

La storia dentro di noi

Analisi del DNA più dettagliate ci aiutano a riscrivere il passato e a comprendere meglio cosa voglia dire essere umani.

Christine Kenneally

Ogni giorno il nostro DNA perde qualche pezzo. Mentre siamo in vita, il lavoro di specifici enzimi mantiene intatto il nostro genoma, ma dopo la morte, quando l'ossigeno si esaurisce, le riparazioni diventano impossibili. I danni di natura chimica si accumulano e la decomposizione determina a sua volta un altro tipo di collasso: le membrane si dissolvono, gli enzimi fuoriescono e i batteri proliferano. Quanto tempo ci vuole perché il DNA si disperda completamente? Dalla scoperta di questa delicata molecola, gli scienziati sono stati a lungo convinti che il DNA dei morti fosse destinato a una rapida e irrimediabile distruzione. Quando prese in considerazione il fenomeno più di trenta anni fa, Svante Pääbo, che nel frattempo è diventato responsabile, in Germania, dell'Istituto Max Planck di antropologia evolutiva, mise per la prima volta in dubbio l'eventualità che potesse resistere più di qualche giorno o settimana. Insieme ad altri scienziati, oggi Pääbo ha dimostrato che, se pochissime tra i milioni di miliardi di cellule che compongono il corpo umano, sfuggono alla completa distruzione, il genoma al contrario può sopravvivere per decine di migliaia di anni.

Nel suo primo libro, intitolato *L'uomo di Neanderthal, alla ricerca del genoma perduto* (Einaudi, 2014), Pääbo registra la genesi di uno dei più rivoluzionari progetti scientifici della storia umana, il sequenziamento del genoma di un Neanderthal, la creatura umanoide vissuta circa 40mila anni fa. La storia raccontata da Pääbo è in parte diario del suo protagonista, in parte manuale per ambiziosi distruttori di paradigmi scientifici. L'autore ancora bambino ha cominciato a immaginare come dovevano essere i nostri antenati durante un viaggio in Egitto dalla sua lontana Svezia. Diventato adulto, ha frequentato la facoltà di medicina, ma il suo innamoramento nei confronti del passato

non è mai venuto meno. Da giovane ricercatore tentò di mummificare il fegato di un vitello in un forno di laboratorio per poi estrarne il DNA. Quasi tutti i suoi relatori consideravano la faccenda del DNA preistorico come uno strano passatempo, ma per anni Pääbo riuscì a passare indenne da un insuccesso all'altro, continuando ad attendere con pazienza l'innovazione tecnologica che avrebbe reso possibile il suo lavoro. In tutto questo tempo è diventato un esperto nel selezionare ricercatori, raccogliere finanziamenti, promuovere le attività e scoprire ossa molto, molto vecchie.

Alla fine tanta determinazione ha pagato: nel 1996 si è messo alla guida di un gruppo di ricerca che aveva l'obiettivo di sequenziare parte del genoma mitocondriale dell'uomo di Neanderthal. I mitocondri, che fungono da riserva energetica della cellula, sembrano essere gli avanzi di un ancestrale organismo monocellulare e hanno un loro specifico DNA, che i figli ereditano dalla madre. Questo DNA è più facilmente leggibile del genoma propriamente detto. Finalmente, nel 2010 Pääbo e i suoi colleghi hanno pubblicato la sequenza completa del genoma del Neanderthal.

Quell'evento può venire considerato come uno dei risultati più spettacolari della moderna biologia, eppure è solo la tessera di un mosaico ancora più grande, che rappresenta la straordinaria potenza del DNA. Abbiamo a lungo considerato il genoma come uno strumento per predire il futuro. Nei nostri geni è presente la mutazione che può portarci ad ammalarci di corea di Huntington? Siamo predisposti al diabete? Ma potrebbe avere molte più cose da dire sul nostro passato: in relazione a fatti lontanissimi nel tempo e sulla fitta rete di vite, amori e decisioni che lega gli uni agli altri tali fatti.

Imperi

Molto tempo prima che le ricerche condotte sul DNA preistorico potessero diventare realtà, Luigi Cavalli Sforza aveva fatto un primo tentativo di ricostruire la storia del mondo mettendo a confronto la distribuzione dei tratti di diverse popolazioni viventi. Lo studioso era partito dai gruppi sanguigni e diversi anni dopo, in un libro di enorme successo intitolato *Geni, Popoli e Lingue* (Adelphi, 1996), il ricercatore italiano analizzava la storia demografica attraverso i linguaggi e i geni. I grandi fili conduttori della

**L'uomo di Neanderthal:
alla ricerca del genoma perduto**
di Svante Pääbo, Einaudi, 2014

storia si possono inferire anche partendo dal DNA dell'uomo contemporaneo: per esempio, il fatto che tutte le popolazioni non africane discendono in realtà da una sottile striscia abitata da esseri umani che 60mila anni fa abbandonarono l'Africa. L'attuale distribuzione di determinati cromosomi Y, trasmessi di padre in figlio maschio, attraverso l'intera Eurasia permette di tracciare con precisione il profilo dell'impero mongolo, cosa che induce i ricercatori a ipotizzarne una discendenza da Genghis Khan, che devastò e saccheggiò tutto il continente nel 12esimo secolo.

Negli ultimi anni, i genetisti hanno scoperto il modo per studiare non solo gli avvenimenti più importanti, ma anche le dinamiche della popolazione nel corso del tempo. Uno studio del 2014 parte dal DNA di antichi contadini e cacciatori-raccoglitori che abitavano in Europa per cercare di dare risposta a un vecchio quesito: la pratica dell'agricoltura ha attraversato il continente europeo ed è stata adottata dai cacciatori-raccoglitori che vi risiedevano o sono stati piuttosto gli agricoltori a diffondersi per l'Europa prendendo il posto dei cacciatori-raccoglitori? I ricercatori hanno campionato antichi individui classificati come contadini o cacciatori in base al tipo di sepoltura e al corredo funerario. Tra i DNA dei due gruppi è stata riscontrata una notevole differenza e ciò suggerisce che, a parte un trascurabile apporto di DNA dei cacciatori nel patrimonio genetico degli agricoltori, nella maggiore parte dei casi i contadini hanno sostituito i cacciatori.

Prendendo in esame episodi storici più recenti, Peter Ralph e Graham Coop hanno messo a confronto piccoli segmenti di genoma delle popolazioni europee e hanno scoperto che una qualsiasi coppia di moderni individui appartenenti a popolazioni confinanti, per esempio un tedesco e un belga, arriva a condividere tra i due e i dodici antenati in un arco di 1.500 anni. Gli studiosi hanno identificato numerose, elettrizzanti variazioni. La maggiore parte degli antenati condivisi dagli italiani sembra essere vissuta circa 2.500 anni fa, ai tempi della Repubblica che ha preceduto l'Impero romano. Se gli

italiani contemporanei hanno in comune antenati di 2.500 anni fa, questi sono comunque meno numerosi di quelli che ogni altro europeo condivide con i propri connazionali. Anzi, gli italiani che provengono dalle diverse regioni dell'Italia condividono tra loro più o meno lo stesso numero di antenati condivisi con altre popolazioni europee. Il loro genoma riflette la circostanza per cui fino al 19esimo secolo l'Italia era costituita da un coacervo di piccoli Stati, non dalla nazione unitaria che conosciamo oggi.

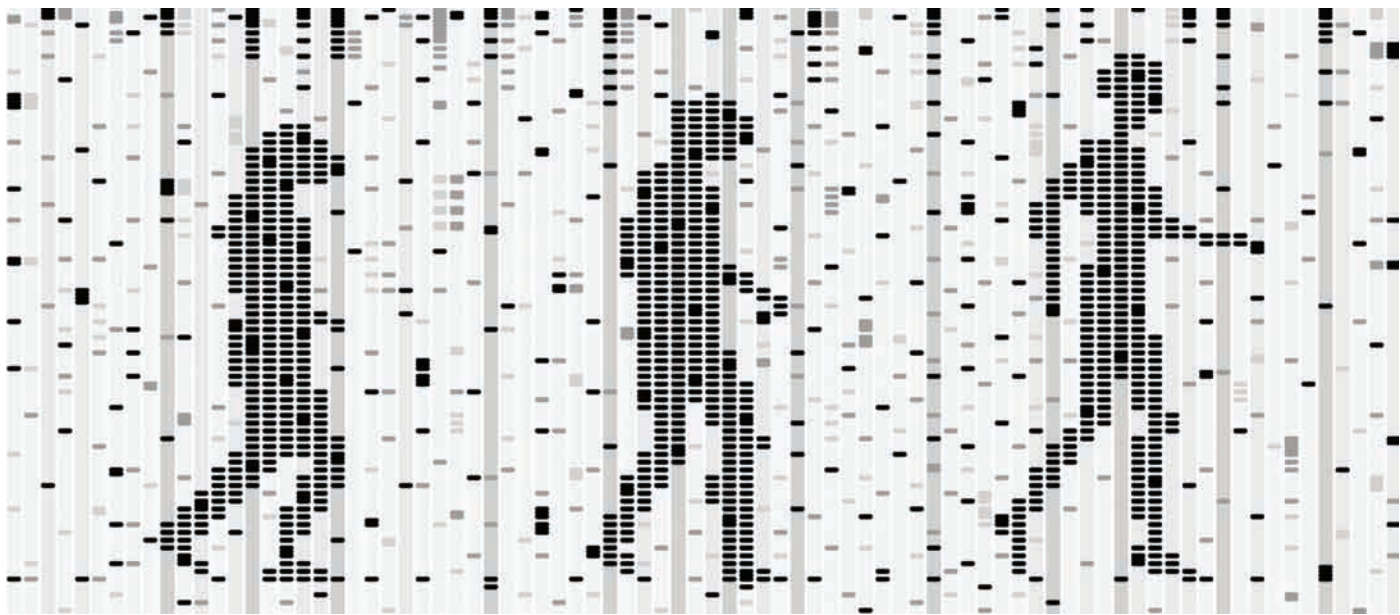
Alcuni significativi eventi della storia britannica implicano che la genetica degli abitanti del Galles e di alcune delle più remote regioni scozzesi differisca da quella del resto della Gran Bretagna. In effetti, una normale analisi condotta sulla popolazione inglese permette di evidenziare questi gruppi. Recentemente però gli scienziati guidati da Peter Donnelly a Oxford hanno messo in luce una relazione più sottile tra genetica e storia britannica. Ripercorrendo le minute tracce nascoste nel genoma dei moderni abitanti del Regno Unito, scelti tra coloro i cui antenati vivevano in determinate zone rurali, i ricercatori hanno individuato non meno di diciassette gruppi distinti tra le storiche popolazioni inglesi. Il loro lavoro potrebbe aiutarci a spiegare che cosa è successo nei secoli bui, di cui non serbiamo alcuna testimonianza scritta. Per esempio, in che misura sul DNA britannico sia andato a sovrapporsi quello dei sassoni che hanno invaso l'isola nel quinto secolo.

La distribuzione di determinati geni nelle popolazioni contemporanee può diventare rivelatrice anche di eventi e scelte culturali: dopo che alcuni gruppi decisero di consumare il latte di altri mammiferi, in loro si sviluppò la capacità di tollerare il lattosio. Tra i discendenti dei gruppi che non fecero questa scelta, ancora oggi il lattosio non è ben tollerato.

Misteri

Analizzare il DNA di un essere vivente è molto più facile che sequenziare il DNA fossile, perennemente esposto al rischio di contaminazione. Le prime analisi del DNA mitocondriale nel Neanderthal furono eseguite in un laboratorio isolato che ogni sera veniva irradiato con raggi ultravioletti per distruggere il DNA penetrato all'interno attraverso il pulviscolo. I ricercatori indossavano maschere protettive, guanti sterili e altro equipaggiamento e se dovevano accedere ad altri laboratori Pääbo li teneva lontani dal suo per il resto della giornata. Ciò nonostante, pure tenendo a bada le contaminazioni, il gruppo guidato da Pääbo riuscì a mala pena a giungere a un possibile punto di partenza. La vera rivoluzione nell'analisi del DNA preistorico arrivò alla fine degli anni Novanta, con l'avvento delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione. Dalla tecnica sviluppata da Sanger negli anni Settanta Pääbo passò a quella chiamata di pirosequenziamento, che gli permise di sequenziare centinaia di frammenti di DNA in una volta sola, contro i 96 del precedente metodo.

L'innovazione rese possibile affrontare la più importante questione irrisolta sull'uomo di Neanderthal, di cui non si sapeva se si fosse mai accoppiato con l'*homo sapiens*. Non c'era la minima evidenza di tale commistione e Pääbo stesso la riteneva molto improbabile perché non aveva mai trovato tracce di geni di Neanderthal nel DNA mitocondriale umano. Il suo sospetto era che umani e Neanderthal fossero biologicamente incompatibili. Ora che il sequenziamento del genoma dell'uomo di Neanderthal è stato completato, possiamo tuttavia osservare che una quota compresa tra l'uno e il tre per cento del genoma degli odierni non-africani contiene variazioni, o meglio "alleli", che hanno apparentemente avuto origine dai Neanderthal. Il fatto che gli africani subsahariani non siano portatori dello stesso DNA dei Neanderthal implica che i primi ibridi tra i Neanderthal e gli umani furono generati proprio mentre questi ultimi si espandevano fuori dall'Africa 60 mila anni fa, per andare a colonizzare il resto del mondo. Per giunta, il modo in cui gli alleli Neanderthal sono distribuiti all'interno del genoma umano è indice delle forze che condizionarono le vite di tanto tempo fa, aiutando forse i non-africani ad adattarsi a regioni più fredde e buie. Alcune parti del genoma caratterizzate da un'alta frequenza di varianti di Neanderthal influiscono sul colore dei capelli e della pelle, e furono probabilmente queste varianti a schiarire la pelle dei primi europei rispetto ai loro antenati africani.



Quasi certamente, il DNA preistorico renderà più improbabili altre ipotesi, come quella delle nostre origini in Africa, con la sua singola fascia di migrazione umana. Il DNA antico rivelerà fenomeni che non potremmo spiegare altrimenti. Quando con i suoi colleghi estrasse il DNA da una manciata di ossicini e due denti rinvenuti in una grotta dei monti Altaj in Siberia, Pääbo mise in luce un intero gruppo di nostri confratelli, quello dei Denisova. Gli indigeni dell'Australia, i melanesiani e alcuni gruppi asiatici arrivano ad avere il 5 per cento di DNA dei Denisova, oltre alla loro dose di DNA di Neanderthal.

Nel giro di pochissimo tempo ricercatori di tutto il mondo hanno prodotto il sequenziamento di diversi nostri antenati e la banca data genomica, in continua crescita, ha facilitato la nascita di una nuova forma di etnogenetica delle popolazioni. Che cosa potrà dirci del nostro passato il DNA? Tutto potrebbe dipendere dagli eventi che seguono i primi momenti o giorni dopo la morte. Se, per qualche ragione, le cellule si asciugano più rapidamente, se il decesso avviene in un deserto o dentro a una grotta dal clima molto secco, il deperimento *post mortem* del DNA potrebbe arrestarsi, ma forse non riusciremo mai a sequenziare il DNA da resti rinvenuti in climi umidi, tropicali. Eppure, anche lavorando sugli scarsi resti che abbiamo ritrovato finora, continuiamo ad accumulare nuove scoperte sulla nostra storia più antica. Uno degli ultimi misteri rimasti, osserva Pääbo, riguarda il perché, a differenza dei suoi arcaici cugini, il moderno essere umano si sia diffuso in giro per il mondo trasformando radicalmente l'ambiente. Che cosa ci ha resi così diversi? La risposta, ritiene lo scienziato, ci aspetta, nascosta negli antichi genomi che abbiamo già sequenziato.

C'è una vaga ironia nel fatto che per avere risposta, Pääbo, dovrà aspettare che i suoi colleghi diventino ancora più bravi nel leggere il nostro stesso genoma. Siamo nelle primissime fasi di una nuova comprensione dei meccanismi di funzionamento del genoma e solo quando ci conosceremo ancora meglio saremo in grado di scorgere i punti in comune con Neanderthal e quali fossero le vere differenze tra noi. ■

Christine Kenneally è autrice di The Invisible History of the Human Race, in uscita a ottobre negli Stati Uniti.

Tre domande a J. Craig Venter

La ricerca genomica e l'informatica in stile Silicon Valley stanno cominciando a combinarsi.

Antonio Regalado

Lo scienziato del genoma e imprenditore J. Craig Venter è meglio conosciuto per essere stato la prima persona a sequenziare il proprio genoma nel 2001. Quest'anno, ha fondato la società Human Longevity, che intende sequenziare un milione di genomi umani entro il 2020 e offrire programmi on-line per aiutare le persone a raccogliere e comprendere i propri dati genetici.

Finora, Venter dice di aver sequenziato il genoma di 500 persone e che i volontari stanno cominciando a sottoporsi a una serie di test per misurare forza, dimensioni del cervello, quantità di sangue pompato dal cuore e «pressappoco qualunque altra cosa possa venire misurata in una persona senza aprirla in due». Queste informazioni saranno inserite nel database che potrà venire utilizzato per scoprire i legami fra i geni e queste caratteristiche, oltre alle malattie.

Il procedimento richiederà una impressionante elaborazione di dati. Per ottenere queste capacità, Venter ha reclutato Franz Och, lo specialista di machine-learning alla guida di Google Translate. Och applicherà metodi simili per studiare i genomi in un negozio di software e scienza dei dati, che Venter sta allestendo a Mountain View, in California. L'assunzione arriva in contemporanea con il lancio da parte di Google di uno sforzo analogo che mira a raccogliere dati biomedici. Venter definisce i piani di Google «il passo di un bambino, una versione molto più piccola di quello che stiamo facendo».

È chiaro che la ricerca genomica e la scienza dei dati si stanno avvicinando in nuovi modi, e con effetti più grandi che mai. Abbiamo chiesto il perché a Venter.

A che punto siamo con la genomica?

Dal mio punto di vista non c'è stato un numero significativo di progressi. Uno dei motivi sta nel fatto che la genomica segue la legge dei grandi numeri. Pure disponendo del mio genoma da quindici anni, non ho molti altri genomi completi con i quali confrontarlo.



Perché ha assunto un esperto di traduzioni automatiche come responsabile dei dati scientifici?

Per il momento non esiste un software con cui confrontare il mio genoma e il suo, tanto meno con un milione di genomi. È nostra intenzione arrivare al punto da riuscire a comparare un genoma con gli altri in pochi secondi. Ci vorrà molto tempo per riuscirci. Google Translate è nato partendo da un algoritmo lento che richiedeva ore o giorni per completare un'operazione e il risultato non era tanto preciso, ma Franz ha costruito una versione di machine-learning capace di andare in rete e trovare articoli tradotti dal tedesco all'inglese, o vice-versa, e imparare. Il sistema è stato quindi perfezionato e oggi richiede pochi millisecondi per terminare le proprie operazioni.

Ho convinto Franz che la comprensione del genoma umano ai livelli a cui stiamo cercando di pervenire, sarà una delle traduzioni più impegnative della storia.

In che senso la scoperta del legame fra i geni e le malattie è come tradurre le lingue?

Tutto quello che si può trovare in una cellula deriva dal nostro DNA: tutte le proteine, la loro struttura, che durino pochi secondi o giorni interi. Tutto viene programmato nel linguaggio del DNA e viene in seguito tradotto nella vita. Le persone resteranno sorprese scoprendo quanto la nostra sia una specie basata sul software del DNA. ■