

Elinten kehityksen geneettinen säätely

Irma Thesleff

Se, miten eläinalkioiden kehitys tapahtuu, on aina kiinnostanut ihmisiä. Jo Aristoteles pohti tätä ja kysyi: Syntyvätkö kaikki alkion osat yhtäaikaan vaiko peräjälkeen? Onko kaikki jo alusta alkaen valmiiksi muodostunut vai onko kehitys verrattavissa kalastajan verkon kutomiseen? Aristoteles kallistui jälkimmäisen vaihtoehdon puolelle ja kutsui tällä tavalla tapahtuvaa kehitystä epigeneettiseksi. Kesti kuitenkin reilusti yli kaksituhatta vuotta ennen kuin teoria hyväksyttiin ja todistettiin oikeaksi.

Eri selkärankaisten alkioiden tarkastelu osoitti, että ne eivät todellakaan olleet valmiiksi kehittyneitä eläimiä miniatyyrikoossa vaan että kehitys tapahtuu asteittain. Huomattiin myös, että eri selkärankaisten alkio, esimerkiksi ihmisen ja kalan alkio muistuttavat kovasti toisiaan kehityksen varhaisvaiheissa. Havainto stimuloi keskustelua evoluutiosta ja johti käsitykseen eri lajien sukulaisuudesta. Vuonna 1859 Charles Darwinin julkaisi Lajien synty -teoksensa, jossa hän esitti teoriansa, että eri eläinlajit olivat kehittyneet ja muuttuneet erilaisiksi vuosimiljoonien kuluessa. Kehitysbiologian tutkijat oivalsivat, että kehitystä säätelevissä mekanismeissa täytyi olla yhtäläisyyksiä eri eläinten välillä, ja että esimerkiksi kalan tai sammakon kehityksen tutkimisen voi siksi olettaa antavan tietoa myös ihmisen kehityksen mekanismeista. Sitä, kuinka hämmästyttävän samanlaisia kehitystä säätelevät mekanismit todella ovat, eivät 1800-luvun kehitysbiologit aavistaneet, ja se on itse asiassa tullut yllätyksenä nykyiselle kehitysbiologiskupolvellekin.

Kehitysgeenien hämmästyttävä säilyminen evoluution aikana

Vasta viimeisten kymmenen vuoden aikana on geenitutkimuksen avulla paljastunut, että kehitystä säätelevät mekanismit ovat evoluution aikana säilyneet lähes muuttumattomina. Eikä tämä koske yksinomaan selkärankaisten evoluutiota, vaan säilyvyys juontaa juurensa paljon kauempaa monisoluisien eläinten kehityksen alkuajoilta yli 500 miljoonaa vuotta sitten. Useimmat alkion kehitystä säätelevät geenit ovat nimittäin osoittautuneet identtisiksi täysin erilaisilla eläimillä kuten esimerkiksi banaanikärpäselä ja ihmisellä. Kehitystä säätelevien geenien hämmästyttävä säilyminen paljastui ensimmäiseksi ruumiin perusrakennetta säätelevien ns. homeobox geenien kohdalla. Nämä geenit säätelevät ruumiin eri osien identiteettiä etutakasuunnassa, ja ne löydettiin ensin banaanikärpäselästä (kyseiset banaanikärpäsetutkijat saivat vuonna 1995 Nobel-palkinnon löydöstään). Kun geeniteknologisin keinoin lähdettiin etsimään samankaltaisia geenejä selkärankaissilta oli ihmeitys suuri, kun hiirestä löydettiin samat geenit ja kun lisäksi osoittautui, että ne säätelevät myös selkärankaissilla, ihminen mukaanlukien sitä mihin ruumiin eri osat kehittyvät. Geenit ovat niin samanlaisia, että hiirestä eristetty geeni banaanikärpäseen siirrettynä toimii kuten banaanikärpäsen oma geeni. Voi sanoa, että nämä havainnot mullistivat kehitysbiologisen tutkimuksen, ja kehitysbiologia elää edelleen kasvun aikaa. Evoluutiotutkijat ja kehitysbiologit ovat löytäneet toisensa sata vuotta kestäneen tauon jälkeen, ja geenitutkimus paljastaa eri eläinlajien sukulaisuussuhteita kiihtyvällä vauhdilla. Kiinnostusta kehitysbiologiaa kohtaan on entisestään lisännyt se, että parin vuoden aikana on ilmennyt, että virheet kehitystä säätelevissä geeneissä ovat syynä suureen osaan ihmisten sairauksia. Synnyntäisistä epämuodostumista suuri osa johtuu tällaisista geenivirheistä, mikä on itse asiassa hyvin ymmärrettävää. Mutta se, että erilaisten kasvainten ja nimenomaan syövän syynä usein on geenivirhe kehitystä ohjaavissa avaingeneissä ei ollut yhtä odotettua. Niinpä kehitysbiologinen tutkimus ja syöpätutkimus käyvät tänään usein käsikädessä.

Kehityksen ohjelma on kirjoitettu geeneihin

Hedelmöityneessä munasolussa on yhdistynyt äidiltä ja isältä tullut perintöaines, ja se sisältää ohjelman siitä miten kehitys tapahtuu. Ohjelma on kirjoitettu geeneihin, joita meillä ihmisillä on noin 80 000 kpl. Kehitys on monimutkainen prosessi, jonka aikana solujen määrä lisääntyy solunjakautumisen kautta, solut erilaistuvat tehtäviinsä ja elimet kehittyvät solujen ja kudosten tarkan järjestäytymisen kautta. Samanaikaisesti koko alkion kolmiulotteinen rakenne ohjautuu suureksi osaksi edellä mainittujen homeobox-geenien määräämään. Geenit sijaitsevat solun tumassa ja ovat järjestyneet peräkkäin kromosomeihin. Geneettinen koodi sisältyy neljän eri emäksen keskinäiseen järjestykseen, eli kyse on ikään kuin neljällä kirjaimella kirjoitetusta kirjasta. Kaikki geenit ovat olemassa jo hedelmöityneessä munasolussa, ja koska kromosomit, ja siis geenit, kaksinkertaistuvat aina kun solut jakautuvat, kaikissa soluissa on samat geenit. Siis kaikissa erilaisissa soluissa, kuten esimerkiksi hermo-, lihas, tai hammassoluissa on olemassa sama geneettinen tieto. Solujen erilaisuus johtuukin siitä, että niissä luetaan eri geenejä. Siten kehityksen salaisuus piilee niissä mekanismeissa, jotka säätelevät geenien luentaa kehityksen aikana. Tätä kutsutaan geenien ilmenemiseksi tai geeniekspressioksi, ja kehitysbiologinen tutkimus pyöriikin nykyisin pääasiassa tämän kysymyksen ympärillä. Toisin sanoen, pyritään selvittämään, mitkä tekijät säätelevät geenien ilmenemistä.

Solujen välinen viestintä

Tärkein kehitystä ohjaava mekanismi on solujen välinen kommunikaatio. Keskeinen kommunikaation välittäjä ovat signaalit, joita solut valmistavat ja joita ne lähettävät ympäristöönsä. Signaalien välityksellä solut vaikuttavat toistensa käyttäytymiseen, ja tätä ilmiötä on kutsuttu myös induktioksi. Embryonaalisen induktion kuvasi ensimmäisenä saksalainen kehitysbiologi Hans Spemann, joka sai tutkimuksistaan Nobel-palkinnon vuonna 1935. Hän osoitti ilmiön sammakkoeläimillä tekemissään kokeissa näyttämällä, että kun sammakon alkioita siirrettiin tietty kehittyvä rakenne toiseen alkioon eri kohdalle, se muutti vastaanottaja-alkion kehitystä. Kehitystä voitiin siis säädellä. Siirräminen sai aikaan vastaanottajassa toisen hermostoputken syntymisen, ja riippuen operaation ajankohdasta syntyi eläimelle kakshaarainen pyrstö tai kaksi päätä. Tästä alkoi embryonaalisen induktion tutkimusperinne, joka muodostui Suomessa erittäin vahvaksi. Sen toi Saksasta Suomeen Gunnar Ekman, ja sitä jatkoivat edelleen Sulo Toivonen ja hänen oppilaansa Lauri Saxén. Induktiotutkimus jatkuu nyt geeni- ja molekyyli tasolla useassa laboratorioissa, mm. kehitysbiologian tutkimusohjelmassa Helsingin yliopiston Viikin Biokeskuksessa.

Elinten kehityksen yhteiset signaalit

Solujen väliset induktiiviset vuorovaikutukset säätelevät kaikkien elinten muodostumista. Elinten kehitys alkaa pintasolukon eli epiteelin paksunnoksesta, joka painautuu silmuna alla olevaan sidekudokseen eli mesenkymmiin, ja kehityksen alkuvaiheessa useimmat elimet ovat hyvin samannäköisiä. Epiteelin jakautumisen, haarautumisen ja laskostumisen seurauksena eri elimet saavat tyypillisen muotonsa. Kokeelliset tutkimukset, joissa elinten eri osat erotettiin toisistaan ja yhdistettiin eri tavoin osoittivat, että tärkeää vuoropuhelua elinten kehityksen aikana tapahtuu erityisesti epiteelin ja sen alaisen mesenkymmikudoksen välillä. Tänäpäin tiedämme, että ne signaalimolekyylit, jotka välittävät viestintää kudosten välillä ovat säilyneet samanlaisina evoluution aikana aivan kuten yllämainitut homeobox geenitkin, ja että samat signaalit säätelevät kehitystä eri elimissä ja eri eläimillä. On myös selvinnyt, että juuri nämä viestimolekyylit toimivat induktoreina myös Spemannin aikoinaan tekemissä kokeissa, joissa sammakoille indusoiu ylimääräinen pyrstö tai pää. Signaalit kuuluvat useaan ns. geeniperheeseen, ja ne kaikki vaikuttavat siten, että indusoiva solu tuottaa signaalin joka kulkeutuu vastaanottajasolun luo ke ja sitoutuu sen pinnassa olevaan reseptoriin. Viesti siirtyy monivaiheisen viestiverkoston kautta lopulta tumaan ja säätelee siellä geenien toimintaa ja sitä kautta solun käyttäytymistä. Hammas kehityksen säätelyn tutkimusmallina Kehittyvä hammas on tyypillinen esimerkki selkärankaisten kehityvästä elimestä. Hammas saa alkunsa varhain alkionkehityksen aikana suونتelo peittävän epiteelin paksuuntumasta. Epiteeli muodostaa silmun, joka kasvaa ja laskostuu muodostaen hampaan kruunun yhdessä alla olevan mesenkymmikudoksen kanssa. Olemme osoittaneet klassisin kokein, irrottamalla kehittyvän hampaan eri osat toisistaan, että kehitystä säätelee vuoropuhelu kudosten välillä. Viimeisten kymmenen vuoden aikana olemme paikantaneet monien viestigeenien ilmenemisen hampaan kehityksen aikana ja löytäneet useita, joiden ilmeneminen näyttää liittyvän solujen väliseen kommunikaatioon. Olemme tutkineet viestien vaikutuksia soluihin koejärjestelyssä, jossa hiiren alkioista irrotettua kehittyvää hammaskudosta kasvatetaan elinviljelmässä ja viestimolekyylit saatetaan kudosten päälle pienen helmen avulla. Olemme osoittaneet miten eri viestimolekyylit säätelevät hampaan

kehitystä. Esimerkiksi ns. BMP-signaalit säätelevät tiettyjen homeobox-geenin ilmenemistä, ja FGF-signaalit kiihdyttävät solujen jakautumista. Käsitksemme on, että hampaan kehityksen alkuunpanemisessa nämä signaalit ovat avainasemassa, ja että epiteeli viestittää niiden avulla alla oleville mesenkyymisoluille, että ne tulisivat mukaan rakentamaan hammasta. Kun kehitys jatkuu, kudokset viestivät toisilleen vuorotellen kyseessä on eräänlainen keskustelu epiteeli- ja mesenkyymikudoksen välillä. Seuraavassa kehitysvaiheessa, kun pintakudos on muodostanut hammassilmun, mesenkyymisolut tuottavat vuorostaan signaaleja, jotka vaikuttavat epiteelin toimintaan. Epiteeliin syntyy tämän seurauksena viestintäkeskus, jonka olemme löytäneet ns. kiillekyhmystä. Tämä pieni epiteelisolujen tiivistymä tuottaa ainakin kahdeksaa eri viestimolekyyliä, mm FGF-signaalia, joka kiihdyttää hampaan nystermien kasvua. Tutkimme parhaillaan eri signaalimolekyylien merkitystä ja työhypoteesimme on, että kiillekyhmy toimii muodon kehitystä ohjaavana keskuksena. Kiillekyhmyntä kaltaisia viestintäkeskuksia on löytynyt muistakin elimistä. Esimerkiksi kehittyvässä raajassa on ainakin kaksi tällaista keskusta, ja mikä mielenkiintoisinta, niissä tuotetaan tarkalleen samoja signaaleja kuin kiillekyhmyssä. Näiden signaalien merkityksestä raajan kehitykselle on jo suhteellisen paljon tietoa. Varsin dramaattinen vaikutus on osoitettu FGF-signaalille, siis samalle viestimolekyylielle, joka kiillekyhmystä käsin näyttää toimivan hampaan nystermien kehityksen alkuunpanijana ja kasvun säätelijänä. Kun FGF-signaalia vapauttava helmi upotetaan kanan alkion kylkeen, paikalle kasvaa uusi raaja. Toinen, ns. HEDGEHOG-signaali taas saa aikaan sormien kaksinkertaistumisen ja raajan peilikuvan kehittymisen. Viestimolekyylit ovat siis erittäin vaikutusvaltaisia kehityksen säätelijöitä.

Eri elinten yhteinen alkuperä

Tuloksemme hampaan kehityksen mekanismeista ovat osa sitä todistusaineistoa, joka on kertynyt viimeisten 10 vuoden aikana ja osoittanut, että alkioiden kehitystä säätelevät mekanismit ovat säilyneet uskottoman tarkasti evoluution aikana. Kukaan kehitysbiologi ei vielä 15 vuotta sitten osannut arvata, että samojen viestimolekyylien verkostot säätelevät kaikkien elinten kehitystä. Eri elinten kehitys onkin nähtävä ikään kuin variaatioina samasta teemasta. On ilmeistä, että kun kerran on keksitty sopivat työkalut kehityksen ohjailuun, niitä ei ole ollut tarpeen muuttaa. Kysymys kuuluu nyt, millä tavalla eri elimet ovat toisilleen sukua ja miten ne ovat muuttuneet evoluution aikana. Banaanikärpäsen siiven kehitystä säätelevät samat geenit kuin ihmisen käden kehitystä, ja on helppo uskoa että nämä ruumiin ulokkeet ovat toisilleen sukua. Mutta toisaalta, myös hampaan kehitystä säätelevät nämä samat geenit. Ovatko siis hampaat ja siivet sukua toisilleen? Entä hampaat ja jalat? Toistaiseksi emme ymmärrä kuinka läheistä sukua eri elimet ovat toisilleen, eli miten eri elinten evoluutio on tapahtunut. Evoluutiobiologit ovat nyt kiihkeästi selvittämässä tätä geenitutkimuksen avulla. Nykykäsitys on, että kun mennään ajassa tarpeeksi kauaksi taaksepäin löytyy nykyisten eläinten yhteinen kantamuoto. Tämän uskotaan olevan alkeellinen urbilateralia, joka on elänyt yli 500 miljoonaa vuotta sitten. Sillä on ollut vain yhdenlaisia ruumiin ulokkeita, joista siis nykyisten eläinten elimet, kuten siivet, jalat, karvat ja hampaat todennäköisesti ovat kehittyneet.

Imma Thesleff toimii professorina Helsingin yliopiston Biotekniikan Instituutissa. Hän on myös Kehitysbiologian tutkimusohjelman tutkimusjohtaja. Kirjoitus perustuu esitelmään Suomalaisen Tiedeakatemian kokouksessa 12.1.1998.