

Il regime alimentare quale fattore di coevoluzione del genoma umano*

Donato Matassino^a, Mariaconsiglia Occidente^b, Caterina Incoronato^b

* Testo ripreso dalla relazione presentata dagli autori al Seminario "Qualità nutrizionale e rintracciabilità genomica della carne ovina degli allevamenti tradizionali", promosso dal Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali, dall'Accademia dei Georgofili (Sezione Sud Est e Sezione Sud Ovest) e dall'Università degli Studi di Foggia, a Foggia il 14 luglio 2010

Introduzione

Il binomio *evoluzione genoma umano-regime alimentare* costituisce un *macrosistema complesso*, nella cui ottimizzazione si deve tenere conto della:

- (a) irriducibile complessità della *natura*;
- (b) importanza dell'utilizzazione dei principi nutritivi quale *conditio sine qua non* per garantire una continuità di qualsiasi processo vitale, sia in termini qualitativi che in quelli quantitativi;
- (c) esistenza di un forte e diffuso malessere nell'ambito del sistema agricolo nazionale, probabilmente dovuto a poca e/o a un calo di attenzione da parte dell'opinione pubblica e politica.

I prodotti dell'agricoltura hanno da sempre costituito, e ancora costituiscono, il momento primario della vita dell'uomo in qualsiasi era e a qualunque longitudine e latitudine almeno sul pianeta Terra. Non esiste ancora e non esisterà un *genio* (!!!) in grado di poter sostituire questi prodotti primari che, tra l'altro, giocano un ruolo di notevole rilevanza soprattutto nell'instaurazione e nel mantenimento di quei livelli di ottimizzazione omeostatica garantiti del buon funzionamento dell'organismo. Talvolta, scelte alimentari sconsiderate possono determinare situazioni di *inganno* delle risposte *fisiologiche* e *biochimiche* tali da consentire l'instaurarsi di pericolose condizioni di squilibrio con forti ripercussioni sullo stato di efficienza. D'altronde, in campo alimentare, non è razionale perseguire la via dell'*unicità*; una omologazione, aspetto negativo della globalizzazione, è da rifiutare nella convinzione delle pari dignità delle culture, dei costumi, degli stili di vita, delle produzioni artigianali e del benessere

(Matassino D. e Cappuccio A., 1998; Matassino D. *et al.*, 2006, 2007; Matassino D., 2007).

Come già sottolineato in Matassino *et al.*, (2009), un esempio storico di conseguenze non desiderabili della globalizzazione del regime alimentare è rappresentato dalla comparsa della pellagra nell'Europa mediterranea, particolarmente in Italia settentrionale, a seguito della cosiddetta rivoluzione post-Colombiana che ha portato all'omologazione del regime alimentare fra Vecchio e Nuovo Mondo¹.

Vi sono condizioni reali che fanno sviluppare le culture con ritmi diversi, ma esse sopravvivono nel presente della memoria delle popolazioni antropiche, quindi nella memoria collettiva, e contribuiscono notevolmente a mantenere viva la variabilità culturale che è fondamentale per uno sviluppo etico dell'umanità. La memoria storica delle specificità e l'apporto di essa possono essere ritenute utili a che ogni comunità antropica contribuisca armonicamente ad arricchire l'umanità e a favorire uno sviluppo globale a misura di uomo. La globalizzazione non può ignorare la dimensione etica, antropica e politica, in un contesto di sviluppo socio-economico di una comunità antropica. Necessita, quindi, di una continua revisione delle dottrine sociali affinché l'uomo sia sempre al centro del progresso socio-economico in un contesto di tutela della vita di Gaia. Pertanto, il processo di globalizzazione in corso deve conciliarsi con le esigenze sociali, fortemente diversificate sul pianeta Terra, tendenti a salvaguardare i connotati specifici delle diverse civiltà, frutto di tradizioni e di storie differenti. Il concetto di *sviluppo solidale* è legato alla diversità, che non è identificabile né con l'omologazione né con la standardizzazione di una *globalizzazione* a senso unico; è la diversità culturale antropica che è alla base della interattività, mentre la omogeneità conduce a mere soluzioni additive e a un livellamento pericoloso del benessere del vivente (Matassino D. e Cappuccio A., 1998; Matassino D., 2002).

^a Professor Emeritus - Genetic improvement in Animal production.

^{a/b} ConSDABI - Sub National Focal Point italiano della FAO (Sub NFPI - FAO) (biodiversità mediterranea) per la tutela del germoplasma animale in via di estinzione nell'ambito della Strategia Globale FAO per la gestione della risorsa genetica animale (GS-AnGR, Global Strategy for the Management of Farm Animal Genetic Resources); Centro di Scienza Omica per la Qualità e per l'Eccellenza nutrizionali; Centro di Ricerca sulle Risorse Genetiche Animali di Interesse Zootecnico in ambito mediterraneo; Centro Produzione Sperma ed Embrioni; Contrada Piano Cappelle - 82100 Benevento - Italia - Tel.: 0824 334300; fax 0824 334046; email: consdabi@consdabi.org; Internet: <http://www.consdabi.org/>

1 Durante il XVI e XVII secolo, per mancanza di conoscenza sull'utilizzazione di un alimento proveniente da un bioteritorio lontano da un sito di nuova utilizzazione, la polenta di mais veniva preparata senza la tradizionale procedura sviluppata dai popoli nativi del nuovo mondo, ovvero senza la nixtamalizzazione che richiedeva il trattamento del mais, prima dell'essiccamento e della macinazione, con idrossido di calcio o con prodotti alcalinizzanti come le ceneri vegetali. Questo trattamento rende la niacina, biochimicamente legata nella materia prima, disponibile nutrizionalmente riducendo il rischio da deficit; deficit responsabile della pellagra.

Considerando l'obiettivo *protezione e miglioramento* dello stato di salute del singolo cittadino, bisogna individuare una serie di modelli nutrizionali, in relazione alla disponibilità degli alimenti, alle condizioni socio-culturali e alle abitudini alimentari dell'area geografica di riferimento. Tenendo conto dell'incremento della presenza dell'anziano, la futura politica alimentare dovrà considerare prioritaria l'alimentazione di questa categoria. Pertanto, una migliore conoscenza della gerospettroclinia e delle relazioni fra questa e gli alimenti di origine animale potrà contribuire notevolmente al prolungamento temporale del livello ottimale dell'oscillazione delle funzioni bioperiodiche nella loro attività fisica (efficienza dell'apparato locomotore) e psichica (omeostasi psico-neuro-endocrina) (Matassino D. *et al.*, 1991).

L'attuale/futura politica agroalimentare deve/dovrà individuare *mete nutrizionali* peculiari, basate non più sui consumi medi nazionali, ma piuttosto sui seguenti aspetti:

- (a) variabilità nei comportamenti alimentari legata alla multiculturalità;
- (b) diversità in esigenze in nutrienti sulla base dell'età (dall'embrione al feto, al bambino all'adolescente, all'adulto, all'ultrasessantenne, all'ultraottantenne, all'ultracentenario) e allo stato fisiologico (gravidanza, allattamento, attività agonistica, ecc.) dell'individuo;
- (c) grado di vulnerabilità di determinati gruppi di individui identificabili con quelli a *elevato rischio* (Matassino D. *et al.*, 1991; 2010; Matassino D., 1992; 2006).

Il *localismo alimentare* è in effetti un progetto di difficile realizzazione, ma quanto mai urgente, visti le condizioni e gli squilibri ecologici del pianeta, le incongruenze nonché le problematiche che affliggono i nostri sistemi agroalimentari.

In poche parole, non soltanto siamo quello che mangiamo, ma siamo anche ciò che mangiavano i *nostri avi*, quando la globalizzazione e/o anche soltanto il commercio su medio-grandi distanze erano inimmaginabili. Analizzando la miriade di intolleranze alimentari che affligge quasi quattro miliardi di persone sul pianeta, si può concludere che il regime alimentare cui siamo meglio predisposti, fisiologicamente, per semplici motivi evolutivi, è quello che ha profonde radici nei prodotti provenienti dai nostri *bioterritori* o, meglio ancora, dai *bioterritori* da cui provengono i *nostri avi*. Lo studio dell'alimentazione dei nostri *lontani progenitori* potrebbe essere d'aiuto nella comprensione dei meccanismi che sono alla base di patologie degenerative e/o croniche, dal momento che l'evidenza epidemiologica considera la nutrizione uno dei potenziali fattori oncogeni anche se, tuttavia, le *diverse* e le *contrastanti* conoscenze sul tema, pur basandosi su una vasta letteratura, rendono difficile la deduzione di ordinate conclusioni.

La presente relazione, ponendo particolare attenzione ai rapporti tra *nutrizione e coevoluzione del genoma umano*, vuole contribuire a divulgare nozioni rientranti nella costruzione del binomio *agroalimentazione - nutrizione* che deve assumere a sempre maggiore importanza.

La problematica del *rapporto nutrizione - coevoluzione*

del *genoma umano* pone alcuni interrogativi di non facile soluzione:

- (a) quali sono gli elementi di connessione tra regime alimentare e genoma umano?
- (b) nel processo di coevoluzione *regime alimentare - genoma umano* è possibile individuare alcune tappe fondamentali?
- (c) come si integrano genetica ed epigenetica in questo fenomeno di coevoluzione?
- (d) è possibile identificare una pressione selettiva della nutrizione su *loci* da cui dipende la suscettibilità a malattie?

Le domande potrebbero ancora continuare, forse, all'infinito!!! D'altra parte, sarebbe difficile negare che la *capacità al costruttivismo* (Matassino D., 1989; Lewontin R.C., 1993) di un vivente sia fortemente legata ai fattori *strategie alimentari e comportamenti per la ricerca del cibo*; fattori, questi, che, indubbiamente, hanno avuto un forte impatto sul successo evolutivo dell'uomo.

Nutrizione e coevoluzione

La domesticazione degli animali può essere considerata il risultato di un perenne processo simbiotico *uomo-animale*, coincidente con il concetto di *contaminazione* proprio del *postumanesimo* e della sua articolazione (biologia sintetica, transumanesimo, *cyborg*, *fyborg*, *cyberpunk*, *nanopunk*, ecc.); simbiosi che si concretizza in una continua, dinamica e reciproca variazione interessante sia la cultura che il genoma, nel senso che evoluzione *culturale* ed evoluzione *genetica* sono due processi interdipendenti. Si può ritenere che il profilo genetico del genere *Homo*, dalla sua comparsa a oggi, sia stato largamente plasmato:

- (a) dalle strategie con cui ha provveduto al proprio sostentamento;
- (b) dalla natura delle caratteristiche *nutrizionali ed extranutrizionali* dell'alimento ingerito che hanno influenzato la storia evolutiva dell'omnide nostro antenato.

Questo effetto si è concretizzato in un processo di vera e propria *coevoluzione* tra patrimonio genetico umano e patrimonio genetico degli esseri viventi fornitori alimenti all'uomo.

I fenomeni evolutivisti scaturiti dall'interazione *sistema genetico - sistema culturale* sono stati modellizzati da Cavalli Sforza L.L. (1973) e da Feldman M.W. (1973) e costituiscono una branca teorica della genetica di popolazione basata sulle teorie sociobiologiche di Wilson E.O. (1981) e Di Lumsden C.J. (1981).

De Mori S. (2001) ritiene che, nel processo evolutivo *culturale*, importanza notevole rivestono alcuni *autoreplicatori* dalle caratteristiche peculiarmente *culturali e non biologiche*, definiti dai sociobiologi *memi*² (o *unità di informazione culturale*), i quali per le loro modalità di riproduzione attraverso la *memoria* e l'*imitazione* possono essere sottoposti a un effetto selettivo al pari dei *geni (autoreplicatori biologici)*. Al pari di un *gene*, un *meme* si diffonde nella popolazione se è vantaggioso per i portatori.

2 Memi: termine introdotto da Dawkins R. (1976) nel suo libro "Il gene egoista" per indicare l'unità di trasmissione culturale.

Un esempio di *meme* è l'utilizzo del fuoco, le cui conseguenze sull'evoluzione del nostro regime alimentare sono state notevoli:

- (a) nascita di un'alimentazione ricca in carboidrati associata all'evoluzione del sistema enzimatico amilasi;
- (b) diffusione del consumo di carne favorito dallo sviluppo della *caccia cooperativa* e dalla possibilità di cottura.

L'utilizzo del fuoco avrebbe favorito la colonizzazione delle aree più settentrionali del pianeta Terra da parte dell'uomo di Neanderthal, il quale poteva utilizzare come alimento (previo scongelamento) anche carcasse di mammiferi morti per varie cause.

La coevoluzione *regime alimentare – genoma umano* costituisce una delle 4 *dimensioni* ipotizzate da Jablonka E. e Lamb M.J. (2005). Secondo queste Autrici, l'ereditarietà in chiave evolutivista non sarebbe soltanto il risultato della trasmissione di segmenti di DNA codificanti polipeptide/i (*geni*) ma di una variazione riconducibile a quattro dimensioni:

- (a) genetica;
- (b) epigenetica³;
- (c) comportamentale;
- (d) simbolica (trasmissione tramite il linguaggio o altre forme analoghe di comunicazione).

La quarta dimensione comprendente l'*evoluzione umana* viene condivisa da Cavalli Sforza L.L. (2008) quando afferma: "l'evoluzione umana è un processo molto più rapido dell'evoluzione biologica, perché la trasmissione, in questo caso, non è mendeliana, ma è epidemica e l'innovazione è meno casuale della mutazione ma più mirata e dispendiosa in quanto, come qualunque innovazione o invenzione, comporta sempre costi oltre che benefici". Specialmente negli ultimi anni, grazie alle molte invenzioni tecniche e biotecniche, lo stesso Autore ritiene che "l'evoluzione umana può raggiungere molto rapidamente l'intero pianeta terra" (aggiungiamo anche l'intero cosmo?). Tuttavia, "l'evoluzione culturale può subire rallentamenti a opera specialmente del conformismo ma, nonostante ciò, mediamente, essa è più rapida di quella genetica". Secondo Capocci M. (2009) "il linguaggio simbolico è da considerare un formidabile strumento appartenente non solo al singolo individuo ma all'intera comunità di cui fa parte o di cui ha fatto parte".

Numerose sono le evidenze che testimoniano come gli

esseri umani si siano evoluti e continuano a evolversi quale effetto del risultato di interazione *DNA-ambiente* fortemente modificata dalla cultura e in gran parte mediata da regimi alimentari adattativi influenzati da specifiche tecniche di preparazione del cibo (a esempio, la cucina molecolare⁴).

La problematica nutrizionale deve essere valutata in modo oggettivo sull'alimento *pronto all'uso* o sul cosiddetto *alimento al piatto* dal momento che la sua qualità nutrizionale ed extranutrizionale sembrerebbe essere largamente influenzata anche dalla modalità di preparazione dello stesso. Questa ipotesi è avvalorata dai risultati di una recente ricerca condotta da *Centre d'Information des Viandes (CIV)* sui principali tagli di carne di specie diverse sottoposti a svariate tecniche di cottura (grigliatura, arrostitimento, brasatura e bollitura); risultati che, come era da attendersi, stanno mettendo in luce una sensibile riduzione del contenuto in colesterolo, maggiore nella carne cotta di bovino adulto rispetto a quella di vitello, suggerendo l'importanza di porre sempre più attenzione alla comprensione dei meccanismi che stanno alla base delle trasformazioni chimico-fisiche alle quali vanno incontro gli alimenti durante la loro preparazione.

Secondo Capocci M. (2009) grazie al *linguaggio simbolico*, *Homo sapiens* ha gradualmente preso il sopravvento sulle diverse popolazioni appartenenti all'uomo di Neanderthal, all'*Homo erectus* e all'*Homo floresiensis*. L'analisi della variabilità genetica umana sta rivelando che centinaia di *loci* sono sede di polimorfismo affermatosi quale risposta ad attività culturale umana (Laland K.N. *et al.*, 2010).

Un esempio di *capacità al costruttivismo* correlata all'alimentazione è l'attitudine a digerire efficientemente alimenti ricchi di amido; fenomeno che dipende da un aumento nel numero di copie del segmento di DNA codificante l'enzima amilasi (AMY1⁵); tale aumento dipenderebbe dall'organizzazione del DNA, con particolare riferimento a quei segmenti identificabili con i CNV (Copy Number Variation = variazione del numero di copie)⁶ (Perry G.H. *et al.*, 2007).

L'introduzione di un nuovo alimento comporta la necessità di utilizzare al meglio le proprietà *nutrizionali*, *extranutrizionali* e *salutistiche* dell'alimento stesso, in funzione del *bioterritorio* di produzione. Questa diversa utilizzazione è funzione di una differente disponibilità di set di enzimi fondamentali per una adeguata digestione. Pertanto, a livello molecolare si ha un vero e proprio processo di selezione in cui i soggetti

3 Epigenetica: disciplina basata sull'ipotesi dell'epigenesi (risalente a Wolff C.F., 1759) secondo la quale la cellula sessuale non conterrebbe assolutamente alcunché che assomigli all'organismo che da essa si svilupperà; la generazione dipenderebbe dall'azione di un principio sottile o immateriale. Waddington C.H. ha identificato l'epigenesi nella biologia dello sviluppo e il preformismo nel programma genetico; dall'integrazione tra i due concetti è nato, nel 1953, il termine epigenetica per indicare "Tutti i processi di cambiamento durante il ciclo vitale di un organismo le cui istruzioni non sono contenute nella sequenza del DNA". L'epigenetica può essere ulteriormente definita come "lo studio dei cambiamenti ereditabili nell'espressione del DNA dovuti a modificazioni chimiche del DNA senza il verificarsi di variazioni nella sequenza dello stesso"; definizione ottenuta integrando quella di Wolfe A.P. e Matzke M.A. (1999) con quella di Singh K. *et al.* (2010).

4 Cucina molecolare: disciplina proposta da De Gennes P.G. (1991) finalizzata alla comprensione dei meccanismi che stanno alla base delle trasformazioni chimico-fisiche alle quali vanno incontro gli alimenti durante la loro preparazione, nell'ottica di un miglioramento della qualità sensoriale e di quella nutrizionale delle preparazioni stesse.

5 AMY1 (amylase 1 = amilasi 1): segmento di DNA codificante l'enzima amilasi 1 salivare; enzima che consente una predigestione dell'amido cotto in maltosio (disaccaride costituito dall'unione di due unità di glucosio), maltotriosio (costituito da tre molecole di glucosio) e destrine (costituite da 7÷9 unità di glucosio, con presenza di ramificazione).

6 CNV: segmento di DNA di lunghezza ≥ 1 KB presente in numero variabile di copie rispetto a un genoma di riferimento (Redon *et al.*, 2006).



Mungitura manuale nel bovino grigio Italiano autoctono (già razza Podolica)

che possiedono quei segmenti di DNA codificanti gli enzimi utili alla digestione del nuovo alimento possono avere un vantaggio selettivo rispetto al resto della popolazione incrementando, così, la propria fitness⁷. La scoperta e ancor più la conoscenza dei meccanismi di funzionamento di un CNV stanno contribuendo notevolmente all'interpretazione di una serie di fenomeni biologici che si ripercuotono anche sulla coevoluzione *genoma-regime alimentare*. Particolarmente interessati dai CNV sarebbero i segmenti di DNA *codificanti polipeptide/i (geni)* coinvolti nella risposta immunitaria, nel metabolismo di sostanze xenobiotiche, nella regolazione dell'organizzazione cellulare, nel metabolismo dei lipidi e dei carboidrati, nel trasporto delle vitamine, nonché nello sviluppo embrionale (con particolare riferimento a quello dell'encefalo) e nel differenziamento. In generale, si ritiene che i segmenti di DNA interessati dai CNV siano dotati di una maggiore *plasticità* rivelantesi di notevole importanza per la dinamica dei genomi con particolare riferimento a favorire una elevata *capacità al costruttivismo* di un vivente (Feuk L. *et al.*, 2006). Tuttavia, molti CNV umani sono anche associati a malattia (a esempio autismo, HIV o disordini neuropsichiatrici).

Il binomio *evoluzione genoma umano-regime alimentare* coinvolge anche il sistema *antiossidante*, come già riportato in Matassino *et al.*, (2009). Dobson J.E. (1998) ha ipotizzato che la scomparsa dell'uomo di

Neanderthal sarebbe stata favorita dalla maggiore *capacità al costruttivismo* (con particolare riferimento alle capacità intellettive) dell'*Homo sapiens*, dovuta proprio a una migliorata capacità di captare lo iodio, nonché a un regime alimentare più ricco di omega-3. Anche nell'ambito dell'epigenetica evolutiva del sistema *uomo* e, ovviamente, del suo sotto-sistema *encefalo*, la *nutrizione*, come acquisizione di informazioni quanti-qualitative diversificate nel *tempo* e nello *spazio*, ha svolto un ruolo determinante. Si concorda con Gregorio F. e Sudano M. (2008) quando affermano che "Qualunque sia stata la via percorsa, il progressivo miglioramento della qualità alimentare legato al consumo di alimenti di origine animale è stato un punto cruciale per l'evoluzione degli ominidi poiché solo alimenti con una densità energetica sufficiente avrebbero potuto garantire il lusso metabolico di un encefalo dall'architettura sofisticata quale quello dell'uomo e avrebbero potuto consentire il passaggio da sparuti competitori con altri animali spazzini a pericolosi cacciatori di gruppo efficacemente armati".

La dipendenza dell'uomo dai prodotti di origine animale è divenuta più marcata nelle ultime fasi del Paleolitico (36.000 ÷ 12.000 anni fa) come testimoniato dai rapporti isotopici ¹³C/¹²C e ¹⁵N/¹²N (indicatori dell'apporto proteico nel lungo periodo), riscontrati nel collagene delle ossa e della dentina, nonché nella idrossiapatite dello smalto dentale di uomini di Neanderthal europei (~ 26.000 anni fa); tali rapporti, infatti, sono paragonabili a quelli di carnivori presenti ai vertici della catena alimentare, aventi una percentuale di carne nel regime alimentare pari circa al 90% (Richards M.P., 2002). Nelle popolazioni neolitiche i prodotti di origine animale avrebbero rappresentato

⁷ Fitness: idoneità di un individuo a 'riprodursi' e a 'produrre' al cambiare delle variabili che caratterizzano un determinato microambiente.

oltre il 50% dell'introito quotidiano di calorie. Con l'analisi degli isotopi stabili è possibile distinguere tra regimi alimentari basati su piante C3 e quelli basati su piante C4⁸; infatti, una pianta utilizzata quale fonte di alimento lascia nei consumatori - animale e uomo - una *impronta isotopica* dalla quale si può risalire alla composizione del regime alimentare. Lo **schema 1** mostra alcuni rapporti isotopici lungo la catena alimentare. Le piante a C4, rispetto a quelle a C3, hanno maggiore capacità al costruttivismo in condizioni di: siccità, alta temperatura e limitata disponibilità di azoto. Le piante a C3 (a esempio: frumento, segale, avena, riso, ecc.) avrebbero un valore *nutrizionale* complessivamente superiore a quello delle piante a C4 (a esempio: granturco, canna da zucchero, sorgo, ecc.). Collomb *et al.* (2002) hanno rilevato un maggiore accumulo di CLA (*Conjugated Linoleic Acid* = isomeri coniugati dell'acido linoleico) e di acido vaccenico nel latte bovino ottenuto da animali alimentati con leguminose rispetto a quelli alimentati con graminacee.

Si ritiene che una diversa alimentazione vegetale (piante a C3 e piante a C4) abbia avuto anche un notevole effetto nel corso dell'evoluzione dell'uomo. Gli *Australopithecini* hanno espanso il proprio regime alimentare cibandosi anche di piante più adatte a condizioni di siccità che usano la via metabolica C4, rispetto alle grandi *scimmie ancestrali* che continuavano a cibarsi di piante abbondanti negli ambienti forestali che usano la via metabolica C3; questo cambiamento, unitamente al bipedismo, avrebbe consentito agli Australopithecini di colonizzare l'Africa (Arjamaa O. e Vuorisalo T., 2010). Anche l'alimentazione carnea avrebbe giocato un ruolo fondamentale nell'evoluzione umana comportando un incremento della disponibilità di acidi grassi polinsaturi a lunga catena. Tale incremento avrebbe contribuito a una rapida evoluzione encefalica degli ominidi nella transizione dal genere *Australopithecus* (~ 600 cc) al genere *Homo* (~ 1.350 nell'*Homo sapiens*). In particolare, con la comparsa dell'*Homo erectus* (~ 1,8 milioni di anni fa) e dell'*Homo habilis* (~ 2 milioni di anni fa) si sarebbe verificato un primo salto *quanti-qualitativo dell'encefalo* con un incremento di oltre il 60% del suo volume accompagnato da un trend favorevole allo sviluppo delle aree più rostrali (Matassino D., 2006; Arjamaa O. e Vuorisalo T., 2010). La comparsa dell'*Homo erectus* avrebbe costituito una tappa fondamentale nell'evoluzione umana; infatti, egli aveva dimensioni corporee superiori rispetto a quelle dei predecessori, con particolare riferimento agli Australopithecini e sarebbe stata la prima specie ominide a emigrare dall'Africa. Il regime alimentare dell'*Homo erectus* sembrerebbe essere stato più ricco di carne rispetto a quello degli Australopithecini, come testimoniato dal rinvenimento

8 Le piante C4 differiscono dalle piante C3 per la via metabolica utilizzata nella fissazione del carbonio: le prime si avvalgono della via avente come intermedio l'acido ossalacetico; le seconde di quella avente l'acido fosfoglicerico. È acquisito che la via metabolica C4 è più efficiente di quella C3 a temperature di 35÷40 °C in termini di assimilazione di CO₂ per unità di superficie fogliare in 1 ora ed è, invece, meno efficiente in termini di fabbisogno energetico: sono necessarie 30 molecole di ATP per la sintesi di 1 molecola di glucosio vs 18 richieste dalle piante C3.

di strumenti con bordi taglienti utilizzati per lacerare la pelle degli animali (Arjamaa O. e Vuorisalo T., 2010). La dipendenza dell'uomo dai prodotti di origine animale, con particolare riferimento alla carne, è corroborata da alcune peculiarità biochimiche che lo distinguono dalla maggior parte degli altri primati:

- (a) capacità limitata di sintetizzare la taurina⁹: è probabile che la disponibilità di taurina esogena negli alimenti di origine animale abbia indotto nel genere *homo* una sorta di repressione a sintetizzarla;
- (b) incapacità di sintetizzare gli acidi grassi C20-22 da precursori C18;
- (c) digestione ridotta di alimenti di origine vegetale imputabile a una differenza nella lunghezza dell'intestino e a una carenza di batteri cellulolitici e lignolitici, differenza necessaria per poter raggiungere un dinamico regime alimentare a elevata densità energetica (Leonard W.R. *et al.*, 1994; Aiello L.C. e Wheeler P., 1995; Gregorio F. e Sudano M., M., 2008). L'importanza della lunghezza dell'intestino nel determinismo delle differenze di efficienza metabolica e quindi di produttività tra le principali specie di interesse zootecnico e, entro queste tra i tipi genetici, è evidenziata in Matassino D. (1978).

Al pari del regime alimentare basato su alimenti carnei, anche quello che prevede l'assunzione di latte ha svolto un ruolo importante per l'evoluzione del genoma umano; un classico esempio è quello rappresentato dal segmento di DNA codificante la lattasi¹⁰ (LCT, *lactase*), a ulteriore dimostrazione dell'associazione tra *evoluzione culturale dell'uomo ed evoluzione del genoma*. L'espressione di tale segmento di DNA è controllata da una *sequenza di regolazione* posta a monte del segmento stesso; la forma *ancestrale* del *gene* si esprime soltanto prima dello svezzamento rendendo l'individuo in età adulta poco tollerante al lattosio. In concomitanza con lo sviluppo dell'agricoltura e della domesticazione di animali con prevalente attitudine alla produzione lattica, in alcune popolazioni europee e africane si sono evolute varianti del segmento di DNA - 'LCT', la cui espressione persiste in età adulta; pertanto, gli individui discendenti da questi antichi pastori riescono a digerire il lattosio anche in fase post-svezzamento e presentano una maggiore tollerabilità a tale carboidrato in età adulta rispetto ai coetanei delle popolazioni asiatiche e dell'America Latina portatori della versione ancestrale (non mutata) del segmento di DNA 'LCT' (Beja-Pereira *et al.*, 2003).

L'esempio della lattasi supporta l'esistenza di una

9 Taurina o acido 2-amminoetanossulfonico: amminoacido scoperto nella bile del toro (Tiedemann F. e Gmein L., 1827) ed esclusivo del regno animale e di qualche specie batterica; trattasi di un amminoacido semiessenziale: la capacità di biosintesi nell'uomo è limitata al 40% (riconversione dalla cisteina e dalla metionina in presenza di vitamina B6); pertanto il restante 60% deve provenire dall'alimento ingerito. Alcune proprietà salutistiche della taurina sarebbero:

- (a) protettiva dei melanociti;
- (b) regolatrice del volume cellulare;
- (c) promotrice della formazione degli acidi biliari;
- (d) regolatrice omeostasi del calcio.

10 Ezioma attivo nell'epitelio di rivestimento dell'intestino e responsabile della digestione del lattosio in glucosio e galattosio

Schema 1 - Alcuni rapporti isotopici lungo la catena alimentare (Valfrè F., 2007).

| | $\delta^{13}\text{C}$ (‰)* | $\delta^{15}\text{N}$ (‰)* |
|------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Erbivori terrestri consumatori di leguminose | -20 | 3 |
| Carnivori terrestri consumatori di leguminose | -19 | 6 |
| Erbivori terrestri consumatori di piante a C3 | -21 | +9 |
| Erbivori terrestri consumatori di piante a C4 | -7 | +9 |
| Carnivori terrestri consumatori di piante a C3 | -19 | +12 |
| Carnivori terrestri consumatori di piante a C4 | -5 | +12 |
| Erbivori marini | -15 | +10,5 |

* δ : rapporto isotopico del campione in esame rispetto a un campione di riferimento; nel caso del carbonio il campione di riferimento è un carbonato di calcio fossile proveniente dagli USA con un rapporto isotopico ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) pari a 0,0112372; nel caso dell'azoto il campione di riferimento è l'azoto dell'aria con un rapporto isotopico ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$) pari a 0,007353.

pressione selettiva in epoche e in popolazioni geograficamente differenti, esercitata dal *meme* della mungitura, che ha condotto all'affermarsi di nuove varianti genetiche. La persistenza della possibilità di digerire il lattosio nell'adulto sarebbe emersa in modo indipendente in Europa (~10.000 anni fa) e in Medio Oriente (~ 6.000 anni fa); in quest'ultimo, la comparsa dell'allele favorevole e la sua persistenza nella popolazione sarebbe associata alla domesticazione del dromedario. Ancora oggi vi sono ampie zone dell'Africa centrale e dell'Asia orientale in cui viene praticata la mungitura per la produzione di latte da destinare o al consumo diretto o alla sua trasformazione (Arjamaa O. e Vuorisalo T., 2010). È presumibile che la coevoluzione della triade "sistema latte - genoma umano - sistema genetico lattoproteico animale" prosegua nel tempo, data l'importanza del latte quale fonte di biomolecole di elevato valore *nutrizionale* ed *extranutrizionale* in grado di incrementare la *fitness* del genere umano. Un esempio di biomolecole funzionali al benessere dell'uomo è rappresentato dai peptidi bioattivi, prodotti dalla digestione enzimatica di lattoproteine a livello gastrointestinale. In particolare, la variante A2 della beta-caseina, forma ancestrale di beta-caseina presente prima della domesticazione, svolgerebbe un importante ruolo *salutistico* in quanto fonte di un peptide bioattivo associato a minor rischio di malattie cardiache e di diabete di tipo I (Bonetti *et al.*, 2008). La scoperta (Hakansson *et al.*, 1995) del complesso molecolare HAMLET (*human alpha-lactalbumin made lethal tumor cells* = alfa-lattoalbumina umana letale per le cellule tumorali)¹¹ conferma il valore del latte umano quale fonte ricca di biomolecole con effetto benefico sul benessere dell'uomo. Il complesso HAMLET si forma nello stomaco del neonato che allatta al seno in seguito a:

- svolgimento dell'alfa-lattoalbumina mediante il rilascio di ioni Ca^{2+} favorito dal pH acido dello stomaco;
- attività lipasica che idrolizza i trigliceridi del latte con rilascio di acido oleico (Svensson M. *et al.*, 2000; Mossberg A.K. *et al.*, 2010). Il complesso HAMLET

11 HAMLET: complesso molecolare costituito da:

- una variante conformazionale (forma parzialmente dispiegata) dell'alfa-lattoalbumina;
- acido oleico (C18:1, 9 cis) (l'acido oleico nella conformazione C 18:1, 9 trans non è in grado di formare complessi stabili con l'alfa-lattoalbumina parzialmente dispiegata).

si sarebbe dimostrato in grado di esplicare attività tumoricida mediante apoptosi sia *in vitro* che *in vivo* (Gustafsson, L. *et al.*, 2005). L'attività tumoricida di HAMLET si concretizzerebbe in una protezione del lattante da tumori attraverso una riduzione del *pool* di cellule potenzialmente maligne; tale ipotesi è suffragata dalla constatazione di una bassa frequenza di linfomi nel neonato che allatta al seno (Davis, 1998). HAMLET potrebbe, pertanto, essere considerato un "complesso molecolare di sorveglianza" in grado di *purificare* i tessuti locali dalle cellule non necessarie guidando la mucosa intestinale verso la maturità.

La pressione selettiva nell'evoluzione umana interesserebbe anche *loci* coinvolti nella predisposizione a *patie* associate a un regime alimentare. Come evidenziato in uno studio di Helgasson A. *et al.* (2007), il rischio di diabete di tipo II può essere considerato un esempio di selezione naturale degli esseri umani. Tale studio, condotto su popolazioni dell'Africa occidentale, dell'Asia orientale e dell'Europa ha messo in evidenza l'esistenza di una situazione di rischio maggiore in soggetti portatori, nel segmento di DNA codificante polipeptide/i (*gene*) TCF₇L2¹², della variante HAP A; variante che risulterebbe, nei soggetti di sesso maschile, essere associata anche all'indice di massa corporea¹³ nonché alla concentrazione degli ormoni *leptina* e *ghrelina* regolanti la sensazione di fame e di sazietà. Questa associazione avrebbe avuto origine nell'era di transizione dal paleolitico al neolitico (10.000 ÷ 6.000 a.C.) a sostegno della teoria del *genotipo parsimonioso* (*thrifty genotype*) (Neel KJ.V., 1962), secondo la quale si sarebbe instaurata una condizione vantaggiosa per gli individui portatori di insulino-resistenza in termini di maggiore immagazzinamento di energia nei periodi di abbondanza di cibo; immagazzinamento utile per fronteggiare i periodi alterni di carestia¹⁴. Il *genotipo*

12 TCF₇L2: segmento di DNA codificante il fattore di trascrizione 7-simile al 2 (transcription factor 7-like 2 gene).

13 Indice di massa corporea (IMC) o BMI (body mass index): dato biometrico espresso come rapporto tra il peso e il quadrato dell'altezza di un individuo espressa in metri; esso è utilizzato come indicatore dello stato di peso forma.

14 Periodi alterni di carestia: l'esistenza di un'alternanza di periodi di abbondanza e di carestia viene riportata anche nel racconto biblico della interpretazione che Giuseppe, figlio prediletto di Giacobbe, fornisce ai due sogni del faraone egiziano (Genesi, 41, 2-4).

parsimonioso, vantaggioso in ere critiche, potrebbe non essere considerato tale nell'odierna società in cui, viceversa, è auspicabile un trattamento di *correzione delle errate abitudini alimentari* caratterizzate da un eccessivo consumo di cibo.

Tuttavia, la genesi di patie *metaboliche e non* rappresenta una problematica complessa che deve essere valutata in tutti i suoi innumerevoli risvolti e che, come tale, non è giustificabile unicamente con l'esistenza del *genotipo parsimonioso* ma risolvibile, entro certi limiti, con un *approccio sistemico* che tenga in considerazione anche il cosiddetto *genotipo dell'attività fisica (activity genotype)* (Chakravarthy M.V. e Booth F.W., 2004); attività che consentirebbe di far recuperare al muscolo la sensibilità all'insulina, limitando l'accumulo di glucosio nel sangue. Alla luce di tale evidenza, si concorda con Gregorio F. e Sudano M. (2008) nel considerare anche l'esercizio fisico strumento fondamentale che riconcilia l'uomo alla sua evoluzione biologica.

Conclusioni

1. Erroneamente siamo stati indotti a ritenere che nell'uomo *evoluzione genetica ed evoluzione culturale* fossero disgiunte: numerose sono le acquisizioni che stanno contribuendo a sfatare questa assunzione.
2. Lo stile di vita dei nostri *lontani progenitori* ha caratterizzato l'esistenza umana lasciandoci impronte genetiche indelebili.
3. Il profilo genetico del genere *Homo*, dalla sua comparsa a oggi, è stato largamente plasmato:
 - (a) dalle strategie con cui ha provveduto al proprio sostentamento;
 - (b) dalla natura delle caratteristiche *nutrizionali ed extranutrizionali* dell'alimento ingerito.
4. La cultura in termini di *regime alimentare* ha comportato, comporta e comporterà un vero e proprio processo di selezione in cui i soggetti che possiedono quei segmenti di DNA codificanti gli enzimi utili alla digestione del nuovo alimento possono e potranno avere un vantaggio selettivo rispetto al resto della popolazione incrementando, così, la propria fitness.
5. La continua conoscenza del binomio *regime alimentare-genoma umano* in termini di *coevoluzione* contribuisce a una rivalutazione di alcuni alimenti quali quelli di origine animale (con particolare riferimento alla carne), dissipando alcuni *pregiudizi*, che, talvolta, finiscono con l'ingigantire *meriti e*

demeriti degli alimenti; tale rivalutazione è anche in linea con quanto emerso dallo studio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) (Boffetta *et al.*, 2010).

6. Una corretta strategia agroalimentare deve tener conto delle risultanze di sperimentazioni che stanno evidenziando l'importanza della comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'alimento pronto al consumo, consentendo così di rivalutare pratiche alimentari tradizionali (ad es. bollito).
7. Richiamando T.S. Kühn (1996) e concordando con S.B. Eaton (2006), si ritiene che la scienza deve operare sotto l'egida di un *paradigma governante*: la presenza di un *paradigma di base* presenta una importanza peculiare anche nella promozione della salute. In tale contesto, infatti, lo *stile di vita* degli uomini *ancestrali* potrebbe essere considerato come uno dei *paradigmi candidati*. La deviazione dalla essenzialità di quella esperienza *ancestrale* sembrerebbe essere alla base della fisiopatologia delle patie croniche; al contrario, un comportamento che tenda a condividere o ad avvicinarsi allo *stile di vita* dell'*Età della Pietra* (circa 100.000 anni fa) sembrerebbe giocare un ruolo favorevole nella prevenzione dello sviluppo di malattie croniche. Werner C. *et al.* (2009) hanno evidenziato, nell'uomo e nel topo, che l'esercizio fisico svolge una maggiore protezione dalla senescenza cellulare, con particolare riferimento al sistema vascolare, grazie a una sovraregolazione dell'attività dell'enzima telomerasi a livello delle estremità dei cromosomi (telomeri).
8. L'esistenza di un processo di coevoluzione tra *regime alimentare e genoma umano* comporta l'esigenza della realizzazione di un sistema integrato, dinamico nel tempo e nello spazio, tra discipline umanistiche e socio-politiche da un lato, e quelle scientifiche dall'altro. Questo sistema integrato era particolarmente noto ad Atatürk M.K., fondatore e Presidente della Repubblica turca, che fece propria l'impostazione culturale del grande poeta Namik Kemal, vissuto nella seconda metà del 1800, quando afferma che la *scienza* deve essere una guida nella vita di una nazione affinché questa possa progredire intellettualmente, socialmente, economicamente e culturalmente. Pertanto, lo sviluppo socio-economico dell'uomo può solo realizzarsi su base della conoscenza sia umanistica che scientifica con assenza totale di uno iato fra queste due discipline.

Bibliografia

Aiello L.C. e Wheeler P. (1995). **The expensive tissue hypothesis**. *Curr Anthropol*, 36, 199-221.

Arjamaa O. e Vuorisalo T. (2010). **Geni, cultura e dieta**. *Le Scienze*, 503, 64-73.

Ballarini G. (2010). **Carne suina nell'alimentazione umana dal nutrizionale all'extranutrizionale**. *Eurocarni*, 25 (9), 52-56.

Beja Pereira A., Luikart G., England P.R., Bradley D.G., Jann O.C., Bertorelle G., Chamberlain A.T., Nunes T.P., Metodiev S., Ferrand N. and Erhardt G. (2003). **Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes**. *Nature Genetics*, 35 (4), 311-313.

Boffetta P., Couto E., Wichmann J., Ferrari P., Trichopoulos D., Bueno-De-Mesquita B.H., Van Duynhoven F.J.B., Büchner L., Key T., Boeing H., Nöthlings U., Linseisen J., Gonzalez C.A., Overvad K., Nielsen M.R.S., Tjønneland A., Olsen A., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Morois S., Lagiou P., Naska A., Benetou V., Kaaks R., Rohrmann S., Panico S., Sieri S., Vineis P., Palli D., Van Gils C.H., Peeters P.H., Lund E., Brustad M., Engeset D., Huerta J.M., Rodríguez L., Sánchez M.J., Dorransoro M., Barricarte A., Hallmans G., Johansson L., Manjer J., Sonestedt E., Allen N.E., Bingham S., Khaw K.T., Slimani N., Jenab M., Mouw T., Norat T., Riboli E. and Trichopolou A. (2010). **Fruit and Vegetable Intake and Overall Cancer Risk in the European Prospective Investigation**. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 102 (8), 529-537.

Bonetti O., Rossoni A. e Santus E. (2008). **Qualità del latte per la salute umana: la beta-caseina e la razza Bruna**. *I Congresso lattiero-caseario*, Bologna 12 giugno 2008.

Booth F.W., Chakravarthy M.V., Gordon S.E. and Spangenburg E.E. (2002). **Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy**. *J. Appl. Physiol.*, 93, 3-30.

Capocci M. (2007). **Riflessioni epistemologiche sulla teoria dell'evoluzione: la critica di Gould al darwinismo contemporaneo**. Sito web: <http://ulisse.sissa.it>

Cavalli Sforza L.L. (1973). Citato da Arjamaa O. e Vuorisalo T. (2010).

Cavalli Sforza L.L. (2008). Relazione presentata in occasione del Convegno "La biodiversità base dell'innovazione", organizzato dall'Università degli Studi del Sannio e dalla Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali in onore del prof. Donato Matassino, Benevento, 16 dicembre 2008, in c.d.s..

Chakravarthy M.V. e Booth F.W. (2004). **Eating, exercise and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic disease**. *J. Appl. Physiol.*, 96, 3-10.

Collomb M., Butikofer U., Sieber R., Jeangros B. and Bosset J.O. (2002). **Composition of fatty acids in cow's milk fat produced in the lowlands, mountains and high-lands of Switzerland using high-resolution gas chromatography**. *Int Dairy Sci.*, 12 (8), 649-659.

Davis M.K. (1998). **Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer**. *Int. J. Canc. (suppl. 11)*, 29-33.

De Mori B. (2001). **Le basi biologiche della bioetica**. *Le Scienze*, 396, 71-75.

Di Lumsden C.J. (1981). Citato da Arjamaa O. e Vuorisalo T. (2010).

Dobson J.E. (1998). **The iodine factor in health and evolution**. *The Geographical Review*, 88, 1-28.

Eaton S.B. (2006). **The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition?** *Proceedings of the Nutrition Society*, 65, 1-6.

Feldman M.W. (1973). Citato da Arjamaa O. e Vuorisalo T. (2010).

Feuk L., Carson A.R., and Scherer S.W. (2006). **Structural variation in the human genome**. *Nat. Rev. Genet.*, 7, 85-97.

Gustafsson L., Hallgren O., Mossberg A.K., Pettersson J., Fischer W., Aronsson A. and Svanborg C. (2005). **Hamlet**

Kills Tumor Cells by Apoptosis: Structure, Cellular Mechanisms, and Therapy. *J. of Nutr.*, 135, 1299-1303.

Gregorio F. e Sudano M. (2008). **Archeologia dell'alimentazione umana**. *G It Diabetol Metab*, 28, 223-232.

Hakansson A., Zhivotovsky B., Orrenius., Sabharwal H. and Svanborg C. (1995). **Apoptosis induced by a human milk protein**. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 8064-8068.

Helgason A., Pálsson S., Thorleifsson G., Grant S.F.A., Emilsson V., Gunnarsdottir S., Adeyemo A., Chen Y., Chen G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Hinney A., Hansen T., Andersen G., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., Schäfer H., Faruque M., Doumatey A., Zhou J., Wilensky R.L., Reilly M.P., Rader D.J., Bagger Y., Christiansen C., Sigurdsson G., Hobebrand J., Pedersen O., Thorsteinsdottir U., Gulcher J.R., Kong A., Rotimi C. and Stefánsson K. (2007). **Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution**. *Nature genetics*, 39 (2), 218-225.

Jablonka E. and Lamb M.J. (2005). **Evolution in four dimensions** (Trad. it. di N. Colombi *Levoluzione in quattro dimensioni. Variazione genetica, epigenetica, comportamentale e simbolica nella storia della vita*), Utet, Torino, 2007.

Laland K.N., Odling-Smee J. and Myles S. (2010). **How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together**. *Nature Reviews Genetics*, 11, 137-148.

Leonard W.R., Robertson M.L., Snodgrass J.J., Kuzawa C. (1994). **Evolutionary perspectives on human nutrition: the influence of brain and body size on diet and metabolism**. *Am J Hum Biol.*, 6, 77-88.

Lewontin R.C. (1993). **Biologia come ideologia**. Ed. Bollati Boringhieri, Torino.

Matassino D. (1978). **Il miglioramento genetico degli animali in produzione zootecnica**. *Eserc. Accad. Agr. di Pesaro*, Serie III, 9, 33-98.

Matassino D. (1989). **Biotechniche innovative delle produzioni animali**. Convegno CNR-Ente Fiera del Levante, Sessione Biotecnologie, mimeografato.

Matassino D. (1992). **Il miglioramento genetico nei bovini per la produzione di lattini finalizzati all'uomo**. Atti Conv. "Il ruolo del latte nell'alimentazione dell'uomo", Paestum, 24-26 ottobre 1991, 70-109.

Matassino D. (2002). **Una sfida a tutto campo**. *L'Allevatore*, 69 (8), 10, 2002. **Globalizzazione**. *ARS*, www.scienzaegoverno.org, *Linea Ecologica*, 34 (6), 2, 2002.

Matassino D. (2006). Introduction. **Proc. of 6th International Livestock Farming System Symposium**, Benevento, 26-29 agosto 2003. In: R. Rubino, L. Sepe, A. Dimitriadou e A. Gibon (Eds.) *Livestock farming systems – Product Quality based on local resources leading to improved sustainability*, EAAP publ., 118, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands, 3.

Matassino D. (2007). **Biodiversità: fonte di nutrienti strategici di un bioterritorio**. Convegno "Tutela della biodiversità e promozione della salute umana", Benevento, 10 dicembre 2007.

Matassino D. e Cappuccio A. (1998). **Costs of animal products and standard of living**. *Proc. of 8th World Conference on Animal Production*, Seoul, June 28-July 4 1998, Special Symposium & Plenary Sessions, 559-591.

Matassino D., Zucchi G. and Di Berardino D. (1991). **Management of consumption, demand, supply and exchanges**. Proc. Symp. "On the eve of the 3rd millennium, the European challenge for animal production", Toulouse, 11 July 1990, EAAP, 48, 105-126.

Matassino D., Occidente M. e Incoronato C. (2009). **Biodiversità: aspetti generali**. Tavola Rotonda "Alimento tipico e Biodiversità", Cagliari, 9 ottobre 2009. Atti Convegno Nazionale congiunto 82° Convegno SIBS – 4° Convegno ARNA "Nutrizione e Biologia sperimentale nella ricerca umana e animale", Cagliari 8-10 ottobre 2009, 23-29. **Biodiversità: aspetti generali**, ARS, 122, (I Parte), 34-37. **Biodiversità**. II Parte, ARS, 123, 31-35. *La Pediatria Medica e Chirurgica*, 32 (3-4), numero speciale, 2010, 139-144.

Matassino D., Occidente M., Rillo L. e Varricchio G. (2010). **Alcune considerazioni sulla efficienza**

nutrizionale-salutistica di prodotti alimentari di origine animale. *ARS*, 124, 32-39.

Matassino D., Incoronato C., Inglese F., Occidente M. e Varricchio G. (2006). **Biomolecole con valenza nutrizionale nei prodotti di origine animale.** Atti Convegno 'Oncoologia nel segno dell'umanizzazione: le nuove prospettive della cura grazie ai benefici della natura, l'officina della nostra salute', Benevento, 18 novembre 2005. *ARS*, 108, 42-49 (I parte); *ARS*, 109, 52-59 (II parte).

Mossberg A.K., Puchades M., Halskau Ø., Baumann A., Lanekoff I., Y Chao I., Martinez A., Svanborg C. and Karlsson R. (2010). **HAMLET interacts with lipid membranes and perturbs their structure and integrity.** *PLOS One*, 5(2), e9384.

Neel J.V. (1962). **Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?** *Am. J. Hum. Genet.*, 14, 353-362.

Perry G.H., Dominy N.J. Claw K.G., Lee A.S., Fiegler H., Redon R., Werner J., Villanea F.A., Mountain J.L., Misra R., Carter N.P., Lee C. and Stone A.C. (2007). **Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation.** *Nature Genetics*, 39, 1256-1260.

Redon R., Ishikawa S., Fitch K.R., Feuk L., Perry G.H., Andrews T.D., Fiegler H., Shakeri M.H., Carson A.R., Chen W., Cho E.K., Dallaire S., Freeman J.L., González J.R., Gratacòs M., Huang J., Kalaitzopoulos D., Komura D., Macdonald J.R., Marshall C.R., Mei R., Montgomery L., Nishimura K., Okamura K., Shen F., Somerville M.J., Tchinda J., Valsesia A., Woodwark C., Yang F., Zhang J., Zerjal T., Zhang J., Armengol L., Conrad D.F., Estivill X., Tyler-Smith C., Carter N.P., Aburatani H., Lee C., Jones K.W., Scherer S.W. and Hurles M.E. (2006). **Global variation in copy number in the human genome.** *Nature*, 444, 444-454.

Richards M.P. (2002). **Brief review of the archeological evidence for Paleolithic and Neolithic subsistence.** *Eur. J. Clin Nutr*, 56, 1270-1278.

Singh K., Erdman R.A., Arias J.A., Molenaar A.J., Swanson K.M., Henderson H.V. and Stelwagen K. (2010). **Epigenetic regulation of milk production in dairy cows.** *Book of Abstracts of the 61st Meeting of the European Association for Animal Production*, Heraklion, Creta (Grecia), 23-27 agosto 2010.

Svensson M., Hakansson A., Mossberg A.K., Linse S. and Svanborg G. (2000). **Conversion of alpha-lacatalbumin to a protein inducing apoptosis.** *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 97, 4221-4226.

Valfré F. (2007). **La sicurezza alimentare nella produzione zootecnica primaria.** Seminario "La filiera lattiero-casearia", Pisa, 8 marzo 2007.

Waddington C.H. (1953). **Genetic assimilation of an acquired character.** *Evolution*, 7, 118-126.

Werner C., Fürster T., Widmann T., Pöss J., Roggia C., Hanboun M., Scharag J., Büchner N., Meyer T., Kindermann W., Haendeler J., Böhm M. and Laufs U. (2009). **Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall.** *Circulation*, 120, 2438-2447.

Wilson E.O. (1981). **Sociobiologia- la nuova sintesi.** Ed. Zanichelli, Bologna.

Wolff C.F. (1759). **Theoria generationis, Doctoral dissertation.** *Halae ad Salam* (Halle an der Saale). Traduzione in tedesco "Theorie von der Generation", Berlin, 1764.

Wolffe A. P and Matzke M.A. (1999). **Epigenetics: regulation through repression.** *Science*, 286, 481-486.