



Biologian kehitystä ja kehityksen biologiaa

Lauri Saxén



Hieman kärjistäen voidaan katsoa tämän päivän biologisen maailmankuvan perustuvan kolmeen suureen oivallukseen: Charles Darwin loi pitävän pohjan koko nykyiselle käsityksellemme evoluutiosta ja lajien synnystä (*On the Origin of Species by Means of Natural Selection*, 1859), Gregor Mendel hahmotti yhä edelleen päällisin puolin pitävät periytymisen lait (*Versuche über Pflanzenhybriden*, 1865/1901), James Watsonin ja Francis Crick'in malli tarjosi puolestaan nerokkaan yksinkertaisen molekulaarisen perustan niin evoluution kuin periytymisenkin säännöille ("A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature* 25.4.1953).



Tämän päivän biologian reduktionistinen dogmi onkin, että *kaikkea elämää ja sen kehitystä säätelevät geenit*, itseään monistavat informaatiopaketit. Tiedämme myös, että kaikilla lajeilla hiivasta ihmiseen toimivat samat mekanismit kahdessa keskeisessä funktiossa, yksilönkehityksen ja lisääntymisen säätelyssä.



Tarkastelen seuraavassa näitä kolmea avainkysymystä, evoluutiota, perinnöllisyyttä ja yksilönkehitystä nykyisen molekulaarisen tietomme pohjalta ja esitän esimerkkejä siitä, miten nykytutkimus pala palalta täydentää klassisia käsityksiämme elämän säätelystä. On oikeastaan hämmästyttävää, että tavattomalla nopeudella etenevä tutkimus ja sen yhä herkistyvä metodiikka eivät ole tuottaneet perustavaa laatua olevia yllätyksiä vaan ensisijaisesti täydentäneet, hionneet ja kirkastaneet biologista maailmankuvaamme. Tulevien vuosikymmenien kehitys jatkunee samalla tavoin tuottamatta suuria mullistuksia tähän kuvaan - sensijaan tietojemme käyttö ja sovellukset niin biologiassa kuin lääketieteessäkin tulevat olemaan merkittävät ja mielekkäiden ennustelujen ulottumattomissa. Mainitsemani kolmen avainsanoman viesti voidaan karkeasti tiivistää seuraavasti: Lajeista syntyy uusia lajeja, joiden ominaisuudet periytyvät lainalaisesti jälkeläisille ja tätä tietoa kantaa DNA. Tänäpäin voimme jo seurata tuota tapahtumaketjua molekyylien tasolla ja pyrkiä vastaamaan kysymykseen miten tavattoman yksinkertainen koodi voidaan lukea niin monella tavalla ja samalla päätyä toimivaan, harmoniseen ja suunnattoman monimuotoiseen eliökokonaisuuteen. Kysymystä mutkistaa tietomme siitä, että eri lajien DNA on perin samankaltainen koostumukseltaan: ihmisen ja simpanssin DNA:n emäskoostumus on 99% identtinen ja vielä hiivan perimässä tapaamme pitkälti tätä homologiaa.



Homeoottiset geenit




Uusien lajien sattumanvaraiseen syntyyn ja niiden väliin eroiin johtava tie on ensisijaisesti perinnöllinen muuntelu, jonka taustalla ovat perintöaineksen mutaatiot ja uusien rekombinaatioiden synty eli viime kädessä muutokset perimää kantavassa DNAssa ja vastaavasti sen lähettämissä viesteissä. Kehitysbiologin tehtävä on nyt pohtia miten tämä viesti muutetaan uusiksi järjestäytyneiksi lajeiksi, jotka samalla noudattavat tiettyjä yleisiä rakennekaavoja. Ala on siirtynyt uuteen kauteen, jota monet kutsuvat *postgenomiseksi kehitysbiologiaksi*.



Eliöiden peruskaavion säilyminen uusissa lajeissa on askarruttanut tutkijoita kauan. Eräiden, jo ammoin kuoilleiden ja fossiileina säilyneiden lajien perusrakenne on nykyisestä symmetrisestä ratkaisusta poikkeava, mutta nykyisissä lajeissa tavataan vain rajoitettu määrä rakenteellisia perusratkaisuja. Tämä viittaa yhteisiin, satoja miljoonia vuosia säilyneisiin geeneihin, jotka edelleen toimivat alkuperäisessä säätelytehtävässään. Näitä ns. homeoottisia geenejä tunnetaan jo lukuisia ne säätelevät ruumiin yleisrakennetta, jaokkeisuutta ja elinten topografiaa lajista riippumatta. Esimerkiksi otan PAX-6 merkinnällä tunnetun geenin. Ihmisellä tämän geenin mutaatio johtaa silmättömyyteen, *anophthalmiaan*, hiirellä taas heterotsygootti on pienisilmäinen. Mielenkiintoista on, että varsin samankaltainen geeni tavataan myös banaani-karpäpäsessä, jossa se säätelee silmän paikantumista. Siirtämällä tämä geeni väärään paikkaan banaani-karpäsen varhaisalkiossa, sai Walter Gehring työtovereineen silmiä







syntymään vastaavasti väärin paikkoihin kuten raajoihin ja siipiin. Lisätodiste geenin samankaltaisuudesta hiiren vastaavaan geeniin saatiin kun hiiren PAX-6 DNA siirrettiin banaanikärpäsen alkioon, jolloin seurauksena oli samantapainen silmän lokalisaaion muutos. Näin siis sama geeni osallistuu silmän varhaiskehitykseen kahdessa etäisessä lajissa siitäkkin huolimatta, että itse näköelin on täysin erilainen nisäkkäässä ja hyönteisessä. Silmän lopullisen, lajille ominaisen hienorakenteen määrää sensijaan lajispesifi geenikirjo.

Samankaltaisia homeoottisia geenejä ja geeniperheitä, jotka säätelevät kehityksen varhaisvaiheen perusratkaisuja tunnemme jo useita.

Kaksoisvarmistus




Lajin keskeisten erityispiirteiden säilymiseksi on kehittynyt myös varmistus geenitiedon luentavaiheessa. Tässä näyttää olevan vaihtoehtoja, jotka johtavat eri geenien sanelemaan samaan lopputulokseen, samaan ilmiösuun. Tämä on todettu parhaiten ns. poistogeenisissä hiirissä, jossa tietty geeni on jo sikiökauden varhaisvaiheessa vaiennettu ja vastaavasti katkaistu sen normaalisti käynnistämä synteesiketju.




Useimmiten tällainen geenin poisto johtaa homotsygoottisen yksilön menehtymiseen tai normaalista suuresti poikkeavaan ilmiösuun, mutta lukuisat esimerkit ovat myös osoittaneet miten jonkun keskeisenkin molekyylin säätelystä vastaavan geenin inaktiivominen ei vaikuta ilmiösuun lainkaan. Selitys lienee se, että laji on evoluution aikana kehittänyt keskeisille kehitystapahtumille vaihtoehtoisia kanavia, joista jo vuosisadan alun saksalaiset tutkijat käyttivät nimitystä Doppelversicherung, kaksoisvarmistus. Lajin säilymisen takaamiseksi tällainen varajärjestelmä juuri keskeisten kehitystapahtumien kohdalla on luonnollisesti merkittävää.

Geenien interaktio




Postgenomisen kehitysbiologian keskeisimpiä kysymyksiä on kehitykseen osallistuvien satojen tai tuhansien geenien yhteis- ja vuorovaikutus, joka takaa synkronisen kehityksen ja järjestäytyneen lopputuloksen, elimen tai kudoksen. Tällainen geenien ja niiden säätelemien tuotteiden interaktio voi tapahtua joko geenien, niiden tuottamien valkuaisaineiden tai lopuksi solujen ja kudosten välillä. Viimeksi mainittu, kudosten välinen morfogeneettinen interaktio on ollut tutkijoiden mielenkiinnon kohteena koko kuluneen vuosisadan ajan, mutta vasta viime vuosina ovat tällaisen vuoropuhelun vaatimat signaaliaineet tulleet osittain selvitettyiksi.




Tässä tutkimuksessa myös Suomen kehitysbiologinen koulukunta on ollut aktiivisesti mukana 1930-luvulta lähtien.


Suhtautuminen polveutumisoppiin



Polveutumisopista puhuttaessa en malta olla lyhyesti kommentoimatta paria äskeitä kysymykseen liittyvää uutista. Kuten kaikki hyvin tiedämme, saivat Darwinin opit 140 vuotta sitten jopa myrskyisän vastaanoton ja käsitys ihmisen ja apinan sukulaisuudesta oli monien mielestä kammottava. Vaikka tutkijat tänään lähes varauksetta hyväksyvät polveutumisopin, ei sen sanoma aina mene perille maallikkopiireille.



Jokin aika sitten esimerkiksi raportoi australialainen retkikunta löytäneensä Nooakin arkin kivettyneet jäännökset Ararat -vuoren rinteeltä ja heidän tuomissaan valokuvissa olikin nähtävissä laivamainen hahmo. Tietyissä piireissä riemu oli suuri ja rahaakin virtasi niin tutkimuksiin kuin tutkijoiden tileillekin. Epäilijät pyrittiin vaientamaan jopa lakituvassa eivätkä kreationistit hätkähtäneet vaikka pätevät geologit mittasivatkin kivetymän iäksi yli 110 miljoonaa vuotta. Nykyisen evoluutiokäsityksen mukaan tuolloin vasta hahmottuivat eliömaailman pääryhmät ja Ukko Nooa saattoi tepastella purtensa kannella vasta 100 miljoonaa vuotta myöhemmin.



Toinen esimerkkini on ehkä vakavammin otettava. Viime elokuussa levisi tiedemaailmaan uutinen, jonka mukaan Kansainvälisen osavaltion koulutoimesta vastaava elin, Kansas Board of Education oli kieltänyt polveutumisopin opetuksen kaikissa osavaltion oppilaitoksissa. Varmemmaksi vakuudeksi määrättiin vastaavat sivut koulutuksen ohjekirjasta hävitettäväksi. Tutkijain kauhistus on kaikin maallikkoelimen kuuroille korville ja jännityksellä odotetaan tarinan jatkoa.



Mahdollista on, että kansanliike leviää laajemmallekin Yhdysvalloissa, jossa kreationisteilla edelleen on monin paikoin laajat kannattajajoukot ja sananvaltaa. Seuraukset saattavat olla arvaamattomat sillä polveutumisopin myötä poistuu opetuksesta eräs biologian keskeisimmistä perusteista. Kuten äskettäin Suomessakin luennoin tunnettu paleontologi Stephen Jay Gould on todennut: "No one ignorant of evolution can understand science".



Koska esimerkkini ovat etäältä haetut on lisättävä, etteivät kreationistiset ajatukset suinkaan ole vieraita tämän päivän Suomessakaan. Esimerkiksi *Hufvudstadsbladet*issa julkaistiin 23.9.1999 Pekka Reinikaisen kirjoitus, jossa viitataan korkeampaan älyyn, "en högre intelligens" evoluution ohjaajana.



Liekö sattuma, että kirjoitus julkaistiin samana päivänä jolloin Gould luennoi Helsingin yliopiston juhlasalissa.

Ulkoiset tekijät



Charles Darwinin alkuperäinen doktriini oli tavallaan kaksiosainen: 1) evoluutio tuottaa sattumanvaraisesti uusia lajeja, ja 2) näistä valikoituvat elinympäristöön parhaiten soveltuvat. Teorian ensimmäinen osa saa päivittäin lisätodistusta molekyylibiologioiden tuloksista, kuten edellä lyhyesti selostin, mutta toinen osa, luonnonvalinta on vaikeammin tieteellisesti osoitettavissa.



Vaikka kehitys- ja elinympäristö eivät käsityksemme mukaan vaikutakaan suotuisasti suoraan perimään, on loogista, että parhaan geenikirjon tuottama ilmiasu valikoituu ajan oloon ympäristön vaatimusten mukaiseksi. Tämä äärettömän hidas valintaprosessi on nyt siirtymässä luonnosta laboratorioihin ja samalla se nopeutuu tavattomasti. Uusi laji tuotetaan nopeasti suunnatulla geenisiirrolla ja sen etuisuudet tai haitat entsiini verrattuina voidaan lähes välittömästi tutkia.



Jo kymmenet geenisiirroin tuotetut viljalajit ovat näin osoittaneet paremmuutensa mm. lois- ja kylmänkestävyytensä sekä satoisuutensa ja proteiinipitoisuutensa suhteen, mutta yhä käydään osin tunnepohjaista keskustelua tällaisen muuntelun vaaroista. Totta on, että vaikka tutkijat ovat näistä riskeistä tietoisia ja pyrkivät ne eliminoimaan, on ainakin teoriassa olemassa mahdollisuus, että esim. jonkun uuden kasvilajikkeen ylivertainen lisääntymisnopeus tekeekin rengistä herran, joka irtipäästettynä kehittyy vaaralliseksi rikkaruohoksi. Näitä pelkoja kuvaavat lehtiotsikoiden ilmaiset kuten "Frankensteinin ruoka". Äärimmäisen näkemyksen esittää lakeuden Paavo Antti Tuurin uusimmassa kirjassa Lakeuden kutsu:



Paavo kiroili geenejä, jotka nyt tuntuvat olevan synnä aivan kaikkeen. Se arveli, että kaikkien meidän olisi helpompi elää, jos geenit voitaisiin hävittää maailmasta niin kuin luteet.



Periytyvyyden lait



Samalla kun molekyylibiologia antaa aseet Darwinin perusväittämän, uusien lajien synnyn todistamiseksi, ala osoittaa miten Mendelin periytyvyyden lait toteutuvat: Molemmista vanhemmista peräisin oleva hedelmöitetyn munasolun DNAhan sidottu perimä siirtyy jälkeläisille, joissa sen sisältämä tieto konvergoituu lajispesifisiksi ominaisuuksiksi hyvin tuntemiamme välittäjäkanavia myöten.

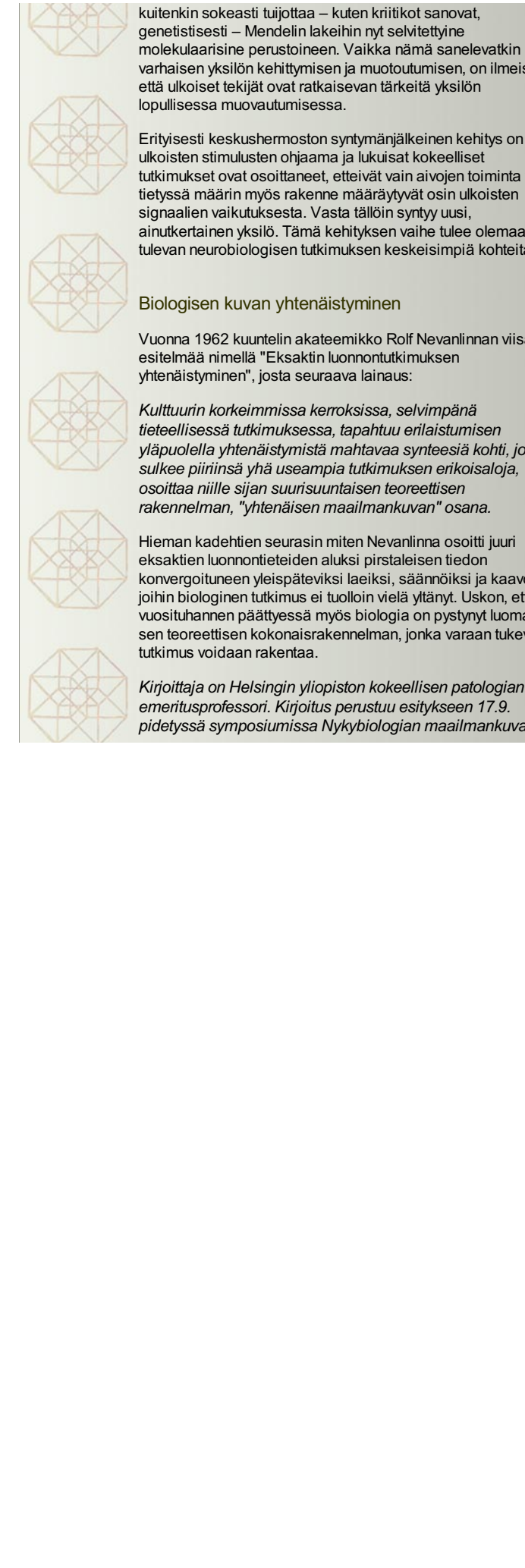


Kolme tätä sääntöä täydentävää poikkeusta on kuitenkin hyvä pitää mielessä kun puhutaan yksilönkehityksestä ja nykyisin erityisesti kloonauksesta. Munasolun mukana siirtyy kehittyvään alkioon äidin DNA:n sanelemaa lähetti-RNAta, joka vaikuttaa lyhyen aikaa sikiön varhaiskehitykseen. Pysyvämpää emon vaikutusta välittää jakautuvasta tumasta riippumaton mitokondriaalinen DNA, joka siirtyy jälkeläisille lähes yksinomaan äidin munasolusta ja ohjaa uudessa yksilössä omaa valkuaisainesynteesiään. Kolmas poikkeama klassisista laeista tunnetaan nimellä geenien leimautuminen (*gene imprinting*). Tällä ilmeisesti harvinaisella ilmiöllä tarkoitetaan sitä, että eräissä tapauksissa geenin sanelema ilmiasu riippuu geenin alkuperästä. Toisin sanoen äidiltä tai isältä peritty geeni saattaa ilmentyä eri tavalla. Näitä geenejä tunnemme toistaiseksi vain tusinan verran.



Kaiken kaikkiaan voidaan jälleen todeta, että Mendelin lait ovat hyvin kestäneet vuosisataisen tutkimuksen joka on tuonut niihin vain vähäisiä täydennyksiä ja tarkennuksia. Väärin olisi





kuitenkin sokeasti tuijottaa – kuten kriitikot sanovat, genetiikasta – Mendelin lakeihin nyt selvitettyine molekulaarisine perustoineen. Vaikka nämä sanelevatkin varhaisen yksilön kehittymisen ja muotoutumisen, on ilmeistä, että ulkoiset tekijät ovat ratkaisevan tärkeitä yksilön lopullisessa muovautumisessa.

Erityisesti keskushermoston syntymänjälkeinen kehitys on ulkoisten stimulusten ohjaama ja lukuisat kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, etteivät vain aivojen toiminta vaan tiettyssä määrin myös rakenne määräytyvät osin ulkoisten signaalien vaikutuksesta. Vasta tällöin syntyy uusi, ainutkertainen yksilö. Tämä kehityksen vaihe tulee olemaan tulevan neurobiologisen tutkimuksen keskeisimpiä kohteita.

Biologisen kuvan yhtenäistyminen

Vuonna 1962 kuuntelin akateemikko Rolf Nevanlinnan viisasta esitelmää nimellä "Eksaktin luonnontutkimuksen yhtenäistyminen", josta seuraava lainaus:

Kulttuurin korkeimmissa kerroksissa, selvimpänä tieteellisessä tutkimuksessa, tapahtuu erilaistumisen yläpuolella yhtenäistymistä mahtavaa synteesiä kohti, joka sulkee piiriinsä yhä useampia tutkimuksen erikoisaloja, osoittaa niille sijan suurisuuntaisen teoreettisen rakennelman, "yhtenäisen maailmankuvan" osana.

Hieman kadehtien seurasin miten Nevanlinna osoitti juuri eksaktien luonnontieteiden aluksi pirstaleisen tiedon konvergoituneen yleispäteviksi laeiksi, säännöiksi ja kaavoiksi, joihin biologinen tutkimus ei tuolloin vielä yltänyt. Uskon, että nyt vuosituhannen päättyessä myös biologia on pystynyt luomaan sen teoreettisen kokonaisrakennelman, jonka varaan tukeva tutkimus voidaan rakentaa.

Kirjoittaja on Helsingin yliopiston kokeellisen patologian emeritusprofessori. Kirjoitus perustuu esitykseen 17.9. pidetyssä symposiumissa Nykybiologian maailmankuva.