
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

GIOVANNI BLANDINO

Presupposti anticasuali dell'evoluzione della dominanza

Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 32 (1962), n.5, p. 733–740.

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1962_8_32_5_733_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Biologia. — *Presupposti anticasuali dell'evoluzione della dominanza.* Nota di GIOVANNI BLANDINO, presentata (*) dal Corrisp. G. COLOSI.

Dai dati sperimentali (1) risulta che:

1° quasi tutte le mutazioni sono dannose (e di esse la maggioranza sono letali) mentre le mutazioni vantaggiose sono molto rare;

2° rispetto al gene normale o selvaggio quasi tutte le mutazioni sono recessive, poche sono con dominanza intermedia, solo alcune rarissime sono dominanti;

3° le mutazioni generalmente non mostrano dominanza fra di loro (hanno dominanza intermedia).

Morgan, Bridges, Sturtevant hanno formulato come legge generale che: le mutazioni sono recessive rispetto al gene selvaggio, mentre tra di loro sono senza dominanza.

È dunque un fatto sperimentalmente constatato che le mutazioni, nella quasi totalità dannose, sono generalmente recessive rispetto al gene normale.

Questo fatto è stato spesso notato anche perché, almeno a prima vista, dà l'impressione di essere un fatto anticasuale e finalistico. Vari darwinisti hanno detto che in base al presupposto casuale le mutazioni generalmente dovrebbero essere con dominanza intermedia, mentre le mutazioni recessive e quelle dominanti dovrebbero essere tanto più rare quanto più accentuata è la loro recessività o dominanza.

Sono state proposte allora alcune teorie con lo scopo di dimostrare che le mutazioni quando compaiono per la prima volta in una popolazione non sono generalmente né dominanti, né recessive, ma piuttosto intermedie; solo in seguito, per un puro processo di caso e selezione, è probabile e, anzi, è praticamente inevitabile che le mutazioni dannose diventino recessive e che quelle vantaggiose diventino dominanti.

Analizziamo adesso più attentamente le teorie proposte.

IPOTESI DI R. A. FISHER. — Fisher ha per primo (1928, 1930 (2), 1931, 1935) proposta una teoria di evoluzione della dominanza.

Se in un genoma sorge a caso una mutazione genica, dice Fisher, molto probabilmente questa sarà disarmonica e dannosa. È anche del tutto proba-

(*) Nella seduta del 12 maggio 1962.

(1) Ringrazio vivamente il prof. G. Colosi per i suoi consigli e per il suo costante e attento interessamento.

(2) R. A. FISHER, *Genetical Theory of Natural Selection*, I^a ed. 1930; II^a ed. rivista 1958, New York. Tutto il capitolo III è dedicato alla evoluzione della dominanza.

bile che, all'inizio, questa mutazione si trovi allo stato eterozigote ed abbia dominanza intermedia rispetto al gene normale. Indichiamo con Gg questo genotipo eterozigote costituito dal gene selvaggio G e dal gene mutante g .

Ora è possibile che in loci diversi del medesimo genoma sorgano, per altre mutazioni, geni mutanti capaci di influire sul genotipo Gg rendendolo meno dannoso, cioè capaci di modificarlo. Tale modificazione si manifesterà come un avvicinamento del genotipo di Gg al genotipo di GG ; in altre parole si manifesterà come un aumento di dominanza del gene normale G (o aumento di recessività del gene dannoso g).

I geni mutanti modificatori del genotipo Gg danno un vantaggio selettivo all'individuo che li possiede (cioè l'individuo che oltre al genotipo Gg possiede anche i geni modificatori ha un vantaggio selettivo rispetto all'individuo che possiede il genotipo Gg ma non i geni modificatori). Allora i geni modificatori si diffonderanno nella popolazione e, dato che si suppone che non abbiano per sé nessuna azione diretta sull'organismo, in base alla legge di Hardy e Weinberg manterranno la loro frequenza anche quando il gene mutante dannoso sarà stato eliminato da quella popolazione. Se poi nella medesima popolazione sorgerà un'altra mutazione dannosa uguale alle precedenti, essa con molta probabilità già troverà nel proprio genoma i geni modificatori e quindi comparirà immediatamente come recessiva.

Per comprendere il pensiero di Fisher bisogna notare bene ⁽³⁾ che egli parla di geni «modificatori del genotipo eterozigote Gg » e non di «geni modificatori del gene mutante dannoso g ». La ragione è questa: la selezione naturale agisce direttamente sui fenotipi, i quali sono determinati da tutto il complesso dell'intero genoma (e perciò dal genotipo Gg), quindi essa favorirà la diffusione dei modificatori del genotipo Gg anche se non agiscono direttamente sul singolo gene g . Da ciò segue un fatto importante: se i modificatori favoriti dalla selezione naturale agissero sul mutante g e non sul genotipo Gg (preso come un unico complesso) essi attenuerebbero l'azione nociva del gene g anche quando questo fosse allo stato omozigote gg ; invece sperimentalmente risulta che le mutazioni sono nettamente dannose allo stato omozigote, sebbene allo stato eterozigote abbiano un effetto nullo o quasi. In altra forma: perché si possa parlare di recessività di un gene dannoso si deve verificare che il genotipo omozigote sia dannoso e che il genotipo eterozigote abbia un influsso dannoso minore della metà (rispetto all'omozigote). Se i modificatori agissero direttamente sul singolo gene mutante si potrebbe parlare di «evoluzione della efficienza dannosa» ma non di «evoluzione della recessività» del gene g , poiché non si avrebbe un graduale aumento del distacco tra la efficienza dannosa del genotipo eterozigote e quella del genotipo omozigote.

Ma, si può obiettare, ammettendo anche che i modificatori influiscano su tutto il genotipo Gg e non direttamente sul singolo gene g , se si suppone che possano sorgere geni modificatori del genotipo eterozigote Gg , non si

(3) Disgraziatamente Fisher, matematico e genetista di indiscusso valore, non sempre ha la dote di esporre in modo chiaro ed esplicito il suo pensiero.

può poi negare che possano sorgere anche geni modificatori del genotipo omozigote gg , e allora si rinnova la difficoltà precedente: cioè si avrà una graduale evoluzione della efficienza dannosa, non una evoluzione della recessività.

Fisher però fa osservare che, nella fase iniziale, il gene g sarà raro; quindi si troverà quasi sempre allo stato eterozigote e quasi mai allo stato omozigote. Ne seguirà che i modificatori del genotipo eterozigote daranno spesso un vantaggio agli individui portatori, mentre i geni modificatori del genotipo omozigote solo rarissimamente daranno un vantaggio ai loro portatori. Quindi nella fase iniziale la selezione naturale determinerà una notevole diffusione dei modificatori del genotipo eterozigote, ma non di quelli del genotipo omozigote.

Solo quando il gene g sarà diventato quasi totalmente recessivo allo stato eterozigote (e perciò il genotipo Gg non verrà sfavorito dalla selezione naturale) si potrà avere una notevole frequenza del gene g nella popolazione e diverrà abbastanza frequente anche il genotipo omozigote gg ; solo allora comincerà una effettiva evoluzione della efficienza dannosa del genotipo gg mediante diffusione dei geni che lo modificano. Quando anche questa evoluzione sarà giunta al termine il mutante g non sarà più fenotipicamente identificabile. E questo è da pensare che sia il caso di moltissime mutazioni comparse già da lunghissimo tempo ⁽⁴⁾.

Un processo simile a quello indicato per le mutazioni originariamente dannose (con evoluzione da intermedie a recessive) è ammesso da Fisher anche per le mutazioni vantaggiose (con evoluzione da intermedie a dominanti). Egli ammette che gli attuali geni normali o selvaggi si siano originati come mutazioni vantaggiose con dominanza intermedia e quindi gradualmente, per selezione naturale dei modificatori, siano divenuti sempre più dominanti, sostituendo il precedente gene selvaggio e divenendo così essi stessi geni normali o selvaggi ⁽⁵⁾.

IPOTESI DI S. WRIGHT. — Wright (1929, 1934 ⁽⁶⁾) ha mosso varie critiche all'ipotesi di Fisher: innanzitutto il vantaggio selettivo dei geni modificatori sarebbe troppo basso e quindi il tempo per l'evoluzione della dominanza risulterebbe troppo lungo, inoltre sarebbe del tutto probabile che quei geni modificatori della dominanza avessero sul genotipo anche altri influssi che determinerebbero la frequenza dei geni modificatori indipendentemente dal loro influsso sulla dominanza di altri geni.

Wright ha proposto una ipotesi per spiegare la recessività delle mutazioni; questa ipotesi tuttavia non è, per sé, una ipotesi di « evoluzione » della recessività.

Wright osserva: 1° che i geni hanno essenzialmente la funzione di produrre corrispondenti enzimi; 2°, che aumentando la quantità di enzima agente su

(4) Cfr. per esempio op. cit., pp. 72, 73, 75.

(5) Cfr. op. cit., p. 75.

(6) S. WRIGHT, *Physiological and evolutionary theories of dominance*, « American Naturalist », 68, pp. 24-53.

un substrato, l'effetto enzimatico non aumenta in proporzione e, oltre un certo punto, cessa praticamente di aumentare; cioè esiste un limite di saturazione dell'attività enzimatica per cui, anche se la coppia di geni produce una grande quantità di enzima, il quantitativo al disopra del limite di saturazione non ha nessun effetto.

Ora supponiamo: 1° che il limite di saturazione coincida con la quantità di enzima capace di determinare il fenotipo normale armonico; 2° che un singolo gene selvaggio sia già da solo capace di produrre una quantità di enzima che raggiunga il limite di saturazione; 3° che le mutazioni consistano in una inattivazione totale o parziale di un gene selvaggio ⁽⁷⁾.

Se si aumentano queste supposizioni, ne segue che le mutazioni allo stato di eterozigosi non avranno effetto fenotipico (poiché l'altro gene selvaggio sarà già sufficiente a determinare il fenotipo normale), cioè appariranno recessive.

IPOTESI DI J. B. S. HALDANE. - Haldane (1930, 1939 ⁽⁸⁾) ha aggiunto altre critiche ⁽⁹⁾ alla ipotesi di Fisher, oltre quelle presentate da Wright.

Haldane ha proposto un'altra ipotesi di evoluzione della dominanza in cui vengono utilizzati alcuni elementi dell'ipotesi di Fisher e altri dell'ipotesi di Wright. Mentre nell'ipotesi di Fisher l'evoluzione della dominanza (o della recessività) di un dato gene g è dovuta alla comparsa di nuovi mutanti modificatori localizzati in loci diversi da quello occupato da g , nell'ipotesi invece di Haldane l'evoluzione è dovuta a mutanti localizzati nello stesso locus di g , ma nell'altro cromosoma.

Haldane accenna a varie possibilità, di cui quella forse più tipica può venire esposta schematicamente nel modo seguente.

Ammettiamo le ipotesi sopra esposte di Wright. Chiamiamo gene medio G un gene che in coppia omozigote produca esattamente la quantità di enzima corrispondente al limite di saturazione, quantità necessaria per produrre il fenotipo normale armonico; chiamiamo gene *plus*-variante g^+ e gene *minus*-variante g^- rispettivamente un gene che produca più o meno enzima del gene medio. Consideriamo una ipotetica popolazione dotata inizialmente di geni G .

Se in un individuo di questa popolazione comparirà per la prima volta una mutazione g^- , tale mutazione si presenterà come mutazione dannosa con

(7) Questa vecchia ipotesi di Bateson è probabilmente vera in alcuni casi, ma non può venir accettata come ipotesi generale: esistono numerosi dati sperimentali i quali dimostrano (come già a priori era prevedibile) che le mutazioni modificano l'attività di un gene non solo quantitativamente ma soprattutto qualitativamente.

(8) J. B. S. HALDANE, *The theory of the evolution of dominance*, « Journal of Genetics », vol. 37, pp. 365-374 (1939).

(9) Nell'art. cit. sintetizza così una sua critica: « In a population which is mainly self-fertilized the majority of non-lethal mutant genes are present in omozygotes and very few in heterozygotes. The intensity of selection for dominance must therefore be less than in an outbred species. Since, however, dominance is often commoner in inbred than in outbred species, Fisher's theory appears to stand in need of modification » (p. 373).

dominanza intermedia poiché il genotipo Gg^- , non produrrà tutta la quantità di enzima necessaria. Ma successivamente è inevitabile che si verifichino anche altre mutazioni di tipo *plus*-variante e capaci, perciò, di compensare l'aspetto negativo delle mutazioni *minus*-varianti. Questi geni *plus*-varianti si diffonderanno rispetto a quelli medi, poiché danno all'individuo un vantaggio selettivo ⁽¹⁰⁾, e, anche se i geni *minus*-varianti con cui si sono trovati in eterozigosi verranno eliminati per selezione, essi rimarranno nella popolazione, dato che non hanno effetto fenotipico svantaggioso (a causa del limite di saturazione). In definitiva si stabiliranno nella popolazione le mutazioni *plus*-varianti con un *factor of safety* uguale a due o più, cioè quelle mutazioni che sono capaci di determinare il fenotipo armonico anche se l'altro allele è completamente inattivo.

Quando allora nella medesima popolazione sorgerà un'altra mutazione *minus*-variante uguale a quelle precedentemente verificatesi, questa nuova mutazione *minus*-variante verrà subito compensata dai *plus*-varianti presenti nella popolazione; cioè le mutazioni *minus*-varianti saranno divenute recessive.

E. B. Ford ha osservato che l'ipotesi di Fisher e quella di Haldane possono venire riunite in un'unica teoria se si ammette che i limiti di saturazione siano determinati dal complesso genico nella sua totalità e perciò influenzati dai modificatori di Fisher.

OSSERVAZIONI. — L'ipotesi di una evoluzione della dominanza è un'ipotesi brillante che in alcuni casi può corrispondere alla realtà. Anzi alcuni fatti sperimentali già noti sembrano essere in favore dell'ipotesi di Fisher, altri in favore di quella di Wright e Haldane. In vari casi però è probabile che il mutante sia apparso dominante sin dall'inizio ⁽¹¹⁾.

Quello, invece, che è del tutto errato è la supposizione che le ipotesi proposte costituiscano una spiegazione casuale (e cioè senza ricorso a leggi preferenziali) del fatto che le mutazioni dannose sono generalmente recessive ⁽¹²⁾. Le ragioni di questa mia affermazione sono le seguenti:

1) La ragione principale ed essenziale è che: Un vivente non è possibile senza leggi preferenziali e tali leggi nella grande maggioranza degli universi teoricamente possibili non esistono ⁽¹³⁾.

(10) L'individuo che possiede il genotipo $g^+ g^-$ ha un vantaggio selettivo rispetto all'individuo che possiede il genotipo Gg^- .

(11) Una buona esposizione dei fatti sperimentali in favore e in sfavore delle varie ipotesi si trova in: P. M. SHEPPARD, *Natural selection and heredity*, London 1958, pp. 129-145.

(12) Questo fatto si può considerare come un tipo particolare della ampia capacità di autoregolazione posseduta dai viventi.

(13) Questa affermazione può essere provata in vari modi: cfr. G. BLANDINO, *Problemi e dottrine di Biologia teorica*, Torino, « Minerva Medica », 1960, pp. 220-247; *Osservazioni critiche sul neo-darwinismo*, in « Rend. Lincei », Classe Sc. fis. mat. e nat., giugno 1961, pp. 960-967; in forma riassuntiva: *Linee di una concezione biologica*, in « Studium », febbraio 1962, pp. 96-108.

Per « leggi preferenziali » a favore di una data struttura (atomica, molecolare, cristallina, vivente, ecc.) intendo leggi (cioè proprietà attive insite nella materia) che diano a quella struttura una probabilità di realizzazione maggiore della equiprobabilità. Sono leggi preferenziali

Quindi se non esistono leggi preferenziali non è possibile nessun tipo di evoluzione poiché non sono possibili né il vivente di partenza, né il vivente di arrivo, né i viventi intermedi.

Consideriamo ora un'altra questione: Supponiamo che già esista un vivente e che perciò esistano le leggi preferenziali capaci di realizzarlo; in tal caso è, per ciò stesso, certamente possibile la realizzazione anche di un altro vivente leggermente diverso da quello già esistente?

In altra forma: L'esistenza di un genoma vitale rende certamente possibile la realizzazione di un altro genoma anch'esso vitale ma differente dal precedente per una mutazione?

La risposta è negativa. Per sé può essere che nessun vivente simile al primo sia possibile. Un nuovo tipo di vivente è possibile solo nella misura in cui anche per esso esistono leggi preferenziali. E quello che vale per i viventi vale evidentemente anche per i genomi vitali. Quindi, in tanto un genoma potrà essere vitale e dominante rispetto ad una mutazione dannosa, in quanto anche per il nuovo complesso esistono leggi preferenziali; invece tutte le mutazioni determinanti un genoma per il quale non esistono leggi preferenziali saranno letali e dominanti.

L'anticasualità del fatto che le mutazioni dannose siano generalmente recessive consiste nel fatto che i nuovi genomi per essere vitali suppongono leggi preferenziali.

Ho detto che dall'esistenza di un genoma vitale non segue necessariamente la possibilità di un altro genoma simile; tuttavia è chiaro che l'esistenza di leggi preferenziali per il primo genoma vitale costituisce, in un certo senso, un gran passo avanti per la possibilità del secondo, poiché, per la stessa vicinanza delle due strutture le leggi preferenziali che determinano il primo in gran parte favoriscono anche la realizzazione del secondo, cioè in gran parte sono preferenziali anche per il secondo.

2) Supposta l'esistenza di leggi preferenziali che rendano possibili i vari genomi, il passaggio da un genoma all'altro (cioè l'evoluzione) può avvenire in vari modi.

Un carattere svantaggioso può sorgere per una mutazione avente subito una piena recessività oppure può sorgere inizialmente per una mutazione con dominanza intermedia e poi, per successive mutazioni nel genoma, raggiungere la recessività completa ⁽¹⁴⁾.

Sia nel primo caso (senza evoluzione della dominanza), sia nel secondo caso (con evoluzione della dominanza), il principale fattore dell'evoluzione ⁽¹⁵⁾

tutte quelle che danno ad una struttura una alta probabilità di formazione e di persistenza. Quando, invece, non esistono leggi preferenziali e le varie strutture sono equiprobabili (come sono equiprobabili le cadute di una pallina nelle varie caselle di una roulette), allora diciamo che la realizzazione di una di quelle strutture è del tutto casuale.

Le osservazioni che espongo nella presente Nota in gran parte sono particolari applicazioni delle osservazioni più generali esposte nei precedenti scritti.

(14) Una osservazione simile vale per i caratteri svantaggiosi, che divengono recessivi.

(15) C'è evoluzione anche nei casi in cui non c'è « evoluzione della dominanza ».

può essere la mutabilità differenziale oppure la vitalità differenziale (con selezione).

Vi sono perciò quattro principali casi possibili. Ma tutti questi quattro casi suppongono un orientamento delle leggi evolutive più o meno equivalente, sebbene diverso.

Se la recessività compare subito, sotto un certo aspetto c'è un orientamento maggiore, più diretto. Tuttavia se la recessività compare per evoluzione sotto un altro aspetto si richiede una maggiore ampiezza delle leggi preferenziali, perchè un maggior numero di genomi devono riuscire ad essere vitali (cioè devono essere vitali anche quelli che permettono alle mutazioni dannose una dominanza intermedia).

Quanto ai possibili fattori direzionali è evidente che la mutabilità differenziale suppone un particolare orientamento; ma anche la vitalità differenziale non ne suppone meno, poichè questo fattore suppone una maggiore vitalità del genoma derivato (rispetto a quello originario) e una moltiplicazione procreativa ⁽¹⁶⁾.

Torniamo ora alla critica principale (cioè alla prima) per farne l'applicazione alle varie teorie sull'evoluzione della dominanza.

L'applicazione alla teoria di Fisher è molto semplice: i genomi originari e i genomi derivati (contenenti i geni modificatori) sono possibili solo se per essi esistono leggi preferenziali.

La teoria di Wright e Haldane richiede qualche precisazione in più. Questa teoria tenta di dare una spiegazione più completa di un meccanismo di evoluzione della dominanza; però in essa la possibilità della realizzazione di genomi dominanti rispetto alle mutazioni è totalmente riportata ad alcune doti già proprie del genoma originario. Queste doti sono: 1° il fatto che i limiti di saturazione degli enzimi prodotti dai geni coincidano con le quantità di enzimi capaci di determinare il fenotipo armonico; 2° il fatto che le mutazioni possano determinare modificazioni quantitative dell'azione dei geni (in modo che essi producano sempre il medesimo enzima sebbene in quantità diversa ⁽¹⁷⁾) ma non possano determinare modificazioni qualitative dell'azione dei geni.

Le doti indicate devono essere proprietà molto generali dei geni del genoma originario, poichè esse devono spiegare la recessività delle mutazioni sfavorevoli e, d'altra parte, le mutazioni sono *generalmente* sfavorevoli e recessive.

Queste doti, con efficacia autoregolativa, sono doti molto limitatrici delle possibilità teoriche e suppongono un amplissimo ambito di leggi preferenziali; in tale ambito sono già contenute le leggi preferenziali capaci di determinare ogni singolo genoma dominante derivato dal genoma originario.

(16) Della preferenzialità supposta dalla vitalità differenziale positiva ho trattato in « Rend. Lincei », Classe Sc. fis., mat. e nat., dicembre 1961.

(17) Invece è possibile che una mutazione alteri pure qualitativamente l'azione di un gene, cosicchè questa azione non possa essere compensata in maniera puramente additiva.

Haldane, parlando della ipotesi da lui proposta, dice: « It is easy to see why dominance, on this theory, can often be rapidly attained. It involves doubling the rate of some process, whereas the accumulation of modifiers which makes a recessive normal involves a much greater change, sufficient to start the process afresh if the recessive gene is quite inactive, or to speed up the process perhaps ten or a hundredfold if it is slightly active. If this view is adopted dominance is easily achieved... ».

Si rimane sorpresi di tali affermazioni di « facilità », poiché già a prima vista appare che la formazione di un gene *plus*-variante potrebbe anche essere impossibile.

Può essere che, supposta l'esistenza di leggi preferenziali, l'evoluzione della dominanza sia più facilmente raggiunta se quelle leggi determinano l'evoluzione secondo l'ipotesi di Haldane piuttosto che secondo l'ipotesi di Fisher ⁽¹⁸⁾; ma su una base casuale darwinistica né l'una, né l'altra ipotesi è possibile, poiché un genoma può essere vitale solo nella proporzione in cui per esso esistono leggi preferenziali.

(18) Comunque anche questo è discutibile. All'osservazione di Haldane si può, per esempio, obiettare che nell'ipotesi di Fisher, i geni modificatori non sono direttamente modificatori del gene mutante *g*, ma del genotipo *Gg*; quindi essi non devono rendere cento volte maggiore l'attività del gene *g* inattivo (o quasi), ma devono solo rendere doppia l'attività del genotipo *Gg*.