

Vuoden 2021 Matti Äyräpään palkinnon saaja Anu Wartiovaara

Metabolia, elämän pohjavirta

Yhä useammin huomaan pohtivani kysymystä, miksi taudit ovat kudosspesifisiä. Miksi proteiini, joka toimii jokaisessa solussa, rappeuttaa viallisena ollessaan vain näköhermon tai saa sydämen seinämän paksuuntumaan, mutta säästää muut kudokset? Miksi yksi syöpä alkaa aina munuaisesta ja toinen astro-syyteistä, vaikka sama mekanismi löytyy joka solusta? Mikä on lihassolun ylläpidon heikoin lenkki? Mikäli ymmärrämme solutyypin ja elinten keskinäiset riippuvuussuhteet ja niiden myötä haavoittuvuudet, olemme astuneet tautimekanismien ymmärtämisen ja hoitojen osalta valtavan harppauksen eteenpäin. Yhä useammin ratkaisujen valokeila kohdistuu metaboliaan, aineenvaihduntaan, kudokselle ominaiseen tärkeiden aineenvaihduntateiden tasapainoon.

Metabolian ulottuvuudet mykistävät ja lumoavat. Joka hetki kudoksissamme virtaa miljardeja kemiallisia reaktiota, miljardien entsyymien katalysoimana. Kaaoksen sijaan jokaisen kudoksen aineenvaihdunta on omanlaisensa, tiukasti järjestäytynyt, virran suunnat tarpeen määrittelemiä. Se on tuhansien osasten muodostama herkkäliikkeinen kaleidoskooppi, jonka kuvio löytää aina symmetrian. Sen osat ovat aminohappoja, rasvahappoja, sokereita, mikroravinteita, kaasuja ja erilaisia kofaktoreita. Metabolia on kaiken yhteissumma, kudosten ja elimistön aikamuodoista preesens, homeostaasi juuri nyt.

Metabolia yksinkertaistuu käsiteltäväksi, jos sitä tarkastelee evoluutiosilmälasiensa läpi. Sillä tutkimusretkellä voi päätyä paitsi menneeseen aikaan, myös merelle.

Tunneteko portugalinsotalaivan? Se on upea hyytelömäinen otus, joka seilaa sininen purje pullollaan trooppisilla merillä. Vaikka

sotalaiva muistuttaa meduusaa, se on yhdyskunta. Yksi polyyyppieläin on ilman täyttämä purje, toinen on myrkkylonkeroinen saalistaja, kolmas sulattaa pyydykseen jääneet ja jakaa ravinnon muiden kanssa. Kun ravintotilanne on hyvä, neljäs polyyyppi lisääntyy. Työnjako on selvä, eikä mikään osa tule toimeen ilman toista. Sotalaiva on yksinkertainen malli siitä, miten solutasollakin toimii metabolinen kytkentä.

Kun yksittäiset eliöt elävät läheisessä kontaktissa toisiinsa, niiden välille syntyy yhteyksiä. Vuorovaikutus liittyy ravintoon ja sen puutteen

kompensointiin, elämän ylläpitämiseen, tärkeiden molekyylien hankkimiseen tai vaihtoon. Jos yksilöt kilpailevat samoista raaka-aineista, joku karsiutuu ja vahvin voittaa. Toisaalla eliöt, jotka käyvät aineenvaihduntatuotteilla oravannahka-kauppaa, voivat delegoida toisilleen

tehtäviä, jakaa hyötyjä ja käyttää vapaaksi jääviä voimavarojaan erikoistumalla uusiin tehtäviin ja yhteistöihin, kun yhteinen infrastruktuuri on kunnossa. Kun kontakti tiivistyy ajan myötä, eliöiden perimästä karsiutuu pois turhiksi käyneitä osia. Synergiasta muodostuu riippuvuusuhde ja hengissä pysymisen ehto.

Monisoluisuuden syntyä on tutkittu – ehkä yllättäen – yksisoluisien avulla. Jos erilaisista bakteerilajeista, jotka yleensä eivät tee yhteistyötä, poistetaan elintärkeän metaboliatien entsyymejä, niiden jokaisen henki on vaarassa. Elatusaineen avaruudessa nämä erilaiset löytävät toisensa, ryhmytyvät, jakavat toisilleen omistaan ja pysyvät hengissä. Eliöt ryväsytävät monisoluisiksi erilaisista toimijoista koostuvaksi rakenteeksi. Kompleksien toimintojen tiivistyessä eliö- tai soluyhdyskunniksi alkaa muodostua yksinkertaisia kudoksia, elimiä, ja lopulta organismeja. On stimuloivaa miettiä, mi-

Metabolia
on kudosten
aikamuodoista
preesens,
homeostaasi
juuri nyt



ten mikrobien hätäsignaali tapahtuu. ”Tarjolla liikaa kysteiiniä, kuka haluaa? Maksaa vain glutationia, puhtaana fimbriaan!”

Metabolia on evoluution nerokas keksintö elimistön ylläpitämiseksi. Solujen sisällä, niiden välillä ja elinten välillä metabolia kytkee toimijat yhteen ja synkronoi toiminnan vastaamaan ympäristön vaateisiin. Silti on tuntematonta, mikä on suurin metabolisesti kytkeytynyt yksikkö. Kuinka kauas lähteestään aineenvaihduntatuote ui? Jos riittävä osuus tuottajasoluista kuolee, niistä riippuvaisten vastaanottajien dominoefekti on valmis. Olen vakuuttunut siitä, että tässä on avain moneen rappeumatautiin.

Ymmärrys terveiden kudosten kokonaisu- aineenvaihdunnan tarkoista ääri-vaivoista elää vielä osittain tutkijoiden piirroslehtiöiden hahmotelmissa, mutta menetelmien kehitysvauhti on huimaava. Miten kertyvää tietoa voisi käyttää lääketieteen hyväksi? Unelmani olisi kerätä näyttöä terveiltä ihmisiltä, ehkäpä eri ruokavaloita noudattavilta, ja analysoida jokaisesta tuhat aineenvaihduntatuotetta. Rakentuvaan tietokantaan keräisin dataa kaikenikäisiltä, sillä lasten kehittyvät kudokset ovat tarpeiltaan erilaiset kuin aikuisten, ja ravintokin muokkaa niitä eri tavoin. Kun normaalin metabolian virran pyörteet tunnettaisiin, tietokanta alkaisi täydentyä potilaiden kaleidoskooppikuviolla.

Ensin opittaisiin geenisyyltään tunnettujen tautien aiheuttamia muutoksia tasapainoon, ja kaiken tiedon avulla tutkittaisiin tuntemattomien tautien yhtäläisyyksiä tunnettuihin. Koneoppimisen keinoin ennustettaisiin metabolian epätasapainotiloista tautimekanismeja ja hoitoja. Metabolian ja sen virtauksen analyysi ovat tulevana vuosikymmeninä osa lääketieteen diagnostiikkaa sekä avain hoitojen suunnitteluun ja vaikutusten seurantaan. Onhan jokainen tauti metabolinen, kun preesensissä puhutaan.

Taannoisessa kongressissa alan asiantuntijoi- ta pyydettiin määrittelemään metabolia yhdellä lauseella. ”Biokemiallisten reaktioiden summa ja yhteistoiminta.” ”Geenien, proteiinien, ja ravintoaineiden funktionaalinen nettotila, joka reagoi ympäristöön ja pitää meidät elossa.” ”Metsä ilman puita, metabolia on kokonaisuus.” ”Kasvun ja hajotuksen summa.” ”Kehon kineettinen tasapaino, jonka liike on jatkuva.” ”Seuraavien vuosikymmenten kuumin tutkimusaihe.” Muodostaessaan määritelmiä tutkijoiden silmät säihkyivät, eikä suotta. Olemmehan elämän molekyylien vuolaan pohjavirran äärellä. ■

ANU WARTIOVAARA, akatemiaprofessori, kliinisen molekyyllilääketieteen professori
Helsingin Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta,
Tutkimusohjelmayksikkö
Yliääkäri, HUS Diagnostiikka