

Biologiaa insinöörیتieteiden menetelmin

■ Jani Raerinne

Biologian ja erityisesti bioteknologian tutkimuspiireissä on jo jonkin aikaa oltu innostuneita synteettisestä biologiasta ja alaan liittyvistä mahdollisuuksista. Suomen Akatemiassa on valmisteilla erillinen rahoitus synteettisen biologian projekteja varten. Monet julkisen ja yksityisen sektorin toimijat rahoittavat synteettisen biologian tutkimusohjelmia. Tavoitteena on esimerkiksi saada aikaan öljyntuotantoa käyttäen hyväksi leviä tai tehokkaampia ja halvempia lääkkeitä hyödyntämällä ja muokkaamalla mikro-organismien aineenvaihduntaa. Tarkastelen tässä sitä, mitä synteettinen biologia on ja minkälaisille metodologisille oletuksille tai tutkimusheuristiikalle synteettinen biologia perustuu.¹

Synteettinen biologia voidaan määritellä systeemibiologiana, jossa kiinnostuksen kohteena on *muokata* biologisten systeemien funktioita eli toimintoja. Toisen näkemyksen mukaan synteettisen biologian tehtävä on luoda uusia biologisia (osa)systemejä, joilla on jotkut halutut funktiot.

Synteettinen biologia siis käsittää tai ymmärtää biologiset systeemit teknologiana, joita voidaan manipuloida ihmisen tarkoituksia varten. Systeemibiologia, erotuksena synteettisestä biologiasta, tähtää ennen kaikkea biologisten systeemien *ymmärtämiseen* systeemien funktioiden manipuloinnin sijasta.

Synteettisen biologian tutkimusheuristiikan tai metodologian neljä usein esitettyä keskeistä oletusta ovat (vrt. Endy 2005, Serrano 2007, Kwok 2010)²:

1) *Abstrahointi ja funktionalisointi*: synteettinen biologia tutkii systeemejä niiden abstraktien tai yleisten funktioiden tai toimintojen kautta, ei

ensi sijassa sitä kautta, mistä edelliset koostuvat tai miten systeemit ovat realisoituneet. Ideana on saada aikaan tai jäljitellä jokin biologisessa systeemissä havaittu funktio tai parantaa kyseistä funktiota jossakin toisessa, mutta alkuperäistä systeemiä kontrolloitavammassa tai tehokkaammassa systeemissä.

2) *Modulaarisuus*: systeemien osasysteemien ajatellaan olevan itsenäisiä (engl. *self-contained*) yksiköitä, joita voidaan yhdistää toisten osasysteemien kanssa lähes millaisiin kombinaation tahansa. Modulaarisuus on biologisten systeemien *organisaatiota* koskeva oletus.

3) Biologisten osasysteemien tai ns. biopalioiden (engl. *bio-bricks*) *standardisointi*: tavoitteena on suunnitella osasysteemejä tai biopaliokoita, jotka toimisivat ennustettavilla ja vakioilla tavoilla taustaolosuhteiden vaihtelusta riippumatta.

4) Biologisten systeemien *simuloiminen ja mallintaminen* auttavat systeemien funktioiden manipuloinnissa, suunnittelussa ja testaamisessa.

Synteettinen biologia voidaan ymmärtää systeemibiologiana, jossa kuvatulla ja ainakin osittain insinöörیتieteistä omaksutulla reduktionistisella metodologialla on keskeinen asema, kun systeemien funktioita muokataan.

Insinöörien metodologia ja metodit ovat reduktionistisia perustelluista syistä. Ihmisen suunnittelemat ja rakentamat teknologiset systeemit ovat ainakin parhaimmillaan modulaarisia ja yksinkertaisia organisaatiossa. Tällaisten systeemien tai näiden osien toiminnan tulisi myös olla suhteellisen riippumatonta taustaolosuhteista, joissa systeemien on suunniteltu toimivan. Miten kyseinen metodologia sitten sovel-

tuu biologisiin, kehittyneisiin systeemeihin?

Oletus abstrahoinnista tai tutkimuskohteiden funktionalisoinnista tuntuu ehdottavan, että moninkertaisen toteutuvuuden teesi pitää paikkansa. Moninkertaisen toteutuvuuden teesin mukaan on erilaisia keinoja, realisaatioita tai tapoja, joilla sama tai samankaltainen biologinen ominaisuus, funktio tai toiminta voidaan saada aikaan *erilaisissa* systeemeissä. Moninkertaisen toteutuvuuden teesiä havainnollistavat esimerkiksi saaliseläinten erilaiset tavat välttää saalistusta: saalis voi paeta saalistajiaan, saalis voi yrittää piiloutua saalistajilta, se voi yrittää hämätä saalistajiaan huomiota herättävällä väriytyksellä, kuvioinnilla tai käyttäytymisellä tai saalis voi kasvaa niin suureksi, että saalistajat eivät voi käyttää sitä voimavarana. ”Saalistuksen välttäminen” vaikuttaa siis olevan biologinen ominaisuus, jolle on olemassa erilaisia toteutumia sekä yhden lajin sisällä että eri lajien välillä.

Viimeaikainen analyttinen ja empiirinen analyysi on kuitenkin osoittanut, että oletus moninkertaisista toteutumista biologisille ominaisuuksille tai funktioille on kyseenalainen (vrt. Batterman 2000, Shapiro 2000, Couch 2009). Kun tutkimme tarkemmin niitä kausaalisia mekanismeja, joilla erilaisia biologisia ominaisuuksia tai funktioita saadaan aikaan, vaikuttaa siltä, että monet niistä *jakavat* keskeisiä piirteitä. Ne eivät siis toteudu moninkertaisella tavalla. Tai ainakin näiden ominaisuuksien erilaisten toteutuminen joukko on huomattavasti rajoittuneempi kuin on tähän asti oletettu. Jos tämä pitää paikkansa, niin se mahdollisten ratkaisujen avaruus, joilla jokin (osa)systeemin funktio tai toiminta voidaan saada aikaan jossakin toisessa, erilaisessa systeemissä synteettisen biologian keinoin, on rajoittuneempi kuin mitä ajatellaan. Tämä tarkoittaa, että synteettisen biologian oletus abstrahoinnista ja tutkimuskohteiden funktionalisoinnista pätee korkeintaan rajoittuneessa mielessä.

Moninkertaisen toteutuvuuden teesin tapauksessa jätetään joskus myös huomioimatta empiirisiä ja kontingenteja seikkoja koskien piirteiden tai systeemien evoluutiota ja toimintaa. Maanpäällinen elämä perustuu yhdenkaltaiselle

geneettiselle koodille, nimittäin nukleiinihapoille. Nukleiinihappoihin perustuva geneettinen koodi on kuitenkin evolutiivinen sattuma tai kontingenti asia. Jos historialliset alku- tai rajaehdot tai muut taustaolosuhteet olisivat olleet hiukan toisenlaiset, jokin toinen tapa realisoida tai toteuttaa geneettinen koodi – edellä mainituin rajoituksin – olisi voinut tulla vallitsevaksi.

Evolutiivisen kehityksen tuloksena nukleiinihappoihin perustuvasta geneettisestä koodista on kuitenkin tullut ”jäätynyt sattuma”. Se on piirteensä niin ”juurtunut” systeemeihin, että koodin radikaali muokkaaminen johtaisi systeemien kehityksen tai niiden toiminnan kannalta tuhoisiin tuloksiin. Sama pätee moniin muihin moninkertaisesti toteutuvilta vaikuttaviin biologisiin piirteisiin, joiden funktionaalinen, ontogeneettinen tai fylogeneettinen keskeisyys tai ”muinaisuus” on tehnyt niistä piirteitä, joiden muokkaamisella ihmisen tai luonnon toimesta voi olla haitallisia seurauksia systeemien kannalta.

Toinen synteettisen biologian oletuksista koski biologisten systeemien modulaarisuutta. Mitä tarkemmin systeemi on modulaarinen, sitä enemmän sen osasysteemeillä vaikuttaa olevan monadisia, sisäisiä (engl. *intrinsic*) tai systeemin organisaatiosta riippumattomia ominaisuuksia. Modulaarisuus on oletus siitä, että systeemin organisaatio ei vaikuta osasysteemin toimintaan ja ominaisuuksiin, ja että systeemi olisi – toiminnassaan ja ominaisuuksissaan – eräänlainen osasysteemien additiivinen summa.

Biologiset systeemit ovat käyneet läpi miljoonien vuosien evoluution. Joskus biologisten systeemien osasysteemejä on vaikea erottaa toisistaan. Tyypillisesti biologisissa systeemeissä systeemin organisaatio vaikuttaa merkittävästi osasysteemien toimintaan ja funktioon. Edelliset seikat ehdottavat, että modulaarisuusoletukselle perustuva *plug & play* -mentaliteetti ei välttämättä sovellu biologisten (osa)systeemien tai näiden funktioiden manipulaatiota varten. Toisin sanoen, osasysteemin upottaminen jonkin toisen tai uuden systeemin osaksi ei välttämättä saa aikaan halutulla tavalla toimivaa (osa)systeemiä.

Tämä ei vielä kuitenkaan tarkoita, että holismi pitäisi omaksua. Ensinnäkin systeemit voivat olla mekanistisesti ja reduktionistisesti eksplikoitavissa ja ymmärrettävissä, kunhan systeemin organisaation merkitystä ei osasysteemien funktion tai toiminnan kannalta unohdeta. Jossain toisessa organisaatiossa tai systeemissä samalla osasysteemillä voi olla toinen funktio. Tai sillä ei ole funktiota, jos sen toiminta lakkaa toisen osasysteemin tai systeemin organisaation takia. Toiseksi modulaarisuus vaikuttaisi olevan asteominaisuus (vrt. Wimsatt 2000, 2006). Systeemit voivat olla siis enemmän tai vähemmän modulaarisia. Valitettavasti synteettisen biologian kirjallisuudesta saa usein vaikutelman, että modulaarisuus on systeemien absoluuttinen ominaisuus tai että biologiset systeemit ovat maksimaalisen modulaarisia.

Kolmas synteettisen biologian metodologinen oletus koski osasysteemien tai biopalikoiden standardisointia. Siinä missä esimerkiksi ihmisen suunnittelemissa systeemeillä ja näiden osilla on tai tulisi olla suhteellisen vakiot, taustasta riippumattomat funktionsa, tämä ei tyypillisesti ole totta biologista osasysteemeistä. Kyse ei ole siitä, etteikö biologisten systeemien organisaatio vaikuttaisi systeemin osien käyttäytymiseen, vaan siitä, että biologisten systeemien käyttäytymiseen vaikuttavat myös ne taustaolosuhteet, joissa systeemi toimii (tarkastelen tätä lyhyesti myöhemmin). Standardisoinnin oletus idealisoi – tyypillisesti perusteettomasti – pois taustaolosuhteiden merkityksen (osa)systeemi-funktiolle.

Kaikki kolme synteettisen biologian oletusta liittyvät neljänteen metodologiseen oletukseen, biologisten systeemien mallintamiseen ja simuloimiseen. Jos biologiset systeemit eivät ole funktioiltaan ja toiminnoiltaan modulaarisia, funktioiltaan moninkertaisesti toteutuvia ja toiminnoiltaan standardoituja tai taustaolosuhteista riippumattomia, niin systeemien *mallintaminen tällaisten periaatteiden mukaisesti* voi antaa vähän ja jopa harhaanjohtavaa informaatiota siitä, miten todelliset systeemit toimisivat.

Tieteen historia ja reduktionismi

Toisin kuin joskus väitetään, synteettinen biologia ei ole uusi tieteenala, vaan sillä on historialliset juurensa ainakin kolmessa eri tieteenalassa tai tutkimusohjelmassa.

Synteettinen kemia on yksi tausta, jota vasten synteettisen biologian uutuutta ja menestystä tieteenalana voidaan tutkia. Toinen tausta on biomimeettinen kemia. Biomimeettisessä kemiassa orgaanisen kemian synteetillä pyritään rakentamaan keinotekoisia molekyyliä, jotka jäljittelevät biologisten molekyylien toimintaa. Kolmas ja oletettavasti tärkein synteettisen biologian historiallista taustoista on molekyylibiologia, joka itse asiassa perustuu samankaltaisille reduktionistisille oletuksille kuin synteettinen biologia.

Molekyylibiologia kehittyi nopeasti 1900-luvulla yhdessä uusien tekniikoiden kanssa, jotka auttoivat genomien manipuloinnissa ja sen kartoittamisessa, vrt. rekombinaatio-DNA-tekniikka. On myös pitkälti molekyylibiologisen tutkimuksen ansioita, että biologisia systeemejä voidaan nykyään muokata monilla erilaisilla tavoilla.³ Synteettinen biologia eroaa kuitenkin klassisesta molekyylibiologiasta erityisesti siinä, että sekä tekniset keinot manipuloida asioita ovat parantuneet että voimme muokata ja manipuloida (osa)systeemejä laaja-alaisemmin kuin genomien osalta. Tämä on tarjonnut parempia tai ainakin laaja-alaisempia mahdollisuuksia muokata systeemejä ja systeemien funktioita.

Miten menestyneitä reduktionistiset metodologiat ovat olleet biologiassa tieteen historian valossa? Väitän seuraavaksi – käyttäen esimerkkinä molekyylibiologiaa – että reduktionistiset metodologiat ovat olleet menestyneitä myyntiargumentteina, mutta metodologisina lupauksina ne ovat olleet vähemmän menestyneitä.

Klassisen geeninkäsittelyn toivottiin selvityvän molekyylibiologisen tutkimuksen valossa. Toinen tutkimuslupaus, jolla esimerkiksi ihmisen genomien kartoitusprojektiä tai -projekteja myytiin, oli, että molekyylibiologinen tutkimus auttaa selvittämään, mitä ja missä geenit ovat, tai mitä geenien funktiot ovat.

Molekyylibiologinen tutkimus ei ole kyen-

nyt antamaan selvää vastausta siihen, mitä geenit ovat tai mikä on geenien funktio. Itse asiassa nykyinen, molekyylibiologisen tutkimuksen informoima geeninkäsitys vaikuttaa olevan lähes yhtä epäselvä tai ainakin paljon monimutkaisempi kuin mitä lähestymistapa antoi olettaa (vrt. Portin 2002). Myöskään geenien nukleotidijärjestys ei sanele geenien funktiota. Geenien nukleotidijärjestyksen ajateltiin klassisen näemyksen mukaan määrävään proteiinien aminohappojen primaarijärjestyksen, joka taas määrää niiden sekundaarijärjestyksen, mikä taas määrää niiden tertiäärijärjestyksen, mikä taas määrää proteiinien funktiot tai kertoo, miten ne toimivat. Nykyisen tutkimuksen valossa geenien (ja proteiinien) toiminta on riippuvaista sekä systeemin organisaatiosta että systeemin taustolosuhteista, kuten solun ”fysiologisesta” tilasta. Geenit eivät ole modulaarisia olioita eivätkä standardeja funktioissaan.

Tieteen historiaa voidaan siis tulkita siten, että reduktionistinen lähestymistapa ei ole ollut menestys eivätkä monet sen keskeisistä tutkimuslupauksista toteutuneet. Miksi reduktionistiset heuristiikat tai metodologiat ovat sitten olleet niin suosittuja biologiassa? Vastaus on, että ne ovat olleet tehokkaita tutkimusrahoituksellisessa mielessä. Reduktionistiset metodologiat ovat olleet menestyneitä myyntiargumentteja, joiden avulla tutkimussuunnitelmia ja -projekteja on kaupattu rahoittajille.⁴

Reduktionistisia metodeja hyväksyen käyttävät tutkijat tietävät, että kyseiset heuristiikat sisältävät karkeitä idealisointeja tutkimuskohdeista. Mutta se, mikä on edesauttanut reduktionististen metodologioiden menestyksen *ilmikuvaa* on, että tutkimuksen kuluessa sekä tutkimuskysymykset että metodologia muokautuvat ja muuttuvat (vrt. myös Wimsatt 2000: 290–292, 2006: 698–699). Tämä tuli esimerkiksi genomikartoituksen kohdalla esille siinä, että kun eri organismien genomi oli enemmän tai vähemmän kartoitettu, niin alettiin puhua funktionaalisesti genetiikasta.

Funktionaalisen genetiikan tehtävä olisi selvittää, mitä funktioita geeneillä on ja missä erilaisia proteiineja koodaavat geenit sijaitsevat

”kartalla”. Funktionaalinen genetiikka oli vain nimi sille, että tutkijoiden oli myönnettävä, että geenin funktioon vaikuttavat systeemin organisaatio ja eri taustolosuhteet, ja että yksin genomikartoittaminen ei kerro, mikä jonkin geenin funktio on tai missä (funktionaaliset) geenit ovat. Funktionaalinen genetiikka oli myyntiargumentti tai iskulause tutkimusrahoituksen tarpeellisuudelle, johon sitä *edeltävän* tutkimuksen oli jo tarkoitus antaa vastauksia.

Erilaisia metodologioita tarvitaan

Eikö synteettisessä biologiassa kuitenkin kannata lähteä yksinkertaisesta, reduktionistisesta metodologiasta liikkeelle, joka voi osoittautua vääräksi, mutta joka toimiessaan toisi nopeasti ja helposti tuloksia? Ei välttämättä – eikä ainakaan yksinomaan. Ongelma on perustella se, miksi omaksua metodologia, joka tieteen historian valossa on osoittautunut lupauksiaan vähemmän tehokkaaksi tutkimusstrategiaksi biologiassa.

Edellisissä osioissa kuvatuilla reduktionistisen metodologian tai metodien soveltumisen ongelmilla voi olla merkitystä tiedepoliittisesti ja -rahoituksellisesti. Kaikkia tutkimuksen voimavaroja ei välttämättä tulisi sijoittaa samaan metodologiaan. Synteettisen biologian tutkimuksessa erilaisia metodologioita ja heuristiikkoja voidaan tarvita. Erilaiset metodologiat voivat tarjota toisiaan tukevia ja täydentäviä tapoja ymmärtää ja jäsentää, miten biologiset systeemit ja näiden osat toimivat.⁵

Tutkimusmenetelmälliset näkemykset vaikuttavat siihen, minkälaisen kuvan biologisista systeemeistä omaksumme tai delegoimme tiedeyhteisön ulkopuolisille toimijoille ja päättäjille. Se voi myös vaikuttaa siihen, miten tulevaa, lupaavaa tieteenalaa aletaan säännellä ja sen tutkimusta monitoroida. Metodologisilla näkemyksillä on vaikutusta siihen, miten arvioimme tulevan teknologian riskejä ja hyötyjä, bioturvallisuuden liittyviä kauhukuvia jne. Tällä voi olla merkityksiä sille, millaisia bioeettisiä kysymyksiä synteettinen biologia herättää kansalaisissa tai mediassa.

Tarkoitus ei ole väittää, että synteettinen biolo-

gia olisi metodologinen monoliitti. Synteettinen biologia käsittää erilaisia suuntautumisen tapoja ja metodeja. Merkittävä osa synteettisen biologian tutkimuksesta – ja rahoituspäätöksistä – tehdään kuitenkin Yhdysvalloissa, jossa kuvattulla vahvalla reduktionistisella metodologialla vaikuttaisi olevan tukeva jalansija. Tarvitseeko suomalaisen tai eurooppalaisen tutkimuksen jakaa sama, mahdollisesti yksioikoinen näkemys alan tutkimuksesta?

Kirjallisuus

- Batterman, Robert. W. 2000. Multiple Realizability and Universality. *The British Journal for the Philosophy of Science* 51: 115–145.
- Benner, Steven A. & Sismour, A. Michael 2005. Synthetic Biology. *Nature Reviews Genetics* 6: 533–543.
- Couch, Mark B. 2009. Multiple Realization in Comparative Perspective. *Biology & Philosophy* 24: 505–519.
- Endy, Drew 2005. Foundations for Engineering Biology. *Nature* 438: 449–453.
- Kwok, Roberta 2010. Five Hard Truths for Synthetic Biology. *Nature* 463: 288–290.
- Portin, Petter 2002. Historical Development of the Concept of the Gene. *Journal of Medicine and Philosophy* 27: 257–286.
- Serrano, Luis 2010. Synthetic Biology: Promises and Challenges. *Molecular Systems Biology* 3: 158. Doi: 10.1038/msb4100202
- Shapiro, Lawrence A. 2000. Multiple Realizations. *The Journal of Philosophy* 97: 635–654.
- Weinberg, Robert 1985. The Molecules of Life. *Scientific American* 253:48–57.
- Wimsatt, William C. 2000. Emergence as Non-Aggregativity and the Biases of Reductionism. *Foundations of Science* 5: 269–297.
- Wimsatt, William C. 2006. Aggregate, Composed, and Evolved Systems: Reductionistic Heuristics as Means to More Holistic Theories. *Biology & Philosophy* 21: 667–702.

Viitteet

- 1 Kiitän alkuperäisen tekstin korjaus- ja parannusehdotuksista Heikki Parviaista ja Touko Martikaista. Tutkimusta rahoitti Suomen Kulttuurirahasto.
- 2 Monilla (yhdysvaltalaisen) synteettisen biologian tutkimuslaitoksien verkkosivuilla edellä mainituista metodologisista oletuksista mainitaan useimmat ja usein kaikki; vrt. http://www.bio.davidson.edu/projects/gcat/Synthetic/What_Is_SynBio.html
- 3 Sen sijaan Robert Weinbergin (1985) näkemys, että biologia ennen molekyylibiologiaa oli vain luokittelevaa tai kuvailevaa tiedettä, on liioiteltu.
- 4 Ilmaisulla ”myyntiargumentti” voi olla tarpeeton negatiivinen konnotaatio. Tutkimussuunnitelmat yleisesti ottaen sisältävät myyntiargumentteja siinä mielessä, että niissä pyritään argumentoimaan kyseisen suunnitelman paremmuudesta, tehokkuudesta jne. suhteessa kilpaileviin lähestymistapoihin samasta ilmiöstä tai tutkimusongelmasta.
- 5 Reduktionismista on olemassa erilaisia muotoja ja asteita. Alussa kuvattu synteettisen biologian metodologia edustaa vahvaa ”systeemit eivät ole mitään muuta kuin osiensa summia”-reduktionismia. Yksi keskeinen metriikka, jolla reduktionismin asteita tai muotoja voidaan ”mitata” on se, miten vahvoja modulaarisuusoletuksia ne tekevät systeemeistä (vrt. Wimsatt 2000, 2006).

Kirjoittaja on tutkijatohtori Helsingin yliopiston Filosofian, historian, kulttuurin ja taiteiden tutkimuksen laitoksella.