

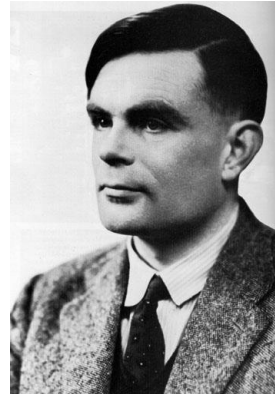
Matemaatikko luonnonilmiöiden jäljillä

Teemu Leppänen ja Kimmo Kaski

Viime vuosisadan merkittävimpiin matemaatikoihin kuuluneen Alan Turingin ideoiden yksinkertaisiin fysikaalis-kemiallisiin prosesseihin pohjautuvan morfogeneesiteorian avulla yritetään mallintaa, miten tiettyjen geenien aktivoitumisen seurauksena alkio jakautuu, seepralle syntyvät raidat tai kasvien rakenne muotoutuu. Tulevaisuus näyttää, mihin Turingin systeemien mallinnusvoima riittää.

Alan Turing (1912-1954)

- Alan Mathison Turing syntyi 23.6.1912 Lontoossa varakkaaseen perheeseen.
- Turing opiskeli Cambridgen yliopistossa ja Princetonnissa.
- Turing tutki kvanttimekaniikkaa, todennäköisyyslaskentaa, logiikkaa, lukuteoriaa ja algebraa.
- Vuonna 1936 Turing julkaisi ideansa *Turingin koneesta*, joka muodostaa modernin tietojenkäsittelytieteen perustan.
- Toisen maailmansodan aikana Turing työskenteli armeijan tiedusteluosastolla ja rakensi mekaanisen tietokoneen, jonka avulla saksalaisten Enigma-salakirjoitus murrettiin.
- Kehitettyään elektronista tietokonetta Turing kiinnostui ihmisaivojen ja tietokoneen samankaltaisuudesta ja pohti tekoälyä.
- Matkalla kohti keinotekoisia aivoja Turing suunnitteli biologisen kasvun epälineaarista teoriaa.
- Turing pidätettiin homoseksuaalisuutensa takia vuonna 1952, minkä takia hän menetti asemansa hallituksen tiedusteluosastolla.
- Turing löytyi kuolleen kotoaan 7.6.1954. Ruumiinavauksessa kuolinsyyksi todettiin syanidimyrkytys (itsemurha).



Matemaattinen biologia tutkii malleja, joilla yritetään kuvata luonnon monimuotoisia mekanismeja. Kiinnostuneita ei olla niinkään tietyn geenin vaikutuksesta lopputulokseen vaan *morfogeneesista* eli niistä fysikaalisista ja kemiallisista prosesseista, jotka tietty geeni herättää. Morfogeneesi tarkoittaa muodon syntymistä ja *morfogeeni* muodon syntymiseen vaikuttavaa kemikaalia.

On selvää, etteivät geenit voi yksin määrätä eläinten ja kasvien rakennetta tai kasvua. Esimerkiksi ihmisaivoissa on arvioiden mukaan noin sata miljardia (10^{11}) hermosolua ja näiden välillä noin miljoona miljardia (10^{15}) synaptista yhteyttä. Kokonaisuudessaan ihmisruumis koostuu kymmenistä triljoonista eriytyneistä soluista (10^{13}). Koska ihmisen DNA koostuu noin kolmesta miljardista (3×10^9) emäsparista, ei DNA:n sisältämä tietomäärä millään riitä edes aivosolujen välisten yhteyksien tallentamiseen.

Matemaattinen biologia aloittaa siitä, mihin darwinismi ja genetiikka lopettavat. Darwinismi on morfogeneesin kannalta tyhjä päätelmä selittäessään raidallisten seeprojen olemassaolon sillä, että raidallinen seepa säilyy hengissä paremmin kuin laukukas tai yksivärinen seepa. Genetiikka puolestaan kertoo ainoastaan mitkä DNA:n geenit saavat aikaan tietyn fenotyypin ja jättäen välissä tapahtuvat erittäin monimutkaiset fysikaalis-kemialliset mekanismit huomiotta.

DNA on tavallaan rakennuspiirustus, joka määrää organismin rakenteen – DNA ei itsessään rakenna mitään. Esimerkiksi tiikerin geenit määräävät, että tiikerillä on raidat. Tetyt geenit koodaavat sellaiset proteiinit, jotka ajavat spontaania kehitysprosessia siihen suuntaan, että tiikeri saa raitansa. Morfogeneesin ja DNA:n vaikutusten ero näkyy siinä, että vaikka kaikilla tiikereillä onkin raidat, ne eivät ole koskaan keskenään täysin samanlaiset.

Morfogeneesin keskeisen kysymyksen tiivistää seuraava esimerkki: hedelmöittynyt munasolu on alussa pyöreä pallo, ja siitä kehittyy jo kohdussa selvästikin epäsymmetrinen sikiö. Munasolun geenit määräävät, minkä muotoinen sikiöstä tulee, mutta itse muodon tuottavat fysikaaliset ja kemialliset mekanismit ovat toistaiseksi tuntemattomia. Mikä siis aiheuttaa spontaanin symmetrian rikkoutumisen? Ensimmäisen teorian morfogeneesin selittämiseksi esitti brittiläinen matemaatikko **Alan Turing** noin 50 vuotta sitten. Muitakin malleja on biologisten prosessien kuvaamiseen kehitelty, mutta Turingin systeemien uskottavuus perustuu niiden yksinkertaisuuteen.

Yhden miehen visio

Alan Turing oli tietojenkäsittelytieteen uranuurtaja, jonka kiinnostus filosofiaa kohtaan sai hänet pohtimaan luomansa tietokoneen ja ihmisaivojen välistä samankaltaisuutta. Turing katsoi, että ennen kuin ihmisaivoja voisi vertailla tietokoneeseen, pitäisi selvittää biologisten systeemien rakentumisen periaatteet. Vuonna 1952 Turing julkaisi artikkelinsa *The Chemical Basis of Morphogenesis*, joka asetti pohjan modernille epälineaarisen dynamiikan tutkimukselle.

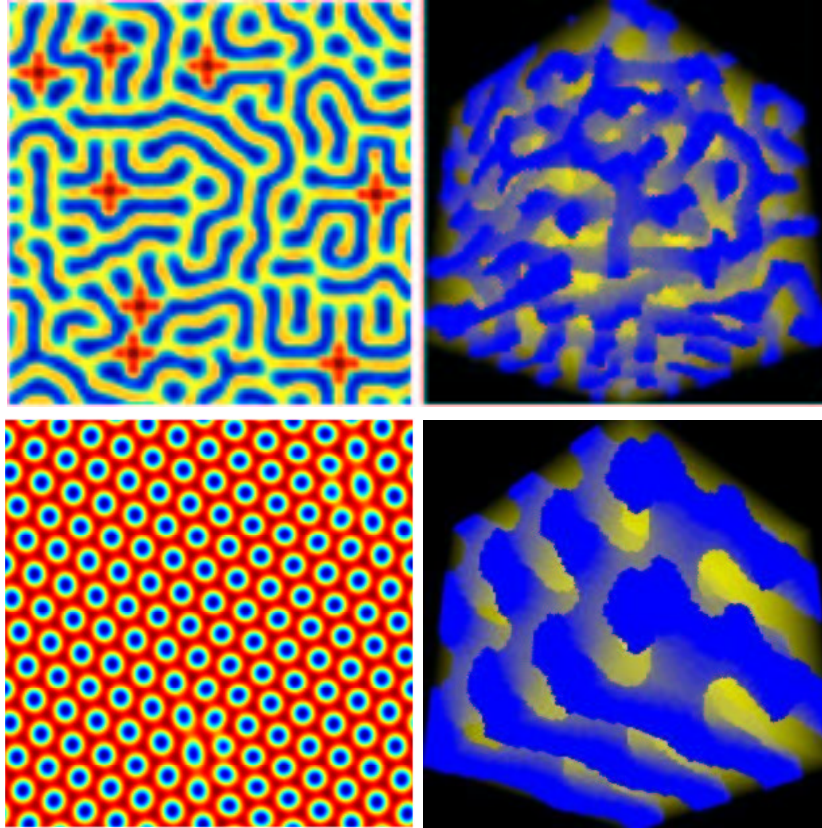
Artikkelissaan Turing osoittaa, että kahta keskenään reagoivaa ja molekyylien satunnaisliikkeestä johtuen leviävää eli *diffusoituvaa* kemikaalia kuvaava matemaattinen malli voi satunnaisesta alkutilasta synnyttää kuvioita kemikaalien konsentraatioiden paikallisen vaihtelun suhteen. Turingin ehdottama reaktio-diffuusioyhtälösystemi on tyypillisesti muotoa

$$\begin{aligned}\frac{\partial U}{\partial t} &= D_U \nabla^2 U + f(U, V) \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \nabla^2 V + g(U, V),\end{aligned}\tag{1}$$

missä U ja V ovat morfogeneenien konsentraatioita sekä D_U ja D_V kertovat kemikaalien diffuusionopeudet. Kemikaalien keskinäisiä reaktioita ja kytkentää kuvaavat termit f ja g ovat yleensä epälineaarisia. Näiden termien sisältämät lukuarvoiset parametrit säätelevät systeemin synnyttämien kuvioiden tyyppiä.

Turingin systeemin kaltaisen epälineaarisen osittaisdifferentiaaliyhtälösystemin teoreettisia ominaisuuksia voidaan tutkia lineaarisilla ja häiriöteoreettisilla approksimaatioilla. Pitkän aikakehityksen tuloksena saatavien ratkaisujen laskemiseen tarvitaan kuitenkin tietokonesimulaatioita. Kuvassa 1 on esitetty Turingin systeemien simulaatioissa synnyttämiä kaksikulotteisia kuvioita ja kolmiulotteisia rakenteita.

Alunperin Turing esitti, että solut *differentioituvat* eli mukautuvat tiettyyn tehtävään morfogeneenien luoman kemiallisen ympäristön mukaan. Biologisessa systeemissä



Kuva 1: Turingin systeemien generoimia kaksiulotteisia konsentraatiokuvia (vasen) ja kolmiulotteisia konsentraatiarakenteita.

morfogeneeneja voi vaikuttaa yhtäaikaan useampia, ja morfogeenit saattavat jopa toimia morfogeneineen toisilleen. Turing oli tietoinen siitä, että hänen esittelemänsä malli oli rankka yksinkertaistus todellisuudesta, sillä se jätti huomiotta biologisten systeemien mekaaniset ja sähköiset ominaisuudet keskittyen kuvaamaan kemikaalien diffuusiota ja reaktioita. Turing korostikin yleisten biologisten mekanismien ymmärtämisen tärkeyttä.

Tasapainoton tasapainotila?

Fysikaalinen systeemi haluaa pysyä tasapainossa tai pyrkiä kohti tasapainoa. Helppo tapa saada systeemi pois tasapainosta on kohdistaa siihen ulkopuolisia voimia. Heilurin saa heilumaan siirtämällä sen pois tasapainotilasta, mutta lopulta heiluri palautuu takaisin keskelle maan vetovoiman vaikutuksesta. Sikiön kehittämisessä näin ei kuitenkaan ole, sillä yhdeksän kuukauden kuluttua hedelmöityksestä syntyvä lapsi on varsin erilainen kuin hedelmöittynyt munasolu. Pallomaisen tasapainotilan täytyy siis jossakin vaiheessa muuttua *epästabiiliksi*, jonka seurauksena systeemi pyrkii pois kyseisestä tilasta ja ajautuu kohti epäsymmetristä tilaa.

Tilannetta voidaan havainnollistaa ajatteleamalla palloa koveran kulhon pohjalla. Jos

palloa tönäistään sivulle, pallo palautuu takaisin pohjalle heilurin tavoin. Toisaalta, jos pallo asetetaankin nurin käännetyin kulhon päälle ja palloa jälleen tönäistään sivulle, pallo vierii pois kulhon päältä. Turing osoitti, että kemiallinen tasapainotila voi muuttua epästabiiliksi ja systeemi voidaan ajaa pois tilasta pienellä tönäisyllä. Turing todisti, että tietyt kemikaalien ominaisuudet, erityisesti diffuusio, voivat saattaa kemiallisen tasapainotilan epästabiiliksi.

Diffuusion salat

Diffuusio tarkoittaa molekyylien satunnaisliikkeestä johtuvaa aineen leviämistä. Eri nesteet tai kaasut leviävät eli diffusoituvat eri nopeuksilla. Kuvittele mitä tapahtuu, kun tiputat tipan mustetta vesilasiin. Muste diffusoituu eli leviää veteen: pian vesi ja muste ovat sekaisin. Yleensä diffuusio siis tasapainottaa systeemin.

Turing osoitti, että kemikaalien diffuusiota ja reaktioita kuvaavassa matemaattisessa mallissa diffuusio toimiikin epätasapainon aiheuttajana. Tämä vastaa sitä, että mustainen vesi erottuisi mustepisaraksi ja vedeksi, mikä ei ole intuitiivista. Turing todisti, että jos morfogeenien diffuusionopeuksissa on tarpeeksi eroa, diffuusio voi epästabiloida tasapainotilan. Kun alussa on kahta morfogeenia satunnaisesti sekaisin, ajan myötä syntyy alueita, joita vain toinen kemikaaleista hallitsee. Kuvan 1 punaiset/keltaiset ja siniset alueet vastaavat eri morfogeenien hallitsemia alueita.

Turingin kuviot ovat spatiaalisesti jaksollisia (kiinteä karakteristinen pituus) ja ajasta riippumattomia. Kemiallisia oskillaatioita tuottavaan Belousov-Zhabotinsky epästabiilisuuteen liittyvät spiraalikuviot ja aaltorintamat voidaan ymmärtää Turingin systeemin erikoistapauksina (morfogeenien diffuusionopeuksien suhde 0 tai ∞). Turing käytti itse seuraavaa ”käytännön” esimerkkiä kuvaamaan mallinsa ominaisuuksia.

Kannibaalit ja lähetyssaarnaajat

Kuvitellaan, että kaukaisella saarella asuu kannibaaleja, jotka lisääntyvät keskenään tasaisella tahdilla. Saarelle saapuu lähetyssaarnaajia tarkoituksenaan käännättää kannibaalit uskoon. Jos yksi lähetyssaarnaaja kohtaa kaksi kannibaalia, lähetyssaarnaaja tulee syödyksi. Jos sen sijaan kaksi lähetyssaarnaajaa kohtaa yhden kannibaalin, lähetyssaarnaajat onnistuvat käännättämään kannibaalin lähetyssaarnaajaksi. Koska lähetyssaarnaaja kuolee jatkuvasti, laiva tuo tasaisella tahdilla lisää lähetyssaarnaajia saarelle.

Epästabiilisuuden kannalta ratkaiseva tekijä on kannibaalien ja lähetyssaarnaajien liike. Lähetyssaarnaajat ajavat polkupyörillä, jotta pääsevät karkuun kannibaaleilta ja voivat kokoontua suunnittelemaan käännätysstrategioitaan. Ilman polkupyöriä yksinäiset lähetyssaarnaajat tulisivat aina syödyksi saman tien. Kannibaalit edustavat reaktion *aktivaattoria* eli kasvun käynnistäjää ja lähetyssaarnaajat *inhibiittoria* eli kasvun hidastajaa.

Turingin perintö

Homoseksuaalisuutensa takia vainottu Turing teki itsemurhan 41-vuotiaana kahden vuoden kuluttua morfogeneesiteoriaansa julkistamisesta. Hänen keskenjäänyttä teoriaansa ei pariinkymmeneen vuoteen juurikaan tutkittu. Turingin systeemien ominaisuuksien analysointi pelkästään matematiikan keinoin on erittäin vaativaa; siksi niiden tutkimuksessa käytetään nykyään runsaasti kemiallisia laboratorionkokeita ja numeerisia tietokonesimulaatioita. Vasta viime vuosina tietokoneiden nopeus on mahdollista-

nut Turingin systeemien perusteellisen numeerisen laskennan, jonka Turing katsoi jo alkuperäisessä artikkelissaan olevan malliensa tärkein tutkimustapa.

Turingin kuvioita havaittiin ensimmäisen kerran kemiallisessa laboratorikokeessa vuonna 1990 lähes 40 vuotta sen jälkeen, kun Turing oli ennustanut niiden olemassaolon. Nykyisin on siis kiistaton tosiasia, että Turingin systeemit luovat spontaanisti satunnaisesta alkutilasta säännöllisiä kuvioita. Keskustelua käydään lähinnä siitä, onko näillä kuvioilla mitään biologista relevanssia vai ovatko ne ainoastaan kiinnostavan systeemin kiinnostava ominaisuus. Monet biologit ovat hyvin skeptisiä Turingin systeemejä kohtaan. Biologeja ei vakuuteta sillä, että Turingin kuviot muistuttavat monia luonnossa esiintyviä kuvioita, vaan he vaativat mallin kuvaamia morfogeenejä vastaavien todellisten kemikaalien nimeämistä.

Raitoja ja täpliä

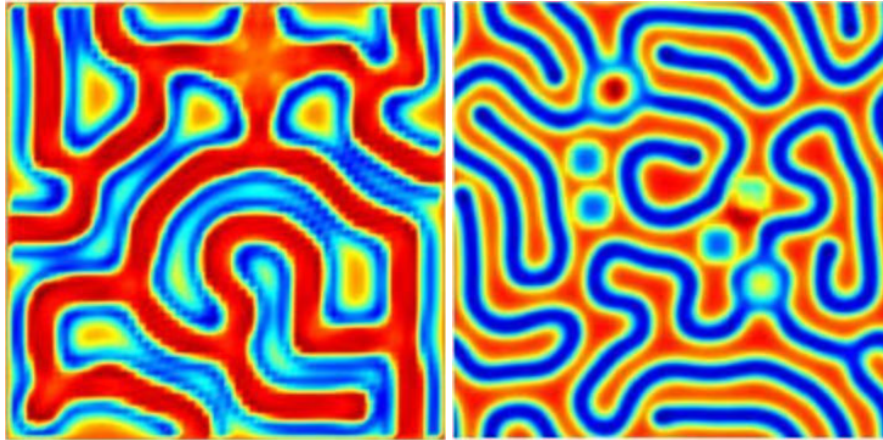
Matemaatikko **Jim Murray** vastasi 1970-luvulla biologien haasteeseen ja esitti, miten eläinten pintakuvioiteja voidaan selittää Turingin systeemeillä. Alkion kehittymisen alussa sen pinnan alle muodostuu kemikaaleista esikuvio, jonka perusteella ihon uloimassa kerroksessa sijaitsevat *melanosyytit* eli pigmenttiä tuottavat solut differentoituvat tuottamaan joko *eumelaniinia* (musta/ruskea) tai *feomelaniinia* (keltainen/oranssi). Esikuvion muodostavia kemikaaleja ei ole toistaiseksi onnistuttu eristämään kehitysbiologisissa kokeissa, mutta Murray oletti niiden olevan morfogeenejä ja osoitti, että tämän oletuksen pohjalta monien eri eläinten pintakuvioiteja voitiin tuottaa Turingin mallilla.

Matemaattisen biologian alalla on tehty runsaasti tutkimusta pohjautuen siihen oletukseen, että melanosyytit tuottavat tiettyä väriä Turingin systeemin muodostaman kuvion mukaan. Turingin systeemeillä on selitetty useiden nisäkkäiden sekä perhosten, leppäkerttujen ja simpukoiden pintakuvioita. Nisäkkäillä raidat tai täplät suurenevat eläimen kasvaessa toisin kuin monilla kaloilla. Toistaiseksi tärkein todiste Turingin systeemien selitysvoimasta saatiin vuonna 1995, jolloin biologit **Shigeru Kondo** ja **Rihito Asai** onnistuivat selittämään raitojen lisääntymisen kalan kasvaessa. Kondo ja Asai käyttivät vain yhtä Turingin mallia kahdelle eri kalalajille ja osoittivat, että kuvion muutokset tietokonesimulaatiossa tapahtuivat vastaavin väliajoin kuin luonnossa.

Kaiken teoria?

Kun Turingilta kysyttiin hänen pitäessään esitelmää morfogeneesimalleistaan, uskooko hän todella voivansa selittää seepran raitojen synnyn, hän vastasi: "Raidat ovat helpoja. Se hevososa siinä huolestuttaa minua." Turing uskoi luonnon monimuotoisuuden olevan itsessään yksinkertaisten fysikaalis-kemiallisten sääntöjen monimutkainen yhdistelmä. Hän tiedosti alusta asti, että hänen esittämänsä morfogeneesiteoria oli yksinkertaistus ja tämän seurauksena väistämättä puutteellinen.

Kaikesta huolimatta Turing oli oikeilla jäljillä ottaessaan lähtökohdakseen sen, että geenit eivät voi yksin määrätä kokonaisuudessaan biologisen organismin rakennetta. Biologisen kasvun voidaan tästä syystä olettaa olevan geenien sisältämien lukuisien rakennusohjeiden toimeenpanemista spontaanien fysikaalis-kemiallisten prosessien kautta. Turingin ideoiden kehittäminen vaatiikin jatkossa itse mallien analyysin lisäksi edistysaskeleita niin genetiikassa kuin biokemiassakin.



TEEMU LEPPÄNEN tekee väitöskirjaansa Turingin systeemien ominaisuuksista akatemiaprofessori **KIMMO KASKEN** ohjauksessa Laskennallisen tekniikan laboratoriossa Teknillisessä korkeakoulussa.

Viitteet

- [1] A.M. Turing, *The Chemical Basis of Morphogenesis*, Phil. Trans. R. Soc. Lond. **B237**, 37-72 (1952).
- [2] J.D. Murray, *Mathematical Biology*, 2nd. ed., (Springer-Verlag, Berlin 1993).
- [3] S. Kondo and R. Asai, *A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish Pomachantus*, Nature **376**, 765-768 (1995).
- [4] P. Ball, *The self-made tapestry: pattern formation in nature*, Oxford Univ. Press, Oxford (2001).
- [5] T. Leppänen and K. Kaski, *Matemaatikko selätti seepran raidat*, Tiede 1/2004.