

PREMIO NOBEL PER LA FISILOGIA O MEDICINA 2023

assegnato a

Svante Pääbo

“per le sue scoperte circa i genomi di ominidi estinti e circa l'evoluzione umana”

di Paolo Tortora *



* Già Ordinario di Biochimica presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano Bicocca



Il premio “Nobel per la Fisiologia o Medicina” per il 2022 è stato assegnato dal Karolinska Institutet allo scienziato svedese Svante Pääbo. Un riconoscimento per le ricerche condotte da Pääbo fin dall'inizio della sua carriera per scoprire se, a livello molecolare, è documentabile l'evoluzione biologica della specie umana. Un percorso sperimentale che è stato accompagnato e favorito dalla evoluzione della tecnologia per l'indagine sui genomi (per esempio la PCR), ma ha tenuto conto anche di nuove scoperte paleontologiche

(a Denisova). Pääbo è considerato il fondatore di una nuova disciplina, la paleogenomica, grazie alla quale sono state definite con più certezza le linee filetiche che accompagnano l'evoluzione delle popolazioni umane.

Il premio Nobel per la Fisiologia o Medicina per il 2022 è stato attribuito allo scienziato svedese Svante Pääbo (1955-...) con la motivazione: «per le sue scoperte circa i genomi di ominidi estinti e circa l'evoluzione umana». Con il termine «ominidi» si intende un raggruppamento di specie che include l'uomo moderno (*Homo sapiens*), ma anche altre specie appartenenti al genere *Homo* e oggi estinte: tra queste si annoverano l'uomo di Neanderthal (*Homo neanderthalensis*) e l'uomo di Denisova (che non ha ancora ricevuto una classificazione scientifica), che si stima si siano estinti attorno a 40.000 anni fa. È appunto di queste due specie e del loro confronto con l'uomo moderno che si è occupato Pääbo nei suoi studi. Il termine «genoma» a cui fa riferimento la motivazione sta a indicare la dotazione completa di DNA di un organismo, vale a dire la componente molecolare che codifica, in base al ben noto alfabeto a quattro lettere (adenina, citosina, timina e guanina), le istruzioni per la costruzione dell'intero organismo.

Svante Pääbo nacque a Stoccolma nel 1955 e iniziò la sua carriera scientifica all'Università di Uppsala dove nel 1986 conseguì il Dottorato di Ricerca. Già in questi primi anni, trascorsi alla stessa Università, il suo interesse si focalizzò su DNA



Svante Pääbo

antichi, interessandosi specificamente del genoma di mummie egizie dell'età di circa 2400 anni. Fin da queste fasi iniziali della sua carriera emerse con evidenza la domanda che animava la sua attività sperimentale: in termini puramente investigativi egli intendeva chiarire se e in che misura fosse documentabile a livello molecolare l'evoluzione biologica della nostra specie e di conseguenza in che relazione si potesse l'uomo moderno con i suoi predecessori.

Sempre animato dall'interesse verso i DNA antichi delle specie umane, nel 1987 Pääbo proseguì i suoi studi all'Università di Berkeley in California, dove continuò a sequenziare DNA da reperti antichi e ad analizzare le sequenze ottenute.

È opportuno anticipare che, fin dagli inizi, gli studi di Pääbo misero in evidenza che la loro possibilità di successo era condizionata più di ogni altra cosa da aspetti tecnici e metodologici. In particolare, le prime analisi del DNA antico rivelarono una loro sostanziale contaminazione proveniente da microorganismi, come pure dagli uomini moderni (probabilmente anche gli stessi che avevano manipolato i reperti). Era quindi indispensabile sviluppare protocolli sperimentali che dessero la garanzia di avere realmente isolato e stare analizzando il DNA antico. Inoltre risultò evidente che, nell'arco temporale di migliaia di anni, il DNA va incontro a frammentazione spontanea e a modificazioni chimiche, come per esempio la conversione di citosina in uracile. Queste alterazioni, come si può immaginare, sono tanto più estese quanto più antichi sono i reperti medesimi.

Oltre a ciò, era di importanza critica la possibilità di disporre di tecnologie che rendessero possibile il sequenziamento di lunghi tratti di DNA e ultimamente di un intero genoma umano. Anticipiamo, a questo riguardo, che il successo scientifico delle investigazioni di Pääbo fu favorito, o meglio, reso possibile da tecnologie di impatto sostanziale, non esistenti all'avvio delle sue investigazioni, ma che vennero realizzate successivamente e delle quali egli tempestivamente si servì non appena disponibili. In particolare, attorno a metà degli anni Ottanta del secolo scorso l'americano Kary Mullis sviluppò una tecnologia, denominata *polymerase chain reaction* (PCR), che consente di amplificare in misura teoricamente illimitata qualsiasi campione di DNA; ciò rese possibile il sequenziamento dei frammenti originali nei reperti sotto indagine, anche se presenti in minuscole quantità (anche se questo non eliminò il problema delle contaminazioni dovute a DNA più recente). Inoltre, nel 2001 venne realizzato il sequenziamento completo del genoma umano al termine di un'impresa durata oltre dieci anni, a cui negli anni seguenti fece seguito un progressivo affinamento tecnologico, che infatti oggi consente l'analisi di un intero genoma umano addirittura nel giro di un giorno.

Gli studi sui mitocondri Neanderthaliani

Poco dopo aver conseguito il Dottorato a Uppsala, Pääbo proseguì la sua attività all'Università di Berkeley in California, sempre occupandosi di DNA antichi. Tuttavia egli iniziò a interessarsi dell'uomo di Neanderthal nel 1990, quando si trasferì all'Università di Monaco. Poco distante da quella sede si trovava la località dove avvenne la prima scoperta di reperti ossei di questa varietà umana, allora conservati al *Rheinisches Museum* di Bonn, che gli mise a disposizione un campione osseo per le sue analisi. Rammentiamo in breve che le differenze anatomiche tra noi e i Neanderthal sono evidenti ma in fondo non così notevoli: erano un po' più bassi, tarchiati e robusti, avevano un cranio con mento e fronte sfuggenti, arcate sopraccigliari prominenti, eppure erano dotati di una capacità cranica persino un po' superiore alla nostra.

Avvalendosi delle tecnologie disponibili all'epoca, Pääbo si occupò allora di sequenziare il DNA mitocondriale. I mitocondri sono organuli presenti nel citoplasma di tutte le cellule eucariotiche (cioè dotate di nucleo, come è il caso di tutti gli organismi pluricellulari), e si tratta dei resti di batteri che parecchie centinaia di milioni di anni fa hanno realizzato una simbiosi con le cellule che li hanno ospitati; pertanto essi stessi hanno un loro proprio DNA. Il sequenziamento di questo DNA risultava più praticabile rispetto a quello del DNA presente nel nucleo in quanto esso consiste di circa 16500 coppie di basi, decisamente meno dei circa tre miliardi del DNA nucleare. L'impresa si prospettava quindi molto più semplice e con probabilità di successo molto maggiore, anche in quanto ogni cellula eucariotica possiede diverse centinaia di mitocondri e quindi di copie di DNA mitocondriale, ma una sola di DNA nucleare. Tuttavia il risultato prometteva anche di essere meno informativo, data la dimensione molto minore del DNA mitocondriale. È anche importante specificare che i mitocondri di un individuo sono solo di origine materna: essi infatti derivano esclusivamente

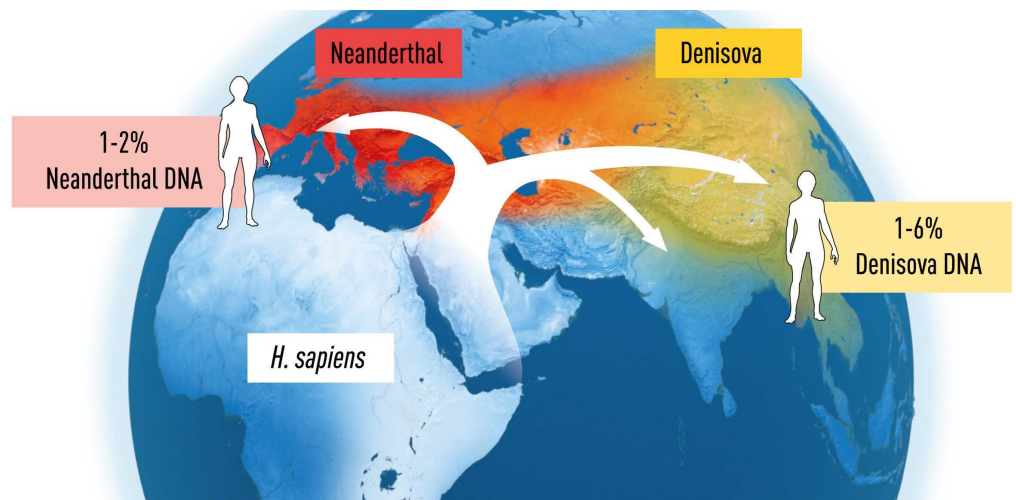
dal citoplasma della cellula uovo, mentre lo spermatozoo che la feconda fornisce soltanto il DNA nucleare del padre. Di conseguenza, in tutte le cellule del nuovo individuo che si forma all'atto della fecondazione è presente una copia di DNA nucleare, per metà di provenienza materna e per metà paterna, e molteplici copie di DNA mitocondriale, derivanti solo dal citoplasma materno.

Le analisi condotte da Pääbo in questa fase portarono al sequenziamento di una frazione importante del DNA mitocondriale Neanderthaliano. Naturalmente furono adottate tutte le precauzioni necessarie al fine di avere la certezza che il risultato non fosse inficiato da contaminazioni di DNA estraneo; in particolare, le analisi furono ripetute utilizzando differenti campioni ossei e furono fatte replicare in diversi centri di ricerca. In breve, i risultati dimostrarono che il DNA mitocondriale dei Neanderthal è completamente distinto da quello di tutte le popolazioni di uomini moderni prese a confronto (estratto da gruppi umani provenienti da tutti i continenti). È degno di nota che questi stessi risultati consentirono di trarre delle conclusioni di più ampia portata nell'ambito dell'evoluzione umana: dimostrarono in particolare che la progenitrice comune di tutti gli uomini moderni data a 120.000-150.000 anni fa, e quella condivisa tra uomini moderni e Neanderthal a 550.000-690.000 anni fa. Non meno interessante è il fatto che da queste prime investigazioni emerse una variabilità genetica molto ridotta, sia nelle popolazioni di Neanderthal sia in quelle di uomini moderni; molto minore, per esempio, di quella di altre specie a noi prossime evolutivamente, come gorilla, scimpanzé e oranghi, sebbene queste ultime siano oggi ridotte a un numero limitato di individui. Ciò sta a indicare che i gruppi primordiali che hanno dato origine alle intere popolazioni dei Neanderthal come pure degli uomini moderni erano numericamente molto limitati.

Nel presentare questi primi risultati di Pääbo, è opportuno osservare che oltre alle tecnologie di sequenziamento, anche gli strumenti computazionali hanno giocato un ruolo essenziale nel conseguimento di questi risultati, come pure di quelli che lo scienziato ottenne nelle sue

ricerche successive: al fine di rilevare similarità e differenze tra molti genomi, consistenti di migliaia, di milioni o addirittura di miliardi di basi è necessaria una enorme potenza computazionale e specifici algoritmi che non solo sono in grado di elaborare un'immensa quantità di dati, ma anche di rilevare differenze e similarità che non potrebbero essere identificate mediante un'indagine soggettiva.

I risultati sopra descritti escludevano quindi un'eredità Neanderthaliana matrilineare negli uomini moderni, una condizione che tuttavia non escludeva necessariamente un'ibridazione tra le due varietà umane, come sarà illustrato qui di seguito.



Le scoperte di Pääbo hanno fornito importanti informazioni su come era popolato il pianeta al tempo in cui l'Homo sapiens si diffuse dall'Africa nel resto del mondo.

Gli studi sul genoma nucleare dei Neanderthal

Dalla fine degli anni Novanta Pääbo proseguì le sue ricerche all'Istituto Max Planck di Antropologia evolutiva di Lipsia dove volle intraprendere il sequenziamento del genoma nucleare del Neanderthal, avvalendosi di importanti progressi tecnologici. Dopo avere preso in esame parecchie decine di reperti ossei da diversi siti sparsi in tutta Europa e Asia occidentale, ne selezionò uno da un sito in Croazia (Vindija) dove il DNA originale era ben conservato e si dimostrò praticamente privo di contaminazioni moderne. Grazie a queste ricerche, la sequenza di un milione di basi di DNA nucleare fu pubblicata nel 2006. In tale pubblicazione Pääbo prevede di poter completare il sequenziamento dell'intero genoma nucleare nel giro di pochi anni.

Così fu in effetti: nel 2010 egli fu in grado di ottenere e pubblicare la sequenza dei 3 miliardi di basi costituenti l'intero genoma Neanderthaliano, sia pur sotto forma di «bozza», vale a dire una versione che richiedeva qualche ulteriore verifica e affinamento. Questo straordinario successo fu reso possibile non soltanto dal sostanziale potenziamento delle tecnologie di sequenziamento ma anche dall'utilizzo di molti reperti provenienti da siti diversi e un'attenta identificazione ed esclusione di DNA contaminante. Oltre a ciò, l'impresa vide il concorso di 50 scienziati, sempre coordinati da Pääbo. Al contempo, il progetto consentì il completamento del sequenziamento del DNA mitocondriale. Questi risultati confermarono, fra l'altro, che le diverse popolazioni dei Neanderthal, che occupavano un territorio che si estendeva dall'intera Europa occidentale fino ad ampie aree dell'Asia occidentale, denotavano non di meno una sostanziale omogeneità genetica, come già era emerso nelle prime investigazioni.

Naturalmente la disponibilità di questa banca dati genomica fu ben presto utilizzata per tentare di fornire una risposta a un interrogativo che da molto affascina gli antropologi evolutivisti e non solo loro: qual è il contributo genetico che i Neanderthal hanno dato a noi uomini moderni? Il confronto fu effettuato con il genoma di molte diverse etnie di uomini moderni. Ciò dimostrò che i Neanderthal si sono ibridati sostanzialmente nella stessa misura con europei e asiatici (inclusi i cinesi), ma in nessuna misura con gli africani. L'interpretazione di questo risultato è ragionevolmente evidente, in quanto solo le popolazioni umane uscite dall'Africa (si presume tra 60.000 e 90.000 anni fa) per un certo tempo condivisero il territorio con i Neanderthal. Inoltre, il fatto che l'apporto genetico Neanderthaliano si riscontri anche negli abitanti odierni dell'Asia orientale, come per esempio gli abitanti della Cina dove i Neanderthal medesimi non sono mai arrivati, trova una facile interpretazione nelle successive migrazioni dall'Asia centrale verso Est di popolazioni di *Homo sapiens*.

In termini quantitativi sappiamo ora, in base a questi risultati, che gli uomini moderni delle popolazioni eurasiatiche condividono dall'1% al 4% del genoma Neanderthaliano a seconda degli individui; ma anche più sorprendente è che la sommatoria di tutti i contributi genetici rappresenti complessivamente circa il 40% del genoma Neanderthaliano.

Le analisi sul genoma dell'uomo di Denisova

Ancora più affascinante è stata la scoperta di un'altra specie umana *non sapiens*. Nel 2008 vennero trovati reperti ossei umani nell'area dei monti Altai in Siberia meridionale, in una caverna situata in una località denominata Denisova. L'età di tali reperti fu stimata tra 30.000 e 48.000 anni. Il DNA da essi estratto era eccezionalmente ben conservato, verosimilmente soprattutto grazie alle basse temperature medie di quell'area. Ciò consentì a Pääbo di realizzare il sequenziamento di parti del genoma contenute in alcuni reperti. Inizialmente si trattava semplicemente della falange del dito di una mano: è quindi veramente stupefacente che l'analisi genetica poté essere realizzata avvalendosi soltanto di un tale minuscolo frammento, anche se in seguito furono isolati e analizzati altri piccoli frammenti ossei, ma pur sempre di frammenti si trattava. Di conseguenza tale nuova varietà umana, al momento designata come uomo di Denisova, fu scoperta e identificata anche in assenza pressoché completa dei relativi dati anatomici.

Le analisi del genoma del Denisova portarono dapprima al sequenziamento completo del DNA mitocondriale e in tempi successivi, in studi protrattisi fino al 2017, anche di quello nucleare. Il quadro evolutivo che ne emerse è piuttosto complesso e non così semplice da poterlo descrivere in dettaglio nel presente testo: ci limiteremo pertanto a delineare gli aspetti più significativi.

Risultò innanzitutto evidente che i Denisova rappresentano un tipo umano distinto dai Neanderthal e naturalmente anche dagli uomini moderni. Si tratta dunque di tre linee evolutive distinguibili l'una dall'altra: in breve, da un'unica popolazione di *Homo*, circa 550.000-760.000 anni fa si sarebbe prodotta una separazione che avrebbe originato, da un lato la linea evolutiva che avrebbe dato origine in seguito agli uomini moderni; dall'altro a quella che circa 380.000-470.000 anni fa si sarebbe a sua volta biforcata, generando i Neanderthal e i Denisova (si veda la figura alla pagina successiva).

Qui a fianco è riportata una rappresentazione della storia delle popolazioni umane (*sapiens*, Neanderthal e Denisova) così come ricostruita in base alle analisi genetiche di Pääbo.

N indica la dimensione delle popolazioni; t il tempo in cui la separazione delle varie popolazioni ha avuto luogo; f il flusso genico tra le diverse varietà umane; t_{GF} l'epoca in cui il flusso genico ha avuto luogo

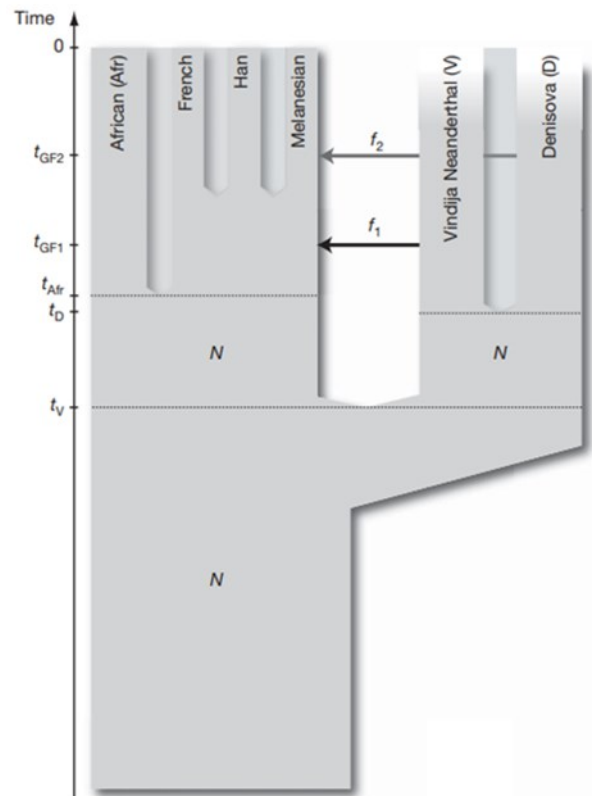
Le analisi genetiche hanno anche messo in evidenza un'ibridazione tra Denisova e Neanderthal in epoca anteriore a quella (che già abbiamo ampiamente menzionato) tra Neanderthal e uomini moderni, e che naturalmente si è realizzata solo quando questi ultimi sono emigrati dall'Africa all'Eurasia. Non solo: anche i Denisova si sono ibridati con gli uomini moderni, e il loro contributo genetico è particolarmente cospicuo nelle popolazioni della Melanesia (un gruppo di arcipelaghi dell'Oceano Pacifico a nord-est dell'Australia, tra i quali la Nuova Guinea rappresenta l'isola più grande), nelle quali costituisce addirittura il 4-6% del genoma (che va ad aggiungersi al contributo Neanderthaliano). L'interpretazione più plausibile di questi risultati è che i *sapiens* progenitori delle odierne popolazioni melanesiane provengano dall'Asia e siano migrati in Melanesia dopo essersi ibridati con i Denisova.

Con le ricerche descritte, Pääbo ha fondato una disciplina completamente nuova: la paleogenomica, che ha ancora molto da dirci circa i percorsi evolutivi della nostra specie, ma che potrà anche essere applicata alla ricostruzione degli alberi genealogici di altre specie, ancora esistenti o estinte.

La paleogenomica e la nostra specie

Per quanto riguarda la nostra specie, il quadro evolutivo e gli scambi genetici occorsi con gli altri due menzionati tipi umani sollevano naturalmente delle domande affascinanti, le cui risposte possono essere reperite almeno in parte nei risultati di queste stesse investigazioni: che impatto ha esercitato sulle nostre caratteristiche biologiche, incluse quelle cognitive, l'apporto genetico delle altre due varietà umane? Inoltre, è possibile identificare nel nostro genoma ciò che è proprio dell'umano, e di conseguenza possiamo stabilire per confronto se anche i Neanderthal e i Denisova lo fossero pienamente? Per quanto riguarda il ruolo del loro apporto genetico nella nostra fisiologia, sicuramente saranno necessarie ulteriori analisi per ricostruire un quadro dettagliato; tuttavia i dati attualmente disponibili già forniscono alcune interessanti documentazioni. Per esempio, nei Tibetani odierni, che vivono in una regione montuosa, si riscontra un gene di derivazione denisoviana, che consente un migliore adattamento all'ipossia e quindi all'alta quota. Un altro interessante esempio è la presenza negli uomini moderni di varianti geniche Neanderthaliane che istruiscono la produzione di specifici tipi di proteine implicate nell'immunità innata (cioè non mediata da anticorpi), i cosiddetti *Toll-Like Receptors*. A quanto pare, quelli di origine Neanderthaliana ci avrebbero conferito una maggiore resistenza alle infezioni batteriche, anche se a questo vantaggio adattativo sembrerebbe accompagnarsi anche una maggiore propensione alle allergie. Questo tipo di analisi è ancora in corso, e non necessariamente ci si deve aspettare che le varietà geniche arcaiche da noi ereditate ci conferiscano caratteri esclusivamente vantaggiosi.

Per quanto riguarda il «grado di umanità» di Neanderthal e Denisova, nonostante le ricerche che abbiamo documentato, è ben difficile fornire una risposta precisa al riguardo del possibile divario tra loro e noi. In particolare, non abbiamo nessun dato circa la cultura materiale dei Denisova, mentre è attestato che quella dei Neanderthal fosse un po' meno avanzata rispetto a quella dei *sapiens* loro contemporanei: tuttavia questo tipo di osservazioni non permette di trarre conclusioni inequivocabili, in quanto tale divario potrebbe essere riconducibile a fattori contingenti (un po' come quello tra le diverse popolazioni umane odierne) e non a fattori biologici. Oltre a ciò, sono state acquisite evidenze in tempi relativamente recenti di autentici rituali funebri praticati dai Neanderthaliani, a partire da almeno 70.000 fa, che prevedevano di inumare i defunti con oggetti di uso comune come asce, raschiatoi, collane. Ciò è chiaramente diagnostico di un pensiero simbolico che è arrivato fino a interrogarsi circa l'esistenza di una vita ultraterrena.



Ciò è chiaramente diagnostico di un pensiero simbolico che è arrivato fino a interrogarsi circa l'esistenza di una vita ultraterrena.

In ogni caso, è degno di nota che una recentissima ricerca, di cui anche Pääbo è coautore, ha identificato una variante genica, riscontrata negli umani moderni ma non nei Neanderthaliani, che porta a un maggiore sviluppo della neocorteccia (la regione cerebrale maggiormente incaricata di funzioni cognitive primarie, incluse la capacità progettuale e di valutazione critica): pertanto gli autori di questa scoperta suggeriscono che questa variante, che differenzia umani e Neanderthal per un unico gene, costituisca almeno una delle ragioni dell'ipotetica superiorità cognitiva degli umani moderni. Naturalmente allo stadio attuale delle conoscenze è prematuro trarre delle conclusioni di portata generale. In ogni caso, sulla qualità umana di Denisoviani e Neanderthal non ci dovrebbe essere dubbio, anche (ma non solo) in considerazione dell'ampia ibridazione tra «noi» e «loro», come estesamente documentato dagli studi di Pääbo. Forse si potrebbe dire che questi nostri arcaici parenti avevano un modo «diverso» di essere umani. Per altro verso, a parere di chi scrive non è realistico individuare ciò che è proprio dell'umano nelle sole caratteristiche genetiche (e più in generale biologiche), e tanto meno in un numero limitato di esse.

Un ulteriore interrogativo che affascina da sempre i paleontologi riguarda le cause che hanno portato all'estinzione dei Neanderthal come pure dei Denisova, dei quali peraltro sappiamo molto meno. Per quanto riguarda i Neanderthal, le ragioni addotte sono molteplici, e questa stessa circostanza è indicativa di una scarsa comprensione del fenomeno. Tra le varie cause si annovera un possibile deterioramento delle condizioni ambientali; la sottrazione di risorse alimentari, disponibili in misura limitata, da parte degli umani moderni secondo dinamiche non necessariamente conflittuali; ancora, il possibile contagio di agenti infettivi trasmessi dagli umani moderni. A ciò si aggiunge il fatto che, contrariamente agli umani moderni, i Neanderthaliani vivevano in gruppi numericamente limitati (tipicamente alcune decine di individui) e isolati l'uno dall'altro, una condizione che verosimilmente li rendeva più vulnerabili sotto molti diversi profili. Da ultimo, è anche possibile che i Neanderthaliani non si siano mai estinti in senso stretto, ma si siano soltanto progressivamente diluiti nelle popolazioni moderne, molto più numerose.

Paolo Tortora

(Già Ordinario di Biochimica presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano Bicocca)

