

L'OMOLOGIA RIVISITATA

Alessandro Minelli

Dipartimento di Biologia, Università di Padova

Via Ugo Bassi 58B, 35131 Padova

e-mail almin@civ.bio.unipd.it

Definizioni e criteri di omologia

Il concetto di omologia è uno dei tradizionali pilastri dell'anatomia comparata e, più in generale, della biologia comparata. Le sue origini¹ si fanno generalmente risalire alla grande scuola francese di anatomia comparata del primo Ottocento anche se, negli scritti di Etienne Geoffroy Saint-Hilaire e di altri autori coevi, quella che più tardi sarà nota come omologia è correntemente chiamata analogia, mentre il termine omologia è spesso usato a connotare quella che oggi chiamiamo omologia seriale o omonomia (vedi ad esempio Serres, 1827).

Un uso dei termini "omologia" e "analogia" che apre definitivamente il loro impiego moderno ha inizio invece con Owen (1843), del quale spesso viene citata l'espressione, secondo cui *homologue* sarebbe *the same organ under every variety of form and function*. Una definizione, questa, che Patterson (1982) ha definito classica e che presto, con il diffondersi dell'evoluzionismo, verrà tacciata di essenzialismo e sostituita da altre definizioni che spesso, ma non sempre, meriteranno la qualifica di evoluzionistiche, o filogenetiche.

¹ Per una storia del concetto di omologia, con particolare riguardo alle sue origini, rinvio a Peters (1922), Boyden (1943), Capanna (1991-92) e Panchen (1994, 1999). Interessante è anche la nota di Wood (1995), che precisa l'impiego dei termini "homology" e "analogy" negli scritti di Richard Owen.

Dalla definizione originale di Owen, a dire il vero, ben poco si discostano anche alcune formulazioni proposte in anni a noi vicini,² ma mi sembra ragionevole affermare che la maggior parte delle nozioni proposte, difese o, quanto meno, implicitamente accettate dagli autori si possa ricondurre a quella nozione storica che Boyden (1973) riassumeva nella semplice formula: *structural similarity due to common ancestry*. Molto più precisa è però la definizione di Bock (1974), che merita di essere riportata per esteso:

Features (or conditions of a feature) in two or more organisms are homologous if they stem phylogenetically from the same feature (or the same condition of the feature) in the immediate common ancestor of these organisms.

Il riferimento al *più recente* antenato comune fra i due organismi a confronto rende questa definizione di Bock molto vicina alla moderna nozione di sinapomorfia, che si è sviluppata nell'ultimo quarto del XX secolo nell'ambito della cosiddetta sistematica filogenetica o cladistica (vedi ad esempio Hennig, 1966). L'unico punto in discussione sembra essere, in questa identificazione, il richiamo fatto da Bock alla nozione di *antenato* e, quindi, a quella esplicita dimensione storica che io considero fondamentale in ogni tentativo di ricostruzione filogenetica, ma che è invece rifiutata, per ragioni metodologiche, da tutto un settore della scuola tassonomica cladistica, quello che è conosciuto sotto il nome di *pattern cladistics* e che appunto in Patterson ha trovato uno dei suoi più rigidi e agguerriti difensori.³

Alcuni fondamentali contributi alla chiarificazione della nozione di omologia si erano naturalmente avuti nel lungo intervallo (oltre un secolo) che separa Owen e Darwin da Hennig e Patterson. Citerò solo Lankester (1870), al quale si deve la nozione di omoplasia, all'interno della quale trovano posto i fenomeni più spesso noti come parallelismi e convergenze; Wilson (1894),

² Il discorso vale, ad esempio, per la "omologia numerica" di Jardine & Jardine (1967).

³ Per la *pattern cladistics*, in un certo senso, ciò che è rilevante nella biologia comparata sono soltanto i caratteri, il modo con cui sono associati nei diversi taxa a confronto e i diversi stati alternativi in cui ciascuno di essi può ricorrere. Non viene negato che questi stati alternativi presuppongono la possibilità di trasformazione di un carattere da un determinato stato ad uno stato differente, ma queste trasformazioni sono considerate come una questione assolutamente estranea all'analisi cladistica; questa, infatti, si riduce per i *pattern cladists* ad un'analisi della distribuzione dei caratteri nei diversi taxa a confronto, in un confronto atemporale che ricorda fin troppo i metodi della tassonomia fenetica.

che guarda all'embriologia e soprattutto alle genealogie cellulari come ad una fonte di preziosi indizi nella ricerca delle omologie; Osborn (1902), che è il primo ad avanzare l'importante suggerimento, secondo cui l'omoplasia sarebbe un indizio di omologia latente o potenziale; Spemann (1915) che, alla luce delle aumentate conoscenze sullo sviluppo degli animali, prende una posizione critica nei confronti della nozione stessa di omologia; Vavilov (1922), che si serve della sua "legge delle serie omologhe di variazione" nella sua pionieristica indagine sull'origine delle principali piante coltivate; ed infine Adolf Remane (1952), che nel suo trattato sui fondamenti del sistema naturale, dell'anatomia comparata e della filogenetica⁴ codifica la

⁴Della vastissima letteratura moderna, quasi tutta successiva alla monografia di A. Remane (1952), citerò i seguenti lavori che hanno affrontato in termini più o meno comprensivi (e in qualche caso monografici) il tema dell'omologia e che, in aggiunta ai lavori ricordati nel testo, permettono di ottenere un quadro molto dettagliato del corrente dibattito sull'argomento: Beaumont (1998), Bock & Cardew (1999), Bock (1989), Boyden (1943, 1947), de Beer (1971), Donoghue (1992), Ghiselin (1976), Hall (1994, 1995, 1999a, 1999b), Haszprunar (1992), Inglis (1966), Jardine (1967, 1969), Lauder (1994), McKittrick (1994), Michaux (1989), Minelli (1991, 1996), Minelli & Schram (1994), Müller & Newman (1999), Nelson (1994), Osche (1973), Panchen (1992), Patterson (1988), Remane A. (1955), Remane J. (1989), Riedl (1980), Rieppel (1988, 1992, 1994), Roth (1984, 1988, 1991), Russert-Kraemer & Kraemer (1989), Schmitt (1995, 1989), Sluys (1996), Steiner (1954), Striedter & Northcutt (1991), Sudhaus (1980), Van Valen (1982), Voigt (1973), Wake (1994, 1999) e Young (1993). Questa letteratura è in larga misura radicata nella tradizione zoologica, piuttosto che in quella botanica. Fra i lavori che trattano specificamente di omologia nelle piante vanno citati però almeno i lavori di Tomlinson (1984a, 1984b), che affronta il problema, affine a quello dell'omologia seriale, dell'applicazione della nozione di omologia ad organismi a struttura modulare, come sono le piante superiori (e, si potrebbe aggiungere, gli animali coloniali); quelli di Mason (1957) e di Meeuse (1886), che affrontano il difficile e ancora controverso problema di cosa sia un fiore; ed ancora Bachmann (1989), Eckardt (1964) e soprattutto Sattler (1978, 1984, 1994), Sattler & Jeune (1992) e Sattler e Rutishauser (1992). Vanno ricordati altresì i lavori in cui la nozione di omologia (assieme quella, ad essa correlata, di omoplasia) viene discussa criticamente come fondamento metodologico per uno studio in chiave filogenetica dell'adattamento, come Amundson (1996), Arnold (1994), Baum & Larson (1991), Brooks & McLennan (1991, 1993, 1994), Coddington (1988, 1990, 1994), Donoghue (1989), Eggleton & Vane-Wright (1994), Gittleman & Luh (1992, 1994), Harvey & Pagel (1991), Lanyon (1993), Larson & Losos (1996), Minelli (1999), Sanderson & Hufford (1996) e Wenzel & Carpenter (1994). Più limitata è la letteratura relativa all'omologia dei comportamenti; ma si vedano in proposito, fra i lavori di carattere generale o metodologico, Atz (1970) Greene (1999), Hodos (1976), Tembrock (1989) e Wenzel (1992), nonché Blanke (1986) per un interessante esempio relativo al comportamento riproduttivo di alcuni ragni.

visione tradizionale secondo la quale l'omologia tra due strutture sarebbe riconoscibile attraverso i seguenti criteri identificativi:

A. Criteri principali

1. Posizione – strutture omologhe occupano posizioni equivalenti
2. Qualità speciale delle strutture – anche a prescindere dall'equivalenza di posizione, due strutture che si corrispondono anche nei dettagli sono omologhe e ciò può essere affermato con tanta maggiore confidenza, quanto più complessi e numerosi sono i dettagli coincidenti
3. Continuità delle forme – a dispetto della loro dissomiglianza, due strutture possono essere ritenute omologhe se si conoscono altre strutture che rappresentino idealmente altrettante forme intermedie in un continuum che va dall'una all'altra delle due strutture a confronto

B. Criteri accessori

4. Anche nel caso di strutture semplici è legittimo sospettare l'esistenza di una relazione di omologia, quando queste strutture sono presenti in un maggior numero di specie affini
5. La verosimiglianza di una relazione di omologia cresce con il numero di ulteriori omologie trovate fra i due organismi a confronto
6. La verosimiglianza di una relazione di omologia diminuisce con il numero di specie non affini presso cui lo stesso carattere è presente

L'opera di Remane sembrava aver definitivamente codificato i risultati di un lungo lavoro di approfondimento, applicazione e ripensamento delle nozioni derivanti dal metodo comparativo dei grandi anatomisti della prima metà dell'Ottocento. In realtà, a distanza di quasi mezzo secolo dalla sua pubblicazione, essa appare piuttosto come il punto di arrivo di una tradizione destinata ad essere presto investita da un forte vento di rinnovamento concettuale.

Dalla fine degli anni '60 comincia infatti a delinarsi una pluralità di approcci diversi al concetto di omologia, che solo in parte costituiscono una rivisitazione o una riscrittura di concetti già in precedenza formulati.

Da un lato, come si è detto, la nozione di omologia intesa come relazione esistente fra strutture presenti in organismi diversi, che siano riconducibili ad una medesima struttura presente in un loro antenato comune, si evolve, a partire da Hennig (1966), nella nozione di sinapomorfia. Questa è infatti definibile come tratto strutturale che due specie (o, più in generale, due

taxa) hanno in comune, in quanto derivante dal loro più recente antenato comune.

Altri ricercatori però, soprattutto fra quelli interessati alla biologia dello sviluppo piuttosto che alla tassonomia o alle ricostruzioni filogenetiche, si preoccupano di ricercare delle plausibili cause, o dei meccanismi, capaci di giustificare le omologie. È in questo filone che si inserisce ad esempio la nozione di omologia come somiglianza fondata su una stessa base genetica (o, più genericamente, su una stessa base di informazione, sia essa genetica o epigenetica). Questa è la nozione sostenuta ad esempio da Osche (1973), Van Valen (1982), Roth (1984, 1988) e per la quale anch'io ho manifestato in passato le mie simpatie (Minelli, 1991, 1996; Minelli & Peruffo, 1991). Non si possono ignorare, tuttavia, le contraddizioni di fronte alle quali la genetica dello sviluppo sembra porci molto spesso: strutture della cui omologia non si saprebbe dubitare appaiono sempre più spesso sotto il controllo di geni diversi, o come il risultato di processi ontogenetici differenti. Quanto meno, il singolo gene sembra essere un candidato troppo debole per portare sulle proprie spalle il peso di un'omologia; e ciò sembra vero, come vedremo, anche in quei casi in cui il gene sembra trovarsi in una posizione chiave, in grado di condizionare in maniera assolutamente critica l'intera costruzione di un occhio o di un cuore. Wray (1999) arriva ad affermare che fra geni omologhi e strutture omologhe possono esistere dissociazioni evolutive di ogni sorta.

Un carattere meno riduzionista, rispetto ad una nozione strettamente genica dell'omologia, è quel concetto biologico di omologia alla cui formulazione ha contribuito soprattutto Günter Wagner (1989a, 1989b, 1994, 1996, 1999). Ne riporto qui la "definizione preliminare" data da Wagner in uno dei suoi primi lavori sull'argomento (Wagner, 1989a: 62):

Structures from two individuals or from the same individual are homologous if they share a set of developmental constraints, caused by locally acting self-regulatory mechanisms of organ differentiation. These structures are thus developmentally individualized parts of the phenotype.

Già si abbozza in questa definizione quel concetto di modulo, che Wagner svilupperà nei lavori successivi, inteso come un'unità, più o meno estesa e complessa, che gode di una sua autonomia in termini ontogenetici, essendo sotto il controllo di una rete di geni strettamente connessi da reciproci

rapporti epistatici, ma con assai scarse connessioni con le reti geniche che controllano gli altri moduli.⁵

È importante sottolineare il fatto che questi moduli non coincidono, nel caso generale, con parti del corpo ben distinte in senso topografico e/o funzionale, come un'ala, un dito, un occhio, e quindi non coincidono nemmeno con i consueti caratteri che il morfologo, o il sistematico, utilizzano tradizionalmente come unità di descrizione e di comparazione. La genetica molecolare dello sviluppo, peraltro, sta finalmente aprendo i primi spiragli su questa "geometria interna" dell'organismo (vedi anche Kauffman, 1993). Appare ormai chiaro che unità (moduli) riconoscibili a livelli strutturali diversi (ad esempio, geni, meccanismi di sviluppo, strutture morfologiche) evolvono in misura largamente indipendente le une dalle altre, fornendo così a volte quadri contrastanti delle rispettive omologie (vedi ad esempio Müller & Wagner, 1996; Abouheif, 1997) e della loro filogenesi (vedi ad esempio Hey, 1994; Avise, 2000).

Ma da questa situazione, apparentemente imbarazzante, si può trarre qualche utile deduzione. Osserva giustamente Abouheif (1997) che le indicazioni contrastanti che sembrano derivare da una ricerca di omologie condotta a livelli diversi (ad esempio, genetico, ontogenetico, anatomo comparativo) debbono essere intese come un indizio della natura relativa delle omologie e della necessità di contestualizzare la loro ricerca. Affermazioni, queste, con cui io concordo senz'altro, anche se ritengo di non poter seguire Abouheif nella sua ulteriore deduzione, secondo la quale l'omologia manifesterebbe così una natura gerarchica. È in ogni caso lodevole il suo sforzo di ricercare una nozione di omologia che superi l'ormai diffuso contrasto fra una nozione storica (filogenetica) ed una nozione biologica (ontogenetica o informazionale). Secondo Abouheif (1997), è al livello della genetica dello sviluppo che le due nozioni

⁵ Può essere utile rifarci alla definizione di Arnone & Davidson (1997), secondo i quali un network genico è dato dall'insieme delle regioni regolative di tutti i geni coinvolti e dalla rete di relazioni che tra queste esistono. Secondo Akam (nella discussione seguita all'intervento di Wray, 1999) è però necessario distinguere fra le reti funzionali di proteine che interagiscono fisicamente tra loro e le reti funzionali dei geni che codificano le proteine che interagiscono, come fattori di trascrizione, con uno specifico sito di un'altra molecola di DNA, operando così la regolazione dell'espressione di un altro gene: le reti funzionali tra proteine, infatti, sono assai probabilmente più stabili, mentre le interazioni proteina-DNA sembrano essere soggette a evolversi (o a ri-evolversi) ripetutamente.

vengono a incontrarsi, rappresentando due prospettive complementari, in cui l'attenzione è rispettivamente rivolta alle cause remote (omologia storica) o alle cause prossime (omologia biologica).

Alla base della nozione biologica di omologia proposta da Wagner (1989a, 1989b), comunque, c'è ancora la convinzione di poter ricondurre i caratteri omologhi a meccanismi causali omologhi, una convinzione già espressa in precedenza da altri autori (ad esempio, Spemann, 1915; Atz, 1970; Hodos, 1976; Roth, 1984), anche se con riferimento a meccanismi differenti.

Striedter & Northcutt (1991) rifiutano invece anche questa affermazione, in quanto, a loro avviso, tinta di riduzionismo, poiché ricondurrebbe ogni omologia ad un unico livello (quello, appunto, dell'omologia fra meccanismi causativi). Secondo Striedter & Northcutt (1991), infatti, qualsiasi carattere, ad un qualsiasi livello di organizzazione, è soggetto nel corso dell'evoluzione a cambiamenti di qualsiasi natura, compresi quelli che interessano i suoi meccanismi causativi. Io mi chiedo, però, che cosa resti in piedi, a questo punto, al di là di una sorta di idea platonica, del tutto astratta, del carattere per il quale due organismi manifesterebbero omologia. Gli autori citati concludono invece affermando che la loro impostazione suggerisce una visione gerarchica dell'omologia, secondo la quale a qualsiasi livello di organizzazione biologica è possibile riconoscere omologie tra i caratteri, anche se a livelli differenti i due caratteri altrimenti omologhi cessano di esserlo. In realtà, il vero limite di questa impostazione è la sua insistenza sulla natura gerarchica dell'omologia, argomento su cui tornerò più avanti.

Gli stessi Striedter & Northcutt (1991) riconoscono peraltro che le relazioni causali fra i vari livelli di organizzazione biologica sono complesse. Il più ovvio esempio di questa complessità è ciò che correntemente chiamiamo pleiotropia.⁶ Oppure, come gli stessi autori osservano, una stessa struttura morfologica può essere coinvolta in un grande numero di comportamenti diversi (Gans, 1974; Liem & Wake, 1985) e uno stesso comportamento può coinvolgere numerose strutture morfologiche differenti. Di conseguenza, non vi è una semplice corrispondenza biunivoca tra caratteri riconoscibili a livelli organizzativi differenti. Un ultimo importante aspetto sottolineato da Striedter & Northcutt (1991) è la possibilità che le relazioni causali

⁶ Per una limpida analisi della pleiotropia, che porta l'autore a distinguere ben sette diverse situazioni in cui il termine viene correntemente usato, vedi Hodgkin (1998).

tra caratteri a livelli differenti di organizzazione possano cambiare nel corso dell'evoluzione, con ovvie conseguenze per la possibilità di stabilire omologie fra i caratteri interessati.

Una conclusione provvisoria che possiamo trarre da questo primo ordine di questioni sembra essere questa: la tradizionale nozione di omologia come semplice relazione tra due strutture, che può semplicemente sussistere o non sussistere, a seconda dei caratteri considerati e degli organismi messi a confronto, è una nozione del tutto inadeguata. Al suo posto va invece sviluppata una nozione relativistica, che di volta in volta specifichi l'ambito e il livello in cui avviene la comparazione.

Omologia seriale

Chiunque acquisti un po' di familiarità con la letteratura relativa all'omologia non tarda ad accorgersi del fatto che molti aspetti di questa discussa problematica si riducono, in pratica, a questioni strettamente semantiche. Uno di questi aspetti è quello dell'omologia seriale, cioè dell'omologia fra strutture ripetitive all'interno di uno stesso organismo: due vertebre, ad esempio, o due segmenti, o due dita.

Per alcuni autori - tra i più recenti, citerò Ax (1989) e Wake (1999) - queste strutture ripetitive *non* sono omologhe. Il termine, nella loro concezione, va riservato a strutture equivalenti presenti in due organismi distinti. È curioso però il fatto che, ai tempi in cui l'omologia speciale era nota come *analogie*, presso gli anatomisti francesi del primo Ottocento, il termine omologia fosse usato proprio per indicare quella che successivamente sarà chiamata omologia seriale o omonomia.

Naturalmente, la problematica in gioco, quando istituimo un confronto tra parti diverse di uno stesso organismo, è piuttosto diversa da quella coinvolta da una comparazione fra strutture appartenenti a individui di specie differenti. Tuttavia, l'impiego dello stesso termine omologia, magari accompagnato da opportuni aggettivi qualificativi, in ciascuno di questi diversi tipi di confronto, è pienamente giustificato da una nozione di omologia come somiglianza strutturale dovuta (nella misura in cui è dovuta) ad un medesimo substrato di informazioni o ad un simile meccanismo morfogenetico.

Ricordava recentemente lo stesso Wake (1999) che la somiglianza strutturale fra gli arti anteriori e posteriori dei tetrapodi, una somiglianza

che spesso si spinge fino ai più minuti dettagli, ha rappresentato per gli anatomici comparati una sorta di sfida interpretativa, fin dai tempi di Owen. Wake prosegue parlando di evoluzione parallela delle due paia di arti. C'è da chiedersi, a mio avviso, se questa evoluzione parallela non debba la sua giustificazione principale al fatto che entrambe le paia di appendici rappresentano una sorta di copie di un modello comune: un modello tutt'altro che astratto, intendo dire – il tronco stesso dell'animale. È questo il senso del modello di paramorfismo degli assi corporei che ho recentemente proposto (Minelli, 2000b), secondo il quale gli arti (non solo quelli dei Vertebrati, ma anche quelli degli Artropodi) rappresenterebbero una sorta di duplicati dell'asse principale del corpo. In questo caso, dunque, l'omologia seriale esistente fra l'arto anteriore e quello posteriore dello stesso animale sarebbe dovuta, per transitività, al fatto che sia l'uno sia l'altro sono degli omologhi parziali di una stessa struttura, cioè l'asse principale del corpo.

Omologia seriale temporale

Un concetto affine a quello di omologia seriale è quello di omologia seriale temporale. In questo caso, una relazione di omologia è riconosciuta fra due strutture non identiche che si manifestano in momenti diversi dell'ontogenesi dello stesso individuo e non sono legate dalla diretta trasformazione di quella più precoce in quella più tardiva, ma derivano da porzioni diverse di un medesimo abbozzo embrionale e occupano nell'animale posizioni equivalenti.

Questa relazione è stata dimostrata, ad esempio, da Paulus (1989) tra gli ocelli larvali (stemmata) degli insetti olometaboli e gli ommatidi che formano gli occhi composti dei rispettivi adulti. Più di recente, la genetica molecolare dello sviluppo è venuta in appoggio di una simile supposizione nel caso della relazione tra gli organi di Keilin (zampe rudimentali larvali) e le zampe dell'adulto di *Drosophila*: gli abbozzi degli uni e delle altre, infatti, possono essere identificati come un unico gruppo di cellule in cui sono espressi, insieme, i geni *Distal-less* e *disconnected* (Cohen et al., 1991). Queste relazioni di omologia seriale temporale non possono però farci ignorare le profonde differenze di organizzazione che esistono fra le strutture larvali e quelle dell'adulto, per cui – anche in questo caso – sembra del tutto ragionevole esprimersi in termini di omologia parziale.

Omologia posizionale e omologia speciale

Un altro punto caldo, nel recente dibattito sull'omologia, è quello che riguarda la distinzione fra omologia posizionale ed omologia speciale.

Per illustrare questo punto, è sufficiente prendere in considerazione un qualsiasi mutante omeotico, in cui una parte del corpo, perfettamente costruita anche nei suoi più fini dettagli, si sviluppa in una parte del corpo "sbagliata," dove cioè ci si aspetterebbe di trovare una struttura differente. Celeberrimi sono alcuni mutanti di *Drosophila*, come quello provvisto di due paia d'ali (di cui il paio posteriore sviluppato ai lati del metatorace, dove invece di regola il moscerino porta un paio di bilancieri), o quello che porta un paio di zampe al posto delle due antenne. In questi casi, le strutture ectopiche (rispettivamente, il secondo paio d'ali e le zampe soprannumerarie) sono gli omologhi posizionali di strutture assai diverse (rispettivamente, i bilancieri e le antenne); dal punto di vista dell'omologia speciale, tuttavia, esse sono perfettamente comparabili alle strutture (ali, zampe) con il nome delle quali ovviamente le battezziamo.

La possibilità di dissociare il controllo sulla posizione di una struttura dalla qualità della struttura che vi si differenzia è stata clamorosamente confermata dai recenti esperimenti che hanno portato alla produzione, in *Drosophila*, di occhi composti ectopici (ad esempio, sulle zampe) (Halder et al., 1995).

Molti altri esempi, del resto, si potrebbero trarre dall'anatomia comparata, anche senza scomodare i clamorosi mutanti di *Drosophila* o le diavolerie sperimentali della genetica dello sviluppo. Ahlberg (1995), ad esempio, ha richiamato l'attenzione sul fatto che la pinna dorsale posteriore e la pinna anale del celacanto hanno una struttura molto simile a quella delle pinne pari (e, quindi, ben diversa da quella consueta nelle pinne impari dei pesci ossei). È possibile che, nel celacanto, i meccanismi che portano alla costruzione di una pinna con l'impalcatura scheletrica caratteristica delle pinne pari siano stati "presi a prestito" dai moduli di sviluppo che portano alla costruzione delle due pinne impari. Queste, pertanto, rimangono pinne impari (rispettivamente, pinna dorsale e pinna anale) in termini di omologia posizionale, mentre in termini di omologia speciale vengono per così dire "promosse" a archipterigi (pinne con asse scheletrico formato da una serie lineare di elementi basali accompagnati da una doppia serie di elementi radiali).

Caratteri a confronto: complessità e omologia

Quella di complessità è, notoriamente, una nozione difficile, se non elusiva (vedi ad esempio Barsanti, 1999; Rizzotti, 1999; Forestiero, 2000; Omodeo, 2000), ciononostante essa è stata spesso invocata come un criterio da utilizzare nella ricerca delle omologie. Dohle (1989), ad esempio, raccomanda che le strutture da confrontare abbiano un minimo di 6-7 parti (sottostrutture) identificabili, perché le corrispondenze riconoscibili fra strutture meno complesse potrebbero essere troppo facilmente il frutto di un fenomeno di convergenza.

Se questo è vero, è forse meglio rivolgersi alle strutture macroscopiche e diffidare dai dettagli rivelati dalla microscopia più spinta? Di questo avviso non sono Rieger & Tyler (1979), per i quali è del tutto legittimo andare alla ricerca delle omologie anche sul terreno dell'ultrastruttura.

A mio avviso, però, queste due affermazioni eludono entrambe il problema centrale della comparazione – un problema su cui dovrò ritornare più avanti: esistono delle unità naturali da mettere a confronto? Se esistono, il modo per ritagliarle dalla complessità totale dell'organizzazione di un organismo non sarà né il bisturi dell'anatomista classico, né l'ultramicrotomo del microscopista moderno; sarà, piuttosto, una sensata analisi di tutti i dati disponibili, morfologici, molecolari e ontogenetici, capace di scomporre il sistema che analizziamo in moduli dotati di una significativa indipendenza ontogenetica e storica.

Morfologia privilegiata: il sistema nervoso

Già agli anatomici dell'Ottocento era presto risultato chiaro che alcuni organi o apparati sono più conservativi di altri, nella loro organizzazione, per cui possono fornire un prezioso punto di riferimento nello stabilire le omologie, mentre altri organi e apparati vanno incontro a estese e frequenti modificazioni di forma, di sviluppo e magari, addirittura, di posizione. Punti di inserzione della muscolatura e schemi di vascolarizzazione sanguigna e, soprattutto, di innervazione (vedi A. Remane, 1963) diventano così, di volta in volta, i principali punti di riferimento cui il morfologo chiede aiuto, nei non rari casi in cui le altre strutture (ad esempio, le ossa dei Vertebrati o gli scleriti dell'esoscheletro degli Artropodi) sembrano fornire indizi incerti o contraddittori.

È improbabile che i primi anatomisti siano arrivati per caso a scegliere queste guide per il loro lavoro comparativo. È più probabile, invece, che le scelte iniziali siano state in qualche modo avviate da un pregiudizio di carattere metafisico ed essenzialistico: dalla convinzione, cioè, che alcuni apparati (o sistemi) organici siano più importanti di altri e quindi più rilevanti ai fini della ricerca delle omologie. Non stupisce, in particolare, che proprio al sistema nervoso venga presto riconosciuto un ruolo di privilegio, visto che è solo per il cervello, la parte più complessa (poi si dirà la più evoluta) del sistema nervoso, che l'uomo può vantare un indiscutibile vantaggio strutturale su tutti gli altri animali.

Naturalmente, questi probabili pregiudizi antropocentrici nulla tolgono all'indiscutibile interesse che lo studio dei pattern di innervazione può avere nella ricostruzione delle relazioni topografiche all'interno di un animale.⁷

In effetti, i progressi della neuroanatomia, che hanno portato alla delineazione di straordinari atlanti in cui a molti neuroni è riconosciuta una precisa identità (e, dunque, una legittima comparabilità) hanno portato a risultati di notevole interesse. Breidbach & Kutsch (1990), ad esempio, hanno utilizzato lo studio dei neuroni che innervano i muscoli longitudinali dorsali degli adulti e degli stadi giovanili di due cavallette (*Schistocerca gregaria* e *Locusta migratoria*) e di un coleottero (*Zophobas morio*) per identificare una serie di omologie che investono tre dimensioni fondamentali della morfologia comparata.⁸ Questi due autori sono riusciti infatti a identificare un insieme di 11 neuroni che sono comuni a tutte le specie studiate (omologia speciale o dimensione storica (= filogenetica) della comparazione), si ripetono in ciascun animale da un segmento all'altro (omologia seriale) e risultano altresì riconoscibili nei successivi stadi di sviluppo dell'insetto, a prescindere dal fatto che questo vada incontro (coleottero) o no (cavallette) a profonde metamorfosi (ontogenesi).⁹

⁷ Vedi anche Campbell & Hodos (1970) e Striedter (1999) per interessanti riflessioni sull'utilizzazione dei caratteri neuroanatomici nella determinazione di omologie.

⁸ Per una distinzione fra queste molteplici dimensioni dell'omologia vedi anche Haszprunar (1992) e Minelli (1992b).

⁹ Fra i molti studi in cui la ricerca di omologie, in Artropodi, è basata sullo studio del sistema nervoso citerò ancora Ferris & Henry (1949), Kutsch & Heckmann (1995), Meier & Reichert (1991, 1995) e Sandeman & Scholtz (1995).

La stabilità filogenetica dei caratteri neuroanatomici è stata recentemente verificata da Buschbeck (2000) in un'elegante ricerca, in cui le relazioni filogenetiche fra 23 specie di Ditteri, rappresentative di famiglie molto diverse come Tipulidi, Asilidi, Sirfidi, Muscidi etc., sono state ricostruite sulla sola base di caratteri anatomici di dettaglio relativi all'organizzazione neurale del sistema visivo di questi insetti. Le affinità filogenetiche suggerite da quest'analisi sono in genere le stesse che si ricavano dall'intero complesso dei tradizionali caratteri macroanatomici, oppure da quelli molecolari, con pochi casi di significativa discordanza.

È facile, peraltro, dare per scontata la stabilità e quindi l'omologia di strutture complesse come i centri nervosi superiori degli animali, ma non è detto che i nostri preconcetti siano giustificati. Secondo Breidbach (1995), sia la neuroarchitettura sia l'ontogenesi suggerirebbero un'origine indipendente (e quindi una mancanza di omologia, almeno nell'accezione storica del termine) fra il cervello dei Chelicerati e quello dei Mandibolati, nell'ambito dello stesso phylum degli Artropodi.

Più inquietanti sono però i risultati di altre ricerche, che dimostrano come l'innervazione possa andare soggetta a modifiche dipendenti dall'uso e dall'età, modifiche che vanno dalla semplice aggiunta o eliminazione di sinapsi, fino a significativi eventi di riorganizzazione del sistema nervoso nel corso della metamorfosi; si vedano in proposito il lavoro di Hallam & Jin (1998) ed i numerosi studi precedenti in esso citati.

C'è da chiedersi, piuttosto, quali siano le ragioni vere, biologiche, di questa maggiore stabilità – non certo assoluta, ma superiore a quella di molti altri apparati – che il sistema nervoso sembra vantare.

Secondo molti indizi, una buona parte dei geni espressi nelle fasi precoci dello sviluppo embrionale, che risultano coinvolti nella definizione dell'architettura complessiva dei più diversi Metazoi, e delle più diverse strutture del loro corpo, avrebbe avuto in origine un ruolo nel precisare la struttura del sistema nervoso; secondaria, e più recente, sarebbe invece la loro responsabilità in altre scelte, compresa quella di articolare in segmenti l'asse longitudinale dell'animale. Se è così, l'organizzazione neurale sarebbe – in senso storico – il primo aspetto della complessa organizzazione di un animale a servizio del quale si sarebbe evoluto un network di geni capace di dare, in modo affidabile, una struttura altamente ordinata.

Molecole: un'alternativa alla morfologia?

La crescente insoddisfazione per i dati, spesso contraddittori, provenienti dalla morfologia ha indirizzato molti ricercatori verso una ricerca di omologie basate su dati molecolari.

In campo botanico, ad esempio, suggestiva di omologie e di parentele è spesso la comune presenza di determinate classi di metaboliti secondari, come quelli che anche al profano rivelano la parentela fra l'anice, il finocchio e il comino, o fra la salvia, l'origano e il rosmarino. Anche in questo caso, tuttavia, dobbiamo sempre tenere in conto la possibilità di una convergenza e molto opportuno è l'invito di Morris & Cobabe (1991) a non accontentarsi della semplice ricorrenza, in due diversi organismi, di una stessa specie molecolare, e ad estendere il confronto fra le intere vie biosintetiche che, nell'uno e nell'altro caso, si concludono con la produzione del medesimo metabolita. Una completa identità dei processi biosintetici, ovviamente, sarebbe un indizio di omologia molto più forte di quanto non lo sarebbe la semplice presenza dello stesso prodotto finale. Anche in questo caso, tuttavia, la nozione monolitica, tutto-o-niente, di omologia sta difficilmente in piedi. Due vie biosintetiche che portano allo stesso prodotto, infatti, possono differire tra loro in forme ed in gradi differenti e questo induce, ancora una volta, a guardare con favore ad una visione dell'omologia più articolata, combinatoria o fattoriale.

D'altro canto, non appena si cominciò ad utilizzare le molecole a scopo comparativo, non tardarono a riproporsi molti dei problemi che avevano già turbato i sonni dei morfologi comparati. Fitch (1970), ad esempio, fu tra i primi a porre l'accento sulla necessità di distinguere fra proteine omologhe e proteine analoghe, ma osservò anche che la biologia molecolare doveva fare i conti con i prodotti delle duplicazioni geniche, cioè con la frequente presenza, in uno stesso organismo, di due o più molecole simili ma distinte, derivanti da una stessa molecola originaria: qualcosa di paragonabile, in un certo senso, a due strutture in omologia seriale tra loro, ma non uguali. Il rapporto esistente fra queste due molecole fu definito da Fitch (1970) paralogia, per distinguerlo dalla relazione (ortologia) esistente fra due molecole omologhe presenti in due organismi diversi.

Ma quand'è che due macromolecole possono dirsi omologhe? Di fronte ad un dilagante abuso del termine, presto scaduto a significare nulla più che una somiglianza non troppo piccola (ma quanto?) fra le rispettive sequenze, Reeck et al. (1987) sono stati i primi a richiamare l'attenzione dei

ricercatori sulla necessità di usare il termine solo quando ci siano sufficienti indizi per ritenere le due molecole a confronto come copie, per quanto divergenti, di una medesima molecola presente in un antenato comune alle due specie di organismi viventi in cui le due molecole oggi si ritrovano – solo quando, cioè, la nozione di omologia possa essere applicata nel corrente senso storico, filogenetico, del termine.¹⁰

Sviluppo e omologia

Che lo studio dello sviluppo possa offrire una chiave importante, e spesso risolutiva, ai nostri tentativi di stabilire delle omologie, è una nozione che troviamo, *ante litteram*, già nelle opere di Geoffroy Saint-Hilaire: nel suo accenno, per esempio, ai centri di ossificazione, che individuano le unità strutturali di cui è formato il cranio di vertebrati (Geoffroy Saint-Hilaire, 1807). Né va dimenticata, in un più recente contesto di ricerca sulle parentele fra le specie dei viventi, la speranza di leggere proprio nell'ontogenesi un riassunto, abbreviato ma ancora leggibile, della loro filogenesi.¹¹ Dai tempi di Geoffroy Saint-Hilaire fino ad oggi, l'embriologia ha fatto grandi passi e, soprattutto, si è recentemente arricchita degli straordinari strumenti di indagine forniti dalla genetica molecolare.

¹⁰ Di fronte all'uso selvaggio del termine omologia che ormai dilaga in biologia molecolare, è tuttavia opportuno osservare come questo malcostume abbia contagiato anche la morfometria, suscitando l'opportuna reazione di un morfometrista autorevole come Bookstein, il quale (1994) nega sia legittimo chiamare omologhi i punti di riferimento (*landmarks*) che vengono arbitrariamente utilizzati nel confrontare forme biologiche con le tecniche della morfologia multivariata. Per quanto riguarda invece i numerosi lavori, oltre a quello di Reeck et al. (1987), che discutono il problema dell'omologia a livello molecolare, spesso in rapporto con l'analisi dei dati sperimentali prodotti con l'impiego di una specifica tecnica, come quella dell'ibridazione molecolare DNA/DNA o quella più recente dei RAPD, si possono vedere Bledsoe & Sheldon (1990), Dickinson (1995), Florkin (1962), Hillis (1994), Petrella & Yokoyama (1990), Rieseberg (1996), Williams (1993) e Young (1988).

¹¹ Il concetto di ricapitolazione della filogenesi nel corso dell'ontogenesi, correntemente associato al nome di Ernst Haeckel, è l'oggetto di una vastissima letteratura, che non può essere discussa in questa sede. Per una classica ma sempre utilissima introduzione storica al problema, si veda Gould (1977). Fra i lavori critici più recenti, singolarmente lucido e documentato è l'articolo di Mabee (1993).

Ne consegue che la letteratura più recente, sull'argomento, è molto più ricca e articolata di quella del passato.¹² Vediamone qualche esempio.

Un primo problema è quello dell'omologia dei foglietti embrionali, un tema affrontato ad esempio da Salvini-Plawen & Splechtna (1979), prima che la recente genetica molecolare dello sviluppo cominciasse a dimostrare l'esistenza di specifici marcatori dei singoli foglietti, come quei geni *snail* e *twist* (vedi ad esempio Sommer & Tautz, 1994) la cui precoce espressione sembra essere un preciso indizio della specificazione del mesoderma. Il problema, peraltro, è tutt'altro che risolto; ne fanno fede, ad esempio, la teoria di Pilato (1994), secondo cui l'endoderma sarebbe un foglietto secondario, e soprattutto quella di Hall (2000), che considera la cresta neurale dei Vertebrati come un vero e proprio quarto foglietto.

Sempre in materia di fasi precoci dello sviluppo, ma in un ambito filogenetico più ristretto, Dohle (1976, 1980, 1989) si è interrogato sulla possibilità di stabilire omologie fra i singoli blastomeri e fra le diverse divisioni mitotiche che caratterizzano ad esempio la complessa e stereotipata segmentazione dell'uovo di numerosi crostacei e anellidi, ed ha risposto positivamente alla domanda - salvo però poi negare (Dohle & Scholtz, 1997; Scholtz et al., 1994) che le genealogie cellulari rappresentino molto di più, ad esempio nei Crostacei Peracaridi, di un meccanismo ordinato e conservativo per la produzione dei mattoni cellulari che la successiva ontogenesi utilizzerà in un modo largamente indipendente dalla loro origine.

Numerosi sono gli studi in cui lo studio dell'ontogenesi viene utilizzato per ricostruire le omologie fra gli arti dei Vertebrati Tetrapodi, come in Burke & Feduccia (1997), Hinchliffe & Hecht (1984), Hinchliffe & Vorobyeva (1999), Müller & Streicher (1997) e Rieppel (1993a, 1993b), o fra le appendici degli artropodi, come in Ferrari (1993), Grygier (1994) e Williams (1999), o fra le placche scheletriche degli Echinodermi, come in Hender (1978, 1988).

Va peraltro ricordato che fin dalla fine dell'Ottocento sono note situazioni in cui strutture che sul piano morfologico sembrano essere omologhe differiscono però significativamente tra loro sul piano dell'ontogenesi (vedi ad esempio Wilson, 1894; Remane, 1952; de Beer, 1958, 1971; Sander, 1983,

¹² Fra i lavori di carattere teorico si vedano, ad esempio, Minelli (1992a), Minelli & Peruffo (1991), Trevarrow (1998) e Shubin (1994). Per un approccio strutturalista, Goodwin (1984, 1993, 1994, 1996), Goodwin & Trainor (1983) e Webster & Goodwin (1996).

1989; Roth, 1984; Hanken, 1986; Wray & Raff, 1990; Henry & Raff, 1990; Striedter & Northcutt, 1991). Nemmeno la biologia dello sviluppo, dunque, è in grado di dare una guida infallibile nella nostra ricerca delle omologie.

Omologia tra stadi di sviluppo

Nell'applicare il concetto di omologia allo studio dei processi di sviluppo incontriamo, anzi, nuovi e forse inattesi problemi. Su quali basi infatti, o sotto quale prospettiva possiamo affermare che un determinato stadio X di sviluppo dell'animale A è omologo a, e perciò direttamente confrontabile con, un determinato stadio Y dell'animale B? Certo, tra X e Y ci possono essere quelle somiglianze di piano organizzativo che ci invitano a chiamare sia l'uno sia l'altro gastrula, o neurula, o pharyngula, o larva, o pupa. Non è difficile accorgersi tuttavia del fatto che alcuni di questi termini hanno un significato puramente descrittivo e che il loro uso corrente non garantisce per nulla una ragionevole ipotesi di omologia fra gli stadi ontogenetici di animali diversi cui lo stesso termine è applicato.

È il caso, ad esempio, del termine *larva*. Fra i tanti stadi giovanili per i quali il termine è correntemente adoperato si celano, infatti, realtà molto diverse. È ben vero che un buon numero di zoologi si rifiuta oggi di usare il nome di larva, adoperato invece da altri, quando si tratti degli stadi giovanili dei Nematodi o di quelli delle libellule e delle effimere, ma quali sono le omologie che giustificano l'universale adozione dello stesso termine per organismi così diversi tra loro come la trocofora di un polichete, il bruco di una farfalla ed il girino di una rana? Secondo Hanken (1999) sarebbe addirittura problematica l'omologia fra il girino di una rana e il girino di un tritone. E se quest'ultimo è una larva, perché non dovrebbe esserlo anche il canguro appena partorito?

Certo, operare una sensata periodizzazione dello sviluppo, cioè una sua scansione in stadi obiettivamente definiti e sensatamente comparabili, è tutt'altro che facile. La difficoltà maggiore è causata forse dall'eterocronia,¹³

¹³ Della recente letteratura sull'eterocronia sembra opportuno citare almeno Hart & Wray (1999), Mc Kinney (1988), Mc Kinney et al. (1990), McKinney & McNamara (1991), McNamara (1986), Raff et al. (1990), Raff & Wray (1989), Reilly et al. (1997) e Slack & Ruvkun (1997).

cioè dalla diversa cadenza temporale, o dalla diversa velocità, con cui le diverse parti del corpo si formano o si modificano nel corso dello sviluppo.

In un certo senso, è possibile sostenere che ogni organo (o, meglio, ogni parte del corpo il cui sviluppo sia dotato di una certa autonomia rispetto al resto dell'animale) attraversa una propria successione di stadi, per cui l'animale, durante il suo sviluppo, è un mosaico di parti che, rispetto ad un altro animale, hanno in un certo senso *età diverse* – ancora una volta, una situazione che incoraggia l'adozione di una nozione combinatoria, o fattoriale, dell'omologia.

Più volte è stato affermato, tuttavia, che ogni animale attraversa nel corso della sua ontogenesi uno stadio filotipico che è largamente invariante per un intero phylum. Questo concetto risulta più chiaro se facciamo riferimento al modello a clessidra, proposto da Duboule (1994a), secondo il quale lo stadio filotipico (ad esempio la pharyngula, nei vertebrati) rappresenta una tappa dello sviluppo (ed un modello organizzativo) obbligato, paragonabile alla strozzatura che separa le due metà di una clessidra. A tale stadio l'animale può giungere attraverso percorsi ontogenetici differenti, determinati ad esempio dalla diversa quantità di materiale vitellino di cui è provvisto l'uovo. A valle dello stadio filotipico, le due traiettorie ontogenetiche riprendono a divergere, determinando un progressivo accumulo di differenze che culminerà nei rispettivi adulti.

Gli stadi filotipici, dunque, dovrebbero essere dei punti di riferimento rispetto ai quali studiare le omologie. Anche gli stadi filotipici, tuttavia, sono un'idealizzazione, come Richardson (1995) e Richardson et al. (1997) hanno dimostrato in maniera convincente, per lo meno per i vertebrati.

E che dire del ben più circoscritto ma non meno imbarazzante problema di comparazione posto da un'ovatura di farfalle, dove alcuni individui si impuperano dopo avere attraversato quattro stadi larvali, mentre altri lo faranno solo dopo un quinto stadio? Potremo forse affermare che il quarto stadio larvale dei primi corrisponde al quarto stadio larvale dei secondi, in base alla progressione delle mute a partire dalla schiusa dall'uovo? O dovremo invece sostenere che esso corrisponde al quinto stadio larvale dei secondi, essendo come quest'ultimo l'ultimo stadio larvale attraversato dal lepidottero prima di trasformarsi in pupa? A mio avviso, entrambe le soluzioni sarebbero sostanzialmente ingiustificate. Mi sembra più ragionevole dire, infatti, che nel caso di queste due ontogenesi messe a confronto viene a mancare una corrispondenza biunivoca tra

singoli stadi dell'una e dell'altra traiettoria (quella con quattro e, rispettivamente, quella con cinque stadi larvali). Ciò che sussiste, invece, è solo una corrispondenza *globale* tra l'insieme degli stadi larvali dell'uno e dell'altro gruppo di individui. Questo intervallo ontogenetico, infatti, è marcato da due eventi “forti” e ben caratterizzati, all'inizio (schiusa dall'uovo) ed alla fine (impupamento); quante mute avvengano all'interno di questo intervallo, è un'alternativa alla mercé di fattori esterni che, nei diversi individui, traducono in maniera diversa una comune e “indivisibile” norma di reazione.

Omologia e geni

È facile comprendere come la ricerca delle omologie sia stata influenzata dalla scoperta della base materiale dell'eredità biologica, una scoperta che sembrava promettere un diretto accesso alle cause prime delle corrispondenze strutturali che gli anatomisti e gli embriologi erano venuti faticosamente ricostruendo, ma senza giungere a risultati definitivi.

Già Boyden nel 1935 discuteva a proposito delle basi genetiche dell'omologia e Kosswig nel 1961 dedicava qualche riflessione ai “cosiddetti geni omologhi.” Difficilmente, tuttavia, questi autori avrebbero potuto prevedere i recenti sviluppi di questo filone e l'ampio dibattito che ne è derivato.

Le prime considerazioni circa le basi genetiche dell'omologia, peraltro, erano pervase dalla tradizionale ed ingenua nozione, secondo la quale tra geni (o loro alleli) e caratteri fenotipici vi sarebbero delle relazioni causali dirette e semplici, a parte i casi – che i primi trattati di genetica presentavano spesso come eccezioni, rispetto ad una ben più semplice regola – di interazione genica o, all'opposto, di pleiotropia. Con il progredire delle nostre conoscenze sui pattern temporali e spaziali di espressione di molti geni e dei loro effettivi meccanismi di azione, questa nozione si è peraltro progressivamente allontanata, per fare il posto a modelli interpretativi diversi, in cui spesso l'attenzione è rivolta alle complesse interazioni esistenti all'interno di gruppi, anche molto estesi, di geni (e dei loro prodotti), da cui le nozioni correnti di network genici, cassette geniche etc. Di tempo in tempo, però, vediamo emergere dalla letteratura specialistica dati sperimentali che sembrerebbero suggerire l'esistenza di un ristretto numero di geni direttamente responsabili, per così dire, della

realizzazione di strutture specifiche, anche molto complesse. L'esempio più clamoroso è rappresentato da quei *master control genes* che secondo alcuni autori, primo fra tutti Walter Gehring,¹⁴ sarebbero i primi e quasi unici responsabili dell'attivazione delle complesse sequenze ontogenetiche che culminano nella formazione di organi altamente complessi, come un occhio o un cuore.

Alcuni impressionanti dati sperimentali sembrerebbero, in effetti, dare ragione a Gehring. Tra questi, la formazione di gruppi di ommatidi (in pratica, la formazione di piccoli occhi composti supplementari) sulle zampe o in altre parti del corpo di una drosofila in cui sia fatto artificialmente esprimere il gene *eyeless*, normalmente espresso solo là dove si devono sviluppare gli occhi composti dell'insetto (Halder et al., 1995). Di più, e ciò sembra essere effettivamente rilevante per il nostro discorso sull'omologia, lo stesso gene *eyeless* della drosofila è (in termini di sequenza nucleotidica) omologo del gene umano *Aniridia* e del gene *Small eye* del topo, che in questi mammiferi hanno, egualmente, un'importanza critica nella formazione degli occhi (Quiring et al., 1994). Un ulteriore omologo di questi geni sarebbe anche implicato (Tomarev et al., 1997) nella formazione degli occhi nei calamari.

Possiamo dunque dedurre che l'ultimo antenato comune alla drosofila, al calamaro e all'uomo già possedeva degli occhi (e, magari, degli occhi di una certa complessità), visto che, con ogni evidenza, possedeva una copia di quel gene da cui sono derivati *eyeless*, *Aniridia* e gli altri loro omologhi? Questa è la conclusione che Gehring ed alcuni altri ricercatori ritengono di poter trarre da questi dati sperimentali. Ne deriverebbe la necessità di sostenere l'omologia fra l'occhio degli insetti, quello dei cefalopodi e quello dei vertebrati, un'affermazione che contrasta brutalmente con le tradizionali nozioni circa la filogenesi dei Metazoi e l'origine dei loro più sofisticati fotorecettori.

Il problema (vedi ad esempio Deutsch & Le Guyader, 1995; Meyer-Rochow, 2000) non è né banale né di facile soluzione. Vi sono coinvolte, infatti, molte questioni di ordine differente.¹⁵ Un primo livello è rappresentato,

¹⁴ Vedi ad esempio Gehring (1998, 2000) e Gehring & Ikeo (1999).

¹⁵ Importanti lavori relativi all'uso di informazioni a livello genico nella valutazione di omologie sono quelli di Abouheif (1997, 1999), Abouheif et al. (1997), Arthur et al. (1999), Gaunt (1997), Holland (1999), Meyer (1999) e Müller (1994).

naturalmente, dall'omologia fra i geni in questione, un'omologia che nel caso specifico non sembra il caso di mettere in discussione. Vi è però un secondo livello di analisi, ed è quello della possibile omologia dei loro pattern temporali e spaziali di espressione, nel contesto delle traiettorie ontogenetiche delle rispettive specie animali a confronto, e su questo le nostre conoscenze sono ancora troppo frammentarie per avanzare delle affermazioni sensate.

C'è da chiedersi, inoltre, quanto specifico sia il ruolo di questi geni nei confronti delle complesse strutture visive che sono, in qualche modo, sotto il loro controllo. Non va dimenticato, infatti, che sempre più spesso si scopre che i meccanismi d'azione di geni che sembrano avere un ruolo chiave nella morfogenesi di una struttura complessa si traducono, in pratica, nel controllo di meccanismi per così dire generici, come l'orientamento del fuso mitotico o il controllo di un processo di dicotomia. È su questo piano, ad esempio, che possiamo forse spiegare il coinvolgimento di geni omologhi nella morfogenesi di strutture ramificate come l'albero bronchiale dei vertebrati terrestri e il sistema tracheale degli insetti, due strutture che - a dispetto di quanto ha affermato Capecchi (1997) - nessuna ricostruzione filogenetica farà mai direttamente derivare da una stessa struttura respiratoria comune.

Per Wray (1999) si può parlare addirittura di una dissociazione evolutiva tra geni omologhi e strutture omologhe: spesso, infatti, i geni che appaiono essere coinvolti, in organismi molto lontani tra loro in termini filogenetici, nella morfogenesi di strutture più o meno equivalenti possono in realtà svolgere compiti molto generici, per cui può essere assai arrischiato utilizzare il loro ruolo in questi processi di sviluppo come indizio di un'omologia fra le strutture che ne derivano. Ancor più drastico è stato Akam, nella discussione che è seguita all'intervento di Wray (1999). Egli ha infatti rilevato come agli organismi non importi poi troppo di ciò che fa questo o quel gene: ciò che conta, cioè, non è tanto se una particolare funzione sia sotto il controllo di determinato gene oppure di un altro, purché la cellula in cui alcuni di questi geni sono espressi sia in grado di compiere quella determinata funzione; e la ridondanza, che sembra essere particolarmente notevole nei vertebrati, come effetto di estese duplicazioni geniche, può drasticamente ridurre la responsabilità di un determinato gene per una determinata funzione.

Geni *Hox*, zootipo e segmenti

I primi geni attorno ai quali si sono accese le più grosse illusioni di avere finalmente trovato una base obiettiva, fisica, all'identificazione di omologie sono però i geni *Hox*. Si tratta, in effetti, di geni molto interessanti, non foss'altro che per il carattere estremamente conservativo di una parte della loro sequenza nucleotidica (i 180 nucleotidi dell'homeobox) e per i loro pattern spaziali di espressione, che è estremamente preciso e distinto per ciascuno di questi geni, lungo l'asse principale del corpo di tutti i Bilateri. Alcuni anni fa si giunse addirittura a parlare di "codice *Hox*," in base al quale verrebbero specificati i destini morfogenetici dei diversi distretti in cui si articola l'asse anteroposteriore o, nel caso degli animali metamerici, quello dei diversi segmenti del corpo.

La presenza negli animali più diversi, metamerici e non, di un medesimo complesso di geni *Hox*, ciascuno dei quali, in tutte le specie studiate, ha lungo l'asse anteroposteriore del corpo un dominio di espressione sostanzialmente equivalente ma differente da quello degli altri geni *Hox* suggerì a Slack et al. (1993) l'importante (e discusso) concetto di zootipo. Secondo questi autori, l'origine del piano organizzativo dei Metazoi sarebbe da ricondurre alla comparsa di un primo gruppo di geni *Hox* capaci di specificare l'intero asse principale del corpo, con i suoi "punti caldi" in corrispondenza dei quali, in precisa sequenza anteroposteriore, si sarebbero poi differenziate, nei diversi gruppi, strutture fondamentali come il cervello, le aperture genitali etc.

Una suggestiva rielaborazione del modello di Slack et al. è rappresentata dalla nozione di zootipo neurale, sviluppata da Deutsch & Le Guyader (1998). Secondo questi autori, i geni *Hox* si sarebbero evolutivi in un primo tempo come un sistema per specificare i successivi distretti del sistema nervoso, lungo l'asse principale del corpo dell'animale. Tutte le altre funzioni di controllo oggi esplicate da questi geni non sarebbero che il frutto di pleiotropia successiva.

Dopo i primi entusiasmi (vedi ad esempio Akam, 1989; Tabin & Laufer, 1993; Holland et al., 1993; Sondergaard, 1993), tuttavia, gli autori più recenti si sono fatti molto più guardinghi circa la possibilità di utilizzare i dati molecolari e, in particolare, quelli relativi ai geni *Hox* come sicuri marcatori di omologia (e di omologia posizionale in particolare); si vedano ad esempio i lavori di Akam (1998a, 1998b), Galis (1999), Holland & Holland (1999), Müller & Wagner (1996) e Schierwater & Kuhn (1998).

Osserva Galis (1996) che, quando confrontiamo tra loro insetti e vertebrati, è più facile trovare buoni esempi di geni a homeobox coinvolti nel controllo di strutture non omologhe piuttosto che di strutture omologhe. Ad esempio, il gene *Brachyury* (*T*) è implicato, nei vertebrati, nella formazione della notocorda, mentre il suo omologo in *Drosophila* è implicato nella formazione dell'intestino terminale. Alcuni tra questi geni, tuttavia, sono coinvolti nella formazione di strutture che non sono di per sé omologhe, in termini di omologia speciale, ma occupano posizioni omologhe nella topografia dell'animale.

Particolarmente importante ai fini della specificazione dell'identità dei singoli segmenti e, in apparenza almeno, particolarmente conservato nel corso dell'evoluzione sembra essere il limite anteriore, lungo l'asse longitudinale del corpo, del tratto in cui ciascuno di questi geni risulta espresso. Nell'ambito degli Artropodi, questo limite anteriore è stato spesso utilizzato per identificare l'omologia tra segmenti di specie appartenenti alle più diverse classi, superando così le ovvie difficoltà che si incontrano a livello morfologico. Da un accurato studio dei pattern di espressione di *Ubx/Abd-A*, tuttavia, Abzhanov et al. (1999) ricavano la conclusione che questo limite anteriore è soggetto anch'esso a spostamenti, nel corso dell'evoluzione, per cui non può essere utilizzato come criterio unico e certo per identificare l'omologia tra segmenti, in classi diverse di Artropodi.

Non è nemmeno certo, d'altro canto, che i segmenti siano sempre delle entità omogenee e definite, da utilizzare come unità di comparazione. Non intendo qui riferirmi al problema dell'omologia fra i segmenti degli Anellidi, degli Artropodi e dei Vertebrati. Un'origine separata dell'organizzazione metamerica, in ciascuno di questi tre grandi gruppi, sembra ormai scontata, anche se qualche autore, come Kimmel (1996) o DeRobertis (1997), vorrebbe attribuire un carattere di animale segmentato all'ultimo ipotetico antenato comune di tutti i Bilateri, la cosiddetta *Urbilateria*. Il problema è un altro. Non è detto che, all'interno - ad esempio - degli Artropodi o, addirittura, all'interno di uno stesso animale, tutte le unità segmentali abbiano un identico valore. Secondo un'interpretazione da me recentemente proposta (Minelli, 2000a), esisterebbero infatti due diversi livelli di suddivisione del corpo in unità segmentali: un primo processo produrrebbe infatti un numero limitato di unità primarie (eosegmenti), ciascuna dei quali può essere successivamente suddivisa in unità secondarie (merosegmenti), di regola in numero eguale per tutti gli eosegmenti coinvolti. In taluni casi, questa suddivisione secondaria rimane

incompleta e, per così dire, superficiale, come nel caso degli annuli in cui si articolano i metameri delle sanguisughe; in altri casi, però, la suddivisione si fa più importante, come nel caso delle unità ripetitiva (rombomeri) in cui si suddivide il rombencefalo dei vertebrati o, meglio ancora, come nel caso dei centopiedi (Chilopodi), in cui i molti segmenti del tronco sembrano derivare da una serie di suddivisioni ripetute di un numero fisso e relativamente basso (8) di segmenti primari. Ne consegue (Minelli et al., 2000) che quei caratteri la cui posizione è determinata assai precocemente nell'embrione, prima che gli eosegmenti subiscano un'ulteriore suddivisione in merosegmenti, interesseranno nell'animale adulto segmenti con numero d'ordine differente, in specie diverse di chilopodi in cui ciascun eosegmento si sia suddiviso in un numero differente di merosegmenti. L'omologia di posizione, in altri termini, è chiara se riferita al quadro segmentale presente nel momento in cui il carattere in questione è determinato nell'embrione, ma è poi superficialmente mascherata dalla segmentazione secondaria. Ancora una volta, un invito a relativizzare la nostra nozione di omologia.

Artropodi e Vertebrati

La drosofila e il topo non sono soltanto due classici esempi di animali da laboratorio, sui quali la genetica dello sviluppo ha costruito buona parte dei propri trionfi; essi esemplificano anche due modelli di organizzazione animale così diversi tra loro, da rendere particolarmente difficile la ricerca di omologie tra le parti del corpo dell'una e dell'altro. La drosofila, come tutti gli Artropodi (e altri animali) è, tra l'altro, un rappresentante dei Metazoi Gastroneurali, cioè di quella vastissima frazione del regno animale in cui il sistema nervoso centrale è rappresentato, oltre che dalle strutture cerebrali, da un ben distinto asse che decorre ventralmente, al di sotto dell'intestino. Il topo, come tutti i Vertebrati (e altri animali), appartiene invece ai Metazoi Notoneurali, nei quali l'asse principale del sistema nervoso centrale decorre dorsalmente rispetto all'intestino. In un certo senso, dunque, potremmo affermare che il piano organizzativo degli Artropodi è direttamente confrontabile con quello dei Vertebrati a patto di invertirlo in senso dorsoventrale.

Un pioniere dell'anatomia comparata come Etienne Geoffroy Saint-Hilaire non esitò a proporre questo esercizio formale, nel suo tentativo di dimostrare l'unità fondamentale di piano organizzativo di tutti gli animali.

Non meraviglia però che questo suo tentativo sia stato subito ridicolizzato e relegato nell'angolo buio delle speculazioni astratte, senza fondamento. Eppure, l'ardita comparazione di Geoffroy Saint-Hilaire è ritornata alla ribalta in questi ultimi anni ed ha trovato un sostegno, forse inatteso, nelle recenti scoperte della genetica molecolare dello sviluppo. Arendt & Nübler-Jung (1994) sono stati i primi, in questi anni, a suggerire la possibilità di riproporre questa equivalenza e DeRobertis & Sasai (1996) ne hanno chiarito in dettaglio le possibili basi molecolari.¹⁶ Ma anche qui, in questo riavvicinamento fra Artropodi e Vertebrati che sembra rompere la barriera alle comparazioni eretta da Cuvier con la sua storica suddivisione del Regno Animale nei quattro *embranchements* dei Vertebrati, Articolati, Molluschi e Raggiati, occorre andare con i piedi di piombo.

Per riprendere un esempio già illustrato da Wray (1999), pochi – se anche ve ne sono – fra i diversi domini di espressione e i diversi ruoli che ha il gene *engrailed* nello sviluppo degli Artropodi e dei Cordati possono dirsi omologhi (Davis et al., 1991; Duboule, 1994b; Rogers & Kaufman, 1996) e lo stesso vale, probabilmente, per molti altri geni tra quelli che hanno effetti più evidenti nel controllare la morfogenesi di questi animali.

Un approccio sperimentale all'omologia

Ci si può chiedere, a questo punto, se non sia possibile anche un approccio sperimentale alla problematica dell'omologia. La risposta a questa domanda è certamente positiva.

¹⁶ Nei vertebrati, la formazione del mesoderma dorsale e del sistema nervoso centrale è indotta da una regione che gli embriologi classici hanno chiamato *organizzatore*. Il modo in cui l'organizzatore agisce, tuttavia, è rimasto per lunghissimo tempo incerto. Oggi sappiamo che il gene *chordin* codifica una proteina la cui presenza ha lo stesso effetto dell'organizzatore. Effetti induttivi simili ha in *Drosophila* la proteina codificata dal gene *short gastrulation (sog)*, che ha notevoli somiglianze di sequenza nucleotidica con *chordin*; tuttavia, i pattern di espressione di questi due geni sono tra loro invertiti rispetto all'asse dorsoventrale. La comparazione si estende ad un'altra coppia di geni, i cui domini di espressione sono opposti e complementari rispetto ai precedenti: *decapentaplegic* in *Drosophila*, che è espresso dorsalmente e promuove lo sviluppo delle strutture dorsali, e il suo probabile omologo (in termini di sequenza nucleotidica) *bone morphogenetic protein 4* che, per completare la relazione di equivalenza/inversione, nei vertebrati risulta espresso ventro-lateralmente e controlla la formazione del mesoderma ventrale.

Già Baltzer (1950) tentava di trarre inferenze circa l'omologia di due strutture dal comportamento di xenotrapianti, ma oggi questo tipo di ricerca si è spostato nell'ambito della genetica molecolare dello sviluppo. L'ipotesi che un determinato gene, a dispetto di piccole o grandi differenze nella sua sequenza nucleotidica, abbia la stessa funzione in organismi così diversi e filogeneticamente lontani tra loro come il topo e la drosophila può essere verificata sperimentalmente, inattivando quel determinato gene in una delle due specie e verificando se, in esso, l'espressione transgenica del gene omologo proveniente dall'altra specie è capace di ovviare alla mancata attività del gene normalmente espresso. Un buon esempio è offerto da Sharman & Brand (1998) per i geni *otd/Otx* che specificano strutture della parte anteriore della testa.

Omologia, omologie

Confido di avere mostrato a sufficienza, in questa veloce rassegna degli aspetti più rilevanti del recente dibattito sull'omologia, l'insoddisfazione, sempre più diffusa, per una nozione di omologia del tipo tutto-o-niente. A qualunque livello si situi la nostra indagine (molecolare, ad esempio, o morfologico, o di processi di sviluppo), appare sempre necessario contestualizzare il confronto nel modo più rigoroso, pronti a riconoscere che quelli che noi siamo abituati a ritagliare come caratteri degni di comparazione sono, nel caso generale, entità complesse che sotto alcuni aspetti, ma non secondo altri, si possono riconoscere come omologhe ad altre simili entità con cui le mettiamo a confronto.

Ci si può chiedere, allora, quale nozione di omologia sia necessario sviluppare, in sostituzione di una serie di concetti tradizionali che, per ragioni diverse, sembrano tutti andare un poco stretti. Alcuni autori, come Abouheif (1997), affermano che la strada da imboccare sia quella di un approccio di tipo gerarchico, ma Striedter (1999) ha giustamente osservato che la pretesa natura gerarchica dell'omologia si perde spesso, nella complessità dei rapporti che legano tra loro le tradizionali, e di per sé complesse, gerarchie biologiche, ad esempio quelle dei geni o dei processi di sviluppo.

La nozione che l'omologia fra due strutture (o due processi) possa essere parziale - anzi, che non possa essere altro che parziale - sarebbe sembrata assurda fino a pochi anni fa, ma in questi ultimi anni si è fatta finalmente

strada (Minelli, 1998; Wake, 1999; Abouheif, 1999).¹⁷

Possiamo dunque chiederci, per concludere, se sia mai possibile dimostrare un rapporto di omologia in maniera certa e definitiva e, soprattutto, se quello di omologia sia ancora un concetto utile in biologia comparata.

Alla prima di queste due domande, Wake (1999) ha risposto in maniera negativa. Io credo che tale risposta sia inevitabile se noi ci atteniamo alla tradizionale nozione tutto-o-niente, secondo la quale due strutture o sono omologhe, o non lo sono. Ritengo però che i recenti approfondimenti in materia, sia empirici sia teorici, obblighino a rinunciare a tale nozione, in favore di una concezione di più flessibile e più realistica nozione fattoriale, o combinatoria, di omologia. Per cui di volta in volta, di fronte al problema comparativo che abbiamo di fronte, non potremo accontentarci di mettere a confronto quelle che a noi possono a prima vista sembrare delle unità naturali, anche se queste sono organi complessi come un cuore o una trachea, la cui origine non possiamo facilmente credere che risulti da un occasionale assemblaggio di moduli elementari circoscritti in termini di anatomia topografica o in termini ontogenetici.

Sono ben note le difficoltà in cui si trovò un giorno un chierico, che in fondo ad una pagina di destra di un grande messale miniato lesse, compitando diligentemente lettera dopo lettera, INDIE e altrettanto diligentemente tradusse “nel giorno”; ma poi, voltata pagina, si trovò di fronte un BUSILLIS davanti al quale più non seppe procedere. È questa l'*impasse* in cui rischia di trovarsi la biologia, ogni volta che dà troppo per scontata la comparabilità diretta fra due strutture ben riconoscibili sul piano morfologico o funzionale, che non rappresentano però dei moduli naturali tra i quali la ricerca delle omologie risulterebbe forse più solida e meno arbitraria.

Resta da vedere, tuttavia, quanto accessibili oggi siano questi moduli alla nostra indagine e quanto complesse (certo, non semplicemente gerarchiche)

¹⁷ Akam (nella discussione all'intervento di Abouheif, 1999) ricorda, in proposito, che un tipico promotore coinvolge circa sei fattori di trascrizione e che i diversi fattori di trascrizione possono anche sostituirsi vicendevolmente nel loro ruolo, per cui nessuno fra i rispettivi siti di azione è di importanza critica. Di conseguenza, si può pensare ad un modulo promotore che abbia una continuità storica di funzione, ma che i singoli fattori di trascrizione che ne attivano la funzione cambino rapidamente nel corso dell'evoluzione, ottenendo così dei moduli che sembra comunque ragionevole chiamare omologhi, sebbene abbiamo in comune meno della metà dei fattori che possono agire su di essi.

possano essere le relazioni che li legano ad altri moduli e, soprattutto, a quelle strutture più cospicue e più complesse – siano esse segmenti, trachee o cuori - che in ogni caso restano, per noi, le strutture di cui vorremmo conoscere le origini, le affinità e la storia. La nozione di omologia a cui continueremo a fare appello nelle nostre indagini comparative continuerà quindi ad evolversi con il procedere delle nostre conoscenze empiriche e della nostra riflessione teorica, fino al momento in cui, forse, ci vedremo costretti a rinunciare per sempre a questo vecchio affascinante termine, ormai carico di troppi e troppo diversi significati.

BIBLIOGRAFIA

Abouheif E. (1997) Developmental genetics and homology: a hierarchical approach. *Trends in Ecology and Evolution* 12: 405-408.

Abouheif E. (1999) Establishing homology criteria for regulatory gene networks: prospects and challenges, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 207-225.

Abouheif E., Akam M., Dickinson W.J., Holland P.W.H., Meyer A., Patel N.H., Raff R.A., Roth V.L. & Wray G.A. (1997) Homology and developmental genes. *Trends in Genetics* 13: 432-433.

Abzhanov A., Popadic A. & Kaufman T.C. (1999) Chelicerate *Hox* genes and the homology of arthropod segments. *Evolution & Development* 1: 77-89.

Affolter M., Montagne J., Walldorf U., Groppe J., Kloter U., Larosa M. & Gehring W.J. (1994) The *Drosophila* SRF homolog is expressed in a subset of tracheal cells and maps within a genomic region required for tracheal development. *Development* 120: 743-753.

Akam M. (1989) *Hox* and *HOM*: homologous gene clusters in insects and vertebrates. *Cell* 57: 347-349.

Akam M. (1998a) *Hox* genes, homeosis and the evolution of segment identity: no need for hopeless monsters. *International Journal of developmental Biology* 42: 445-451.

Akam M. (1998b) *Hox* genes: from master genes to micromanagers. *Current Biology* 8: R676-R678.

- Amundson R. (1996) Historical development of adaptation, in Rose M.R. and Lauder G.V. (eds), *Adaptation*. San Diego: Academic Press, pp. 11-53.
- Arendt D. & Nübler-Jung K. (1994) Inversion of dorsoventral axis? *Nature* 371: 26.
- Arnold E.N. (1994) Investigating the origins of performance advantage: adaptation, exaptation and lineage effects, in Eggleton P. & Vane-Wright R.I. (eds) *Phylogenetics and ecology*. London: Academic Press, pp. 123-168.
- Arnone M.I. & Davidson E.H. (1997) The hardwiring of development: organization and function of genomic regulatory systems. *Development* 124: 1851-1864.
- Arthur W., Jowett T. & Panchen A. (1999) Segments, limbs, homology, and co-option. *Evolution & Development* 1: 74-76.
- Atz J.W. (1970) The application of the idea of homology to behavior, in *Development and evolution of behavior*. San Francisco: Freeman, pp. 53-74.
- Avice J.C. (2000) *Phylogeography*. Cambridge, Ma.: Harvard University Press.
- Ax P. (1989) Homologie in der Biologie - ein Relationsbegriff im Vergleich von Arten. *Zoologische Beiträge (Berlin)* N.F. 32: 487-496.
- Bachmann K. (1989) Homologie bei Pflanzen. *Zoologische Beiträge (Berlin)* 32: 479-86.
- Baltzer F. (1950) Experimentelle Beiträge zur Frage der Homologie. Xenoplastische Transplantationen bei Amphibien. *Experientia* 8: 285-297.
- Baum D.A. & Larson A. (1991) Adaptation reviewed: a phylogenetic methodology for studying character macro-evolution. *Systematic Zoology* 40: 1-18.
- Barsanti G. (1999) La scoperta della complessità biologica, in Cerrai P. & Freguglia P. (a cura di) *La matematizzazione della biologia*. Urbino: Quattro Venti, pp. ***.
- Beaumont A. (1998) La notion d'homologie. *Bulletin de la Société zoologique de France* 123: 311-321.
- Blanke R. (1986) Homologien im Fortpflanzungsverhalten von Kreuzspinnen (Araneae, Araneidae) und deren Interpretation im Kontext von Systematik und der Existenz von Artbarrieren, in Barrientos J.A. (ed) *Actas do X Congreso Internacional de Aracnologia*, Jaca, Septiembre 1986, Instituto Pirenaico de Ecologia e Grupo de Aracnologia 1: 69-94.

- Bledsoe A.H. & Sheldon F.H. (1990) Molecular homology and DNA hybridization. *Journal of molecular Evolution* 30: 425-433.
- Bock G.R., Cardew G. (eds) (1999) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley.
- Bock W.J. (1989) The homology concept: its philosophical foundation and practical methodology. *Zoologische Beiträge (Berlin)* 32: 327-53.
- Bookstein F.L. (1994) Can biometrical shape be a homologous character? in B.K. Hall (ed) *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 197-227.
- Boyden A.A. (1935) Genetics and homology. *Quarterly Review of Biology* 10: 448-451.
- Boyden A.A. (1943) Homology and analogy: a century after the definitions of "homologue" and "analogue" of Richard Owen. *Quarterly Review of Biology* 18: 228-241.
- Boyden A.A. (1947) Homology and analogy. A critical review of the meanings and implications of these concepts in biology. *American Midland Naturalist* 37: 648-669.
- Breidbach O. (1995) Is the evolution of arthropod brain convergent? in Breidbach O. & Kutsch W. (eds) *The nervous system of invertebrates: an evolutionary and comparative approach*. Basel: Birkhäuser, pp. 383-406.
- Breidbach O. & Kutsch W. (1990) Structural homology of identified motoneurons in larval and adult stages of hemi- and holometabolous insects. *Journal of comparative Neurology* 297: 392-409.
- Brooks D.R. & McLennan D.A. (1991) *Phylogeny, ecology and behavior: a research program in comparative biology*. Chicago: University of Chicago Press.
- Brooks D.R. & McLennan D.A. (1993) *Parascript: parasites and the language of evolution*. Washington: Smithsonian Institution Press.
- Brooks D.R. & McLennan D.A. (1994) Historical ecology as a research programme: scope, limitations and the future, in Eggleton P. & Vane-Wright R.I. (eds) *Phylogenetics and ecology*. London: Academic Press, pp. 1—27.
- Burke A.C. & Feduccia A. (1997) Developmental patterns and the identification of homologies in the avian hand. *Science* 278: 666-668.
- Buschbeck E.K. (2000) Neurobiological constraints and fly systematics: how different types of neural characters can contribute to a higher level dipteran phylogeny. *Evolution* 54: 888-898.

- Campbell C.B.D. & Hodos W. (1970) The concept of homology and the evolution of the nervous system. *Brain, Behavior and Evolution* 3: 353-367.
- Capanna E. (1991-92) L'evoluzione del concetto di omologia. 1. Dalla analogia di Aristotele all'omologia di Owen. 2. L'interpretazione dell'omologia. *Cultura e scuola* 120 (1991): 112-22, 122 (1992): 240-251.
- Capecchi M.R. (1997) *Hox* genes and mammalian development. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 62: 273-281.
- Carine M.A. & Scotland R.W. (1999) Taxic and transformational homology: different ways of seeing. *Cladistics* 15: 121-129.
- Coddington J.A. (1988) Cladistic tests of adaptational hypotheses. *Cladistics* 4: 3-22.
- Coddington J.A. (1990) Bridges between evolutionary pattern and process. *Cladistics* 6: 379-386.
- Coddington J.A. (1994) The roles of homology and convergence in studies of adaptation, in Eggleton P. & Vane-Wright R. (eds) *Phylogenetics and ecology*. London: Academic Press, pp. 53-78.
- Cohen B., Wimmer E.A. & Cohen S.M. (1991) Early development of leg and wing primordia in the *Drosophila* embryo. *Mechanisms of Development* 33: 229-240.
- Davis C.A., Holmyard D.P., Millen K.J. & Joyner A.L. (1991) Examining pattern formation in mouse, chicken and frog embryos with an *En*-specific antiserum. *Development* 111: 287-298.
- de Beer G.R. (1958) *Embryos and Ancestors*. 3rd edition. Oxford: Clarendon Press.
- de Beer G.R. (1971) *Homology: an unsolved problem* (Oxford Biology Readers No. 11). London: Oxford University Press.
- de Pinna M.C.C. (1992) Concepts and tests of homology in the cladistic paradigm. *Cladistics* 7: 367-394.
- DeRobertis E.M. (1997) The ancestry of segmentation. *Nature* 387: 25-26 1997.
- DeRobertis E.M. & Sasai Y. (1996) A common plan for dorsoventral patterning in Bilateria. *Nature* 380: 37-40.
- Deutsch J. & Le Guyader H. (1995) Le fond de l'oeil: l'oeil de la drosophile est-il homologue de celui de la souris? *Médecine-Sciences* 11: 1447-1452.
- Deutsch J. & Le Guyader H. (1998) The neuronal zootype. A hypothesis. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris, Sciences de la vie* 321: 713-719.

- Dickinson W.J. (1995) Molecules and morphology: when's the homology ? *Trends in Genetics* 11: 119-121.
- Dohle W. (1976) Zur Frage des Nachweises von Homologien durch die komplexen Zell- und Teilungsmuster in der embryonalen Entwicklung höherer Krebse (Crustacea, Malacostraca, Peracarida). *Sitzungsberichte der Gesellschaft naturforschender Freunde, Berlin*, N.F. 16: 125-144.
- Dohle W. (1980) Möglichkeiten der Homologisierung von Zellteilungsmustern, speziell bei Crustacea und bei Annelida. *Verhandlungen der Deutschen zoologischen Gesellschaft* 73: 297.
- Dohle W. (1989) Zur Frage der Homologie ontogenetischer Muster. *Zoologische Beiträge (Berlin)* 32: 355-389.
- Dohle W. & Scholtz G. (1997) How far does cell lineage influence cell fate specification in crustacean embryos ? *Seminars in Cell and developmental Biology* 8: 379-390.
- Donoghue M.J. (1989) Phylogenies and the analysis of evolutionary processes, with examples from seed plants. *Evolution* 43: 1137-1156.
- Donoghue M.J. (1992) Homology, in Fox Keller E. & Lloyd E.A. (eds) *Key words in evolutionary biology*. Cambridge, Ma.: Harvard University Press, pp. 170-179.
- Duboule D. (1994a) Temporal colinearity and the phylotypic progression: a basis for the stability of a vertebrate Bauplan and the evolution of morphologies through heterochrony. *Development*, 1994 Supplement: 135-142.
- Duboule D. (ed) (1994b) *Guidebook to the homeobox genes*. Oxford: Oxford University Press.
- Eckardt T. (1964) Das Homologieproblem und Fälle strittiger Homologien. *Phytomorphology* 14: 79-92.
- Eggleton P. & Vane-Wright R.I. (1994) Some principles of phylogenetics and their implications for comparative biology, in Eggleton P. & Vane-Wright R.I. (eds) *Phylogenetics and ecology*. London: Academic Press, pp. 345-366.
- Ferrari F.D. (1993) Exceptions to the rule of development that anterior is older among serially homologous segments of postmaxillipedal legs in copepods. *Journal of crustacean Biology* 13: 367-368.
- Ferris G.F. & Henry L.M. (1949) The nervous system and the problem of homology in certain Crustacea (Crustacea: Copepoda: Caligidae). *Microentomology* 14: 114-120.
- Fitch W.M. (1970) Distinguishing homologous from analogous proteins. *Systematic Zoology* 19: 99-113.

- Florkin, M. (1962) Isologie, homologie, analogie et convergence en biochimie comparée. *Bulletin de l'Académie Royale du Belgique, Classe des Sciences* 48 (5): 819-824.
- Forestiero S. (2000) La nozione di complessità in biologia, in Cerrai P. & Freguglia P. (a cura di) *Theoretical Biology* 2: ***.
- Galis F. (1996) The evolution of insects and vertebrates: homeobox genes and homology. *Trends in Ecology and Evolution* 11: 402-403.
- Galis F. (1999) On the homology of structures and *Hox* genes: the vertebral column, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 80-94.
- Gans C. (1974) *Biomechanics: an approach to vertebrate biology*. Philadelphia: Lippincott.
- Gaunt S.J. (1997) Chick limbs, fly wings and homology at the fringe. *Nature* 386: 324-325.
- Gehring W.J. (1998) *Master control genes in development and evolution*. New Haven-London: Yale University Press.
- Gehring W. (2000) Reply to Meyer-Rochow. *Trends in Genetics* 16: 245.
- Gehring W.J. & Ikeo K. (1999) *Pax 6* mastering eye morphogenesis and eye evolution. *Trends in Genetics* 15: 371-377.
- Geoffroy Saint-Hilaire E. (1807) Considérations sur les pièces de la tête osseuse des animaux vertébrés, et particulièrement sur celles du crâne des oiseaux. *Annales du Muséum d'Histoire naturelle de Paris* 10: 342-365.
- Ghiselin M.T. (1976) The nomenclature of correspondence: a new look at "homology" and "analogy", in Masterton R.B., Hodos W. & Jerison H. (eds.) *Evolution, brain, and behavior: persistent problems*. Hillsdale N.J.: Lawrence Erlbaum Association Publications, pp. 129-142.
- Gittleman J.L. & Luh H.-K. (1992) On comparing comparative methods. *Annual Review of Ecology and Systematics* 23: 383-404.
- Gittleman J.L. & Luh H.-K. (1994) Phylogeny, evolutionary models and comparative methods: a simulation study, in Eggleton P. & Vane-Wright R.I. (eds) *Phylogenetics and ecology*. London: Academic Press, pp.: 103-122.
- Goodwin B.C. (1984) Changing from an evolutionary to a generative paradigm in biology, in Pollard J.W. (ed) *Evolutionary theory: paths into the future*. Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore: John Wiley and Sons, pp. 99-120.
- Goodwin B. (1993) Homology and a generative theory of biological form. *Acta Biotheoretica* 41: 305-314.

- Goodwin B. (1994) Homology, development, and heredity, in B.K. Hall (ed.): *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 229-247.
- Goodwin B.C. & Trainor L. (1983) The ontogeny and phylogeny of the pentadactyl limb, in Goodwin B., Holder N. & Wylie C. (eds) *Development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 75-98.
- Greene H.W. (1999) Natural history and behavioural homology, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 173-188.
- Grygier M.J. (1994) Developmental patterns and hypotheses of homology in the antennules of thecostracan nauplius larvae (Crustacea). *Acta Zoologica* 75: 219-234.
- Gould S.J. (1997) *Ontogeny and phylogeny*. Cambridge, Mass.: The Belknap Press of Harvard University Press.
- Halder G., Callaerts P. & Gehring W.J. (1995) Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*. *Science* 267: 1788-1792.
- Hall B.K. (1994) Introduction, in B.K.Hall (ed) *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 1-19.
- Hall B.K. (1995) Homology and embryonic development. *Evolutionary Biology* 28: 1-37.
- Hall B.K. (1999a) Introduction, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 1-4.
- Hall B.K. (1999b) Summary, in Bock G.R. and Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 243-245.
- Hall B.K. (2000) The neural crest as a fourth germ layer and vertebrates as quadroblastic not triploblastic. *Evolution & Development* 2: 3-5.
- Hallam S.J. & Jin Yishi (1998) *lin-14* regulates the timing of synaptic remodelling in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 395: 78-82.
- Hanken J. (1986) Developmental evidence for amphibian origins. *Evolutionary Biology* 20: 389-417.
- Hanken J. (1999) Larvae in amphibian development and evolution, in Hall B.K. & Wake M.H. (eds) *The origin and evolution of larval forms*. San Diego-London-Boston-New York-Sydney-Tokyo-Toronto: Academic Press, pp. 61-108.
- Hart M.W. & Wray G.A. (1999) Heterochrony, in Hall B.K. & Wake M.H. (eds.) *The origin and evolution of larval forms*. San Diego-London-Boston-New York-Sydney-Tokyo-Toronto: Academic Press, pp. 159-165.

- Harvey P.H. & Pagel M. (1991) *The comparative method in evolutionary biology*. Oxford: Oxford University Press.
- Haszprunar G. (1992) The types of homology and their significance for evolutionary biology and phylogenetics. *Journal of Evolutionary Biology* 5: 13-24.
- Haszprunar G. (1998) Parsimony analysis as a specific kind of homology estimation and the implications for character weighting. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 9: 333-339.
- Hawkins J.A., Hughes C.E. & Scotland R.W. (1997) Primary homology assessment, characters and character states. *Cladistics* 13: 275-283.
- Hendler G. (1978) Development of *Amphioplus abditus* (Verrill) (Echinodermata: Ophiuroidea). II. Description and discussion of ophiuroid skeletal ontogenies and homologies. *Biological Bulletin* 154: 79-95.
- Hendler G. (1988) Ophiuroid skeleton ontogeny reveals homologies among skeletal plates of adults: a study of *Amphiura filiformis*, *Amphiura stimpsonii* and *Ophiophragmus filograneus* (Echinodermata). *Biological Bulletin* 174: 20-29.
- Hennig W. (1966) *Phylogenetic Systematics*. Urbana, Ill.: University of Illinois Press.
- Henry J.J. & Raff R.A. (1990) Evolutionary change in the process of dorsoventral axis determination in the direct developing sea urchin, *Heliocidaris erythrogramma*. *Developmental Biology* 141: 55-69.
- Hey J. (1994) Bridging phylogenetics and population genetics with gene tree models, in Schierwater B., Streit B., Wagner G.P. & Desalle R. (eds) *Molecular ecology and evolution: approaches and applications*. Basel: Birkhauser, pp. 435-449.
- Hillis D.M. (1994) Homology in molecular biology, in B.K. Hall (ed.) *Homology: The hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 339-368.
- Hinchliffe J.R. & Hecht, M.K. (1984) Homology of the bird wing skeleton. Embryological versus paleontological evidence. *Evolutionary Biology* 18: 21-39.
- Hinchliffe J.R. & Vorobyeva E.I. (1999) Developmental basis of limb homology in urodeles: heterochronic evidence from the primitive hynobiid family, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 95-109.
- Hodgkin J. (1998) Seven types of pleiotropy. *International Journal of developmental Biology* 42: 501-505.

- Hodos W. (1976) The concept of homology and the evolution of behavior, in Masterton R.B., Hodos W. & Jerison H. (eds.) *Evolution, brain, and behavior: persistent problems*. Hillsdale N.J.: Lawrence Erlbaum Association Publications, pp. 153-167.
- Holland N.D. & Holland L.Z. (1999) Amphioxus and the utility of molecular genetic data for hypothesizing body part homologies between distantly related animals. *American Zoologist* 39: 630-640.
- Holland N.D., Holland L.Z., Honma Y. & Fujii T. (1993) Engrailed expression during development of a lamprey, *Lampetra japonica*: a possible clue to homologies between agnathan and gnathostome muscles of the mandibular arch. *Development Growth & Differentiation* 35: 153-160.
- Holland P.W.H. (1999) The effect of gene duplication on homology, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 226-242.
- Inglis W.G. (1966) The observational basis of homology. *Systematic Zoology* 15: 219-228.
- Jardine N. (1967) The concept of homology in biology. *British Journal of Philosophy of Science* 18: 125-139.
- Jardine N. (1969) The observational and theoretical components of homology: a study based on the morphology of the dermal skull-roofs of rhipidistran fishes. *Biological Journal of the Linnean Society* 1: 327-61.
- Jardine N. & Jardine C.J. (1967) Numerical homology. *Nature* 216: 301-302.
- Kauffman S.A. (1993) *Origins of order: self-organization and selection in evolution*. New York-Oxford: Oxford University Press.
- Kimmel Ch. B. (1996) Was Urbilateria segmented? *Trends in Genetics* 12: 329-331.
- Kluge A.G. & Farris J.S. (1999) Taxic homology = overall similarity. *Cladistics* 15: 205-212.
- Kosswig G. (1961) Über sogenannte homologe Gene. *Zoologischer Anzeiger* 166: 333-56.
- Kutsch W. & Heckmann R. (1995) Homologous structures, exemplified by motoneurons of Mandibulata, in O. Breidbach & W. Kutsch (eds) *The nervous system of invertebrates: an evolutionary and comparative approach*. Basel: Birkhäuser, pp. 221-247.
- Lankester E.R. (1870) On the use of the term homology in modern zoology, and the distinction between homogenetic and homoplastic agreements. *Annals and Magazine of Natural History* (4)6: 34-43.

- Lanyon S.M. (1993) Phylogenetic frameworks: towards a firmer foundation for the comparative approach. *Biological Journal of the Linnean Society* 49: 45-61.
- Larson A. & Losos J.B. (1996) Phvlogenetic svstematics of adaptation, in Rose M.R. & Lauder G.V. (eds) *Adaptation*. San Diego: Academic Press, pp. 187-220.
- Lauder G.V. (1994) Homology, from, and function, in B.K.Hall (ed.) *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 151-196.
- Liem K.F. & Wake D.W. (1985) Morphology: current approaches and concepts, in Hildebrand M., Bramble D.M., Liem K.F. & Wake D.W. (eds) *Functional vertebrate morphology*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, pp. 366-377.
- Lipscomb D.L. (1992) Parsimony, homology and the analysis of multistate characters. *Cladistics* 8: 45-65.
- Mabee P.M. (1993) Phylogenetic interpretation of ontogenetic change: sorting the actual and the artefactual in an empirical case study of centrarchid fishes. *Zoological Journal of the Linnean Society* 107: 175-291.
- Mason H.L. (1957) The concept of the flower and the theory of homology. *Madroño* 14: 81-95.
- Mc Kinney M.L. (1988) *Heterochrony in evolution. A multidisciplinary approach*. New York & London: Plenum Press.
- Mc Kinney M.L., Mc Namara K.J. & Zachos L.G.(1990) Heterochronic hierarchies: application and theory in evolution. *Historical Biology* 3: 269-87.
- McKinney M.L. & McNamara K.J. (1991) *Heterochrony. The Evolution of Ontogeny*. New York-London: Plenum Press.
- McKittrick M.C. (1994) On homology and the ontological relationship of parts. *Systematic Biology* 43: 1-10.
- McNamara K.J. (1986) A guide to the nomenclature of heterochrony. *Journal of Paleontology* 60: 4-13.
- Meeuse A.D.J. (1986) *Anatomy of morphology*. Leiden: E.J.Brill/Dr.W. Backhuys.
- Meier T. & Reichert H. (1991) Serially homologous development of the peripheral nervous system in the mouthparts of the grasshopper. *Journal of comparative Neurology* 305: 201-214.
- Meier T. & Reichert H. (1995) Developmental mechanisms, homology and evolution of the insect peripheral nervous system, in O. Breidbach & W. Kutsch (eds) *The nervous system of invertebrates: an evolutiouary and comparative approach*. Basel: Birkhäuser, pp. 249-271.

- Meyer A. (1999) Homology and homoplasy: the retention of genetic programmes, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 153-157.
- Meyer-Rochow V.B. (2000) The eye: monophyletic, polyphyletic or perhaps biphyletic? *Trends in Genetics* 16: 244-245.
- Michaux B. (1989) Homology: a question of form or a product of genealogy? *Rivista di Biologia* 82: 217-246.
- Minelli A. (1991) La ricerca delle omologie tra morfologia comparata e ricostruzioni filogenetiche. *Atti del VI Convegno nazionale dell'Associazione Alessandro Ghigi* (Torino, 22-24 giugno 1989). Museo Regionale di Scienze Naturali, Torino (1990), pp. 57-62.
- Minelli A. (1992a) Developmental decisions, homology and classification, in Barrai I., Coletti G. & Di Bacco M. (eds.) *Probability and bayesian statistics in medicine and biology* (Applied Mathematics Monographs, 4). Pisa: Giardini, pp. 163-174.
- Minelli A. (1992b) Towards a new morphology of myriapods. *Bericht des naturwissenschaftlich-medizinischen Vereins in Innsbruck*, Supplement 10: 37-46.
- Minelli A. (1996) Some thoughts on homology, 150 years after Owen's definition. *Memorie della Società italiana di Scienze naturali e del Museo civico di Storia naturale di Milano* 27(1):71-79.
- Minelli A. (1998) Molecules, developmental modules and phenotypes: a combinatorial approach to homology. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 9: 340-347.
- Minelli A. (1999) Comparative issues: homology, homoplasy and evolution in functional adaptation, in Savazzi E. (ed) *Functional morphology of the invertebrate skeleton*. Chichester-New York-Winheim-Brisbaen-Singapore-Toronto: Wiley, pp. 15-24.
- Minelli A. (2000a) Holomeric vs. meromeric segmentation: a tale of centipedes, leeches, and rhombomeres. *Evolution & Development* 2: 35-48 (2000).
- Minelli A. (2000b) Limbs and tail as evolutionarily diverging duplicates of the main body axis. *Evolution & Development* 2: 157-165 (2000).
- Minelli A., Foddai D., Pereira L.A. & Lewis J.G.E. (2000) The evolution of segmentation of centipede trunk and appendages. *Journal of zoological Systematics and evolutionary research* 38: 103-117.
- Minelli A. & Peruffo B. (1991) Developmental pathways, homology and homonomy in metameric animals. *Journal of evolutionary Biology* 4: 429-445.

- Minelli A. & Schram F.R. (1994) Owen revisited: a reappraisal of morphology in evolutionary biology. *Bijdragen tot de Dierkunde* 64: 65-74.
- Morris P. & Cobabe E. (1991) Cuvier meets Watson and Crick: The utility of molecules as classical homologies. *Biological Journal of the Linnean Society* 44: 307-324.
- Müller G.B. & Newman S.A. (1999) Generation, integration, autonomy: three steps in the evolution of homology, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 65-79.
- Müller G.B. & Streicher J. (1997) Developmental origins of limb homology. *Journal of Morphology* 232: 300.
- Müller G.B. & Wagner G.P. (1996) Homology, *Hox* genes, and developmental integration. *American Zoologist* 36: 4-13.
- Müller W.A. (1994) To what extent does genetic information determine structural characteristics and document homologies? in Schierwater B., Streit B., Wagner G.P. & DeSalle R. (eds) *Molecular ecology and evolution: approaches and applications*. Basel: Birkhäuser, pp. 551-558.
- Nelson G. (1994) Academic and systematics, in B.K. Hall (ed) *Homology: The hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 101-149.
- Omodeo P. (2000) *Ordine e complessità biologica*. *****
- Osborn H.F. (1902) Homoplasy as a law of latent or potential homology. *American Naturalist* 36: 259-271.
- Osche G. (1973) Das Homologisieren als eine grundlegende Methode der Phylogenetik. *Aufsätze und Reden der Senckenbergischen naturforschenden Gesellschaft* 24: 155-165.
- Owen R. (1843) *Lectures on the comparative anatomy and physiology of the invertebrate animals, delivered at the Royal College of Surgeons in 1843*. London: Longman, Brown, Green and Longmans.
- Panchen A.L. (1992) *Classification, evolution, and the nature of biology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Panchen A.L. (1994) Richard Owen and the concept of homology, in B.K.Hall (ed): *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 21-62.
- Panchen A.L. (1999) Homology - history of a concept, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 5-23.

- Patterson C. (1982) Morphological characters and homology, in Joysey K.A. & Friday A.E.(eds), *Problems of phylogenetic reconstruction* (The Systematics Association Special Volume No. 21). London: Academic Press, pp. 21-74.
- Patterson C. (1988) Homology in classical and molecular biology. *Molecular Biology and Evolution* 5: 603-625.
- Paulus H.F. (1989) Das Homologisieren in der Feinstrukturforschung: Das Bolwig-Organ der höheren Dipteren und seine Homologisierung mit Stemmata und Ommatidien eines ursprünglichen Fazettenauges der Mandibulata. *Zoologische Beiträge (Berlin)* N.F. 32: 437-78.
- Peter K. (1922) Zur Geschichte und Kritik des Begriffs "Homologie" und seine Anwendung in der Embryologie. *Biologisches Zentralblatt* 42: 308-327.
- Petrella R.J. & Yokoyama M.M. (1990) Ubihomologous homology usage. *Nature* 343: 518.
- Pilato G. (1994) Origine e filogenesi dei Metazoi. La teoria dell'endoderma foglietto secondario *Animalia* 19 (1992): 5-60.
- Quiring R., Walldorf U., Kloter U. & Gehring W.J. (1994) Homology of the *eyeless* gene of drosophila to the *Small eye* gene in mice and *Aniridia* in humans. *Science* 265: 785-789.
- Raff R.A. (1999) Larval homology and radical evolutionary changes in early development, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 110-124.
- Raff R.A., Parr B.A., Parks A.L. & Wray G.A. (1990) Heterochrony and other mechanisms of radical evolutionary change in early development, in M.H. Nitecki (ed) *Evolutionary innovations*. Chicago: University of Chicago Press, pp. 71-98.
- Raff R.A. & Wray G.A. (1989) Heterochrony: developmental mechanisms and evolutionary results. *Journal of evolutionary Biology* 2: 409-434.
- Reeck G.R.C., De Haen C., Doolittle D.C., Fitch W.M., Dickerson R.E., Chambon P., McLachlan A., Margoliash E., Jukes T.H. & Zuckerkandl E. (1987) "Homology" in proteins and nucleic acids: A terminology muddle and a way out of it. *Cell* 50: 667.
- Reilly S.M., Wiley E.O. & Meinhardt D.T. (1997) An integrative approach to heterochrony: the distinction between interspecific and intraspecific phenomena. *Biological Journal of the Linnean Society* 60: 119-143.
- Remane A. (1952) *Die Grundlagen des natürlichen Systems, der vergleichenden Anatomie und der Phylogenetik*. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft Geest und Portig.

- Remane A. (1955) Morphologie als Homologienforschung. *Verhandlungen der Deutschen zoologischen Gesellschaft*, 1954: 159-183.
- Remane A. (1963) Über die Homologisierungsmöglichkeiten bei Verbindungsstrukturen (Muskeln, Blutgefäßen, Nerven) und Hohlräumen. *Zoologischer Anzeiger* 166: 481-489.
- Remane J. (1989) Die Entwicklung des Homologie-Begriffs seit Adolf Remane. *Zoologische Beiträge (Berlin)* N.F. 32: 497-503.
- Richardson M.K. (1995) Heterochrony and the phylotypic period. *Developmental Biology* 172: 412-421.
- Richardson M.K., Hanken J., Gooneratne M.L., Pieau C., Raynaud A., Selwood L. & Wright G.M. (1997) There is no highly conserved embryonic stage in the vertebrates: implications for current theories of evolution and development. *Anatomy & Embryology* 196: 91-106.
- Riedl R. (1980) Homologien; ihre Gründe und Erkenntnisgründe. *Verhandlungen der Deutschen zoologischen Gesellschaft* 73: 164-176.
- Rieger R. & Tyler, S. (1979) The homology theorem in ultrastructural research. *American Zoologist* 19: 655-664.
- Rieppel O.C. (1988) *Fundamentals of comparative biology*. Basel-Boston-Berlin: Birkhäuser.
- Rieppel O. (1992) Homology and logical fallacy. *Journal of molecular Biology* 5: 701-715.
- Rieppel O. (1993a) Studies on skeleton formation in reptiles. II. *Chamaeleo hoehnelii* (Squamata: Chamaeleoninae). with comments on the homology of carpal and tarsal bones. *Herpetologica* 49: 66-78.
- Rieppel O. (1993b) Studies on skeleton formation in reptiles. IV. The homology of the reptilian (amniote) astragalus revisited. *Journal of vertebrate Paleontology* 13: 31-47.
- Rieppel O. (1994) Homology, topology, and typology: the history of modern debates, in B.K.Hall (ed) *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 63-100.
- Rieseberg L.H. (1996) Homology among RAPD fragments in interspecific comparisons. *Molecular Ecology* 5: 99-105.
- Rizzotti M. (1999) Sulla definizione di complessità. *Systema Naturae* 2: 283-298.
- Rogers B.T. & Kaufman T.C. (1996) Structure of the insect head as revealed by the EN protein pattern in developing embryos. *Development* 122: 3419-3432.

- Roth V.L. (1984) On homology. *Biological Journal of the Linnean Society* 22: 13-29.
- Roth V.L. (1988) The biological basis of homology, in Humphries C.J. (ed) *Ontogeny and Systematics*. London: British Museum (Natural History) & New York: Columbia University Press, pp. 1-26.
- Roth V.L. (1991) Homology and hierarchies: Problems solved and unresolved. *Journal of evolutionary Biology* 4: 167-194.
- Russert-Kraemer L. & Kraemer E.R. (1989) After more than 100 years, is the concept of homology pusillanimous or potent? *American Zoologist* 29: 92 A.
- Salvini-Plawen L. von & Splechtna H. (1979) Zur Homologie der Keimblätter. *Zeitschrift für zoologische Systematik und Evolutionsforschung* 17: 10-30.
- Sandeman D. & Scholtz G. (1995) Ground plans, evolutionary changes and homologies in decapod crustacean brains, in O. Breidbach & W. Kutsch (eds) *The nervous system of invertebrates: an evolutionary and comparative approach*. Basel: Birkhäuser, pp. 329-347.
- Sander K. (1983) The evolution of patterning mechanisms: gleanings from insect embryogenesis, in Goodwin B.C., Holder N. & Wylie C.C. (eds) *Development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 137-159.
- Sander K. (1989) Zum Geleit: Homologie und Ontogenese. *Zoologische Beiträge (Berlin)* N.F. 32: 323-326.
- Sanderson M.J. & Hufford J (eds) (1996) *Homoplasy: the recurrence of similarity in evolution*. San Diego: Academic Press.
- Sattler R. (1978) 'Fusion' and 'Continuity' in floral development. *Notes from the Royal Botanic Garden, Edinburgh* 36: 397-405.
- Sattler R. (1984) Homology. A continuing challenge. *Systematic Botany* 9: 382-394.
- Sattler R. (1994) Homology, homeosis, and process morphology in plants, in B.K. Hall (ed) *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 423-475.
- Sattler R. & Jeune B. (1992) Multivariate analysis confirms the continuum view of plant form. *Annals of Botany* 69: 249-262.
- Sattler R. & Rutishauser R. (1992) Partial homology of pinnate leaves and shoots. Orientation of leaflet inception. *Botanische Jahrbücher für Systematik, Pflanzengeschichte und Pflanzengeographie* 114: 61-79.

- Schierwater B. & Kuhn K. (1998) Homology of *Hox* genes and the zootype concept in early metazoan evolution. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 9: 375-381.
- Schmitt M. (1995) The homology concept-still alive, in Breidbach O. & Kutsch O. (eds.) *The nervous systems of invertebrates. An evolutionary and comparative approach*. Basel, Birkhäuser: 425-438.
- Schmitt, M. (1989) Das Homologie-Konzept in Morphologie und Phylogenetik. *Zoologische Beiträge (Berlin)* N.F. 32: 505-12.
- Scholtz G., Patel N.H. & Dohle W. (1994) Serially homologous *engrailed* stripes are generated in different cell lineages with the germ band of amphipod crustaceans (Malacostraca, Peracarida). *International Journal of developmental Biology* 38: 471-478.
- Serres E. (1827) Recherches d'anatomie transcendante sur les lois de l'organogénie appliquées à l'anatomie pathologique. *Annales de Sciences naturelles, Paris* 11: 47-70.
- Sharman A.C. & Brand M. (1998) Evolution and homology of the nervous system: cross-phylum rescues of *otd/Otx* genes. *Trends in Genetics* 14: 211-214.
- Shubin N.H. (1994) History, ontogeny, and evolution of the archetypes, in B.K. Hall (ed) *Homology: the hierarchical basis of comparative biology*. San Diego-London: Academic Press, pp. 249-271.
- Slack J.M.W., Holland P.W.H. & Graham C.F. (1993) The zootype and the phylotypic stage. *Nature* 361: 490-492.
- Slack F. & Ruvkun G. (1997) Temporal pattern formation by heterochronic genes. *Annual Review of Genetics* 31: 611-634.
- Sluys R. (1996) The notion of homology in current comparative biology. *Journal of zoological Systematics and evolutionary Research* 34: 145-152.
- Sommer R.J. & Tautz D. (1994) Expression patterns of *twist* and *snail* in *Tribolium* (Coleoptera) suggest a homologous formation of mesoderm in long and short germ band insects. *Developmental Genetics* 15: 32-37.
- Sondergaard L. (1993) Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends in Genetics* 9: 193.
- Spemann H. (1915) Zur Geschichte und Kritik des Begriffes der Homologie, in Hinneberg P. (ed) *Die Kulture der Gegenwart*, 3, IV/1, *Allgemeine Biologie*. Leipzig, Teubner, pp. 63-86.
- Steiner H. (1954) Die Bedeutung des Homologiebegriffes für die Biologie. *Vierteljahresschrift der naturforschenden Gesellschaft Zürich* 99: 1-19.

- Striedter G.F. (1999) Homology in the nervous system: of characters, embryology and levels of analysis, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 158-172.
- Striedter G.F. & Northcutt R.G. (1991) Biological hierarchies and the concept of homology. *Brain Behavior and Evolution* 38: 177-189.
- Sudhaus W. (1980) Problembereiche der Homologienforschung. *Verhandlungen der Deutschen zoologischen Gesellschaft* 73: 177-187.
- Tabin C. & Laufer E. (1993) *Hox* genes and serial homology. *Nature* 361: 692-693.
- Tembrock G. (1989) Homologisieren in der Ethologie. *Zoologische Beiträge (Berlin)* N.F. 32: 425-36.
- Tomarev S.I., Callaerts P., Kos L., Zinovieva R., Halder G., Gehring W. & Piatigorsky J. (1997) Squid *Pax-6* and eye development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: 2421-2426.
- Tomlinson P.B. (1984a) Homology in modular organisms-concepts and consequences. Introduction. *Systematic Botany* 9: 373.
- Tomlinson P.B. (1984b) Homology: an empirical view. *Systematic Botany* 9: 374-81.
- Trevarrow B. (1998) Developmental homologues: lineages and analysis. *Brain, Behaviour and Evolution* 52: 243-253.
- Van Valen L. (1982) Homology and causes. *Systematic Botany* 173: 305-312.
- Vavilov N.I. (1922) The law of homologous series in variation. *Journal of Genetics* 12: 47-89.
- Voigt W. (1973) *Homologie und Typus in der Biologie*. Jena: Fischer: 132 pp.
- Wagner G.P. (1989a) The biological homology concept. *Annual Review of Ecology and Systematics* 20: 51-69.
- Wagner G.P. (1989b) The origin of morphological characters and the biological basis of homology. *Evolution* 43: 1157-1171.
- Wagner G.P. (1994) Homology and the mechanisms of development, in Hall B.K. (ed.) *Homology: The hierarchical basis of comparative biology*. New York: Academic Press: 273-299.
- Wagner G.P. (1996) Homologues, natural kinds and the evolution of modularity. *American Zoologists* 36: 36-43.
- Wagner G.P. (1999) A research programme for testing the biological homology concept, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 125-152.

- Wake D.B. (1994) Book review of "Homology: The Hierarchical Basis of Comparative Biology. Brian K. Hall, Ed.". *Science* 265: 268-269.
- Wake D.B. (1999) Homoplasy, homology and the problem of 'sameness' in biology, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 24-46.
- Webster G. & Goodwin B. (1996) *Form and transformation: generative and relational principles in biology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wenzel J.W. (1992) Behavioral homology and phylogeny. *Annual Review of Ecology and Systematics* 23: 361-381.
- Wenzel J.W. & Carpenter J.M. (1994) Comparing methods: adaptive traits and tests of adaptation, in Eggleton P. & Vane-Wright R.I. (eds) *Phylogenetics and ecology*. London: Academic Press, pp. 79-101.
- Williams D.M. (1993) A note on molecular homology: multiple patterns from single datasets. *Cladistics* 9: 233-245.
- Williams T.A. (1999) Morphogenesis and homology in arthropod limbs. *American Zoologist* 39: 664-675.
- Wilson E.B. (1894) The embryological criterion of homology. *Biological Lectures delivered at the Marine Biological Laboratory Wood's Hole*, pp. 101-124.
- Wood S.W. (1995) The first use of the terms "homology" and "analogy" in the writings of Richard Owen. *Archives of natural History* 22: 255-259.
- Wray G.A. (1999) Evolutionary dissociations between homologous genes and homologous structures, in Bock G.R. & Cardew G. (eds) *Homology* (Novartis Foundation Symposium 222). Chichester: Wiley, pp. 189-206.
- Wray G.A. & Raff R.A. (1990) Novel origins of lineage founder cells in the direct-developing sea urchin *Heliocidaris erythrogramma*. *Developmental Biology* 141: 41-54.
- Young B.A. (1993) On the necessity of an archetypal concept in morphology with special reference to the concepts of "structure" and "homology". *Biology and Philosophy* 8: 225-248.
- Young J.P.W. (1988) The estimation of protein and nucleic acid homologies, in Hawksworth D.L. (ed) *Prospects in systematics*. Oxford: Clarendon Press, pp. 169-183.