



## Perinnöllisyystieteen vuosisata

Petter Portin

**Perinnöllisyystiede eli genetiikka on käytännössä 100 vuotta vanha tiede, sillä vuonna 1900 löysivät hollantilainen Hugo de Vries, saksalainen Carl Correns ja itävaltalainen Erich von Tschermak kukin tahollaan ja toisistaan riippumatta Gregor Mendelin (1822–1884) vuonna 1865 keksimät perinnöllisyyslait. Tämän jälkeen genetiikka alkoi ripeästi kehittyä ja kehitys on ollut huimaavaa koko 1900-luvun, niin että oikeutetusti voidaan puhua perinnöllisyystieteen vuosisadasta.**

Kun silloisen Itävalta–Unkarin Brunnissä (nykyisin Brno Tsekin tasavallassa) vaikuttanut munkki Gregor Mendel keksi perinnöllisyyslakinsa, joille Correns sitten ehdotti nimitystä Mendelin lait, jäi hänen työnsä vaille ansaitsemaansa huomiota miespolven ajaksi monesta syystä. Yksi näistä syistä oli se, että Mendelin löytämät perintötekijät, joita hän kutsui elementeiksi, jäivät täysin abstraktisiksi. Vuonna 1900 tunnettiin jo kromosomit ja niistä saatiin konkreettinen aineellinen perusta Mendelin elementeille, joita kutsumme geneiksi, minkä käsitteen toi esiin tanskalainen Wilhelm Johannsen 1909. Periytymisen kromosomiteorian – siis sen teorian, että geenit sijaitsevat kromosomeissa – esittivät toisistaan riippumatta amerikkalainen Walter S. Sutton ja saksalainen Theodore Boveri vuonna 1903. He nimittäin pystyivät osoittamaan, että kromosomien käyttäytyminen sukupuolisolujen kypsymisjakautumisessa eli meiosisissa selitti Mendelin lait. Jo aikaisemmin Boveri 1902 oli osoittanut kromosomien yksilöllisyyden ja 1904 hän osoitti kromosomien jatkuvuuden – siis sen, että kromosomit säilyivät yksilöllisyytensä solusukupolvesta toiseen. Yksilöllisyys ja pysyvyys ovat tietenkin perinnöllisen materiaalin välttämättömiä edellytyksiä.

Periytymisen kromosomiteorian todisti oikeaksi amerikkalaisen Thomas Hunt Morganin työryhmä, johon hänen lisäksi kuuluivat Calvin B. Bridges, Alfred M. Sturtevant ja Herman J. Muller otettuaan banaanikärpäsen genetiikan tutkimuskohteeksi. He pystyivät 1910-luvulla nimittäin ensinnäkin osoittamaan, että sukupuoleen kytkeytyvät periytyminen voitiin selittää kun oletettiin näin käyttäytyvien geenien sijaitsevan erityisissä sukupuolikromosomeissa. Toiseksi he osoittivat, että banaanikärpäsen kytkentäryhmien lukumäärä oli sama kuin lajin haploidi kromosomiluku. Kolmanneksi he geenikartoituskokein osoittivat, että kytkentäryhmän rakenne oli lineaarinen, mikä vastasi kromosomin lineaarista rakennetta. Nämä olivat kuitenkin epäsuoria todisteita.

Ensimmäisen suoran todisteen periytymisen kromosomiteorian puolesta esitti Bridges 1916 osoittamalla, että tiettyä geenien poikkeuksellista käyttäytymistä meiosisissa, nimittäin non-disjunktioita, vastasi täysin analoginen kromosomien non-disjunktio. Tämän täytyi ehdottoman varmasti merkitä sitä, että geenit sijaitsevat kromosomeissa. (Non-disjunktio on harvinainen poikkeus Mendelin ensimmäisestä säännöstä eli lohkeamissäännöstä).



Lisää suoria todisteita periytymisen kromosomiteorian puolesta esittivät Theodosius Dobzhansky ja Theophilus S. Painter 1929 kun he molemmat pystyivät osoittamaan että tiettyihin kromosomien rakennemutaatioihin liittyi täysin vastaava kytkentäryhmän muutos.

Periytymisen kromosomiteoria huipentui ensimmäisiin fysikaalisiin geenikartoihin, jotka laati Bridges 1935, 1937 ja 1938 banaanikärpäsen ns. jättiläiskromosomien avulla. Hän pystyi osoittamaan geneille aivan täsmällisiä sijaintipaikkoja kromosomeissa.



### Periytymisen DNA-teoria

Klassisessa geenikäsityksessä, joka vallitsi vuosina 1910–1940, huipentui puolestaan käsitys geenien toiminnasta George Beadlen ja Edward Tatum 1941 esittämään yksi geeni – yksi entsyymi hypoteesiin. Tämän hypoteesin mukaan geenit toimivat niin, että kukin niistä ohjaa yhden entsyymiproteiinin synteesiä. Tähän hypoteesiin Beadle ja Tatum päätyivät punaisen leipähomeen biokemiallisia mutaatioita koskeneiden tutkimustensa perusteella.









Periytymisen DNA-teoria – siis se teoria, että geenit ovat kemialliselta luonteeltaan deoksiribonukleinihappoa eli DNA:ta – syntyi kun yhdysvaltalainen Oswald Avery työryhmineen 1944 osoitti, että DNA on bakteereissa transformaation eli tietyn spesifisen perinnöllisen muutoksen aiheuttava aine. Transformaatio-ilmion oli löytänyt Frederick Griffith 1928. Lisätodiste periytymisen DNA-teorialle saatiin 1952 kun Alfred D Hershey ja Martha Chase osoittivat, että virusten lisääntymisestä vastaa DNA.



DNA:n rakenteen selvittivät sitten 1953 amerikkalainen James Watson ja englantilainen Francis Crick. He perustivat DNA:n rakennemallinsa yhtäältä Erwin Chargaffin kemiallisiin tutkimuksiin ja toisaalta Maurice Wilkinsin, Rosalind Franklinin ja Raymond Goslingin röntgenkristallografisiin rakennetutkimuksiin.





Klassisen geenikäsityksen mukaan, joka siis vallitsi vuosina 1910-1940, geeni käsitettiin geneettisen transmissio eli geenien sukupolvelta toiselle siirtymisen, geneettisen rekombinaation, geenimutaation ja geenitoiminnan pienimmäksi jakamattomaksi yksiköksi ja kaikilla näillä neljällä geenin määrittelytavalla uskottiin päädyttävän yhteen ja samaan yksikköön.




Geeniä toiminnan perusteella määriteltäessä on avainasemassa geneettinen komplementaatio niminen ilmiö. Geneettinen komplementaatio tarkoittaa isän ja äidin puolelta perittyjen homologisten genomien toisiaan täydentävää toimintaa. Klassisen geenikäsityksen mukaan mutaatiot, jotka eivät komplementoi toistensa toimintaa, ovat saman geenin mutaatioita kun taas mutaatiot, jotka komplementoivat toistensa toimintaa, ovat eri geenien mutaatioita.




### Neoklassinen geenikäsitys



Klassinen geenikäsitys murtui kun Peter Oliver 1940 ja Edward B. Lewis 1941 ja 1945 havaitsivat banaanikärpäsellä geenin sisäisen rekombinaation. Myöhemmin 1950-luvulla geenin sisäisen rekombinaation havaitsivat useat tutkijat mikro-organismeilla sellaisissa geeneissä, joiden biokemiallinen vaikutustapa tunnettiin, eli ne olivat geenejä, jotka täyttivät yksi geeni – yksi entsyymi hypoteesin mukaisen määrittelykriteerin. Geenin sisäinen rekombinaatio onkin sittemmin paljastunut kaikkia geenejä koskevaksi, mutta taajuudeltaan harvinaiseksi ilmiöksi. Geeni transmissio yksikkönä ei siis ollutkaan rekombinaation pienin yksikkö.





1940- ja 1950-luvulla havaittiin myös geenin sisäinen komplementaatio monissa geeneissä ja monilla organismeilla.



Vaikka geenin sisäinen rekombinaatio ja komplementaatio voidaan erottaa vastaavista geenien välisistä ilmiöistä, joten rekombinaatio- ja komplementaatioilmiöt säilyivät edelleen geeniä määrittelevinä kriteereinä, tarvittiin kuitenkin uutta käsitteistöä. Sen loi yhdysvaltalainen Seymour Benzer 1950- ja 1960-lukujen taitteessa tutkimalla bakteriofagien genetiikkaa. Hän ryhtyi nimittämään rekombinaation pienintä yksikköä rekoniksi, mutaation pienintä yksikköä mutoniksi ja geenitoiminnan pienintä yksikköä sistroniksi. Yksi sistroni jakautui lukuisiin rekoneihin ja mutoneihin. Niinkään yhdysvaltalainen Charles Yanofsky pystyi kolibakteerin geenejä koskevilla tutkimuksillaan osoittamaan aineelliset vastineet rekonin, mutonin ja sistronin käsitteille. Rekoni ja mutoni ovat aineellisesti identtiset; ne ovat yksi nukleotidipari DNA:ssa. Sistroni taas on sellainen jakso DNA:ta, jossa on informaatio yhden polypeptidin synteesiä varten. Vanha iskulause yksi geeni – yksi entsyymi korvautui uudella yksi sistroni – yksi polypeptidi hypoteesilla. Näin oli syntynyt geenikäsitys, jota kutsun neoklassiseksi geenikäsitykseksi.

### Moderni geenikäsitys



Geenitekniikan alettua kehittyä 1960- ja 1970-lukujen taitteessa, ja kun siis on voitu analysoida yksittäisten geenien rakennetta, on kertynyt lukuisia havaintoja, jotka osoittavat että sen paremmin klassisen kuin neoklassisenkaan geenin määrittelyn kriteerit eivät enää pidä paikkaansa. On syntynyt uusi murros, joka vähitellen on johtanut modernin geenikäsityksen hahmottumiseen. Modernista geenikäsityksestä on todettava, että se on abstraktisempi, avoimempi ja monimutkaisempi kuin klassinen tai neoklassinen geenikäsitys; tämä huolimatta siitä, että empiirinen ja konkreettinen tietämyksemme geenien

molekulaarisesta organisaatiosta on lisääntynyt.

Havaintoja, jotka ovat johtaneet neoklassisen geenikäsitteen murrokseen ovat mm. toistuvajaksotiset geenit, jaksottaiset geenit, joissa on koodaavia eksoni- ja koodaamattomia intronijaksoja, koostuneet geenit, limittävät geenit, hyppivät geenit, monimutkaiset promoottorit, polyproteiinigeenit ja sisäkkäiset geenit.

Näistä havainnoista ehkä mielenkiintoisin on jaksottaisten geenien olemassaolo. Monisoluisien tumallisten organismien geneistä miltei kaikki ovat jaksottaisia. Yksisoluisilla tumallisilla organismeilla niitä on prosentuaalisesti vähemmän ja tumattomilla bakteereilla ja viruksilla ei lainkaan.

Jaksottaiset geenit siis koostuvat koodaavista eksoneista ja niiden väliin sijoittuvista koodaamattomista introneista. Tämä rakenne transkriptoituu yhdeksi heterogeeniseksi tuman RNA-molekyyliksi, joka sitten tumassa kypsyy lähetti-RNA-molekyyliksi. Se siirtyy sytoplasmaan proteiinisynteesin templaatiksi. Heterogeenisen tuman RNA-molekyylin kypsyminen tapahtuu mm. pujontareaktio, jossa intronit poistuvat. Hyvin monissa geneissä on kuitenkin havaittu kudosis- ja kehitysvaihespesifistä vaihtoehtoista pujontaa. Siinä kaikki eksonit eivät liitykään yhteen vaan esimerkiksi yksi tai useampia eksoneja voi jäädä välistä pois. Näin on mahdollista, että yksi geeni (= sistroni) koodaa kudoksesta ja kehitysvaiheesta riippuen useampaa kuin yhtä polypeptidiä.

On olemassa muitakin mekanismeja, joihin perustuen yksi geeni voi koodata useampaa kuin yhtä polypeptidiä, mutta ainakaan toistaiseksi ei ole havaittu, että yhden polypeptidin synteesiä varten tarvittaisiin informaatiota useammasta kuin yhdestä geenistä.

Päättynään vuosisatana perinnöllisyystieteen kehitys, jota tässä olen tarkastellut geenin käsitteen kehityksen näkökulmasta, on siis edennyt johdonmukaisesti positivistisen tradition hengessä yhden ainoan paradigman, nimittäin mendelistisen paradigman, varassa.

#### Tulevaisuuden näkymiä

Mutta alkanut uusi vuosituhat houkuttelee katsomaan tulevaisuuteen. Kovin pitkän tähtäyksen ennusteita ei voi tehdä, mutta yksi on varmaa: Ihmisen jo monien malliorganismien koko genomin yksityiskohtainen kemiallinen analyysi eli sekvensointi tulee mullistamaan genetiikan. Rakenteellinen ja toiminnallinen genomiikka sekä bioinformatiikka tulevat näyttelemään keskeistä osaa.

Tähän mennessä on sekvensoitu satojen virusten ja kymmenien bakteerien genomit. Ensimmäisen yksisoluisen tumallisen organismin, nimittäin leivinihiivan genomi saatiin valmiiksi sekvensoitua vuonna 1997. Sillä osoitettiin olevan 5885 geeniä. Ensimmäisenä monisoluisista tumallisista organismeista saatiin 1998 sekvensoitua erään pienen sukkulamadon (*Caenorhabditis elegans*) genomi. Sillä on 19.099 geeniä. Vielä tänä keväänä odotetaan valmistuvan banaani-karpäsen koko genomin sekvenssi. Viime syksynä banaani-karpäsellä arvioitiin olevan 15 000–20 000 geeniä. Ihmisen pienimmän kromosomin, kromosomin numero 22:n sekvenssi ilmestyi 2.12.1999 ja tänä keväänä odotetaan valmistuvan 90 prosenttisesti kattava työversio koko ihmisen genomista. Ihmisen koko genomin sekvensointityön odotetaan tulevan valmiiksi viimeistään vuonna 2002.

Jos päättynyt vuosisata oli perinnöllisyystieteen vuosisata, tulee alkanut vuosisata olemaan sitä vielä suuremmassa määrin. Seuraavan sadan vuoden kuluessa tulee selviämään miten yksisoluisen geneettisen informaation perusteella kehittyvä ajassa toimiva kolmiolotteinen ihminen, siis itse asiassa neliolotteinen ja hyvin monimutkainen avoin järjestelmä, jonka läpi aine ja energia – myös informaation muodossa – virtaavat.

*Kirjoittaja on Turun yliopiston perinnöllisyystieteen professori.*  
[petter.portin@utu.fi](mailto:petter.portin@utu.fi)