

Valinta ja kilpailu hermoston kehityksessä ja toiminnassa

Eero Castrén

Nykyään on tavallista ajatella yhden tai toisen geenin määrävän sitä taikka tätä biologista prosessia, kuten esimerkiksi jotakin vaihetta hermoston kehityksessä. Eräät perinnölliset sairaudet ovat todisteena siitä, että yhdenkin geenin puutteella tai virheellisellä toiminnalla voi todella olla dramaattisia vaikutuksia hermoston kehitykseen. Toisaalta myös ympäristö ja kokemukset vaikuttavat hermoston kehitykseen. Eräs tärkeä mekanismi, jota elimistö toistuvasti käyttää hermoston kehityksen ohjaamiseen, on valinta.

Valinnan periaate hermoston kehityksessä perustuu siihen, että tiettyä rakennetta tuotetaan kehityksen aikana ylimäärin, sitten valitaan syntyneistä rakenteista parhaiten tarpeita vastaavat ja muut eliminoidaan. Tämän periaatteen keksi ensimmäisenä italialainen tutkija Rita Levi-Montalcini toisen maailmansodan aikana tutkiessaan kanan alkion ääreishermoston kehitystä keittiönsä pystyttämässään laboratoriossa (juutalaisena hän ei voinut työskennellä Italian yliopistoissa) (Cowan, 2001). Aikaisemmissa tutkimuksissa oli havaittu, että ääreishermoston hermosoluja oli selkäytimen molemmin puolin helminauhamaisesti sijaitsevilla tumakkeissa sitä enemmän, mitä suurempi kudosalue niillä oli hermotettavana. Niinpä esimerkiksi raajojen kohdalla sijaitsevilla tumakkeissa hermosolumäärä on suurempi kuin vartalon kohdalla. Tästä oli päätelty, että hermotettava kudosa tavalla tai toisella stimuloi hermosolujen jakautumista, sitä enemmän, mitä enemmän kudosta on hermotettavana. Tarkoissa tutkimuksissaan Levi-Montalcini kuitenkin havaitsi, että aikaisin varhaiskehityksen aikana, kun hermosolut syntyvät ja alkavat kasvattaa hermosäikeitä kohti hermotettavaa kudosta, kaikissa tumakkeissa syntyi suunnilleen yhtä paljon hermosoluja ja niiden lukumäärä oli paljon suurempi kuin aikuisella.

Ääreishermoston hermosoluja siis tuotetaan ylimäärin ja niitä kuolee kehityksen aikana sitä enemmän, mitä vähemmän hermotettavaa kudosta on. Hermotettava kudosa ei siten stimuloikaan hermosolujen jakautumista vaan pitää kohdekudoksen saavuttaneita hermosoluja hengissä. Tällä mekanismilla kehittyvä organismi voi varmistaa kohdekudoksen optimaalisen hermotuksen mahdollisimman vähäisen hermosolumäärän avulla. Levi-Montalcini havaitsi, että hermosolujen kohdesolut tuottivat tekijää, joka oli välttämätön ääreishermoston solujen hengissä säilymiselle ja jonka riittävästä saataavuudesta hermosolut kilpailevat. Kehityksen aikana hengissä siis säilyivät vain ne hermosolut, jotka muodostivat toimivan yhteyden kohdesolun kanssa ja kykenivät siten saamaan riittävästi sen erittämää kasvutekijää.

Myöhemmin, 1950- ja 1960-luvuilla, Levi-Montalcini, yhdessä biokemisti Stanley Cohenin kanssa, puhdisti ja kuvaili tämän hermokasvutekijän. Tästä heille myönnettiin Nobelin palkinto vuonna 1986.

Use it or lose it

Vastaavanlaista valintaa tapahtuu myös muissa hermoston kehitysvaiheissa, usein vain eri mittakaavassa (Katz and Shatz, 1996). Kun hermosolut kasvattavat hermosäikeitään kohti kohdekudosta, säikeet tyypillisesti haarautuvat, mikä johtaa siihen, että yksi hermosolu hermottaa useampaa kohdesolua ja vastaavasti yhtä kohdesolua hermottaa useamman hermosolun säie. Kehityksen edetessä säikeet kuitenkin kilpailevat keskenään sillä seurauksella, että lopulta kohdesolua hermottaa vain yksi, kilpailussa voitokas säie.

Toisin kuin tilanteessa, jossa kokonaisia hermosoluja valittiin säilymään, ei tässä tapauksessa riitä se, että säie on muodostanut yhteyden

kohdekudoksen kanssa. Voitokkaan säikeen on oltava aktiivinen ja kyettävä stimuloimaan kohdesolu luovuttamaan kasvutekijää, jonka vapautuminen on riippuvainen kudoksen aktivoitumisesta. Näin elimistö valitsee oikeaan kohteeseen kasvaneista hermosäikeistä ne, jotka kykenevät parhaiten stimuloimaan kohdesolun toimintaa.

Aivojen tehtävänä on käsitellä ja varastoida informaatiota. Nykykäsityksen mukaan tämä informaation prosessointi tapahtuu valtavissa, keskenään yhteydessä olevien hermosolujen muodostamissa hermosoluverkoissa. Kun ääreishermostossa hermosolujen kohdekudoksia ovat muiden kudosten solut, kuten lihas- tai ihosolut, on aivoissa hermosolun kohteena toinen hermosolu. Hermosolut eivät ole suorassa kontaktissa keskenään vaan kommunikoivat lähettämällä ja tunnistamalla kemiallisia signaaleja erikoistuneissa hermosolujen kontaktikohdissa, synapseissa. Synapseja syntyy ja häviää jatkuvasti, ennen kaikkea varhaiskehityksen aikana, mutta myös aikuisissa aivoissa.

Synapsien tiheyden on arvioitu ihmisaivoissa olevan suurimmillaan noin yhden ikävuoden kohdalla; tämän jälkeen synapsien tiheys vähenee murrosikästä asti, jolloin aikuisissa aivoissa tavattava taso saavutetaan. Synapsien kohdalla näyttää siis tapahtuvan vastaavanlaista valintaa kuin hermosoluille tapahtuu ääreishermoston kehityksessä: suuresta ylimäärästä valitaan parhaiten tarkoitukseen sopivat ja muut eliminoidaan. Hermosolujen välisten synapsien synty onkin ainakin osittain, ehkä kokonaankin, sattuman sanelemaa, sen sijaan jäljelle jäävien synapsien valinta sattumalta muodostettujen joukosta on aktiivinen prosessi. Kuten hermosäikeiden valikoitumisessa, myös synapsien valinnassa ja eliminaatiossa ratkaisevaa on aktiivisuus, synapsin kyky välittää kokonaisuuden kannalta mielekästä informaatiota hermosolulta toiselle (*Katz and Shatz, 1996*).

Hermoverkot edellyttävät siis muodostukseen ja säilykseen aktiivista käyttöä: *use it or lose it!* Samanaikaisesti aktiiviset hermosolut voivat myös "auttaa" toisiaan säilyttämään yhteytensä kohdehermosoluun, jota ne molemmat hermotavat. Näin kehittyä vähitellen hermoverkkoja samanaikaisesti aktiivisten hermosolujen välille. Nämä aktiivisuuteen perustuvan kilpailun johdosta jatkuvasti tarkentuvat hermoverkot auttavat esimerkiksi näköjärjestelmän hermosoluja organisoitumaan niin, että syntymän jälkeen varsin karkea ja epätarkka näkökyky vähitellen oppii erottamaan muotoja, värejä ja liikkeitä sekä yhdessä muiden aistien kanssa hahmottamaan

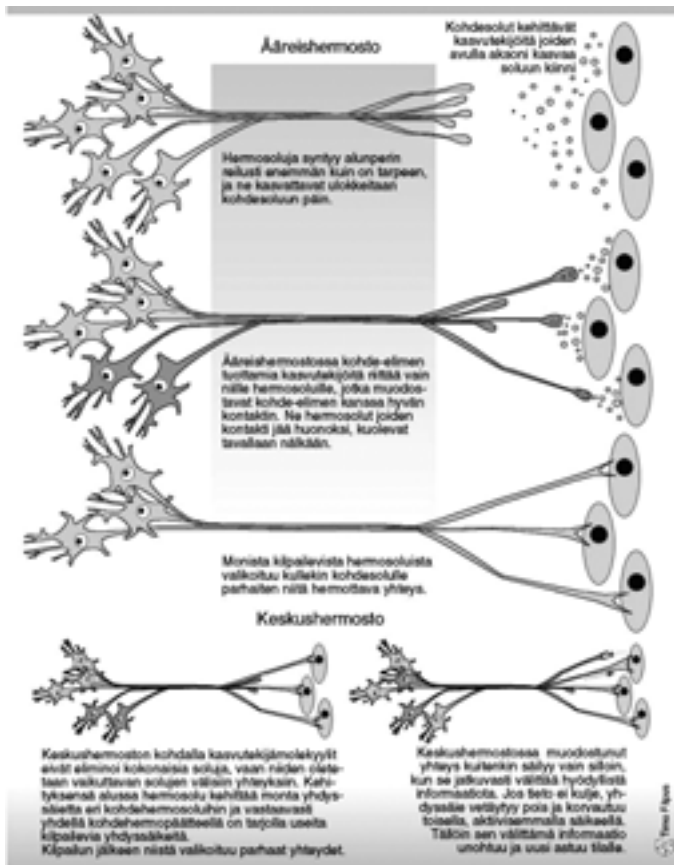
tilaa. Hermosolujen välisiin yhteyksiin pätee siis hyvin vanha sanonta: ei se määrä vaan se laatu.

Mikroevoluutiota pääkopassa

Hermosolujen välisten yhteyksien muodostuminen ja aktiivinen eliminaatio on vilkkaimmillaan syntymän jälkeisen varhaiskehityksen aikaisen, kullekin järjestelmälle tyypillisen kriittisen kehitysvaiheen kuluessa. Eri toimintoihin, kuten näkemiseen, kuulemiseen, kävelyyn ja puheeseen liittyvät kriittiset ajanjaksot ajoittuvat kehityksen eri vaiheisiin, ja toiminto, joka syystä tai toisesta jää harjoittelematta sen kriittisen kehitysvaiheen aikana, ei myöhemmin yleensä kehity täydellisesti. Tästä johtuu se hyvin tunnettu seikka, että pikkulapset varsin nopeasti uuteen kieliympäristöön jouduttuaan oppivat kielen täydellisesti, kun taas me aikuiset vuosia kestävien harjoitusten jälkeenkin puhumme vieraita kieliä vähintäänkin murteellisesti.

Vielä kriittisen kehitysvaiheen umpeuduttuakin muutoksia hermoverkkojen rakenteessa toki tapahtuu, mutta vähäisemmässä määrin kuin varhaiskehityksessä. Vaikka hermosolujen ja hermosoluyhteyksien liikatuotanto ja järjestelmällinen eliminointi saattaa pinnallisesti ajateltuna tuntua tuhlaukselta, on se itse asiassa organismin kannalta paitsi taloudellinen, myös erittäin joustava tapa ohjata kehitystä. Hermostossa on arvioitu olevan hermosoluja paljon enemmän kuin ihmisen genomissa emäspareja ja jokainen hermosolu voi olla yhteydessä usean, jopa tuhannen toisen hermosolun kanssa. Olisi siis käytännössä mahdoton tehtävä täsmällisesti ohjata jokaisen hermosolun kehitystä ja yhteyksien muodostumista ainoastaan genomien antaman informaation avulla. Valintastrategian toistuvan käytön takia riittää, että hermosolujen säikeet ohjataan paljon suppeamman genomisen informaation avulla vain suurin piirtein oikeille alueille. Sen jälkeen sattumanvaraisesti muodostuneista yhteyksistä valitaan ne, jotka toimivat parhaiten. On syytä korostaa, että koko valintaprosessissa ratkaiseva vaihe ei niinkään ole yhteyksien muodostuminen (joka on sattuman kauppa), vaan toimimattomien yhteyksien valikoiva eliminaatio.

Valinnan laajamittaisen käytön havaitsemisella on useita tärkeitä käytännöllisiä seurauksia lääketieteessä ja biologiassa. Usein tutkijoiden ja lääkärien keskuudessa pidetään hermosolujen kuolemista ja synaptisten yhteyksien häviämistä negatiivisena asiana, jota on syytä



Hermostojärjestelmän varhaiskehitys on kilpailua kontakteista. Lähde: Savon Sanomat.

pyrkii estämään lääkehoidon avulla. Tämä turhien solujen ja hermosoluyhteyksien eliminaatio on kuitenkin ratkaiseva mekanismi, jolla hermosto pyrkii erottelamaan hyödylliset signaalit haitallisesta kohinasta. Hermoston kantasolujen istutusta on ehdotettu hoitomuodoksi hermoston rappeutumasairauksiin. Uudet solut eivät kuitenkaan voi tietää, minkälaisia hermosoluyhteyksiä niiden tulisi muodostaa, jos tätä ei niille opeteta. Näin ollen on selvää, että myös tämäntyyppinen kantasolujen käyttö, jos se joskus tulee mahdolliseksi, edelleen vaatii seurakseen aktiivista kuntoutusta, jossa uusille hermosoluille opetetaan, mitä niiden itse asiassa tulisi uudessa ympäristössään tehdä. Toisaalta valinnan häiriytyminen on ainakin yksi mekanismi, jonka kautta ympäristö voi vaikuttaa tautien syntyyn. On myös mielenkiintoista todeta, että useissa hermoston perinnöllisissä sairauksissa mutaatiot ovat kohdistuneet geeneihin, joiden tuotteet osallistuvat valintaa välittäviin mekanismeihin. Geneettiset ja ympäristölliset selitykset tautien synnystä kietoutuvat siis usein toisiinsa jo molekyyli tasolla.

Valinta kehitystä ohjaavana mekanismina ei tietenkään ole mikään uusi ajatus eikä hermoston kehitykseen rajoittuva. Valintahan on juuri se mekanismi, jolla evoluutio vuosituhansien kuluessa poimii sattumanvaraisten mutaatioiden johdosta hiukan toisistaan eroavien yksilöiden joukosta parhaiten ympäristöönsä sopeutuneet suvunjatkajat. Hermoston kehitys on siis tavallaan yksilön pääkopassa tapahtuvaa mikroevoluutiota, jonka tuloksena kehittyi tarkoituksemukaisesti toimiva ja ympäristöolosuhteiden muutoksiin reagoimaan kykenevä persoona.

KIRJALLISUUTTA

Cowan, W.M. (2001): "Viktor Hamburger and Rita Levi-Montalcini: the path to the discovery of nerve growth factor." *Ann. Rev. Neurosci.* 24, 551-600.
Katz, L.C. and Shatz, C.J. (1996): "Synaptic activity and the construction of cortical circuits". *Science* 274, 1133-8.

Kirjoittaja on professori Helsingin yliopiston Neurotieteen tutkimuskeskuksessa. Kirjoitus perustuu esitelmään Suomen Aivotutkimusseuran Aivopäivän tilaisuudessa 17.3.