

## Sukkulamato – solukuoleman äiti tai isä

Kirsi Sainio ja Hannu Sariola

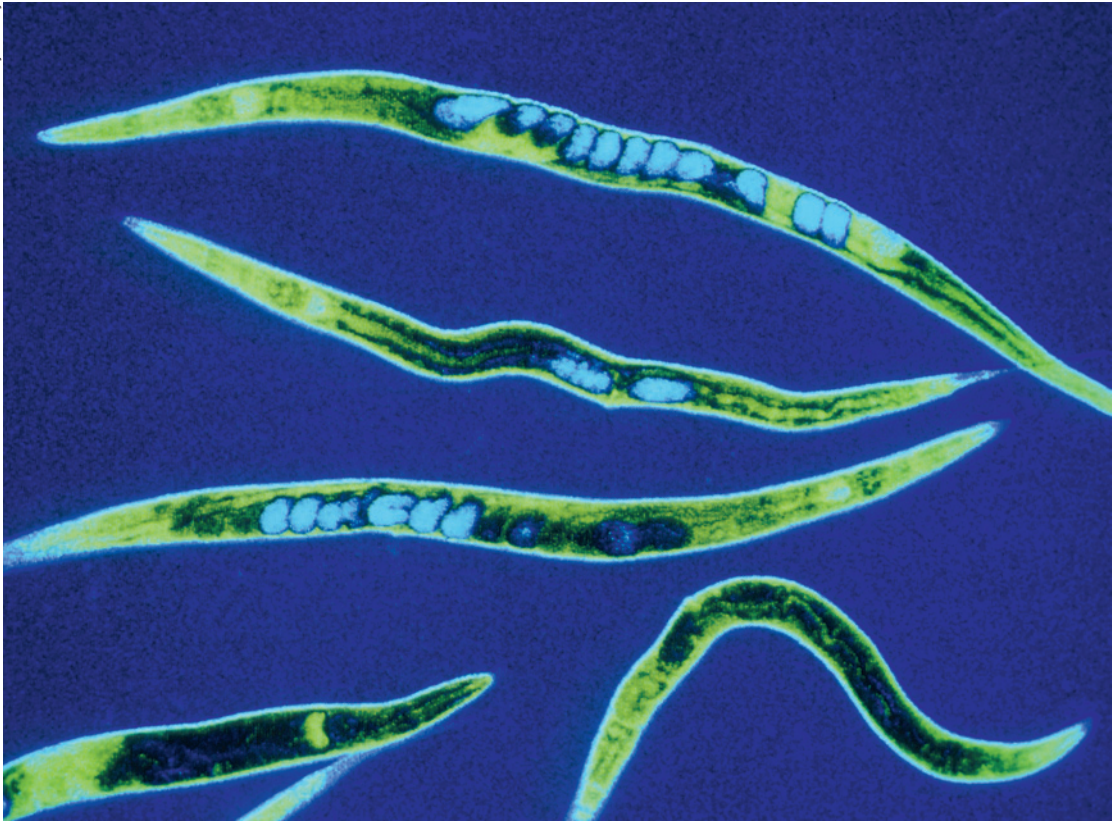
Lääketieteen ja fysiologian Nobelin palkinnon saivat tänä vuonna englantilaiset Sidney Brenner (syntynyt 1927) ja John Sulston (s. 1942) sekä yhdysvaltalainen Robert Horvitz (s. 1947) (kuva 1). Nämä kolme kehitysbiologia tutkivat mikroskooppisen pientä sukkulamatoa *Caenorhabditis elegansia* (kuva 2). Se osoittautui ratkaisevaksi apoptoosin eli ohjelmoituneen solukuoleman geenien löytymisessä. Ohjelmoitunut solukuolema on välttämätön esimerkiksi normaalissa sikiökehityksessä sekä elinten koon ja immuunivasteen säätelyssä.

### Sidney Brenner »löysi» sukkulamadon

Englantilaisen Sydney Brennerin kuningasajatuksena 1960-luvun puolivälissä oli löytää vielä yksinkertaisempi malliorganismi kuin siihen asti kehitysbiologien suosikkina ollut banaanikärpänen. Uuden mallieläimen tuli soveltua hyvin laboriokasvatukseen sekä olla mahdollisimman yksinkertainen, sukupolven kierroltaan nopea ja geneettisesti helposti muokattavissa. Systemaattisen etsinnän tuloksena Brenner päätyi



Kuva 1. Sidney Brenner (vas.), John Sulston ja Robert Horvitz.



**Kuva 2.** Sukkulamadon läpinäkyvyys helpottaa tutkimista.

pieneen, vain noin millimetrin pituiseen, maaperässä yleisenä esiintyvään sukkulamatoon. *C. elegans* on läpinäkyvä, ja siten sen soluja on helppo tarkastella. Se on hermafrodiittina nopeasti lisääntyvä ja lisäksi helppohoitoinen, koska se kasvaa tavallisella agarmaljalla. Hedelmöitys ja alkiokehitys tapahtuvat huoneenlämmössä noin 16 tunnissa. Sukkulamatoja voidaan pakastaa varhaisessa toukkavaiheessa, ja ne kehittyvät täysin normaalisti sulatuksen jälkeen. Brenner osoitti, että sukkulamadon geeneihin on mahdollista aiheuttaa mutaatioita kemiallisesti (Sulston ja Brenner 1974), ja näistä aiheutuvien epämuodostumien syntyä pystytään seuraamaan mikroskoopin alla.

### **John Sulston rakensi sukkulamadon solujen sukupuun**

Brennerin pioneerityön pohjalta John Sulston osoitti, että aikuisen sukkulamadon jokainen

solu erilaistuu yksilöstä toiseen täsmälleen samanlaisen sukupuun tai kehityslinjan kautta (Sulston 1976). Nykyään madon kaikkien 1 090 solun sukupuut tunnetaan. Sulston huomasi, että aina sama määrä soluja – 131 – kuoli madon erilaistumisen aikana. Aikuisessa yksilössä on vain 959 solua. Hän löysi madosta ensimmäisen mutaation, joka aiheutti solukuoleman häiriintymisen. Toimiessaan Sanger-keskuksen johtajana Sulston oli myöhemmin keskeinen hahmo myös ihmisen genomihankkeessa.

### **Robert Horvitz eristi kuoleman geenit**

Robert Horvitz aloitti *C. elegans*in solujen sukupuun tutkimuksen Sulstonin kanssa (Sulston ja Horvitz 1977). Horvitzin merkittävin panos sukkulamato tutkimuksessa on ohjelmoituneen solukuoleman geneettisen säätelyn selvittäminen (Horvitz 1999). Hän löysi *C. elegans*issa ohjel-

moitunutta solukuolemaa säätelevät ced-geenit ja osoitti, että kuoleman geenien sukulaisia löytyy myös ihmiseltä (Ellis ja Horvitz 1986). Hän selvitti apoptoosin säätelyn geneettisen pohjan osoittaessaan osan geeneistä estävän ja osan käynnistävän solukuoleman. ced-3:n vastineet ihmisellä tunnetaan kaspasientsyymeinä. ced-9:n vastine on Bcl-2, keskeinen apoptoosin estäjä (kuva 3).

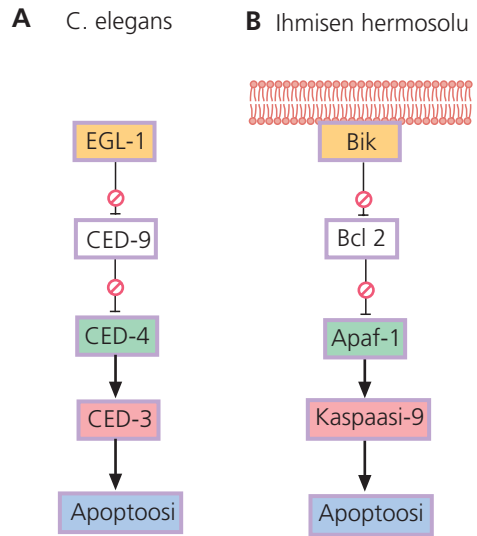
## Apoptoosi on keskeistä monissa taudeissa

Ohjelmoituneen solukuoleman häiriintyminen johtaa tauteihin. Liiallinen solukuolema voi aiheuttaa kehityshäiriöitä ja neurodegeneratiivisia tauteja. Apoptoosin puuttuminen taas saattaa johtaa autoimmuunisairauksiin, pitkittyneisiin virusinfektioihin ja syövän syntyyn (Jäättelä 1997). Apoptoosin estäminen tai lisääminen onkin monen lääketieteellisen hoidon tavoite.

## C. elegans – pieni on kaunista

*C. elegans* oli ensimmäinen monisoluihin organismi, jonka koko genomi selvitettiin (The *C. elegans* Sequencing Consortium 1998). Sukkulamadolla on noin 19 000 geeniä, joista 40 % muistuttaa selkärankaisten geenejä. Esimerkiksi *C. elegans*in kantasolujen jakautumista säätelevät geenit löytyvät selkärankaisten kantasolujen jakautumisen ja erilaistumisen tutkimusta. *C. elegans*in tutkimus esittäytyy Internet-osoitteessa <http://elegans.swmed.edu/>

Sukkulamadon tutkijoita on maailmassa vain vähän yli tuhat. Tämä pieni tiedeyhteisö on kuuluisa avoimuudestaan. Tutkijat tuntevat toisensa henkilökohtaisesti ja tuloksista kerrotaan heti. Nobelin palkinnon myöntämisestä tämän tutkijapiirin jäsenille voidaan pitää myös tunnustuksena avoimen tieteen perinteelle.



**Kuva 3.** Sukkulamadon ja ihmisen hermosolun ohjelmoituneen solukuoleman geenit ovat samankaltaisia.

## Kirjallisuutta

- Ellis HM, Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*. *Cell* 1986;44:817–29.  
 Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Cancer Res* 1999;59:1702–6.  
 Jäättelä M. Apoptoottisen solukuoleman mekanismit. *Duodecim* 1997; 113:1597.  
 Sulston JE, Brenner S. The DNA of *C. elegans*. *Genetics* 1974;77:95–104.  
 Sulston JE, Horvitz HR. Post-embryonic cell lineages of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 1977;56:110–56.  
 Sulston JE. Post-embryonic development in the ventral cord of *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London – Series B. Biol Sci* 1976;275:287–97.  
 The *C. elegans* Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* 1998;282:2012–8.

KIRSI SAINIO, kehitysbiologian dosentti  
 kirsi.sainio@helsinki.fi  
 Helsingin yliopiston biolääketieteen laitos  
 PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

HANNU SARIOLA, professori  
 Helsingin yliopiston biolääketieteen laitos  
 PL 63, 00014 Helsingin yliopisto  
 ja  
 HYKS-Diagnostiikka, lastenpatologia  
 PL 281  
 00029 HUS