

SVANTE PÄÄBO

MISTERUL ADN –ULUI NEANDERTHALIAN



Denisova



Neanderthal



H. sapiens

BIOGRAFIE

Svante Pääbo este un genetician suedez specializat în domeniul geneticii evoluționiste și fondatorul paleogeneticii. S-a născut în Stockholm, Suedia, în 1955. În 1975, a început să studieze la Universitatea Uppsala, servind un an în Forțele de Apărare Suedeze. Si-a obținut doctoratul la Universitatea Uppsala în 1986 pentru cercetări care investighează modul în care **proteina** E19 a **adenovirusurilor** modulează sistemul imunitar. Este cunoscut ca unul dintre fondatorii **paleogeneticii**, o disciplină care folosește genetica pentru a studia oamenii timpurii și alte specii antice.

Din 1986 până în 1987, a făcut cercetări postdoctorale la Institutul de Biologie Moleculară II, Universitatea din Zurich, Elveția. Ca bursier postdoctoral **EMBO**, s-a mutat în Statele Unite în 1987, acceptând o poziție de cercetător postdoctoral în biochimie la Universitatea din California, **Berkely**, unde s-a alăturat laboratorului lui Allan Wilson și a lucrat la genomul mamiferelor dispărute.

În 1990, s-a întors în Europa pentru a deveni profesor de biologie generală la Universitatea din Munchen, iar în 1997 a devenit director fondator al institutului Max Planck pentru Antropologie Evolutivă din Leipzig, Germania. În 1997, Pääbo și colegii săi au raportat secvențierea cu succes a ADN-ului mitocondrial **neanderthelian (AND-mt)** provenit dintr-un specimen găsit în grotă Feldhofer din valea Neander.

În august 2002, departamentul lui a publicat descoperiri despre "gena limbajului", **FOXP2** care suferă mutații la unele persoane cu dizabilități de limbaj. În 2006, anunță un plan de reconstrucție a întregului genom al neandertalienilor. În februarie 2009, a finalizat prima versiune preliminară a genomului neanderthalian cu peste 3 miliarde de perechi de baze.

În martie 2010 sugerează că osul aparținea unui membru dispărut al genului Homo care nu fusese încă recunoscut, hominidul Denisova. Pääbo și colegii săi au concluzionat, că a existat probabil o încrucișare între neanderthalieni și oamenii eurasiatici (dar nu și africani subsaharieni). Acest amestec de gene umane moderne și neandertaliene se estimează că a avut loc aproximativ între 50.000 și 60.000 de ani în urmă, în Orientul Mijlociu. În 2014, el a publicat cartea **Neanderthal Man**, precizând cercetarea cu privire la cartografierea genomului de Neanderthal combinat cu gândurile sale despre evoluția umană.

În 2020, Pääbo a stabilit că impacturi mai grave asupra victimelor bolii **COVID-19**, inclusiv vulnerabilitatea la aceasta și incidența necesității spitalizării, au fost asociate prin analiza ADN-ului pentru a fi exprimate în variante genetice în regiunea cromozomială 3, caracteristici care sunt asociate cu moștenirea europeană de Neanderthal.

În 2022 i-a fost decernat "**Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină** „, privind descoperirile sale privind genomul hominilor dispăruți și evoluția umană.

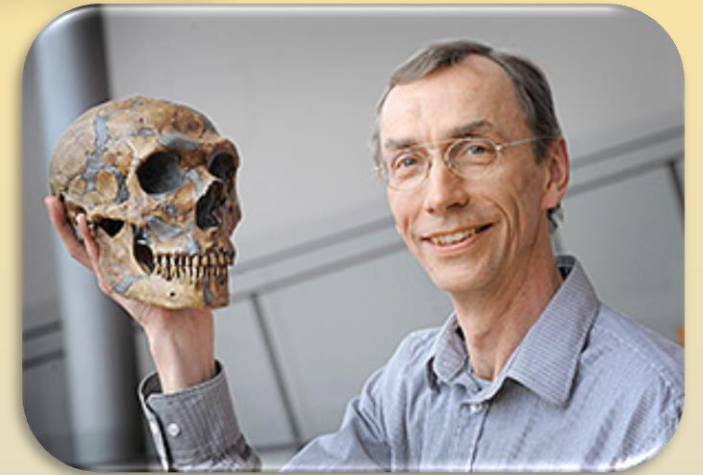
OMUL DE NEANDERTAL ÎN GENELE NOASTRE

Oamenii de știință au fost întotdeauna fascinați de întrebarea originilor umane: Când și unde au apărut pentru prima dată oamenii *moderni* – *Homo sapiens*? Ce ne deosebește de ceilalți membri ai genului *Homo* și ne-a permis să dezvoltăm o cultură și o societate fără precedent?

Într-adevăr, aproape nicio întrebare nu fascinează omenirea la fel de mult ca propriile noastre rădăcini. De mii de ani, clericii, savanții și filosofilor și-au chinat creierul cu privire la locul de unde venim, cine suntem și încotro ne îndreptăm. Geneticianul Svante Pääbo a reconstruit genomul rudelor umane dispărute de mult, arătând că avem mai multe în comun cu neanderthalienii decât se credea anterior. Paleogeneticianului Svante Pääbo a realizat ceea ce alții credeau mult timp imposibil: a decodat genomul neanderthalienilor, o rudă a oamenilor moderni care a dispărut în urmă cu aproximativ 30.000 de ani.

Când Pääbo a început să lucreze cu ADN-ul antic în anii 1980, descoperirea neanderthalienilor era de mult timp un lucru din trecut. Primele fosile ale primilor oameni au fost deja dezgropate la mijlocul secolului al 19 - lea. La prima vedere, această specie părea să fie mai strâns legată de oamenii moderni decât aproape oricare alta. Dar modul în care neanderthalienii erau înrudiți cu *Homo sapiens* a fost un subiect de controversă repetată în deceniile care au urmat descoperirii. De exemplu, unii s-au întrebat dacă neanderthalienii ar fi putut fi un strămoș al oamenilor moderni – o ipoteză pe care majoritatea experților au respins-o de atunci.

De-a lungul timpului, ADN-ul se schimbă chimic și se descompune treptat în fragmente scurte. Deci, după mii de ani, doar urme ale acestuia rămân printre probele osoase, iar acele urme sunt de obicei puternic contaminate cu ADN străin.



Svante Pääbo



Neanderthalien

CĂLĂTORIE SPRE NEANDERTAL



Svante Pääbo și scheletul de neanderthalien

Pääbo a reușit să izoleze ADN-ul din celulele unei mumii egiptene vechi de 2.400 de ani pentru prima dată. Și - a dorit să afle ce îi face pe oameni umani și ce schimbări genetice au contribuit la evoluția umană. S-a concentrat mai întâi asupra ADN-ului mitocondrial, ale cărui copii sunt prezente într-un număr semnificativ mai mare în interiorul nucleului celular comparativ cu ADN-ul. În 1997, el a reușit în cele din urmă să izoleze materialul genetic dintr-un os neanderthalian vechi de aproximativ 40.000 de ani, care făcea parte dintr-un schelet de Neandertal găsit lângă Düsseldorf în anii 1850. Aceasta a fost prima dată când lumea a avut acces la o bucată de genom neanderthalian.

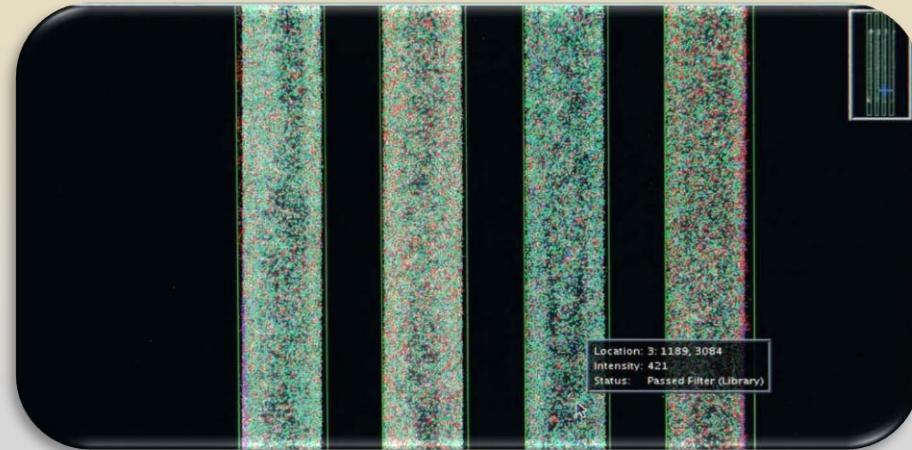
Comparațiile cu ADN-ul mitocondrial al oamenilor moderni și al cimpanzeilor au arătat că, neanderthalienii diferă genetic de ambele specii: *Homo sapiens* și *Homo neanderthalensis* nu împărtășesc mai mult de 10 % din genele lor. Spre deosebire de ADN - ul din nucleul celular, genomul mitocondrial este mic. Acesta conține doar o fracțiune din toate genele pe care le posedă o ființă vie și, prin urmare, are o utilitate limitată. Prin urmare, progresul ulterior în domeniu a depins de obținerea genomului complet al omului de Neanderthal. Pentru a depăși ultimul obstacol, Pääbo, a continuat să-și perfecționeze metodele în următorii ani. În 2010, el a făcut în cele din urmă descoperirea și a reușit să prezinte lumii prima versiune a unui genom neanderthalian complet secvențiat.

Cercetările lui au indicat că ultimul strămoș comun al oamenilor moderni și al neanderthalienilor trebuie să fi trăit în urmă cu aproximativ 800.000 de ani. A dovedit, de asemenea, fluxul genetic de la neanderthalieni la oamenii moderni: ambele specii se pare că s-au încrucișat în milenii în care au trăit simultan pe pământ, în primul rând în Europa și Asia, unde genomul uman secvențiat conține 1 până la 4 % gene neanderthaliene.

CĂLĂTORIE SPRE NEANDERTAL

Cu această descoperire, el a respins microbiologic – școala de gândire susținută de unii paleoantropologi clasici că neanderthalienii au fost un strămoș direct al oamenilor moderni. Pentru această analiză, Pääbo a folosit un specimen din osul brațului superior al omului de Neanderthal, care a fost primul care a fost găsit în regiunea Neanderthaliană lângă Dusseldorf în 1856 și recunoscut ca fiind ceva special. Această descoperire a dus la stabilirea paleoantropologiei clasice.

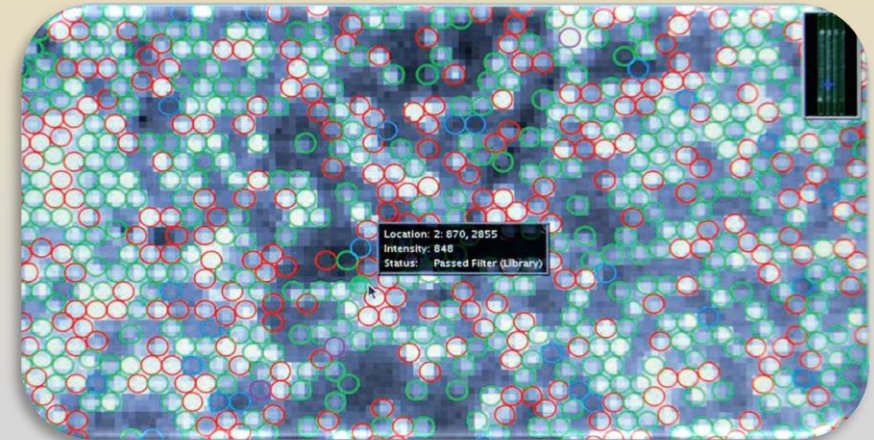
Mitocondriile sunt moștenite de la mamă numai prin intermediul celulei - ou. ADN-mt este, prin urmare, ideal pentru urmărirea genealogiei materne. Folosind mutații în ADN-mt a determinat că genealogia femeilor care trăiesc astăzi poate fi urmărită înapoi la o "Eva mitocondrială", strămoșul nostru comun care a trăit în Africa acum 100.000 până la 200.000 de ani.



Bazele sunt vizibile sub formă de puncte de lumină colorate diferit.



Fragmente osoase de la trei femei de Neanderthal din peștera Vindija din Croația.



Bazele sunt vizibile sub formă de puncte de lumină colorate diferit.

CĂLĂTORIE SPRE NEANDERTAL

A secvențiat și genomul Denisovei, un hominid ale cărui fosile au fost găsite în 2008 în peștera Denisova din Munții Altai din Siberia. S-a demonstrat că Denisova era o specie umană nouă, necunoscută anterior, dar și că Denisova a menținut un contact strâns cu strămoșii oamenilor moderni, unde în unele regiuni din Asia de Sud-Est, oamenii împărtășesc până la 6 % din genele lor cu denisovanii dispăruți.

Astăzi, Pääbo este considerat unul dintre fondatorii paleogeneticii. Munca sa a revoluționat înțelegerea istoriei evolutive a oamenilor moderni. A reușit să realizeze performanța științifică de a reconstrui genomul complet al neanderthalienilor din oase vechi de mii de ani. El – un medic suedez a folosit o mașină modernă de secvențiere pentru a analiza ADN-ul. Cu ajutorul mașinii și datorită metodelor a reușit să amplifice (adică să copieze) ADN-ul vechi și să determine secvența bazelor (adică a blocurilor de construcție) pe care le conținea. Comparațiile genomului neanderthalian cu structura genetică a oamenilor actuali au arătat că oamenii moderni timpurii și neanderthalienii s-au încrucișat în urmă cu aproximativ 50.000 de ani. În acel moment, strămoșii noștri antici au părăsit Africa și au migrat în Europa și Asia. Acest flux genetic a întărit probabil sistemul imunitar al primilor oameni moderni și le-a permis să se adapteze mai repede la climatul nordic rece.

Oamenii de știință au crezut mult timp că este imposibil să se extragă ADN-ul din oasele neanderthalienilor. Înainte de a fi excavate de arheologi, aceste oase au stat în straturile mai adânci ale peșterilor mușcate timp de cel puțin 30.000 de ani, unde omul preistoric a locuit și a murit odată. După moartea unui neanderthalian, o serie de bacterii, ciuperci și alți microbi au infestat oasele. Părea extrem de puțin probabil ca o cantitate suficientă de ADN original să rămână intactă. Cu toate acestea, Svante Pääbo a reușit să demonstreze că scepticii s-au înșelat.

Acesta a publicat o senzație științifică în revista științifică Science: echipa sa a reușit – în ciuda tuturor profețiilor apocaliptice – să decodeze 60% din genomul omului de Neanderthal. În 2014, Pääbo și colegii săi chiar au cartografiat întregul genom arhaic. A fost pentru prima dată când oamenii de știință au reușit să producă compoziția genetică completă a unui membru dispărut al genului Homo.

"Neanderthalienii sunt cele mai apropiate relații ale oamenilor", spune Pääbo. "Comparațiile genomului lor cu cel al oamenilor de astăzi sau cu cele ale altor hominizi și cimpanzei dispăruți oferă răspunsuri biologice moleculare precise la întrebări fundamentale privind originea noastră evolutivă". În acest proces, ar putea fi, de asemenea, posibil să se clarifice ce proprietăți au făcut din oamenii moderni – care domină pământul astăzi – un astfel de model de succes.

GENOMUL NEANDERTHALIAN ȘI EVOLUȚIA OAMENILOR MODERNI

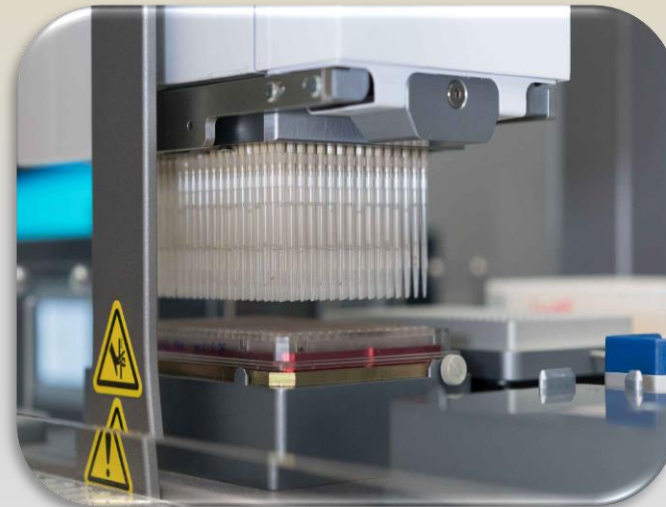
Cu aproximativ 130.000 de ani în urmă, oamenii moderni timpurii au început să migreze spre nord din Africa. Puțin câte puțin, s-au stabilit în Europa și Asia, devenind avangarda populației globale de astăzi. În istoria omenirii, au existat totuși mai mult de un val migrator din Africa. De fapt, s-a întâmplat frecvent:

- Cu deja 1,8 milioane de ani în urmă, homininul timpuriu *Homo ergaster* – care putea chiar să mănuiască focul și să folosească unelte de piatră – a ajuns în Caucaz, iar unii chiar au ajuns în Asia de Est.
- Și acum 1,2 milioane de ani, *Homo erectus* s-a răspândit chiar și în ceea ce este astăzi nordul Spaniei.
- În următorul val, în urmă cu aproximativ 600.000 de ani, *Homo heidelbergensis* – numit după o descoperire de oase de lângă Heidelberg – a ajuns în Europa. *Homo heidelbergensis* ar putea fi strămoșul comun atât al neanderthalienilor, cât și al oamenilor moderni, a căror dezvoltare s-a separat în urmă cu aproximativ 450.000 de ani.

Pentru analizele sale asupra ADN-ului mitocondrial de Neanderthal, Pääbo a folosit reacția în lanț a polimerului. Aceasta este o tehnică descoperită la mijlocul anilor 1980 care utilizează enzima polimerază pentru a amplifica cantitatea de ADN. De asemenea, a folosit mașini de secvențiere complet automatizate. Proiectul genomului uman a fost inițiat cu astfel de mașini în SUA în 1990.



Extragerea ADN-ului din oasele neanderthaliene



Un robot de pipetare care extrage ADN.



Genomul hominizilor dispăruți și evoluția umană

GENOMUL NEANDERTHALIAN ȘI EVOLUȚIA OAMENILOR MODERNI

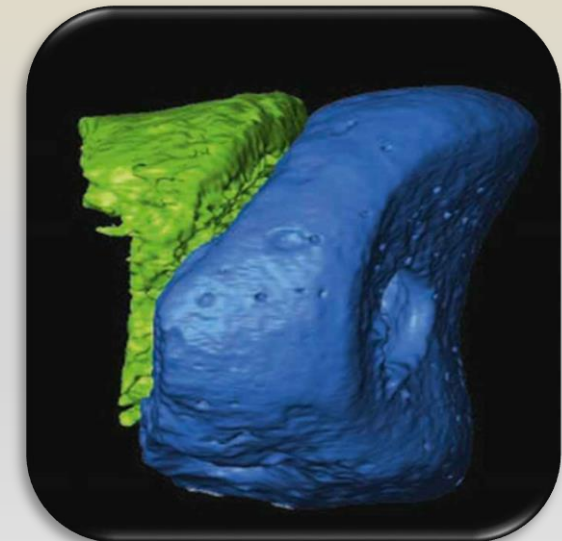
În analizele s-a stabilit că până la 99,9% din ADN-ul din oasele neandertaliene provine de la microbi care au infestat oasele după moarte și le-au degradat. Mai mult, ADN-ul original neanderthalian rămas s-a descompus în multe fragmente scurte, dintre care unele au fost modificate biochimic, urmând să pună cap la cap ca un puzzle pentru a forma genomul complet.

ADN-ul strămoșilor noștri care au murit cu mii de ani în urmă prezintă modificări biologice moleculare tipice care pot servi drept marker pentru a ajuta la distingerea lor de contaminarea ADN-ului de la oamenii moderni. În mod normal, ADN-ul constă din cele patru baze nucleotidice adenină (A), guanină (G), citozină (C) și timină (T). Cu toate acestea, Pääbo a determinat în fragmente de ADN vechi de Neanderthal că *citozina* a fost uneori înlocuită cu *uracil (U)* ca urmare a dezintegrării biochimice (pierderea unei grupări amino). Uracilul este o bază care, în mod normal, apare numai în ARN. Reacția în lanț a polimerazei pe care oamenii de știință o folosesc pentru a amplifica ADN-ul vechi crește aceste poziții U, dar ca poziții T. Consecința a fost că acolo unde a existat un C în ADN-ul original al Neanderthalului, după amplificare, Pääbo a găsit acum în mod eronat un T.

El a trebuit să corecteze statistic aceste erori deranjante în traducere folosind algoritmi complicați într-un computer. În același timp, totuși, erorile au avantajul de a demonstra clar că segmentele discutabile de ADN provin de fapt de la un neanderthalian și nu de la un om modern, în al cărui ADN nu apar astfel de substituții CT. "*Astfel de schimbări biochimice ne permit să folosim analiza statistică computerizată a unei perechi de 50 de baze de ADN pentru a decide în siguranță dacă provine de la un neanderthalian, de la un om modern sau de la o bacterie*", spune acesta.



Replică a osului degetului din peștera Denisova



O scanare CT a segmentului unui os de deget din peștera Denisova

ISTORIA EVOLUȚIEI NOASTRE ÎNTR-O LUMINĂ NOUĂ

Neanderthalienii sunt vii - în noi! Cele mai recente metode de investigare i-au permis lui Svante Pääbo și echipei sale să demonstreze că rămășițele ADN-ului arhaic sunt încă de găsit la oamenii moderni: aproximativ două procente din genomul nostru provine de la neanderthalieni. Știința a crezut mult timp că această specie a dispărut și că oamenii moderni nu au nimic în comun cu ea.

Dar, datorită celor mai recente metode de investigare, Pääbo și echipa sa au reușit să demonstreze că rămășițele ADN-ului arhaic se găsesc încă la oamenii moderni: aproximativ două procente din genomul nostru provine de la neanderthalieni. Făcând comparații cu genomul oamenilor moderni, oamenii de știință se apropie tot mai mult de descoperirea secretelor adaptării și evoluției. Deoarece oamenii din Asia au o proporție ceva mai mare de gene neanderthaliene, cercetările de succes ale oamenilor de știință din Leipzig urmează să fie extinse acum în Asia.

Prima schiță a secvenței genetice a rudelor noastre, care se presupune că au dispărut în urmă cu aproximativ 40.000 de ani. Proiectul se bazează pe analiza a peste un miliard de fragmente de ADN prelevate din mai multe oase de Neanderthal. Oamenii de știință au secvențiat, de asemenea, cinci genomuri umane de origine europeană, asiatică și africană și le-au comparat cu genomul neanderthalian. Au existat urme de neanderthalieni în genomul tuturor oamenilor care trăiau în afara Africii. Prin urmare, când strămoșii noștri au părăsit continentul african și s-au răspândit în Europa și Asia, au întâlnit neanderthalieni și cele două specii încrucișate în mod evident – care pot fi văzute și astăzi în genom.

Comparațiile cu oamenii moderni arată cum un mediu în continuă schimbare îi forțează pe oameni să se adapteze și să se schimbe. De exemplu, cele mai dăunătoare gene neandertaliene au fost eliminate prin selecție naturală, în timp ce cele utile s-au stabilit în populația umană. Stramosii noștri au moștenit probabil culoarea alba a pielii de la neanderthalieni. Alte secvențe genetice antice codifică anumiți receptori imuni și reduc tendința de a suferi ulcere. Unele gene neandertaliene pe care oamenii de astăzi le poartă, cresc riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 sau Morbus Crohn. În timp ce neanderthalienii încă posedă variante genetice "asemănătoare cimpanzeilor", oamenii moderni au derivat variații ale acestora în aceeași locație. *"Totmai aceste zone ale genomului nostru ar fi putut juca un rol crucial în evoluția oamenilor moderni, deoarece am dobândit mutații deosebit de benefice într-un stadiu foarte timpuriu al istoriei noastre evolutive"*, presupune Pääbo.

REFERINȚE

[Comunicat de presă: Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină 2022 - NobelPrize.org](#)

Green RE, Malaspinas AS, Krause J și colab. O secvență completă a genomului mitocondrial neandertalian determinată prin secvențierea cu randament ridicat. *Celulă*. 2008. 8 august; 134(3):416-426. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.021 [[PMC articol gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Academic](#)]

Reich D, Green RE, Kircher M și colab. Istoria genetică a unui grup arhaic de hominizi din peștera Denisova din Siberia. *Natura*. 2010; 468(7327):1053-1060. doi: 10.1038/nature09710 [[PMC articol gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Academic](#)]

Câștigătorul premiului Nobel, Svante Pääbo - Scientific American