

IHMISEN DNA ON KARTOITETTU (MELKEIN). – ENTÄ SITTEEN?

Helmikuun puolivälissä kuluvana vuonna *Nature* ja *Science* julkaisivat ensimmäiset kattavat joskin yksityiskohdissaan vielä alustavat yhteenvedot ihmisen DNA-kartoituksen tuloksista. DNA-kartat ovat tuottaneet yhtäältä julkisin varoin rahoitettu kansainvälinen tutkimushanke *Human Genome Project* (*Nature*) ja toisaalta yksityinen bioteknologiayritys *Celera Genomics* (*Science*). Iina Hellsten ja Esa Väliaverron esittelevät toisaalla tässä numerossa hankkeiden taustaa.

Human Genome -hankkeen tavoite on ollut kartoittaa ihmisen genomi eli perimä. Kuten Evelyn Fox Keller (2000) toteaa, hankkeen keskeisin tulos tulee kuitenkin paradoksaalisesti olemaan, että se pakottaa arvioimaan radikaalisti uudelleen käsitteen “geeni” aseman ja merkityksen. Mistä on kyse?

Ennen kuin ryhdymme vastaamaan kysymykseen, tehkäämme lyhyt ekskurssi “geenin” historiallisiin vaiheisiin (ks. myös Haila 1998).

(1) Brnon luostarin munkki, sittemmin apotti Gregor Mendel, joka omasi kattavan luonnontieteellisen peruskoulutuksen, teki 1850–60-luvuilla herneellä risteytyskokeita luostarin puutarhassa ja paljasti tutkimiansa ominaisuuksien periytymisen *partikulaarisen* luonteen. Toisin sanoen, Mendelin herneet olivat aina pinnaltaan joko sileitä tai rypyisiä mutta eivät koskaan siltä väliltä, ja pinnan muoto periytyi sukupolvesta toiseen täsmällisten lukusuhteiden mukaisesti. Mendel julkaisi tuloksensa, mutta niiden merkitystä ei alun perin ymmärretty.

(2) Mendelin tulokset löydettiin uudelleen vuonna 1900, ja periytyvyyden partikulaarisuus tuli nopeasti vallitsevaksi näkemykseksi. Muutamaa vuotta myöhemmin (1909) tanskalainen Wilhelm Johannsen antoi perinnöllisyyttä kantavalle partikkelille nimen “geeni”. Perinnöllisyystutkimus eli genetiikka vakiintui biologisen tutkimuksen haaraksi, ja Mendelin havaitsemia partikulaarisen periytymisen lukusuhteita ryhdyttiin kutsumaan Mendelin laeiksi.

(3) Geenien materiaalisesta perustasta ei aluksi ollut minkäänlaista käsitystä. Sytologisin (eli “soluopillisin”) tutkimuksin oli osoitettu 1900-luvun taitteessa, että solujen tumassa olevat kromosomit säilyvät solujen jakautuessa muuttumattomina, ja pian sai kannatusta olettamus, että geenit sijaitsevat kromosomeissa. Mendelistisen

periytyvyyden lukusuhteita ryhdyttiin käyttämään epäsuorina geenien osoittimina: jos jokin selväpiirteinen ominaisuus, esimerkiksi ihmisen silmien väri, periytyy mendelistisesti, ominaisuuden aiheuttaa yksi "geeni". Genetiikan keskeiseksi tutkimuskohteeksi vakiintui banaanikärpänen, erityisesti laji *Drosophila melanogaster* – osittain sattumalta, mutta myös lajin nopean sukupolvikierron, helpon kasvatettavuuden sekä lukuisten helposti erottuvien ja mendelistisesti periytyvien ominaisuuksien ansiosta. Lisäksi banaanikärpänsiltä löydettiin säännöllisesti joskin harvakseltaan esiintyviä silmiinpistäviä mutaatioita. T. H. Morgan (Columbia University, New York) onnistui oppilaineen kartoittamaan nerokkaiden risteytyskokeiden avulla banaanikärpäsen mutaatioita vastaavien geenien keskinäisen järjestyksen kromosomeissa. Kohler (1994) antaa hyvän kuvan banaanikärpästutkimuksen kehitysdynamiikasta sekä hallitsevasta asemasta varhaisessa perinnöllisyystutkimuksessa.

(4) Banaanikärpästen rinnalle omaksuttiin myös muita tutkimusorganismeja. Erittäin lupaavaksi organismiksi osoittautui *Neurospora* homesieni, jonka yksilöiden välillä kyettiin osoittamaan mendelistisesti periytyvää muuntelua *fysiologisten ominaisuuksien* suhteen. Banaanikärpäsen tutkituista ominaisuuksista sen sijaan valtaosa oli morfologisia, joskin morfologisten ja fysiologisten piirteiden raja on liukuva. *Neurosporan* erilaisten fysiologisten kantojen periytyvyystutkimukseen nojautuen George Beadle ja Edward Tatum esittivät 1940-luvun alussa uuden hypoteesin geenin biologisesta funktiosta: yksi geeni tuottaa yhden entsyymin. Hypoteesi omaksuttiin sittemmin geenin määritelmäksi. Tässä vaiheessa ei kuitenkaan vielä ollut mitään käsitystä siitä, millaisten fysikaalis-kemiallisten mekanismien välityksellä geenit ja entsyymit vaikuttavat eliöiden piirteiden muotoutumiseen, eli miten esimerkiksi herneen "ryppyisyyden geeni" saa aikaan rypypintaisen herneen.

(5) Perinnöllisyyttä kantavan yhdisteen tunnistaminen kohosi 1900-luvun alkupuoliskolla perinnöllisyystutkimuksen keskeiseksi ongelmaksi. DNA (eli deoksiribonukleiinihappo) osoitettiin perinnöllisyyttä kantavaksi molekyyliksi bakteereilla tehdyillä kokeilla 1940-luvulla. DNA on hyvin suurikokoinen, ketjumainen molekyyli, jonka juosteen muodostaa neljä fosfaattiryhmän toisiinsa kytkevä emästä (adeniini, guaniini, tyrosiini ja tymiini). Jo 1800-luvulla oli osoitettu "nukleiinihapon" olevan solujen tumassa vallitseva yhdiste, mutta sen biologisesta merkityksestä vallitsi epävarmuus aina 1940-luvun bakteerikokeisiin asti.

DNA:n rakenteen selvittämisestä syntyi ankara kansainvälinen kilpailu, johon osallistuivat kaikki orgaanisen kemian keskeiset tutkijat. Kilpailun voittivat James Watson ja Francis Crick (1953). Heidän esittämänsä mallin mukaan DNA muodostaa spiraalimaisen "kaksoiskierteen", jonka toisiinsa kiinnittyneiden kahden juosteen emäsjärjestykset vastaavat peilikuvamaisesti toisiaan. Perinnöllisyyttä kantava aines kopioituu siten, että peilikuvamaiset juosteet erkanevat toisistaan, ja kumpikin irtaantuneista juosteista saa rinnalleen uuden parin.

(6) Muutamaa vuotta myöhemmin (1957) Francis Crick esitti perinnöllisyyden mekanismista seuraavan hypoteesin: Emästen keskinäinen järjestys pitkässä DNA-juosteessa määrää koodin, jonka mukaan solun biokemialliset mekanismit valmistavat proteiineja (valkuaisaineita) sijoittamalla proteiinien rakenneosat oikeaan järjestykseen. Myös proteiinit ovat pitkiä ketjumaisia molekyyliä. Proteiinien rakenneosina ovat aminohapot, eli orgaanisen hapon ja typpiryhmän muodostamat yhdisteet. Proteiinit muodostuvat koko eliökunnassa 20 aminohaposta, mutta näistä syntyy kirjaimellisesti luvuton määrä erilaisia proteiineja, koska proteiinien molekyyliketjun pituus vaihtelee suuresti. Suurikokoisessa proteiinissa on useita satoja aminohappoja. Tärkeimmät DNA:n suoraan koodaamista proteiineista toimi-

vat soluissa entsyymeinä eli katalysoivat soluissa elintoimintojen edellyttämiä kemiallisia prosesseja.

Crickin hypoteesi osoittautui oikeaksi. 1960-luvun jälkipuoliskoon mennessä osoitettiin, että DNA:n koodin perusosan muodostavat kolmen peräkkäisen emäksen muodostamat “tripletit”, joista jokainen vastaa yhtä aminohappoa. DNA:n koodi on siis aminohappojen suhteen redundantti: aminohappoja on kaksikymmentä, mutta niitä koodaavia “triplettejä” on yhtä monta kuin on tapoja luoda neljästä emäksestä erilaisia kolmen emäksen jonoja, siis $4^3 = 64$. Toisin sanoen, kutakin aminohappoa vastaa usea erilainen “tripletti”. Redundanssin biologinen merkitys on siinä, että DNA-juosteen tripletissä voi tapahtua yksittäisiä emäsvaihdoksia ilman, että vastaava aminohappo muuttuu.

“Geeni” alettiin triplettikoodin selviämisen jälkeen mieltää tietynmittaisena päätänä DNA-juostetta, sellaisena, joka määrittää yhden proteiinin rakenteen.

“Geenin” määritelmä on ollut perinnöllisyystutkimuksen historiassa kiusallisella tavalla kehämäinen. Aluksi huomattiin, että eliöillä on partikulaarisesti periytyviä ominaisuuksia, jotka voidaan yksikäsitteisesti tunnistaa yksilöiden ulkoisissa piirteissä – kuten herneen pintasolukon rakenne. Sen jälkeen postuloitiin tällaisia ominaisuuksia määräävä perinnöllisyyden partikulaarinen yksikkö, siis “geeni”. Seuraavaksi tehtiin yleistävä olettamus, että kaikki eliöiden ominaisuudet ovat vastaavalla tavalla periytyvyyden yksikäsitteisten perusyksiköiden eli geenien määräämiä. Mutta koska “geeneihin” ei ollut mitään suoraa kokeellista yhteyttä, tämän yleistyksen tueksi ei ollut esittää muuta kuin uusia esimerkkejä partikulaarisesti periytyvistä ominaisuuksista.

Yleistys ei ole pätevä. Organismeilla tosin epäilemättä on partikulaarisesti periytyviä ominaisuuksia. Tästä ei kuitenkaan seuraa, että organismien *kaikki* ominaisuudet olisivat luonteeltaan partikulaarisia tai että organismien *elinvoiman kannalta tärkeimmät* ominaisuudet määräytyisivät partikulaarisen periytymisen välityksellä.

Itse asiassa organismeilla on varsin vähän partikulaarisina ilmeneviä ominaisuuksia. Paljon yleisempää on, että eri yksilöiden välinen muuntelu on *jatkuvaa*. Yksilöiden välisen muuntelun jatkuva luonne on toki ollut tiedossa kautta aikojen käytännön kokemuksen nojalla, koska useimmat eläin- ja kasvinjalostajia kiinnostavat ominaisuudet – esimerkiksi ruumiin koko, lihaksiston kasvunopeus, siemenen proteiinipitoisuus, ja niin edelleen – muuntelevat jatkuvasti. Jatkuvasti muuntelevat ominaisuudet kytkettiin 1900-luvun alussa mendelistisen periytymisen perusideaan olettamalla, että ne ovat usean geenin määräämiä eli “polygeenisia”. Eliöiden kvantitatiivisissa piirteissä ilmenevää muuntelua tutkimaan syntyi oma tutkimusperinteensä, kvantitatiivinen genetiikka. Sen tutkimusmenetelmät ovat tilastollisia. Periytyvyyden tekninen avainkäsite on “heritabiliteetti”, jota arvioidaan vertaamalla vanhempien ja jälkeläisten sukupolven ominaisuuksien kvantitatiivisia jakaumia toisiinsa.

Geenin määrittelyn kehämäisyyttä kvantitatiivisen genetiikan tutkimusperinne ei kuitenkaan poistanut. Päinvastoin, kehämäisyys toistui entistä läpinäkymättömämmässä muodossa. Kvantitatiivinen genetiikka edellyttää kiusallisen läisäolettamuksen, että tutkijan mittaamat eliöiden piirteet ovat eliöiden yksikäsitteisiä ominaisuuksia. Näin ei suinkaan automaattisesti ole laita. Esimerkiksi ihmisen ruumiin kokoon vaikuttavat lukuisat erilaatuiset tekijät, kuten äidin odotusaikainen ravitsemustila, kasvuiässä saadun ravinnon laatu, fyysinen rasitus sekä oletettavasti koko joukko perimän vaikutuksen alaisia tekijöitä. Onko ruumiin koko siis *yksi ominai-*

suus vai *useita ominaisuuksia*? Kysymystä ei ratkaise se, että ruumiin pituus voidaan mitata mittanauhalla. Erityisen mielivaltaista ominaisuuksien määrittely on ihmisten psyykkisten piirteiden kohdalla. Se, että jokaiselle ihmiselle voidaan antaa vastattavaksi sama kyselylomake ja että kaikkien (lukutaitoisten) vastaukset voidaan pisteyttää samalla tavalla, ei tarkoita, että lomake mittaa ihmisten “ominaisuutta”. Tällaiseen joutavaan väärinkäsitykseen kuitenkin perustuvat yritykset arvioida älykkyyden periytymistä. Lisäksi on huomattava, että kvantitatiivisen genetiikan tutkimus on tilastollista. Siksi sen nojalla on periaatteessa mahdotonta tehdä päteviä päätelmiä siitä, mikä on “perimän” ja “ympäristön” kausaalinen merkitys ominaisuuksien määritymiselle; Lewontin (1974) esittää asiasta klassisen kritiikin.

“Geenin” kehämäistä määrittelyä on tukenut tutkimuskäytäntöjen “itsensä oikeuttava kehä” (Hacking 1992). Koska tutkimuskohde (siis organismi), tutkimusongelma ja tutkimusmenetelmät on valittu geenien partikulaarisuuden olettamuksen perustalta, tulokset ovat vahvistaneet geenien partikulaarisuuden olettamuksen. Lisäksi partikulaarisuuden taustalla on metafyyssinen ulottuvuus, nimittäin näkemys, että luonnon vuorovaikutussuhteita hallitsee atomistinen kausaalisuus. Geenit postuloitiin organismien piirteet määrääviksi perustaviksi yksiköiksi, koska oletettiin, että kaikilla ilmiöillä on yksikäsitteinen syy. Kausaalisuhde oletettiin tiukan yksisuuntaiseksi: geenit määräävät yksilöiden piirteet, mutta mikään, mitä yksilöiden elämänsä aikana tapahtuu, ei voi vaikuttaa geeneihin. Geenit tulkittiin ainoaksi mekanismiksi välittää informaatiota sukupolvesta toiseen. Francis Crick esitti vuonna 1957 kuuluisan “keskeisdogmin”, jonka mukaan informaatio välittyy DNA:sta proteiineihin mutta ei koskaan päinvastaiseen suuntaan. Keskeisdogmi on geneettisen atomismin molekyylibiologinen julistus.

* * * * *

Käsitys solun DNA:n “koskemattomuudesta” alkoi kuitenkin murentua kokeellisen tutkimuksen tuloksena jokseenkin samoihin aikoihin kuin Crick esitti keskeisdogminsa, kuten Evelyn Fox Keller (2000) seikkaperäisesti kuvaa. Suurimittaisissa bakteerien säteilytyskokeissa 1950-luvun lopussa havaittiin, että bakteerisolut kykenivät entsymaattisten mekanismien välityksellä *korjaamaan* vaurioita, joita säteilytyksellä aiheutettiin niiden DNA:lle. Kokeet toisin sanoen osoittivat, että DNA ei olekaan muusta solusta kemiallisesti eristyksissä. Päinvastoin, se on välittömässä vuorovaikutuksessa solujen biologisten elintoimintojen kanssa.

DNA:n aktiivisuuden solun elintoiminnoissa on osoittanut erityisen hyvin geenien toiminnan mekanismin eli “geeniekspression” molekulaaristen prosessien tutkimus. Geeniekspression mekanismien on itse asiassa pakosta oltava monikerroksisia ja vuorovaikutteisia. Muuten monisoluisien eliöiden solukkojen erilaistuminen – yksi eliöiden biologian peruspiirteistä – ei olisi mitenkään ymmärrettävissä. Esimerkiksi ihmiskehoon sisältyy 256 erilaista solutyyppeä, joissa on muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta täsmälleen sama geenistö. Kuitenkin eri kudosten solut poikkeavat sekä rakenteellisesti että toiminnallisesti suuresti toisistaan. Kaiken lisäksi kukin solukko tuottaa jakaantuessaan vain omanlaatuisiaan soluja – lihassoluista syntyy lihassoluja ja maksasoluista syntyy maksasoluja, ei koskaan päinvastoin. Yksilönkehityksen kuluessa tapahtuvan solukkojen erilaistumisen ainoa mahdollinen selitys on, että eri kudosten soluissa syntyy erilaisia proteiineja erilaisissa määräsuhteissa yksilönkehityksen eri vaiheissa – vaikka solujen sisältämä perimä on koostumukseltaan alun perin täsmälleen samanlainen.

“Geeniekspression” molekyylibiologian uranuurtajia olivat ranskalaiset Francois Jacob ja Jacques Monod, jotka esittivät geenien toiminnan säätelylle niin sanotun operonimallin 1950–60-lukujen vaihteessa. Malli erottaa toisistaan erilaisen funktion omaavia geenejä, jotka yhdessä muodostavat toiminnallisia kokonaisuuksia. “Rakenegeenit” koodaavat proteiineja, ja “säätelygeenit” käynnistävät tai pysäyttävät proteiinien koodauksen. Operonimallin mukaan “geenit” eivät enää ole itsenäisiä, atomistisia yksiköitä vaan osia toiminnallisesti jäsenyissä DNA-juosteen ja entsyymien komplekseissa.

“Geeniekspression” säätelyn monikerroksisuutta osoittavat erityisen vakuuttavasti 1980-luvulla löytyneet monisolujen eliöiden ruumiinrakennetta määrittävät geenikompleksit eli “homeoottiset geenit” (ks. Keränen 2001). Homeoottiset geenit ovat osallisina esimerkiksi ruumiin perusrakenteen jäsentymisessä, ruumiin ulokkeiden kuten hyönteisten jalkojen ja siipien muodostumisessa sekä silmän kehityksessä. Homeoottiset geenit ovat huomattavan samankaltaisia eli koodaavat jokseenkin samoja proteiineja mitä erilaisimmissa eliöryhmissä. Kun homeoottisia geenejä siirretään kudoksesta toiseen ja eliöstä toiseen, tulos riippuu monimutkaisella ja osin ennakoimattomalla tavalla sekä alkuperäisestä geenikompleksista että siitä kudoksesta, johon se siirretään. Siirtokokeiden kuvaukset ovat usein kuin huiminta tieteiskirjallisuutta (Raff 1996).

Eliöiden ruumiinrakenteen muotoutuminen kyseenalaistaa jännittävällä tavalla “ominaisuuden” käsitteen. Muodon kehityksen nojalla arvioiden esimerkiksi ihmiskäden viisi sormea eivät ole toisistaan erillisiä “ominaisuuksia” vaan viisisorminen käsi on yksi “ominaisuus”. Käden muoto nimittäin syntyy yhtenä kokonaisuutena DNA:n ja kehittyvän solukon entsyymaattisen koneiston vuorovaikutuksen tuloksena. Eliöiden muodon kehitystä on 1950-luvulta lähtien tutkittu käyttäen muun muassa käsitettä “morfogeneettinen kenttä”, mutta moderni molekyylibiologia on tarjonnut tutkimukselle paljon aikaisempaa tehokkaampia menetelmiä (esim. Goodwin 1994). – Historiallisesti asetelma on paradoksaalinen, sillä alun perin mendelistisen genetiikan herättämä innostus käytännöllisesti katsoen tappoi kehitysфизиologian itsenäisenä tutkimushaaran. “Geneeistä” innostuneet biologit olettivat, että kehitysфизиologiaan ei liity mitään kiinnostavia ongelmia, kun kerran “geenit” määräävät kaiken.

DNA on integroitunut erottamattomaksi osaksi solun molekyylibiologista koneistoa. DNA ei yksinään tee soluissa yhtään mitään. DNA ei voi säädellä itse itseään, vaan sen aktiivisuutta tai inaktiivisuutta säätelevät solun entsyymaattiset prosessit. Näin ollen solun molekulaaristen mekanismien tutkimus on hälventänyt vanhan kiistakysymyksen “perimän” ja “ympäristön” keskinäisestä kausaalisesta merkityksestä: “perimää” ja “ympäristöä” ei voi erottaa toisistaan solun molekyylibiologian tasolla. Elävässä solussa tapahtuu koko ajan samanaikaisesti ehkä 10 000 solun aineenvaihduntaa ylläpitävää kemiallista prosessia. On fyysikaalisesti mahdotonta, että tämä aineenvaihdunnan vilinä voisi tapahtua jonkin keskusyksikön kuten esimerkiksi geenistön “ohjauksessa”. Solun aineenvaihdunta jäsenyy itseään ylläpitävinä eli autokatalyyttisinä reaktiokehinä, joiden mekanismit ymmärretään periaatteessa nykyisin kohtuullisen hyvin; Kauffman (1995) on tähän hyvä johdatus. DNA:n koodaamat proteiinit ovat osallisina solun autokatalyyttisten syklien vilinässä.

Elävää solua on mahdotonta ymmärtää atomistisen kausaalisuuden nojalla. Sen tilalle nousee *kehämäinen kausaalisuus*. Proteiinisynteesi ja solun aineenvaihdunta (eli

“energiatalous”) kulkevat kehänä, jonka eri osat ehdollistavat elävissä solussa toisiaan. Elävissä soluissa tapahtuu proteiinien synteesiä jatkuvasti siitä perustavanlaatuisesta syystä, että kehon proteiinit hajoavat spontaanisti; ihmiskehon proteiineista uusiutuu päivittäin noin viidestoistaosa – eli ihmiskehon koko proteiinivaranto uusiutuu keskimäärin kerran kahdessa viikossa. DNA-juosteen emäsjärjestys antaa uusiutumisen prosessille rakenteellista vakautta: kaikkein tärkeimmät entsyymit uusiutuvat sen turvin. Solun aineenvaihdunnan kokonaisuus puolestaan antaa prosessin käyttövoiman. Mikään kehän osa ei ole muita ensiarvoisempi.

Kysymys DNA:n ja entsyymaattisten mekanismien kehäliikkeen alkuperästä on munan ja kanan ongelma. Vastaus on sama kuin munan ja kanan ongelmaan: koko kehäliike on syntynyt samanaikaisesti. Elämän perustavan biokemian vakiintuminen palautuu elämän syntyyn, lähes neljän miljardin vuoden taakse. Elämän rakenteet kuten DNA:n koodi ja funktiot kuten aineenvaihdunnan autokatalyyttiset syklit ovat syntyneet yhtäaikaan.

Solujen jakautumissykli on konkreettinen esimerkki kehämäisestä kausaalisuudesta. Solujen jakautumista säätelee joukko entsyymejä, jotka aktivoituvat sekä solun sisällä että solun ulkopuolella tapahtuvien muutosten seurauksena. DNA:n koodaamaa proteiinisynteesiä määrittävät entsyymit aktivoituvat, ja solu alkaa tuottaa entsyymeitä, jotka säätelevät DNA-juosteen kahdentumista. Solujen jakautumisen keskeinen ulottuvuus on, että organismin on kyettävä pitämään jakatuva solukko kurissa ja estämään hallitsemattomasti lisääntyvän syöpäsolukon syntyä. Syöpäsolukkojen syntyä ehkäisee monitasoinen entsyymaattinen koneisto, jonka aktivoituminen–inaktivoituminen noudattaa kehämäisen kausaalisuuden mallia. Keskeistä on myös niin sanottu ohjattu solukuolema eli “apoptoosi”. Ihmiskehossa “surmautuu” apoptoosin avulla noin 10 miljardia solua päivässä.

Kehämäisen kausaalisuuden idea on hedelmällinen kaikkien itseään ylläpitävien ja itseorganisoituvien prosessien ymmärtämiselle (esim. Kelso 1995).

Palatkaamme ihmisen DNA-juosteiden kartoitukseen. DNA-kartan valmistuminen vahvistaa monien biologien jo aiemmin tekemän päätelmän, että kehämäistä kausaalisuutta noudattavissa prosesseissa ei ole tunnistettavissa yksittäisiä ohjaavia geenejä. Ihmisen DNA-kartta ei siten olennaisesti lisää ymmärrystä sellaisten syklisten, elimistöä hallitsevien prosessien säätelystä kuin solunjakautuminen (Murray & Marks 2001) tai elimistön biologisen kellon toiminta (Clayton et al. 2001). DNA-kartta ei myöskään erityisemmin lisää ymmärrystä syövän syntyyn johtavista prosesseista: syöpäkasvaimet aiheutuvat solukkojen uusiutumisen dynaamisista häiriöistä eivätkä DNA-juosteessa ilmenevistä “virheistä” (Futreal et al. 2001).

DNA-kartan tuottama suuri välitön yllätys, ihmisen geenien vähäinen lukumäärä verrattuna banaanikärpäseen ja sukkulamatoon (siis noin 30 000 *versus* 13 000 ja 18 000, Baltimore 2001) ilmentää “geeniekspression” monitasoisuutta sekä solujen elintoimintojen kehämäistä määrittymistä. Geeni “koodaa ihmisessä useammanlaisia proteiineja kuin muissa organismeissa” (Rubin 2001). – Päätelmä avaa mitä kiintoisimpia kysymyksiä DNA:n ja entsyymaattisten prosessien yhteen kietoutumisesta erilaisten organismien erilaisissa soluissa, mutta kysymyksiin ei löydy vastauksia pelkästään tuijottamalla DNA-juosteiden emäsarjoja.

Molekyylibiologian specialistit ovat esittäneet *Human Genome* -projektin eri vaiheissa toinen toistaan mahtavampia lupauksia DNA-kartan käytännöllisestä mer-

kityksestä, kuten Iina Hellsten ja Esa Väliverronen toteavat toisaalla tässä numerossa. Lupausten perustana on ollut kuvitelma, että DNA-kartan perustalla voitaisiin tunnistaa esimerkiksi sairauksien yksikäsitteisiä syitä ja poistaa nämä geneettisillä täsmälääkkeillä. Lupauksia on vaikea täyttää, koska vain harvojen sairauksien syy on “partikulaarinen” eli palautettavissa tietyn DNA-pätkän koodaaman entsyymin puuttumiseen. Toisaalta lupauksista on myös vaikea luopua: Jimenez-Sanchez et al. (2001) lupaavat, että DNA-kartan avulla päästään tekemään “entistä sofistikoitumpia analyysejä ‘tautigeenien’ ja ihmisten kompleksien ominaisuuksien suhteesta”. – Siis tutkimus poikii lisää tutkimusta.

Molekyylibiologian tutkimuslaitosten piirissä on itse asiassa jo sopeuduttu lupausten haipumiseen ja ryhdytty virittämään ehdotuksia, että *Human Genome*-projektin jälkeen olisi käynnistettävä vastaava kansainvälinen projekti kartoittamaan kaikki ihmiselimestön proteiinit, julkisella rahoituksella tietenkin. Terve järki pakottaa kuitenkin panemaan jäitä hattuun. Kuten *Nature* esittää pääkirjoituksessaan (12.4. 2001), ihmiskehossa on noin puoli miljoonaa proteiinia, jotka ovat aktiivisia eri solukoissa yksilön eri kehitysvaiheiden aikana. Ei ole mitenkään mahdollista “kartoittaa ne kaikki”. Sitä paitsi proteiinien funktio ei perustu pelkästään niiden molekyylikoostumukseen vaan myös niiden kolmiulotteiseen rakenteeseen. Esimerkiksi “hullun lehmän tauti” syntyy siitä, että aivokudoksen koostumukseen elimellisesti kuuluvat prionit (eräs proteiinien ryhmä) alkavat laskostua kolmiulotteisesti uudella tavalla. Sen seurauksena normaalisti pehmeä, geelimäinen aivosolukko muuttuu kovien säikeiden ja kaasuonteloiden labyrintiksi, jossa ajatus ei enää kulje kuten ennen... Ainakin osa dementiaa aiheuttavista aivokudoksen muutoksista, esimerkiksi Alzheimerin tauti, ilmenee jotensakin samalla tavoin, joskin niiden aiheuttajina ovat monien eri proteiinien funktionaaliset muutokset.

Edellä esittämiäni lukujen suuruusluokkaa kannattaa hetkeksi pysähtyä miettimään. Ihmissoluissa on noin 30 000 “geeniä”, mutta ihmiskehossa on ehkä 500 000 erilaista proteiinia. – Siis iskulause “yksi geeni – yksi entsyymi” on lopullisesti poissa päiväjärjestyksestä.

Viittasin jo edellä Ian Hackingin (1992) esittämään ajatukseen, että laboratorio-tutkimuksen vakautumisen (stabiloitumisen) selittää tutkimuksen “itsensä oikeuttava kehä”. Tutkimuskohde, tutkimusongelma sekä tutkimuksessa käytetyt menetelmät edellyttävät alusta lähtien toisiaan sellaisella tavalla, että koko tutkimusohjelma saa tukea. Vain sellaiset tulokset hyväksytään tuloksiksi, jotka myötäilevät itsensä oikeuttavan kehän etenemistä. Ajatus on selvästi sukua Thomas Kuhnin “normaalitieteelle”, mutta Hacking on paljon Kuhnia herkempi tutkimuskäytäntöjen merkitykselle; erityisesti Hacking (1983) on tässä ohittamaton klassikko.

Geenin käsitteellinen historia on parhaita tuntelemiäni esimerkkejä itsensä oikeuttavan kehän dynamiikasta. Kehän kääntöpuoli on, että kaikki sen ulkopuolelle sijoittuvat havainnot jätetään huomiotta. Genetiikan historiassa tätä kehäliikkeen piirrettä ilmentää erityisen hyvin se, miten havainnot ympäristöolosuhteiden vaikutuksesta geenien toimintaan on sysätty syrjään. Molekulaarisella tasolla “geenin” toiminta riippuu täydellisesti sen ympäristöstä, koska DNA ei yksinään tee yhtään mitään. DNA aktivoituu ainoastaan, kun sen ympäristössä on tiettyjä entsyymejä. Entsyymit ovat solussa valmiina. Esimerkiksi kehittyvä ihmisalkio saa DNA:n aktivoitumista säätelevät entsyymit munasolussa äidiltä. Ensimmäiset solunjakautumiset

tapahtuvat täysin äidiltä saatujen entsyymien – sekä munasolun koko biologisen koneiston – säätelemänä. Solun toiminnallisen koneiston välittyminen munasolun mukana äidiltä jälkeläisille on mitä tärkein periytyvyyden muoto. Genetiikan atomistisen ajattelun itsensä oikeuttava kehä on kuitenkin aiheuttanut sen, että munasolun merkitystä ei ole lainkaan huomattu 1900-luvun genetiikan valtavirrassa. Perinnöllisyystieteen oppikirjoissa toistetaan sellaisia lausumia kuin “nukleiinihappo on ainoa perinnöllisen informaation sisältävä molekyyli” (Sorsa et al. 1979, 19). Lausuma on yksikäsitteisesti roskaa.

Molekyylibiologinen tutkimus on myös vahvistanut, että yksilön elämänkaaren aikana voi tapahtua sellaisia DNA:n koostumuksen muutoksia, jotka periytyvät seuraaville sukupolville. Tällaisen “epigeneettisen periytymisen” mekanismien olemassaoloa oli empiiristen tulosten nojalla uumoiltu jo 1940-luvulta lähtien, mutta genetiikan valtavirta jätti ne täysin huomiotta “lamarckilaisena” harhaoppina. Tarina on kuitenkin liian pitkä tässä kerrottavaksi (ks. Jablonka & Lamb 1995).

Teknieteellisenä suorituksena ihmisen DNA-juosteen emäsjärjestyksen selvittäminen hipoo mielikuvituksen rajoja. DNA-juosteet sijaitsevat solujen tumassa olevissa kromosomeissa tiiviisti pakattuina rihmastoina, joiden yhteenlaskettu pituus on pari metriä. Kartoitus on perustunut automatisoituun laboratorioteknologiaan, jonka perustavat keksinnöt tehtiin 1970-luvulla. Ensiksi kromosomien sisältämä DNA-juoste puhdistetaan. Puhdistettu juoste pilkotaan kemiallisin menetelmin jotakuinkin satunnaisesti lyhyiksi pätkiksi (menetelmästä käytetään nimitystä *shotgun sequencing*), joiden emäsjärjestys kyetään selvittämään. Lopuksi “haulikkopilkkonnan” tuottamat DNA-pätkät sijoitetaan tehokkaita tietokoneita sekä teoreettisia malleja käyttäen toisiinsa nähden samoille paikoille kuin alkuperäisessä juosteessa. Tulos on ilmeisesti jotakuinkin luotettava muun muassa metodissa omaksutun redundanssin ansiosta: eri “pilkkotojen” yhteispituus on noin 65-kertainen DNA-juosteen todelliseen pituuteen nähden.

Ihmisellä on 23 kromosomia, joissa on valmistuneiden kartoitusten mukaan yhteensä noin 3,9 miljardia “emäspaikkaa”. *Human Genome* on kartoittanut näistä 84 % ja *Celera* 83 %. Kussakin emäspaikassa on jokin neljästä emäksestä, eli DNA-juosteen koodi on rakenteeltaan digitaalinen (joskin kussakin “paikassa” vaihtoehtoja on neljä eikä kaksi kuten digitaalisissa tietokoneissa).

Seuraava luonnollinen kysymys kuuluu: Miten “geenit” sijoittuvat 3,9 miljardia emäspaikkaa käsittävään juosteeseen? Tähän kysymykseen juuri ei tiedetä yksikäsitteistä vastausta. Itse asiassa yksittäisten “geenien” tunnistamisessa DNA-kartalta joudutaan edelleen pitäytymään kehäpäätelmään: tunnettujen proteiinien koostumuksen nojalla etsitään sellaisia DNA-jaksoja, joiden emäsjärjestys vastaisi proteiinin koodaamisen edellyttämiä “tripleettejä”. Tunnistamista mutkistaa edelleen se seikka, että ihmisen DNA-juosteessa on “geenejä” – siis sellaisia jaksoja, joiden voi perustellusti olettaa koodaavan proteiineja – vain vajaat 1,5 % juosteen koko pituudesta, mikä on huomattavasti pienempi osuus kuin banaanikärpäsen ja sukkulamadon DNA-juosteessa. – Mistä ero johtuu? Kukaan ei tiedä. Perinteisesti niitä DNA-juosteen osia, jotka eivät koodaa proteiineja, on pidetty “roskana” (*junk DNA*). DNA-kartan valmistuminen pakottaa ehkä arvioimaan tämänkin vanhan oletuksen uudelleen (Baltimore 2001).

Mikä siis on loppujen lopuksi DNA-kartan valmistumisen merkitys? Periytyvyyden perustutkimuksen näkökulmasta merkitys on varmasti suuri. Erityisesti eri organismien DNA-juosteiden vertailu tuottaa tavattoman arvokasta aineistoa eliö-

kunnan evoluutiohistorian tutkimukselle. Myös evoluution keskeisiä prosesseja kuten lajiutumista koskeva ymmärryksemme tulee todennäköisesti mullistumaan, kun atomistisiin geeneihin keskittynyt näkökulma jää taka-alalle. Lisäksi DNA-karttojen valmistuminen vahvistaa “geeniekspression” sääntelyn monitasoisuuden sekä antaa uusia näkökulmia selvittää organismien elintoimintojen dynaamisia prosesseja.

DNA-kartan käytännöllinen merkitys ei laisinkaan vastaa *Human Genome*-projektin aikana esitettyjä lupauksia, mutta aivan tyhjänpäiväinen tulos ei toki tässäkään suhteessa ole. Mutta jääkäämme tältä osin odottamaan, miten lupauksen esittäjät itse arvioivat kartoituksen tulosta.

Kuten sanottu, tärkein merkitys on, että periytymisen luonnetta koskeva näkemys muuttuu pakon edessä ja “geeni” menettää mystifioidun asemansa biologisessa ajattelussa. Termi “geeni” varmaan säilyy biologian sanastossa, mutta siinä ei tietenkään ole mitään merkillistä. “Geeni” voi edelleen hyvin olla nimitys sellaiselle DNA-juosteen osalle, joka suunnilleen yksikäsitteisesti määrittää rakenteellisen koodin tietyille proteiineille. “Geeniä” ei kuitenkaan ole enää mahdollista ymmärtää organismien elintoiminnoista ja elämänkaaresta erilliseksi atomistiseksi yksiköksi.

KIRJALLISUUS

- Baltimore, David 2001. Our genome unveiled, *Nature* 409, 814-816.
- Clayton, Jonathan, Kyriacou Charalambos & Steven Reppert 2001. Keeping time with the human genome, *Nature* 409, 829-831.
- Futreal, P. Andrew et al. 2001. Cancer and genomics, *Nature* 409, 850-852.
- Goodwin, Brian 1994. *How the Leopard Changed Its Spots*. London: Weidenfeld & Nicholson.
- Hacking, Ian 1983. *Representing and Intervening. Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Hacking, Ian 1992. The self-vindication of the laboratory sciences, teoksessa *Science as Practice and Culture*, toim. A. Pickering, 29-64. Chicago: The Univ. of Chicago Press.
- Haila, Yrjö 1998. Geeni(e)n tarina(t). *Tiede & edistys* 23, 46-53.
- Jablonka, Eva & Lamb, Marion J. 1995. *Epigenetic Inheritance and Evolution. The Lamarckian Dimension*. Oxford: Oxford Univ. Press.
- Jimenez-Sanchez, Gerardo, Barton Childs & David Valle 2001. Human disease genes, *Nature* 409, 853-855.
- Kauffman, Stuart 1995. *At Home in the Universe. The Search for Laws of Complexity*. London: Viking.
- Keller, Evelyn Fox 2000. *The Century of the Gene*. Cambridge, Ma.; Harvard Univ. Press.
- Kelso, J. A. Scott 1995. *Dynamic Patterns. The Self-Organization of Brain and Behavior*. Cambridge, Ma.: MIT Press.
- Keränen, Soile 2001. Molekyylit, kehitysbiologia ja eläinten muodon evoluutio, *Luonnon tutkija* 105(1), 10-21.
- Kohler, Robert E. 1994. *The Lords of the Fly. Drosophila Genetics and the Experimental Life*. Chicago: University of Chicago Press.
- Lewontin, Richard 1974. The analysis of variance and the analysis of causes, *American Journal of Human Genetics* 26, 400-411.
- Murray, Andrew & Marks, Debora 2001. Can sequencing shed light on cell cycling?, *Nature* 409, 844-846.
- Raff, Rudolf A. 1996. *The Shape of Life. Genes, Development, and the Evolution of Animal Form*. Chicago: The Univ. of Chicago Press.
- Rubin, Gerald M. 2001. The draft sequences – Comparing species, *Nature* 409, 820-821.
- Sorsa, Veikko et al. 1979. *Perinnöllisyys*. WSOY.