

# ORIGINI

## IL PASSATO DELL'UOMO IN UNA CELLULA

La grande scoperta di un gruppo di genetisti  
All'Università di Stanford sono stati studiati quasi

mille individui di ogni parte del pianeta. Ed è confermata  
la tesi che l'evoluzione  
dell'uomo moderno è  
partita dall'Africa orie

LUCA E FRANCESCO CAVALLI-SFORZA

**F**ra le novità più straordinarie portate dalla biologia contemporanea c'è la possibilità di ricostruire il passato dell'Uomo guardando all'interno delle nostre cellule. Questo può sembrare stupefacente al profano, e senz'altro lo è. Come succede?

Ciò che più distingue gli organismi viventi dalla materia inanimata è la capacità di riprodurre se stessi, cioè di formare una copia molto precisa di sé, che in genere continua a vivere anche dopo che è scomparso l'individuo che l'ha generata. Ma nulla è perfetto a questo mondo. Nemmeno una patata è sempre del tutto identica al suo genitore. Di generazione in generazione si verificano piccoli errori di copia del materiale ereditario, il Dna (le mutazioni), che sono poi trasmessi alle generazioni successive e tendono ad accumularsi nel corso del tempo. Alcune mutazioni hanno fortuna,

e si diffondono a tutti gli individui di una popolazione, magari perché portano un piccolo vantaggio, o semplicemente sotto la spinta del caso. Leggendo il Dna di moltissimi individui di ogni continente è possibile ricostruire la storia di queste mutazioni, e capire come si sono mossi per il mondo i loro portatori nell'arco di decine di migliaia di anni.

E ciò che ha fatto una recentissima ricerca compiuta nel Dipartimento di Genetica dell'Università di Stanford, diretta da Rick Myers, Luca Cavalli-Sforza e Marc Feldman, appena pubblicata sulla rivista *Science*. Sono stati studiati 938 individui provenienti da ogni angolo del pianeta, ricostruendo la diffusione della nostra specie negli oltre 100.000 anni trascorsi da quando *Homo sapiens sapiens* è apparso sulla Terra. Per capire cosa è stato fatto e cosa aggiunge alle nostre conoscenze, è bene fare un passo indietro ed entrare un po' più nel dettaglio.

La prima analisi del genoma umano è stata conclusa nel 2002. Sono stati pubblicati due diversi genomi completi, a poca distanza uno dall'altro. Uno era,

quasi per intero, quello di Craig Venter, che aveva diretto una sua iniziativa privata di ricerca. L'altro, realizzato dal Centro del Genoma Umano del governo americano, era composto di molti pezzi provenienti da individui diversi.

Il genoma di ciascuno di noi non è quello di un solo individuo, perché ognuno riceve un genoma dal padre e uno dalla madre. Molto di recente, Craig Venter ha completato l'analisi del proprio Dna descrivendo i genomi che ha ricevuto da entrambi i genitori e valutandone esattamente le differenze. Sempre di recente, è stato sequenziato il genoma di Jim Watson, co-scopritore del Dna e fra i pro-

motori dello studio governativo. Ora è stato sequenziato anche il genoma di un africano non identificato. Altri verranno nei prossimi anni: il governo americano si propone di sequenziarne 1000 da tutto il mondo.

Sappiamo che un genoma è fatto di 3,2 miliardi di posizioni elementari, che chiamiamo nucleotidi, di cui esistono 4 forme possibili (A, C, G e T). Il genoma viene spesso descritto come un

grande libro, scritto con un alfabeto di 4 lettere, che si compone di 23 volumi (i cromosomi), di cui ciascuno di noi ha due copie (un volume ereditato dal padre e l'altro dalla madre). La situazione è un poco più complessa di così, perché ciascun filamento di Dna è doppio (due copie complementari di ogni volume dal padre, e due dalla madre), ma per i nostri fini è sufficiente semplificare dicendo che in ogni posizione del genoma paterno, come di quello materno, si trova un solo nucleotide.

Nel genoma di Craig Venter si riscontra che il contributo materno e paterno differiscono solo per 1 nucleotide su 200, quindi per 15 milioni di nucleotidi. Venter è figlio di genitori anglosassoni, ma i suoi genitori fossero venuti da popolazioni diverse e lontane la differenza fra i contributi rispettivi non sarebbe stata molto superiore, perché sappiamo che la percentuale del genoma che varia fra diverse popolazioni è sempre la stessa, vicina all'11% della variazione complessiva tra individui.

Sarebbe importante poter confrontare molti genomi individuali, ma il sequenziamento è ancora troppo costoso, e occorrerà un tempo non indifferente per conoscere i risultati dei mille che saranno sequenziati dal governo USA. A quel punto sarà possibile capire meglio l'influenza genetica sulle malattie. Si lavora anche per arrivare a sequenziare un intero genoma con una spesa di 1000 dollari, così da poter offrire un nuovo servizio importantissimo alla medicina. Fra qualche anno questo sarà possibile, ma quando è difficile dire.

Da un paio d'anni esiste però un'alternativa poco dispendiosa, resa possibile da una tecnologia messa a punto da varie industrie americane, che permette di studiare abbastanza rapidamente una frazione importante dei nucleotidi per cui il contributo paterno e materno è diverso in un individuo. Lavorando su questa strada, il Dipartimento di Genetica di Stanford ha studiato 650.000 nucleotidi (grosso modo 1/20 dei geni variabili noti) in quasi 1000 individui, provenienti da 51 popolazioni di tutto il mondo: 7 in Africa, 8 in Europa, 3 in Medio Oriente, 9 in Asia centrale, 17 in Asia orientale, 2 in Oceania e 5 nelle Americhe. Si tratta solo di indigeni, cioè di popolazioni che erano stanziate nel luogo dove ancora vivono prima dell'arrivo di Colombo, e quindi prima del grande rimescolamento di popoli portato dalla navigazione transoceanica.

Tutti gli individui esaminati vengono da una collezione di globuli bianchi del sangue, che possono fornire quantità inde-

terminate di Dna, stabilita su iniziativa di Luca Cavalli-Sforza. Sono stati necessari 11 anni e il contributo di una ventina di ricercatori di tutto il mondo, che

hanno donato le colture cellulari al laboratorio parigino della Fondazione Jean Dausset, premio Nobel per la scoperta dei geni Hla, responsabili dell'identità immunologica degli individui. Il sangue è stato liberamente donato dagli oltre mille soggetti da cui proviene, e la collezione (HgdP) è stata fin da principio disponibile a qualsiasi laboratorio di ricerca non commerciale (inizialmente a titolo gratuito, poi, cresciute le richieste fin quasi a cento, a prezzo di costo). Si evita così l'applicazione di brevetti al Dna, perché i laboratori sono tenuti a pubblicare in dettaglio tutti i loro risultati, e questo esclude la brevettabilità.

Si tratta dell'indagine più completa condotta finora. È comparsa su *Science* a un giorno di distanza da una ricerca analoga pubblicata su un'altra rivista scientifica, *Nature*, condotta su metà degli individui della stessa collezione HGDPe con metà degli stessi nucleotidi. Le due ricerche hanno dato risultati molto simili.

L'analisi segue i metodi, molto arricchiti da allora, introdotti per la prima volta in un articolo del 1963 dal più anziano degli autori di questo articolo e applicati ai pochi geni noti a quel tempo. Si trattava allora di soli 15 geni di gruppi sanguigni: il numero e la qualità dei geni studiati è andata sempre aumentando, ma i risultati più generali sono cambiati poco (come era del resto da aspettarsi).

Cos'è un gene? Lo scopritore dell'eredità, il monaco Mendel, aveva studiato sette caratteri trasmissibili nei piselli, e chiamò «elementi» i fattori della trasmissione ereditaria. Il più semplice di essi è un solo nucleotide del Dna. Quelli che oggi si chiamano «geni» sono segmenti di Dna piuttosto lunghi, che producono una o talora più proteine speciali. Le proteine sono gli esecutori dello sviluppo biologico (spesso paragonate ai mattoni di cui è costruito un organismo): ce ne sono almeno 30.000 tipi diversi tra loro. I geni invece trasmettono l'informazione che permette di costruire le singole proteine e assicurano la somiglianza fisica e chimica tra genitori e figli.

Fino agli anni '80 è stato possibile studiare l'evoluzione solo su proteine, poi è diventato possibile analizzare direttamente il Dna. Nel 2005 si è riusciti ad esaminare per la prima volta un numero di geni abbastanza elevato (circa un migliaio). Tutti gli studi hanno portato alle stesse conclusioni statistiche.

Non è sorprendente che i ri-

sultati del 2008 confermino quelli del 1963, perché la storia dell'umanità è stata una sola. Ma il livello di precisione oggi è aumentato di oltre 1000 volte rispetto a pochi anni fa, e di 400.000 volte rispetto al 1963. La conclusione principale riconferma risultati più antichi: in particolare che l'evoluzione dell'uomo moderno è avvenuta, per una buona metà della sua storia, in un piccolo gruppo che viveva in Africa orientale, non distante dalla parte est dell'Etiopia. Da questo discendono tutti gli uomini oggi viventi. L'occupazione del mondo è avvenuta attraverso una lenta espansione, durata 60.000 anni, a partire da questo minuscolo gruppo, che è cresciuto di numero e ha mandato piccole colonie di pionieri nelle più o meno immediate vicinanze. Queste colonie si sono moltiplicate a loro volta e hanno mandato altri pionieri, e questo processo si è ripetuto centinaia o forse migliaia di volte.

Ogni volta che da un piccolo gruppo partono pionieri che vanno verso l'esterno e fondano un gruppo nuovo si ha un effetto genetico speciale, che si chiama «effetto fondatori», perché in un piccolo sottogruppo di individui non possono comparire tutte le varianti genetiche presenti nella popolazione di partenza. In realtà, lo stesso fenomeno si verifica non solo alla formazione di una nuova colonia, ma ad ogni nuova generazione. Quando un piccolo numero di individui fonda una popolazione nuova si ha però un momento più critico, perché i fondatori sono poco numerosi. Nei gruppi che così si formano compaiono col tempo varianti originali, ma diverse e distinguibili rispetto all'insieme di quelle della popolazione di partenza.

Poiché l'espansione è stata graduale, ci si attende che dall'inizio alla fine ci sia stata una piccola perdita progressiva di variazione genetica, che di fatto si può osservare ancor oggi in tutta la popolazione indigena del mondo. Si parla di «effetto fondatori seriale» (o «sequenziale»). Si riscontra con qualunque gene, ed è visibile in modo estremamente regolare: partendo dall'Africa orientale si ha una diminuzione progressiva della varietà genetica, fino ad arrivare alle popolazioni più lontane, nell'estremo sud dell'America meridionale e in alcune isolette più distanti dalla costa. L'effetto è modesto ad ogni nuovo passo e la sua osservazione richiede un grande numero di individui di geni.

Per spiegare a fondo l'importanza di queste osservazioni bisognerà studiare i 6 miliardi di

nucleotidi del genoma materno e paterno. In passato, la differenza tra popolazioni era stata stimata fra il 5 e il 15 per cento al paragone di quella tra individui di una stessa popolazione. Questi lavori recentissimi trovano una stima esatta dell'11 per cento, quasi esattamente la stessa percentuale per tutti i cromosomi, con una differenza importante: nel cromosoma X la differenza è del 15 per cento, per ragioni largamente casuali, che semplici teorie matematiche spiegano e prevedono.

La conclusione più elegante di questo lavoro è che aumentando il grado di dettaglio della ricerca aumenta corrispondentemente la precisione dei risultati. Lo studio del genoma fa della genetica una scienza esatta, mentre una volta la biologia era una scienza più qualitativa che quantitativa. Oggi la biologia ha raggiunto un livello di precisione paragonabile a quello della fisica: è possibile fare previsioni teoriche sull'evoluzione, in termini numerici, che risultano esatte, con i criteri più sofisticati del calcolo delle probabilità.