

Uomo e insetto, due specie a confronto. Le tappe bio-genetiche di un'unica evoluzione

Riccardo Furi, Maria Giulia Fiore

rfuri@interfree.it

mariagiulia.fiore@unifi.it

Abstract

In evolutionary history that produced the human brain, the first environmental change that led to the increased of the brain was at the level of the first mammals, around 220 million years ago. A second expansion of cerebral mass occurred 65 million years ago. During the last 3 million years, the *Australopithecines* have evolved, into *H. habilis*, *H. erectus* and finally *Homo sapiens*. During this last phase of evolution, the volume of the brain has increased from 500 cc to 1500 cc.

The three-fold increase in brain size in less than 3 million years is the greatest evolutionary change occurred in the history of the Mammals!

The development of genomic research in the last decade has identified the HOX genes as the genetic determinant of the development of Brian. The genes that control the development of the brain in all higher organisms including humans belong to the families of genes EMX and OTX. The comparative study of these gene sequences in rat, macaque, chimpanzee and human will contribute to the understanding of quantitative and morphological diversity of these four species. The comparative study of these genes sequences will provide comprehensive answers on the process of intelligence.

Keywords: Evolution, genetics, EMX, OTX, comparative studies

1. Lo sviluppo della teoria dell'evoluzione, epistemologia della morfogenesi

a cura di Riccardo Furi

Una delle domande, tra le più affascinanti, della biologia, è quella relativa a come dall'aggregazione di microscopiche parti di materia si costituisca un organismo; in che modo dal complesso dei singoli meccanismi organici si arrivi a un essere senziente.

Una questione che ha affascinato la scienza della natura già da prima della teoria darwiniana dell'evoluzione; teoria che rivoluzionò gli obbiettivi ed il modo di procedere di quella scienza che diverrà in seguito la moderna Biologia.

Tra il settecento e l'ottocento, le scienze naturali, sebbene fautrici di grandi scoperte per l'epoca, avevano un debito tecnologico e di immaginazione nei confronti delle attuali procedure della ricerca. I grandi biologi di questo periodo come Linneo, sono studiosi di indubbio fermento intellettuale, ma del loro lavoro ci rimane, tuttavia, solo un incompleto quadro tassonomico del vivente.

A dispetto dell'arretratezza tecnologica, le intuizioni della scienza moderna erano comunque orientate verso una visione della realtà autodeterminantesi, autosufficiente e capace di una regolazione interna tale da definire un sistema omogeneo ed equilibrato in tutte le sue parti.



Intellettuali, filosofi e naturalisti, come La Mettrie, Cartesio, Diderot, Malebranche, Maupertuis, Lamarck e numerosi altri, animavano accese dispute nella cornice concettuale di una scienza ancora embrionale che rifiutava il finalismo e contestava la scala temporale biblica, mentre si avanzava l'idea che le forme e le sostanze organiche, in apparenza stabili, fossero il risultato di fortuite combinazioni di materie.

Quale assurdit  vi sarebbe dunque nel pensare che vi siano cause fisiche che hanno fornito tutto e alle quali la catena di questo vasto universo   legata e soggetta cos  necessariamente che nulla di ci  che avviene potrebbe non avvenire, cause la cui ignoranza, assolutamente invincibile, ci ha fatto ricorrere a un Dio che, secondo alcuni, non   nemmeno un essere di ragione? Distruggere il caso non significa provare l'esistenza di un essere supremo, poich  pu  esistere un'altra cosa che non sia n  caso n  Dio, voglio dire la Natura¹

scriveva La Mettrie nell'*Homme machine* nel 1747.

Tuttavia, in questi autori, la teoria *Trasformista* (o *Preformista*) era piuttosto il corollario di una pi  generale visione della natura. Le trasformazioni manifestate nel tempo dagli organismi venivano considerate come le conseguenze di un processo meccanicistico (cieco o finalizzato) che regolasse ed equilibrasse il "sistema natura", come la nutrizione, la generazione e la decomposizione.

Teorie come quella *Preformista*, molto diffusa verso il 1740, ipotizzava un minuscolo *omuncolo* gi  formato, il quale aspettava solo le condizioni adatte per ingrandirsi; una delle questioni pi  importanti per la teoria era stabilire dove questo "seme" fosse contenuto, se nel maschio, come sostenevano gli spermatisti o nella femmina, secondo gli ovisti.

Scriveva Maupertuis:

La difficolt  di comprendere come un corpo organizzato potesse formarsi fece credere ai fisici moderni che tutti gli animali, tutte le piante, tutti i corpi organizzati fossero cos  antichi come il mondo: formati in piccolo dal tempo della creazione, non avevano fatto altro, da quel momento in poi, che svilupparsi e crescere.²

Non   intenzione di questo articolo per  discutere le, inevitabilmente ingenue, risposte date alle domande, oggi fondamentali, della Biologia contemporanea; tra queste, appunto, *quale sia la base materiale della riproduzione degli organismi*.

Questa sintetica introduzione storica ha, invece, lo scopo di evidenziare quanta importanza si celi dietro l'interrogativo sui meccanismi biologici che determinano il processo di costruzione di un organismo e come tutto ci  sia possibile.

Quello che oggi sappiamo sulle leggi biologiche che regolano la materia organica, viene interpretato alla luce della teoria dell'evoluzione, ben diversa, ormai, dalla prima formulazione contenuta ne *l'origine delle specie*, pubblicata nel 1859.

L'opera di Charles Darwin viene ritenuta, ragionevolmente, rivoluzionaria per le scienze naturali dell'epoca. Quando ancora il primo uomo, o la prima donna venivano considerati come i "magazzini" del genere umano, il termine "evoluzione" aveva un significato diverso da

¹ A. La Vergata, *L'evoluzione biologica: da Linneo a Darwin*, Loescher editore (1979), p. 137.

² *Ivi* p. 139.



quello introdotto dal naturalista da Darwin: sinonimo di “sviluppo”, poteva essere assimilato a ciò che oggi viene definito con il termine *ontogenesi*.

L’idea di una discendenza comune per tutte le specie era, allora, assente o addirittura ridicolizzata; la natura era sì considerata autodeterminantesi (costruttrice di se stessa) ma ogni specie veniva ben divisa in una sorta di isolamento biologico. Solo verso la metà dell’ottocento, avviata dal lavoro di Lamarck, emerge l’ipotesi di un processo evolutivo, di interazione tra organismo, ambiente e caratteri ereditari. Molti degli studi di *anatomia comparata* tra uomini, scimmie antropomorfe e altre specie, prepararono il terreno al concetto di *selezione naturale*, pilastro fondamentale dell’evoluzionismo darwiniano. *L’origine delle specie*, che già nel 1876 contava sei edizioni, può essere considerata la “rivoluzione copernicana” delle scienze del vivente; applicando rigorosamente i metodi e gli strumenti analitici della ricerca scientifica dell’epoca, Darwin rovesciò e confutò la maggior parte delle credenze, accumulate nei secoli, a proposito dell’origine e dello sviluppo delle specie viventi, confezionando una teoria esplicativa precisa ed esaustiva, che ancora oggi, nonostante le dovute rielaborazioni, integrazioni, modifiche e critiche, costituisce l’impianto centrale dell’attuale *neo-darwinismo*.

La resistenza da ormai più di un secolo della teoria fondata dal naturalista inglese ne dimostra la bontà e il successo, certo il progresso scientifico, con le sue nuove scoperte, ha permesso di chiarire i punti oscuri o lasciati in sospeso dal darwinismo classico e di correggere le inevitabili imprecisioni che tutti i “pionieri” lasciano in eredità ai nuovi ricercatori forti del progresso tecnologico. Tuttavia, il fulcro teorico su cui si basa tutto il programma di ricerca delle scienze organiche, dalla Biologia molecolare alla sociobiologia, non può prescindere dagli assunti fondamentali della teoria dell’evoluzione, così come formulati da Darwin.

In poche parole: l’evoluzionismo fornisce la chiave di lettura indispensabile di tutta la serie di fenomeni riguardanti il mondo organico.

Al pari della *Teoria della Relatività* di Einstein, o della *meccanica quantistica*, anche la teoria di Darwin è fortemente contro intuitiva, ma sostenuta da numerosissimi fatti empirici acclarati e ha il merito di riunire all’interno della sua cornice concettuale ampi settori scientifici che vanno dalla Chimica alla Paleontologia.

Il punto di partenza di Darwin è il tema della *varietà di forme viventi* che popolano il pianeta (di cui attualmente si contano più di 10 milioni di specie). Il biologo Ernst Mayr nell’opera: *un lungo ragionamento. Genesi e sviluppo del pensiero darwiniano*³, enuclea in cinque punti fondamentali la teoria del naturalista inglese costruita sull’osservazione delle numerose variazioni e somiglianze presenti nei *piani corporei* delle specie (*Bauplan*), molte delle quali, tra loro affini, collocate in *habitat* lontanissimi.

Il primo punto da sottolineare è la concezione del *processo evolutivo come meccanismo biologico* regolato da leggi specifiche senza alcun tipo di finalismo; il secondo punto afferma *la discendenza di tutte le specie da un unico ceppo ancestrale* attraverso progressive e graduali trasformazioni ereditate dai discendenti, il punto numero tre, strettamente collegato, descrive *le possibilità ipotetiche della nascita di nuove specie*; il quarto punto esposto da Darwin riguarda il *ritmo del cambiamento* mentre nel quinto punto viene esposta la legge in grado di realizzare il processo evolutivo: *la selezione naturale*.

³ E. Mayr, *Un lungo ragionamento. Genesi e sviluppo del pensiero darwiniano*, Bollati Boringhieri, Torino (1994).



“Darwin sfidò l’idea che il mondo fosse immutabile, che la terra avesse soltanto 4000 anni di età e non invece i milioni di anni necessari all’evoluzione; che la diversità del vivente fosse imputabile ad un atto di creazione da parte di un dio benevolo; che l’uomo avesse una collocazione privilegiata al centro del creato; che la mente umana avesse un’origine speciale; che nella natura fossero iscritte cause finali e principi teleologici. Tutto ciò fu messo in discussione dal «lungo ragionamento» di un solo uomo, fermamente convinto della propria concezione della vita fondata sulla diversità, sull’evoluzione che ne consegue e sul primato della storia”.⁴

Il nucleo centrale della *Teoria dell’Evoluzione*, così diviso in cinque punti ha resistito a talmente tante critiche durante gli anni da diventare una conoscenza comune; tuttavia lo sdoganamento divulgativo presenta non poche imprecisioni, come ad esempio il concetto della citata *Selezione Naturale*, sintetizzato nell’espressione “sopravvivenza del più adatto”.

Prima di introdurre un’analisi dei concetti evolutivi che interessano nello specifico l’argomento di questo articolo, è doveroso, almeno schematicamente considerare quello che è stato lo sviluppo storico dell’evoluzionismo.

Fina dai primi tempi della pubblicazione la teoria ha suscitato opinioni controverse, sia per l’esclusione di qualsivoglia progettualità (divina o meno) sia per le inesplicite lacune su come rappresentare le improbabili “vie di mezzo” tra la specie originaria e la sua mutazione; molte lacune però, già dalla prima metà del 900 poterono essere colmate, il mondo scientifico accademico considerava la teoria di Darwin come la migliore e la più accreditata non solo dalle discipline specifiche come quelle biologiche ma anche da numerose intersezioni con la paleontologia e l’archeologia.

Dal 1953, dopo il lavoro di Crick e Wallace, il mondo può contare sul modello a doppia elica del DNA e una prima definizione di gene quale *unità microevolutiva di base*: viene scoperto il meccanismo capace di trasmettere i caratteri ereditari intuito da Darwin.

Nei primi anni ’30, fino oltre la metà del ’900, l’eredità di Darwin rappresenta le fondamenta di una teoria costruita con ampio respiro interdisciplinare, comunemente definita come la *Sintesi Moderna* del darwinismo o *neo-darwinismo*; la valanga di nuovi dati portati dalla genetica e dalle più svariate discipline che hanno contribuito al successo dell’evoluzionismo, hanno aperto accesi dibattiti relativi alla interpretazione e organizzazione di questi nel nuovo orizzonte concettuale post darwiniano. Progressivamente, grazie ai risultati della sperimentazione scientifica, i miglioramenti della tecnologia di ricerca e sistemi di datazione più precisi dei fossili, molte lacune del darwinismo “classico” sono state corrette, integrate, o sostituite, non sempre in modo indolore; è grazie agli sforzi degli scienziati, comunque, se oggi con buona approssimazione siamo in grado di dare un resoconto della storia delle specie viventi nell’ultimo miliardo di anni, e seppur con minor affidabilità, anche dei precedenti tre, nei quali, si suppone, ancora la vita non fosse esplosa.

1.1 Ritmo evolutivo e selezione naturale

Uno tra i più accesi dibattiti che hanno contrapposto diverse fazioni di evoluzionisti riguarda un punto centrale della teoria: la natura del *ritmo evolutivo*; in un saggio del 1972 due giovani

⁴ T. Pievani, *Introduzione alla filosofia della biologia*, Editori Laterza, (2005), p. 9.



paleontologi dell'American Museum Of Natural History di New York, Eldrege e Gould, proposero un'interpretazione dei ritmi di mutazione, selezione e speciazione, innovativa, detta: *Teoria degli Equilibri Punteggiati* o, talvolta, *puntuazionismo*.

La teoria si contrapponeva decisamente alle ipotesi allora in voga nella Sintesi Moderna, derivanti dall'impianto centrale della teoria classica, che descriveva il ritmo dell'evoluzione come graduale e progressivo in cui specifici meccanismi sono incessantemente all'opera, da cui la teoria prendeva il nome di *Gradualismo*.

Il saggio dei due paleontologi americani (*Gli equilibri punteggiati: un'alternativa al gradualismo filetico*⁵) contesta, a loro giudizio, delle inadeguatezze del *Gradualismo*: il ritrovamento dei fossili, datato con il *carbonio 14*, dimostra come in corrispondenza ad alcuni eventi ecologici anomali (ad esempio la misteriosa esplosione della vita pluricellulare del *Cambriano* o la comparsa di tutte le più comuni specie di piante dotate di fiori all'inizio del *Cretaceo*) si siano verificati dei *picchi evolutivi*. La documentazione fossile conferma un *ritmo evolutivo incostante* e *contingente* a modificazioni dell'ambiente più o meno profonde, con i nuovi dati a disposizione il *puntuazionismo* poteva tentare di dare una risposta alla più frequente critica mossa all'evoluzionismo gradualista riguardo l'assenza degli "anelli intermedi" che mostrassero la progressiva trasformazione delle specie. Attraverso un radicale rovesciamento concettuale il punto di vista puntuazionalista sostiene che, al contrario, la principale caratteristica delle specie è la stabilità della struttura morfologica: l'organismo è un sistema omeostatico regolato da *vincoli* genetici che tendono ad una duplicazione fedele e quasi perfetta delle caratteristiche corporee.

Le mutazioni sono dunque contingenze statistiche dovute maggiormente a due motivi: 1) replicazioni imprecise del DNA, risultato di una copiatura imperfetta del codice genetico dei genitori. "Il meccanismo di replicazione è eccezionalmente accurato, ma non perfetto: introduce un errore ogni miliardo di caratteri (A, G, C o T) copiati. Potrebbe sembrare una frequenza assolutamente irrilevante, ma se si considera che il nostro genoma è formato da tre miliardi di caratteri si comprende che qualche errore è praticamente inevitabile, in qualsiasi condizione."⁶ 2) Alla selezione operata dal rapporto *organismo-ambiente*, in relazione alla pressione esercitata dall' *eco-sistema* può aprirsi una "breccia" nella barriera costituita dai *vincoli* morfogenetici e "costringere" l'organismo a mutare. La mutazione è "casuale", nel senso di non essere "diretta" verso alcun fine o progetto, ma definita da una serie di variabili di livello microfisico imprevedibili; pur tuttavia sappiamo che l'evoluzione è un processo determinato, algoritmico, che unisce l'azione combinata della *mutazione genetica* e della *pressione ambientale*.

Questa azione congiunta di fattori genetici e ambientali (definito come il *Sistema di Sviluppo*⁷) si realizza nella *selezione naturale*: il concetto centrale dell'evoluzionismo, spesso

⁵ N. Eldrege e S.J.Gould, *Gli equilibri punteggiati: un'alternativa al gradualismo filetico*, in ⁵ N. Eldrege, *Strutture del tempo*, Hopefulmonster, Firenze (1991), pp. 60-221.

⁶ E. Boncinelli, C. Tonelli, *Dal moscerino all'uomo: una stretta parentela*, Sperling & Kupfer, (2007), p. 5.

⁷ La D.T.S (*Development System Theory*), tradotta come *Teoria dei Sistemi di Sviluppo*, descrive un sistema di sviluppo genetico-ambientale come una eterogenea e causalmente complessa miscela di entità interagenti e di influssi che producono il ciclo di vita di un organismo; il concetto viene espresso chiaramente per la prima volta in Susan Oyama, *The Ontogeny of Information. Developmental Systems and Evolution*, Second edition revise and expanded, Duke University Press, Durham (NC) 2000.



erroneamente sintetizzato come “la sopravvivenza del più adatto”. Cosa significa, però, alla luce dell’ipotesi di un *sistema di sviluppo* casuale? Fino alla piccola rivoluzione concettuale innescata dalla *Teoria degli Equilibri punteggiati*, la caratteristica adattativa in grado di favorire il successo di una specie, mentre altre non adatte si avviavano all’estinzione, veniva considerata come l’effetto progettuale di modificazioni accumulate nel tempo allo scopo di ottimizzare le caratteristiche strutturali e comportamentali dell’organismo: un processo che si manifestava, al momento opportuno, a livello ontogenetico, per poi costituire una nuova specie. I dati osservati dalla Genetica e dalla Paleontologia, interpretati con l’aiuto degli studi *popolazionistici*, rovesciano il modello della *Sintesi Moderna* e descrivono il successo della specie mutata come un evento contingente.

Le mutazioni, nella maggior parte dei casi non hanno successo, bensì sono normalmente destinate all’estinzione finché una mutazione non presenta una, o più, caratteristiche utili alla sopravvivenza. Se la selezione avrà successo dipenderà dall’incremento riproduttivo successivo e quindi dalla diffusione di quel carattere che lo ha favorito; in questo senso si dice che la *selezione naturale* “vede” e “premia” il più adatto: quando la caratteristica sviluppata viene ereditata in un numero di discendenti che supera quello della specie originaria.

È possibile analizzare, quindi, la bontà di una caratteristica adattativa solo retrospettivamente, ed è grazie alla biologia evolutiva se oggi possiamo raccontare l’affascinante processo di diversificazione che ha prodotto l’innumerevole elenco delle specie (ancestrali, estinte e attuali) dal più semplice organismo, come la spugna di mare, a quelli più complessi come l’uomo.

1.2 Il concetto di adattamento

Possiamo adesso isolare alcuni concetti utili e avvicinarci decisi all’oggetto specifico di questo articolo: i *geni omeotici* o *geni Hox*, tenendo presente le osservazioni fin qui accumulate e sintetizzabili in tre passaggi tra loro collegati.

La prima osservazione sottolinea la probabilità altamente reale dell’ipotesi *puntuazionista* sul *ritmo evolutivo*; essa ci fornisce un quadro esplicativo temporale sugli sviluppi filogenetici deducendone anche le possibili cause ed evidenzia il ruolo di primo piano della pressione adattativa dell’ambiente. Conclusione da cui segue una seconda osservazione, sul funzionamento della *selezione naturale* che, come abbiamo visto, è un processo che filtra le mutazioni casuali dell’organismo, eliminandole, o premiandole, in relazione al proprio *sistema di sviluppo*. Ovvero, essa agisce su tutte le *unità evolutive*: le unità di micro livello (*i geni*), di medio livello (l’individuo, l’organismo) e di macro livello (l’organismo + la specie + l’ambiente), ogni livello interagisce col successivo in modo contingente secondo le variabili in gioco.

È possibile quindi sostenere che in relazione a particolari modificazioni ambientali la spinta evolutiva è più forte e che la selezione elimina (molte) e premia (poche) mutazioni, tuttavia non è stato detto ancora niente sui “prodotti” della *selezione naturale*: cosa significa per un individuo aver sviluppato una caratteristica “adatta” alla sopravvivenza?

La nozione di “adattamento” è tra le più articolate della storia dell’evoluzionismo poiché è la nozione centrale che definisce un carattere ereditario; come spiegare un organo così sofisticato come l’occhio umano o l’ala di un uccello? l’imponente palco di corna del cervo,



pesante e ingombrante, è un adattamento *perché* favorisce la selezione sessuale? Dobbiamo considerare queste caratteristiche come “progettate” alla funzione che svolgono? E la corteccia cerebrale è un adattamento?

Come per i due concetti già trattati, anche con l’adattamento i neo-darwinisti della Sintesi Moderna hanno seguito a lungo l’ipotesi gradualista, e similmente, anche in questa circostanza è avvenuto un rovesciamento concettuale: quasi certamente l’emergere di un nuovo carattere non dipende da una finalizzazione progettuale, ma solo dall’utilità, o inutilità, presente.

“L’evoluzione non si occupa mai di futuro ma di vantaggi e di svantaggi nel presente. Ciò che conta è che vi sia una continuità nel successo riproduttivo differenziale, cioè nell’azione della selezione naturale, e non tanto una continuità nella funzione assunta dal singolo organo.”⁸

Il nodo centrale del concetto riguarda il rapporto tra forma e funzioni, ovvero tra le particolari forme degli organismi e il loro ruolo nello svolgimento dei compiti dell’individuo; l’analisi di questo rapporto è basata dai principi di ridondanza dell’evoluzione: il primo sostiene che non c’è una correlazione “uno-a-uno” tra struttura e funzione, una singola funzione può essere espletata da più organi; il secondo principio afferma, invece, la possibilità di un organo di assolvere a più funzioni, attualmente o potenzialmente attive o pronte per essere realizzate. Tuttavia l’esistenza di una struttura avente una particolare funzione non è la prova di un adattamento finalizzato, anzi, questo è esattamente l’equivoco cui abitualmente rischiamo di cadere.

“L’adattamento diviene in tal senso la struttura scelta attivamente dalla selezione naturale per massimizzare la trasmissione genetica, un espediente per facilitare la diffusione dell’informazione genetica di un organismo, processo che reca vantaggio all’organismo stesso. Non esiste un “fine” iscritto nella natura (*Teleologia*), tuttavia le strutture viventi, a differenza dei corpi inerti studiati dalla fisica, hanno funzioni e scopi (*Teleonomia*). Così la confusione terminologica fra *adattamento come processo* (il meccanismo selettivo che filtra le varianti migliori per un contesto) e *adattamento come prodotto* (il risultato finale espresso in un organo o un comportamento) generò fraintendimenti.”⁹

I paleontologi Stephen J. Gould ed Elisabeth Vrba, in un saggio del 1982 dal titolo *Exaptation, a Missing Term in the Science of Form*, esponevano una dettagliata analisi allo scopo di definire esattamente tutti i tipi di adattamento. In particolare il lavoro si orienta sulla discriminazione di tutti i caratteri adattativi, definiti *aptations*, ovvero tutte le caratteristiche in qualche modo utili per il benessere degli organismi.

Gli *aptations* sono costituiti da due tipologie formanti due sottoinsiemi: 1) gli *adaptations*, ovvero tutti i caratteri formati che espletano una funzione attualmente attiva; 2) gli *exaptations*, il sottoinsieme di caratteri che ricoprivano una funzione dismessa, o non ne ricoprono nessuna, ma potenzialmente disponibili a un uso successivo, pronti ad una cooptazione. La nozione di *exaptation*, così analizzata, ci permette di concludere che nel rapporto tra forma e funzione di un adattamento, non sempre la funzione precede la forma, determinandola, non c’è una continuità epistemologica tra “successo” e “progetto” in natura. Una seconda considerazione suggerisce che è difficile ricostruire, in modo esatto e coerente, il passaggio dalla forma originaria al soddisfacimento della funzione, e, inoltre, getta una nuova

⁸ T. Pievani, *Introduzione alla filosofia della biologia*, Editori Laterza, (2005), p.148.

⁹ T. Pievani, *op.cit.*, Editori Laterza, (2005), p. 150.



luce sul ruolo interpretativo della biologia morfologico-strutturale nel comprendere l'interazione tra i *vincoli* genetici interni e la pressione ambientale. I vincoli (constraints) sono rappresentati dai geni omeotici, meccanismi di livello superiore che accendono o spengono geni di livello inferiore preposti alla costruzione dell'organismo: è sufficiente una mutazione a livello dei geni omeotici (Homeobox, Hox) perché il cambiamento investa profondamente la struttura dell'organismo. "Fenomeni biologici come l'allometria, la simmetria bilaterale, l'assenza di strutture motorie circolari, lo stile cognitivo animale di decisione si-no fondato su stimoli evocatori semplici, la predilezione per arti superiori con cinque dita dimostrano l'incidenza di canali primari dello sviluppo «architettonico» individuale: canali che poi si mescolano e si integrano con le variazioni indotte dalla particolare storia della specie e dell'individuo. Le vie ontogenetiche sono l'eredità ancestrale, le tracce della storia profonda che si mescolano e si ibridano con le tracce di storie «locali». La selezione, in sostanza, non ha i poteri di un ingegnere, ma quelli di un *bricoleur* che opera con le parti di cui dispone, generando da poche strutture originarie una grande varietà di forme."¹⁰

2. Origine e filogenesi degli organismi sulla terra

a cura di Maria Giulia Fiore

La Storia dell'Universo e della Terra può essere divisa in tre grandi periodi: quello *chemiogenetico*, quello *biogenetico* e quello *cognogenetico* (Chiarelli, 2003).

Lo stadio *chemiogenetico* è caratterizzato dalla produzione di composti chimici complessi originatisi mediante meccanismi quale l'aggregazione cosmica primitiva. Meccanismi non di tipo replicativo, non tali cioè da consentire la formazione di un composto mediante la replica di una identica struttura.

Dopo la lunga *fase chemiogenetica* della storia della Terra, intorno a 4 miliardi di anni fa, compaiono due polimeri con particolari caratteristiche, gli "acidi nucleici", acido ribonucleico (RNA) e acido desossiribonucleico (DNA), che iniziano su questo Pianeta la *fase biogenetica*.

Il DNA determina la sequenza delle sue proprie repliche e di quei materiali, come le proteine e in particolare gli enzimi, che costituiscono le cellule e gli organismi e ne regolano il metabolismo.

Su questo polimero, la Natura ha compiuto, a caso, "errori" di duplicazione e la Selezione Naturale ha scelto fra quegli "errori" quelli più adatti, dando luogo all'enorme varietà di forme di vita attualmente esistenti sulla Terra. La vita sulla Terra si è sviluppata per 3 miliardi e mezzo di anni sotto forma di essere unicellulari. Solo intorno a 600 milioni di anni fa compaiono i primi esseri pluricellulari con differenziazione funzionale delle diverse cellule che li compongono (Chiarelli, 2003).

La storia evolutiva dei Primati, ricostruita attraverso i resti fossili, le indagini molecolari e le informazioni paleogenetiche, ha permesso di stabilire con buona approssimazione la comparsa delle prime forme preumane (circa 7 milioni di anni fa), e di tracciare poi la storia che ha portato all'attuale *Homo sapiens* (Chiarelli, 2003).

¹⁰ T. Pievani, *op.cit.*, Editori Laterza, (2005), pp. 154-155.



In questo contesto l'Antropologia, quindi, trova una sua specifica collocazione come la Scienza che si occupa degli aspetti biogenetici riguardanti il gruppo di Primati, dell'origine fisica dell'Uomo nonché dell'origine e dei processi evolutivi fondamentali della cognogenesi. Una scienza quindi che deve integrare il metodo sperimentale con il metodo storico, in cui le informazioni devono essere costantemente controllate e confortate attraverso una ragionata collocazione storica e funzionale (Chiarelli, 2008).

Durante la storia evolutiva che ha portato all'incremento della massa cerebrale umana, il primo cambiamento ambientale correlato allo sviluppo delle funzioni cerebrali, è stato quello che ha segnato la comparsa dei primi Mammiferi intorno a 220 milioni di anni fa. Il secondo incremento di massa cerebrale avvenne circa 65 milioni di anni fa, all'inizio del Cenozoico, con il lussureggiare di una nuova specie esplosa in tutte le sue forme, compresi i Primati. Intorno a 12 milioni di anni fa la regione della Rift Valley africana iniziò a subire profondi mutamenti con l'avvento di un clima più secco per cui la maggior parte della foresta si trasformò in boschi con arbusti e praterie. Intorno a 5 milioni di anni fa in questo nuovo ambiente fecero la loro comparsa le *Australopithecine*, con postura eretta e un maggior quoziente di encefalizzazione (Fiore, 2007) (Fig. 1).

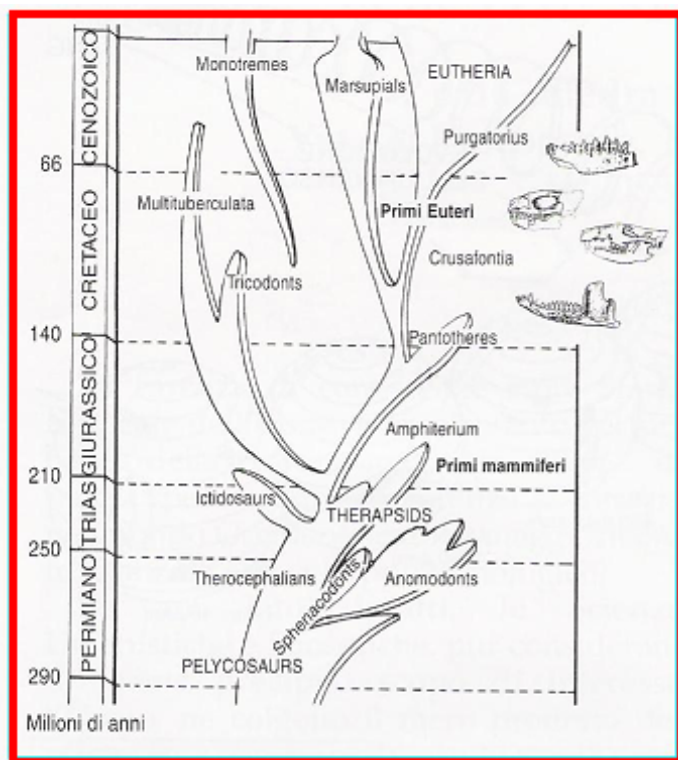


Fig. 1 Evoluzione degli organismi sulla Terra (tratto da Chiarelli, 2003)

In 3 milioni di anni, le *Australopithecine* si evolvettero in *Homo habilis* e quindi in *Homo sapiens*. Durante queste fasi evolutive, le dimensioni della massa cerebrale passò da 500 a 1500cc. Il tasso di incremento da uno a tre della massa cerebrale in circa 2 milioni di anni è il maggior cambiamento quantitativo mai realizzatosi nella storia evolutiva dei Mammiferi, poiché esso ha richiesto un tempo biologico di non più di centomila generazioni (Chiarelli, Fiore, 2008).



3. Evoluzione ontogenetica del cervello nell'uomo e nelle antropomorfe

a cura di Maria Giulia Fiore

Introduzione

Nell'ultimo decennio le ricerche di embriologia sul cervello umano hanno avuto un forte avanzamento, specialmente nella conoscenza delle prime fasi che vanno dallo zigote al suo impianto nell'utero.

L'indagine sviluppata ha consistito innanzitutto nella individuazione delle sequenze di questi geni nel genoma umano recentemente standardizzate, e successivamente nell'individuare questa localizzazione nei genomi sequenziali di Uomo, Topo, Scimpanzé e di Macaca. Questa comparazione fornisce informazioni utili per l'evoluzione della encefalizzazione umana, e spiega nuovi passaggi evolutivi che hanno accompagnato e contraddistinto la comparsa e lo sviluppo del cervello negli organismi a simmetria bilaterale.

A livello dei mammiferi importante è la ricostruzione genetica delle tappe che hanno portato alla struttura del cervello trino (Mac Lean, 1964) e per l'Uomo allo sviluppo della neocorteccia con tutte le implicazioni che essa ha per la cognizione e la plasticità sociale.

Le conoscenze del genoma eucariotico e lo sviluppo delle conoscenze embriologiche hanno apportato nuovi strumenti cognitivi per lo studio della morfogenesi. Fra questi, i geni HOX, organizzati in una super-famiglia di sequenze geniche comprendente più di 49 differenti famiglie, regolano un particolare aspetto dello sviluppo. Queste sequenze genomiche, contengono circa 180 paia di basi identiche, e risultano indispensabili, nell'identificazione embrionale dei vari segmenti costitutivi dell'organismo e nell'identificazione di determinate strutture del sistema nervoso dei vertebrati, quindi anche dell'Uomo.

La loro funzione è quella di esprimere *prodotti regolatori*, attivando altri geni che a loro volta ne attivano altri a cascata con il risultato finale di indirizzare lo sviluppo delle cellule e dei tessuti in una particolare direzione, ovvero di agire sulla morfogenesi. I geni della famiglia HOX, pertanto giocano un ruolo importante nelle fasi di sviluppo del piano corporeo durante l'embriogenesi (Boncinelli, 2006). Nell'Uomo, il Sistema Nervoso centrale rappresenta l'insieme di "organi" più complesso dell'embrione.

In tutti gli animali, sia Vertebrati che Invertebrati, neuroni di diversa forma e funzione si organizzano fra loro per realizzare connessioni specializzate, dando vita ad una fitta rete di comunicazione (Fiore, 2007). Lo studio dei geni HOX, assume, un ruolo essenziale per le ricerche filo-ontogenetiche per i mammiferi e in particolare per l'Uomo, costituendo quindi un capitolo importante delle Scienze antropologiche (Chiarelli, Fiore, 2008).

L'encefalo dell'adulto consiste in un numero di regioni e subregioni che sono caratterizzate da diversi tipi di cellule derivanti dal *neuro-ectoderma* dell'embrione (Acampora *et al*, 2001). Durante lo sviluppo encefalico, queste regioni si organizzano attraverso un meccanismo preciso che conferisce a differenti tipi di cellule nervose differenti identità regionali. Lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale è dunque il risultato di un complesso processo caratterizzato da fenomeni induttivi *sequenziali e coordinati*.



I geni HOX guidano la dislocazione dei neuroni nelle diverse aree cerebrali. Durante lo sviluppo embrionale nell'Uomo, vanno a formare la regione *rettaliana*, *paleomammaliana* e *neomammaliana* del cervello umano. Nell'Uomo particolare importanza ha lo sviluppo della porzione *neomammaliana* per l'enorme incremento della *neocortex*, costituita dalla moltiplicazione di singole colonne neuronali, che nella nostra specie si incrementano anche in fase post-natale (Chiarelli, Fiore, 2008).

I geni che controllano lo sviluppo dell'encefalo vero e proprio in tutti i Vertebrati compreso l'uomo, appartengono alle famiglie di geni EMX e OTX. I [geni Homeobox](#), scoperti nei primi anni '80 in *Drosophila melanogaster*, regolano vari aspetti della morfogenesi degli organismi pluricellulari, sia animali che vegetali (Mc Ginnis, 1994). Due sono le particolarità che li contraddistinguono: la loro presenza in tutte le specie viventi (dal moscerino della frutta all'Uomo) e la caratteristica, di essere praticamente identici fra loro nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale. Possono essere paragonati alle *cellule staminali*, le quali, all'origine identiche fra loro, sono poi in grado di differenziarsi in tutti gli altri tipi di cellule.

3.1 Studio morfogenetico dei geni homeobox intesi come fattori trascrizionali

La famiglia dei geni HOX è importante poiché i suoi geni giocano un ruolo chiave nelle fasi di sviluppo del *piano corporeo* durante l'embriogenesi degli animali. Dall'analisi dei geni HOX di vari organismi risulta inoltre che il numero totale di questi geni, presenti nel genoma di un organismo, ne determina la complessità (Galliot, 1999).

Nella *Drosophila melanogaster* (il moscerino della frutta), i due gruppi principali di geni HOX, sono rappresentati da due tipi di complessi, l'*antennapedia* (che regola i segmenti della testa e del torace anteriore) e il *bithorax* (che regola invece i segmenti toracici posteriori e addominali).

Mutazioni di questi geni convergono completamente o parzialmente la forma di un segmento corporeo in un'altra, per cui gli individui mutanti *bithorax* esibiscono ali al posto dei bilancieri normalmente localizzati sul terzo segmento toracico, mentre nei mutanti *antennapedia*, si ha lo sviluppo di arti al posto delle antenne (**Fig. 2**) (**Fig. 3**).

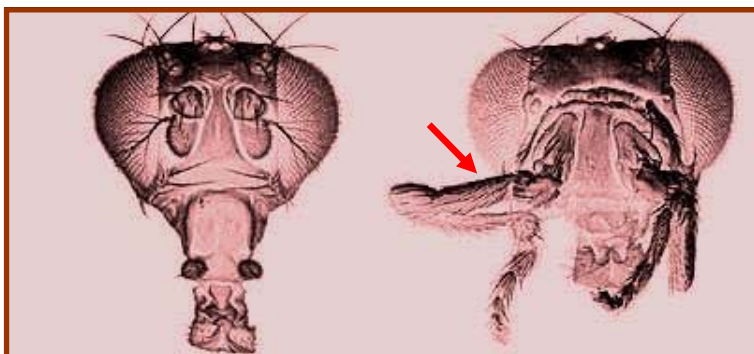


Fig. 2 Mutazione Antennapedia: faccia anteriore della testa di drosophila (a sinistra) e suo mutante (a destra) (immagine modificata tratta da: www.biology.arizona.edu/developmental_bio/problem_sets/Developmental_Mechanisms/07t.html)

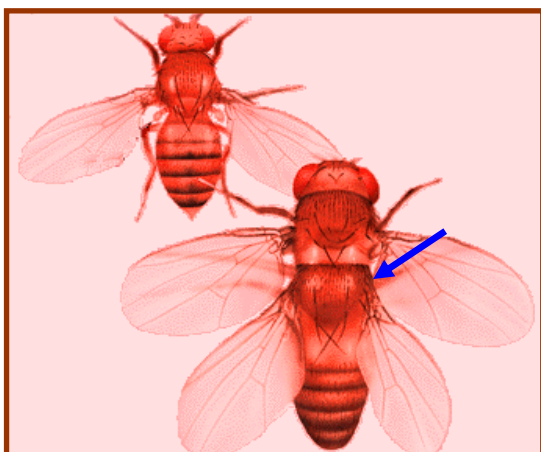


Fig. 3 Mutazione Bithorax. Questa tipo di mutazione trasforma il terzo segmento toracico nel secondo segmento toracico (immagine modificata tratta da: <http://www.nobel.se/illpres/medicine-1995/lewis.html>)

Nei vertebrati, questi geni organizzati in gruppi di ripetizioni di unità altamente simili, sono distribuiti in quattro *clusters*. Essi sono situati sui cromosomi 2,7,12 e 17 nell'uomo e 2,6,11 e 15 nel topo.

Nell'Uomo, il sistema nervoso rappresenta l'organo con maggiori prospettive evolutive dell'embrione. Lo studio dei geni HOX, è quindi, un aspetto essenziale non solo per l'antropologia fisica, ma anche per gli aspetti delle capacità cognitive umane.

Durante le prime fasi dello sviluppo embrionale si sviluppano le strutture che consentiranno l'organizzazione del sistema nervoso. Tutto inizia nella fase di gastrula, quando i tre foglietti embrionali, *ectoderma*, *endoderma* e *mesoderma*, attraverso particolari e specifici movimenti cellulari, vengono posizionati correttamente uno rispetto all'altro, formando nuove relazioni tessutali. Durante lo sviluppo dell'organo pineale, sono molti, i geni HOX espressi in questa regione fin dagli stadi più precoci dell'embriogenesi (Sanjuan, 2006).

Risulta importante quindi, capire come l'acquisto o la perdita di geni Homeobox, cambi drasticamente il destino evolutivo e le caratteristiche fenotipiche dei differenti organismi.

3.2 Storia evolutiva dei geni HOX

I caratteri fenotipici comuni tra organismi diversi possono essere ricondotti alla conservazione dei geni HOX, mentre i caratteri diversi sono determinati da geni Homeobox che hanno subito una differenziazione funzionale (a seguito di un fenomeno di duplicazione) oppure dalla perdita di alcuni di questi geni (Gaudet, 2002).

Sono state analizzate le 49 differenti famiglie di geni Homeobox appartenenti a 11 organismi animali a simmetria bilaterale (dagli Insetti, ai Vertebrati fino ad arrivare all'Uomo). Attraverso la ricostruzione della filogenesi animale fino all'Uomo, (utilizzando i dati genetici attuali e quelli presunti di comuni antenati), è stata ricostruita la storia dell'evoluzione dei geni homeobox nell'ultimo mezzo miliardo di anni. I risultati forniscono importanti dati che stanno alla base dei passaggi evolutivi che si sono verificati durante la comparsa degli organismi a simmetria bilaterale (Weigel, 1989; Lai, 1990).

Le evidenze possono essere riassunte nei seguenti punti:



- i vertebrati possiedono in generale un numero almeno doppio di geni HOX rispetto agli invertebrati (200 contro 80-100): alcune famiglie possiedono da due a quattro volte il numero di geni delle corrispondenti famiglie degli invertebrati.
- tra i vertebrati, il numero dei geni HOX è aumentato in due differenti periodi di tempo: durante i primi stadi dell'evoluzione dei celomati, e nei primi stadi dell'evoluzione dei vertebrati. Da un punto di vista temporale, l'evoluzione di questi geni coincide con l'aumento generale del numero totale di geni nel genoma degli organismi considerati.
- i primi ominidi possedevano già geni HOX (almeno 88), segno della loro già elevata complessità fenotipica.

Inoltre, studiando la conservazione e la perdita di geni Homeobox ancestrali nelle undici specie attuali, tra i vertebrati sono stati ritrovati tutti i geni di antenati comuni, e si sono formate anche nuove famiglie (Liebermann, 2007).

Dalla loro scoperta nel 1983 dunque, questi geni, risultano svolgere ruoli importanti nei processi inerenti lo sviluppo di molti organismi multicellulari (Fig. 4).

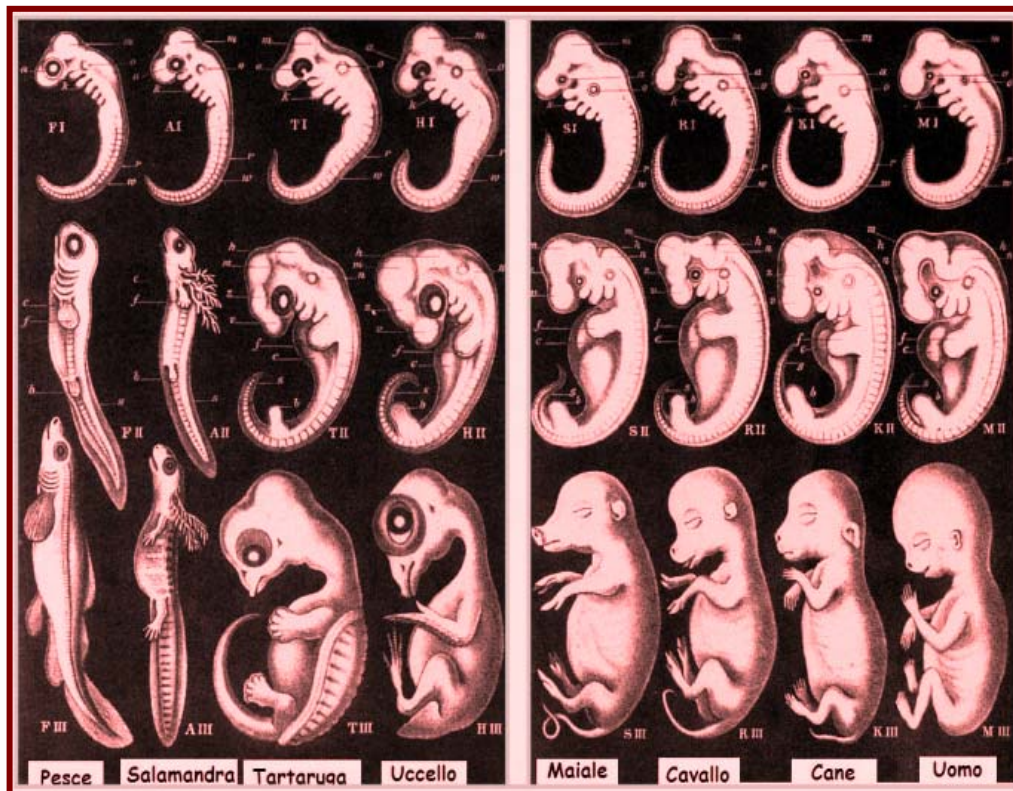


Fig. 4 Gli embrioni di vertebrati diversissimi fra loro come pesci, polli, conigli ed esseri umani, mostrano grandi somiglianze nelle prime fasi dello sviluppo. I moscerini della frutta (*Drosophila*) e gli altri invertebrati, si sviluppano con modalità assai diverse, ma negli stadi più precoci hanno anche loro in comune con i vertebrati l'espressione dei geni homeobox. Questa scoperta, rivela che anche se l'aspetto degli animali adulti è molto diverso, i geni che specificano le varie parti del corpo lungo l'asse antero-posteriore (asse testa-coda) hanno stretta affinità. (immagine tratta da: McGinnis e Kuziora, 1994, modificata)

3.3 I geni HOX e le Neuroscienze: regolazione delle famiglie OTX e EMX implicati nella morfogenesi ed evoluzione del cervello umano

Il cervello adulto consiste in un numero di regioni e subregioni che sono caratterizzate da diversi tipi di cellule derivanti dal foglio neuroepiteliale dell'embrione. Durante lo sviluppo del



cervello, queste regioni sono specificate da un meccanismo preciso che conferisce ai tipi differenti di cellule l'identità regionale adatta (Rubinstein *et al.*, 1998; Acampora *et al.*, 2001, 1999, 1995). *Bsh* (Brain specific homeobox) è ad esempio, un gene HOX di *Drosophila*, espresso in maniera esclusiva nel cervello in sviluppo (Bürglin., 2002).

Emx1*, *Emx2*, *Otx1* e *Otx2 sono invece quattro geni studiati per il loro ruolo nello sviluppo delle regioni rostrali del cervello. L'elevata espressione diffusa di *Otx1* e *Otx2* nel cervello embrionale è limitata nell'adulto alla ghiandola pineale (Katoh, 2000).

I geni *Otx1* e *Otx2* svolgono un ruolo primario nella specificazione precoce, nella successiva regionalizzazione e differenziamento neuronale. Recenti ricerche hanno permesso di approfondire la comprensione delle loro proprietà. Questi risultati sono stati ottenuti principalmente sul topo. Per quanto riguarda le loro funzioni, *OTX1* determina la corticogenesi e lo sviluppo corretto degli organi visivi e acustici; *OTX2* determina l'induzione primaria del neuroectoderma. Altrettanto fa *EMX2*, fino a che non interviene *EMX1* (che durante lo sviluppo embrionale è l'ultimo dei quattro geni a entrare in funzione, attivo nella regione più ristretta che comprende la parte dove si formerà la futura corteccia), che completa l'opera determinando la corteccia cerebrale, che è da considerare l'ultima acquisizione dei mammiferi in termini evolutivi (Boncinelli 2001)(Fig. 5).

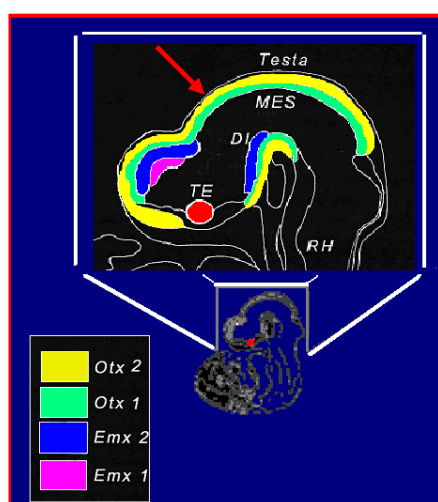


Fig. 5 I geni della testa. Rappresentazione schematica dei domini d'espressione dei geni EMX e OTX nel sistema nervoso centrale di un embrione di topo di dieci giorni. Le regioni del cervello sono: telencefalo (TE), diencefalo (DI), mesencefalo (MES) e romboencefalo (RH). (Fiore, 2007. Atti del XVII Congresso degli Antropologi Italiani. Cagliari, 27-29 Settembre 2007, immagine modificata)

I dati più recenti indicano che uno dei ruoli primari dei geni *OTX1* e *OTX2* è quello di controllare l'espressione ai centri organizzatori primari. (Golino *et al.*, 2006). Questa loro azione garantirebbe la corretta informazione posizionale ai neuroni indifferenziati. Un'alterazione di questo meccanismo determina profondi cambiamenti nella struttura del cervello, nel differenziamento e nella proliferazione neuronale (Holland *et al.* 2005; Simeone *et al.*, 2006).



3.4 Studio comparativo delle differenti sequenze geniche delle specie esaminate

Durante la storia evolutiva che ha condotto all'elevato *psichismo* umano, in tre milioni di anni, le *Australopithecine* si sono evolute in *Homo habilis* e quindi in *Homo sapiens*. Le dimensioni della massa cerebrale sono passate da 500 a 1500cc, realizzando il cambiamento quantitativo più veloce mai realizzatosi nella storia dei Mammiferi.

Attraverso l'utilizzo di una linea guida filogenetica e una linea guida ontogenetica, effettuando uno studio comparativo delle sequenze geniche per quattro specie considerate (*Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Macaca mulatta* e *Mus musculus*) per le quali l'intero genoma è stato decodificato), si può individuare una nuova frontiera sulla origine del processo di "sapiementizzazione" nell'Uomo.

L'identificazione di eventuali similitudini e differenze quantitative a livello degli amminoacidi per ogni gene HOX delle specie esaminate conduce a una analisi finale comparata di tutti i profili di espressione genica considerati (Fig. 6).

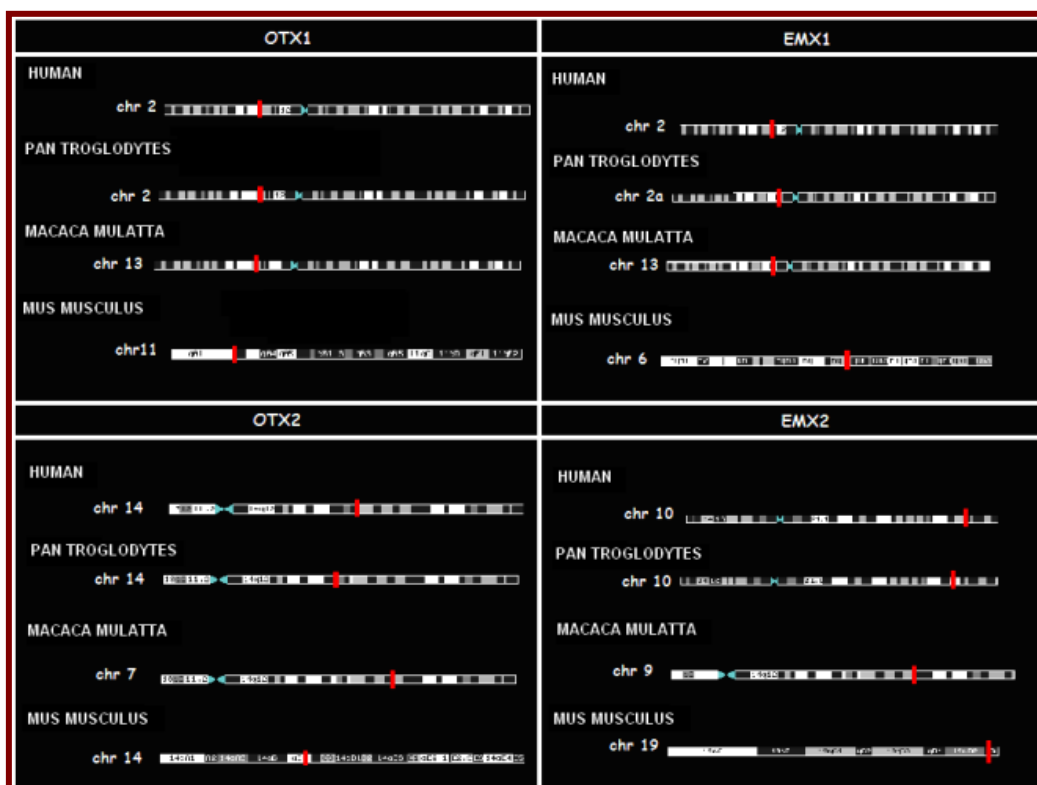


Fig. 6. Ideogrammi dei cromosomi che contengono le sequenze dei geni OTX1, OTX2, EMX1 ed EMX2, per le quattro specie esaminate. (Fiore, 2007. Atti del XVII Congresso degli Antropologi Italiani. Cagliari, 27-29 Settembre 2007)

Il processo di incremento dell'encefalo umano, non è solo meramente quantitativo. La *neocortex* è organizzata in unità ripetute di strutture colonnari di neuroni associativi e questa struttura sarà l'oggetto delle nostre ricerche. Essa è costituita da entità anatomiche e funzionali su cui si basa la variabilità funzionale della massa cerebrale umana.

E' con lo studio comparativo di queste sequenze geniche che si può arrivare a comprendere la diversità morfologica e quantitativa dell'encefalo di queste 4 specie e di comprendere il salto



quantitativo che ha condotto all'elevato *psichismo* e quindi alla "*sapientizzazione*" umana (Chiarelli B., Fiore M.G., 2008).

Conclusioni

Il tentativo di spiegare quelle che sono le tappe Bio-genetiche dell'evoluzione della vita attraverso il funzionamento dei geni omeotici, implica alcune considerazioni e una ambizione. Innanzitutto è opportuno ricordare che il presente articolo non esaurisce tutte le questioni riguardanti lo sviluppo morfologico delle specie: esso presenta in modo sufficientemente dettagliato, sia dal punto di vista teorico e concettuale, che da quello empirico e sperimentale, delle ipotesi evolutive osservate prevalentemente dagli accadimenti microfisici. Se, dunque, le lacune che abbiamo lasciato (per esigenze di spazio, o per mancanza di ipotesi correttamente supportate) stimoleranno il lettore incuriosito, rimandiamo alla bibliografia alla fine, in grado di esaurire tutto ciò che può esser stato lasciato in sospeso; al contrario, se tra l'espreso e l'omesso, verranno mosse critiche costruttive, saremo ben felici di avviare un dibattito che non può che giovare alla scienza.

Il poter suscitare una, o entrambe, queste reazioni, sarebbe per noi già motivo di successo per questo lavoro.

Ciò che possiamo estrapolare da questo articolo è una concezione più matura e maggiormente vicina al mondo accademico e scientifico, dei concetti esplicativi che regolano l'evoluzione dei piani corporei delle specie, ben fondati dai dati che il progresso della ricerca ci ha messo a disposizione.

L'esistenza dei geni Hox, e l'analisi del loro funzionamento, prova in maniera inconfutabile l'intuizione darwiniana della discendenza di tutte le specie da un antenato comune e come attraverso un processo contingente la vita si sia diversificata nella varietà di forme che oggi popolano la Terra.

In ultima considerazione sarebbe auspicabile ambire ad una maggior visibilità, nel quotidiano, delle scoperte e delle prospettive scientifiche in modo che il senso comune possa considerare criticamente le spiegazioni alternative sulle origini dell'Uomo, le nostre origini. Anche se questo vuol dire ammettere che non abbiamo un posto privilegiato nel mondo della vita e che non siamo così speciali, o così perfettamente "progettati" come ci piace credere.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il Prof. Brunetto Chiarelli (Univ. di Firenze) per i preziosi consigli e il materiale fornito.

Lo scopo di questo articolo è stato quello di dare una facile e rapida lettura di un tema importante per le Scienze Antropologiche, quale l'affascinante avventura dell'evoluzione naturale e culturale del cervello umano.

RICCARDO FURI, MARIA GIULIA FIORE



Bibliografia

1. Acampora D., Gulisano M., Broccoli V., Simeone A. (2001) Otx genes in brain morphogenesis. *Progress in Neurobiology* 64, pp. 69-95.
2. Boncinelli E., (2006). L'origine della forma vivente. L'evoluzione e l'origine dell'Uomo. Einaudi.
3. E. Boncinelli, C. Tonelli, *Dal moscerino all'uomo: una stretta parentela*, Sperling & Kupfer, (2007).
4. Bürglin, T.R., and Cassata, G. (2002). Loss and gain of domains during evolution of cut superclass homeobox genes. *Int. J. Dev. Biol.*, 46, 115-123.
5. Chiarelli B., (2003) *Dalla Natura alla Cultura. Principi di Antropologia Biologica e Culturale. Vol. I Evoluzione dei Primati e origine dell'Uomo*. Piccin
6. Chiarelli B., (2003) *Dalla Natura alla Cultura. Principi di Antropologia Biologica e Culturale. Vol. II Origine della Socialità e della Cultura Umana*. Piccin.
7. Chiarelli B., (2003) *Dalla Natura alla Cultura. Principi di Antropologia Biologica e Culturale. Vol. III Uomo, Ambiente e Società oggi*. Piccin.
8. Chiarelli B., Fiore M.G., (2006) *Il Controllo genico della forma del corpo umano*. Scienze Sperimentali. Treccani Scuola. *Rivista On Line*.
9. Chiarelli B., Fiore M.G., (2007) *Le basi biologiche della sapientizzazione. Ruolo dei geni OTX e EMX nello sviluppo del cervello nei Primati non umani e nell'Uomo*. 80° Meeting SIBS Trento.
10. N. Eldredge e S.J.Gould, *Gli equilibri punteggiati: un'alternativa al gradualismo filetico*, in ¹ N. Eldredge, *Strutture del tempo*, Hopefulmonster, Firenze (1991).
11. Festari I., (2006) Gli uccelli di oggi, dinosauri con le piume. Archeornitologia. <http://www.ebnitalia.it/QB/QB007/archo.htm>.
12. Fiore M.G., Chiarelli B., (2007) *Homeobox genes and their role in the morphogenesis and the evolution of the Primate Brain*. 2nd Congress of the European Federation for Primatology. Charles University in Prague. Faculty of Education. Prague. Book of Abstracts edited of Marina Vančatová and Václav Vančata.
13. Fiore M.G., Tramonti F.R. (2007) *I geni Homeobox e le Neuroscienze. Ruolo degli HOX nella morfogenesi ed evoluzione del cervello*. XVII Congresso degli Antropologi Italiani. Atti del Congresso. Cagliari.
14. Fiore M.G., (2008) *The biological bases of intelligence. HOX genes and their role in evolution of Primate Brain and of HumanKind*. "Marie Curie-GARD, Conference 2nd Interplay among genetics, epigenetics and non-coding RNA's. Genome architecture in relation to disease" (Spain, May 4th-7th, 2008). *Cellular Oncology (in press)*.
15. Fiore M.G., (2008) *Sviluppo embrionale delle strutture che regolano il controllo delle funzioni del linguaggio. Anomali del fMRI della lingua associate con la mutazione del gene FOXP2*. 1° Convegno sulla "Ontogenesi, Filogenesi e Differenziazione dei Sistemi Comunicativi". Sistema Naturae Firenze (*in press*).
16. Fiore M.G., (2008) *Le basi biologiche della sapientizzazione. Geni HOX coinvolti nella morfogenesi ed evoluzione del cervello*. Capitolo del libro: "All'origine della struttura della Mente". G. Musio. Prato (*in press*).



17. Galliot, B., de Vargas, C., and Miller, D. (1999). Evolution of homeobox genes: Q50 Paired-like genes founded the Paired class. *Dev Genes Evol* 209, 186-197.
18. Gaudet J, Mango SE. (2002) Regulation of organogenesis by the *Caenorhabditis elegans* FoxA protein PHA-4. *Science*;295:821-825. 2001;15:2470-2482.
19. Gavin MA, Torgerson TR, Houston E, DeRoos P, Ho WY, Stray-Pedersen A, Ocheltree EL, Greenberg PD, Ochs HD, Rudensky AY (2006). Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development. [PNAS vol. 103 no 17 6659-6664.](#)
20. Gehring, W.J., Affolter, M., Bürglin, T.R. (1994) Homeodomain proteins. *Annu. Rev. Biochem.*, 63, 487-526.
21. Golino M, Artale A, Bonura A, Amoroso, Melis M, Geraci D, Gianguzza F., and Colombo P. (2006) A hybrid expressing engineered major allergens of the *Parietaria* pollen as a tool for specific Allergy Vaccination. Palermo. *International Congress. Cellular and Development Biology in memory of Alberto Monroy.*
22. Honkanen RA, Nishimura DY, Swiderski RE, Bennett SR, Hong S, Kwon YH, Stone EM, Sheffield VC, Alward WL. (2003) A family with Axenfeld-Rieger syndrome and Peters Anomaly caused by a point mutation (Phe112Ser) in the FOXC1 gene. *Am J Ophthalmol*; 135:368-375.
23. A., La Vergata, *L'evoluzione biologica: da Linneo a Darwin*, Loescher editore (1979).
24. Lehmann OJ, Sowden JC, Carlsson P, Jordan T, Bhattacharya SS. (2003) Fox's in development and disease. *Trends Genet*; 19:339-344.
25. Lieberman P., (2007). The evolution of Human Speech. The FOXP2 gene. *Current Anthropology* Vol.48 Num.1. The University of Chicago press.
26. Luke, G. N., Castro, L. F., McLay, K., Bird, C., Coulson, A., and Holland, P. W. (2003). Dispersal of NK homeobox gene clusters in amphioxus and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 5292-5295.
27. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, Vargha-Khadem F, McKenzie F, Smith RL, Monaco AP, Fisher SE. (2005) Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet*;76:1074-1080.
28. E. Mayr, *Un lungo ragionamento. Genesi e sviluppo del pensiero darwiniano*, Bollati Boringhieri, Torino (1994).
29. Mortemousque B, Amati-Bonneau P, Couture F, Graffan R, Dubois S, Colin J, Bonneau D, Morissette J, Lacombe D, Raymond V. (2004) Axenfeld-Rieger anomaly: a novel mutation in the forkhead box C1 (FOXC1) gene in a 4-generation family. *Arch Ophthalmol*;122:1527-1533.
30. Susan Oyama, *The Ontogeny of Information. Developmental Systems and Evolution*, Second edition revise and expanded, Duke University Press, Durham (NC) 2000.
31. Rath M., et al (2006) Expression of the Otx2 homeobox gene in the developing mammalian brain: embryonic and adult expression in the pineal gland. *Journal of Neurochemistry* 97 (2), 556–566



32. Riou J.L., Delarue M., Penzo Méndez A., Boucaut J.C., (1998) Role of fibroblast growth factor during early midbrain development in *Xenopus*. *Science Direct*.
33. Saleem RA, Banerjee-Basu S, Berry FB, Baxevanis AD, Walter MA., (2001) Analyses of the effects that disease-causing missense mutations have on the structure and function of the winged-helix protein FOXC1. *Am J Hum Genet*;68:627-641.
34. Saleem RA, Banerjee-Basu S, Berry FB, Baxevanis AD, Walter MA.(2003) Structural and functional analyses of disease-causing missense mutations in the forkhead domain of FOXC1. *Hum Mol Genet*;12:2993-3000.
35. Simeone A. Puelles E., Acampora D. (2002)The Otx family. *Current Opinion in Genetics & Development*, vol. 12, issue 4, 1 pp. 409-415.
36. T. Pievani, Introduzione alla filosofia della biologia, Editori Laterza, (2005).

