



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL' AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

**Cambiamenti nell'ossificazione del cranio e nelle dimensioni del cervello
dai Rettili fino all'uomo**

**Cranium ossification and brain size variation
from Reptiles to human**

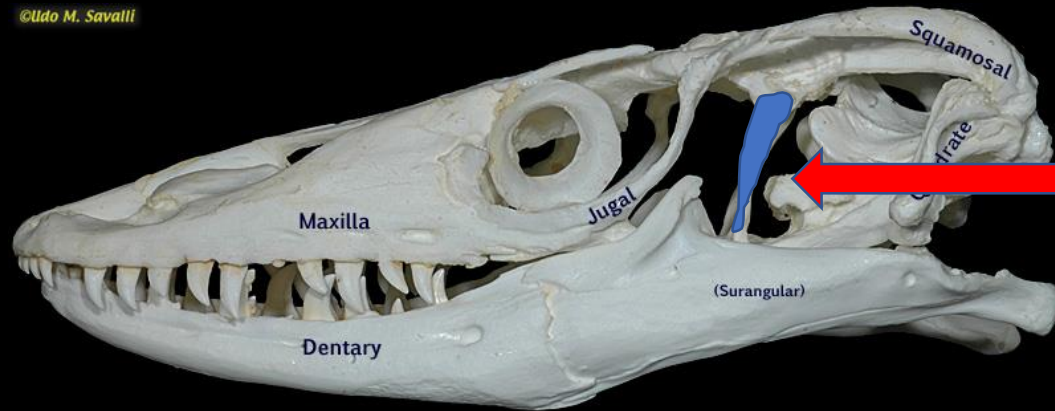
Tesi di laurea di:
Matteo Caldarelli

Sessione estiva
Anno accademico 2018/2019

Docente Referente:
Chiar.mo Prof.
Vincenzo Caputo Barucchi

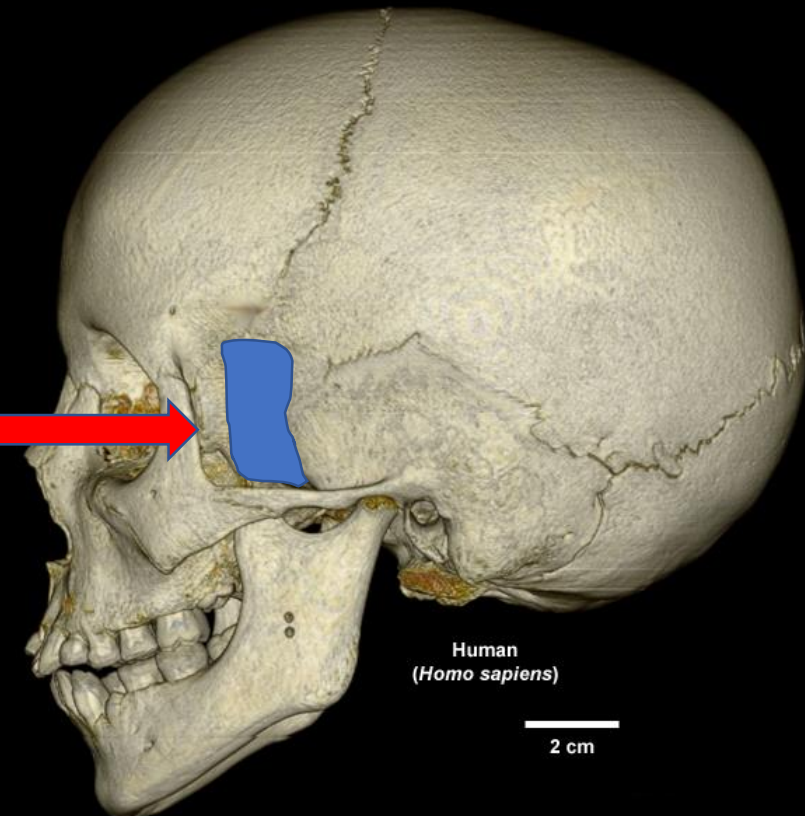
CRANIO RETTILI

- EPIPTERIGOIDE ISOLATO LEGA LA PARTE SUPERIORE A QUELLA INFERIORE



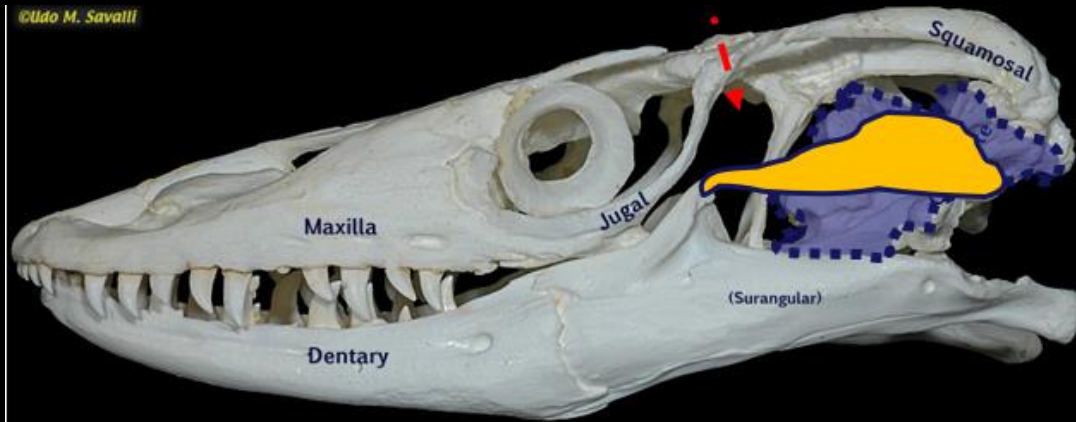
CRANIO MAMMIFERI

- ALISFENOIDE (omologo dell'epipterigoide) SI ESPANDE E CONTATTA ALTRE OSSA CRANICHE



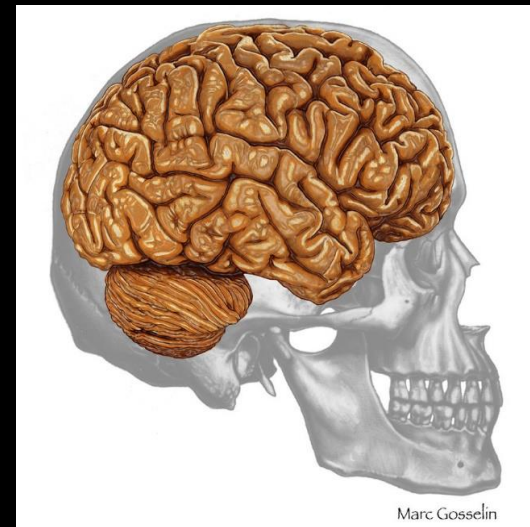
Crescita dimensioni cervello

RETTILI



- L'ENCEFALO È COMPLETAMENTE CONTENUTO NELLE OSSA POSTERIORI DEL CONDROCRANIO
- LA PARTE ANTERIORE CONTIENE SOLO GLI ORGANI DI SENSO E IL PROLUNGAMENTO DEI BULBI OLFATTIVI

MAMMIFERI



- ESPANSIONE DEL BULBO OLFATTIVO
- ESPANSIONE DELLA CORTECCIA OLFATTIVA
- GRANDE SVILUPPO DELLA NEOCORTECCIA
- GRANDE SVILUPPO DEL CERVELLETTO
- ESPANSIONE DELLA VOLTA CRANICA



IL CERVELLO SI SVILUPPA MAGGIORMENTE IN AVANTI ED E' CONTENUTO IN UNA VERA E PROPRIA SCATOLA CRANICA

ARTICLE

Received 31 Oct 2013 | Accepted 11 Mar 2014 | Published 4 Apr 2014

DOI: 10.1038/ncomms4625

OPEN

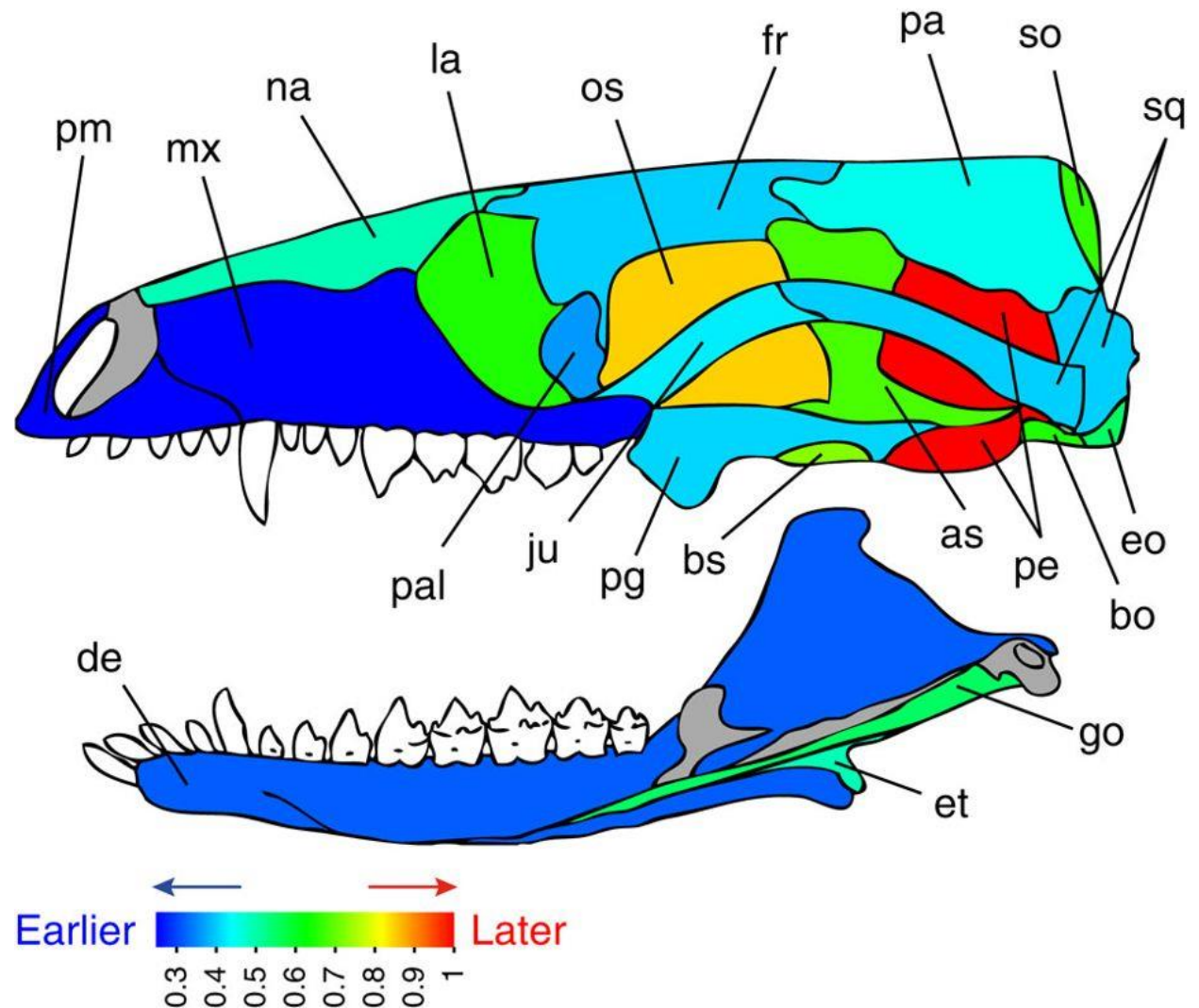
Mammalian skull heterochrony reveals modular evolution and a link between cranial development and brain size

Daisuke Koyabu^{1,2}, Ingmar Werneburg¹, Naoki Morimoto³, Christoph P.E. Zollikofer³, Analia M. Forasiepi^{1,4}, Hideki Endo², Junpei Kimura⁵, Satoshi D. Ohdachi⁶, Nguyen Truong Son⁷ & Marcelo R. Sánchez-Villagra¹

The multiple skeletal components of the skull originate asynchronously and their developmental schedule varies across amniotes. Here we present the embryonic ossification sequence of 134 species, covering all major groups of mammals and their close relatives. This comprehensive data set allows reconstruction of the heterochronic and modular evolution of the skull and the condition of the last common ancestor of mammals. We show that the mode of ossification (dermal or endochondral) unites bones into integrated evolutionary modules of heterochronic changes and imposes evolutionary constraints on cranial heterochrony. However, some skull-roof bones, such as the supraoccipital, exhibit evolutionary degrees of freedom in these constraints. Ossification timing of the neurocranium was considerably accelerated during the origin of mammals. Furthermore, association between developmental timing of the supraoccipital and brain size was identified among amniotes. We argue that cranial heterochrony in mammals has occurred in concert with encephalization but within a conserved modular organization.

IL MOMENTO D'INIZIO DELLO SVILUPPO DELLE OSSA CRANICHE E LA LORO OSSIFICAZIONE SONO ALLA BASE DELL'EVOLUZIONE DEL CRANIO DEI MAMMIFERI

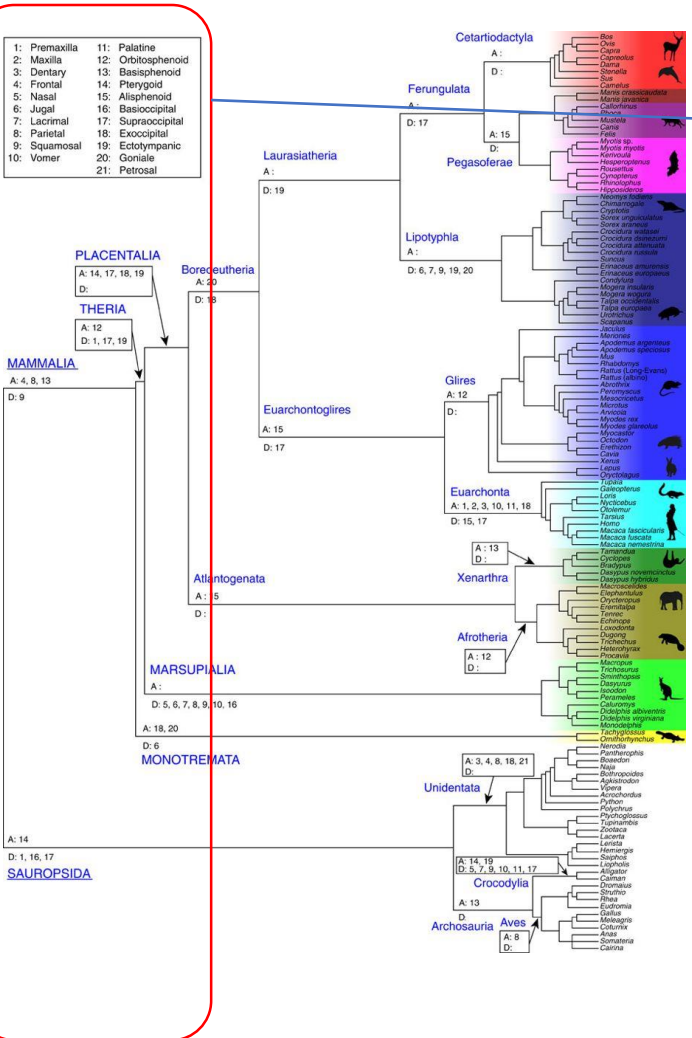
- RICOSTRUZIONE STATISTICA DELLA SEQUENZA DI OSSIFICAZIONE DEL CRANIO NELL'ANTENATO COMUNE DI TUTTI I MAMMIFERI



as, alisfenoide (epipterygoid); bo, basioccipitale; bs, basisfenoide;
 de, dentale; eo, esoccipitale; et, ectotim1panico (angolare);
 fr, frontale;
 go, goniale (prearticolare); ju, jugale; la, lacrimale; mx, mascellare; na, nasale;
 os, orbitosfenoide; pa, parietale; pal, palatino; pe, petroso;
 pg, pterigoide;
 pm, premaxilla, so, supraoccipitale; sq, squamoso.

VARIAZIONI ETEROCRONICHE NELL'INIZIO DELL'OSSIFICAZIONE DEL CRANIO DEGLI AMNIOTI

1: Premaxilla	11: Palatine
2: Maxilla	12: Orbitosphenoid
3: Dentary	13: Basisphenoid
4: Frontal	14: Pterygoid
5: Nasal	15: Alisphenoid
6: Jugal	16: Basioccipital
7: Lacrimal	17: Supraoccipital
8: Parietal	18: Exoccipital
9: Squamosal	19: Ectotympanic
10: Vomer	20: Goniale
	21: Petrosal



MAMMALIA

A: 4, 8, 13
D: 9
A: 14
D: 1, 16, 17

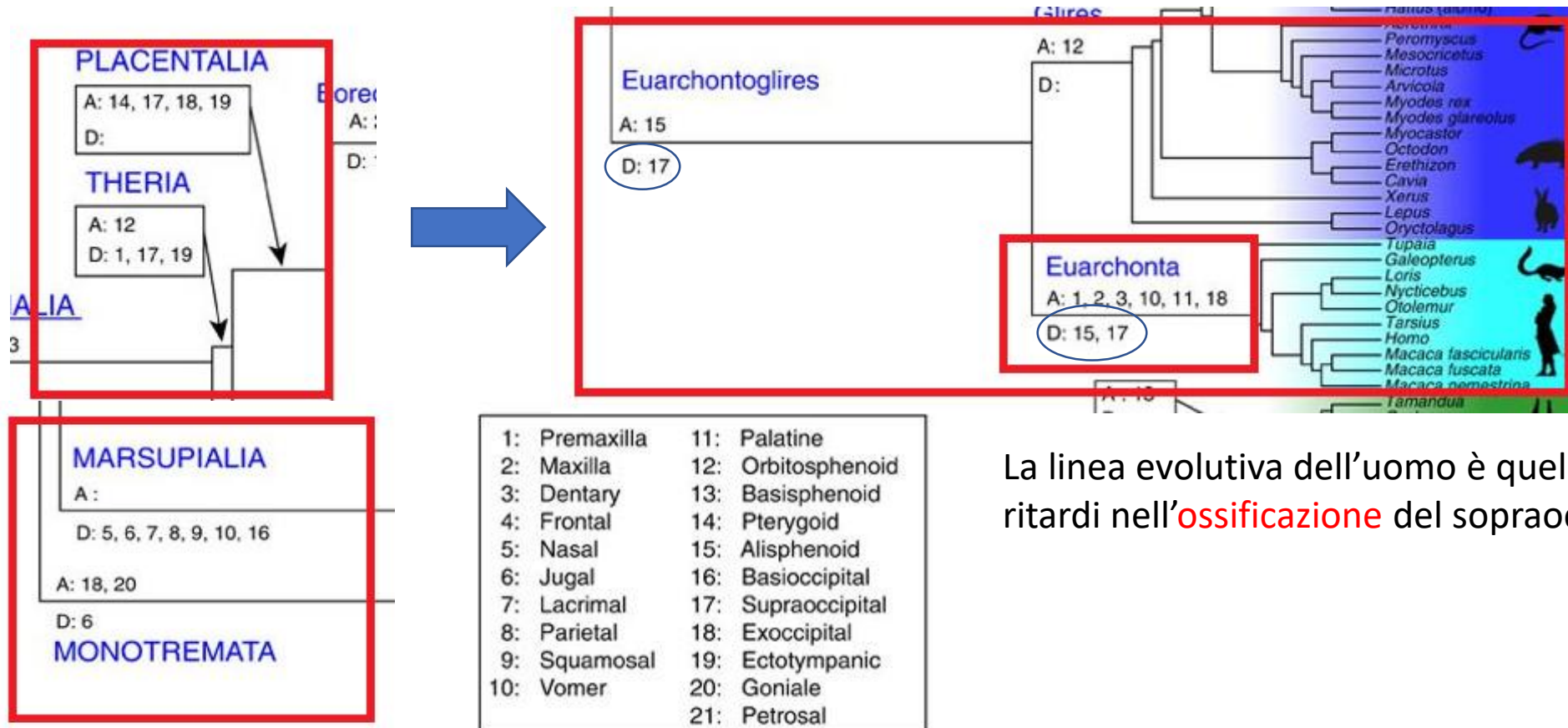
SAUROPSIDA

Al momento della differenziazione dei mammiferi dai rettili l'antenato comune dei mammiferi mostra un **inizio di ossificazione** più accelerato, rispetto ai rettili, di:

- Frontale
- Parietale
- **Supraoccipitale**

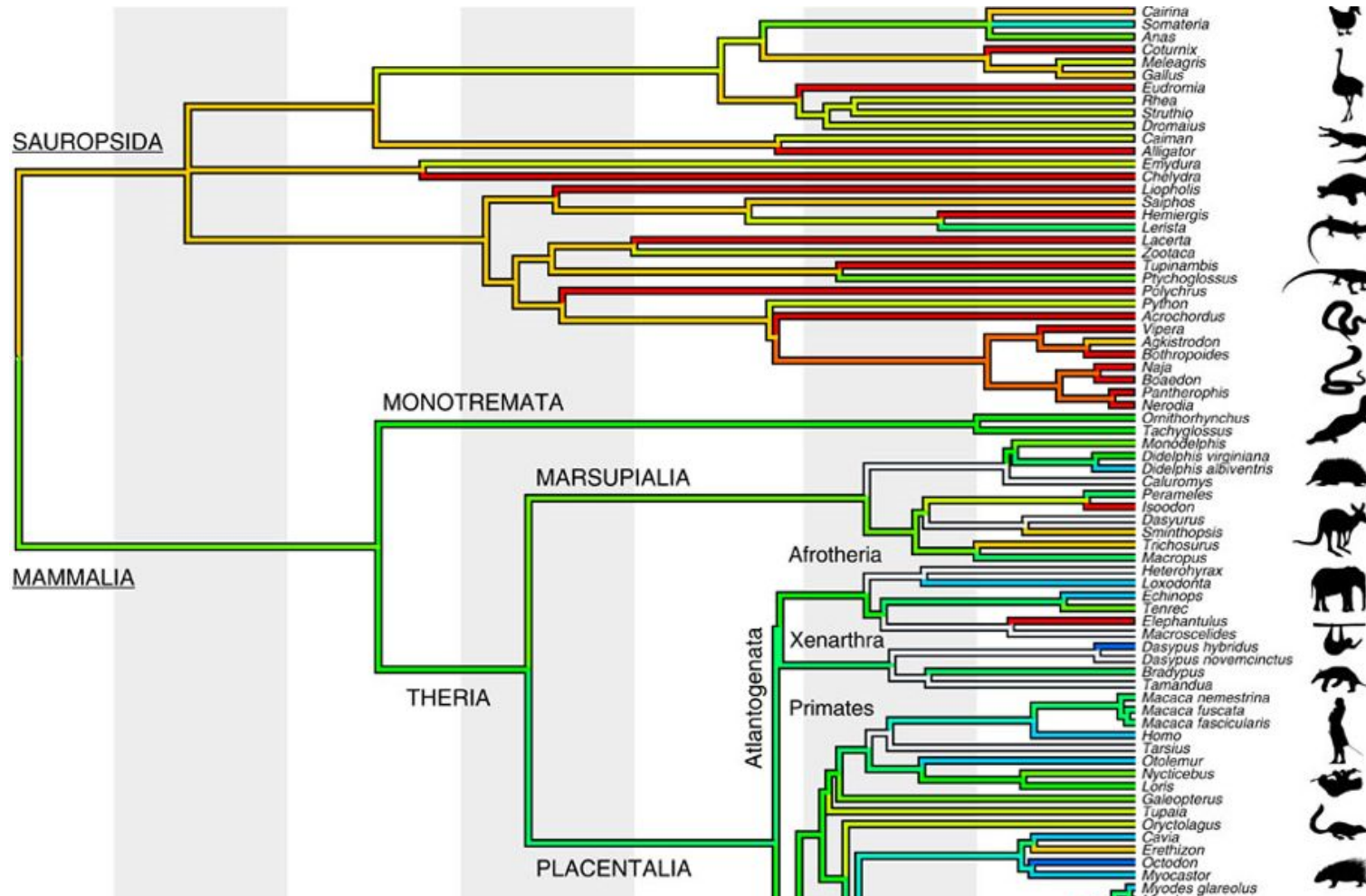
VARIAZIONI ETEROCRONICHE NELL'INIZIO DELL'OSSIFICAZIONE DEL CRANIO TRA I MAMMIFERI

Riprendendo il grafico precedente e andando avanti nella linea evolutiva dei mammiferi si osserva che l'ossificazione, tra le altre, dell'osso SOPRAOCCIPITALE ritarda progressivamente nelle specie che vengono considerate più sviluppate a livello intellettuale.

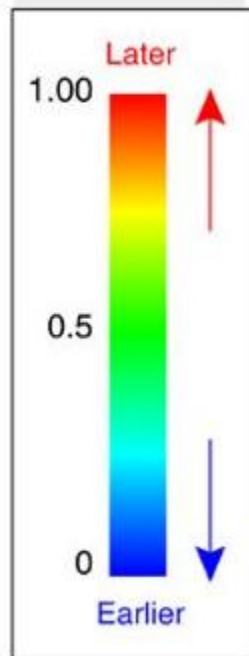


La linea evolutiva dell'uomo è quella in cui si osservano più ritardi nell'ossificazione del sopraoccipitale

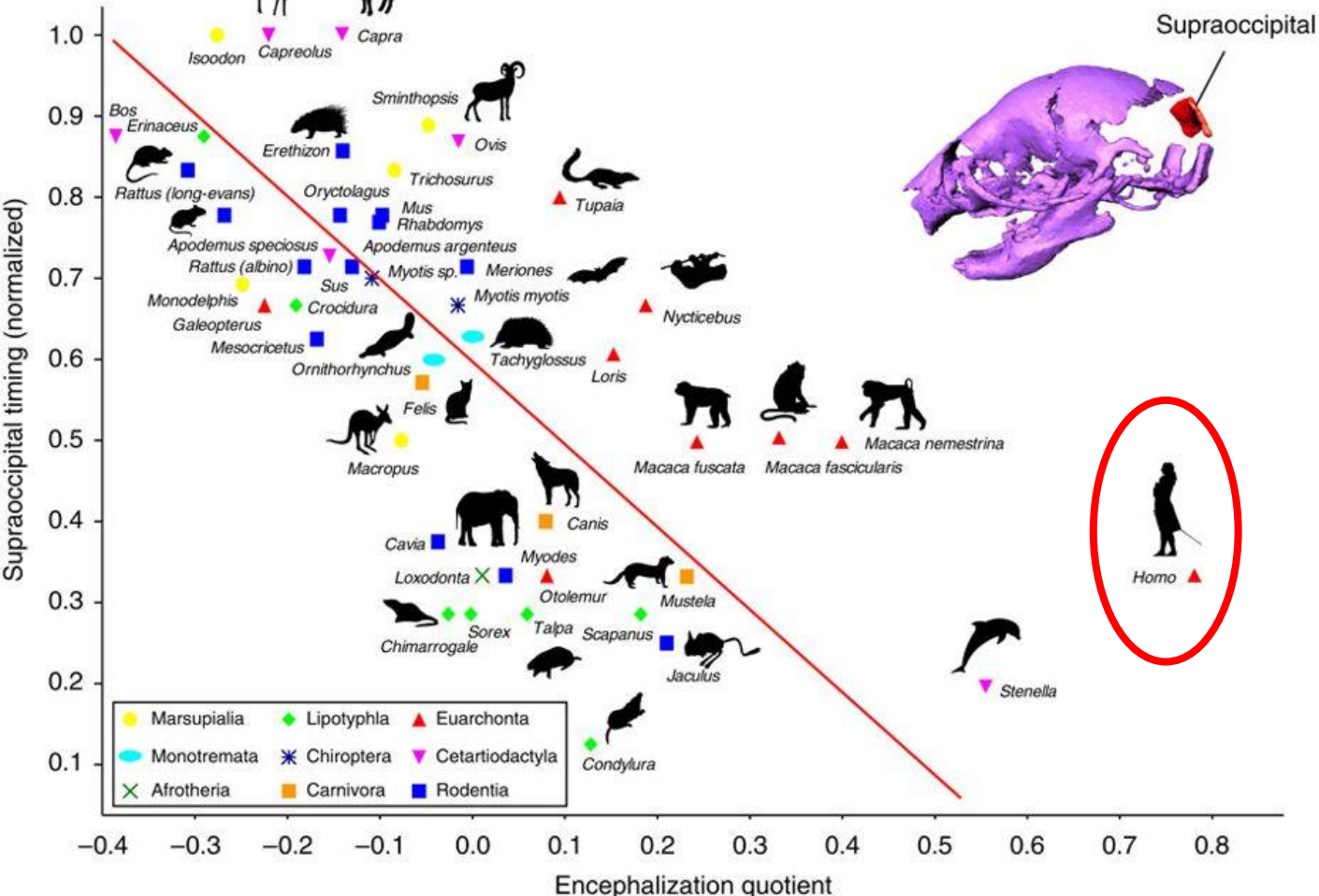
SPOSTAMENTI ETEROCRONICI DELL'INIZIO DELLO SVILUPPO DELL'OSSO SOPRAOCCIPITALE



- L'osso supraoccipitale è un osso endocondrale.
- Nell'antenato comune dei mammiferi si osserva un **inizio dello sviluppo** dell'osso supraoccipitale più accelerato rispetto ai rettili.
- Accelera ulteriormente lungo la linea evolutiva dei mammiferi più sviluppati a livello encefalico.



Correlazione QE/ Inizio dello sviluppo del supraoccipitale



- I MAMMIFERI CON UN INIZIO DI SVILUPPO ANTICIPATO DEL SOPRAOCCIPITALE MOSTRANO UN QUOZIENTE DI ENCEFALIZZAZIONE MAGGIORE
- IL QUOZIENTE DI ENCEFALIZZAZIONE È GENERALMENTE PIÙ ALTO NELLE SPECIE CHE VENGONO CONSIDERATE PIU' INTELLIGENTI



LO SVILUPPO ANTICIPATO DEL SOPRAOCCIPITALE È UN VANTAGGIO EVOLUTIVO

Osso sopraoccipitale nei mammiferi

INIZIO DELLO SVILUPPO ANTICIPATO (deposizione precoce della cartilagine)



INIZIO DELL'OSSIFICAZIONE RITARDATO (deposizione ritardata dell'osso)



MAGGIORE ELASTICITÀ DELLA SCATOLA CRANICA E DURATA MAGGIORE DELLO SVILUPPO CHE CONSENTONO UNA CRESCITA IN DIMENSIONI DEL CERVELLO



QUOZIENTE DI ENCEFALIZZAZIONE MAGGIORE

Regolazione genica

KO Lmx1b

- Ossa sopraoccipitale (endocondrale) e interparietale (dermica) mancanti, malformate o ridotte

KO Dlx5

- Ossa sopraoccipitale (endocondrale) e interparietale (dermica) completamente assenti

Tuttavia è stato dimostrato che è il sopraoccipitale e non il parietale ad essere strettamente correlato allo sviluppo in dimensioni del cervello e quindi a un maggiore quoziente di encefalizzazione. Il parietale infatti accelera l'inizio dell'ossificazione nell'antenato comune dei mammiferi ma non si osserva, a differenza del sopraoccipitale, una grande variabilità tra i diversi ordini di placentati: il timing del parietale raggiunge un plateau con i placentati.

DEVE ESISTERE QUINDI UN FATTORE CHE CONTROLLI L'OSSIFICAZIONE DEL SOPRAOCCIPITALE
INDIPENDENTEMENTE DAL PARIETALE

SONIC HEDGEHOG

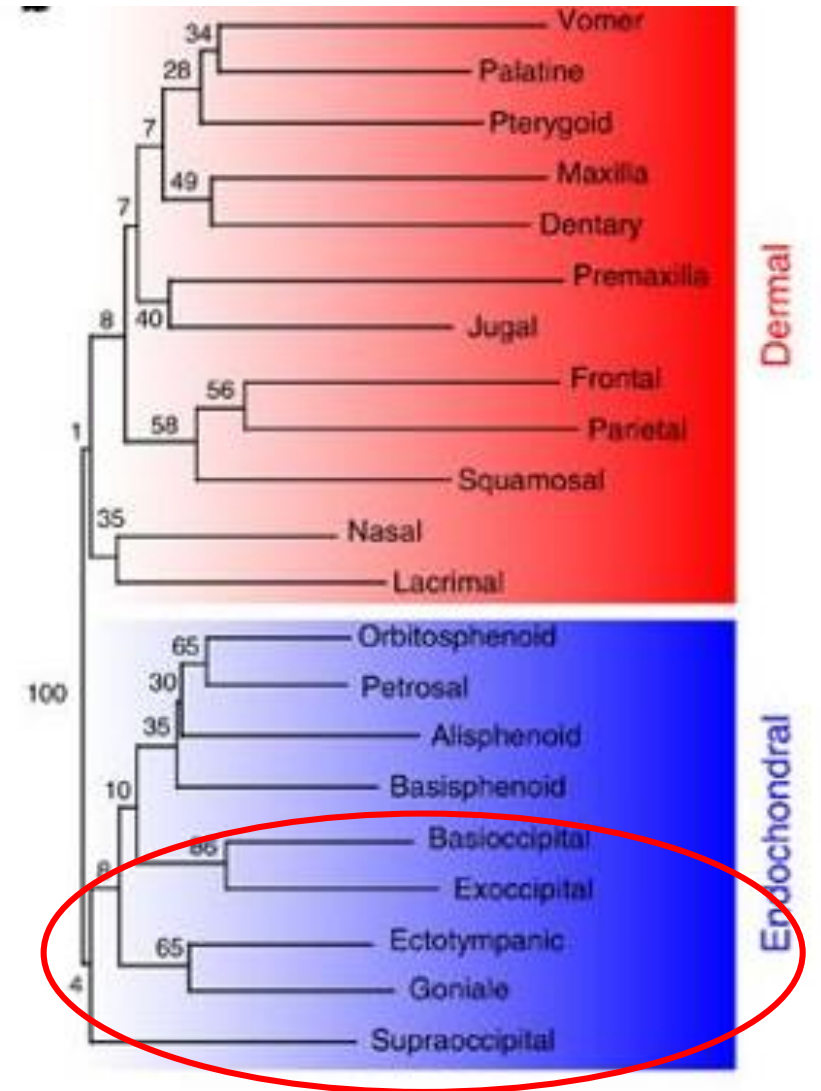
- REGOLA LA DIFFERENZIAZIONE DEGLI OSTEOLASTI NELLE OSSA ENDOCONDRALE
- REGOLA L'INIZIO DELL'ATTIVITÀ DEGLI OSTEOLASTI ENLE OSSA ENDOCONDRALE
- UN'ALTERAZIONE DELLA SUA VIA DI SEGNALAZIONE HA POCHESSIMI EFFETTI SULLE OSSA DERMICHE



INDIPENDENZA GENETICA TRA OSSA DERMICHE ED ENDOCONDRALE

CONCLUSIONI

- ORGANIZZAZIONE MODULARE CONSERVATA BASATA SULL'ETEROCRONIA E I GRADI DI LIBERTÀ EVOLUTIVA DI QUESTO SISTEMA INTEGRATO
- IL TIPO DI OSSIFICAZIONE LIMITA LA LIBERTA' DI EVOLUZIONE DELLO SVILUPPO DEL CRANIO
- L'OSSO SOPRAOCCIPITALE RISULTA PIÙ INDIPENDENTE RISPETTO ALLE ALTRE OSSA: MOSTRA IL TIMING DI OSSIFICAZIONE PIÙ VARIABILE DELLA SERIE ENDOCONDRALE
- L'OSSO SOPRAOCCIPITALE NON FORMA UN CLUSTER STRETTO INSIEME ALLE ALTRE OSSA DELLA SERIE OCCIPITALE



Analisi dei cluster nel timing di sviluppo delle ossa del cranio

Riassunto/Abstract

La crescita in dimensioni del cervello, in relazione alla taglia media del corpo, partendo dalla scissione tra mammiferi e sauropsidi lungo la linea evolutiva degli amnioti, quindi dall'antenato comune dei soli mammiferi, fino ad arrivare all'apice dei placentati, cioè l'uomo, è dovuta principalmente alle variazioni eterocroniche della durata e dell'inizio dello sviluppo di alcune ossa craniche. Si osserva una correlazione fra il timing dello sviluppo dell'osso supraoccipitale e il quoziente di encefalizzazione: un quoziente di encefalizzazione più alto, cioè delle capacità intellettive maggiori, è spesso accompagnato da un inizio più precoce dello sviluppo del supraoccipitale. Si osserva inoltre indipendenza genetica fra le ossa dermiche e quelle endocondrali.

The brain is progressively bigger compared to the body along the evolutionary line of amniotes, starting from the scission between mammals and sauropsida and ending to the top of placentals, the human. This growth is principally due to heterochronic variations in the timing of the supraoccipital development and in its duration. A correlation is observed between the developmental timing of the supraoccipital bone and the encephalization quotient: a higher EQ, that is correlated with better intellectual properties, is often related to an earlier start of the development of the supraoccipital. Moreover, a genetic independence between dermal and endochondral bones is observed.

BIBLIOGRAFIA

- Moore, W. J. *The Mammalian Skull* (Cambridge Univ. Press, 1981).
- Merrill, A. E., Eames, B. F., Weston, S. J., Heath, T. & Schneider, R. A. Mesenchyme-dependent BMP signaling directs the timing of mandibular osteogenesis. *Development* **135**, 1223–1234 (2008).
- Albertson, R. C. *et al* Molecular pedomorphism underlies craniofacial skeletal evolution in Antarctic notothenioid fishes. *BMC Evol. Biol.* **10**, 4 (2010).
- Zollikofer, C. P. E. & Ponce de León, M. S. Kinematics of cranial ontogeny: heterotopy, heterochrony, and geometric morphometric analysis of growth models. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* **302**, 322–340 (2004).
- Sánchez-Villagra, M. R., Goswami, A., Weisbecker, V., Mock, O. & Kuratani, S. Conserved relative timing of cranial ossification patterns in early mammalian evolution. *Evol. Dev.* **10**, 519–530 (2008).
- Maier, W. On the evolutionary biology of early mammals -with methodological remarks on the interaction between ontogenetic adaptation and phylogenetic transformation. *Zool. Anz.* **238**, 55–74 (1999).
- Koyabu, D., Maier, W. & Sánchez-Villagra, M. R. Paleontological and developmental evidence resolve the homology and dual embryonic origin of a mammalian skull bone, the interparietal. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **109**, 14075–14080 (2012).
- Milinkovitch, M. C. & Tzika, A. Escaping the mouse trap: the selection of new Evo-Devo model species. *J. Exp. Zool. B* **308**, 337–346 (2007).
- Werneburg, I. *et al* Development and embryonic staging in non-model organisms: the case of an afrotherian mammal. *J. Anat.* **222**, 2–18 (2013).
- Weisbecker, V., Goswami, A., Wroe, S. & Sánchez-Villagra, M. R. Ossification heterochrony in the therian postcranial skeleton and the marsupial-placental dichotomy. *Evolution* **62**, 2027–2041 (2008).
- Hautier, L. *et al* Patterns of ossification in southern versus northern placental mammals. *Evolution* **67**, 1994–2010 (2013).
- Rowe, T. B., Macrini, T. E. & Luo, Z. X. Fossil evidence on origin of the mammalian brain. *Science* **332**, 955–957 (2011).
- Luo, Z. X., Crompton, A. W. & Sun, A. L. A new mammaliaform from the early Jurassic and evolution of mammalian characteristics. *Science* **292**, 1535–1540 (2001).
- López, E. K., Stock, S. R., Taketo, M. M., Chenn, A. & Ravosa, M. J. A novel transgenic mouse model of fetal encephalization and craniofacial development. *Integr. Comp. Biol.* **48**, 360–372 (2008).
- Richtsmeier, J. T. & Flaherty, K. Hand in glove: brain and skull in development and dysmorphogenesis. *Acta Neuropathol.* **125**, 1–21 (2013).
- Zollikofer, C. P. E. & Ponce de León, M. S. The evolution of hominin ontogenies. *Semin. Cell Dev. Biol.* **21**, 441–452 (2010).
- Wagner, G. P., Pavlicev, M. & Cheverud, J. M. The road to modularity. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 921–931 (2007).
- Koyabu, D. *et al* Heterochrony and developmental modularity of cranial osteogenesis in lipotyphlan mammals. *EvoDevo.* **2**, 21 (2011).
- Mallarino, R. *et al* Two developmental modules establish 3D beak-shape variation in Darwin's finches. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 4057–4062 (2011).
- Goswami, A., Weisbecker, V. & Sánchez-Villagra, M. R. Developmental modularity and the marsupial-placental dichotomy. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* **312**, 186–195 (2009).
- Schoch, R. R. Skull ontogeny: developmental patterns of fishes conserved across major tetrapod clades. *Evol. Dev.* **8**, 524–536 (2006).
- de Bakker, M. A. *et al* Digit loss in archosaur evolution and the interplay between selection and constraints. *Nature* **500**, 445–448 (2013).
- Germain, D. & Laurin, M. Evolution of ossification sequences in salamanders and urodele origins assessed through event-pairing and new methods. *Evol. Dev.* **11**, 170–190 (2009).
- Harrison, L. B. & Larsson, H. C. E. Estimating evolution of temporal sequence changes: a practical approach to inferring ancestral developmental sequences and sequence heterochrony. *Syst. Biol.* **57**, 378–387 (2008).
- Jeffery, J. E., Bininda-Emonds, O. R. P., Coates, M. I. & Richardson, M. K. A new technique for identifying sequence heterochrony. *Syst. Biol.* **54**, 230 (2005).
- Witmer, L. M., Chatterjee, S., Franzosa, J. & Rowe, T. Neuroanatomy of flying reptiles and implications for flight, posture and behaviour. *Nature* **425**, 950–953 (2003).
- Garland, T., Bennett, A. F. & Rezende, E. L. Phylogenetic approaches in comparative physiology. *J. Exp. Biol.* **208**, 3015–3035 (2005).
- Gross, J. B. & Hanken, J. Review of fate-mapping studies of osteogenic cranial neural crest in vertebrates. *Dev. Biol.* **317**, 389–400 (2008).
- Porto, A., de Oliveira, F. B., Shirai, L. T., De Conto, V. & Marroig, G. The evolution of modularity in the mammalian skull I: morphological integration patterns and magnitudes. *Evol. Biol.* **36**, 118–135 (2009).
- Symonds, M. R. E. Phylogeny and life histories of the 'Insectivora': controversies and consequences. *Biol. Rev.* **80**, 93–128 (2005).
- Boddy, A. *et al* Comparative analysis of encephalization in mammals reveals relaxed constraints on anthropoid primate and cetacean brain scaling. *J. Evol. Biol.* **25**, 981–994 (2012).
- Dai, J. X., Johnson, R. L. & Ding, Y. Q. Manifold functions of the Nail-Patella Syndrome gene *Lmx1b* in vertebrate development. *Dev. Growth Differ.* **51**, 241–250 (2009).
- Dierssen, M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 844–858 (2012).
- Acampora, D. *et al* Craniofacial, vestibular and bone defects in mice lacking the Distal-less-related gene *Dlx5*. *Development* **126**, 3795–3809 (1999).
- Zhu, H. & Bendall, A. J. *Dlx5* is a cell autonomous regulator of chondrocyte hypertrophy in mice and functionally substitutes for *Dlx6* during endochondral ossification. *PLoS ONE* **4**, e8097 (2009).
- Hammond, C. L. & Schulte-Merker, S. Two populations of endochondral osteoblasts with differential sensitivity to Hedgehog signalling. *Development* **136**, 3991–4000 (2009).
- Kuratani, S. Craniofacial development and the evolution of the vertebrates: the old problems on a new background. *Zool. Sci.* **22**, 1–19 (2005).
- Luo, Z. X. Developmental patterns in Mesozoic evolution of mammal ears. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **42**, 355–380 (2011).
- Maddison, W. P. & Maddison, D. R. *Mesquite: a Modular System for Evolutionary Analysis*. Version 2.75 <http://mesquiteproject.org> (2011).
- Hedges, S. B. & Kumar, S. *The TimeTree of Life* (Oxford Univ. Press, 2009).
- Meslin, C. *et al* Evolution of genes involved in gamete interaction: evidence for positive selection, duplications and losses in vertebrates. *PLoS ONE* **7**, e44548 (2012).
- Felsenstein, J. Phylogenies and the comparative method. *Am. Nat.* **125**, 1–15 (1985).
- Hautier, L. *et al* Skeletal ossification and sequence heterochrony in xenarthran evolution. *Evol. Dev.* **13**, 460–476 (2011).
- Wilson, L. A. B. *et al* Skeletogenesis and sequence heterochrony in rodent evolution, with particular emphasis on the African striped mouse, *Rhabdomys pumilio* (Mammalia). *Org. Divers. Evol.* **10**, 243–258 (2010).
- Saitou, N. & Nei, M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.* **4**, 406–425 (1987).
- Hammer, Ø., Harper, D. A. T. & Ryan, P. D. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol. Electron.* **4**, 9 (2001).
- Jiang, X., Iseki, S., Maxson, R. E., Sucov, H. M. & Morriss-Kay, G. M. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev. Biol.* **241**, 106–116 (2002).
- Yoshida, T., Vivatbutsi, P., Morriss-Kay, G., Saga, Y. & Iseki, S. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech. Dev.* **125**, 797–808 (2008).
- Marroig, G. & Cheverud, J. M. A comparison of phenotypic variation and covariation patterns and the role of phylogeny ecology and ontogeny during cranial evolution of New World monkeys. *Evolution* **55**, 2576–2600 (2001).
- Marroig, G. & Cheverud, J. M. Did natural selection or genetic drift produce the cranial diversification of neotropical monkeys? *Am. Nat.* **163**, 417–428 (2004).
- Kermack, K., Mussett, F. & Rigney, H. The skull of *Morganucodon*. *Zool. J. Linn. Soc.* **71**, 1–158 (1981).
- Kielan-Jaworowska, Z., Cifelli, R. & Luo, Z. X. *Mammals from the Age of Dinosaurs: Origins, Evolution, and Structure* (Columbia Univ. Press, 2004).
- Vincenzo Stingo, *Anatomia Comparata, Edi-Ermes* (2016)