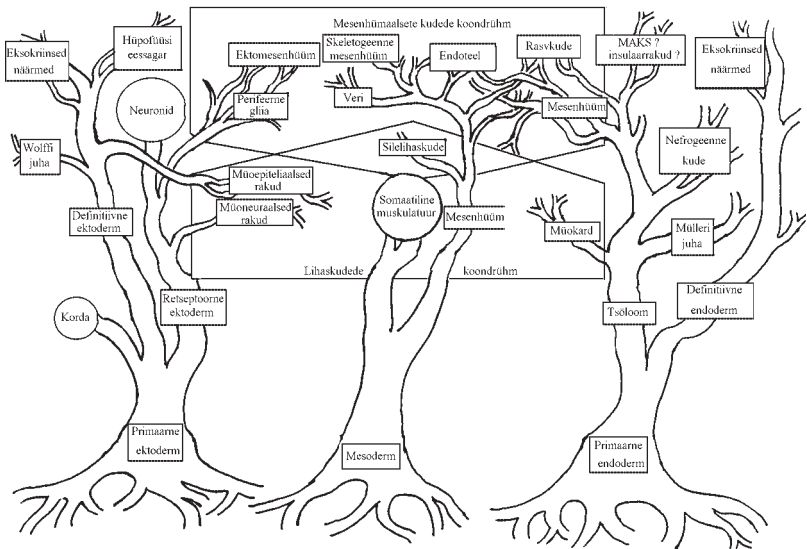


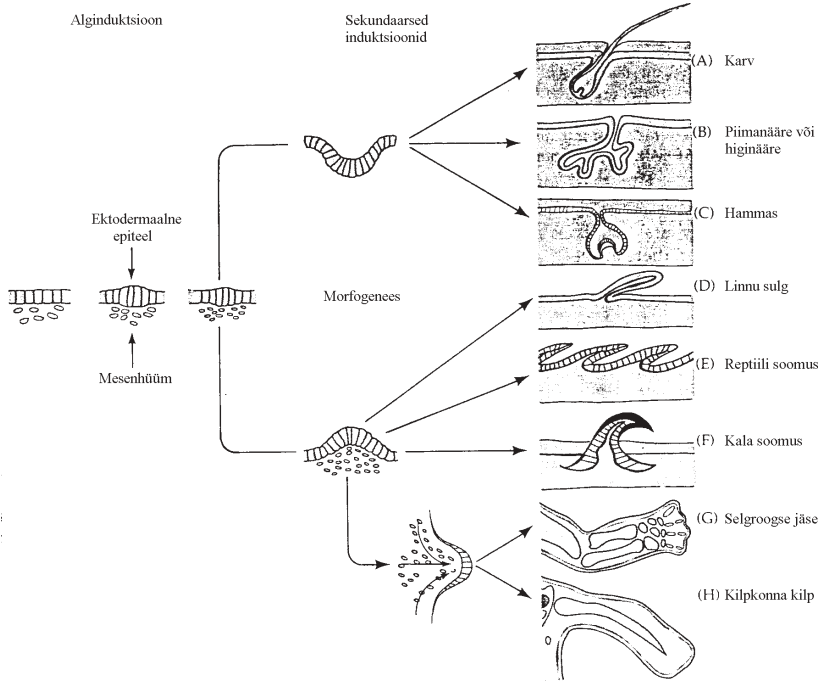
Algteadmisi organogeneesist

Närvisüsteemi ja kogu telgkompleksi induktsiooni järel vallandub organismi lõplikuks kujunemiseks **sekundaarsete induktsioonide** kaskaad. Selle aluseks on kompetentsuse asendumine koe- ja organialgetes, et reageerida spetsiifiliselt uutele induktsioonidele naaberaladelt. Kunagised seisukohad, et esmased induktsioonid erinevad sekundaarsetest, ei näi paika pidavat. Kas induktori ülekandeks on vaja tinginata rakkudevahelist kontakti või on vahendajaks rakkudevaheline maatriks, ei ole kontseptuaalse tähendusega.

Parenhüümorganite morfogeneesis on sekundaarsed induktsioonid epiteeli ja mesenhüümi interaktsioonid. Nii epiteel kui ka mesenhüüm võivad pärineda kõigist lootelehtedest (joonis 63). Organogeneeside sekundaarsetes induktsioonides on osutunud juhtivaks piirkonna mesenhüüm (joonis 64). Mesenhüümi võime epiteeli regionaalseks



Joonis 63. Selgroogse kudede divergents ja konvergens ontogeneesis (V. P. Mihailovi, 1992 järgi). Nagu skeemist selgub, pärinevad epiteelid, mesenhümaalsed ja lihaskod kõikidest lootelehtedest.



Joonis 64. Epiteeli ja mesenhüümi interaktsioonide näiteid (Burke, 1989 ja Gilbert, 1994 järgi). Mesenhüümi mõjul naabruses olev epidermis invagineerub (A–C) või evagineerub (D–H). Mõnel juhul (G, H) moodustub mesodermi toimel apikaalne ektodermaalne hari.

spetsifikatsiooniks ületab isegi liikidevahelised piirid. Näiteks linu lõualuu piirkonna epiteel moodustab hamba, kui seda kombineerida hiire hammaste piirkonna mesenhüümiga.

Seni ei ole identifitseeritud kõiki ühendeid, mis vastutavad organogeneeside eest. Näärmete hargnemisel näib olevat osaline **transformeeriv kasvufaktor $\beta 1$** (TGF- $\beta 1$). See ühend stimuleerib vaheaine valkude sünteesi ja inhibeerib nende lamutamist. Oletatakse, et TGF- $\beta 1$ stabiliseerib põõsasjad struktuurid. Igal juhul takistab eksogeenne TGF- $\beta 1$ hargnemast kultiveeritud neeru rudimente ja piimanäärmeid.

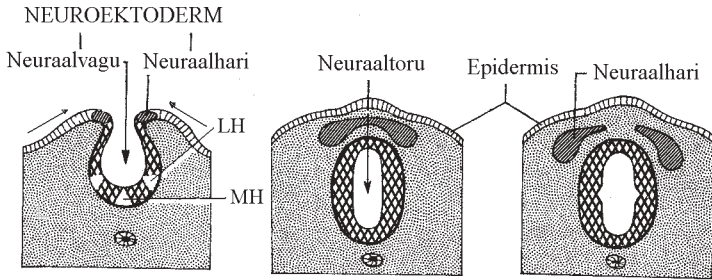
Organogeneesil osalevaks molekuliks on tõenäoselt ka aktiviin, mis esineb juba esimeste induktsioonide ajal. Aktiviin soodustab vaheaine lokaalset lamutamist ja selle kaudu uute epiteeliväätide teket. Eksogeenselt lisatuna põhjustab aktiviin näärmete hargnemises suuri kõrvalekaldeid.

Närvisüsteemi arenemine

Närvisüsteem on esimene elundkond, mis hakkab arenema pärast gastrulatsiooni. Blastotsööli sisserullunud kordomesodem indutseerib enda kohal ektodemis neuraalplaadi. Neuraalplaat süveneb esialgu neuraalvaaks ja sulgub seejärel neuraaltoruks (joonis 65).

Närvitoru morfogeneesis on tähtis osa nii sisemistel (rakusisestel) kui ka välistel teguritel.

Sisemisteks teguriteks, mis kujundavad närvitoru, on mikrotorukeste ja mikrofilamentide lokaalsed iseärasused. Esimeseks tõukeks närvivao kujunemisel on muutused ventraalsetes mediaansetes rakkudes, mis on kontaktis seljakeelikuga. Need rakud moodustavad närvivao mediaanse hinge (analoogia aknahingega) (joonis 65). Sealsed ra-



NEURAALTORU

Neuroblast

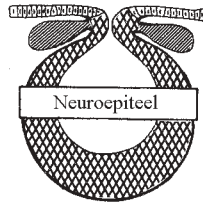
- Ganglionirakud
- apolaarsed
- bipolaarsed
- unipolaarsed
- multipolaarsed

Spongioblast

- Oligodendrogliaotsüüdid
- Astrotsüüdid

Ependümoblast

- Ependümirakud



NEURAALHARI

Neuroblast

- Ganglionirakk
- pseudounipolaarne
- sümpaatiline

Neurolemnoblast

- Schwanni rakk

Ganglioni glioblast

- Satelliitirakud

Kromafinoblast

- Kromafiinirakud

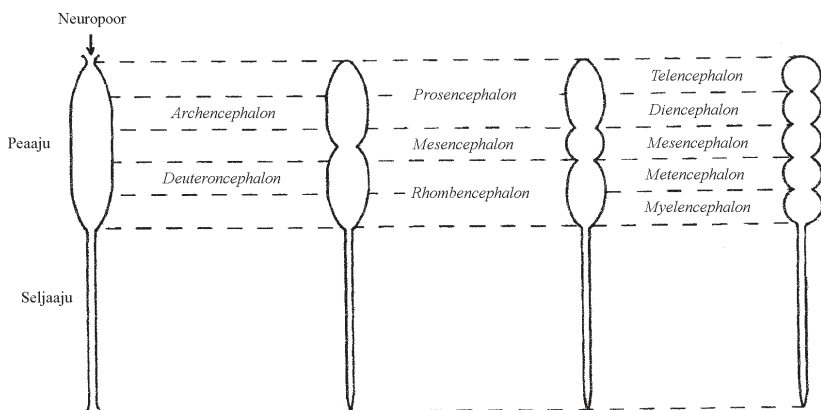
Melanoblast

- Pigmentrakud

Kondroblast

- Peamesenhüüm

Joonis 65. Närvitoru ja neuraalharja derivaadid (Schumacher, 1988 järgi muudatustega). MH – mediaanhinge asukoht; LH – lateraalhingede asukoht. Nooled neuraalvao joonisel (vaasakpoolne) näitavad ektodermi ekspansiooni suunda.



Joonis 66. Ajuõiekeste eristumine selgroosel (Tbivonen, 1968 järgi).

kud esialgu pikenevad mikrotorukeste paralleelsete kimpude koondumise abil ja seejärel omandavad nad kiilu kuju tipmiste rõngasjalt paiknevate mikrofilamentide kontraktsiooni tulemusel.

Järgmine etapp närvitoru kujunemisel on lateraalsetes hingedes kiilukujuliste rakkude moodustumine (joonis 65).

Kogu kesknärvisüsteemi edasine arenemine on seotud rakkude lookaalse vohamisega ja valikulise hukkumisega. Selle tulemusena moodustub närvitoru eesosas esialgu kolm ja seejärel viis ajuõiekest (joonis 66). Kolme ajuõiekesse staadiumis on eristatavad eesaju (*prosencephalon*), keskaju (*mesencephalon*) ja rombaju (*rhombencephalon*). Eesaju jaguneb edaspidi kaheks: otsajuks (*telencephalon*) ja vaheajuks (*diencephalon*). Rombaju jaguneb omakorda tagajuks (*metencephalon*) ja piklikajuks (*myelencephalon* s. *medulla oblongata*). Närvitoru eesmine ja sabaamine piirkond sulguvad kõige viimasena ja mõnda aega on vaadeldavad avaused – neuropoorid.

Närvitoru sein koosneb algul ühekihilisest neuroepiteelist, kus rakutuum pendeldab perifeeria ja neurotsöoli vahel. Kui tuum on närvitoru perifeerias, siis teeb rakk läbi rakutsükli S-faasi. Kui ta on rännanud neurotsöoli lähedusse, teeb rakk läbi mitoosi. Vahepealsetes asendites on rakutsükkel faasides G_1 ja G_2 . Edasisel arenemisel jäävad rakutuumad vaid neurotsöoli ümbrusse ja perifeerne osa on täidetud rakujätketega. Neurotsöoli ümbruses olevad rakud moodustavad manteltsooni, millest seljaaju piirkonnas areneb hiljem välja hallollus, kus ventraalselt on motoorsed neuronid ja lateraalselt – lülineuronid. Pea-

aju piirkonnas saab mantelrakkudest ependüüm ja perifeerses suunas rändavad rakud moodustavad suur- ja väikeaju koore.

Neuronite migratsioonil on juhtteedeks neurogliia rakud – astrotsüüdid. Astrotsüütide pinnale kleepuvad neuronid tänu adhesiivühendile astrotaktiinile. Oletatakse, et neuroneil on vajalik geeni *CD24* ekspresseerumine, mis kodeerib peptiidi glükosüülfosfatidüülinositooli sidumiseks membraaniga. Väikeaju koore kujunemisel rändavad väikesed neuronid – sõnerrakud – esialgu aju perifeeriani ja seejärel tagasi Purkinje rakkude kihini, kus moodustavad granuloostsooni. Astrotaktiini sünteesi häirete korral on väikeaju korrapärase kihtide moodustamine takistatud. Selliste loomade liigutused on äärmiselt ebatäpsed ja neil on raskusi kõndimisega.

Närvikoe histogeneesis ei ole oluline mitte ainult närvirakkude migratsioon õigesse kohta, vaid ka rakujätkete – aksonite – liikumine õige märklauani. Liikumisel kasutavad aksonid oma lokomotoorset ja retseptoorset aparati – kasvukoonust.

Aksoni kasvutrajektoori uurimisel eristatakse kolme astet:

- tee valik õigesse piirkonda;
- märklaua (rakurühma) valik selles piirkonnas;
- aadressi (õige raku) valik märklauas.

Esimesed kaks protsessi ei sõltu neuronaalsest aktiivsusest. Rakkude vaheaine võib instrueerida edasiliikuvat aksoni kasvukoonust mitmeti. Kõige jämedamalt võivad suunata aksonit substraadi füüsikalised omadused, kuid peenem instrueerimine on ikkagi adhesiivmolekulide spetsiifikaga. Koekultuuri tingimustes on näidatud, et laminiini, fibronektiini ja glükosaminoglükaanidega kaetud substraadil moodustavad neuronid eriti pikki jätkeid. Aksoni kasvukoonusel on mitu erisugust retseptorit, mis tunnevad ära laminiini molekuli eri piirkondi. Reetina aksonite trajektoor nägemiskeskusesse on astrogliial tähistatud laminiiniga, mis kaob astrotsüütidelt tektumi piirkonnas. Nematoodil *Caenorhabditis elegans* on identifitseeritud geen *unc-6*, mis kodeerib laminiini E2 ahelat, ja geenid *unc-5* ning *unc-40*, mis kodeerivad laminiini retseptoreid aksoni kasvukoonusel ja *unc-44*-ankiriiniga seotud valke. Mutatsioonid nimetatud geenides põhjustavad tugevad kõrvalekalded neuronite võrgustikus.

On põhjust arvata, et laminiini kõrval on aksoni kasvukoonuse jaoks veelgi spetsiifilisemaid markereid, mis juhivad aksoni navigatsiooni. Kui aga arvestada kasvukoonuse liikumise täpsust märklauani, siis võib ta hoopiski kasutada kompleksset märgistust.

Spetsiifilise adhesiivsusega molekulide kõrval on ekstratsellulaarsest maatriksist eraldatud ühendid, mis tõukavad spetsiifiliselt kõrvale aksoni kasvukoonuse ja takistavad liikumist teatud suunas.

Vähemalt osas piirkondades on leitud, et aksonid kasvavad kemo-taktiliselt märklaua produtseeritud ühendi tõusvas gradiendis. Nii sekreteerivad neuraalitoru põhiplaadi rakud valku F-spondiini, mille gradienti kasutavad lülitusrakkude aksonid ventraalses suunas kasvamisel.

Kui aksonid jõuavad märklaudorganisse, siis valivad nad seal välja oma piirkonna. Näiteks reetina aksonid selekteerivad tektumis vaid ühe või mõne raku vastaspoole tektumis, millega moodustatakse sünapsid. Piirkonna valikul abistab ganglionirakke nii selle spetsiifiline adhesiivsus kui ka naaberpiirkonna spetsiifiline äratõukamine.

On selgunud, et esialgu moodustab märklaudrakkudel sünapseid rohkem, kui hiljem püsima jääb. Lõplik aadress selgitatakse sünapside (resp. neuronite) valikulise üleelamisega. Üleelamise tagavad märklaudrakkude produtseeritud **neurotroofsed faktorid**. Hästi on tuntud **närvi kasvufaktor** (NGF), mis on vajalik sünapaatiliste ja sensoorsete neuronite eluks. Kui NGF blokeerida antikehaga, siis nimetatud neuronid hakkuvad. Eraldatud on veel **aju neurotroofne faktor** (BDNF) ja **neurotrofiin-3**, mis oma struktuurilt on lähedased NGF-ile, kuid vajalikud teistele neuronite gruppidele.

Neuraalhari

Neuraalplaadi piirkonnad, mis lähevad üle ektodermiks, on tulevase neuraalharja allikaks. Neuraalhari on selgroogsetel niivõrd tähtis, et teda nimetatakse neljandaks looteleheks.

Neuraalharjast pärineb hulk rakutüüpe (joonis 65). Topograafiliselt võib jagada neuraalharja neljaks piirkonnaks.

- Pea neuraalhari. Selle rakkudest areneb kraniofatsiaalne mesen-hüüm, mis annab pea- ja näopiirkonna kõhred, luud ja muu sidekoe. Need rakud võtavad osa neelutaskute seinast ja annavad alguse tuumusele, hanba odontoblastidele ja sisekõrva kõhrele.
- Kere neuraalhari, millest pärinevad pigmenti sünteesivad melanotsüüdid. Samuti arenevad nendest dorsaal- ja sünapaatilised ganglionid, neerupealise säsiiosa ning närvikogumikud ümber aardi.
- Ristluu piirkonna neuraalhari. Nendest rakkudest genereeritakse soole parasünapaatilised ganglionid.

- Kardiaalne neuraalhari. Paikneb pea ja kere neuraalharja vahel kana embrüos 1. kuni 3. somiidini ja moodustab suurte arterite lihaselise seina ja kopsutüve septumi.

Neuraalharja rakud rändavad oma kohtadele mööda dorsaalset ja ventraalset trajektoori. Dorsaalne tee läheb läbi somiitide anterioorse osa, mis on kindlaks tehtud mitmesuguste markeritega. Need rakud annavad sensoorsed ja sümpaatilised neuronid, neerupealise säsi ja Schwanni rakud.

Seede- ja hingamisorganite kujunemine

Endoderm moodustab seedetrakti epiteliaalse voodri. Seni jääb lahtiseks küsimus suuõõne, söögitoru ja hingamisteede katteepiteelide päritolust, kuna need epiteelid on mitmekihilised ja selles osas sarnanevad ektodermaalsetele epiteelidele. Kas siin on tegemist koepiiride nihkumisega või sekundaarse konvergentsiga, tuleks selgitada tulevikus täpsemate markerite kasutamisega.

Sooltoru jaguneb kolmeks osaks: ees-, kesk- ja tagasooleks.

Eessool areneb kõige kiiremini ja moodustab oma lateraalses osas neelu- ehk lõpustaskud (joonis 67), millest imetajatel on selgelt eristatavad neli ja lindudel viis paari.

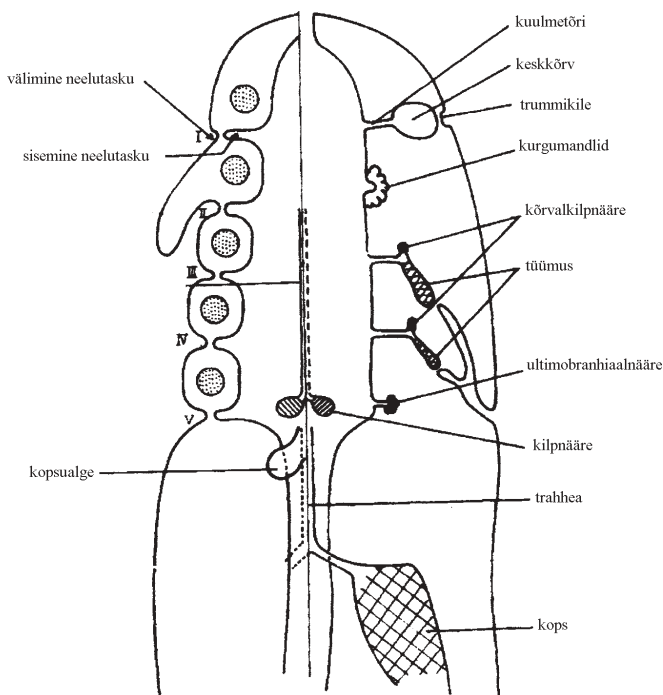
Esimesest paarist lõpustaskutest kujunevad kuulmetõrvad, teine paar lõpustaskuid kasvab kinni, täitub lümfaatilise koega ja moodustab kurgumandlid. Kolmanda ja neljanda lõpustasku dorsaalsed osad arenevad tüümuseks ja ventraalsed osad neljaks kõrvalkilpnäärme sagnaraks. Viimased liituvad kilpnäärmelega, mille alge sopistub välja kolmanda ja neljanda neelutasku paari vahel.

Eessool tagaosast sopistub bronhiaaljätke, millest arenevad kopsud.

Kesksool jääb lindudel ja imetajatel ühendusse rebukotiga. Maks areneb kesksoollest ühe jätke kujul ventraalselt ja pankreas kahe jätke kujul nii kõhtmisest kui ka selgmisest piirkonnast.

Tagasoollest sopistub välja **allantois** ja lindudel veel **kloakaal-** ehk **Fabriciuse paun**. Viimane on lümfaatiline organ. Imetajatel on homoloogiline kude hajutatud piki jämesoole seinu. Suu- ja analpiirkonnas puutub ektoderm kokku endodermiga, millest arenevad vastavalt suu- ja analava. Hüdra näitel on leitud, et tegelikult jääb ekto- ja endodermi vahele ühekihiline eriline rakkude populatsioon, mis suuava avanemisel venituvad ilma ühegi raku purunemiseta.

Suuavast tungib ektoderm dorsaalselt **Rathke tasku** näol vaheaaju ja endodermi vahele ja sellest piirkonnast areneb hüpofüüsi eessagar.



Joonis 67. Selgroogse loote eessoole arenemise skeem (Toivonen, 1968 järgi). Paremal pool on näidatud arengu hilisem järk, et oleks jälgitav organite päritolu.

Mesodermi liigestumine

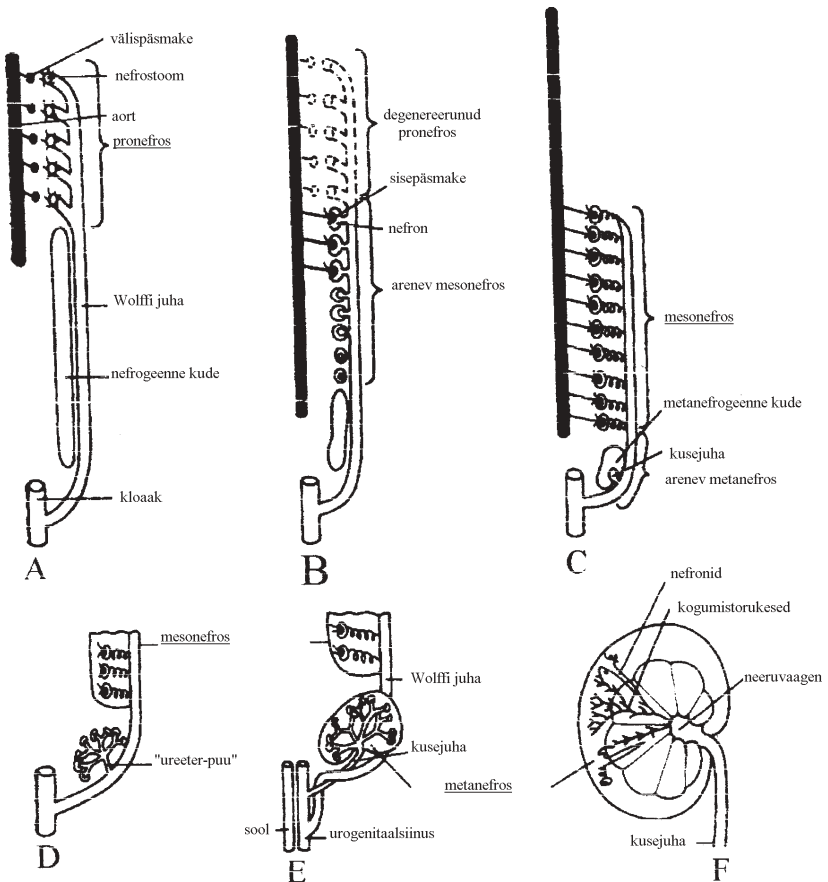
Neurula staadiumis jaguneb mesoderm viieks regiooniks.

- **Kordomesoderm.** See kude formeerib seljakeeliku, mis määrab kogu organismi anterio-posterioorse telje.
- Somiitide dorsaalne mesoderm annab organismi seljapiirkonna mesodermaalsed koed.
- **Vaheline** ehk **intermediaarne mesoderm**, millest areneb kuse- ja suguelundkond.
- **Külgplaatide mesoderm**, mis annab alguse südamele, veresoontele ja vererakkudele, kõhu- ja rinnaõõnsuste sisevoodrile ning jäsenete mesodermaalsetele komponentidele, v.a. lihased.
- Pea mesoderm, millest arenevad näo sidekoed ja muskulatuur.

Paraksiaalne mesoderm segmenteerub somiitideks. **Somiit** jaguneb edasises arenemises kolmeks osaks: selgmiseks **dermatoomiks** ja kõht-

misteks **sklerotoomiks** ja **miotoomiks**. Dermatoomist areneb pärisnahk, sklerotoomist aksiaaltoes ja miotoomist seljalihased.

Vahelisest mesodermist arenevad neerude üksikud põlvkonnad. Inimesel 22.-st ja hiirel kaheksandast arengupäevast pärast viljastumist areneb esimeste somiitide kõrval vahelisest mesodermist pronefroose juha, millest imetajatel kujunevad unised **pronefroose** torukesed. Alamatel selgroogsetel avanevad pronefroose torukesed tsöloomi. Nende läheduses tsöloomi seinas areneb tihe veresoonevõrgustik kompaktsiks päsmaks. Nendest veresoontest surutakse välja vereplasma ilma valkudeta ja pronefroose torukestes imendub enamik vereplasmata taga-



Joonis 68. Imetaja loote neerude arenemine (Toivonen, 1968 järgi). A – pronefroose järk; B, C – mesonefroose arenemine; D, E, F – metanefroose arenemine.

si. Lämmastiku ainevahetuse lõpp-produktid, üleliigsed soolad ja vesi väljutatakse pronefroose juha kaudu.

Pronefroose juha jaguneb posterioorselt kaheks: **mesonefroose** ehk **Wolffi juhaks** ja **paramesonefroose** ehk **Mülleri juhaks** (joonis 69). Mesonefroose torukesed paiknevad üksikutes segmentides sümmeetriliselt ja on seotud individuaalsete veresoonte päsmakestega. Isastel loomadel säilib osa mesonefroose torukestest ja moodustavad munandi somaatilise karkassi, munandimanuse, Wolffi juhast kujuneb seemnejuha. Emastel mesonefroose torukesed ja Wolffi juha taandarenevad ning Mülleri juhast arenevad munajuhad ja emakas.

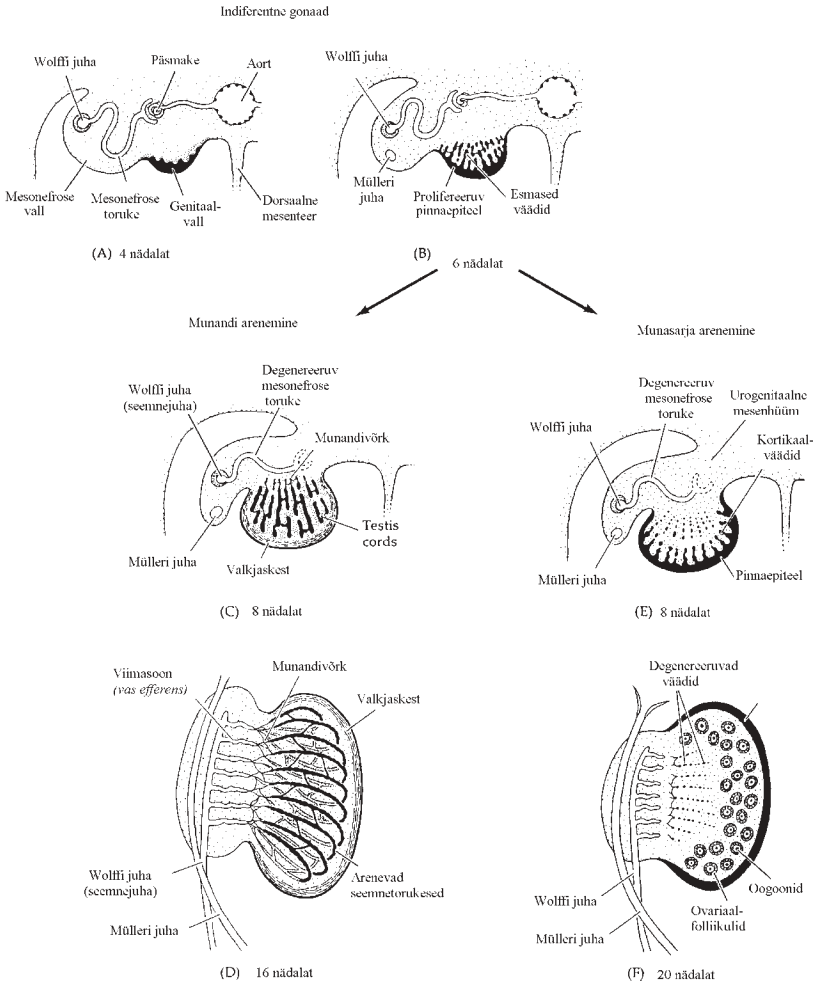
Amniotoidide püsineer on **metanefros**, mis areneb mesonefroosist kaudaalsemalt. Wolffi juhast sopistub kusejuha pung, mis hargneb tugevasti mesodermis ("ureeter-puu") ja indutseerib seal neerutorukeste morfogeneesi. Neerutorukesed lõpevad umbsete kihnadena, mis ümbritsevad veresoonte päsmakesi ja koos moodustavad neerukehakesed. Kusejuha pungast areneb neeruvaagen. Kogu metanefroose arengus on tähtis koht neuraalharja rakkudel ja adhesioonimolekulidest sündekaanil.

Gonaadi arenemine ja soo determinatsioon

Neljandal nädalal areneb inimesel mesonefroose kõrval tsöloomi seinapaksend, mida nimetatakse **genitaalvalliks** (joonis 69). Varasematel andmetel tsöloomi epiteel, kuid viimastel andmetel mesonefros selles piirkonnas võib tugevasti ja moodustab sidekoe sees arvukalt epiteeliväate. Kuni 6. nädalani on gonaadi alge indiferentne. See on mõlemal sool samasuguse ehitusega. Edasi arenevad munand ja munasari eri moodi.

Testise puhul katkeb epiteeliväätide seos pinnaepiteeliga. Niisugused isoleerunud epiteeliväädid asustatakse spermatogoonidega ja moodustuvad väänilised seemnetorukesed. Osa seemnetorukesi anatomoseerub omavahel munandivõrguks. Seemnetorukesed jäävad umbseteks moodustisteks kuni puberteedini, mil spermatogeneesi saabudes tekib nendesse valendik. Mesonefroose torukesed seostuvad munandivõrguga ja jäävad koos Wolffi juha algusosaga munandimanusena suguteede koosseisu. Nagu juba ülal viidatud, kujuneb ülejäänud Wolffi juhast seemnejuha.

Algsed epiteeliväädid munasarjas taandarenevad. Gonaadi pinnaepiteelist arenevad seejärel uued, sekundaarsed väädid, mis ümbritsevad oogone ja arenevad folliikuliepiteeliks. Nagu ülalpool öeldud, arenevad Mülleri juhast munajuhad ja emakas.



Joonis 69. Inimese gonaadide arenemine (Langran, 1981 ja Gilbert, 1994 järgi). A – genitaalvall 4-nädalases embrüos; B – indiferentses gonaadis arenevad tsöloomiepiteelist esmased väädid; C – munandi arengus kaotavad väädid seose pinnapeiteeliga; D – 16 nädala vanuselt on seemnetorukesed munandivõrgu ja -manuse kaudu seotud Wolfffi juhaga; E – munasarja arengus esmased väädid taandarenevad; F – uued kortikaalväädid ümbritsevad sugurakud ja moodustuvad ovariaalfolliikulid.

Kogu soolises diferentseerumises on oluliseks Y-kromosomi lühikeses õlas olev **sugu determineeriv piirkond (SR^Y)**. Selle geeni mõjul

arenevad välja Sertoli rakud, mille esimeseks produktiks ja soolise diferentseerumise esimeseks astmeks on **anti-Mülleri hormoon** (AMH või MIS). AMH põhjustab Mülleri juha taandarengu ja maskuliinse diferentseerumise.

Sertoli rakkude toimet arenevad gonaadi interstitsiaarses mesenühumis Leydigi rakud, mis toodavad testosterooni. Nimetatud hormoon(id) on vajalik(ud) isassuguteede arenemiseks, v.a. välimised suguorganid. Viimaste kujunemiseks on vaja urogenitaalsiinuses sünteesida testosteroonist dihidrotestosteroon, mille puudumisel areneb mehel feminiinne fenotüüp. Androgeensete hormoonide mõjul peaaegu maskuliniseerub. Viimasel ajal on tõusnud teravalt päevakorda võimalik teratogenees soolises diferentseerumises mitmesuguste keskkonna östrogeenide või nende taimsete analoogide toimet.

Imetajate sugu on määratud sugukromosoomiga, lõplikuks diferentseerumiseks on vajalik mitme autosoomse geeni osalus.

Paljudel putukatel määratletakse sugu X-kromosoomide ja autosoomide suhtega.

Selgrootute hulgas on palju näiteid hermafrodiitidest, kus organism kannab üheaegselt mõlemat gonaadi. Üheks paremini uuritud hermafrodiidiks on *C. elegans*, kelle normaalses populatsioonis võib olla kuni 0,2% isaseid. Hermafrodiidil on kaks X-kromosoomi, isasel X0-kombinatsioon.

Huvitav on kalade hermafroditism. On teada kolm rühma hermafrodiitseid kalu. Sünkroonsetel hermafrodiitidel on samaaegselt munasarjad ja testikulaarne kude ning nad produtseerivad nii sperme kui ka munarakke. Looduses moodustavad nimetatud kalad kudevaid paare. Ühe kala kudemisel viljastab teine munarakud ja seejärel osad vahetatakse.

Teistel hermafrodiitsetel liikidel muudab loom sugu oma elu jooksul. Protogüünsetel hermafrodiitidel alustab loom oma elu emasena ja hiljem muutub isaseks. Protandrilised liigid alustavad elu isastena.

Mitmetel reptiililiikidel, nagu osal kilpkonnadel ja kõikidel krokodilidel võib sugu määrata temperatuur kindlal arenguperioodil. Üldiselt areneb madalal temperatuuril (22–27°) üks sugu ja kõrgematel temperatuuridel (30° ja rohkem) teine sugu. Vaid väikeses temperatuurivahemikus on võimalik mõlema soo arenemine. On oletatud, et dinosauruste ootamatu väljasuremise põhjuseks võis maakeral olla kliima muutus, mille tulemuseks oli vaid ühe soo arenemine.

Mitmete selgrootute puhul on teada veel soodeterminatsiooni sõltuvus asukohast: emaslooma lähedal areneb larvist isane, emasloomast kaugel emane.

Selgroogse jäsene arenemine

Selgroogse jäsened on suurepärane näide edukast kohastumisest mitmesuguste keskkonna tingimustega. Erinevates taksonoomilistes klassides on jäsene põhistruktuur jäänud samaks, kuid kohandatud täiesti erinevateks funktsioonideks: ujumiseks, lendamiseks, käimiseks jne.

Jäsene arenemiseks on vaja täita kahte, esialgsel hinnangul teineteisest sõltumatut põhinõuet. Esiteks on jäsene moodustamiseks vaja rakkude kiiret vohamist. Teiseks, jäsene peab organiseeruma alaosadeks. Üha rohkem on selgunud, et need kaks protsessi sõltuvad teineteisest.

Sabakonnalistel on jäsene morfogeneetiline väli somiitide naabruses pronefroose kohal. Selle välja morfogeneetilisi omadusi on tõestatud mitmeti:

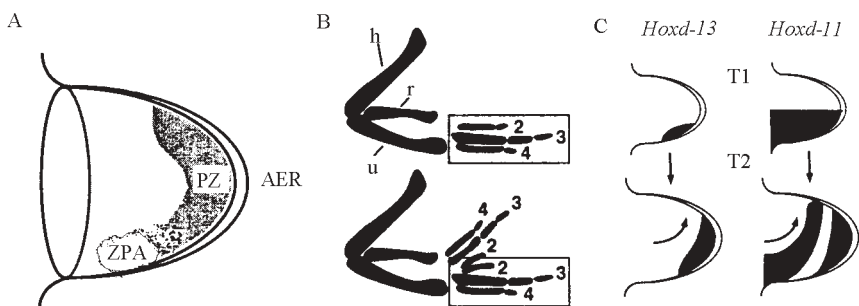
- piirkonna üksikute rakurühmade kõrvaldamisega;
- vaadeldava välja rakkude transplanteerimisega organismi teistesse piirkondadesse;
- välja polaarsuse ümberpööramisega.

Selliste katsetega on selgunud, et vaba jäsene esmaseks allikaks on jäsene morfogeneetilise välja tsentraalne osa. Kui aga välja keskosa eemaldada, on sabakonnalistel võimalik jäsene taastumine väljaga külgnevate alade arvel, ennekõike eespool paikneva õlavöötme rakkudest.

Jäsene morfogeneesi detaile tuleb vaadata kolme telje arengus:

- proksimaal-distaalses,
- anteriorposteriorises,
- dorsoventraalses suunas.

Proksimaal-distaalse telje morfogeneesis on määravaks **apikaalne ektodermaalne vall (AER)**, s.o. jäsenevõõra kattev epiteeliline paksend (joonis 70A). AER on isereguleeriv rakukoondis, mida ei ole võimalik asendada naaberpiirkonna rakkudega. AER kujuneb alloleva mesenhhüümi induktsiooni toimel. Katseliselt on näidatud, et jäsenevõõra mesenhhüümi asendamisel AER ei diferentseeru. On huvitav, et AER kujuneb alloleva mesenhhüümi mõjul, kuid jäsene pikenedamine distaalses suunas toimub AER-i juhtimisel sama sidekoe rakkude mitooside arvu reguleerimisega. Allolev mesenhhüüm, kus AER reguleerib mitootilist aktiivsust, kannab nimetust **progresseeruv tsoon (PZ)**. Esimeste mitooside järel kujunevad välja progresseeruv tsoonis jäsene proksimaalsed osad. Distaalsete osade arenguks on vaja rakke, mis on läbinud rohkem rakutsükleid. Teisisõnul, õlavarreluu areneb rakkudest, mis on kõige vähem jagunenud, ja sõrmelülid rakkudest, mis on läbinud kõige rohkem mitoosi.



Joonis 70. Selgroogse jäseme arenemise skeemid (lühendatult Duboule, 1994 järgi). A – arenev jäse hilises jäsemepunga staadiumis. AER – apikaalne ektodermaalne vall; PZ – progresseeruv tsoon; ZPA – polariseeriva aktiivsuse tsoon; B – limu tiiva normaalne skelett (ülal) ja tiiva skelett pärast ZPA siirdamist jäsemepunga eesmisele piirile; h – õlavarreluu; r – kodarluu; u – käsi-varreluu. Sõmelülid on nummerdatud tagant ette. C – hiire *Hoxd-13*- ja *Hoxd-11*-geenide ekspressiooni domeenid varases jäsemepungas (T1, ülal) ja kämbplaadi formeerumisel (T2, all). Pärast esialgset ekspressiooni tagumises piirkonnas nihkuvad domeenid distaalsemalt. *Hoxd-11* puhul lõhestub domeen kaheks: üks osa markerib tulevased sõmelülid, teine osa randme piirkonna.

Anterioposterioorse telje kujunemisel on määrav **polariseeriva aktiivsusega tsoon (ZPA)** – organisaatori omadustega piirkond, mis paikneb jäsemepunga tagaosas. Selle tsooni siirdamisel jäsemepunga eesossa põhjustab peegelpildina distaalosa duplikatsiooni (joonis 70B). Sama efekti annavad mõningases ulatuses Henseni sõlm, retinoolhape ja kana *shh*-geeni produkt.

Ülalkirjeldatud katsete tulemusi ei saa tõlgendada kui tiiva arengumustri modifikatsiooni. Tiiva originaalmuster jääb tegelikult muutmata ja katsetes produtseeritakse ekstrastruktuurid, mis on sarnased algsetega. Näib, et jäseme anterioposterioorne asümmeetria tuleneb sellest, et rakud on ühe ja sama protsessi erinevatel astmetel, mis omakorda sõltub samade rakkude proliferatsioonist. Mesenhüümirakud jäsemepunga tagumises regioonis jagunevad kiiremini kui eespool. Kui aga eksperimentaalselt indutseerida kiirem jagunemine anteriorises osas, siis sealsed rakud jõuavad arenguastmetel kaugemale ja moodustavad posterioorsed struktuurid.

Selle progresseeruva, anterioposterioorse ja ühesuunalise protsessi molekulaarseks aluseks on geenide järjestikune aktiveerumine *Hox*-geeni perekonnas. Esimeseks jäseme piirkonnaks, kus *Hoxa*- ja *Hoxd*-geenid aktiveeruvad, on tagumine osa. Edaspidi, distaalsemas osas levivad ekspressiooni domeenid anteriorsemalt (joonis 70C). Kui jagu-

nemine on kiirem, on võimalik rohkemate geenide aktivatsioon. Selle kinnituseks on viie *Hoxd*-geeni osalemine viie sõrme morfogeneesis. Pöidla piirkonnas on aktiivne vaid üks *Hoxd-9*, nimetissõrme piirkonnas on aktiivsed *Hoxd-9* ja *Hoxd-10* jne. kuni väikese sõrmeni, mille piirkonnas on aktiivsed kõik viis *Hoxd* geeni. Viimane on ühtlasi kõige posterioorsem regioon.

Kõige vähem on teada dorsoventraalse teljestiku kujunemisest. Tundub, et siin on tegemist mõne üksiku spetsiifilise geeniga.

Peale homeootiliste geenide on jäsene arengus olulisel kohal rakkude valikuline suremine. Rakud, mis paiknevad jäsenevungas tulevaste sõrmede vahel, hukuvad juba mõne mitoosi järel. Nende piirkondade rakke on võimatu kultiveerida väljaspool organismi. Huvitav on võrrelda kana ja pardi jäsenevunga rakkude eluvõimet. Kana interdigaalrakud surevad kiiresti, kuid pardil püsivad tulevase ujulesta rakud koekultuuris elusatena.

Kokkuvõttes on jäsene arenemine rakkude positsiooniinformatsiooni heaks näiteks.