

# Mullistaako epigeneettinen periytyminen evoluutioteorian perusteet?

■ Petter Portin

**Verraten uusi on havainto, että geenien toiminnan eräät ympäristön muutosten indusoidut tilat saattavat periytyä paitsi solusukupolvelta myös yksilösukupolvelta toiselle. Tätä kutsutaan epigeneettiseksi periytymiseksi. Epigeneettinen periytyminen on tavallaan hankittujen ominaisuuksien periytymistä, mutta oikeampaa ehkä on sanoa sitä hankittujen tilojen (*acquired states*) periytymiseksi. Vallitseva neodarvinistinen eli synteettinen evoluutioteoria kieltää hankittujen ominaisuuksien periytyminen. Mullistaako epigeneettinen periytyminen siis evoluutioteorian perusteet?**

Vastoin yleistä käsitystä Charles Darwin itse ei kuitenkaan kieltänyt hankittujen ominaisuuksien periytymistä vaan piti sitä mahdollisena ja jopa todennäköisenä. Tämä käy ilmi hänen teoksestaan *The Descent of Man* vuodelta 1871 (Darwin, 1913). Tämän kirjoittajan käsityksen mukaan epigeneettinen periytyminen tuo kylläkin yhden muuntelun muodon lisää teoriaan ja laajentaa käsitystämme periytymisestä ja sopeutumisesta, mutta sen sijaan – ja ennen kaikkea – se ei muuta evoluutioteorian ydintä, valinnan periaatetta, miksikään.

Evoluutioteorian peruseriaatteet, joita voidaan kutsua myös evoluutioteorian postulaateiksi, ovat muuntelun periaate, perinnöllisyyden periaate ja valinnan periaate (Lewontin, 1970, 1982). Näistä muuntelun periaate tarkoittaa sitä, että kaikki eliöt muuntelevat niin, että luonnossa ei voida havaita kahtakaan täysin identtistä yksilöä. Perinnöllisyyden periaate puolestaan tarkoittaa sitä, että muuntelusta ainakin osa on perinnöllistä siten, että sukua toisilleen olevat yksilöt muistuttavat toisiaan enemmän kuin populaation yksilöt keskimää-

rin. Valinnan periaate, jonka Darwin oivalsi ja sitten julkaisi teoksessaan *On The Origin of Species* vuonna 1859 (Darwin, 1968), taas tarkoittaa sitä, että olosuhteisiin parhaiten sopeutuneet yksilöt saavat eniten lisääntymiskykyisiä jälkeläisiä. Jos sopeutuminen on edes osaksi perinnöllistä, seuraa tästä populaation keskimääräisen sopeutuneisuuden kasvu niin kauan kuin populaatiossa on sopeutuneisuuden muunte-  
lua, minkä periaatteen muotoili englantilainen Ronald A. Fisher luonnonvalinnan perusteoreemassaan vuonna 1930 (Fisher, 1958). Muuntelu, perinnöllisyys ja valinta ovat darvinistisen evoluution välttämättömät ehdot, jotka yhdessä muodostavat samalla sen riittävän ehdon. Toisin sanoen, jos evoluutioteorian postulaatit ovat voimassa, seuraa biologinen evoluutio niistä välttämättä.

Evoluutioteorian nykyistä muotoilua kutsutaan neodarvinismiksi eli synteettiseksi evoluutioteoriaksi, mikä nimitys johtuu siitä, että kyseessä on perinnöllisyystieteen eli genetiikan ja Darwinin muotoileman evoluutioteorian eli darvinismin synteesi. Neodarvinismin mukaan perinnöllisen muuntelun syitä on kaksi. Nämä ovat mutaatioilmiö ja perinnöllisen materiaalin uudelleen järjestäytyminen eli geneettinen rekombinaatio. Hankittujen ominaisuuksien periytyminen ei sisälly teoriaan, ja saksalaisen August Weismannin alun perin vuonna 1891 esittämään kokeelliseen evidenssiin (Weismann, 1892) nojaten sen olemassaolo kielletään.

Viimeksi kuluneiden vuosien aikana on opittu ymmärtämään luonnosta uusi ilmiö, jota kutsutaan *epigeneettiseksi periytymiseksi*. Sillä tarkoitetaan geenien tiettyjen toiminnan säätelyn muotojen periytymistä solusukupolvelta ja vieläpä, ainakin joissakin tapauksissa, yksilösukupolvelta seuraavalle polvelle (Gerhart & Kir-

schner, 2007). Kyse on siis itse asiassa geenien toimintatilan periytymisestä.

Epigeneettisessä periytymisessä näyttää olevan kyseessä hankittujen ominaisuuksien periytyminen, sillä geenien toiminnan säätelyn muutokset johtuvat viime kädessä aina ympäristöstä, eli ne ovat ”hankittuja”. Mieluummin kuin hankituista ominaisuuksista, on tässä yhteydessä kuitenkin oikeampaa puhua hankituista tiloista (*acquired states*). Puheena ovat siis ympäristön aiheuttamat perinnölliset geenien toiminnan säätelyn tilat. Korostettakoon, että kyse ei näin ollen ole geenien rakenteen muutoksista, mutaatioista, vaan geenien toiminnan muutoksista. Onkin raportoitu monia tapauksia eri eliöillä, joissa ympäristön vaikutukset, kuten altistuminen kemikaaleille, ravinnon saatavuus, emon käyttäytyminen, patogeeniset tekijät tai lämpötila ovat aiheuttaneet sellaisia muutoksia geenien toiminnassa, jotka kestävät läpi elämän ja jotka joskus näyttävät siirtyvän seuraavalle sukupolvelle ja jopa sitä seuraaville sukupolville (Daxinger & Whitelaw, 2010). Sangen mielenkiintoista on, että monet epigeneettiset muutokset edistävät yksilön biologista sopeutumista ympäristöönsä (Jablonka & Raz, 2009).

Geenien toiminnan säätelyn tilojen muutokset vaikuttavat eliöiden sopeutumiseen ympäristöönsä ja epigenetiikka voidaankin nähdä yhtenä eliöiden sopeutumismekanismeista. Epigeneettinen periytyminen, eli geenien toiminnan säätelyn tilojen muutosten periytyminen sukupolvelta toiselle, joissain tapauksissa yli useiden sukupolvien, on luonteeltaan lähellä geneettisen informaation muutosten (mutaatioiden) periytymistä.

Epigeneettinen periytyminen on siis uusi sopeutumismekanismi, jonka vaikutukset joskus kestävät useiden sukupolvien ajan. Horjuttaako yksilösukupolvelta toiselle tapahtuva epigeneettinen periytyminen evoluutioteorian perusteita, niin kuin näyttäisi? Pyrin tässä kirjoituksessa vastaamaan tähän kysymykseen.

## Mitä on epigenetiikka

*Epigenetiikka* (kreik. *epi* = päällä, lisäksi; *genes* = syntyy) on alun perin englantilaisen Conrad

H. Waddingtonin luoma käsite. Hän tarkoitti sillä yksilönkehityksen syysuhteiden analyysia yleensä (Waddington, 1942), ja sen voidaan katsoa merkitsevän geneettisten tekijöiden vuorovaikutuksia yksilönkehityksen aikana. Epigenetiikka on alun perin itse asiassa genetiikan haara, joka tutkii yksilönkehityksen syysuhteita eli tapahtumaketjua geneeistä ominaisuuksiin.

Nykyisin termillä kuitenkin on täsmällisempi merkitys, ja sillä tarkoitetaan yksilön tai solun fenotyypin tai geenien ilmenemisen perinnöllisten muutosten tutkimusta. Tiettyt geenien toiminnan säätelymekanismit perustuvat DNA:n kemialliseen muokkautumiseen. Tällaiset epigeneettiset muutokset ovat pysyviä ja itsestään säilyviä, mutta samalla palautuvia. Tällaisia muutoksia siis aiheuttavat muut mekanismit kuin muutokset itse geenien DNA:n rakenteessa, ja niitä voivat olla ainakin DNA:n metylaatio, histonien modifikaatiot sekä kromatiinin rakenteen muokkautuminen (histonit ovat kromosomien rakenteeseen kuuluvia proteiineja). Näistä DNA:n metylaatio on parhaiten tunnettu, mutta muiden täsmällinen mekanismi on vielä epäselvä (Riddihough & Zahn, 2010). Epigeneettisiä muutoksia geneeissä kutsutaan *epimutaatioiksi* ja näin syntyneitä geenimuotoja eli alleleja *epialleleiksi*. Epigeneettisten muutosten yhdistelmää genomissa, joka aiheuttaa monet erilaiset fenotyypit, sanotaan solun *epigenomiiksi*. Sääntöä, jonka mukaan solu tulkitsee epigenomia, taas kutsutaan *epigeneettiseksi koodiksi*. Se on kuitenkin toistaiseksi tuntematon.

Epigenetiikalla on luonnollisesti erittäin tärkeä rooli yksilönkehityksessä, koska epigeneettiset muutokset muodostavat solujen pysyvän erilaistumisen mekanismin. Sen sijaan sellaisia geenien toiminnan säätelyn muotoja, jotka eivät periydy tytär soluille, ei lueta epigenetiikan piiriin. Tällaisia ovat esimerkiksi transkriptiotekijöiden kiinnittyminen DNA:han geenien säätelyalueille. Epigenetiikka on tärkeää myös lääketieteessä, sillä monet sairaudet johtuvat geenien toiminnan virheistä. Epigenetiikan merkitystä sairauksien synnyssä tai yksilönkehityksessä tai solujen erilaistumisessa ei kuitenkaan käsitellä tässä artikkelissa, vaan tarkastelun kohteena on epigenetiikka

evoluutiassa. Tällöin on keskeistä epigeneettinen periytyminen yksilösukupolvelta toiselle.

### Mitä on epigeneettinen periytyminen

Epigeneettiset muutokset synnyttävät erityisiä *epigeneettisiä merkkejä* (*epigenetic marks*) solujen DNA:han. Nämä merkit yhdessä muodostavat solun epigeneettisen tilan, jota kutsutaan *epigeneettiseksi muistiksi*, koska ne yleensä periytyvät solusukupolvelta toiselle ja saattavat periytyä yksilösukupolvelta toiselle (Jablonka ym., 1992). Viimemainittua kutsutaan sukupolvet ylittäväksi epigeneettiseksi periytymiseksi (*transgenerational epigenetic inheritance*). Tavallisimmin kuitenkin epigeneettiset merkit purkautuvat meioosissa eläimillä sukupuolisolujen sekä kasveilla ja sienillä suvullisten itiöiden muodostuksessa eivätkä siis periydy seuraavalle yksilösukupolvelle (Feng ym., 2010; Daxinger & Whitelaw, 2010). Huomattakoon kuitenkin, että epigeneettiset muutokset ovat luonteeltaan aina palautuvia, ja päinvastoin kuin mutaatiot epigeneettiset merkit yleensä häipyvät vähitellen perimästä sukupolvien kuluessa eivätkä siis periydy loputtomiin (Jablonka ym., 1992; Jablonka & Raz, 2009).

Epigenomi ja epigeneettinen muisti ovat hyvin läheisiä käsitteitä ja molemmat viittaavat epigeneettisten merkkien muodostamaan tilaan solussa. Kuitenkin kun käytetään käsitettä epigeneettinen muisti, tarkoitetaan erityisesti epigeneettisen tilan riippuvuutta solun tai yksilön historiasta tai elämän olosuhteista.

Epigeneettistä periytymistä esiintyy kaikkialla mikrobeista selkärangaksiin eläimiin. Epigeneettiset muutokset joko sammuttavat geenien toiminnan, vaimentavat tai voimistavat sitä, ja ne näyttävät voivan koskea kaikkia geenilokuksia. Sen sijaan toistaiseksi on epäselvää, miten ja millä ehdoilla tämä periytyminen kussakin tapauksessa tapahtuu ja kuinka monta sukupolvea se jatkuu (Jablonka & Raz, 2009).

Epigeneettiset merkit syntyvät vasteena johonkin ympäristön ärsykkeeseen, mutta ne häipyvät tai vaihtuvat toisiksi olosuhteiden muuttuessa (Jablonka & Raz, 2009). Esimerkiksi lituruohon (*Arabidopsis thaliana*) sopeutuminen talveen perustuu epigeneettisiin muutoksiin,

jotka kuitenkin vaihtuvat toisiksi kevään koittaessa ja lämpötilan kohotessa (Angel ym., 2011). Itse asiassa lituruohon perimän epigeneettinen tila, vaikkakin se on yleensä pysyvä, voi silti olla dynaaminen epigeneettisten merkkien syntyessä ja hävitessä sukupolvien saatossa (Schmitz ym., 2011; Becker ym., 2011). Eri linjoissa merkit lisäksi muuttuivat eri tavalla, mikä ilmiö on vielä puutteellisesti ymmärretty.

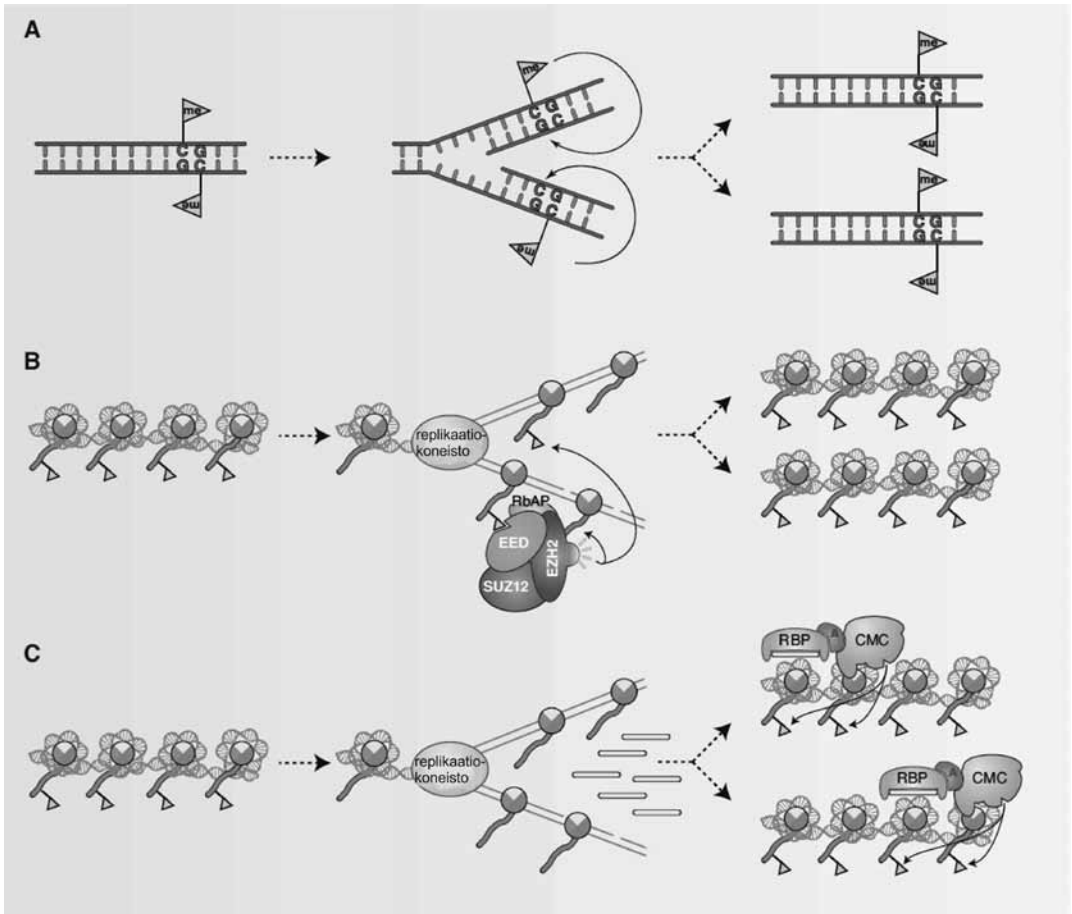
Epigeneettinen periytyminen näyttäisi siis olevan sopeutumismekanismi, joka voi nopeuttaa adaptaatiota. Useat yksilöt saattavat kokea samanlaisen epigeneettisen muutoksen samanaikaisesti. Tästä seuraa, että adaptaatio populaatiossa uusien indusoituneiden epigeneettisten muutosten periytyminen ja runsastuminen kautta voi olla nopeaa (Jablonka & Raz, 2009).

### Epigeneettisten tilojen periytyksen mekanismit

Kuten edellä on sanottu, epigeneettisiä muutoksia aiheuttavat muut mekanismit kuin mutaatiot itse geenien DNA:n rakenteessa. Tällaisia mekanismeja ovat ainakin DNA:n metylaatio, histonien modifikaatiot, sekä kromatiinin rakenteen muokkautuminen. Useimmat epigeneettiset tilat johtuvat ohimenevistä tekijöistä, jotka syntyvät vasteina ympäristön ärsykkeisiin tai yksilönkehityksen vaiheesta johtuviin signaaleihin. Nämä tilat säätelevät geenien transkriptiota ja voivat kehittyä varsinaisiksi periytyviksi epigeneettisiksi signaaleiksi (Bonasio ym., 2010).

Varsinaisella epigeneettisellä signaalilla eli merkillä on Bonasion ym. (2010) mukaan kolme kriteeriä. 1. Täytyy olla mekanismi, jonka avulla merkki voi siirtyä tytärmolekyyleille DNA:n replikaation jälkeen. 2. Täytyy voida osoittaa, että merkki siirtyy jälkeläissoluille tai -yksilöille. 3. Merkillä täytyy olla vaikutus geenien ilmeneemiseen. DNA:n metylaatio täyttää kaikki nämä kriteerit, mutta histonien modifikaation ja kromatiinin rakenteen muokkautumisen osalta tilanne ei ole yhtä selvä.

DNA:n metylaatio perustuu metyyliiryhmien liittymiseen DNA:n sytosiini-emäksiin sytosiiniguaniini dinukleotideissa. Se on soluperiytyvä ilmiö, ts. jos solun DNA on metyloitunut tietyl-



Kuva 1. Epigeneettisten tilojen periytyminen solusukupolvelta seuraavalle. **(A)** DNA:n metylaatio ja sen periytyminen. Somaattisten solujen DNA:ssa monet sytosiini-guaaniini (CG) dinukleotideissa esiintyvät sytosiini-emäkset ovat metyloituneita, eli niihin on liittynyt metyyliryhmä,  $\text{CH}_3$  (kuvasa me). Kun DNA replikoituu, uudesta vastasyntetisoituneesta nauhasta puuttuvat aluksi metyyliryhmät, mutta ne liittyvät siihen metylaasi-entsyymin katalysoimassa reaktiossa. Entsyymi tunnistaa metyloituneet sytosiinit vanhan nauhan CG-dinukleotideissa ja metyloi sytosiinit uuden nauhan vastinkohdissa. **(B)** Histoniin modifikaation oletettu periytyminen. Histoneihin voi liittyä useanlaisia epigeneettisiä merkkejä muodostavia kemiallisia ryhmiä (pienet lipukkeet), joista tässä esimerkkinä yksi ( $\text{H3K27me3}$ ). Merkit periytyvät entsyymaattisesti DNA:n replikaation yhteydessä. **(C)** Kromatiinin rakenteen muokkautumisen periytyminen esimerkkinä heterokromaattisen tilan periytyminen eräällä hiivalla. Heterokromatiinin geneettinen transkriptio tuottaa pieniä ei-koodaavia RNA-molekyylejä (vaakasuorat sauvat), jotka aktivoivat entsyymejä, jotka puolestaan saavat aikaan heterokromaattisen tilan uudelleen muodostumisen DNA:n replikaation jälkeen. (Bonasio ym., 2010 mukaan. *The American Association for the Advancement of Science* -järjestön luvalla).

lä tavalla, on sen tytärsolujen DNA metyloitunut samalla tavalla (kuva 1A). Metylaatio voi kuitenkin purkautua, eli voi tapahtua demetylaatio. Jos geenin säätelyalueen DNA metyloituu, geeni inaktivoituu, eli siinä ei tapahdu geneettistä transkriptiota (Griffiths ym., 2008). Esimerkiksi nisäkkäsnaraiden inaktiivisen X-kromosomin geenien säätelyalueiden DNA on metyloitunut. (Nisäkkäillä naaraspuolisissa alkioiden tapah-

tuu varhaisessa kehitysvaiheessa kussakin solussa itsenäisesti ja sattumanvaraisesti joko emon tai isän puolelta perityn X-kromosomin inaktivaatio. Kerran tapahtuttuaan inaktivaatio on soluperiytyvä. Näin saavutetaan sukupuolikromosomien annosten kompensatio sukupuolten välillä, ts. sekä naaraspuolella (XX) että koiraspuolella (XY) on kussakin solussa aktiivisena vain yksi X-kromosomi.)

Histonien modifioituminen ja sen oletettu periytymismekanismi on havainnollistettu kuvassa 1B. Histonien modifikaatioiden merkitys epigenetiikassa ei ole niin selvä ja säännömukainen kuin DNA:n metylaation, ja se näyttää olevan erilaista eri tapauksissa. Jotkut modifikaatiot osoittavat vahvaa korrelaatiota transkription tasoon, mutta syy-seuraus-suhde on epäselvä. Vielä on kuitenkin melko vähän todisteita histonien modifikaatioiden epigeneettisestä periytymisestä (Bonasio ym., 2010). Kuitenkin aivan äsken on havaittu *Caenorhabditis elegans* sukkulamadolla pitkäikäisyyden periytyvän epigeneettisesti aina kolmanteen polveen histonien modifikaation avulla (Greer ym., 2011). Tämän lisäksi on huomionarvoista, että epigenetiikan havaitaan toimivan myös lähetti-RNA:n kypsytysvaiheen aikana (Luco ym., 2011).

Edellä sanottu pätee myös kromatiinin muokkautumiseen, joka on esitetty kuvassa 1C. Kuvan esimerkkitapaus on tässä mukana sen vuoksi, että siinä epigeneettistä tilaa ylläpitävänä ja eteenpäin siirtävänä tekijänä esiintyvät pienet ei-koodaavat RNA-molekyylit.

Jablonka & Raz (2009) jakavat epigeneettisen periytymisen kahteen tyyppiin, joiden eroja on havainnollistettu kuvassa 2. Puhutaan epigeneettisestä periytymisestä käsitteen laajassa ja suppeassa merkityksessä. Laajassa merkityksessä käsite tarkoittaa sellaista yksilönkehityksen muunnelmien periytymistä, joka ei johdu DNA-sekvenssin eroista tai ympäristössä pysyvästi vaikuttavista tekijöistä. Näin ollen tähän kuuluvat myös yksilön soomasta suoraan toisen yksilön soomaan tapahtuva epigeneettinen periytyminen vaikkapa sosiaalisen oppimisen tai symbolein tapahtuvan kommunikaation välityksellä.

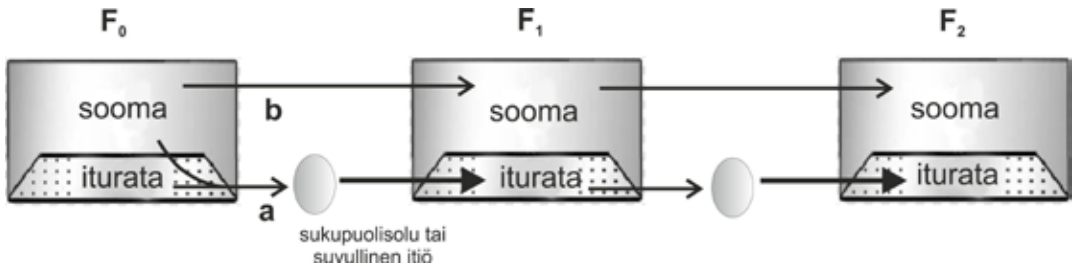
Tässä kirjoituksessa on kuitenkin käsitelty epigeneettistä periytymistä vain käsitteen suppeassa merkityksessä, jolla tarkoitetaan epigeneettistä periytymistä suvuttomissa tai suvullisissa solulinjoissa, ja siirtymisen yksikkönä siinä on siis solu. Tällaisen solukohtaisen epigeneettisen periytymisen Jablonka & Raz (2009) määrittelevät emosolulta tytärsolulle tapahtuvana sellaisten muunnelmien siirtymiseksi, jotka eivät perustu DNA-sekvenssin tai nykyisen ympäris-

tön eroihin. Siirtyminen tapahtuu mitoottisen tai meioottisen solunjakautumisen kautta erilaisten epigeneettisten merkkien avulla.

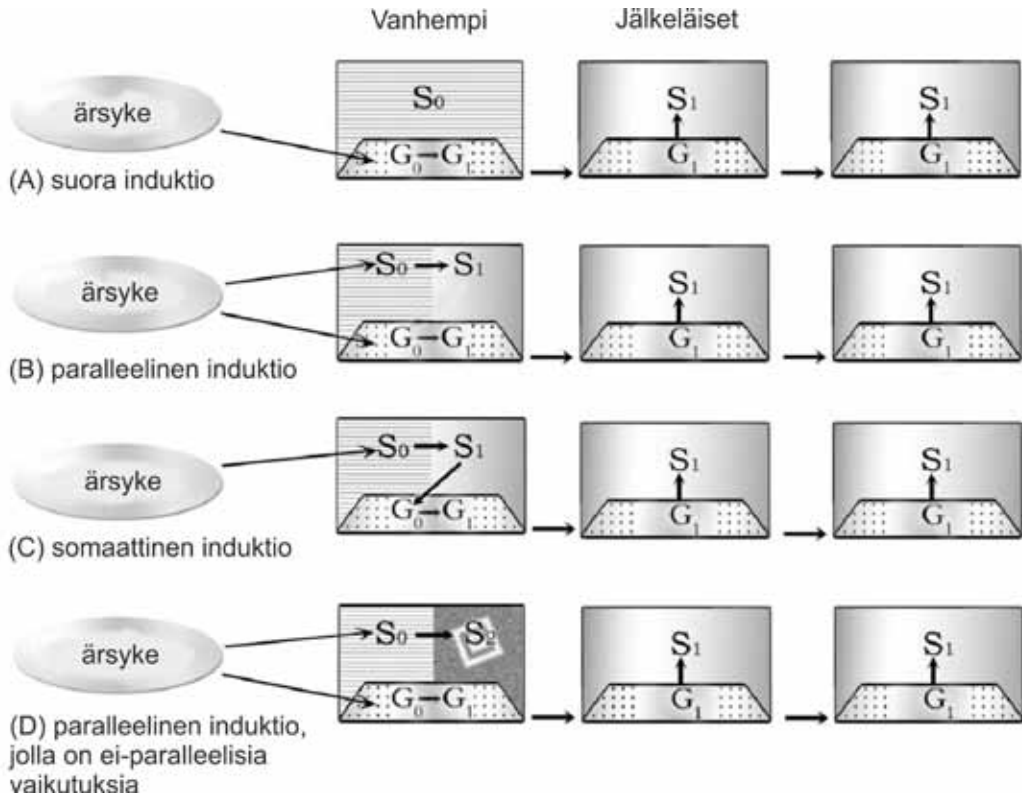
Erityisesti tässä kirjoituksessa on käsitelty sukupolvet ylittävää epigeneettistä periytymistä käsitteen suppeassa merkityksessä, koska se on evoluutioteorian kannalta kaikkein merkityksellisintä. Ympäristön ärsyke voi indusoida epigeneettisen muutoksen ituradassa joko suoraan tai sooman kautta, mutta muutoksen siirtyminen tapahtuu suvullisesti lisääntyvillä monisoluisilla eliöillä kuitenkin aina sukupuolisolun tai suvullisen itiön välityksellä (reitti a kuvassa 2). (Iturata on solulinja, joka johtaa edellisen sukupolven sukupuolisoluista seuraavan polven sukupuolisoluihin.)

Monet monisoluisia suvullisesti lisääntyviä eliöitä koskevat tutkimukset osoittavat, että vanhempien polvessa ( $F_0$ -polvessa) esiintyvän indusoivan ärsykkeen tai muuttuneiden olosuhteiden seurauksena syntyneet epigeneettiset muutokset ja niistä johtuvat fenotyypin muutokset muodostuvat samanlaisina uudelleen seuraavissa sukupolvissa.  $F_0$ -polvessa itsessään ei kuitenkaan välttämättä esiinny mitään fenotyypisiä muutoksia, vaan sekä epigeneettiset merkit että niihin liittyvät fenotyypin muutokset voivat ilmetä vasta ensimmäisessä jälkeläispolvessa ( $F_1$ -polvessa) ja periytyä sitä seuraaville polville.

Monisoluisilla eliöillä, joilla esiintyy iturata, erotetaan perinteisesti kolme tyyppiä indusoituneita, periytyviä epigeneettisiä muutoksia (Jablonka & Lamb, 1995). Nämä ovat suora induktio ituradassa, paralleelinen induktio ituradassa ja soomassa sekä somaattinen induktio, ja ne on havainnollistettu kuvissa 3 A–C. Ituradan suorassa induktiossa epigeneettinen muutos tapahtuu  $F_0$ -polven ituradassa, periytyy sen välityksellä ja aiheuttaa muutoksen jälkeläispolvien soomassa ilman, että  $F_0$ -polven soomassa esiintyy mitään muutosta (kuva 3 A). Paralleelinen induktio tapahtuu saman ärsykkeen vaikutuksesta rinnakkain  $F_0$ -polven soomassa ja ituradassa, jossa muutos periytyy seuraaville polville ja saa niiden soomassa aikaan vastaavan muutoksen. Esiintyy siis samanlaisia fenotyypisiä muutoksia sekä indusoituneen  $F_0$ -polven että sen jälkeläispolvi-



Kuva 2. Epigeneettisten muutosten siirtymisreitit monisoluisilla, suvullisesti lisääntyvillä eliöillä. Reitti **a** kuvaa indusoituneiden epigeneettisten muutosten siirtymistä ituradassa. Muutos voi olla indusoitunut ituradassa ja siirtyä sitten sukupolvelta toiselle tai se voi olla ensin indusoitunut soomassa, vaikuttaa sitten iturataan ja sen jälkeen periytyä siinä. Reitti **b** kuvaa soomasta soomaan tapahtuvaa siirtymistä (esim. siirtymistä sosiaalisen oppimisen tai symbolien avulla tapahtuvan kommunikaation kautta). Epigeneettinen periytyminen käsitteen laajassa merkityksessä käsittää molemmat reitit, kun taas käsitteen suppeassa, solukohtaisessa merkityksessä sukupolvet ylittävä epigeneettinen periytyminen käsittää vain reitin a siirtymisen yhden solun, tässä tapauksessa sukupuolisolun tai suvullisen itiön, muodostaman "pullonkaulan" kautta. (Jablonska & Raz, 2009 mukaan. University of Chicago Pressin luvalla.)



Kuva 3. Periytyvien muutosten indusoituminen. **(A)** Suora induktio ituradassa: Ulkoinen ärsyke indusoi ituradassa muutoksen tilasta  $G_0$  tilaan  $G_1$ , mutta ei vaikuta mitään vanhemman soomaan, joka säilyy tilassa  $S_0$ . Tila  $G_1$  periytyy ituradassa ja johtaa jälkeläispolvissa tilan  $S_1$  kehittymiseen. **(B)** Paralleelinen induktio: Ulkoinen ärsyke indusoi vanhemman soomassa muutoksen tilasta  $S_0$  tilaan  $S_1$  ja ituradassa muutoksen tilasta  $G_0$  tilaan  $G_1$ . Tila  $G_1$  periytyy ituradassa ja saa aikaan tilan  $S_1$  kehityksen jälkeläisissä. **(C)** Somaattinen induktio: Ulkoinen ärsyke indusoi vanhemmassa muutoksen, joka muuttaa sen somaattisen fenotyypin tilasta  $S_0$  tilaan  $S_1$ . Vaikutus siirtyy  $S_1$  soomasta iturataan, jolloin syntyy muutos tilasta  $G_0$  tilaan  $G_1$ . Tila  $G_1$  periytyy jälkeläisille ja saa niiden soomassa aikaan muutoksen tilasta  $S_0$  tilaan  $S_1$ . **(D)** Paralleelinen induktio, jolla on ei-paralleelisia vaikutuksia: Ulkoinen ärsyke muuttaa sooman tilasta  $S_0$  tilaan  $S_2$  ja ituradan tilasta  $G_0$  tilaan  $G_1$ . Ituradan muutos periytyy jälkeläisille ja saa niiden soomassa aikaan tilan  $S_1$  kehittymisen. (Jablonska & Raz, 2009 mukaan. University of Chicago Pressin luvalla.)

en soomassa, mutta induktiotapahtumat  $F_0$ -polven soomassa ja ituradassa ovat toisistaan riippumattomia (kuva 3 B). Somaattisessa induktiossa, muutos indusoituu  $F_0$ -polven soomassa. Tämä aiheuttaa muutoksen ituradassa, jossa se periytyy eteenpäin ja saa aikaan  $F_0$ -polven somaattista muutosta vastaavan muutoksen jälkeläispolvien soomassa (kuva 3 C).

Näiden kolmen induktiotyypin lisäksi on kuitenkin olemassa vielä neljäskin tyyppi, nimittäin paralleelinen induktio, jolla on ei-paralleelisia vaikutuksia (Jablonka & Raz, 2009). Tässä tyyppissä  $F_0$ -polven soomassa indusoitunut epigeneettinen muutos voi aiheuttaa muutoksia ituradassa, mutta niiden fenotyyppiset vaikutukset jälkeläispolvissa ovat erilaisia kuin  $F_0$ -polven soomassa (kuva 3 D).

Suora induktio, paralleelinen induktio ja paralleelinen induktio, jolla on ei-paralleelisia vaikutuksia, ovat yleisiä (Jablonka & Raz, 2009) ja viitteet siinä). Evoluutioteorian perusteiden kannalta kuitenkin kaikkein mielenkiintoisin on somaattinen induktio, sillä se näyttää edustavan hankittujen ominaisuuksien periytymistä. Siitäkin tunnetaan lukuisia tapauksia, joista mainittakoon pienten ei-koodaavien RNA-molekyylien kyky edesauttaa informaation siirtoa soomasta iturataan (kuva 1 C).

Kenties vaikuttavin esimerkki somaattisesta induktiosta pienten RNA-molekyylien välityksellä on *C. elegans* sukkulamadolla havaittu seuraava tapaus (Vastenhouw ym., 2006). Sukkulamadoille syötettiin bakteereja, joiden DNA koodasi mm. kaksinauhaisia pieniä RNA-molekyyliä (dsRNA), jotka sitten prosessoituvat pieniksi interferoiviksi RNA-molekyyliksi (siRNA). Nämä RNA-molekyylit vaelsivat matojen somaattisista soluista niiden iturataan ja vaikuttivat seuraavissa sukupolvissa. Myös nisäkkäiltä tunnetaan esimerkkejä siRNA:n välittämästä somaattisesta induktiosta, ja lisäksi tunnetaan tapauksia, joissa induktio on vaikuttanut hormonien eritykseen, jotka puolestaan ovat saaneet aikaan epigeneettisiä muutoksia ituradassa (Jablonka & Raz, 2009).

Näyttää siis selvältä, että ympäristön aiheuttamat epigeneettiset muutokset soomassa voi-

vat tietyissä tapauksissa siirtyä epigeneettisesti iturataan ja saada siinä aikaan vastaavan muutoksen, joka sitten vaikuttaa seuraavien polvien fenotyyppiin.

## Epigenetiikan merkitys evoluutiossa

Evoluution kannalta epigenetiikka merkitsee kahta tärkeää asiaa. Ensinnäkin epigeneettiset muutokset muodostavat uuden aikaisemmin tuntemattoman perinnöllisen muuntelun muodon. Ne ovat tärkeitä yksilöiden ja populaatioiden sopeutumisessa, sillä ne nopeuttavat adaptaatiota. Evoluutioteoriassa on siis laajennettava muuntelun käsitteen sisältöä. Kun tähän saakka on ajateltu vain geneettisen muuntelun olevan merkityksellistä evoluutiossa, on nyt otettava huomioon myös perinnöllinen epigeneettinen muuntelu. Adaptaatiota voi tapahtua perinnöllisten epialleelien valinnan kautta ilman, että tarvitaan varsinaista geneettistä muutosta (Jablonka & Raz, 2009).

Epigeneettinen periytyminen myös mullistaa käsityksemme periytymisen mekanismista. Periytyvää eivät olekaan ainoastaan geenit, vaan myös niiden toiminnan tilat. Sen sijaan itse perinnöllisyyden käsitettä ei näytä olevan tarvetta muuttaa. Perinnöllisyys on edelleen se luonnon ilmiö, että toisilleen sukua olevat yksilöt muistuttavat toisiaan enemmän kuin populaation yksilöt keskimäärin. Käsitteet perinnöllisyyden syistä kylläkin laajenevat. Geneettisen periytymisen lisäksi on otettava huomioon myös epigeneettinen periytyminen.

Tämän kirjoittajan käsityksen mukaan darvinistisen evoluutioteorian ydin, valinnan periaate, ei tule ainakaan keskeisiltä osiltaan mullistumaan. Kelpoisimmat saavat edelleen eniten jälkeläisiä, minkä seurauksena – luonnonvalinnan perusteoreeman mukaan – populaation keskimääräinen kelpoisuus kasvaa niin kauan kuin populaatiossa esiintyy kelpoisuuden muuntelua (Fisher, 1958). Uuden tiedon valossa kelpoisuutta ja sen muuntelua määrääviin tekijöihin on kylläkin lisättävä epigeneettinen muuntelu.

Synteettisen evoluutioteorian eli neodarvinismin keskeisiä väittämiä on, että hankitut ominaisuudet eivät periydy. Epigeneettinen

periytyminen kumoo tämän periaatteen. Sen sijaan epigeneettinen periytyminen ei ole ristiriidassa alkuperäisen darvinistisen evoluutioteorian kanssa, eikä sen sisällyttäminen teoriaan horjuta sen sisäistä ristiriidattomuutta. Valinnan periaate ei edellytä mitään periytymisen mekanismeilta, ja eihän Darwin tiennyt siitä mitään.

Darwin itse asiassa piti hankittujen ominaisuuksien periytymistä, ei ainoastaan mahdollisena, vaan jopa todennäköisenä. Hänen vuodelta 1871 olevan teoksensa *The Descent of Man* toisen luvun ”On the manner of development of man from some lower form” eräs kappale on otsikoitu ”Effects of the increased use and disuse of parts”. Siinä Darwin ihmisen modifikaatioista puhuessaan kirjoittaa seuraavaa:

”Whether the several foregoing modifications would become hereditary, if the same habits of life were followed during many generations, is not known, but it is probable.” (Darwin, 1913, s. 48).  
(Edellä on kuvattu monia modifikaatioita. Voiko niistä tulla perinnöllisiä, jos samat elämäntavat jatkuvat omien sukupolvien ajan, ei tiedetä, mutta se on todennäköistä.)

## Evoluutio teoriaa on täydennettävä

Biologisessa luonnossa ei ole havaittu yhtään tosiasiaa, joka olisi ristiriidassa darvinistisen evoluutioteorian kanssa. Kuitenkin viime vuosina on havaittu seikkoja, joita ei vielä ole sisällytetty nykyiseen synteettiseen evoluutioteoriaan eli neodarvinismiin. Tämä ei merkitse sitä, että evoluutioteoria olisi virheellinen, vaan sitä, että teoriaa on täydennettävä vastaamaan uusia havaintoja.

Niistä havainnoista, jotka eivät suoraan sovellu synteettiseen evoluutioteoriaan, tärkein on tässä kuvattu epigeneettinen periytyminen. Tämän johdosta on alkanut esiintyä puheenvuoroja, joissa ehdotetaan evoluutioteorian uutta synteesiä. Uusi synteesi on epäilemättä tarpeellinen, ja sille on jo annettu nimikin: sitä kutsutaan laajennetuksi evolutiiviseksi synteeksiksi (*extended evolutionary synthesis*) (Pigliucci, 2007).

Tämän kirjoittajan käsityksen mukaan laajennetussa synteessissä alussa mainituista evoluutioteorian postulaateista muuntelun ja perinnöllisyyden periaatteet tullaan muotoilemaan

uudelleen; näiden käsitteiden sisältö tulee laajenemaan. Sen sijaan valinnan periaate tulee käsitykseni mukaan säilymään kutakuinkin ennallaan.

## Kiitokset

Professori Harri Savilahti ja Dosentti Mikko Frilander lukivat käsikirjoituksen ja tekivät siihen hyviä parannusehdotuksia. Teknikko Kurt Stähle avusti kuvien laatimisessa. Heille kaikille lausun parhaat kiitokseni.

## Kirjallisuus

- Angel, Andrew, Song, Jie, Dean, Caroline & Howard, Martin 2011. The Polycomb-based switch underlying quantitative epigenetic memory. *Nature* 476: 105–108.
- Becker, Claude, Hagmann, Jörg, Müller, Jonas, Koenig, Daniel, Stegle, Oliver, Borgwardt, Karsten & Weigel, Detlef 2011. Spontaneous epigenetic variation in the *Arabidopsis thaliana* methylome. *Nature* 480: 245–249.
- Bonasio, Roberto, Tu, Shengjiang & Reinberg, Danny 2010. Molecular signals of epigenetic states. *Science* 330: 612–616.
- Darwin, Charles 1913. *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex*. Second edition. London: John Murray.
- Darwin, Charles 1968. *The Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. A reprint of the sixth edition. London: Oxford University Press.
- Daxinger, Lucia & Whitelaw, Emma 2010. Transgenerational epigenetic inheritance: More questions than answers. *Genome Research* 20: 1623–1628.
- Feng, Suhua, Jacobsen, Steven E. & Reik, Wolf 2010. Epigenetic reprogramming in plant and animal development. *Science* 330: 622–627.
- Fisher, Ronald A. 1958. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Second revised edition. New York: Dover Publications.
- Gerhart, John & Kirschner, Marc 2007. The theory of facilitated variation. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA* 104: 8582–8589.
- Greer, Eric L., Maures, Travis J., Ucar, Duygu, Hauswirth, Anna G., Mancini, Elena, Lim, Jana P., Benayoun, Bérénice A., Shi, Yang & Brunet, Anne 2011. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 479: 365–371.
- Griffiths, Anthony J. F., Wessler, Susan R., Lewontin, Richard C. & Carroll, Sean B. 2008. *Introduction to Genetic Analysis*. Ninth Edition. New York: W. H. Freeman and Company.
- Jablonka, Eva & Lamb, Marion J. 1995. *Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension*. Oxford: Oxford University Press.
- Jablonka, Eva & Raz, Gal 2009. Transgenerational epigenetic inheritance: Prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *The Quarterly Review of Biology* 84: 131–176.
- Jablonka, Eva, Lachmann, Michael & Lamb, Marion J. 1992.



Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characters. *Journal of Theoretical Biology* 158: 245–268.

- Lewontin, Richard 1970. The units of selection. *Annual Review of Ecology and Systematics* 1: 1–18.
- Lewontin, Richard 1982. *Human Diversity*. New York: Scientific American Books.
- Luco, Reini F., Allo, Mariano, Schor, Ignatio E., Komblitt, Alberto, R. & Mistell, Tom 2011. Epigenetics in alternative pre-mRNA splicing. *Cell* 144: 16–26.
- Pigliucci, Massimo 2007. Do we need an extended evolutionary synthesis? *Evolution* 61: 2743–2749.
- Riddihough, Guy & Zahn, Laura M. 2010. What is epigenetics? *Science* 330: 611.
- Schmitz, Robert D., Schultz, Matthew D., Lewsey, Mathew G., O'Malley, Ronan C., Urich, Mark A., Libiger, Ondrej, Schork, Nicholas J. & Ecker, Joseph R. 2011. Transgenerational epigenetic instability is a source of novel methylation variants. *Science* 334: 369–373.
- Vastenhoux, Nadine L., Brunschwig, Karin, Okihara, Kristy L., Müller, Fritz, Tijsterman, Marcel & Plasterk, Ronald H. A. 2006. Long-term gene silencing by RNAi. *Nature* 442: 882.
- Waddington, Conrad H. 1942. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 150: 563–565.
- Weismann, August 1892. *Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung*. Jena: Gustav Fischer.

**Kirjoittaja on Turun yliopiston perinnöllisyystieteen professori (emeritus).**

## TIEDEAKATEMIAIN NEUVOTTELUKUNTA

---

Tiedeakatemiajaosto on 1.3.2012 lähtien Tiedeakatemiaain neuvottelukunta.

Samassa yhteydessä toteutui moni muukin uudistus:

Tiedeakatemiaain neuvottelukunta on muutanut uusiin tiloihin osoitteeseen Mariankatu 7 C 1, 00170 Helsinki. Samoissa tiloissa toimivat myös tiedonjulkistamisen neuvottelukunta ja tutkimuseettinen neuvottelukunta.

Tiedeakatemiaain neuvottelukunnan kolmihenkisen sihteeristön esimiehen **Irina Piipon** nimike muuttui kansainvälisten asiain päälliköksi pääsihteeriksi.

Tiedeakatemiaain neuvottelukunnan sihteeristö on ottanut käyttöönsä uudet etunimi.sukunimi@academies.fi-muotoiset sähköpostiosoitteet. Neuvottelukunnan yleisosoite on info@academies.fi ja kotisivujen osoite www.academies.fi.

## UUSFILOLOGINEN YHDISTYS JUHLII

---

Uusfilologinen yhdistys viettää 125-vuotispäiväänsä maaliskuussa. Se on perustettu 15.3. 1887. Yhdistys juhlii 23.3. seminaarin ja juhlapäivällisen merkeissä sekä syksyllä historiikin julkistamisella.