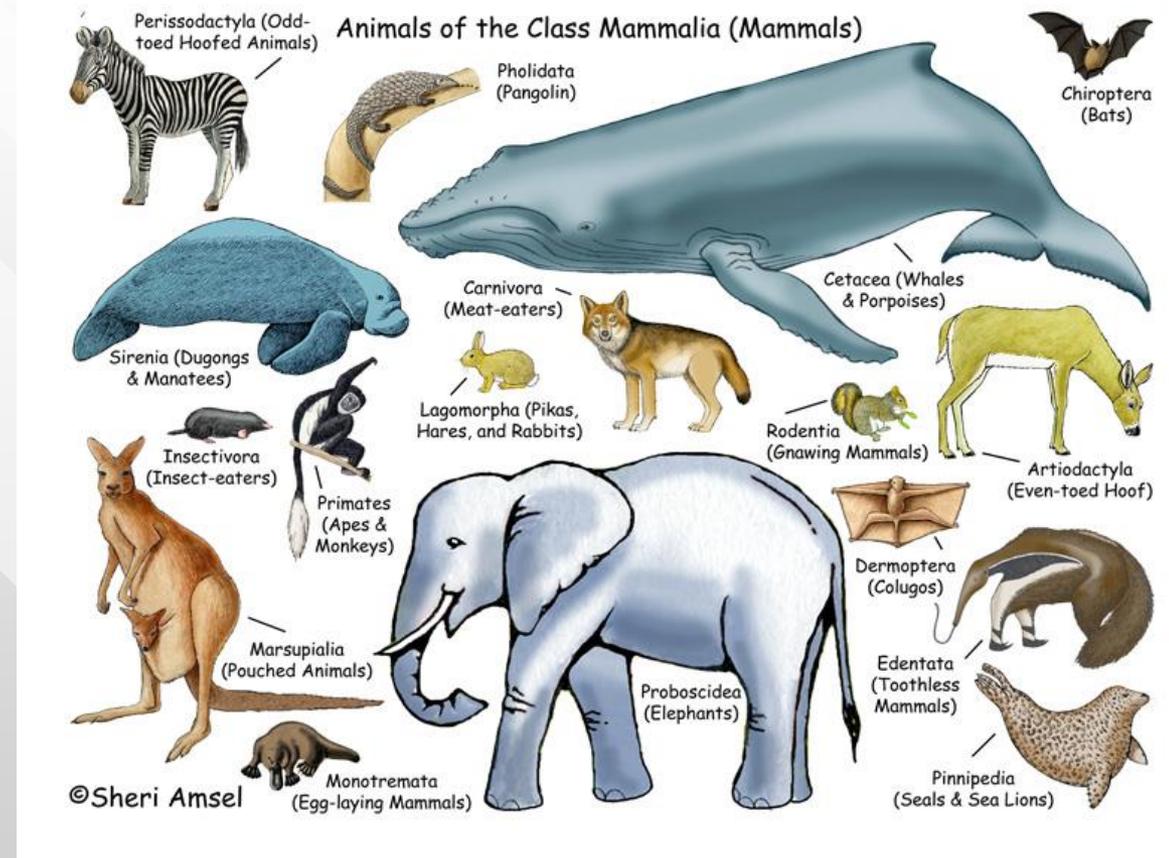
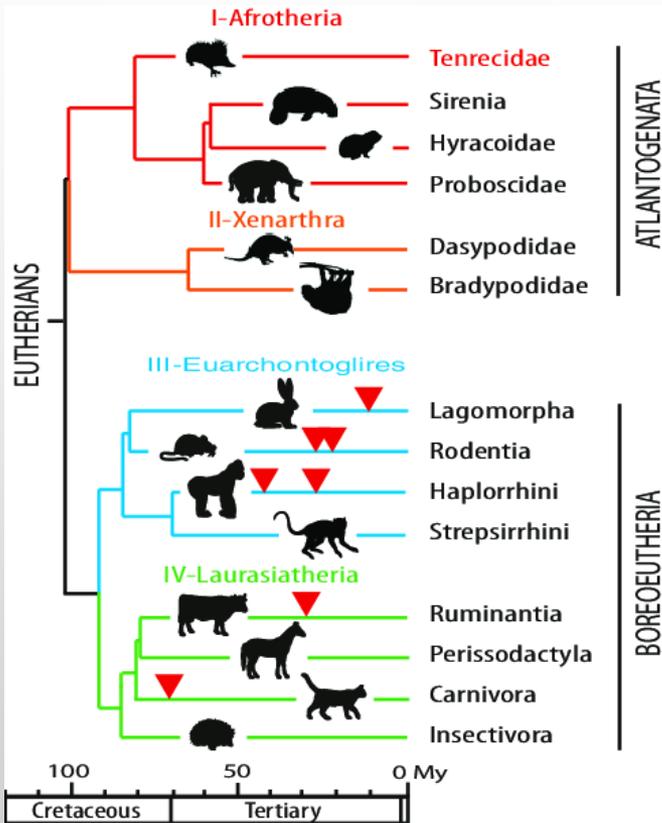
Il genoma a 16 cromosomi del più amato e popolare tra i marsupiali, il koala, è stato completato nel 2018 (Johnson et al., Nature Genetics 2018)

P. cinereus è l'**unico rappresentante vivente dei Phascolartidae**, marsupiali erbivori sedentari con due dita opponibili, che si nutrono quasi esclusivamente di **foglie di eucalipto a basso valore nutritizio e dormono per 20 ore al giorno**

La specie è considerata “**vulnerabile**” a causa della **riduzione del territorio**, degli **incendi** e di malattie come la **clamidiosi** e la **KIDS** (Koala Immune Deficiency Syndrome), **provocata da un retrovirus**, ma non è in immediato pericolo di estinzione

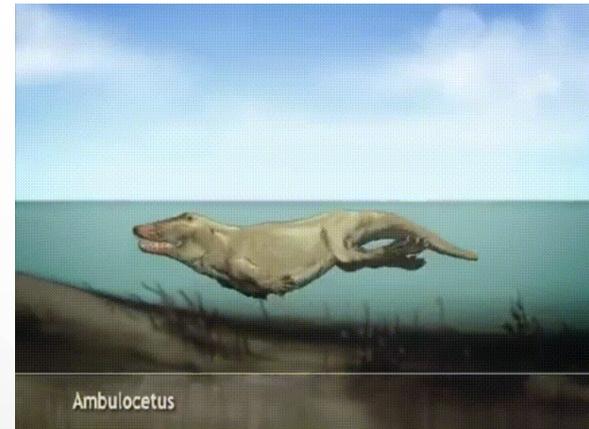
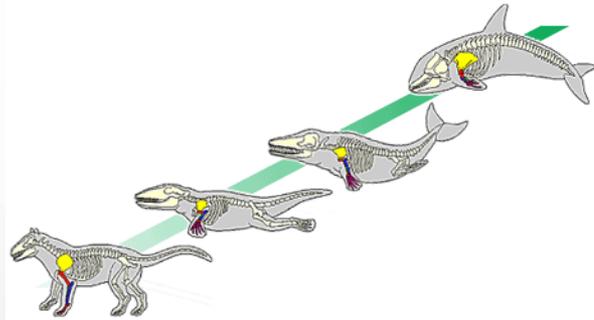


I Placentati comprendono 20 ordini e sono la sottoclasse di Mammiferi di maggiore successo evolutivo (circa 5000 specie viventi)



Fonti: Sadava et al., 2014, 2019; <https://www.researchgate.net>

Alcuni mammiferi terrestri sono ritornati in acqua...



Ambulocetus natans,
antenato degli attuali **Cetacea** (balene e delfini)



Pteropus vampyrus
(Macrochiroptera)



Myotis emarginatus
(Microchiroptera)



...e altri hanno imparato a volare

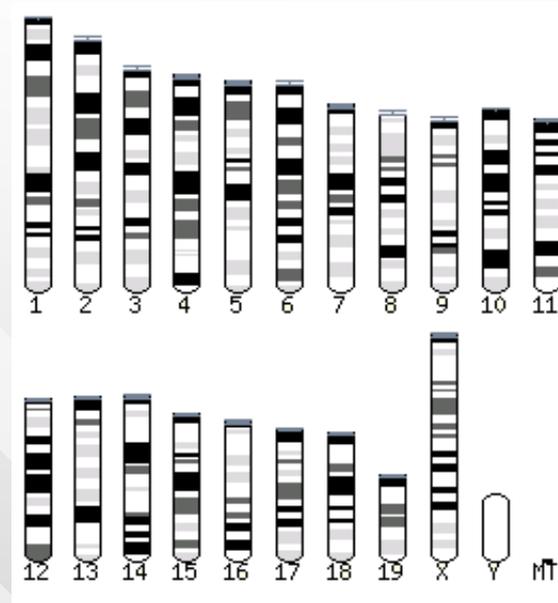


Chiroptera (pipistrelli)
gli unici mammiferi volanti

Fonti: Sadava et al., 2014, 2019



Mus musculus
(Mammalia Rodentia Muridae)



- **Organismo modello fondamentale per i Mammiferi**, definito “un umano in miniatura”
- Modello biomedico classico e **primo mammifero interamente sequenziato dopo *H. sapiens***

Genoma a 20 cromosomi completato nel 2002 dal
Mouse Genome Sequencing Consortium (Nature 2002)

Fonte: Mouse Genome Sequencing Consortium, Nature 420: 520-562, 2002

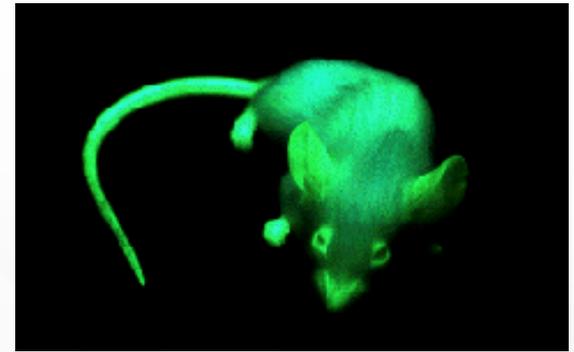


Principali banche dati di *M. musculus*

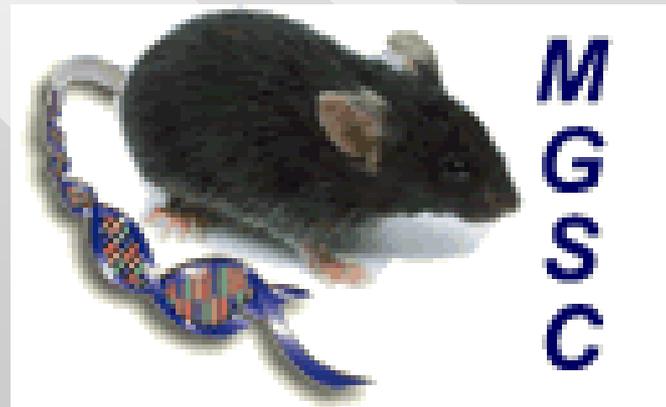
MGI (Mouse Genome Informatics)
<http://www.informatics.jax.org/>

NCBI:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/mouse/>

Ensembl
http://www.ensembl.org/Mus_musculus/Info/Index

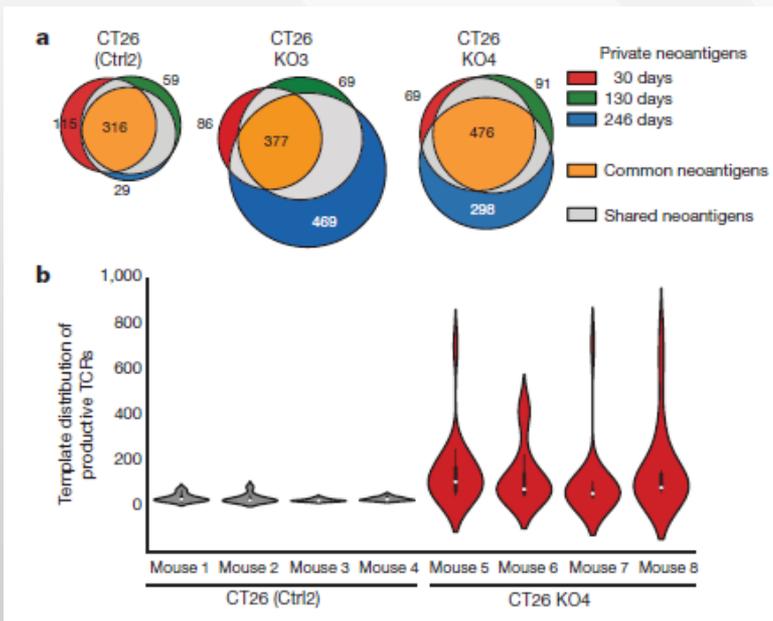


© - Josef Hlasek
www.hlasek.com
Mhs.musculus.ag6966



Un esempio di ricerche recenti che hanno usato *M. musculus* come organismo modello

Un gruppo di ricercatori dell'Università di Torino, **usando linee cellulari di topo transgenico** e modificando il sistema di riparo del DNA, è riuscito a rendere riconoscibili da parte del sistema immunitario alcune cellule cancerose che sarebbero state altrimenti in grado di sfuggire al suo controllo



LETTER

doi:10.1038/nature24673

Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth

Giovanni Germano^{1,2}, Simona Lamba¹, Giuseppe Rospo¹, Ludovic Barault^{1,2}, Alessandro Magri^{1,2}, Federica Maione¹, Mariangela Russo^{1,2}, Giovanni Crisafulli^{1,2}, Alice Bartolini¹, Giulia Lerda^{1,2}, Giulia Siravegna^{1,2}, Benedetta Mussolin¹, Roberta Frapolli³, Monica Montone¹, Federica Morano⁴, Filippo de Braud^{4,5}, Nabil Amirouchene-Angelozzi^{1,6}, Silvia Marsoni¹, Maurizio D'Incalci³, Armando Orlandi⁷, Enrico Giraudo^{1,8}, Andrea Sartore-Bianchi⁹, Salvatore Siena^{5,9}, Filippo Pietrantonio⁴, Federica Di Nicolantonio^{1,2} & Alberto Bardelli^{1,2}

Molecular alterations in genes involved in DNA mismatch repair (MMR) promote cancer initiation and foster tumour progression¹. Cancers deficient in MMR frequently show favourable prognosis and indolent progression². The functional basis of the clinical outcome of patients with tumours that are deficient in MMR is not clear. Here we genetically inactivate MutL homologue 1 (MLH1) in colorectal, breast and pancreatic mouse cancer cells. The growth of MMR-deficient cells was comparable to their proficient counterparts *in vitro* and on transplantation in immunocompromised mice. By contrast, MMR-deficient cancer cells grew poorly when transplanted in syngeneic mice. The inactivation of MMR increased the mutational burden and led to dynamic mutational profiles, which resulted in the persistent renewal of neoantigens *in vitro* and *in vivo*,

To define the functional role of MMR in tumour formation and response to immunotherapy, we studied MMR-proficient mouse colorectal cancer (CT26, MC38), breast adenocarcinoma (TS/A) and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) cells (Extended Data Fig. 1a). Genome editing with the CRISPR-Cas9 system was used to inactivate *Mlh1* in each of these cell models. Independent single-guide RNAs (sgRNAs) that target distinct *Mlh1* exonic regions were used and multiple clones were isolated. Clones derived from cells treated with non-targeting guide RNA (gRNA) served as controls. Inactivation of DNA mismatch repair was confirmed at the genome and protein levels (Fig. 1 and Extended Data Figs 1b, 2a, b). Functional inactivation was also evaluated by analysing repetitive DNA elements of mouse cells (Extended Data Fig. 3).

Fonte: Germano et al., Nature 552: 116-120, 2017

Rattus norvegicus
(Mammalia Rodentia Muridae)



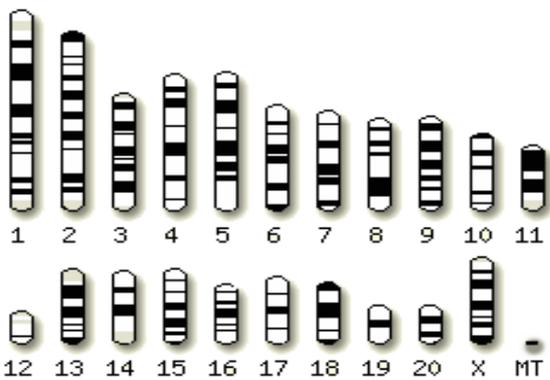
Alex, il ratto donatore
del primo genoma

Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution

Rat Genome Sequencing Project Consortium*

*List of participants and affiliations appear at the end of the paper

The laboratory rat (*Rattus norvegicus*) is an indispensable tool in experimental medicine and drug development, having made inestimable contributions to human health. We report here the genome sequence of the Brown Norway (BN) rat strain. The sequence represents a high-quality 'draft' covering over 90% of the genome. The BN rat sequence is the third complete mammalian genome to be deciphered, and three-way comparisons with the human and mouse genomes resolve details of mammalian evolution. This first comprehensive analysis includes genes and proteins and their relation to human disease, repeated sequences, comparative genome-wide studies of mammalian orthologous chromosomal regions and rearrangement breakpoints, reconstruction of ancestral karyotypes and the events leading to existing species, rates of variation, and lineage-specific and lineage-independent evolutionary events such as expansion of gene families, orthology relations and protein evolution.



- La notevole somiglianza genetica con *H. sapiens* lo rende... ancora più “umano” del topo
- In natura è **uno degli animali più invasivi e dannosi del pianeta**: divora circa un quinto delle risorse alimentari totali e trasmette **oltre 70 patologie**
- Prima specie di mammifero impiegata per la ricerca dal 1828, in laboratorio è un **prezioso modello fondamentale in medicina sperimentale, farmacologia, biochimica e biologia molecolare**
- Genoma a 21 cromosomi sequenziato nel 2004 (Rat Genome Sequencing Consortium, Nature 2004)

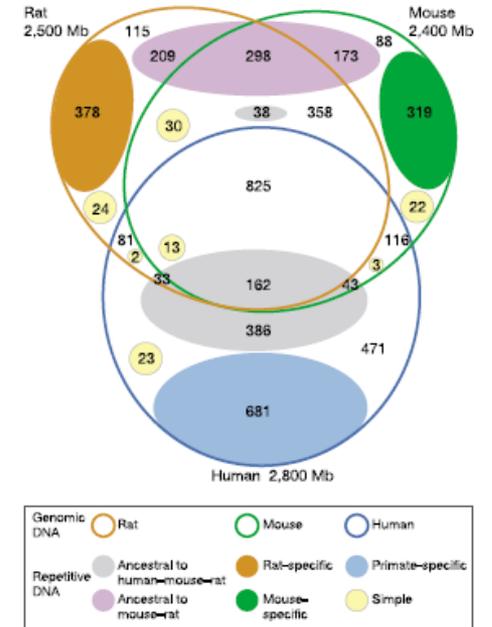
Principali banche dati di *R. norvegicus*



R. norvegicus, ceppo Sprague Dawley



R. norvegicus, ceppo Wistar



Rat Genome Database (RGD)
<http://rgd.mcw.edu/>

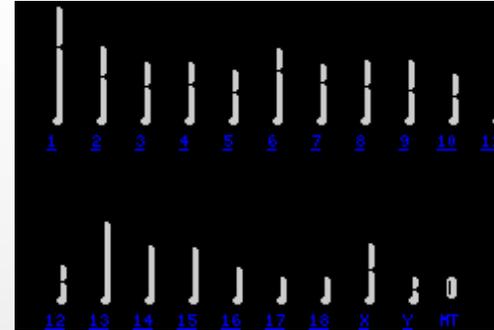
Rat Genome Project (Baylor College)
<https://www.hgsc.bcm.edu/content/rat-genome-project>

Ensembl
http://www.ensembl.org/Rattus_norvegicus/Info/Index

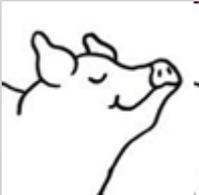




Sus scrofa
(Mammalia Cetartiodactyla)



- Altro “**modello umano**” fondamentale per **trapianti di organi** e nello studio di **malattie cardiovascolari e metaboliche**
- Genoma a 19 cromosomi (ad elevata omologia con il genoma umano) completato nel 2012 da un consorzio internazionale guidato dal Roslin Institute (Groenen et al., Nature 491: 393-398, 2012)



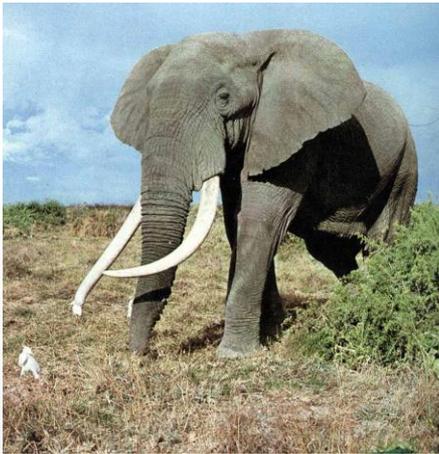
Pig Genome

<http://www.animalgenome.org/pig/genome/db/>

Ensembl

https://www.ensembl.org/Sus_scrofa/Info/Index





Loxodonta africana e
L. cyclotis
(Mammalia Proboscidea)



- Il più grande animale terrestre, con popolazione in forte declino a causa della riduzione dell'habitat e dell'insensato bracconaggio per le zanne di avorio
- Complessa vita sociale a base matriarcale, vita molto lunga (intorno ai 70 anni)
- Genoma a 56 cromosomi completato nel 2010 dal Broad Institute per contribuire a salvare la specie, ma con una sorpresa: gli elefanti delle savane (*L. africana*) sono **una specie diversa** dagli elefanti delle foreste (*L. cyclotis*) (Rohland et al, PLoS Biol. 2010)

Elephant Genome Project

<https://www.broadinstitute.org/elephant/elephant-genome-project>

Fonte: Rohland et al, PLoS Biol. 8: e1000564 2010

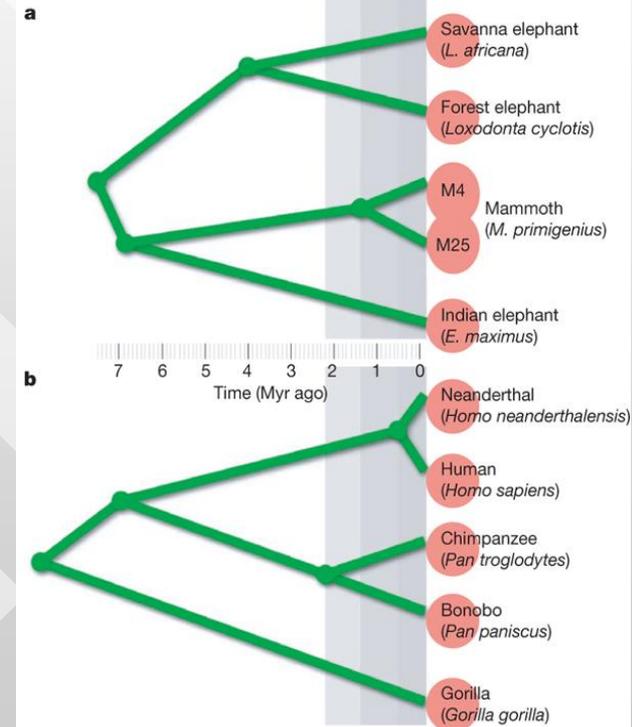




Il genoma del mammoth *Mammuthus primigenius* (Proboscidea Mammutidae)



- Nel 2008 è stato sequenziato presso la Penn State University il **genoma nucleare del mammoth** a 23 cromosomi, ricavato dai peli di una mummia sepolta per 20000 anni nel permafrost e da quelli di un'altra mummia di almeno 60000 anni (Miller et al., Nature 2008)
- Un terzo dei geni di *M. primigenius* è omologo ai geni di *L. africana*
- Una migliore interpretazione dei dati sarà possibile quando sarà completato anche il **genoma dell'elefante indiano** (*Elephas maximus*), diretto discendente di *M. primigenius*



Sequencing the nuclear genome of the extinct woolly mammoth

Webb Miller¹, Daniela I. Drautz¹, Aakrosh Ratan¹, Barbara Pusey¹, Ji Qi¹, Arthur M. Lesk¹, Lynn P. Tomsho¹, Michael D. Packard¹, Fangqing Zhao¹, Andrei Sher², Alexei Tikhanov³, Brian Ranev⁴, Nick Patterson⁵, Kerstin Lindblad-Toh⁶, Eric S. Lander⁷, James R. Knight⁸, Gerard P. Irzyk⁹, Karin M. Fredrikson⁹, Timothy T. Harkins⁹, Sharon Sheridan⁹, Tom Pringle⁹ & Stephan C. Schuster¹

In 1994, two independent groups extracted DNA from several Pleistocene epoch mammoths and noted differences among individual specimens^{1,2}. Subsequently, DNA sequences have been published for a number of extinct species. However, such ancient DNA is often fragmented and damaged³, and studies to date have typically focused on short mitochondrial sequences, never yielding more than a fraction of a per cent of any nuclear genome. Here we describe 4.17 million bases (Gb) of sequence from several mammoth specimens, 3.3 billion (80%) of which are from the woolly mammoth (*Mammuthus primigenius*) genome and thus comprise an extensive set of genome-wide sequence from an extinct species. Our data support earlier reports⁴ that elephantid genomes exceed 4Gb. The estimated divergence rate between mammoth and African elephant is half of that between human and chimpanzee. The observed number of nucleotide differences between two particular mammoths was approximately one-eighth of that between one of them and the African elephant, corresponding to a separation between the mammoths of 1.5–2.0 Myr. The estimated probability that orthologous elephant and mammoth amino acids differ is 0.002, corresponding to about one residue per protein. Differences were discovered between mammoth and African elephant in amino acid positions that are otherwise invariant over several billion years of combined mammalian evolution. This study shows that nuclear genome sequencing of extinct species can reveal population differences not evident from the fossil record, and perhaps even discover genetic factors that affect extinction.

sequence (average read length, 93 bp) from a number of samples. Hair shafts are thus suitable for sequencing ancient nuclear DNA. We selected M4, a Siberian mammoth specimen carbon-14 dated to 18,545 ± 70 years before present (roughly 20,000 years ago), for extensive sequencing and generated 2,982 Gb of data from hair shafts using a Roche GS-FLX sequencing instrument. A second mammoth specimen, M25, yielded an additional 239 Mb. Together with our earlier mammoth data, this brought the total to 4,168 Gb of sequence. Given the abundance of hair available from M4 and M25, we were able to enrich the sequenced material for long DNA molecules, to overcome at least partly the high rate of breakage in ancient DNA. The average read length was 142 bp for M4 and 164 bp for M25. As a bonus, we obtained 4,430-fold coverage of the mitochondrial genome of M4, allowing us to determine error rates. (We assumed that errors in nuclear DNA equal those in mitochondrial DNA.) Specifically, for reads trimmed by aligning them to elephant sequence, the total error rate from post-mortem DNA damage and sequencing mistakes was 0.14%, neglecting errors that added or deleted bases (Table 1 and Methods). To estimate how many of our reads are actual mammoth DNA, we determined the fraction of our sequence that aligns to the African savanna elephant (*Loxodonta africana*) genome (twofold assembly and sixfold reads), which indicated that 80% of our 4.17 Gb of sequence, that is, approximately 3.3 Gb, is from the mammoth. However, the yield varied substantially between specimens: M4 is 90% mammoth and M25 is only 58% mammoth (Fig. 1). As a negative control, read-sized intervals of the chicken genome⁵ were mapped to

Fonte: Miller et al., Nature 456: 387-390, 2008

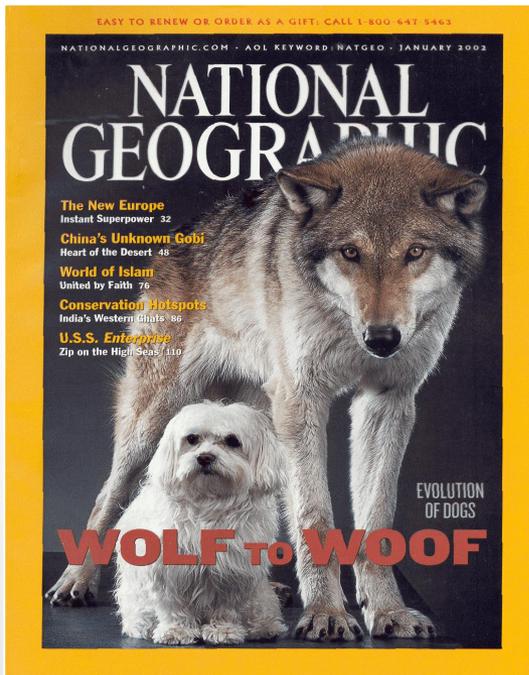


Ailuropoda melanoleuca
(Mammalia Carnivora Ursidae)
panda gigante

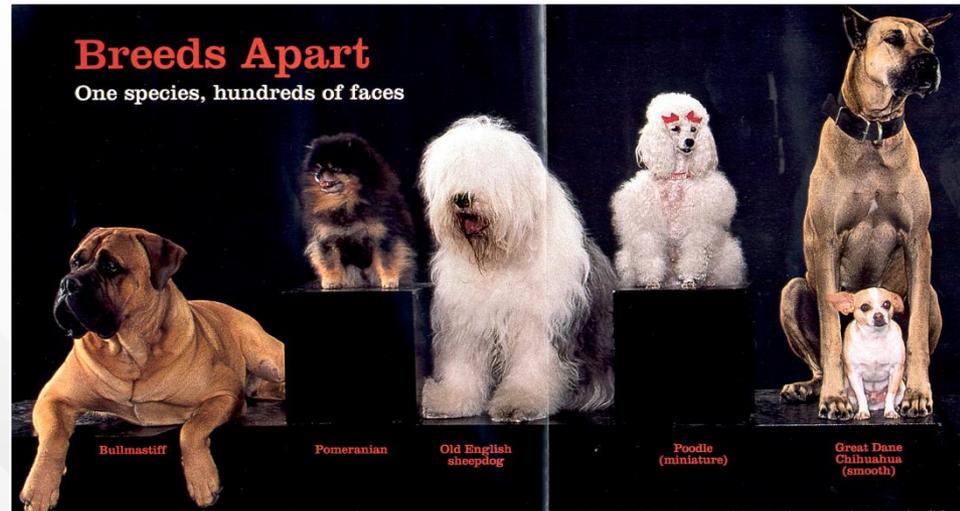


- Simbolo universale del pericolo di estinzione che incombe su moltissime specie del pianeta
- Nonostante il **relativo successo della riproduzione in cattività**, è ancora classificato come “**endangered**” nella lista IUCN
- Genoma a 20 cromosomi interamente sequenziato nel 2009 da un consorzio internazionale guidato dal Beijing Genomics Institute (Li et al., Nature 463, 2010): lo studio del genoma rivela che **la sua dieta**, costituita quasi esclusivamente da bambù, **dipende dal bioma microbico intestinale**





Canis lupus familiaris (Mammalia Carnivora Canidae)



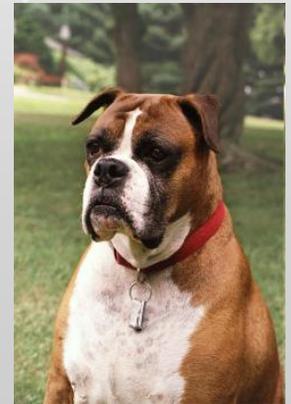
Il migliore amico dell'uomo da 200 000 anni, ma... non è il primo organismo “addomesticato”

- Genoma a 40 cromosomi con estrema variabilità genetica, completato con grande difficoltà nel 2005 (Lindblad-Toh et al., Nature 2005)
- **Organismo modello molto importante per la ricerca medica** perché soggetto a molte **malattie umane** (cancro, artrite reumatoide, malattie cardiovascolari, cecità e sordità)

Database per il genoma di *C. lupus familiaris*

http://www.ensembl.org/Canis_familiaris/Info/Index

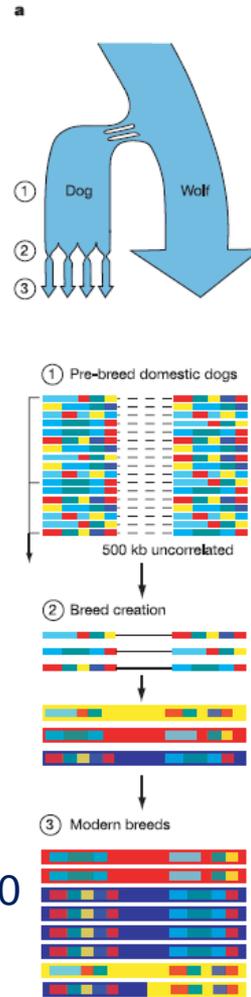
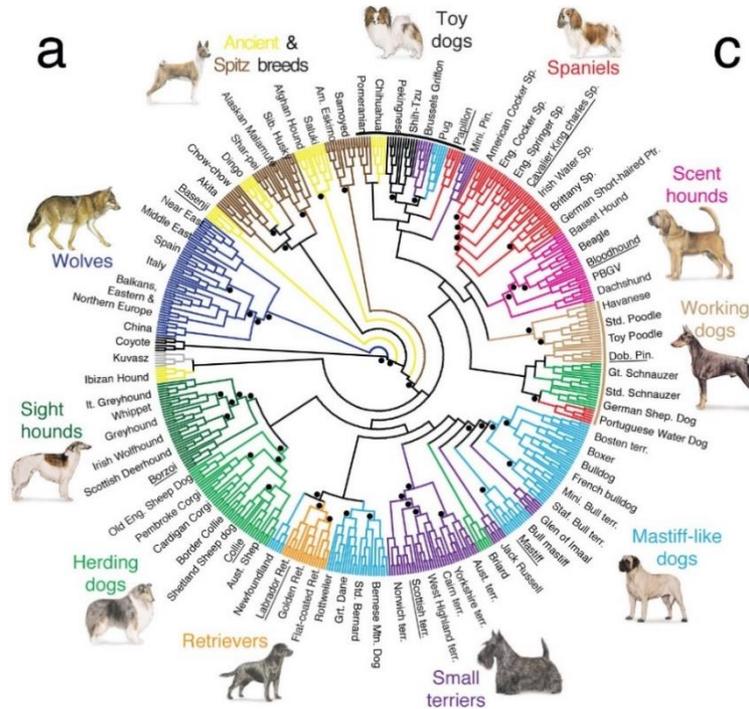
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_euk/Canis_lupus_familiaris/104/



Tasha, boxer donatrice del genoma sequenziato

Genoma di *C. lupus familiaris*

- 40 cromosomi, 2.45 Gb, 22874 geni
- Omologia superiore al 25% nei confronti del genoma umano



In base ai dati genomici, la divergenza tra lupi e cani è avvenuta tra 15000 e 80000 anni fa, tramite **eventi multipli di domesticazione**

Due eventi “bottleneck” (uno antico ed uno recente) hanno caratterizzato l’evoluzione del genoma di *C. lupus familiaris*



Felis silvestris catus
(Mammalia Carnivora)



- Unico felino che vive abitualmente in associazione con gli umani
- **Importante organismo modello in neurobiologia e neurofisiologia**
- Genoma a 38 cromosomi (3 Gb, 20285 geni) completato nel 2007 dal consorzio Genome Sequencing Platform (Pontius et al., Genome Res. 2007)



I genomi dei cinque grandi felini selvatici in immediato pericolo di estinzione



Nel 2013 sono stati completati in parallelo i genomi delle principali specie del genere *Panthera* in grave pericolo:

- Panthera tigris altaica* (tigre dell'Amur o tigre siberiana)
- Panthera tigris tigris* (tigre del Bengala)
- Panthera uncia* (leopardo delle nevi)
- Panthera leo* (leone africano)
- Panthera leo krugeri* (leone bianco sudafricano)

ARTICLE

Received 2 May 2013 | Accepted 13 Aug 2013 | Published 17 Sep 2013

DOI: 10.1038/ncomms3433

OPEN

The tiger genome and comparative analysis with lion and snow leopard genomes

Yun Sung Cho¹, Li Hu², HaoLong Hou², Hang Lee³, Jiaohui Xu², Soowhan Kwon⁴, Sukhun Oh⁴, Hak-Min Kim¹, Sungwoong Jho⁵, Sangsoo Kim⁵, Young-Ah Shin¹, Byung Chul Kim^{1,6}, Hyunmin Kim⁶, Chang-uk Kim¹, Shu-Jin Luo⁷, Warren E. Johnson⁸, Klaus-Peter Koepfli⁹, Anne Schmidt-Küntzel¹⁰, Jason A. Turner¹¹, Laurie Marker¹², Cindy Harper¹³, Susan M. Miller^{13,14}, Wilhelm Jacobs¹⁵, Laura D. Bertola¹⁶, Tae Hyung Kim⁶, Sunghoon Lee¹⁶, Qian Zhou², Hyun-Ju Jung², Xiao Xu², Priyvat Gadhwil¹⁷, Pengwei Xu², Yingqi Xiong², Yadan Luo², Shengkai Pan², Caiyun Gou², Xiuhui Chu², Jilin Zhang², Sanyang Liu², Jing He², Ying Chen², Linfeng Yang², Yulan Yang², Jiaju He², Sha Liu², Junyi Wang², Chul Hong Kim⁶, Hwanjong Kwak⁶, Jong-Soo Kim¹, Seungwoo Hwang¹⁷, Junsu Ko⁶, Chang-Bae Kim¹⁸, Sangtae Kim¹⁹, Damin Bayarikhagva²⁰, Woon Kee Paek²¹, Seong-Jin Kim^{6,22}, Stephen J. O'Brien^{2,23}, Jun Wang^{2,24,25} & Jong Bhak^{1,6,26,27}

Tigers and their close relatives (*Panthera*) are some of the world's most endangered species. Here we report the *de novo* assembly of an Amur tiger whole-genome sequence as well as the genomic sequences of a white Bengal tiger, African lion, white African lion and snow leopard. Through comparative genetic analyses of these genomes, we find genetic signatures that may reflect molecular adaptations consistent with the big cats' hypercarnivorous diet and muscle strength. We report a snow leopard-specific genetic determinant in EGLN1 (Met69>Lys39), which is likely to be associated with adaptation to high altitude. We also detect a TYR260G>A mutation likely responsible for the white lion coat colour. Tiger and cat genomes show similar repeat composition and an appreciably conserved synteny. Genomic data from the five big cats provide an invaluable resource for resolving easily identifiable phenotypes evident in very close, but distinct, species.

L'analisi comparata dei cinque genomi delle specie del genere *Panthera* rivela adattamenti alla dieta ipercarnivora e alla elevata prestazione muscolare

La distruzione degli habitat naturali e la caccia per **abietti ed assurdi scopi commerciali** ha ridotto queste splendide specie di grandi felini a numeri così limitati da fare **temere fortemente per la loro sopravvivenza anche a breve termine**

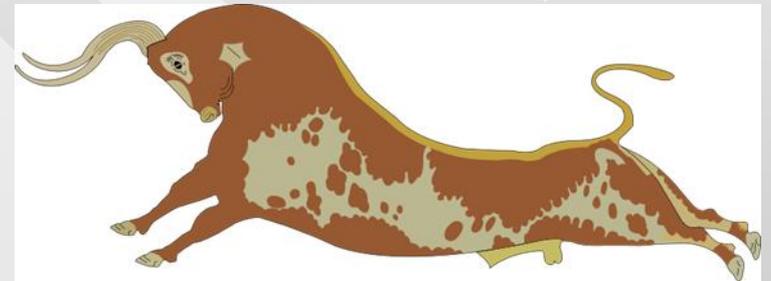
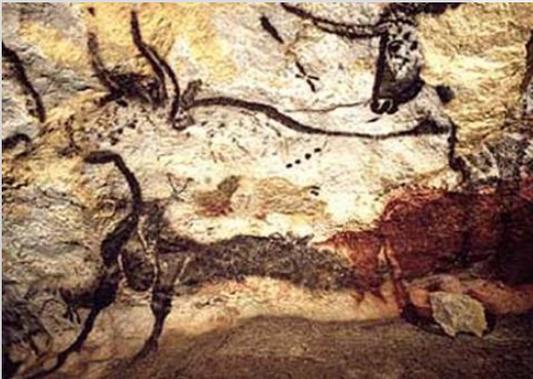
Bos taurus (Mammalia Artiodactyla)



- Uno dei primi animali addomesticati, di fondamentale interesse economico per la produzione di latte e carne
- Genoma a 60 cromosomi completato nel 2009 (una femmina Hereford) dal Cattle Genome International Consortium (Zimin et al. Genome Biol. 2009)

Il genoma mitocondriale dell'uro, *B. primigenius*

- Un gruppo di ricercatori italiani (tra i quali alcuni dell'Università di Ferrara) ha sequenziato e pubblicato nel 2011 il genoma mitocondriale completo dell'uro (*Bos primigenius*), antenato selvatico di *B. taurus* (Lari et al., BMC 11: 32-42, 2011)
- i dati ottenuti favoriscono l'ipotesi di una **origine polifiletica delle varietà europee di *B. taurus***



L'uro ("auroch") raffigurato nella grotta di Lascaux (Paleolitico Superiore, 15 000 a.C.) e nel Palazzo di Cnosso (Età del bronzo, 1600 a.C.)

Lari et al. *BMC Evolutionary Biology* 2011, 11:32
<http://www.biomedcentral.com/1471-2148/11/32>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

The Complete Mitochondrial Genome of an 11,450-year-old Aurochsen (*Bos primigenius*) from Central Italy

Martina Lari¹, Ermanno Rizzi², Stefano Mona^{3,8}, Giorgio Corti², Giulio Catalano¹, Kefei Chen⁴, Cristiano Vernesi⁵, Greger Larson⁶, Paolo Boscato⁷, Gianluca De Bellis², Alan Cooper⁴, David Caramelli¹, Giorgio Bertorelle^{3*}

Tursiops truncatus (Cetacea Delphinidae) il genoma del delfino



- Nel 2012 è stato completato anche il genoma del tursiope, *T. truncatus*, **primo cetaceo odontoceto modello** (McGowen et al., Proc. R. Soc. B 2012)
- Come altri odontoceti, *T. truncatus* è caratterizzato da un'straordinaria intelligenza, capacità di comunicazione, ecolocalizzazione della preda e complessa vita sociale
- Genoma di 3 Gb, con 44 cromosomi ed elevata omologia con il genoma umano: contiene 228 sequenze (10% delle quali correlate al sistema nervoso) che hanno subito modifiche significative, tra cui quelle per formare sinapsi e quelle correlate alla curiosa abitudine dei delfini di **“dormire con un occhio solo”** e con **“mezzo cervello addormentato”**
- Un altro gruppo di geni è del tutto simile a quelli coinvolti in **malattie nervose umane** (morbo di Alzheimer e schizofrenia)
- Una ulteriore somiglianza tra i delfini e l'uomo è la diminuzione nella velocità di cambiamento delle sequenze di DNA nel tempo, probabilmente correlata alle dimensioni del corpo, alla longevità e al lungo tempo tra una generazione e l'altra, indicando **somiglianze nella pressione evolutiva esercitata in specie filogeneticamente distanti**

Tursiope che ecolocalizza la preda mediante un **“click”** generato in tre sacche superiori, amplificato dal **“melone”** (grasso alla sommità del capo) e trasmesso poi all'organo dell'udito tramite la bocca



Fonte: McGowen et al., Proc. R. Soc. B 279: 3643-3651, 2012

I genomi dei pipistrelli (Mammalia Chiroptera)



Myotis lucifugus

Unici mammiferi volanti, con ali sostenute da dita allungate e raffinatissimi sistemi sonar per il volo e la cattura della preda al buio

Di grande importanza per il **controllo delle popolazioni di insetti nocivi**, ma in declino a causa della **distruzione degli habitat naturali**, dei **luoghi di svernamento** e dei **cambiamenti climatici**

Importanti anche come **“reservoir” di virus patogeni** in alcune regioni del mondo (SARS ed Ebola)

Sei genomi di pipistrelli sono stati finora completati (Zhang et al., Science 2013)

Myotis lucifugus (Vespertilionidae), micropipistrello nordamericano, **organismo modello per i Chiroteri** (2010)

Pteropus vampyrus (Pteropodidae), “volpe volante”, pipistrello frugivoro asiatico (2012)

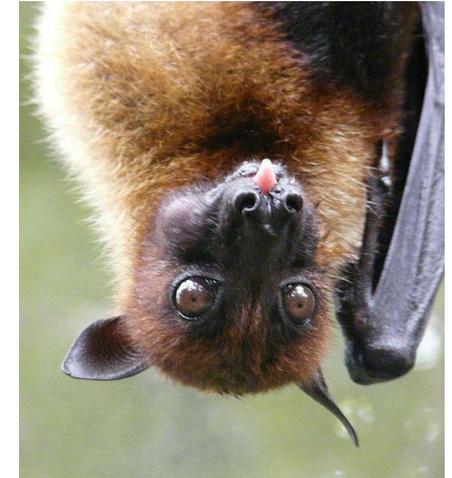
Eidolon helvum (Pteropodidae) pipistrello frugivoro africano (2013)

Megaderma lyra (Megadermidae), falso vampiro (2013)

Pteronotus parnellii (Mormoopidae), pipistrello “Doppler” di Parnell (2013)

Rhinolophus ferrumequinum (Rhinolophidae), pipistrello “ferro di cavallo” (2013)

Myotis brandti (Vespertilionidae), micropipistrello estremamente longevo (2013)



Pteropus vampyrus





Comparative Analysis of Bat Genomes Provides Insight into the Evolution of Flight and Immunity

Guojie Zhang,^{1,2,*} Christopher Cowled,^{2*} Zhengli Shi,^{4*} Zhiyong Huang,^{1*} Kimberly A. Bishop-Lilly,^{5*} Xiaodong Fang,¹ James W. Wynne,² Zhiqiang Xiong,¹ Michelle L. Baker,³ Wei Zhao,¹ Mary Tachedjian,³ Yabing Zhu,¹ Peng Zhou,^{3,4} Xuanting Jiang,¹ Justin Ng,³ Lan Yang,¹ Lijun Wu,⁴ Jin Xiao,¹ Yue Feng,¹ Yuanxin Chen,¹ Xiaoping Sun,¹ Yong Zhang,¹ Glenn A. Marsh,³ Gary Cramer,³ Christopher C. Broder,⁵ Kenneth G. Frey,⁵ Lin-Fa Wang,^{3,7} Jun Wang^{1,8,9,†}

Bats are the only mammals capable of sustained flight and are notorious reservoir hosts for some of the world's most highly pathogenic viruses, including Nipah, Hendra, Ebola, and severe acute respiratory syndrome (SARS). To identify genetic changes associated with the development of bat-specific traits, we performed whole-genome sequencing and comparative analyses of two distantly related species, fruit bat *Pteropus alecto* and insectivorous bat *Myotis davidii*. We discovered an unexpected concentration of positively selected genes in the DNA damage checkpoint and nuclear factor κB pathways that may be related to the origin of flight, as well as expansion and contraction of important gene families. Comparison of bat genomes with other mammalian species has provided new insights into bat biology and evolution.



Myotis brandtii

- I genomi dei pipistrelli hanno dimensioni tra 1.9 e 2.8 Gb, inferiori alla media dei genomi degli altri mammiferi (3.4 Gb)
- La comparazione dei genomi dei microchiroteri e macrochiroteri rivela una **selezione ed una espansione dei geni delle vie metaboliche correlate al volo**
- In *M. brandtii*, microchiroterro a vita eccezionalmente lunga (fino a 40 anni), sono state riscontrate **modificazioni dei geni dell'ormone della crescita**



Rhinolophus ferrumequinum



Pteronotus parnellii



Eidolon helvum



Megaderma lyra

I genomi dei Primati



Dian destroys a snare.

Photo © Bob Campbell



La parte di lezione sul genoma dei Primati è dedicata alla memoria di **Dian Fossey** (1932-1985), compianta **primatologa e pioniera degli studi sulle grandi scimmie**, alla quale si deve la salvezza dei gorilla di montagna (*Gorilla beringei*) che abitano nel **Parco dei vulcani Virunga**, nella travagliata regione al confine tra Ruanda, Uganda e Repubblica Democratica del Congo



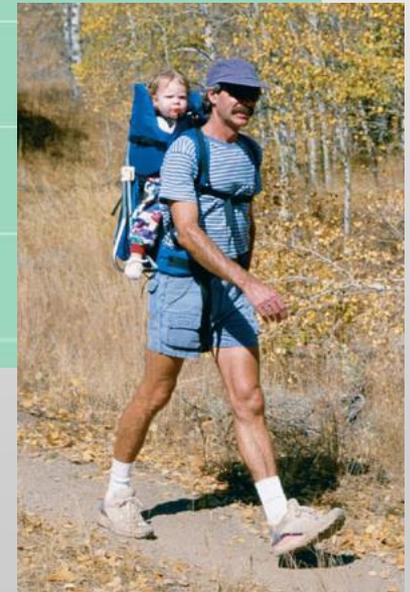
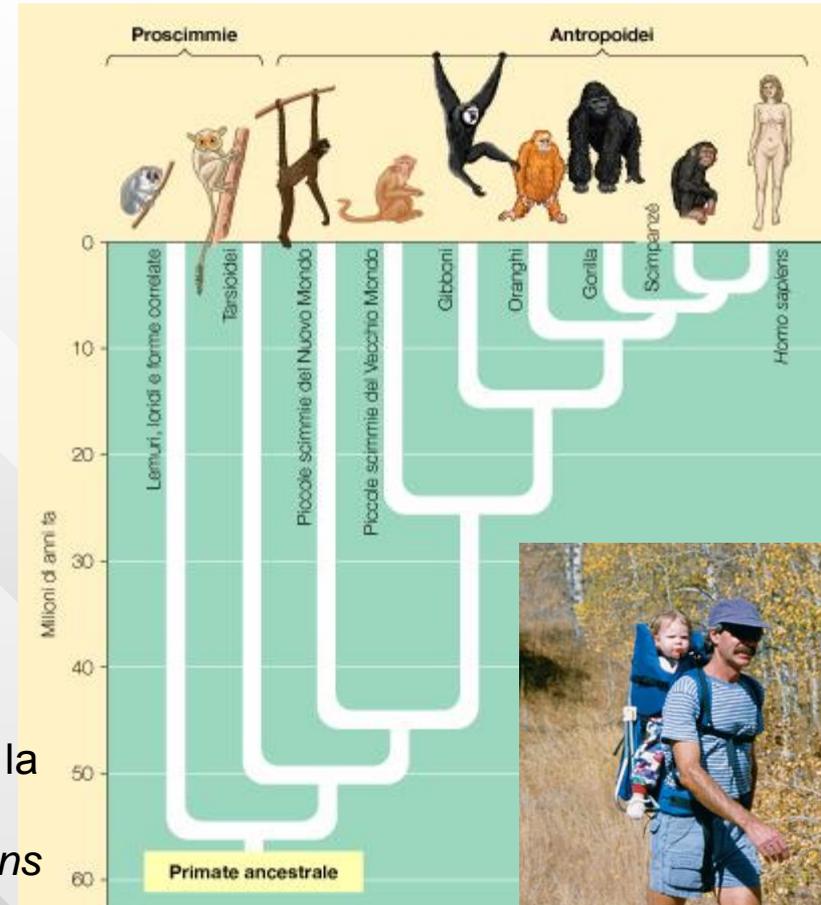


Evoluzione dei Primati (Ordine Primates)

- I Primati si sono originati da mammiferi simili agli Insettivori nel tardo Cretaceo
- Le caratteristiche fisiche dei Primati riflettono le loro **antiche abitudini arboricole**
 - articolazione snodata della spalla
 - occhi frontali e testa ruotabile
 - ottima coordinazione mano-occhio
 - cure parentali prolungate ed attente

Lo studio dell'evoluzione dei Primati attraverso la genomica permette di comprendere numerosi aspetti dell'origine e dell'evoluzione di *H. sapiens*

H. sapiens e le grandi scimmie hanno infatti **antenati comuni che si sono diversificati solo negli ultimi 5-7 milioni di anni**



I genomi dei Primati

Anche se non sono organismi modello in senso stretto, i Primati sono **di grande interesse per la genomica e per le biotecnologie** per la loro strettissima parentela con *H. sapiens*

Fino ad oggi sono stati interamente sequenziati **12 genomi di Primati**:

Homo sapiens, uomo moderno (Hominidae) (2001)

Homo neanderthalensis, uomo di Neanderthal (Hominidae) (2010)

Pan troglodytes, scimpanzé (Hominidae) (2005)

Pan paniscus, bonobo (Hominidae) (2012)

Pongo pygmaeus, orangutan del Borneo (Ponginae) (2011)

Pongo abelii, orangutan di Sumatra (Ponginae) (2011)

Gorilla gorilla, gorilla dell'Africa occidentale (Hominidae) (2012)

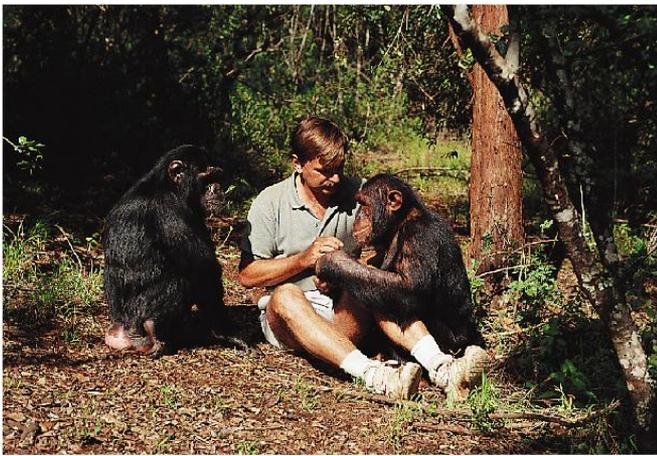
Otolemur garnettii ("bushbaby") (Galagidae) (2010)

Macaca mulatta, scimmia rhesus (Cercopithecidae) (2007)

Macaca fascicularis, cinomolgo di Giava (Cercopithecidae) (2011)

Callithrix jacchus, uistiti (Callitrichidae) (2014)

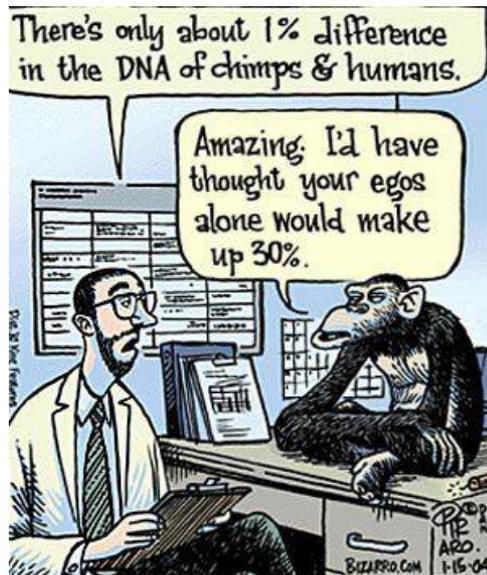
Rhinopithecus roxellana, rinopiteco dorato cinese (2019)



12 dicembre 2001
Completato il sequenziamento di
Homo sapiens
46 cromosomi
Circa 20 000 geni (dati 2017)



31 agosto 2005
Interamente sequenziato il genoma
dello scimpanzé (*Pan troglodytes* L.)
48 cromosomi
Circa 22 000 geni



98.8 % similarità di sequenza di DNA
97.3% similarità di struttura genica
...e solo 50 geni umani che non hanno nessun omologo
nei geni di *P. troglodytes*

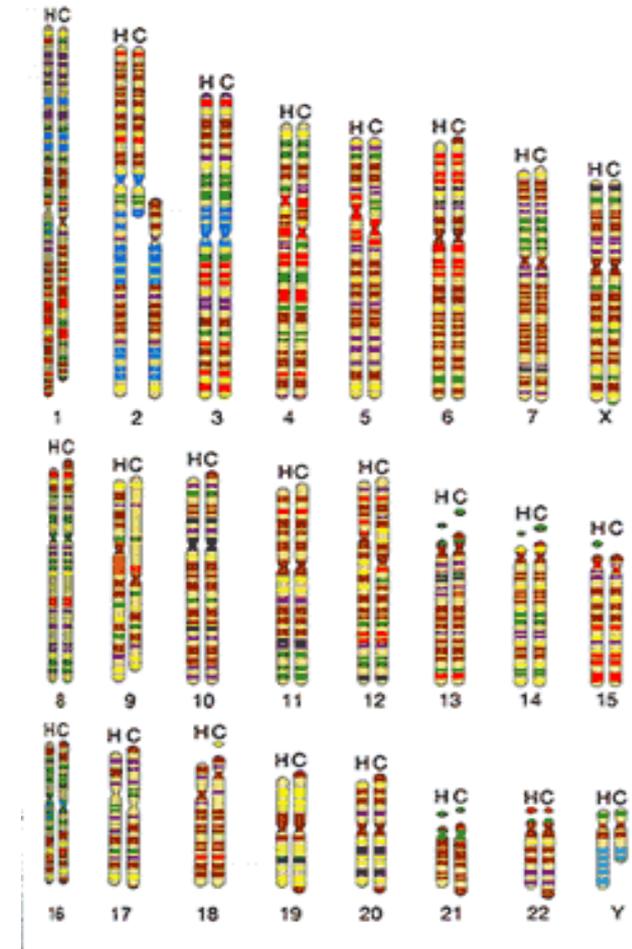
Fonte: Varki and Altheide, Genome Res. 15: 1746-1758, 2005

Genomica comparata tra *H. sapiens* e *Pan troglodytes* L.

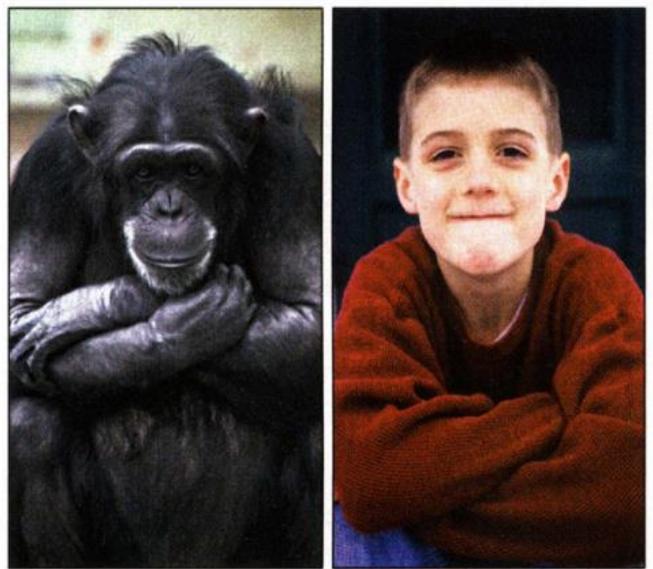
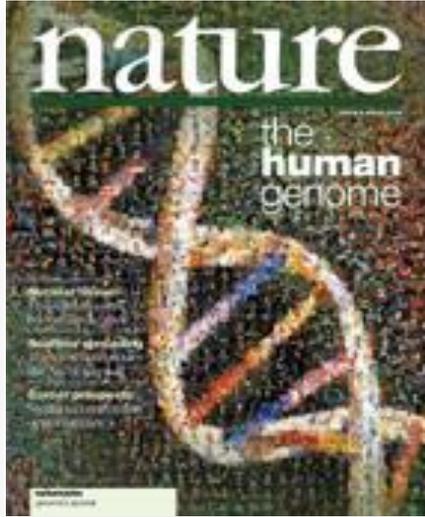
Genomi di uguali dimensioni (3.0×10^9 bp, 3Gb), molto simili (98.8%)
e con un numero comparabile di geni (più o meno...)

Differenze

- Numero cromosomico: 48 (*P. troglodytes*) e 46 (*H. sapiens*)
- nell'uomo è avvenuta una fusione tra due coppie di cromosomi
- Sostituzioni di nucleotidi singoli tra umani e scimpanzé: 1.23 %, per una differenza totale di 35 milioni di nucleotidi singoli e 5 milioni di polimorfismi di inserzione/delezione (indel)
- Proteine ortologhe molto simili **e per circa il 29% addirittura identiche** (di norma due proteine ortologhe differiscono solo per 2 amminoacidi)



- 585 geni si sono evoluti più rapidamente nell'uomo (tra cui i geni di difesa dalla malaria e dalla tubercolosi)
- Alcune regioni del genoma umano (ad esempio il complesso dei geni del linguaggio, FOXP2) presentano tracce di “selective sweeps” (cambiamenti evolutivi molto rapidi e localizzati)



Loosened family ties. Gene-chip studies reveal previously unrecognized differences between these two species.

Tuttavia non è ancora chiaro quali geni (o complessi di geni) ci rendano effettivamente “umani”



Cosa caratterizza quindi il genoma umano rispetto a quello dello scimpanzé?



Oltre alla perdita di alcuni geni e lo sviluppo di altri, sembra che le differenze principali riguardino **il controllo dell'espressione genica**



Amici e “familiari” nel Terzo Millennio



La celebre primatologa londinese Dame **Valerie Jane Morris-Goodall** ha dedicato la vita allo studio e alla protezione degli scimpanzé, ricevendo onorificenze da tutto il mondo, tra le quali anche la nomina a Grande Ufficiale al Merito della Repubblica Italiana nel 2011, con la seguente motivazione

“Per il suo lavoro straordinario sui primati, per la sua azione determinante in favore del rispetto della biodiversità e dei popoli e per gli sforzi nell’educare e mobilitare il più grande numero di giovani”

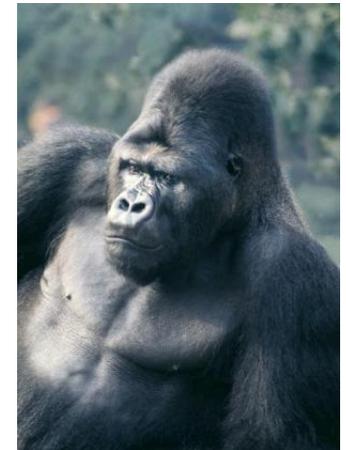


Altri genomi di Primati



Lo scimpanzé (*Pan troglodytes*) e il bonobo (*Pan paniscus*) sono le due specie più vicine a *H. sapiens*: le tre specie si sono **diversificate a partire da un antenato comune** circa 5.4 milioni di anni fa

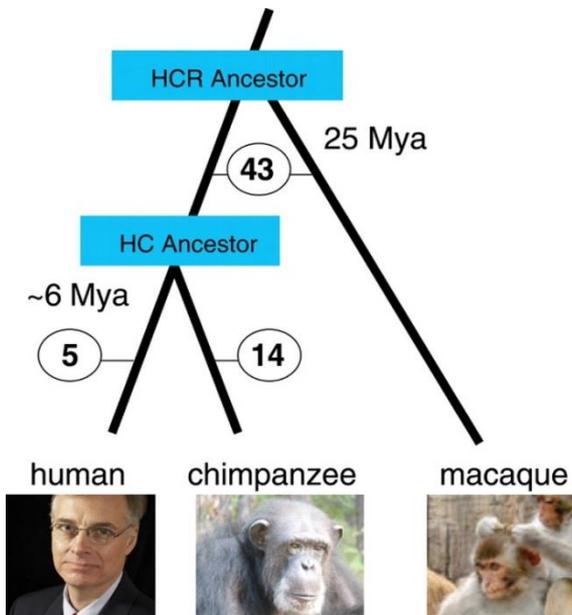
- Il sequenziamento del genoma della scimmia rhesus (*Macaca mulatta*) è stato completato nel 2006
- Sono stati inoltre completati i genomi dello uistiti (*Callithrix jacchus*, o “marmoset”), del galagone (*Otolemur garnettii*), di due specie di orangutan (*Pongo pygmaeus* e *P. abelii*) e del gibbone (*Nomascus sp.*), e sono in corso di completamento quelli del catta (*Lemur catta*) e del babbuino (*Papio anubis*)



Fonte: Rogers and Gibbs, Nature Rev. Genet. 15: 347-356, 2014



Macaca mulatta
(Primates Cercopithecoideae)
“rhesus monkey”



Il genoma di *M. mulatta* è stato completato nel 2006 dal Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium (Science 2007)

- 22 cromosomi, circa 23000 geni
- 97.5 % similarità con il genoma di *H. sapiens*
- 98.1 % con il genoma di *P. troglodytes*

Fonte: Rhesus Macaque Genome Sequencing Consortium, Science 316: 222-234, 2007

Il genoma del bonobo, *Pan paniscus*



- Nel 2012 è stato completato il genoma dell'altra specie del genere *Pan*, il bonobo (*Pan paniscus*), da parte del Max Planck Institute (Prufer et al., Nature 2012)
- *P. paniscus* è un primate di interesse fondamentale per lo studio comparato dei geni legati a varianti del comportamento sociale
 - 98.7% simile al genoma umano
 - 99% al genoma di *P. troglodytes*

Il genoma di *Gorilla gorilla* il terzo primate più vicino a *H. sapiens*

- Nel 2012 l'Istituto Sanger ha completato la sequenza del genoma nucleare di una femmina di *G. gorilla* di nome Kamilah, ospite dello zoo di San Diego (California) (Sclay et al., Nature 2012)
- Il genoma mitocondriale di *G. gorilla* era già stato completato nel 1996

Il genoma (48 cromosomi, 3.04 Gb) presenta una **traslocazione cromosomica simile a quella dello scimpanzé** e circa 60% delle proteine sono omologhe a quelle umane





Callithrix jacchus
(Mammalia Primates Callitrichidae)
“uistiti”, “marmoset”



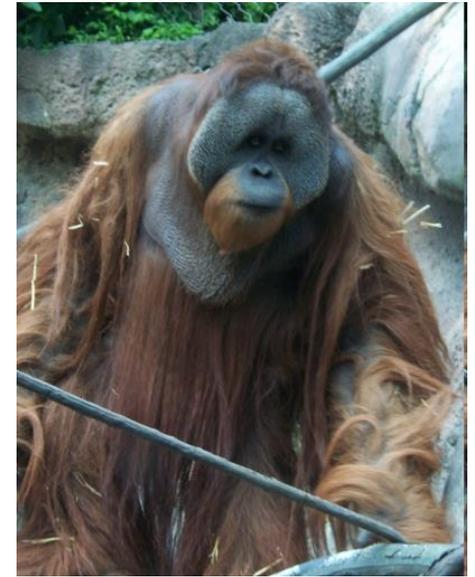
- Questa graziosa scimmietta brasiliana dalla complessa vita sociale ha un ruolo fondamentale come **primate modello negli studi di neurobiologia** (morbo di Parkinson e sclerosi multipla), teratologia, immunologia e invecchiamento
- E' nota inoltre per il **caratteristico comportamento parentale del maschio**, che accudisce i piccoli per quasi tutto il tempo, lasciandoli alla femmina solo per le poppate
- Il suo genoma a 24 cromosomi (2.75 Gb, 21200 geni) è stato interamente sequenziato nel 2014 dal Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium (Nature Genet. 2014)



I genomi degli oranghi (Mammalia Primates Pongidae)

Pongo pygmaeus (orango del Borneo)
e *P. abelii* (orango di Sumatra)

- La parola “orangutan” significa in malese “**persona della foresta**”, e indica il forte legame dei popoli del Borneo e di Sumatra con questi straordinari primati, in grave pericolo di estinzione
- I genomi di entrambe le specie, sequenziati in parallelo nel 2011 dall’Institute for Molecular Biotechnology, hanno 22 cromosomi, 3.08 Gb e circa 20100 geni (Locke et al., Nature 2011)



Suzie, la donatrice del genoma sequenziato di *P. abelii*



Orango di Tapanuli (*Pongo tapanuliensis*) nuova specie di grande primate scoperta nel 2017

Nel 2017 è stato scoperto che una popolazione isolata di oranghi di Sumatra della regione di Tapanuli, a sud del lago Toba, era morfologicamente e geneticamente ben distinta dalla popolazione di *P. abelii* della regione a nord del lago (Nater et al., Curr. Biol. 2017)

La popolazione è stata identificata come **una nuova specie**, *P. tapanuliensis*: si tratta della **prima nuova specie di Primati Antropoidei scoperta dal 1929**



Morfologia facciale di *P. pygmaeus*, *P. abelii* e *P. tapanulensis*

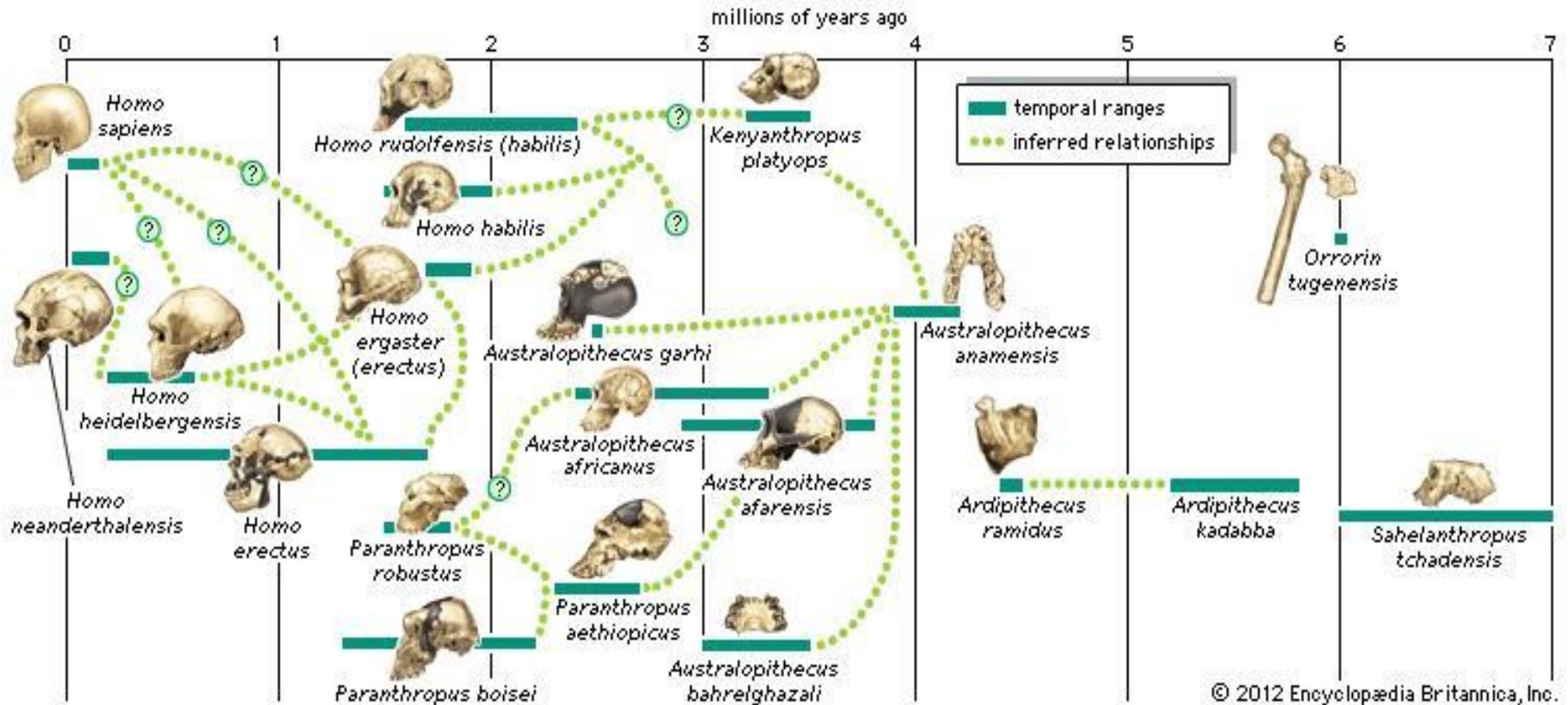
Al contrario delle altre due specie, quasi esclusivamente frugivore, gli oranghi di Tapanuli si nutrono anche di bruchi e pigne di conifere

Purtroppo **questa nuova importantissima specie di Primati è già in immediato pericolo di estinzione**, a causa della frammentazione e degradazione del suo habitat forestale: ne restano **solo 800 individui** (Sloan et al, Curr. Biol.28: R650-R651, 2018)



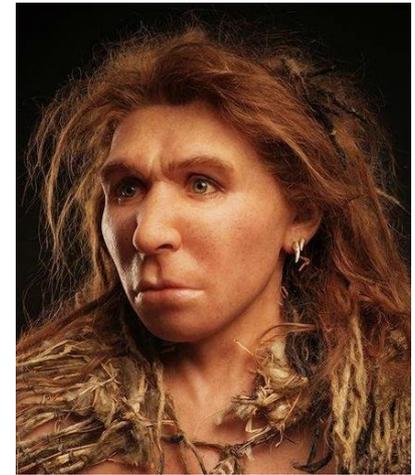
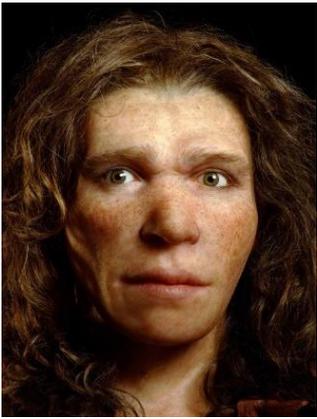
Filogenesi generale del sottogruppo Hominina

(Sottofamiglia Homininae)



Fonte: <https://www.britannica.com/>

Il genoma dell'Uomo di Neandertal (*Homo neandertalensis*)



- L'Uomo di Neandertal, il parente più prossimo dell'uomo moderno, è vissuto fino a circa 30 000 anni fa in Europa e Asia occidentale
- Nel 2010 un gruppo di ricerca del Max Planck Institute di Lipsia (Germania) diretto da Svante Paabo ha ottenuto una "first draft" del genoma nucleare di *H. neandertalensis* (Green et al., Science 2010)
- Il DNA nucleare di *H. neandertalensis* è stato estratto dalle ossa femorali di tre donne vissute 38 000 anni fa e trovate nella Caverna di Vindija (Croazia), e da altre ossa trovate in Spagna, Russia e Germania
- Come spesso avviene nel caso di DNA antico, il sequenziamento è stato difficile a causa della contaminazione batterica e di quella causata dai paleontologi e dai tecnici di laboratorio

A Draft Sequence of the Neandertal Genome

Richard E. Green,^{1,†,‡} Johannes Krause,^{1,†,§} Adrian W. Briggs,^{1,†,§} Tomislav Maricic,^{1,†,§} Udo Stenzel,^{1,†,§} Martin Kircher,^{1,†,§} Nick Patterson,^{2,†,§} Heng Li,^{2,†,§} Weiwei Zhai,^{3,†,§} Markus Hsi-Yang Fritz,^{4,†,§} Nancy F. Hansen,^{5,†,§} Eric Y. Durand,^{3,†,§} Anna-Sapfo Malaspinas,^{3,†,§} Jeffrey D. Jensen,^{6,†,§} Tomas Marques-Bonet,^{7,13,†,§} Can Alkan,^{7,†,§} Kay Prüfer,^{1,†,§} Matthias Meyer,^{1,†,§} Hernán A. Burbano,^{8,†,§} Jeffrey M. Good,^{1,9,†,§} Rigo Schultz,^{1,†,§} Ayinuer Aximu-Petri,^{1,†,§} Anne Butthof,^{1,†,§} Barbara Höber,^{1,†,§} Barbara Höffner,^{1,†,§} Madlen Siegemund,^{1,†,§} Antje Wehmann,^{1,†,§} Chad Nusbaum,^{2,†,§} Eric S. Lander,^{2,†,§} Carsten Russ,^{2,†,§} Nathaniel Novod,^{2,†,§} Jason Affourtit,^{9,†,§} Michael Egholm,^{9,†,§} Christine Verna,^{21,†,§} Pavao Rudan,^{10,†,§} Dejana Brajkovic,^{11,†,§} Željko Kucan,^{10,†,§} Ivan Gušić,^{10,†,§} Vladimir B. Doronichev,^{12,†,§} Liubov V. Golovanova,^{12,†,§} Carles Lalueza-Fox,^{13,†,§} Marco de la Rasilla,^{14,†,§} Javier Fortea,^{14,†,§} Antonio Rosas,^{15,†,§} Ralf W. Schmitz,^{16,17,†,§} Philip L. F. Johnson,^{18,†,§} Evan E. Eichler,^{7,†,§} Daniel Falush,^{19,†,§} Ewan Birney,^{4,†,§} James C. Mullikin,^{5,†,§} Montgomery Slatkin,^{3,†,§} Rasmus Nielsen,^{3,†,§} Janet Kelso,^{1,†,§} Michael Lachmann,^{1,†,§} David Reich,^{2,20,†,§} Svante Pääbo^{1,†,§}

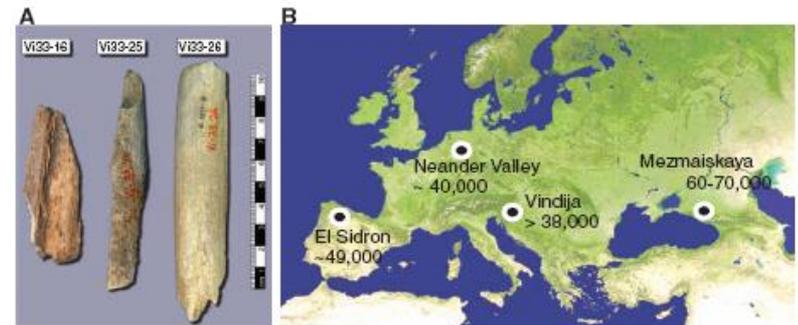
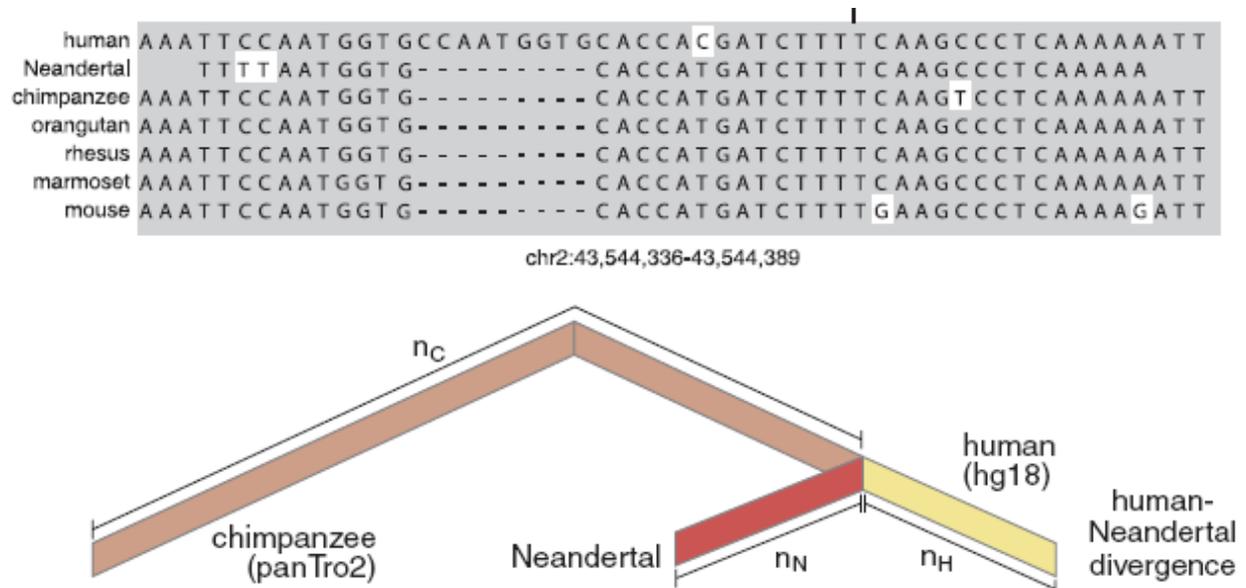


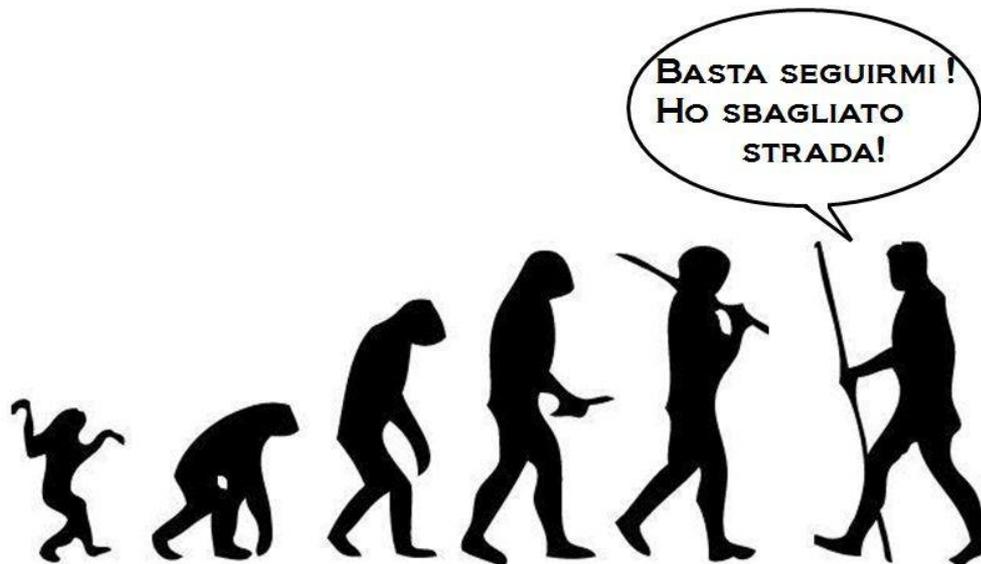
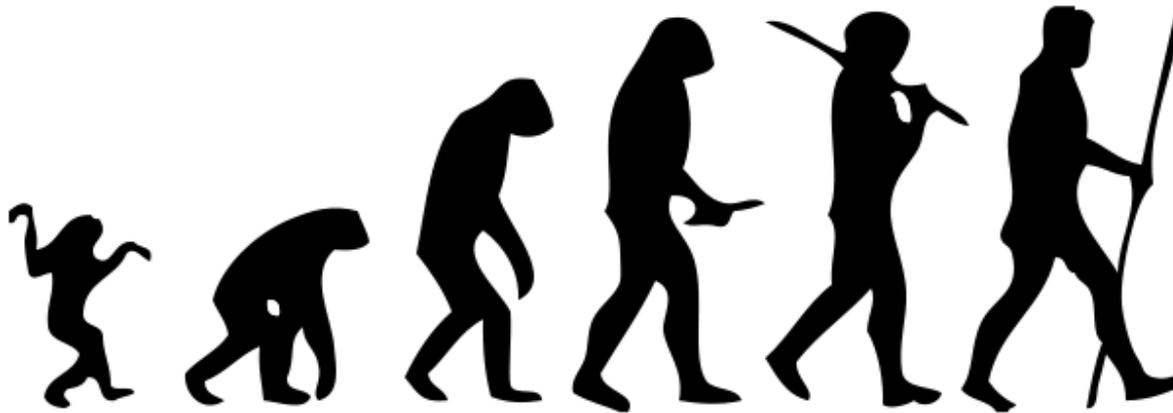
Fig. 1. Samples and sites from which DNA was retrieved. (A) The three bones from Vindija from which Neandertal DNA was sequenced. (B) Map showing the four archaeological sites from which bones were used and their approximate dates (years B.P.).

Comparazione tra i genomi di *H. neandertalensis* e di *H. sapiens*

- Il genoma nucleare di *H. neandertalensis* è stato comparato con quello di 5 individui di *H. sapiens* provenienti da Cina, Francia, Papua-Nuova Guinea, Africa occidentale e Africa meridionale: ha dimensioni molto simili a quello di *H. sapiens* ed è identico al 99.7% (*H. sapiens* e *P. troglodytes* sono identici al 98.8%)
- Alcune regioni geniche sono state soggette a **selezione positiva** (“selective sweeps”), tra cui quelle coinvolte nel metabolismo, nello sviluppo cognitivo e dello scheletro
- I geni di *H. neandertalensis* risultano più simili a quelli dell’uomo eurasiatico attuale, **avvalorando l’ipotesi che siano avvenuti scambi genici tra *H. neandertalensis* e *H. sapiens***



Evoluzione dell'uomo...





Il più antico presepe ligneo conosciuto

(Anonimo del XIII secolo, dipinto nel 1370 e conservato presso la Basilica di S. Stefano a Bologna)



Grazie per l'attenzione, **Buon Natale e Felice 2020**,
....e preparatevi bene per gli esami !

