

Gastrulatsioon

Gastrulatsiooni bioloogiline tähendus

Gastrulatsioon on organismi arengu sõlmperioode, kuna sel ajal

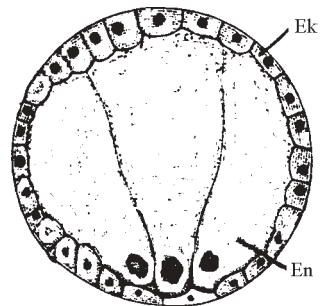
- paigutuvad organite ja kudede alged organismis oma õigetele kohtadele;
- toimub tüvirakkude determinatsioon ehk programmeerimine.

Morfoloogiliselt iseloomustab gastrulatsiooni **loote-** ehk **idulehtede** moodustumine. Lootelehti on kolm: **ektoderm** ehk välisleht, **endoderm** ehk entoderm ehk siseleht ja **mesoderm** ehk keskleht. Hüdralaadsetel on vaid ekto- ja endoderm. Lootelehed on areneva organismi esmane divergeerumine kudede ja organite geneesiks. Tõsi, nagu allpool selgub, on kudede arenemises erinevatest lootelehtedest leitud mitmeid konvergentse.

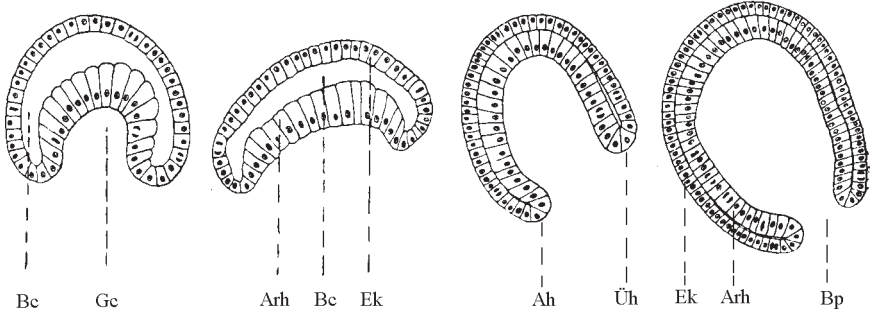
Morfogeneetilised liikumised gastrulatsioonis

Lootelehtede eristumiseks gastrulatsioonis on vaja ulatuslikke **morfogeneetilisi liikumisi**. Morfogeneetiliste liikumistena kirjeldatakse nii üksikute rakkude kui ka tervete algmete ümberpaiknemisi embrüos. Seni on kirjeldatud gastrulatsiooni ajal järgmisi morfogeneetilisi liikumisi.

- **Epiboolia** ehk kattumine on iseloomulik paljudele ussidele, kombineeritult ilmneb ka mitmete selgroogsete arenemises. Epiboolia on võimalik, kui osa blastomeere on suured ja väheliikuvad makromeerid ning teine osa väikesed ja mobiilsed mikromeerid. Mikromeerid kasvavad üle makromeeride (joonis 38).

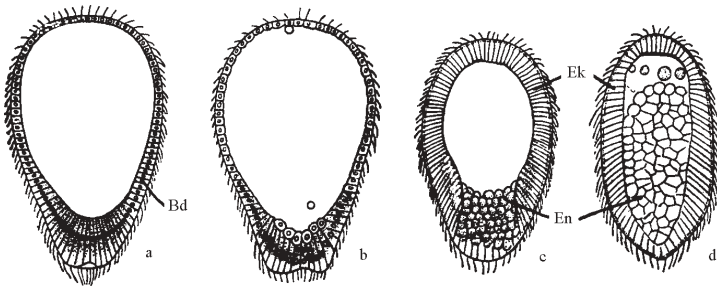


Joonis 38. Kidavagla epiboolne gastrula *Borellia* (Piiper, 1943 järgi). Ek – ektoderm; En – endoderm.



Joonis 39. Invaginatsioon süstikkala gastrulatsioon (Ziegler, 1902 järgi). Bc – blastotsööl; Gc – gastrotsööl; Arh – arhenteron; Ek – ektoderm; Bp – blastopoor; Üh – ülahuul; Ah – alahuul.

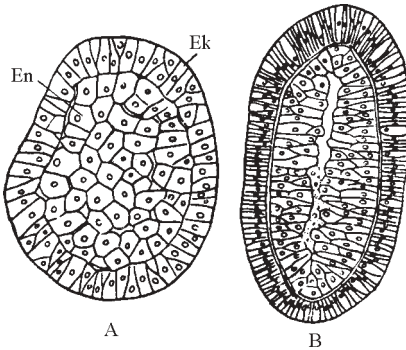
- **Invaginatsioon** ehk sissesopistumine. Vegetatiivse pooluse rakud sopistuvad ühtse kihina blastula sisemusse ja moodustavad ürgsoole ehk arhenteroni (joonis 39). Sissesopistumise kohal moodustub blastopoor ehk ürgsuu, mis ürgsuustel loomadel jääbki suuavaks, kuid teissuustel loomadel areneb pärakuks. Esineb looduses laialt, kuid klassikaliste näidetenäidetena tuakse okasnahksed ja süstikkala.
- **Involutatsioonil** ehk sisserullumisel roomavad rakud välimiste rakkude sisepinda mööda blastula õõnsusse. Näiteks on selline liikumine kombineeritult amfiibide gastrulatsioon (vt. joonis 47).
- **Ingressiooni** ehk sisseastumisega sisenevad rakud blastotsööli üksikult, mitte tervikliku blastina (vt. primaarse mesenhuumi teke merisiiliku gastrulatsioon). Esineb kombineeritult okasnahksete ja lindude embrüogeneesis.



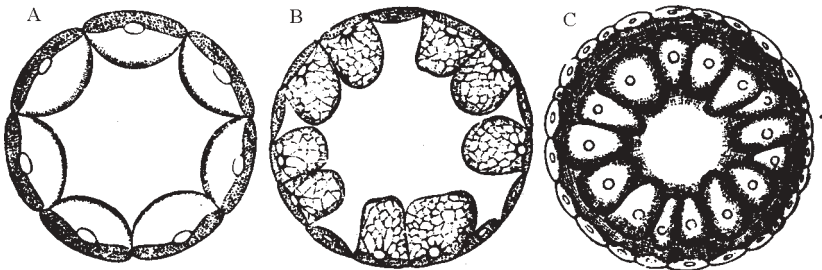
Joonis 40. Nõgesmeduusi *Aequorea forskalea* gastrulatsioon unipolaarse immigratsiooni varal (Piiper, 1943 järgi). a – blastula; b-d – kolm edeneva gastrulatsiooni järku; Bd – blastoderm; Ek – ektoderm; En – endoderm.

- **Immigratsiooni** ehk sisserände ehk sissevohamisega võivad rakud tungida blastotsöoli unipolaarselt (joonis 40) või multipolaarselt. Tekib umbne, ektodermiga kaetud ja endodermse sisuga gastrula vorm – plaanula ehk lamevastne. Hiljem tekib endodermis lõhe, mis paisub gastrotsöoliks. Blastopoor tekib embrüo vegetatiivsel poolusel. Selline liikumine avaldub tüüpilisel kujul ainuõssetel, kombineeritult teiste liikumistega ka mujal.
- **Delaminatsioon** ehk lõhestumine on iseloomulik ainuõssetele ja osale ussidest, kas siis juba moorulas (joonis 41), kus blastomeeride liikumine on takistatud, või siis blastulas (joonis 42), kus

blastomeerid poolduvad nagu eelmiselgi juhul välimisteks ja sisemisteks tütarakkudeks. Tulemuseks on ekto- ja endodermi moodustumine.



Joonis 41. Torupolüübilise tõlvilase *Clava squamata* moorula delaminatsioon (Piiper, 1943 järgi). A – ektoderm hakkab eralduma endodermist; B – sisemiste rakkude eraldumise teel tekib gastrotsööl. Ek – ektoderm; En – endoderm.



Joonis 42. Nuimeduusilise lühimagulase *Geryonia* blastula delaminatsioon (Piiper, 1943 järgi). A – varane, B – hiline blastula; C – gastrula, mis on tekkinud blastomeeride lõhestumisest välimisteks ektodermi- ja sisemisteks endodermirakkudeks.

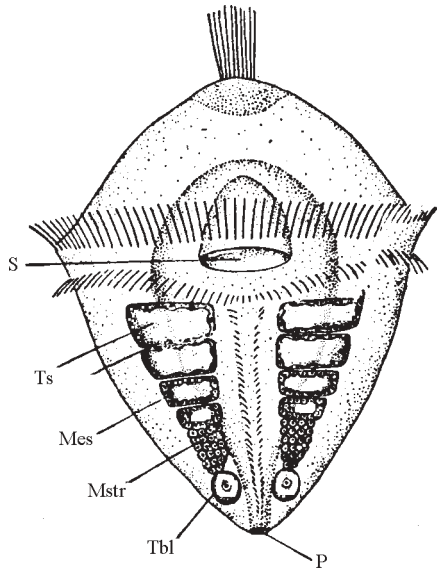
Mesodermi eristumine

Mesodermi leiame kõigil hulkrakseil peale hüdralaadsete. Mesoderm tekib tavaliselt gastrulatsiooni lõpul. Tekkepaiga alusel liigitatakse mesodermi ekto-, endo- ja peristomaalseks. Ektomesoderm tekib ektodermist, endomesoderm endodermist ja peristomaalne mesoderm kujuneb blastopoori servast, kus ektoderm läheb üle endodermiks.

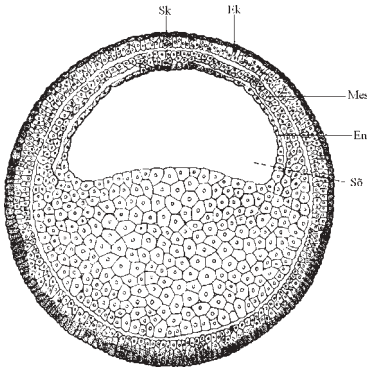
Rakkude kujult ja paigutusest võib mesoderm olla epiteelirakkude laadi (**mesepiteel**) või tähtjate rakkudega ja sült ja vaheainega looteline sidekude – **mesenhüüm**.

Mesoderm on kõigil hulkrakseil peale hüdralaadsete. Alamatel selgrootutel loomadel (käsnad ja ainuõõssed) on mesoderm mesenhüümi kujul ja tekib tavaliselt ektodermist. Kõigil teistel hulkrakseil areneb mesenhüüm mesepiteelist, mis omakorda tekib suures osas endodermist või peristomaalsest mesodermist. Varasemate seisukohtade järgi võis vaid ürgsuustel loomadel pärineda osa mesodermi ektodermist. Täpsenad teadmised histogeneesidest aga näitavad, et osa mesodermi arenemine ektodermist on märksa sagedasem ja võib olla teissuustel peapiirkonna sidekude allikaks.

Põhiliselt võib mesoderm kujuneda kahel teel: telblastiliselt või enterotsöolselt. Telblastiline ehk otsrakuline mesodermi teke seisneb selles, et ürgsuu servas paigutuvad sümmeetriliselt kaks suuremat raku – telblasti ehk otsraku. Iga telblastist areneb korduval jagunemisel blastotsöoli kaks umbset rakuväati – mesodermit jutti (joonis 43). Rõngussidel punguvad mesodermitjutid järk-järgult pea poolt saba poole metameriseeteks kogumikeks, mis samas järjekorras õonestuvad tsöloomikottideks. Iga tsöloomikoti nahaga ühi-



Joonis 43. Rõngussi pärgvastse mesodermi telblastilise teke skeem (Piiper, 1943 järgi). Tbl – teloblast; Mstr – mesodermitutti; Mes – mesoderm; Ts – tsöloom; S – suu; P – pärak.



Joonis 44. Konna *Rana* gastrula frontaallõik (Ziegler, 1902 järgi). Mesoderm eraldub arhenteroni laes endodermist (mesodermi enterotsöölne teke). Sk – seljakeeliku alge; Ek – ektoderm; Mes – mesoderm; En – endoderm; Sõ – sooltoru õõs.

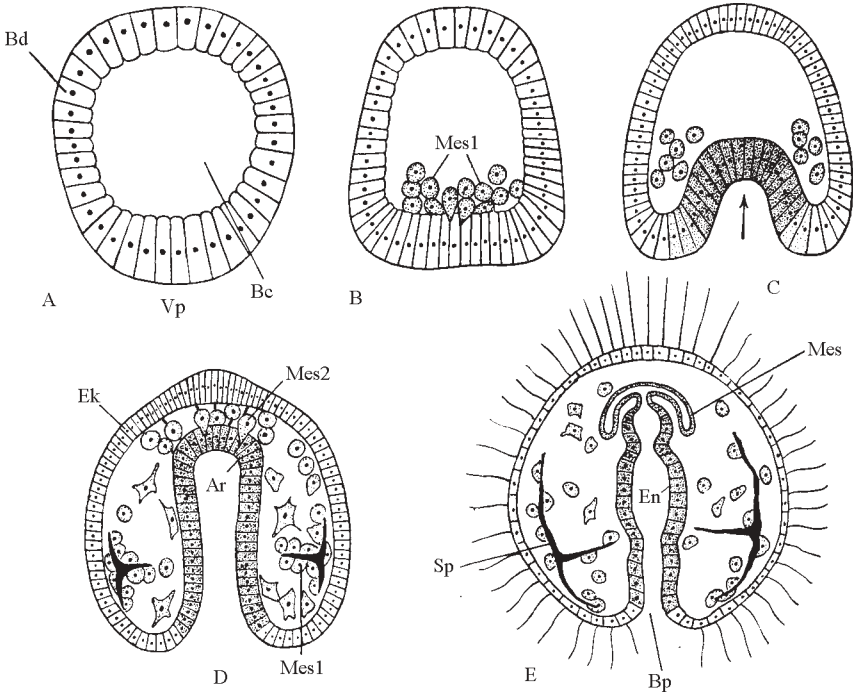
Teissuustel loomadel on tulevane mesoderm algelt arhenteroni lae koosseisus (joonis 44) ja eristub viimasest alles hilisemas arengus kas invaginatsiooniga (okasnahksed, süstikkala) või immigratsiooniga.

Merisiiliku gastrulatsioon

Merisiiliku hilisblastula koosneb umbes 1000 rakust, mis paiknevad ühekihiliselt ja on noores tsöloblastulas enam-vähem ühesuurused, olgugi et lõigustumise algul on blastomeerid ebavõrdsed (vt. Lõigustumine ehk segmentatsioon). Rakkude edasisel jagunemisel vegetatiivse pooluse rakud kõrgenevad ja moodustavad tasapinnalise vegetaalplaadi. Gastrulatsioon algab vegetaalplaadil endiste mikromeeride (kokku 64 rakku) ingressiooni teel blastotsööli (joonis 45). Ingresseerivate rakkude välispinnal langeb märgatavalt (kuni 0,2%-ni esialgsest) adhesiivsus hüaliinkesta suhtes ja samal ajal suureneb nende rakkude sisepinnal afiinsus basaalmembraani ja ekstratsellulaarse matriksi suhtes sada korda, mistõttu nad vabastavad end hüaliinkestast ja läbivad basaalmembraani. Seda gastrulatsiooni etappi tuntakse merisiiliku arenemises primaarse mesenhüümi moodustumisena. Primaarsest mesenhüümist kujunevad siseskeleti komponendid – spiikulad,

nev osa kannab **somatopleura** (ka somaatilise ja ka parietaalse ehk seinapidise mesodermilestme) nimetust. Seespoolset, sooltoruga ühinevat tsöloomikoti seina nimetatakse **splanhnopleuraks** (ka splanhiliseks või vistseraalseks mesodermilestmeks). Parema ja vasema vistseraalne mesodermileht ühinevad sooltoru peal ja all keskmteks ehk mesenteeriumideks, millega sooltoru kinnitub kehaseinale.

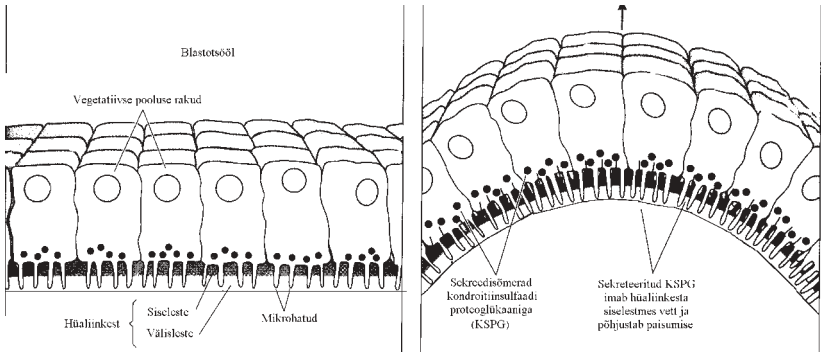
Teloblastiline mesodermi eristumine on iseloomulik ürgsuustele loomadele, kel mesodermi tüvirakud – teloblastid – on varakult programmeeritud ja võrdlemisi lahus endo- ning ektodermist (mesodermi peristomaatilise päritolu).



Joonis 45. Merisiiliku *Paracentrotus* gastrulatsioon (Künn, 1936 järgi parandus-
tega). A – hilisblastula, kus vegetatiivsel poolusel moodustub vegetaalplaat
(Vp); B – primaarse mesenhüümi (Mes1) ingressioon blastotsööli (Bc); C ja
D – arhenteroni (Ar) moodustumine vegetaalplaadi invaginatsiooni ja sekun-
daarse mesenhüümi (Mes2) kontraktsiooniga; E – mesodermi (Mes) eraldu-
mine arhenteronist: Bd – blastoderm; Bp – blastopoor; Ek – ektoderm; En –
endoderm; Sp – spiikula. Skeemil ei ole näidatud hüaliinkesta, basaalmem-
braani ja vaheainet.

kusjuures blastotsööli ingresseerunud rakud sulavad kokku süntsü-
tiumiks, millele talletuvad kaltsiumisoolad.

Seejärel spistub sisse (invagineerub) vegetaalplaat ja sellest sirutu-
vad välja sekundaarse mesenhüümi rakud. Invaginatsioon on võimalik
tänu hüaliinkestale ümber blastula (joonis 46). Vegetatiivsel poolusel
imab hüaliinne kiht endasse vett ja surub vegetaalplaadi rakud sisse-
poole. Sellest protsessist piisab arhenteroni moodustumiseks 1/3 ulatu-
ses, järgmise kolmandiku pikenedamine toimub rakkude kuju muutumise
tõttu. Viimane kolmandik on võimalik tänu pikkadele jätketele, mis
kinnituvad animaalse pooluse sisepinnale ja tõmbavad kogu ürgsoole

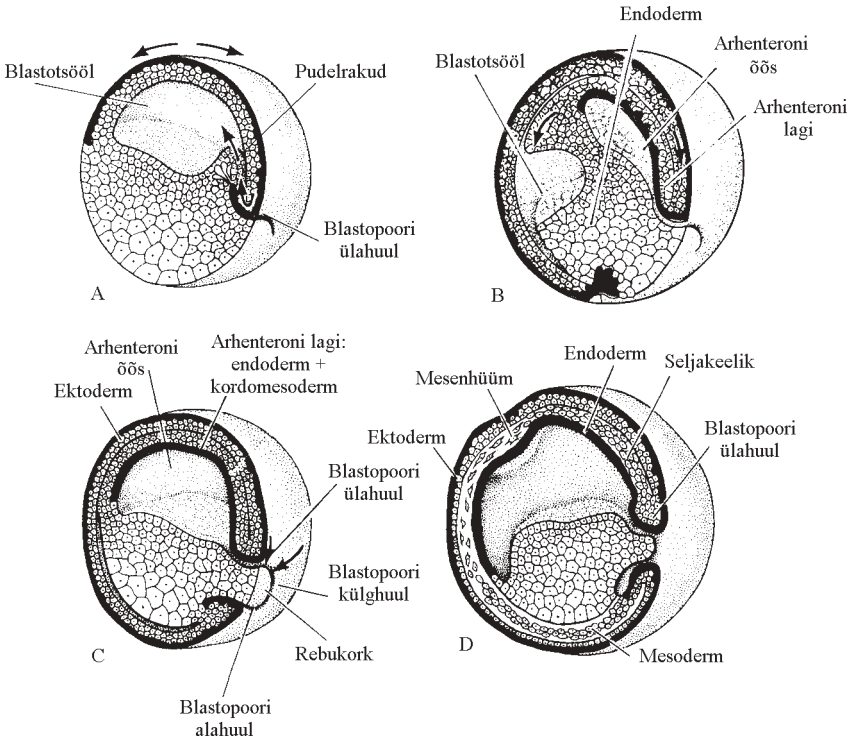


Joonis 46. Merisiiliku blastula vegetatiivse pooluse invaginatsiooni mudel (joonistatud Lane *et al.*, 1993 ja Gilbert, 1994 järgi). Ümbritsev hüaliinkest, millesse kinnituvad rakud mikrohattudega, koosneb sisemisest ja välimisest lestmest. Gastrulatsioonil nõristavad rakud sisemisest lestmest kondroitiinsulfaadi proteoglükokaani, mis imab endasse vett ja paisub. Välimine leste jääb muutumata ja tagajärjeks on hüaliiniketta invaginatsioon blastotsööli koos vegetatiivse pooluse rakkudega.

enda järele. Jätketega rakud irduvad seejärel arhenteroni seinast ja moodustavad sekundaarse mesen hüümi. Jätked kinnituvad vaid neile rakkudele, mis on adhesiivmolekule varem sünteesinud, seega on arengumuster järjekordselt varasemas arengus geneetiliselt determineeritud.

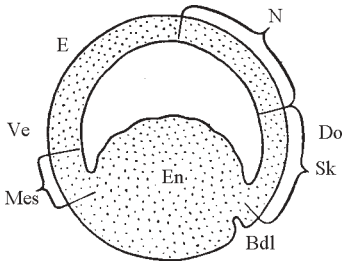
Amfiibi gastrulatsioon

Amfiibi gastrulatsiooni on uuritud kõige pikemat aega, kuid liikidevaheliste erinevuste tõttu on siin veel mõndagi ebaselget. Gastrulatsioon algab spermiga penetratsiooni vastasküljel muna animaalse ja vegetatiivse poole piiril, mida nimetatakse **marginaaltsooniks**. Ulatuslike liikumiste esimeseks ilminguks on pudelrakkude moodustumine marginaaltsoonis (joonis 47). Pudelrakud on kõige dorsaalsemad vegetatiivse pooluse rakud, mis on programmeeritud ooplasmasegregatsiooni tulemusena halli sirbi kohal. Nendel on siseprogramm tungida teiste rakkude vahele, millega kaasneb spetsiifiline kolvi või pudeli kuju. Kui nimetatud piirkond eemaldada ja istutada blastulal mujale, siis pudelrakud käituvad samuti kui oma õigel kohal halli sirbi keskel. Seda esimest pudelrakkude liikumist vaadeldakse invaginatsioonina, mille tulemusel moodustub embrüo pinnal **blastopoori ülahuul** ehk dorsaalne huul.



Joonis 47. Rakkude liikumine konna gastrulatsioonis (Keller, 1986 ja Gilbert, 1994 järgi muudatustega). A – varane gastrulatsioon. Marginaalstooni pudelrakud invagineeruvad ja moodustavad blastopoori ülahuule (dorsaalse huule). Algab arhenteroni lae involutsioon mööda blastopoori lae sisepinda. B – keskgastrulatsioon. Moodustuv arhenteron surub blastotsööli kokku ja kõrvale. Animaalse pooluse rakkude epiboolia katab järk-järgult vegetatiivse pooluse. Rakkude invaginatsiooniga formeeruvad blastopoori kül- ja alahuuled. C ja D – hilisgastrulatsioon. Embrüo on ümbritsetud ektodermiga ja vegetatiivse pooluse endodermirakud on internaliseeritud. Arhenteroni laes eraldub mesoderm endodermist. Blastotsööl on kokku surutud. Nooled näitavad rakkude põhilisi liikumissuundi.

Sellele järgneb **sisemiste marginaalrakkude** involutsioon: rakud roomavad animaalse pooluse sisepinda (või blastotsööli lage) mööda blastotsööli sisemusse ja veavad enda järel ülejäänud arhenteroni, kusjuures välimised marginaalrakud jäävad arhenteroni voodriks. Tuleb rõhutada, et involutsioonivõime on omane ainult sisemistele marginaalrakkudele. Involutatsioon jätkub ka siis, kui eemaldada pudelrakud.



Joonis 48. Konna blastodermi presumptiivsete alade kaart (Kühn, 1936 järgi). E – epidermis; N – närvikude; Sk – selja-keelik; Mes – mesoderm; En – endoderm; Bdl – blastopoori ülahuul.

Samaaegselt invaginatsiooniga ja involutsiooniga toimub embrüo vastaspoolel animaalsete rakkude epiboolia, kus nad katavad vegetatiivse pooluse reburikkad rakud. Enamik vegetatiivseid rakke on gastrulatsiooni lõpul epiboolia tõttu embrüo sees, vaid väike osa on vaadeldav blastopooris, mille nad sulgevad rebukorgina.

Gastrulatsiooni detailne uurimine rakkude markeerimisega on võimaldanud kaardistada juba blastodemil alad, millest hiljem arenevad ühed või teised koed ja organid. Selliseid alasid kutsutakse **presumptiivseteks**

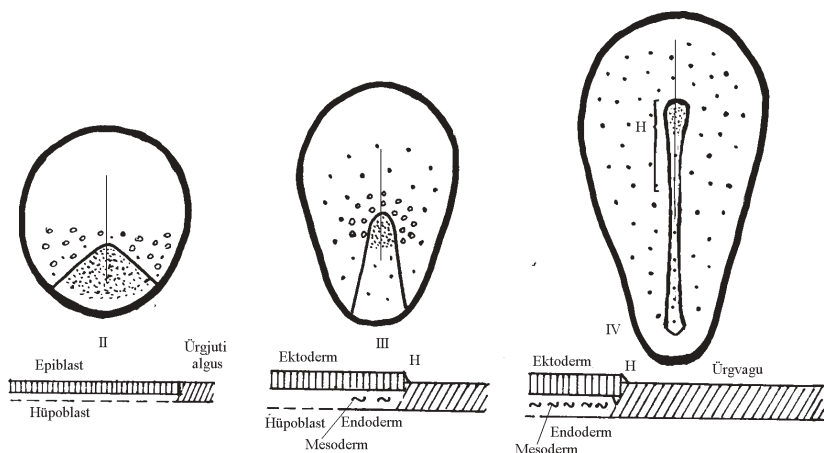
lootelehtede aladeks ja presumptiivseteks organite sünneteks (joonis 48). Presumptiivsete aladega märgistatud blastulat tuntakse ka esmasautori järgi Vogti kaardina.

Eri amfiibidel tuleneb gastrulatsiooni ja Vogti kaartide eripära tulevase mesodermi erisugusest paiknemisest blastodermis. Näiteks rohkonnal on presumptiivne mesoderm algselt blastula välispinnal, kannuskonnal on aga sama mesoderm enne gastrulatsiooni blastula sisepinnal. Seepärast tuleb kannuskonna presumptiivsete alade kaardil näidata eraldi blastodermi sise- ja välispind.

Linu gastrulatsioon

Nagu juba varem kirjeldatud (vt. lähemalt "Lõigustumine ehk segmentatsioon"), koosneb linu vastmunetud munas diskoblastula tsentraalselt heleväljast (*area pellucida*) ja perifeerselt tumeväljast (*area opaca*). Helevälja rakud on õõnsusega rebust lahutatud, tumevälja rakud on aga rakuvälise rebu külge kasvanud. Diskoblastula koosneb helevälja kohal välimisest (pealmisest) epiblastist ja sisemisest (alumisest) hüpoblastist. Viimases on saarekestena primaarne hüpoblast, mille koostises on ka esmased sugurakud. Hüpoblastile annab terviklikkuse sekundaarne hüpoblast, mis pärineb iduketta tagaosas olevast Kõlleri sirbist.

Linu, roomaja ja imetaja gastrulatsiooni kõige iseloomulikumaks struktuurseks iseärasuseks on **ürgjuti** moodustumine idukettal (joonis 49). Ürgjutt on esialgu vaadeldav epiblasti paksendina otse Kõlleri sirbi ees. Järgnevates arengujätkudes venib paksend ettepoole pikaks



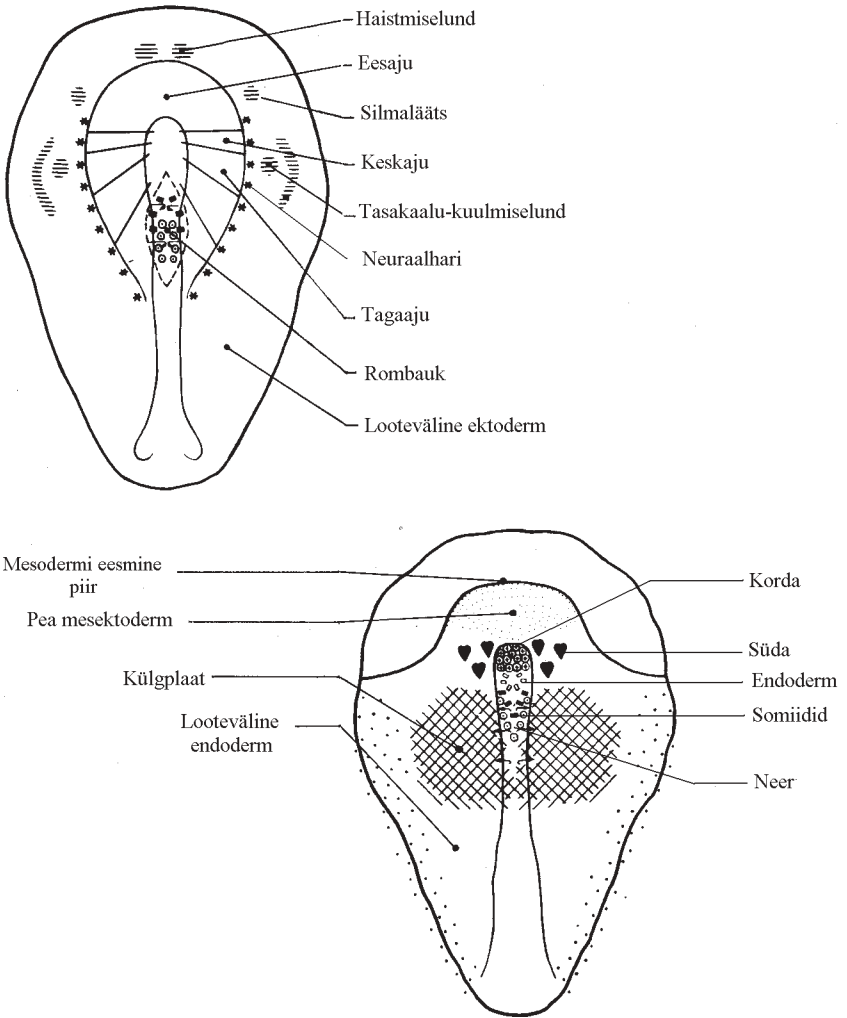
Joonis 49. Linnu embrüo gastrulatsiooni skeem. Näidatud on ainult iduketta heleväli pealtvaates (joonisel ülal) ja mediaanlõikes joonega tähistatud piirkonnast (joonisel all). II–IV – arengustaadiumid Hamburger–Hamiltoni järgi. Diskoblastula koosneb epi- ja hüpoblastist. Kõik lootelehed moodustuvad epiblastist. H – Henseni sõlm.

ahதாகس jutiks, mis tähistab ühtlasi organismi anteriorposteriorset telge. Gastrulatsiooni teises faasis ürgjuti pidevalt redutseerumine ja temast järelejäänud rudiment annab lõpuks anaalpiirkonna.

Niipea kui ürgjutt on formeerunud, algab tema kaudu epiblasti rakkude liikumine blastotsööli, mille tunnistuseks on süvend ürgjuti keskel – **ürgvagu**. Ürgjuti eesmine osa on laienenud **ürgsõlmeks** ehk **Henseni sõlmeks**. Sellise nimetuse andis Victor Hensen, kes 1871. aastal kirjeldas imetaja (merisea) embrüo arenemist.

Amniotide ürgjutt on amfiibi blastula blastopoori ja Henseni sõlm tema ülahuule (dorsaalse huule) homologid. Ürgjuti rakkude populatsioon muutub pidevalt nagu amfiibide blastopooriski. Henseni sõlme läbivad rakud rändavad ettepoole, moodustavad organismi oma koed ja organid. Ürgjuti külgedel ja tumevälja piirkonnas olevad lootelehed lähuvad põhiliselt looteväliste organite (ekstraembrüonaalsete membraanide) koostisse (joonis 50).

Linnul ingresseeruvad endo- ja mesodermi rakud läbi ürgjuti samaaegselt ja esialgu enam-vähem võrdses vahekorras, kuid arengu edenedes endodermi osa väheneb pidevalt ja mesodermi osa kasvab. Sel moel on lootelehtede ühisliikumine samane amfiibi gastrulatsioon puhusega, kuid tõelist arhenteroni siin ei teki, kuna rakud liiguvad isoleeritult.



Joonis 50. Linnu iduketta presumptiivsete alade kaart (Rudnick, 1944 järgi täiendustega).

Kogu blastotsööl on täidetud rikkalikult hüaluroonhappega, mis võimaldab rakkude individuaalset ingressiooni ja takistab nende enne- aegset agregeerumist.

Definitiivse endodermi järk-järguline paigaldumine surub hüpo- blasti koos selles olevate esmaste sugurakkudega iduketta helevälja

eesmisele piirile, kus moodustuv volt on tuntud **geminatiivsirbi** nime all. Epiblasti ja endodermi vahel moodustab mesoderm (pea- ja kordomesoderm) Henseni sõlmest ettepoole tihenenud rakkude väädi, mis pungitab epiblasti üles **peajätkeks**. Endodermi moodustumine lõpeb kodukana embrüos 22-tunnise inkubatsiooni järel, kuid mesodermi ingressioon kestab kauem. Epiblasti jäänud rakud annavad pärast sise- ja kesklehe eraldumist ektodermi.

Linnu ektoderm tunevälja piirkonnas liigub epiboolia abil üle rakuvälise rebu, mis oma olemuselt on võrreldav mikromeeride epibooliaga ambiibi gastrulatsioonis. Tunevälja välimised äärerakud kasutavad liikumiseks rebukesta sisepinda ja veavad enda järele ülejäänud ekstraembrüonaalse meso- ja ektodermi. Tunevälja ektodermi äärerakkudel on vaid dorsaalne pind tugevalt afiinne rebukestaga ja vastutab ulatusliku epiboolia eest.

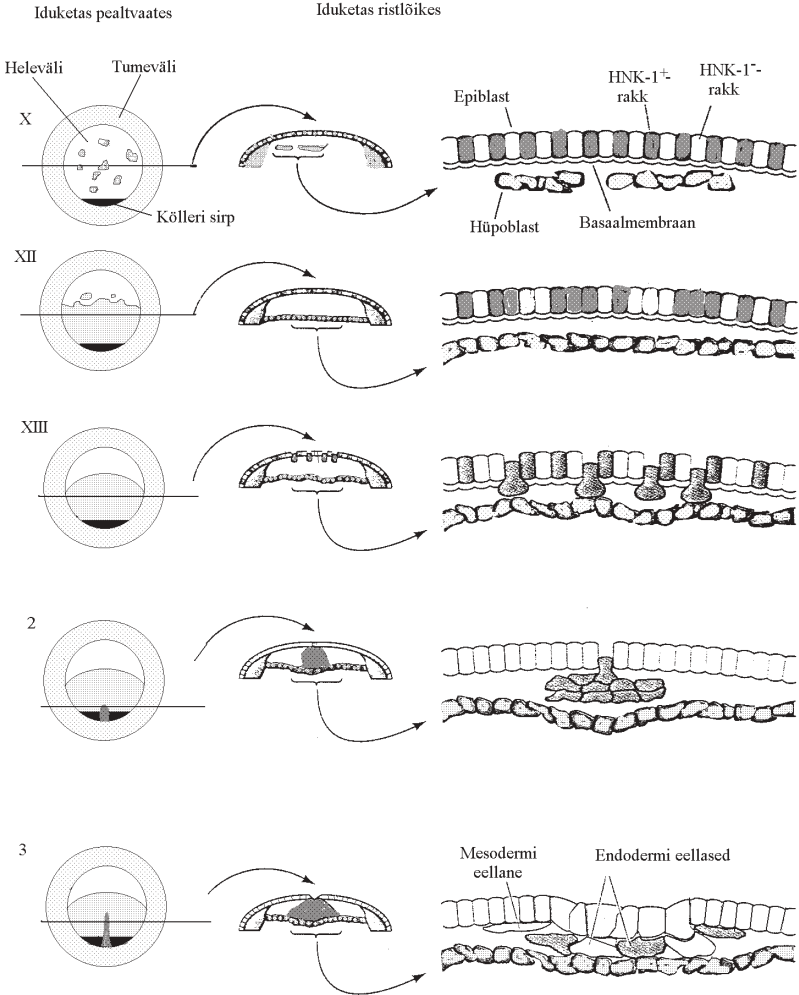
Linnu gastrulatsiooni mehhanismid

Sekundaarne hüpoblast ei anna organismi koosseisu rakke, kuid tema formeerumine on kogu edasise arengu vajalikuks eeltingimuseks. Hüpoblasti eemaldamine takistab ürgjuti teket ja kogu heleväli desorganiseerub.

Hüpoblasti enda moodustumine sõltub iduketta dorsoventraalsest teljest ja Kölleri sirbi piirkonnast. Iduketta dorsoventraalne polariseerumine tuleneb aluselisest albumiinist (pH 9,5) ja happelisest subgerminaalsest õonest (pH 6,5), mis põhjustab vee ja Na⁺ transpordi läbi rakkude albumiinist subgerminaalsesse õõnde. Ühtlasi hoitakse rakkude ventraalsel pinnal potentsiaal +25mV. Kui kunstlikult pöörata elektriline polaarsus, siis vahetuvad ka gastrulatsioonis embrüo dorsaalne ja ventraalne pind.

Kölleri sirbi päritolu on kirjeldatud linnu lõigustumisel, mil muna rotatsiooniga munajuhas hoitakse iduketas vertikaalasendis. Rebuvaene iduketas püüab raskes rebus säilitada tipmist asendit, mistõttu iduketta ülaservas on ka rohkem tsütoplasmat. Lõigustumisel moodustubki selles, organismi tulevases kaudaalses osas, rohkem rakke Kölleri sirbi näol. Kölleri sirbist rändavad välja sekundaarse hüpoblasti rakud ja määravad tulevase ürgjuti orientatsiooni ning sirbi transplantatsiooniga on võimalik ürgjuti suunda gastrulatsioonis muuta.

Gastrulatsiooni algul ei ole epiblast homogeensete rakkude kogum, vaid on toimunud rakkude histokeemiline divergents (joonis 51). Osa rakke (**HNK-1⁺-rakud**), mis on hajusalt üle kogu blastodermi, on pealt kaetud sulfateeritud glükuroonhappe kihiga. Need rakud ingresseer-



Joonis 51. Linnu gastrulatsiooni põhjuslike seoste skeem (joonistatud Stern, 1992 järgi). Joonisel vaasakul iduketas pealtvaates, paremal ristlõigud joonega näidatud kohast väikese ja suure suurendusega. X-XIII – staadiumid enne munemist, 2-3 – pärast munemist. X-XII – epiblast sisaldab sulfateeritud glükuroonhappega (HNK-1) kaetud rakke; XIII – HNK-1⁺-rakkude ingressioon blastotsöoli; 2 – samade rakkude kogunemine Kõlleri sirbi ette; 3 – HNK-1⁺-rakud lahustavad basaalembraani ja algab epiblasti invaginatsioon ürgjutti.

ruvad individuaalselt blastotsöoli ja liiguvad Kõlleri sirbi suunas. Võimalik, et on tegemist kanotaksisega, kuid seni ei ole leitud aineid, mis võiksid luua gradiendi.

HNK-1⁺-rakud lähevad endo- ja mesodermi koostisse. Kui HNK-1⁺-rakud valikuliselt epiblastis hävitada, siis endo- ja mesodermi embrüol ei moodustu.

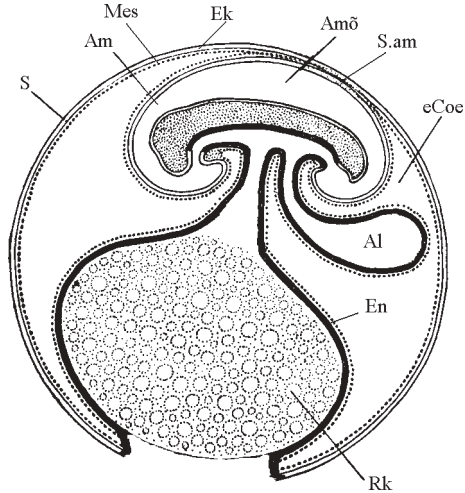
HNK-1⁺-rakud moodustavad epiblasti all ürgjuti rudimendi, mis lahustab basaalmembraani ja võimaldab liikuda HNK-1⁻-rakkudel blastotsöoli. Kokkuvõttes on endo- ja mesodermis nii HNK-positiivsed kui ka negatiivsed rakud, kuid ektodermis on ainult HNK-negatiivsed rakud.

Rakkude liikumisel läbi ürgjuti omandavad nad pudelrakkude kuju, nagu kirjeldati amfiibi gastrulatsioonis. Epiblasti basaalmembraani lammutamist ja rakkude vabanemist epiblastist juhib 190 kDa suurune valk – **hajutusfaktor** (*scatter factor*).

Nagu juba mainitud, tagab rakkude liikumise individuaalsuse blastotsöolis hüaluroonhapest isolatsioon. Peale selle on basaalmembraani ventraalsel pinnal fibronektiinist võrgustik, mida mööda rakud liiguvad lateraalses suunas. Seni ei ole teada, mis tagab sellise rände ühesuunalisuse.

Linnu lootekestad

Reptiilidel, lindudel ja imetajatel moodub organismi vaid väike osa embrüo rakke, ülejäänud rakud on **lootekestade** (ekstraembrüonaalsetele membraanide) ja teistele looteväliste moodustiste allikaks. Ekstraembrüonaalne ektoderm ja mesoderm kasvavad reptiilidel ja lindudel embrüo kohal kahe kurruna kokku. Selle kokkukasvamise tule-



Joonis 52. Kodukana lootekestad 4. inkubatsioonipäeval (Piiper, 1943 järgi muudatustega). Am – amnion; S – serooskest; Ek – ektoderm; En – endoderm; Mes – mesoderm; Al – allantois; Rk – rebukott; Amõ – amnioti õõs; S.am. – serooskesta ja amnioti liitekoht; Un – rebukoti naba; eCoe – looteväline tsöloom. Albumiini ei ole näidatud.

musel saab välimisest lestmest **serooskest** ehk **koorion** ja sisemisest lestmest **vesikest** ehk **amnion** (joonis 52). Nimetatud loomarühmad koos imetajatega on saanud amnionist ka ühise nimetuse *amnioidid*. Amnioniöös täitub sisemise lestmene rakkude aktiivsuse tõttu valgurikka vedelikuga ja pakub lootele tõhusat kaitset kuivamise ja mehhaaniliste vigastuste eest.

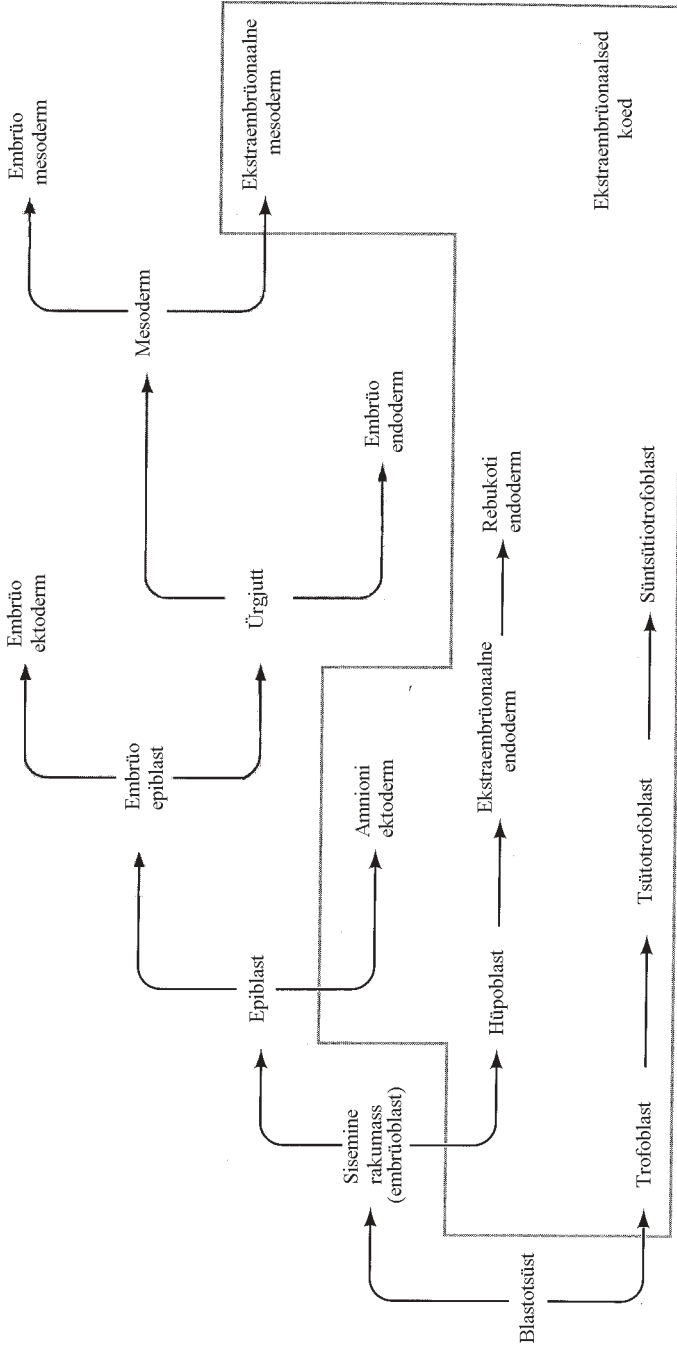
Tagasoolest (seega endodermist) sopistub välja vahelmine lootekest – **allantois** ehk loote kusekott, mis linnudel kasvab koorioniga kokku ja moodustab ühtse kesta – **allantokoorioni**. Linnul on see lootelises arengus nii hingamis- kui eritusorganiks.

Linnu loote põhiline toiduallikas – rebu – ümbritsetakse radiaalse voldiga **rebukotiks**, mille välislestmes on ekto- ja mesoderm ning sisestmes endo- ja mesoderm. Kodukana lootel ümbritsetakse enamus rebust nelja päevaga, kuid osa – rebukoti naba – jääb avatuks pikemat aega. Rebukoti naba kaudu tõmmatakse sisse **albumiinikott**, mis on ümbritsetud ektodermiga.

Gastrulatsiooni-aegsed muutused imetajal

Imetaja gastrulatsioon on sarnane roomaja ja linnu vastava arengujärguga, vaatamata rebu vähesusele imetaja munarakus. Morfogeneetilised liikumised lootelehtede moodustumisel on imetajal sellised, nagu oleks iduketas rakuvälise rebukera peal. Suurimaks erinevuseks imetajal võrreldes teiste amniotidega on kohastumine arenguks ema organismis. Selleks kujuneb munajuhast emakas ja tekib loote toitumiseks vajalik organ – platsenta. Ema ja loote vaheliste seoste korrastamiseks on imetajal erakordselt keerustunud arenemise hormonaalne regulatsioon.

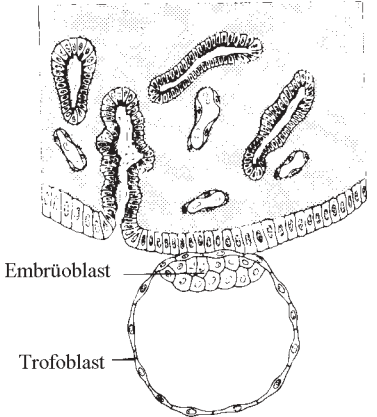
Vaatleme alljärgnevalt imetaja gastrulatsiooni inimese näitel. Ovuleerunud munarakk viljastub normaalselt munajuha ampullaarosas. Nagu juba varem rõhutatud, on imetajal lõigustumine algusest peale asünkroonne ja väga aeglane. Lõigustumise ajal liigub embrüo piki munajuha emaka suunas ja jõuab emaka valendikku viiendaks päevaks pärast viljastumist. Kaheksa raku staadiumis embrüo kompakteeerub, rakud programmeeritakse kaheks populatsiooniks: välimiseks trofoblastiks ja sisemiseks rakumassiks ehk embrüoblastiks (joonis 53). Embrüo sisse tekiv öös ei ole seetõttu võrreldav tõelise blastotsööluga ja lõigustumise resultaadiks on blastotsüst. Emakavalendikus väljub blastotsüst vitelliinkestast ja istutab end emaka limaskestast sisse (joonis 54). Toimub implantatsioon.



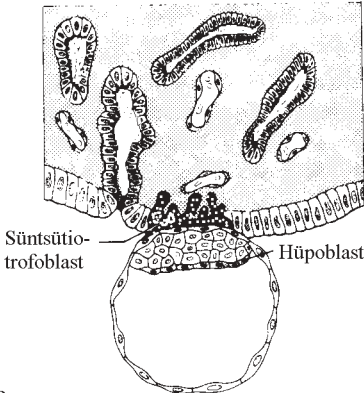
Joonis 53. Inimese ja reesusmakaagi blastotsüsti divergents gastrulatsiooni ajal (Luckett, 1977 ja Gilbert, 1994 järgi). Raamiga on ümbritsetud ekstraembrüonaalsed alged.

Embrüoblasti diferentseerumine

Embrüoblasti esimeseks eristumiseks on ühekihilise **hüpoblasti** eraldumine õõnsuse pool (joonis 54B). Nii nagu lindudelgi ei osale imetaja hüpoblast hiljem keharakkudena, vaid moodustab lootevälise rebukoti endodermi. Viimase koosseisus on avastatud ka esmased sugurakud.



A



B

Joonis 54. Inimese blastotsüsti varase implantatsiooni skeem (Schumacher, 1988 järgi muudatustega). A – 6. päev ja B – 7. päev pärast viljastumist.

Pärast hüpoblasti eraldumist jääb sisemisest rakumassist järele **epiblast**. Epiblasti sisse moodustub amnioniõõs (joonis 55), millesse **amnioni ektodermi** rakud sekreteerivad vedeliku. Amnioni ektoderm liitub **ekstraembrüonaalse mesodermiga**, mis pärineb sisemisest rakumassist ja annab imetaja esimese lootekesta – amnioni. Pärast amnioni ektodermi eraldumist epiblastist jääb vastu hüpoblasti **embrüo epiblast**, millest arenevad kõik embrüo lootelehed ja ekstraembrüonaalne mesoderm. Embrüo epiblast ja temaga kokkupuutuv hüpoblast on imetaja iduketas ehk **idukiip**.

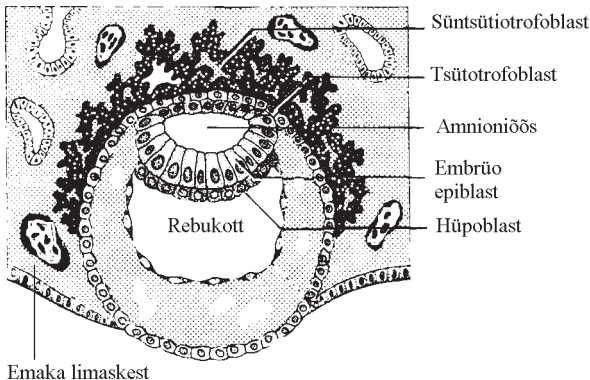
Kogu edasine gastrulatsioon toimub linnu skeemi järgi. Epiblastis kujuneb ürgjutt Henseni sõlmega, millest läbi ingresseeruvad meso- ja endodermi rakud (joonis 56). Hiire gastrulatsioonis on tähele pandud, et seljakeeliku alge on esialgu arhenteroni lae koostises nagu ka anfiibilil. Seni ei ole teada, kas see on tüüpiline kõigile imetajatele. Linnule sarnaselt on embrüo epiblasti all rikkalikult hüaluroonhapet, mis takistab rakkude agregatsiooni ja võimaldab ingresseeruvatel rakkudel liikuda individuaalselt.

Trofoblasti diferentseerumine

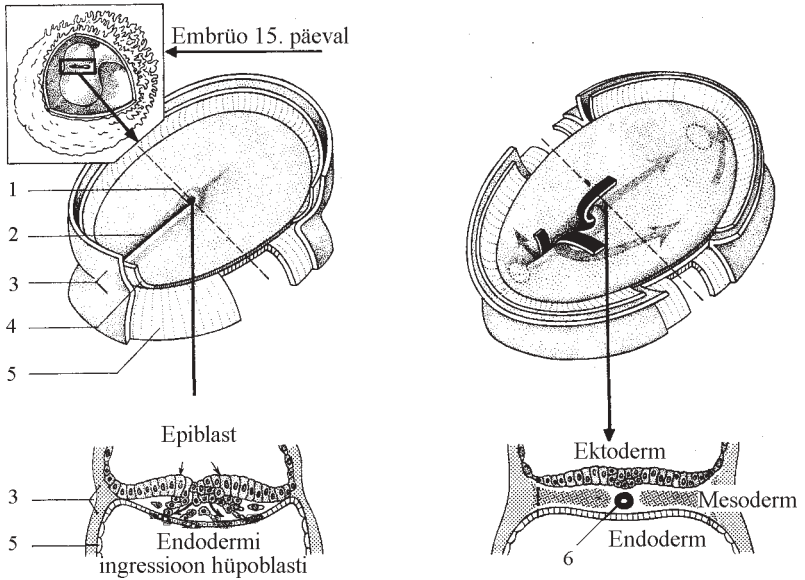
Implantatsioonil vohab trofoblast embrüoblastipoolisel küljel ja moodustab süntsütiiaalse (tuumade jagunemisele ei järgne tsütokineesi) hatustiku – **süntsütiotrofoblasti**, mis sekreteerib hüdrolaase emakarakkude ja veresoonte lamutamiseks (joonis 54B). Ülejäänud trofoblast säilitab põiekesse seinas ühekihilisena rakulise ehituse ja kannab ninetust **tsütotrofoblast** (joonis 55). Tsütotrofoblast sisaldab samuti proteolüütilisi ensüüme, mis aitavad reorganiseerida endomeetriumi kudesid ja veresooni verelakuunideks.

Trofoblast kasvab kokku ekstraembrüonaalse mesoderiaga, mis pärineb embrüo epiblastist ja liigub gastrulatsiooni käigus läbi ürgjuti (joonis 53, 56). Ekstraembrüonaalse mesodermi sees arenevad veresooned, mis seovad nabanööri kaudu embrüo trofoblasti hattudega. Trofoblast koos mesodermi ja veresoontega on teine lootekest – **koorion**. Koorioni hatustik koos emaka limaskestast muutunud väliskihiga moodustab loote toitumiseks, hingamiseks ja ekskretsiooniks vajaliku organi – **platsenta**.

Lisaks loetletud funktsioonidele on platsenta tähtis endokriinorgan. Süntsütiotrofoblast toodab kolme hormooni. Sealt pärit **koorioni gonadotropiin** põhjustab munasarjas ja platsentas endas **progesterooni** produktsiooni. Viimane on vajalik raseduse (või tiinuse) säilitamiseks, hoides üheaegselt endomeetriumi hüpertroofses ja müomeetriumi lõt-



Joonis 55. Inimese embrüo skeem 8. päeval pärast viljastumist. Embrüo on implanteerumas emaka limaskestast (Schumacher, 1988 järgi muudatustega). Trofoblast on jagunenud süntsütiio- ja tsütotrofoblastiks. Hüpoblastist on moodustunud rebukott ja embrüo epiblastist on eraldunud amnioni ektodem.



Joonis 56. Inimese embrüo gastrulatsioon (Schumacher, 1988 järgi muudatus-tega). Ülal ruudus on hatuline ispiirkond süntsütiotrofoblast, iduketas on vasakpoolsel skeemil varases gastrulas ja parempoolsel – hilisgastrulas formeerunud lootelehtedega. 1 – Henseni sõlm; 2 – ürgjutt; 3 – looteväline mesoderm; 4 – amnion; 5 – rebukott; 6 – seljakeelik.

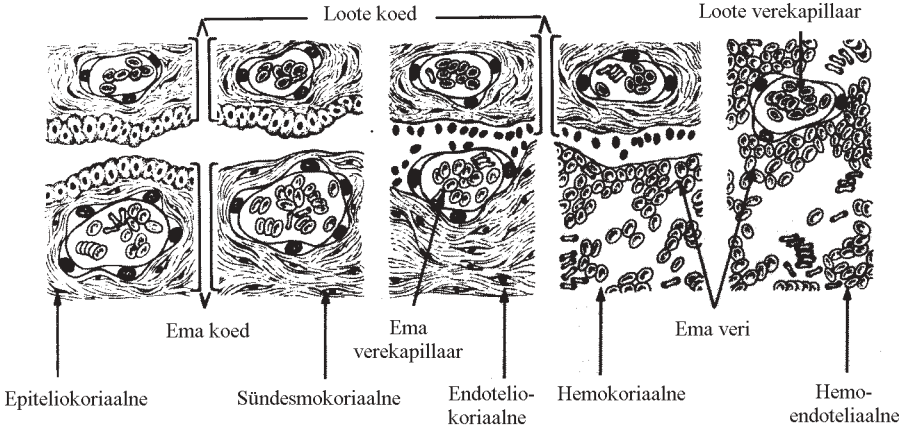
vunud olekus. Kolmandaks hormooniks on **koorioni somatomammotropiin**, mis soodustab piimanäärmete arengut.

Platsenta kaitseb veel loodet enapoolse immuunrännaku eest, kuna koorion sekreteerib valke, mis tõkestavad antikehade produktsiooni. Veelgi enam. Koorion initsieerib lümfotsüütide diferentseerumist, mis suruvad emakas alla immuunreaktsiooni.

Imetajate platsenta tüübid

Emaka limaskestast ja koorioni vaheline seos on liigiti väga erinev. Sellise seose iseloomu arvestades eristatakse **adetsiduaat-** ja **detsiduaat-platsentat**. Esimesel juhul on koorioni seos endomeetriumiaga nõrk ja koorion on kergesti eraldatav (näiteks põllumajandusloomadel). Teisel juhul on seos väga tihe, mille tõttu koorioni eraldumisel tuleb kaasa ka osa emaka limaskestast **varikestana** ehk **detsiiduana**.

Koorioni hattude paigutuse ja platsenta kuju alusel eristatakse **difusset**, **platsentomatoosset**, **tsonaarset** ja **diskoidiplatsentat**. Difus-



Joonis 57. Platsenta tüübid vastavalt koekihtide arvule, mis jäävad koorioni ja ema vere vahele (Vanha-Perttula, 1976 järgi). Lähemalt vt. tekstist.

ses adetsiduaatplatsentas katavad hatud koorioni pinda üleni (näiteks hobusel ja seal). Platsentomatoosess adetsiduaatplatsentas on koorioni hatud rühmitunud põsasteks – kotüledoonideks (näiteks ruminantidel). Detsiduaatidel on tsonaar- ja diskoidplatsenta. Koorioni ja emaka vaheline tihe seos ei esine nende pindade kogu ulatuses, vaid piiratud, ketta- või vötmekujulisel alal. Tsonaarplatsenta esineb kiskjalistel, ketasplatsenta inimesel, närilistel jt.

Vastavalt koekihtide arvule, mis jäävad loote ja ema vere vahele, eristatakse imetajatel viit platsenta tüüpi (joonis 57).

- **Epiteliokoriaalne platsenta.** Embrüo ei ole tunginud limaskestast ja platsenta esineb nn. kontaktplasentana. Epiteliokoriaalses platsentas on säilinud koorioni veresoone endoteel, koorioni sidekude, koorioni epiteel, emaka epiteel, emaka sidekude ja emaka veresoone endoteel. Vaalalistel, hobusel ja seal.
- **Sündesmokoriaalne platsenta.** Emaka epiteel on lahustatud, ülejäänud ülalnimetatud kihid on säilinud. Mäletsejalistel.
- **Endotelio-koriaalne platsenta.** Koorioni epiteel on kontaktis emaka veresoonte endoteeliga. Kiskjalistel.
- **Hemokoriaalne platsenta.** Koorioni hatud paiknevad emaka verelakuunides, mis on moodustunud lamutatud endoteeli tõttu. Primaatidel ja inimesel.
- **Hemoendotelialne platsenta.** Platsentas ka koorioniepiteel ja ema veri puutub kokku loote veresoonte endoteeliga. Käsitiivalistel.

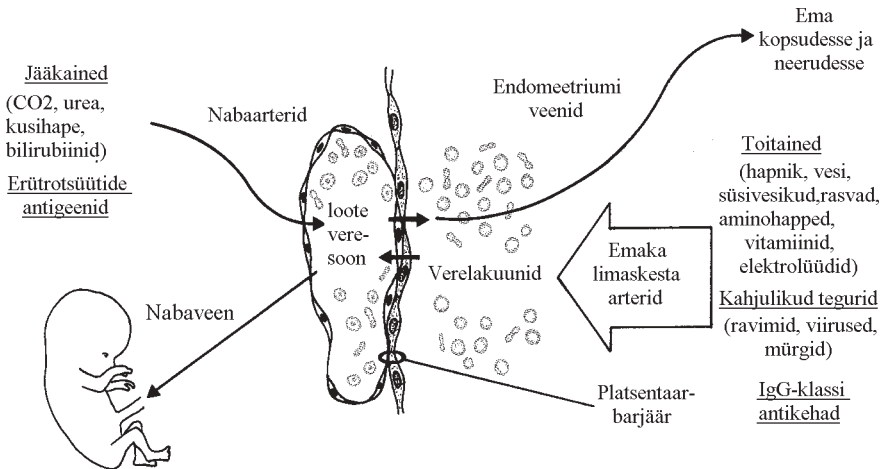
Platsentaarbarjäär ja teratogeenid

Mitte ühegi platsenta tüübi puhul ei puutu ema veri kokku loote verega ja nende vahele jäävad koed moodustavad platsentaarbarjääri (joonis 58). Nagu samalt jooniselt selgub, tagab platsentaarbarjäär lootele vajaliku ainevahetuse, lastes loote suunas läbi toitained, ja kõrvaldab kahjulikud jääkproduktid. Kuid platsentaarbarjäär võib läbi lasta loote arenemist kahjustavaid tegureid – **teratogene**, mis võivad põhjustada **väär-** ehk **soendarenemise** ehk **teratogeneesi**.

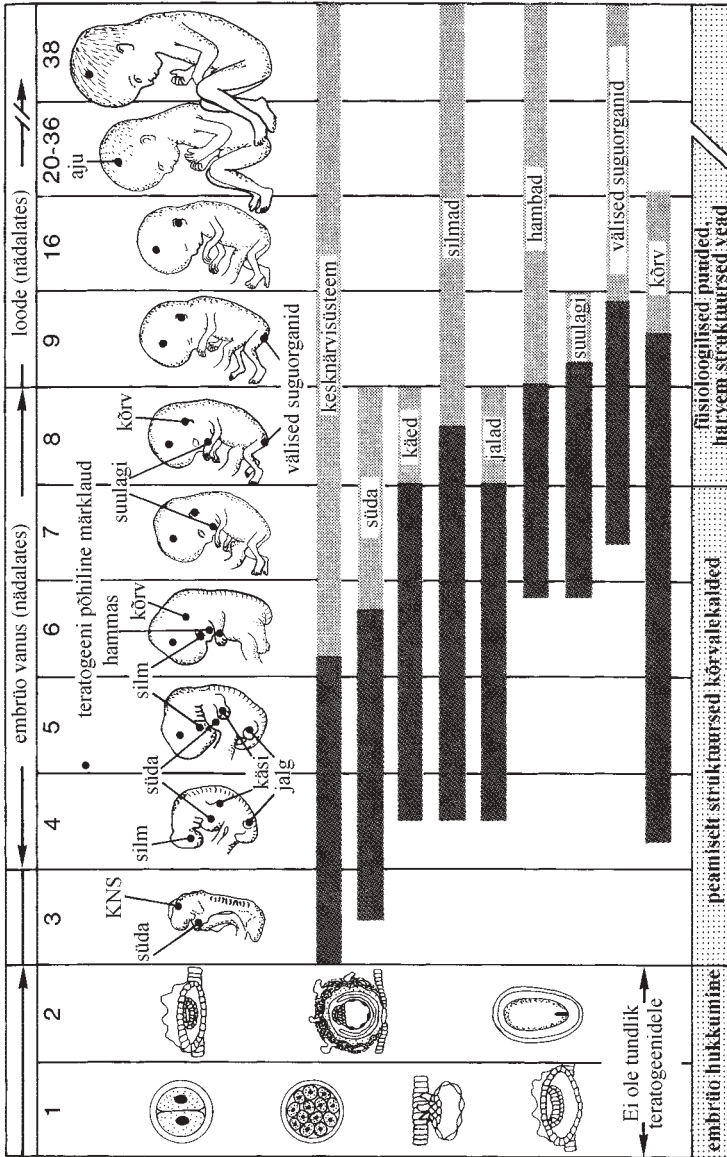
Teratogeenid võivad mõjutada ühe või teise organi arengut vaid tundlikel etappidel, **kriitilistel perioodidel**. Inimesel on enamiku organite jaoks kriitilised üsasisesse arengu kaks esimest kuud (joonis 59).

Teratogeenid jagatakse oma iseloomult füüsikalisteks ja keemilisteks. Füüsikalised tegurid, nagu mitmesugused kiirguse vormid, müra, temperatuur, mõjuvad lootele otseselt läbi emasorganismi kudede. Füüsikalistest teguritest on kindlasti kõige arvestatavamaks mõjuriks ioniseeriv kiirgus, mis vigastab otseselt genoomi. Kui suudetakse ära hoida tuumasõda, tuleb nimetatud teratogeen harva arvesse. Viited müra ja mitmesuguste muude füüsikaliste tegurite teratogeensusust ei ole leidnud kinnitust.

Keemiliste mõjurite all tuleks vaadelda ennekõike ravimeid. Kindlalt võib väita, et kõik hormoonipreparaadid on teratogeenid. Eriti ohtlikud



Joonis 58. Ainevahetus läbi platsentaarbarjääri (Niemi, Väänänen, 1993 järgi). Lähemalt vt. tekstist.



Joonis 59. Inimese embrüogeneesi kriitilised perioodid (Niemi, Väänänen, 1993 järgi). Mustaga on tähistatud eriti teratogeenitundlikud perioodid.

on östrogeenid (ka toidus olevad nende taimsed analoogid), mis ülehulkades põhjustavad loote feminiseerumise.

Teratogeenide nimekirjas on esimesel kohal talidomiid – glutamiinhappe analoog, mida 1960. aastate algul soovitati Lääne-Saksamaal rasedatele rahustina. Talidomiidi mõjul ei arene välja jäsene pikad tonuluud ning sõrme- ja varbalülid kinnituvad otse vastavalt öla- või puusaliigesele. Selliselt sündis kümneid tuhandeid lapsi, enne kui jõuti jälile talidomiidi ohtlikkusele ja kehtestati rahvusvaheliselt nõue kontrollida kõikide ravimite teratogeensust kolmel eri liiki katseloomal. Need on hiir, rott ja küülik. Muide, talidomiidi efekt ilmneb katseloomadest ainult küülikul ja muidugi siis, kui ravimit on manustatud jäsene arengu kriitilisel perioodil.

Viited salitsülaatide kahjulikule toimele vajavad täiendavat uurimist. Paistab, et normaalses doosides aspiriini kasutamine ei ole ohtlik.

Kindlasti häirivad loote arengut mitmed narkootikumid (kokaiin, LSD).

Võimsa teratogeena on tuntud retinoolhape, A-vitamiini analoog, mis on normaalses arengus morfogeeniks. Akne raviks kasutatavas preparaadis olev 13-*cis*-retinoolhape on põhjustanud raskeid anomaaliaid, kuna ta mõjutab spetsiifiliselt neuraalharja rakke.

Kindel teratogeen on alkohol, mille põhjustatud vääraarene mine on tuntud alkoholi sündroomi nimetuse all. Lapse arengus ilmneb nii füüsiline kui ka vaimne mahajäämus, sest tugevasti on kahjustunud kesknärvisüsteem. Üldse on kesknärvisüsteem arengus kõige kauem kriitilises perioodis (joonis 59). Veelgi enam, teratogeensust on närvisüsteemis raske hinnata, sest mitmed kõrvalekalded võivad ilmneda alles koolieas.

Üldiselt võib toit olla teratogeen siis, kui ta on riknenud. Selline näide on Inglismaalt, kus ühes külas oli turustatud kartuleid, millel oli kasvanud tsütohalasiini produtseeriv hallitusseen. Tsütohalasiin on raku skeleti mürk ja põhjustas mitmeid teratogeneesi juhtumeid.

Ohtlik võib olla tasakaalustamata toit, näiteks kasutada suurtes kogustes magusaid toite, kus valmistamisel on kõrvaldatud kaltsiumi- ja magneesiumioonid. Sama kehtib ka vitamiinide, eriti rasvaslahustuvate vitamiinide ala- ja ületarvitamise kohta.

Nikotiinil ei ole leitud muud teratogeenset efekti kui vastasündinute väiksem kaal.

Nakkushaigustest on eriti ohtlikud viirushaigused. Kindlasti põhjustab teratogeneesi punetiste (*rubella*) infektsioon. Ohtlike kandidaatidena on nimetatud *Herpes simplex*'i, Coxsackie viirust jt.

Bakterid ja protistid on harva teratogeensed, kuna nad tavaliselt ei läbi platsentaarbarjääri. Vastupidised tõendid on teada toksoplasmoosi põhjustava protisti *Toxoplasma gondii* kohta, mida kannavad edasi küülikud ja kassid ning mis läbib inimese platsenta, põhjustades lootel aju ja silma väärarenemist. Kindlasti on teratogeenne ka süüfilise tekitaja *Treponema pallidum*.

Olmekeemia produktid on rahvusvaheliste kokkulepetega allutatud ranglele teratogeensuse kontrollile. Sama peaks kehtima ka mitmesuguste tööttingimuste kohta, millega inimene kokku puutub.

Vähem on kogutud andmeid gametogeneesi tundlikkusest mitmesuguste tegurite suhtes ja selle võimalikust seosest teratogeneesiga.

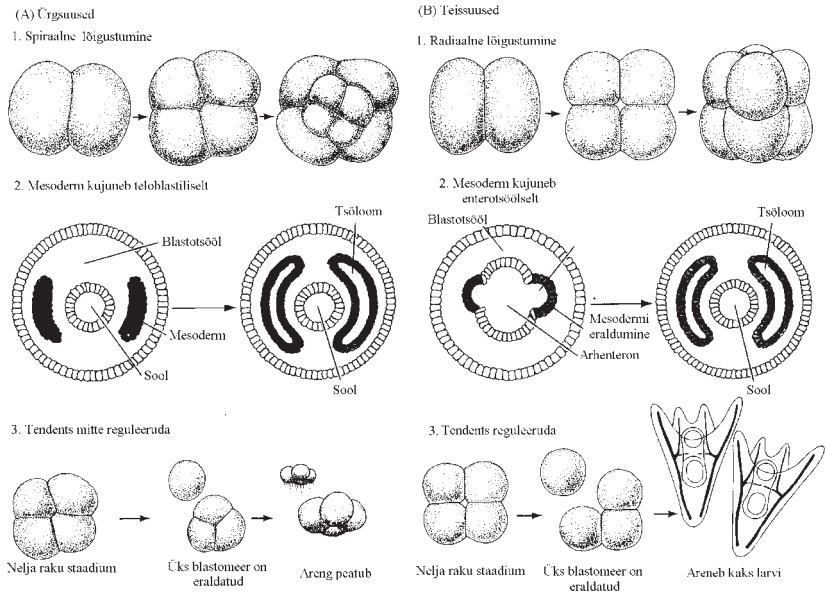
Kaksikute päritolu

Inimese kaksikud saab klassifitseerida kaheks suureks grupiks: monosügootsed ehk ühemunakaksikud ja disügootsed ehk fraternaalsed kaksikud. Fraternaalsed kaksikud tekivad kahe muna üheaegsel viljastumisel ja nende areng ei erine tavalisest. Ühemunakaksikud pärinevad aga ühest embrüöst. Lookestade esinemise ja paigutuse tõttu on võimalik kindlaks teha, millal embrüo on kahestunud. Umbes kolmandik kõigist ühemunakaksikutest on sellised, kus loodetel on kaks koorioni ja muidugi ka kaks amnioni. Kuna koorion moodustub 5. päevaks pärast viljastumist, siis selline lahkumine peab toimuma enne 5. arengupäeva. Ülejäänud monosügootsed kaksikud on ühe koorioniga ja kahe amnioniga. Sellised kaksikud on lahkenud 5. ja 9. arengupäeva vahel. Väga väike hulk kaksikuid areneb ühes vesikestas ehk amnionis, s.t. sellistel loodetel on üks koorion ja üks amnion ning lahkumine on toimunud pärast 9. arengupäeva, kui amnion on juba moodustunud. Ühises amnioniöones looted võivad kergesti kokku kasvada, mille tulemuseks on siiani kaksikud.

Mosaiikse ja induktiivse arenemise mõisted

Loomade rühmas *Bilateralis* on pikka aega peetud ürg- ja teissuuste põhiliseks erinevuseks nende koealgete determinatsiooni ehk programmeerimist varases embrüogeneesis. Sellest lähtuvalt eristatakse vanemas kirjanduses **mosaiikset** ja **induktiivset arenemist**.

Mosaiiksel areneb enamik ürgsuuseid loomi (ussid, limused) (joonis 61). Selliste loomade lõigustumine on spiraalne, blastulas õõs puudub või on väga väike ja morfogeneetilised determinandid jagatakse juba lõigustumise esimestel jagunemistel. Mesoderm areneb teloblasti-



Joonis 60. Ürg- ja teissuuste loomade arengu põhimõttelised erinevused (Gilbert, 1991 järgi muudetult). A – mosaiikne arenemine; B – regulatiivne arenemine. Mõlemas rühmas on üldtendentsidest küllalt erandeid, mis tõenäoselt on omandatud sekundaarselt.

liselt, mis iseenesest näitab rakkude arengupotentside piiramist juba enne gastrulatsiooni algust. Kui mosaiiksest areneva looma blastulast eraldada ükski blastomeer, siis on arenev organism defektne regulatsioonivõime puudumise tõttu varases arenemises.

Enamusel teissuustel loomadel on rakud varases arenemises totipotentsed ja arengupotentside restriksioon toimub vaid gastrulatsioonis rakkudevaheliste interaktsioonide (embrüonaalse induktsiooni) tagajärjel. Mesoderm areneb gastrulatsioonis enterotsöölsealt (kõigepealt moodustub ürgsool ehk arhenteron ja seejärel eraldub viimasest mesoderm), kuna koealgete determinatsioon on märksa hilisem kui mosaiiksest arenevatel loomadel.

Põhimõttelisi erinevusi kahe esitatud rühma vahel siiski ei ole (ega rühmad isegi ei ole rangelt homogeensed arengumustri seisukohalt, kas või näiteks erandlikud tunikaadid teissuuste hulgas). Erinevus on vaid koealgete determinatsiooni ajas. Mosaiikses arenemises toimub programmeerimine arengus märksa varem kui induktiivses arenemises, kuna rakkudele piisab vaid lõigustumisel saadud erinevatest

morfogeenidest (ooplasma segregatsioon on piiritlenud rangelt lootelehtede presumptiivsed alad). Sellele vaatamata võib leida küllalt näiteid, kus mosaiikses arenemises toimub regulatsioon ja induktiivses arenemises, vastupidi, on mosaiikse arenemise elemente.

Deuterostoomidel, nagu merisiilikud ja selgroogsed, sõltub edaspidine arenemine rohkem raku asukohast embrüos kui sellest, mis suguse tükikese tsütoplasmat ta munarakust sai. Sellist arenemist nimetatakse induktiivseks ehk regulatiivseks arenemiseks.

Induktiivse arenemise mehhanismide uurimiseks andis tõuke August Weismann oma töödega, kus ta püüdis integreerida bioloogilisi nähtusi, nagu pärilikkus, arenemine, regeneratsioon, suguline paljunemine ja evolutsioon. Weismann püstitas ju hüpoteesi rakkudes peituvatest determinantidest, mille täieliku komplekti pidavat pärima vaid tulevased sugurakud (vt. veel Sugurakkude üldiseloomustus). Üslikud koed saavat aga ainult osalise komplekti determinante.

Weismanni õpilane Hans Spemann püüdis leida tõendeid determinantide erinevusest eri kudede arengus. Esimeses katseseerias soonis ta amfiibi viljastatud munaraku juuksekarvaga kaheks ja leidis, et hilisem arenemine on seotud ligatuuri tasapinnaga (vt. joonis 3). Mõlemad vastsed arenesid normaalselt vaid juhul, kui soonistustasapind läbis halli sirbi piirkonna. Kui sügoot oli seotud mujalt, siis arenes organism ainult halli sirbiga poolest. Teisest poolest moodustus diferentseerumata rakkude mass. Sellise katsega näitas Spemann, et sügoot ei ole oma omadustelt homogeenne ja kõigis osades võrdväärse tsütoplasma. Midagi organismi normaalseks arenguks vajalikku peab olema just halli sirbi piirkonnas. Sellest piirkonnast pärinevad rakud initsieerivad gastrulatsiooni ja moodustavad blastopoori ülahuule.

Edaspidistes katsetes püüdis Spemann selgitada, kui võrd piisav on koealgetele sügoodist saadud tsütoplasma erinevus nende edaspidise saatuse määramiseks. Ta transplanteeris konnaembrüote üksikuid piirkondi (vt. joonis 4) ja jälgis transplantaatide hilisemat arengut. Ta leidis põhimõtteliselt kahte tüüpi piirkondi: ühed arenesid vastavalt oma hilisemale arenguteele, teiste arengupotentsid olid aga normaalsest arenemisest märksa laienud. Teisi sõnu, osa koealgeid oli katse ajaks oma edaspidises arengus sõltumatud, kuid teiste oma sõltus naabruses olevatest koealgetest. Üheks selliseks naabriks, kes oluliselt võib piirata koealgete arengupotentse, osutus amfiibi embrüo blastopoori ülahuul. Erilist osa mängis blastopoori ülahuul just närvisüsteemi ja organismi kogu telgkompleksi kujunemisel. Spemann nimetas blastopoori ülahuult **embrüonaalseks organisatoriks** (tänapäeval nimetatakse sageli

Spemanni-Mangoldi organisaatoriks), millega oli võimalik kunstlikult tekitada ektoopilisi närvisüsteeme ja telgkomplekse. Muidugi sõltuvad organisaatori võimed tema arenguastmest, veelgi olulisemaks osutus reageeriva alge **kompetentsus**, s.o. võime spetsiifiliselt reageerida organisaatoris olevatele ühenditele. Oma töödega kujundas Hans Spemann välja esialgse teooria närvikoe sõltuvast arengust ehk **primaarsest embrüonaalsest induktsioonist**, mille eest teda pärjati 1935. aastal Nobeli auhinna. Induktsiooni all mõistis Spemann seega protsessi, millega embrüo üks piirkond mõjutab teise piirkonna arenemist.

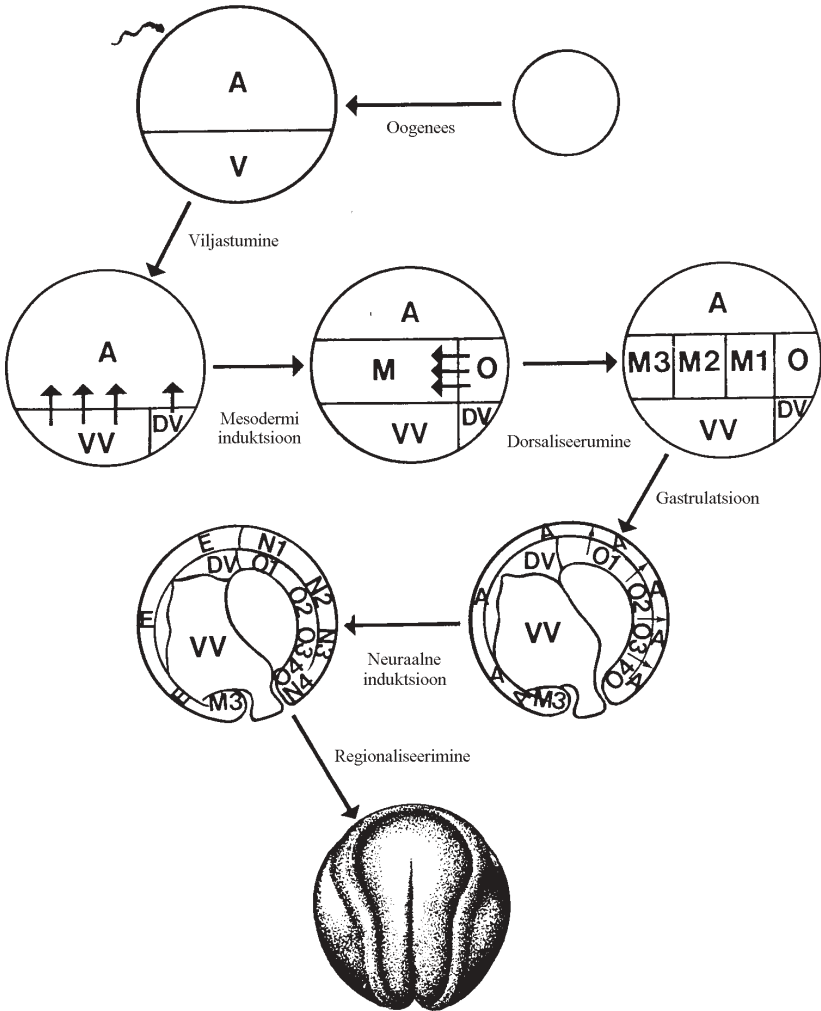
Erinevalt Spemanni seisukohtadest ei ole neuraalne induktsioon organismi arengus esimeseks induktsiooniks. Praeguste uurimistulemuste juures on selge, et sellele eelneb ja järgneb kaskaad üksteist põhjustavaid sündusi, mida võib tinglikult vaadelda nelja pöordelise etapina (joonis 61):

- halli sirbi teke fertilisatsioonil;
- Spemanni-Mangoldi organisaatori arenemine **dorsaalsete vegetatiivsete raku** ehk **Nieuwkoopki keskuse** mõjul;
- neuraalkoe induktsioon kordomesodermi poolt;
- organismi regionaalne spetsifikatsioon.

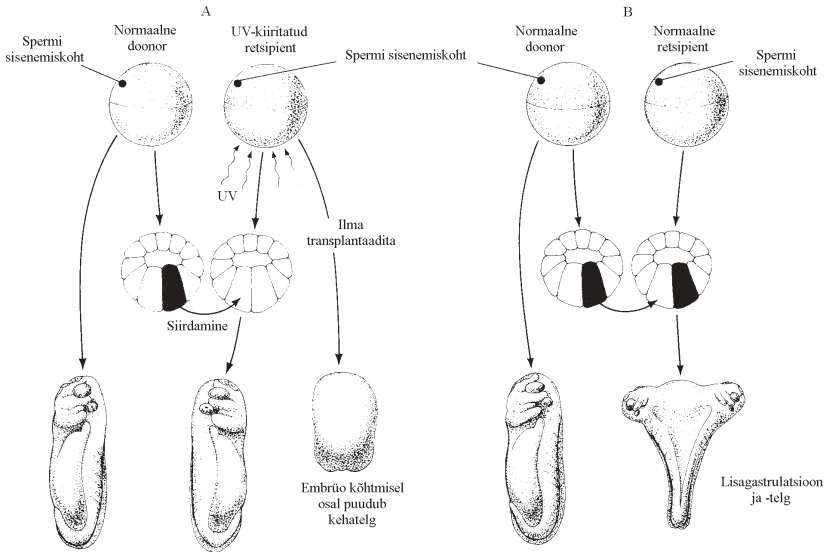
Esimest induktsiooninähtust võib seega täheldada juba viljastumisel, kui spermilise penetratsiooni kohal roteerub kortikaalne tsütoplasma 30° võrra (pöördumismehhanismide selgitus on peatükis "Fertilisatsioon ehk viljastumine"). Rotatsiooni tagajärjel seguneb spermilise penetratsiooni vastaspoolel animaalse ja vegetatiivse poole tsütoplasma, millest lõigustumisel eristub dorsaalne vegetatiivne rakk. Tema spetsifikatsiooni molekulaarseks mehhanismiks on **Vg1-geeni transkripti** aktivatsioon animaalse tsütoplasma mõjul. *Vg1*-geeni transkript levib kogu vegetatiivsel poolusel, kuid aktiveerub vaid dorsaalses vegetatiivses rakus tänu animaalse poole tsütoplasmale. Saadud produkt indutseerib enda kohal Spemanni-Mangoldi organisaatori.

Nieuwkoopki keskuse juhtiv roll Spemanni-Mangoldi organisaatori kujunemises ja telgkompleksi induktsioonis on veenvalt näidatud eksperimentaalselt (joonis 62). Nieuwkoopki keskuse transplantatsioon kiiritatud embrüole taastab normaalse arengu, kuid tema siirdamine normaalsele embrüole põhjustab lisagastrulatsiooni ja üleliigse telje kujunemise.

Ülejäänud vegetatiivne ooplasm indutseerib enda kohal lateraalse mesodermi (joonis 61). Protsessi keemilisteks induktoriteks on tõenäoliselt **fibroblasti kasvufaktor (FGF)** ja **luu morfogeneetiline valk 4 (BMP-4)**. FGF on vegetatiivses regioonis põhiline induktor, mis paneb



Joonis 61. Skeem induktsiooni järjestikustest protsessidest, mis viivad kesk-närvisüsteemi formeerumisele (Saxén, 1989 ja Kessler, Melton, 1994 järgi). Pärast viljastumist jaguneb vegetatiivne poolus dorsoventraalseks (DV) ja ventroventraalseks (VV) osaks. DV indutseerib *Vg1*, aktiviini, *noggin*'i või *Xwnt-11* toimel animaalsel poolel organisaatori (O) ja VV *Emp4* või *Fgf* toimel ventraalse mesodermi (M). Viimane liigendub organisaatori *noggin*i mõjul. Gastrulatsioonis saab O kraniokaudaalselt positsioonilised väärtused O1–O4, mis homoloogset kompetentses ektodermis produtseerivad N1–N4. Sekundaarsete interaktsioonidega neuraliseeritud ektodermi ja aksiaalse mesodermi vahel KNS regionaliseerub.



Joonis 62. Dorsaalset vegetatiivset raku (Nieuwkoopit keskuse) siirdamise tagajärjed (Gimlich, Gerhart, 1984 ja Gilbert, 1994 järgi). Kiiritatud embrüol taastab selle raku siirdamine normaalset arengut, kuid transplantatsioon normaalsele embrüole toob kaasa lisagastrulatsiooni ja üleliigset telgeid.

marginaalrakud (rakud, mis asuvad animaalse ja vegetatiivse poole kokkupuutel) arenema mesodermi suunas. Esimeseks tähiseks mesodermi induktsioonil on *Brachyury* geeni ekspressioon marginaalrakudes. Selle geeni mRNA kodeerib transkriptsioonifaktori, mis on vajalik mesodermile omaste valkude sünteesiks. Kui FGF indutseerib mesodermi üldiselt, siis BMP-4 funktsiooniks peetakse samal ajal mesodermi ventrolateraalsete piirkondade spetsifikatsiooni.

Spemanni-Mangoldi organisatoril on mitu funktsiooni:

- gastrulatsiooni algatamine;
- korda ja somiitide moodustamine ning vahemesodermi indutseerimine;
- neuraalkoe determinatsioon;
- närvitoru morfogenees.

Spemanni-Mangoldi organisator, mis formeerub animaalsest rakkudest Nieuwkoopit keskuse *Vg1*-valgu toimele, on ühtlasi dorsaalset mesodermi (seljakeeliku ja somiitide) algeks. *Vg1* kõrval on aktiivsed veel kaks valku: aktiviin ja *noggin*-geeni produkt. Katsed aktiviiniga annavad samuti mesodermi induktsiooni, kuid nimetatud valk ei suuda

täielikult asendada *Vg1*-valku. Esiteks, aktiviini indutseeritud sekundärsetel telgedel puuduvad kõige eesmised struktuurid. Teiseks, aktiviini injektsioon ei taasta kiiritatud embrüotel arenemist. Ja kolmandaks, aktiviini inhibiitorid ei pidurda normaalset arenemist. *Noggin*-geeni valk põhjustab lateraalse mesodermi dorsaliseerumise, mistõttu viimane ei anna enam ei vererakke ega mesenhüümi ning on võimeline diferentseeruma neeru- ja südamerakkudeks. Nagu allpool näeme, on *noggin*-geeni valk seotud kindlasti hilisema närvisüsteemi induktsiooniga. Tõenäoselt on dorsaalse mesodermi induktsioonis veel teisigi tegureid. Nende ühiseks omaduseks näib olevat võime inhibeerida *Xwnt-8*-geeni, mis on ventraalse mesodermi põhitudunuseks. Paistab, et induktsioonimehhanismides valitseb mitmesus, mis aitab kindlustada arenemise kordaminekut.

Gastrulatsiooni algatamiseks ja dorsaalse mesodermi determinatsiooniks on Spemanni-Mangoldi organisaatoris vajalik *gooseoid*-geeni aktivatsioon *Vg1*-valgu poolt. *Gooseoid*-geeni ektoopiline aktivatsioon põhjustab antud kohas gastrulatsiooni käivitumise, dorsaalse mesodermi determinatsiooni ja naaberalas üleliigse telgkompleksi tekke. Vaadeldava geeni ekspressiooni laienemise põhjustab embrüo töötlemine LiCl-ga, mida vanemates töödes kasutati ohtralt induktsiooni modifikaatorina. Tuleb märkida, et *gooseoid*-geen sarnaneb *Drosophila* geenidele *bicoid* ja *gooseberry*, mis on samamoodi seotud organismi teljestiku määramisega.

Neuraalse induktsiooni (Spemann pidas primaarseks induktsiooniks) mehhanismide selgitamine on olnud väga vaevarikas. Kõige rohkem on aktsepteeritud induktsiooni kaheastmelist mudelit. Esimeses astmes aktiveeritakse neuraalne determinatsioon ja teises astmes toimub regionaalne spetsifikatsioon. Soome teadlased Toivonen ja Saxén püstitasid juba 1950. aastatel hüpoteesi, et on kaks aktiivset tegurit – **neuraliseeriv** ja **mesodermaliseeriv** –, mis kombineeruvad arhenteroni laes kahe gradiendina. Neuraliseeriv tegur üksi andvat ainult peaju eesmised piirkonnad, kuid materjali gradient posterioorses mesodermis põhjustab neuraalplaadi kaudaliseerimise (sambaste regioonide ilmumise). Toivonen ja Saxén kasutasid oma töös eriti palju **heteroinduktoreid**, s.o. täiskasvanud organeid, mis ilmutavad embrüonaalsetesse algetesse samasugust toimet kui organisaator. Näiteks merisea maksal on varasgastrulale sama mõju kui blastopoori ülakuulel varases gastrulas. Teisi sõnu, maksatükikesed on suutelised indutseerima kompetentses ektodermis eesaju piirkonnad. Merisea luudil avastati mesodermaliseeriva induktori võimeid.

Nüüdseks on selge, et neutraliseeriva teguri üheks põhikandidaadiks on kindlasti *noggin*-geeni valk. Nimetatud valgu ülehulgad kallutavad arengut anteroorses suunas. Eksplantatsioonikatsetega oli veel näidatud, et neuraliseeruv tegur on difusioonivõimeline (kompetentse ektodermi ja organisaatori vahele asetatud poorfiltrid ei takista induksiooni). Ka selles osas vastab *noggin*-geeni valk nõuetele, kuna oma struktuurilt on ta rakust sekreteeritud peptiid. Neuraliseeriva teguri koosseisus on kindlasti veel teisi difundeeruvaid peptiide, mida kodeerivad homeoboksi sisaldavad geenid. Neuraalset induksiooni on võimalik häirida ka aktiviiniga, mis on suuteline indutseerima dorsaalset mesodermi. Seepärast väljutavad seljakeeliku rakud aktiviini inhibiitorit, mis tagab harmoonilise arenemise.

Nagu vanematest töödest selgus, on paljud mittespetsiifilised tegurid suutelised imiteerima närvikoelooduslike indutseerijate. Nüüdseks on sellisele nähtusele olemas põhjendus. Närvikoelooduslike indutseerijate jaoks on ektodermis vajalikud vähemalt kaks reaktsiooni. Esiteks aktiveeritakse rakkude pinnal proteiinkinaas C ja teiseks, rakkudes suureneb cAMP kontsentratsioon. Selliseid reaktsioone võivadki esile kutsuda mitmed tegurid, mis põhjustavad ektodermis subletaalse vigastuse.

Proteiinkinaas C tähtsust neuraalse induksiooni vahendajana rõhutab veel asjaolu, et see molekul on ehituse ja omaduste poolest dorsaalses ektodermis erinev ventraalse ektodermi omadest. Vaid dorsaalse ektodermi proteiinkinaas C reageerib neuraalsetele indutseerijatele. Keemilisi erinevusi dorsaalse ja ventraalse ektodermi vahel on leitud veel teisigi. Juba enne gastrulatsiooni puudub presumptiivse neuraalplaadi rakkudes valk *Epi 1*, kuid sama valku ekspresseerib ventraalne ektoderm (tulevane epidermis).

Võrreldes neuraliseeriva teguriga on telgkompleksi mesodemaliseeriv (ka regionaliseeriv või transformeeriv) tegur seniajani märksa ebaselgem. Ühelt poolt toimub regionaalne spetsifikatsioon juba horisontaalse induksiooniga blastopoori ülahuulest dorsaalsesse ektodermi. Kui eksplanteerida enne gastrulatsiooni presumptiivse neuraalplaadi piirkond koos blastopoori ülahuulega, siis ekspresseeruvad selles närvisüsteemi regioonispetsiifilised geenid (*engrailed-2*, *Krox-20*, *XlHox1*, *XlHox6*) õiges järjekorras. Teiselt poolt on tõenäoline, et transformeeriva agendi ülesandeid täidab varases arengus ka retinoolhape. Igal juhul on retinoolhappel tugev mesodemaliseeriv toime kompetentsetesse algetesse.

Närvikoelooduslike indutseerijate ja neuraalsete morfogeenide jaoks on kindlasti vajalikud nii horisontaalne kui ka vertikaalne induksioon. Eksogast-

rula (ürgsool sunnitakse välja sopistuma) puhul ekspresseeruvad küll närvikoe geenid, kuid närvitoru ei formeeru. Selleks on vajalik selja-keeliku mõju neuraalplaadile.

Kindlalt on jäänud embrüonaalse induktsiooni uurimisel oma kohale koealgete kompetentsuse mõiste, mis tähendab, et induktorile reageerib spetsiifilisel viisil ainult kindlas arengujärgus olev embrüonaalne alge. Tõenäoliselt on märklaudrakkudes igale induktorile vajalik retseptor ainult kompetentsuse ajal. Küsimus seisneb aga selles, kas nimetatud retseptorid sünteesitakse alles kompetentsuse perioodil või sünteesitakse molekulid, mis võimaldavad retseptoril funktsioneerida, või hoopiski repressseeritakse olemasolev inhibiitor retseptoril. Igal juhul on kompetentsuse periood algetele suhteliselt piiratud ajalõik.