

Il genoma di scimpanzé parla dell'uomo

Lo studio comparato delle sequenze fa luce sulla straordinaria somiglianza tra le due specie rafforzando i legami tra medicina ed evoluzione

GIANFRANCO BIONDI, OLGA RICKARDS

DOPO APPENA QUATTRO ANNI E MEZZO dalla pubblicazione della sequenza del genoma umano, avvenuta nel febbraio 2001 e contemporaneamente sulle pagine di *Nature* e *Science*, anche la sequenza del genoma dello scimpanzé comune, il *Pan troglodytes*, è stata resa nota e per la precisione sul numero di *Nature* del primo settembre. Il progetto di cui abbiamo or ora appreso i risultati – al quale hanno partecipato ricercatori di diciotto istituzioni scientifiche statunitensi, di tre tedesche, di una spagnola, di una israeliana e di una italiana – era stato avviato poco dopo che alcuni primatologi giapponesi avevano presentato, alla fine degli anni Novanta dell'altro secolo, un più ampio programma di ricerca per sequenziare i genomi di tutte le scimmie antropomorfe: le due africane, scimpanzé e gorilla, e le tre orientali, orango, gibbono e siamango. E al quale avevano dato il nome *Silver Project*, derivato dall'acronimo chimico dell'argento, AG, le cui lettere indicavano anche le iniziali delle parole inglesi per «genoma delle antropomorfe»: *ape genome*, appunto. Con la sola eccezione dei creazionisti, che sono gente fuori dal mondo, il motivo di tanto interesse nei confronti di quei primati era ben chiaro a tutti. Esso, infatti, era legato principalmente alla ricerca del nostro benessere. Alla cognizione che noi siamo suscettibili a certe malattie alle quali quei nostri parenti tanto stretti sono immuni, e viceversa, e alla necessità di comprenderne le cause. In definitiva, erano state le ragioni della medicina che avevano incuriosito una parte consistente dell'ambiente accademico, così come di quello delle istituzioni pubbliche e private, e che avevano attirato gli ingenti finanziamenti necessari a studi tanto complessi. Ma, si badi bene, una medicina che si era nutrita di evolucionismo, perché solo all'interno di quel quadro teorico aveva senso confrontare le diversità genetiche di specie affini nella spe-

ranza di riuscire a scoprire nuove terapie capaci di trattare malattie che causano milioni di vittime. Fortunatamente, però, in campo non c'erano solo interessi utilitaristici, vale a dire il nostro benessere a ogni costo. Per molti studiosi, il confronto tra il nostro genoma e quello dello scimpanzé – e delle altre antropomorfe – era l'unica via per chiarire le relazioni evolucionistiche che ci legano l'un l'altro e per definire la struttura delle differenze e delle straordinarie somiglianze che ci caratterizzano vicendevolmente: da quelle anatomico-morfologiche a quelle mentali e comportamentali. L'unica via, insomma, capace di svelare quali e quante sostituzioni nei mattoni della vita, le basi che formano il DNA, avrebbero determinato l'«umanità» dell'uomo e la «scimpanzietà» dello scimpanzé.

Una vicinanza inquietante

La consapevolezza della nostra forte rassomiglianza con le scimmie, in particolare le antropomorfe, ha attraversato l'intera storia dell'Occidente e, all'inizio, si è espressa in forma letteraria e artistica. Già a cavallo tra il III e il II secolo prima di Cristo, infatti, il poeta latino Ennio aveva scritto: «Scimmia turpissima bestia, ma ahimè quanto simile a noi!». E a partire dal Cinquecento è diventata comune un'iconografia tesa a umanizzare i comportamenti delle scimmie antropomorfe, il cui scopo era certamente quello di esorcizzare il turbamento causato in noi dall'eccessiva affinità. Un turbamento che evidentemente non abbiamo superato del tutto neppure ai giorni nostri, come sembra indicarci il bellissimo film di Franklin Schaffner *Il pianeta delle scimmie* (1968). Solo con il Settecento, e in virtù dell'osservazione sperimentale applicata ai fenomeni della vita, quella consapevolezza ha assunto la natura della convinzione scientifica. E il merito iniziale di una simile trasformazione spetta





CORTESIA YERKES NATIONAL PRIMATE RESEARCH CENTER

Clint, lo scimpanzé dal cui sangue è stato prelevato il DNA per il sequenziamento.

a Carlo Linneo, un creazionista e il padre della biologia moderna. Linneo ha collocato l'uomo nello stesso ordine zoologico, quello dei Primati, dove comparivano sia le scimmie antropomorfe che le scimmie, ma era così convinto della nostra prossimità sistematica a quegli animali da ritenere di dover andare ben oltre, fino a nutrire la «rivoluzionaria» idea della quasi impossibilità di distinguerci da loro. Il naturalista svedese ha esplicitato la sua riflessione unicamente in una lettera privata indirizzata a un collega botanico, Johann Gmelin, che si era dichiarato del tutto contrario alla scelta di rinunciare per noi a una categoria tassonomica separata, proprio come ogni seguace del creazionismo pretendeva. Egli scrisse, infatti, «se io avessi chiamato uomo una scimmia, o viceversa, sarei stato messo al bando da tutti gli ecclesiastici. Può darsi che come naturalista non potessi fare diversamente da come ho fatto», intendendo dire che per non mettere a rischio la sua attività professionale, se non addirittura altro, non aveva potuto fare di più di quello che aveva fatto. Nelle parole usate da Linneo si coglie, oltre all'opinione scientifica, anche la preoccupazione per le conseguenze «sgradevoli» che una tale idea avrebbe potuto comportargli. Nel corso del secolo che ha separato l'attività di Linneo da quella di Charles Darwin, le condizioni sociopolitiche in Europa sono molto

cambiate, tanto che all'uomo che ha riconosciuto la dimensione storica della vita, la sua evoluzione, il potere benpensante ha riservato solo gli strali di una satira decisamente volgare, ma certo non pericolosa. E anzi, attorno a Darwin si è andata sviluppando un'imponente attività di sostegno alle sue idee, in gran parte sorretta dall'infaticabile lavoro di Thomas Huxley.

Entrambi questi scienziati avevano riconosciuto che l'uomo e le antropomorfe condividevano un gran numero di tratti anatomico-morfologici e che quindi dovevano aver condiviso un antenato molto vicino nel tempo. Inoltre, Darwin era convinto che le nostre origini dovessero essere ricercate in Africa, perché in quel continente vivevano le antropomorfe a noi più simili: lo scimpanzé e il gorilla. Nel clima scientifico della seconda metà dell'Ottocento e della prima metà del Novecento, la ricerca antropologica – che insieme al resto della biologia si poteva avvalere quasi esclusivamente del livello tecnico inerente la morfologia – era prevalentemente indirizzata a scoprire quanto di comune ci fosse in quei due modelli funzionali e comportamentali, senza però essere in grado di fornire una spiegazione di come i meccanismi che ne erano alla base si fossero andati costituendo nel corso dell'evoluzione. Oggi, invece, l'imponente sviluppo della genetica e delle biotecnologie ci consente di indagare la ba-

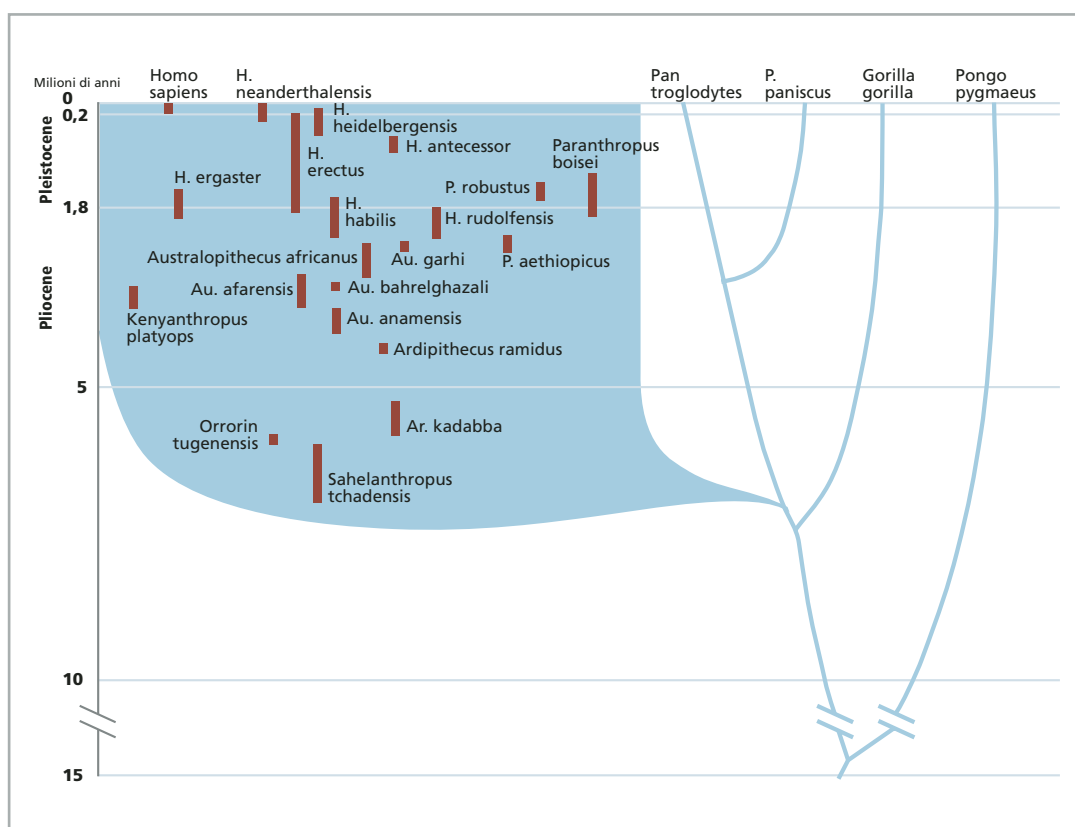


Figura 1. La radiazione evolutiva degli ominini e delle scimmie antropomorfe. La datazione approssimativa dei punti di divergenza fra le linee evolutive è stata ricavata dalle analisi molecolari; la divergenza fra gli ominini e gli scimpanzé risale a circa sei milioni di anni fa. Restano incerte alcune relazioni evolutive fra le diverse specie di ominini, raggruppate tutte nell'area ombreggiata; le barre rosse indicano l'arco di tempo noto o stimato in cui compaiono i fossili di ciascuna specie. (Liberamente adattata da Carroll S.B., Nature 2003, vol. 422, pag. 850).

se molecolare di ciò che il comune percorso evolutivo ha sedimentato in noi e nelle antropomorfe e di ciò che di nuovo è toccato a ognuno di noi da quando le nostre storie si sono separate. Non si dimentichi neppure, però, il contributo fondamentale che la ricerca etologica ha dato alla nostra conoscenza sul rapporto uomo-primati non umani. E per limitarci alle relazioni che abbiamo con le antropomorfe, i nomi e gli studi di Jane Goodall e Dian Fossey sono un punto di riferimento insostituibile. L'uso di utensili, l'aggressività e la solidarietà interindividuali, l'apprendimento culturale e l'organizzazione dei rapporti sociali, ossia quel complesso di azioni che va sotto il nome di comportamento, li condividiamo in qualche misura con le antropomorfe e la coscienza di ciò ha contribuito a farci abbandonare l'idea di unicità che avevamo di noi stessi e a non farci considerare più in modo privilegiato il posto che ci è capitato di occupare nel mondo.

Occhio alle differenze

Gli studi molecolari moderni hanno confermato la straordinaria somiglianza che ci lega alle antropomorfe e in particolare allo scimpanzé comune (*Pan*

troglodytes) e allo scimpanzé pigmeo o bonobo (*Pan paniscus*), che sono risultati i nostri parenti viventi più prossimi. Con essi, infatti, condividiamo circa il 97-99 per cento del genoma e una storia evolutiva che è rimasta unica fino a più o meno 6 milioni di anni fa. Le sequenze direttamente paragonabili – quelle cioè fra le quali ci sono differenze dovute a semplici mutazioni di una o poche basi – sono identiche quasi al 99%. Molte sequenze però sono andate incontro nell'una o nell'altra specie a modificazioni più vaste, quali duplicazioni e inserzioni o delezioni di lunghi tratti di DNA, che hanno alterato quasi il 3% del genoma, così che l'identità complessiva del genoma fra uomo e scimpanzé è di circa il 96%. Va ricordato inoltre che importanti differenze di fenotipo possono dipendere anche da variazioni dell'espressione dei geni oltre che della loro sequenza, e queste variazioni non sono desumibili direttamente dalla sequenza genomica. Ma data una tale vicinanza genetica, e quindi un così elevato numero di basi del DNA che si sono mantenute uguali a quelle che erano presenti nell'antenato comune, è divenuto interessante spostare l'obiettivo della ricerca sulle differenze che alcune tra le «po-

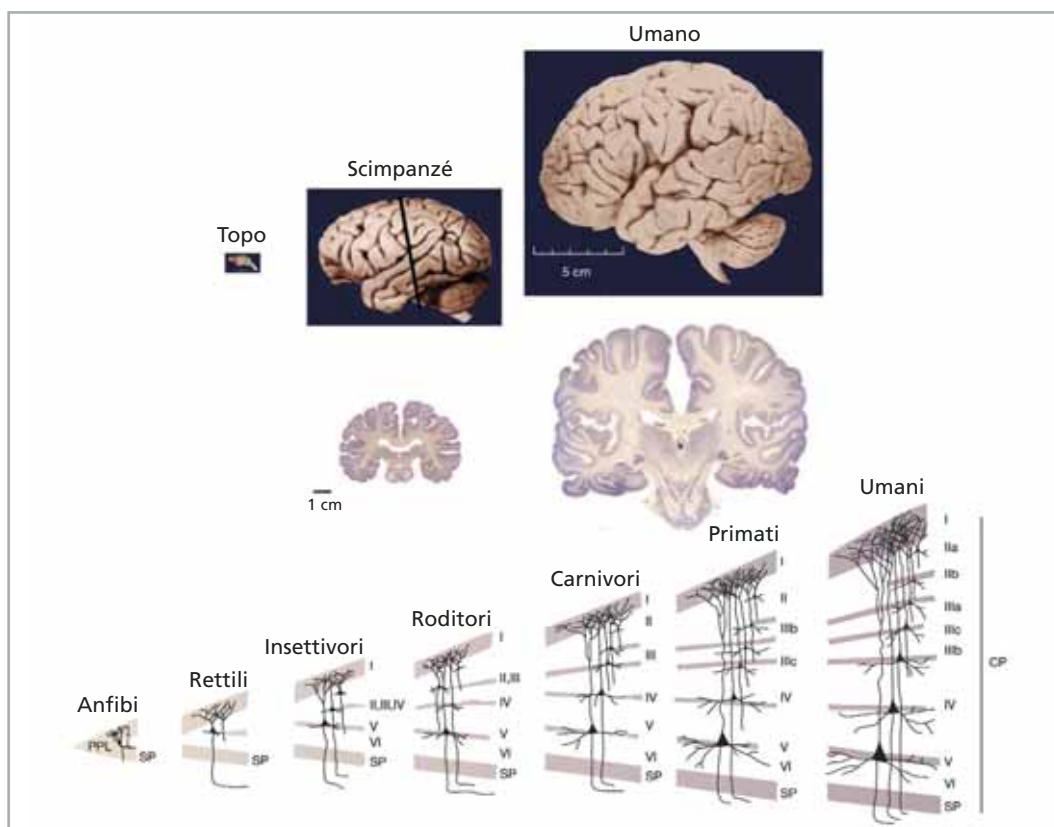


Figura 2. Le differenti dimensioni della corteccia cerebrale sono associate a diverse architetture dei circuiti neurali. In alto sono a confronto i cervelli del topo, dello scimpanzé e dell'uomo, questi ultimi due anche in sezione trasversale. In basso è schematizzata l'architettura corticale di vari mammiferi e dei loro predecessori evolutivi, anfibi e rettili. Si notano le differenze nel numero di strati di neuroni sia fra i diversi ordini di mammiferi sia fra l'uomo e gli altri primati. Homo sapiens ha un cervello di dimensioni circa triple rispetto allo scimpanzé e doppie rispetto agli ominini vissuti fino a 2,5 milioni di anni fa, grazie soprattutto alla crescita della corteccia. Rispetto allo scimpanzé, l'analisi genomica non ha segnalato la comparsa di nuovi geni importanti per l'evoluzione cerebrale, mentre molti geni per i recettori olfattivi sono divenuti inattivi. Diversi altri geni hanno subito mutazioni più sottili che sembrano essere state favorite dalla selezione, presumibilmente per i loro importanti vantaggi funzionali. Fra questi FOXP2, le cui alterazioni nell'uomo provocano gravi disturbi del linguaggio, mostra una leggera variazione che sembra essersi rapidamente diffusa dopo la comparsa di Homo sapiens. Anche due geni le cui marcate alterazioni causano microcefalia, e che sembrano importanti per la proliferazione neurale, mostrano alcune sottili variazioni selezionate favorevolmente. Lo stesso vale per AH11, un gene essenziale per le connessioni fra la corteccia e il midollo spinale le cui mutazioni danno fra l'altro sintomi di tipo autistico, e per il quale è stato quindi suggerito un ruolo nell'evoluzione del comportamento sociale. Infine, nel cervello sembrano aver rivestito particolare importanza le variazioni dell'espressione dei geni, non rilevabili dall'analisi genomica ma messe in luce da diversi studi degli ultimi anni. (Liberamente adattata da Hill R.S. e Walsh C.A., Nature 2005, vol. 437, pag. 65).

che» basi mutate – che, comunque, sono dell'ordine di decine di milioni dal momento che ciascun genoma contiene circa 3 miliardi di nucleotidi – sono state in grado di provocare.

E si tratta di differenze non piccole: che riguardano il modo di camminare, la quantità di peli sul corpo, le dimensioni del cervello, la complessità della mente e del linguaggio, la suscettibilità alle malattie e altro ancora. Proprio in relazione al quadro clinico, che come abbiamo visto è tra gli aspetti che suscitano non solo notevole interesse ma anche grande aspettativa, si deve osservare che l'analisi molecolare di ogni patologia non può che partire dalla conoscenza della sequenza ancestrale sana del suo DNA, in modo da poter individuare con precisione la base o le

basi che mutando l'hanno originata. E a questo proposito, il confronto tra i genomi diviene dirimente, perché la sequenza legata al fenotipo sano non può essere che quella che si trova nel genoma della specie che non manifesta la malattia. Dal raffronto uomo-scimpanzé è stato possibile individuare alcune sequenze mutate che sono responsabili di talune gravi affezioni. Come la mutazione che ha colpito il gene di un importante mediatore dell'apoptosi (o morte cellulare), che contribuisce in noi al manifestarsi dell'Alzheimer, e che è insorta dopo la separazione della nostra linea evolutiva da quella dello scimpanzé, il quale invece ha conservato la sequenza ancestrale sana. Le due specie hanno mostrato rilevanti differenze anche nei geni che codificano per alcuni mediatori

della risposta immunitaria e infiammatoria, così come della resistenza a certi parassiti, e in questo caso si è trattato addirittura della delezione, o perdita, di quegli stessi geni nello scimpanzé. In talune circostanze, poi, è stato osservato che le sequenze associate nell'uomo a delle malattie sono identiche a quelle dello scimpanzé, che per quegli aspetti è assolutamente sano. È del tutto evidente, allora, che tali alleli ancestrali sarebbero divenuti portatori di rischio a seguito della nostra occupazione di nuovi ambienti o di modificazioni intervenute nella nostra struttura fisiologica. Vale a dire, che ancora non ci è capitato di essere colpiti da mutazioni capaci di dotarci di geni derivati più vantaggiosi di quelli ancestrali.

Regioni interessanti

Il modello della variabilità osservata tra i due DNA ha consentito di individuare ben sei regioni in cui si sono concentrate, con una frequenza assai più alta della norma, le mutazioni che hanno caratterizzato la nostra storia, quelle che nel corso degli ultimi 250.000 anni hanno plasmato la forma molecolare dell'umanità. Le regioni, tuttavia, non sono affatto evolutivamente equivalenti e si va da quella che sul cromosoma 22 contiene 57 sequenze codificanti, o geni, a quella che sul cromosoma 4 non ne ha alcuna. Non è detto, però, che questo tratto «desertico» di DNA sia privo di qualsivoglia funzione, anche se al momento non riusciamo ad attribuirgliene alcuna con precisione, perché sembra essere associabile in qualche modo ai problemi dell'obesità. C'è poi un'ulteriore regione, la settima, che è al centro dell'interesse degli antropologi molecolari in quanto contiene l'unico gene che al momento è riferibile alla possibilità che abbiamo di parlare e quindi, anche se indirettamente, al linguaggio: il *FOXP2*. Negli individui che non hanno due copie perfette del gene, quella di origine materna e quella di origine paterna, si sviluppano gravi menomazioni che limitano l'articolazione della bocca e determinano difficoltà nell'espressione linguistica e perfino nelle capacità grammaticali. Gli studi di genetica comparata hanno dimostrato che nella proteina codificata dal *FOXP2* ci sono due aminoacidi diversi tra uomo e scimpanzé.

Una mutazione selettivamente vantaggiosa tenderà ad aumentare rapidamente la propria frequenza, cioè ad affermarsi, fino a coinvolgere tutti gli individui di una popolazione o di una specie, cioè a fissarsi. Viceversa, una mutazione sfavorevole sarà spazzata via e una che non comporta alcun vantaggio o svantaggio selettivo si limiterà a determinare quello che è definito comunemente un polimorfismo, o compresenza di forme alternative. Negli anni Sessanta del XX secolo, Motoo Kimura ha postulato la «teoria neutrale dell'evoluzione molecolare» basandosi sulla constatazione che numerose mutazioni erano

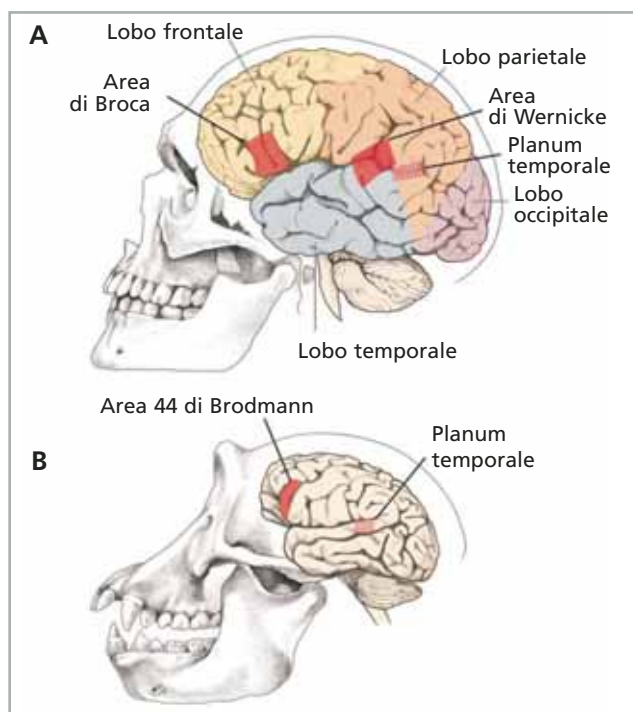


Figura 3. Neuroanatomia dell'uomo (in alto) e dello scimpanzé (in basso) a confronto. Due aree del cervello umano, l'area di Broca e il planum temporale vicino all'area di Wernicke, sono più grandi nell'emisfero sinistro, e la stessa asimmetria si ritrova nelle regioni corrispondenti dello scimpanzé. Poiché l'area di Broca e l'area di Wernicke sono associate al linguaggio, ciò potrebbe segnalare l'esistenza di un centro per la comunicazione preesistente alla divergenza fra uomo e scimpanzé. (Liberamente adattata da Carroll S.B., Nature 2003, vol. 422, pag. 852).

neutre dal punto di vista selettivo e ha suggerito che il loro destino nelle popolazioni e nelle specie fosse guidato prevalentemente da processi stocastici, o casuali: la deriva genetica. Per usare un'immagine, si pensi a una nave che va alla deriva perché non ha a bordo un timoniere (la selezione naturale): un vascello in balia delle correnti marine e dei venti. In tal modo, il ruolo della selezione naturale, che per Darwin era centrale e costituiva l'unico motore del cambiamento, era stato alquanto ridimensionato, fino a far ritenere che l'evoluzione si potesse essere attuata in gran parte per effetto dell'azione del caso. E, infatti, il confronto tra i genomi dell'uomo e dello scimpanzé ha indicato inequivocabilmente che il livello delle variazioni osservate all'interno di ogni specie, il polimorfismo, è assolutamente comparabile con quello rilevato tra le due specie, a conferma dell'importanza della neutralità nel processo evolutivo. Se invece avesse operato la selezione, avremmo trovato una maggiore variazione tra le specie. Si badi bene, però, che la neutralità ha affiancato la selezione, non l'ha

eliminata. A dimostrazione che l'evoluzione è stata un cammino più complesso di quanto supposto da Darwin, ma non un cammino del tutto diverso come vorrebbero alcuni detrattori del darwinismo e in ultima analisi anche dell'evoluzionismo. La teoria darwiniana dell'evoluzione, insomma, si evolve con l'evolversi delle nostre conoscenze.

Il diaframma sottile

Sempre in accordo con quanto supposto dalla teoria della neutralità, è stato notato un parallelismo tra il modello di variazione dei geni strutturali, deputati a governare le sequenze aminoacidiche delle proteine, e quello dei geni regolatori, coinvolti nella gestione della quantità prodotta di ogni singola proteina (l'espressione genica). E, di conseguenza, le differenze riscontrate tra noi e lo scimpanzé dipenderebbero per la gran parte dal tempo trascorso da quando ci siamo separati, piuttosto che dall'intensità dell'azione selettiva. Ma la variabilità osservata nelle due linee evolutive non è ugualmente distribuita in tutte le categorie geniche e in tutti gli organi. Nel cervello essa è maggiore nell'uomo rispetto allo scimpanzé e una simile accelerazione del mutamento nella nostra storia biologica può essere stata causata sia dal rilassamento dei vincoli selettivi (le barriere che si oppongono ai cambiamenti, per la maggior parte negativi, e che garantiscono la vita delle specie) sia, più verosimilmente, dalla selezione positiva che ha modificato le funzioni dei geni che vi si esprimono. Il cromosoma Y, al contrario, è decisamente meno conservativo nello scimpanzé, perché alcuni suoi geni, che hanno un ruolo centrale nella spermatogenesi, hanno subito una pressione selettiva più intensa. Le femmine di questa specie, infatti, si accoppiano di solito con svariati maschi, i cui spermatozoi sono costretti a competere per conquistare un numero limitato di oociti. La selezione è intervenuta anche sui geni del cromosoma X che esplicano la loro funzione nei testicoli. In questo caso, però, l'accelerazione evolutiva ha coinvolto insieme l'uomo e lo scimpanzé, che si differenziano in quanto primati dagli altri due mammiferi di cui si conosce la sequenza genomica: il topo e il ratto.

Oltre alla neutralità, quindi, anche la selezione ha giocato un ruolo cruciale nell'evoluzione umana e in particolare nell'evoluzione degli organi coinvolti nelle facoltà cognitive e nella riproduzione maschile.

L'alto grado di somiglianza genetica che ci lega allo scimpanzé impone ormai di rivisitare la tassonomia dei Primati e di inserirlo nella famiglia degli Ominidi. Così facendo, noi e i nostri antenati fossili fino alla separazione da quel parente formeremmo una sottofamiglia zoologica: quella degli Ominini. Si noti, però, che sta aumentando il numero di scienziati che, sulla base delle evidenze molecolari, ritengono di doversi spingere oltre, tanto oltre fino a inclu-

dere lo scimpanzé nel nostro stesso genere *Homo*. Dopo quasi tre secoli, l'intuizione di Linneo è tornata d'attualità e questa volta senza che possa causare alcun problema ai naturalisti. Se accettata, essa determinerà certamente un vero e proprio sovvertimento nella sistematica umana, perché anche le altre forme ominine – *Sahelanthropus*, *Orrorin*, *Ardipithecus*, *Australopithecus*, *Kenyanthropus* e *Paranthropus* – dovranno rientrare in *Homo*. E per citare solo uno dei nostri antenati più noti, l'*Australopithecus afarensis* (di cui ci limitiamo a ricordare Lucy e le orme fossili di Laetoli in Tanzania) diventerà *Homo afarensis*.

Essere consci di quanto sia sottile il diaframma genetico che ci separa dagli scimpanzé, infine, ripropone alla nostra attenzione la necessità di garantire un'adeguata protezione alle antropomorfe, sia all'interno dei laboratori sia nei loro habitat naturali. La vita degli scimpanzé e delle altre antropomorfe nei loro ambienti naturali è messa a repentaglio dall'invasione umana, per cui è urgente richiedere e pretendere politiche di tutela di quegli habitat. Charles Darwin ci ha tolto la pretesa di essere speciali e di poter usare il mondo come meglio ci aggrada. Inoltre, egli ci ha indicato il nostro posto sul pianeta e come lo dobbiamo mantenere, grazie alle nostre scoperte e alla nostra capacità di intervenire.

Gianfranco Biondi, Università di L'Aquila

Olga Rickards, Università di Roma Tor Vergata

Bibliografia

- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, vol. 437, 69 (2005).
- Cheng Z. et al. A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature*, vol. 437, 88 (2005).
- Linardopoulou E.V. et al. Human subtelomeres are hot spots of interchromosomal recombination and segmental duplication. *Nature*, vol. 437, 94 (2005).
- Hughes J.F. et al. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature*, vol. 437, 101 (2005).
- Whiten A. The second inheritance system of chimpanzees and humans. *Nature*, vol. 437, 52 (2005).
- De Waal F.B.M. A century of getting to know the chimpanzee. *Nature*, vol. 437, 56 (2005).
- Hauser M. Our chimpanzee mind. *Nature*, vol. 437, 60 (2005).
- Sean Hill R. and Walsh C.A. Molecular insights into human brain evolution. *Nature*, vol. 437, 64 (2005).
- Gagneux P. et al. The ethics of research on great apes. *Nature*, vol. 437, 27 (2005).
- Vandenberg J.L. and Zola S.M. A unique biomedical resource at risk. *Nature*, vol. 437, 30 (2005).
- Khaitovich P. et al. Parallel patterns of evolution in the genomes and transcriptomes of humans and chimpanzees. *Science*, Vol. 309, 1850 (2005).