Postembrüonaalne kasvamine ja arenemine

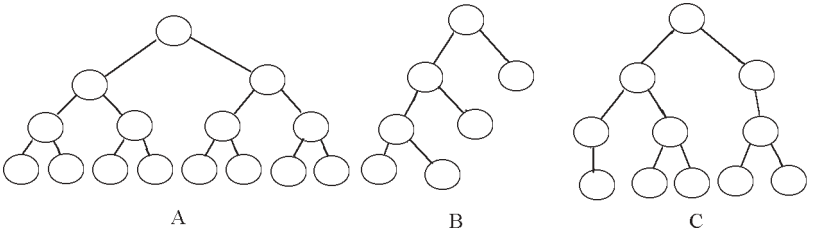
Loomade kasvamine

Loomade kasvamine on massi ja mõõtmete suurenemine.

Orgaanilise massi suurenemisel eristatakse aukseetilist ja proliferatiivset kasvamist. **Aukseetiline kasvamine** tähendab üksikute rakkude suurenemist. Üldiselt on see iseloomulik taimedele, kuid esineb ka loomsete rakkude juures. Sellisteks näideteks on seljakeeliku rakkude kasvamine ja rasvarakkude suurenemine rasva deponeerimisel. Kui rakumõõtmete suurenemisel arvestada ka rakkude polüploideerumist, siis selline vorm on loomariigis laialt levinud. Näiteks näriliste enamik rakke võib olla polüploideerunud (hiirel kuni 90%).

Proliferatiivne kasvamine tähendab rakkude arvu suurenemist ja võib olla kolme erinevat tüüpi: **multiplikatiivne**, **akkretsioonne** ja **rekurrentne** (joonis 71).

Multiplikatiivsel kasvamisel jagunevad kõik tütarrakud ja rakkude arv suureneb geomeetrilises progressioonis. Selline kasvamine saab toimuda vaid lühikest aega varases embrüogeneesis, nagu on sünkroonse lõigustumise periood paljudel liikidel. Akkretsioonne kasvamine on iseloomulik vererakkudele, kus üks tütarrakkudest jääb tüvi-



Joonis 71. Rakkude jagunemine proliferatiivse kasvamise eri tüüpide puhul. A — multiplikatiivsel kasvamisel suureneb rakkude arv geomeetrilises progressioonis, B — akkretsioonsel kasvamisel jääb üks tütarrakkudest tüvirakuks; C — rekurrentsel kasvamisel jätavad rakud osa mitoose vahele.

rakuks ja teine diferentseerub. Rekurrentsel kasvamisel jääb enamik rakke rakutsükli interfaasi ja taastab jagunemise vaid vajadusel.

Kasvamist reguleerivad mitmesugused tegurid, millest tuntumad on kasvufaktorid ja hormoonid. Kasvufaktorid on peptiidid või valgud. Nende nimetuses kajastub sageli kude, kus faktori toimet esmakordselt kirjeldati, mitte aga toime täit spektrit organismis. Näiteks hästituntud **närvi kasvufaktor** (NGF) on vajalik ennekõike sümpaatiliste ja sensoorsete neuronite eluks, aga NGF mõjub ka vererakkude ja fibroblastide jagunemisele närvisüsteemi neuronite diferentseerumisele. **Fibroblasti kasvufaktor** (FGF) on sidekoe stimuleerimise kõrval tuntud ka kui embrüonaalne induktor mesodermi eristumiseks. **Vereliistakutest saadud kasvufaktor** (**PtDGF**) on samuti fibroblastide stimulaator, mille pinnal on PtDGF-i retseptorid. Veresoone vigastumisel vohavad fibroblastid haavaprotsessis just PtDGF-i toimel. Epidermise kasvufaktor (EGF) on vajalik epidermise arenemiseks ja kasvamiseks. Maks produtseerib **insuliinisarnaseid kasvufaktoreid** (**IGF**-d), mis on vajalikud muu hulgas skeleti kasvuks (vt. veel allpool).

Hormoonidest on kasvu stimuleerimisel enim tuntud hüpofüüsi eessagarast pärinev **kasvuhormoon** ehk **somatotropiin**. Nimetatud hormooni mõju toruluude epifüüside kasvuplaatidele vahendavad insuliinisarnased kasvufaktorid. Inimese kasvu kõrvalekalded on seotud põhiliselt ebakõladega kasvuhormooni produtseerimises. Kasvuhormooniga on ehituselt sarnane valguline hormoon **prolaktiin**, mistõttu oletatakse nende päritolu evolutsioonis ühisest geenist. Nende hormoonide füsioloogiline toime erineb aga märgatavalt. Imetajatel põhjustab prolaktiin piimanäärmete kasvu ja piima produtseerimist. Sama hormoon reguleerib lindudel rasvaainevahetust ja sigimist, amfiibidel funktsioneerib larvi kasvufaktorina ning pidurdab metamorfoosi. Mageveekaladel reguleerib prolaktiin vee ja soolade tasakaalu.

Mitmed kasvufaktorid võivad esineda sõltuvalt koest ka kasvu inhibiitoritena. Samas ei ole leidnud veenvat kinnitust pikka aega kirjanduses käsitletud kudede hüpoteetilised kasvuinhibiitorid — **kaloonid** (*chalones*). Tõenäoselt oli tegemist ajutise metoodilise piiratusega kasvufaktorite eraldamisel.

Organismi kasvamine on geneetiliselt determineeritud, mida näitab ka kasvu ekvifinaalsus. Kui ebasoodsate tingimuste tõttu kasv pidurdub, siis tingimuste paranemisel saavutab organism kasvutempo tõstmisega oma normaalsed dimensioonid.

Vähemalt osa organismi kasvamist reguleerivaid geene nimetatakse **proto-onkogeenideks**. Nende geenide mutatsioonid kas ioniseeriva

kiirguse, mõnede viiruste või mõne muu teguri toimel on üheks rakkude kontrollimatu jagunemise ja kasvajate moodustumise põhjuseks. Onkogeneesi esilekutsuvad geenid — **onkogeenid** — on osutunud mõnede retroviiruste loomulikuks osaks. Piiramatut rakkude jagunemist võivad põhjustada ka muutused **tuumorisupressorgeenides**, mis normaalselt inhibeerivad rakkude jagunemist.

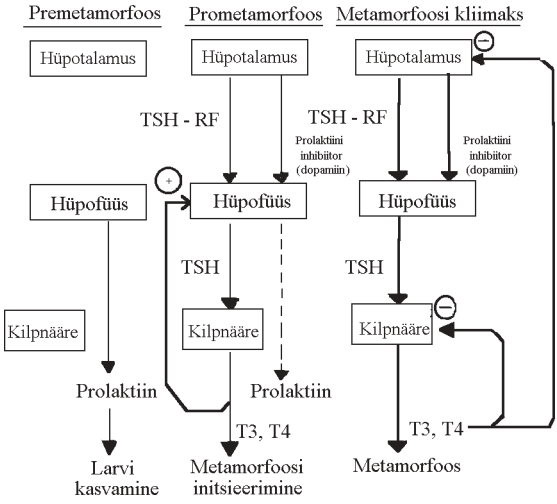
Metamorfoos ehk moone

Mitmel loomaliigil lõpeb embrüonaalne arenemine vastse staadiumiga, mis võib täiskasvanud organismist olla vägagi erineva iseloomuga. Sageli on vastsed spetsialiseerunud teatud funktsiooni paremaks täitmiseks. Metamorfoosi ajal moodustub vastsest täiskasvanud organism, mille jooksul toimub arengu tõeline reprogrammeerimine.

Amfiibide metamorfoos

Kahepaiksete metamorfoos tagab veelise eluviisi asendumise maismaalise vastu. Esitame mõningaid näiteid päriskonnaliste moondeaegsetest muutustest. Vastse staadiumis on nendel loomadel sabauimed, täiskasvanud loomad on aga ilma sabata tetrapoodid. Päriskonnaliste vastsed hingavad ennekõike lõpustega ja neil on larvile spetsiifiline hemoglobiin, adultne loom hingab kopsudega ja tal on asendunud larvi hemoglobiin adultse hemoglobiiniga. Vastsed on herbivoorid ja neil on taimetoidulisele iseloomulik pikk sooltoru sümbiontidega ning sarvliistakutega väike suu. Täiskasvanud loomad on lihatoidulised, mistõttu neil on lühike sool, suur suu ja pikk keel putukate püüdmiseks. Vastsed ekskreteerivad põhiliselt ammooniumi, täiskasvanud aga kusiainet. Katetest prevaleerib vastsetel kahekihiline epidermis ilma näärmeteta, täiskasvanud konnal on kihistunud ja sarvestunud epidermis ning pärisnahk sisaldab arvukalt näärmeid. Ülalkirjeldatud muutuste regulatsioon on suures osas kilpnäärme hormoonide mõju all. Nendeks hormoonideks on **türoksiin** (T4) ja **trijoodtüroniin** (T3). Viimasel ajal küll arvatakse, et aktiivseks hormooniks on vaid T3, kuna ta mõjub märksa väiksemates kontsentratsioonides. Enne metamorfoosi on peaaju hüpotalamus nõrgalt arenenud ja hüpofüüsi kaudu kilpnääret ei stimuleerita. Hüpofüüs toodab vaid prolaktiini, mis on amfiibide vastsete kasvuhormoon.

Prometamorfoosis hakkab hüpofüüs tootma türeotroopset hormooni ehk türeotropiini (joonis 72). Nimetatud hormooni mõjul vabastab kilpnääre verre T3 ja T4. Reguleerivas süsteemis on siin positiivne



Joonis 72. Hüpotalamuse-hüpofüüsi-kilpnäärme telg päriskonnaliste metamorfoosil (joonistatud Gilbert, 1991 järgi). Kindlas arengujärgus stimuleerib hüpotalamus hüpofüüsi tootma türeotropiini, mis aktiveerib kilpnäärme hormoonide tootmise ja inhibeerib prolaktiini inkretsiooni hüpofüüsis. T3 – trijoodtüroniin; T4 – türoksiin; TSH – türeotropiin; TSH-RF – türeotropiini vabastav faktor.

tagasiside: toodetud T3 ja T4 stimuleerivad hüpofüüsi TSH suuremale produktsioonile.

Metamorfoosi kliimaksis surutakse prolaktiini süntees hüpofüüsis täiesti alla, mispeale vallanduvad hüdrolüütilised protsessid vastse organites, eriti sabas. On huvitav märkida, et saba piirkonna rakkudel on retseptorid, mis võimaldab nimetatud piirkonna regressiooni hüdrolaaside toimel. Kui sellesse piirkonda transplanteerida tükike muust organist, siis jääb see puutumata. Kui aga saba isoleerida, siis toimub taandarenemine ka *in vitro*.

Eri liiki amfiibidel võib olla metamorfoosis suuri kõrvalekaldeid. On teada sabakonnalised, näiteks aksolotl, kel metamorfoosi ei toimu ja vastsed saavad suguküpsuse (**neoteenia**). *Ambystoma* eri liikidel on kõrvalekalded hormonaalse regulatsiooni erinevatel astmetel. Ühtedel liikidel ei tooda hüpotalamus türeotropiini vabastavat faktorit. Teistel liikidel ei tooda hüpofüüs türeotropiini ja kolmandatel liikidel ei produtseeri kilpnääre T3 ja T4.

Ülalkirjeldatud loomade vastsed on ise metamorfoosivõimelised. Kui neile manustada kilpnäärme hormoone, siis teevad nad laboratoorsetes tingimustes läbi moonde, mida looduses kunagi ei esine.

Amfiibide hulgas on teada ka liike, kelle arengus vastse staadium hoopis puudub. Sellise otsese arenemisega koorub munast täiskasvanud konn nelja jalaga ja ilma sabata.

Üheks amfiibide arengu kõrvalekaldeks on veel progenees, kus gonaadide küpsemine on kiirendatud, võrreldes teiste organite arenemise normaalse tempoga. Selliste liikide sigimisvõimelised vastsed on väiksemad, püsivad puulehtedel ja on seetõttu toiduga paremini varustatud kui konkureerivate naaberliikide täiskasvanud organismid.

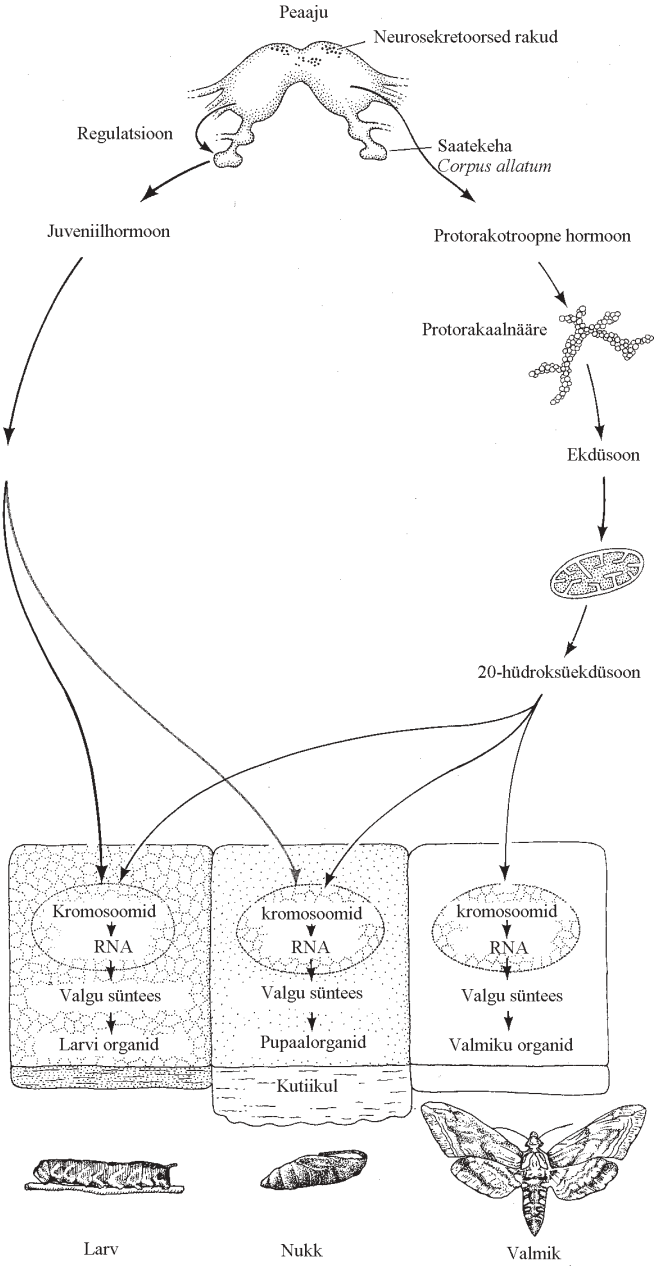
Putukate metamorfoos

Kui amfiibide metamorfoos on olemasolevate organite ümbermodelleerimine, siis putukate moondel võib toimuda olemasolevate kudede täielik lammutamine ja asendamine uute rakkudega.

Putukate arengus on kolm põhilist teed. Vähesed putukad arenevad otse. Hemimetaboolsed putukad, nagu rohutirtsud, teevad muutused läbi järk-järgult. Täiskasvanud organite rudimendid on olemas juba koorumisel ja need suurenevad iga kestumisega. Täismoondega (holometaboolsete) putukate vastse koed lammutatakse täielikult ja asendatakse täiskasvanu kudedega. See toimub nuku staadiumis, mil organism ise ei toitu ja kogu energia on talletatud vastse staadiumis. Kuna vastne on kaetud kõva kutiikuliga, siis kasvamiseks on vaja kestuda, tavaliselt neli korda.

Metamorfoosi lähteallikaks on vastses asuvad imaginaaldiskid (mõnel putukal histoblastid). *Drosophila*'l on teada kümme paarilist imaginaaldiski, mis formeerivad peaaegu kogu keha (v.a. abdoomen), ja paaritu genitaaldisk, millest arenevad suguorganid. Kõhupiirkonna epidermis areneb histoblastidest, mis asetsevad pesadena vastse sooleseinas. *Drosophila* imaginaaldiskid sisaldavad koorumisel 20–70 rakku. Kestumiste ajal suureneb nende arv kiiresti ja nukkumisel koosneb tiivadisk juba 60 000 rakust, teised — väiksemad diskid — jäävad 10 000 raku piiridesse.

Vastse kasvamine on juveniilhormooni mõju all. See hormoon pärineb saatekehadest (*corpora allata*), mis on putukatel peaajuga ühendatud (joonis 73). Nukkumise põhjustab protorakaalnäärmes sünteesitud **ekdüsoon**. Protorakaalnääret omakorda stimuleerib ajust pärineva protorakotroopne hormoon. Vastsünteesitult ei ole ekdüsoon aktiivne hormoon, vaid muudetakse aktiivseks 20-hüdroksüekdüsooniks rasvkeha rakkude mitokondrites. Kui ekdüsoon sünteesitakse, siis juveniilhormooni väljutamine lõpetatakse ja keharakud on võimelised olemasolevat juveniilhormooni lammutama.



Joonis 73. Tubakasuru nukkumise ja metamorfoosi hormonaalne regulatsioon *Manduca sexta* (lühendatult Gilbert, Goodman, 1981 järgi). Lähemalt vt. tekstist.

Putuka imaginaaldiskid on arengubioloogia soositud uurimisobjektiks, kuna võimaldavad jälgida, kuidas arengumustri kujunemisel realiseerub rakkude positsiooni informatsioon. On ilmne, et rakkude positsiooni spetsifikatsioon ei sõltu rakutüübi spetsifikatsioonist. Iga imaginaaldisk on determineeritud kõrge spetsiifikaga: jaladisk areneb jalaks, vaatamata paljudele siirdamistele, ja tiivadisk vastavalt tiivaks. Kuid eri diskides on regionaalne spetsifikatsioon identne. Hästi ilmneb see homeootiliste (homeoos on organite muutunud paigutus) mutantide puhul, nagu *Antennapedia*, kus tundla struktuurid on transformeerunud jalgadeks. Juhuslikult võib selline transformatsioon olla täielik, s.o. tundlad on täielikult asendunud. Enamasti puudutab homeootiline mutatsioon organit osaliselt. Viimasel juhul on asendumine absoluutselt positsioonispetsiifiline. Tundla rakud, mis normaalselt oleksid arenenud tundla distaalseks osaks, asenduvad alati vaid jala distaalsete struktuuridega. Järelikult kasutavad erinevalt determineeritud imaginaaldiskid diski sees rakkude spetsifikatsiooniks ühist mehhanismi.

Taastekkimine ehk regeneratsioon

Eristatakse kahte regeneratsiooni vormi: füsioloogilist ja reparatiivset. Füsioloogiline regeneratsioon on seotud vastava kehaosa normaalse talitlusega ja võib olla nii pidev kui ka perioodiline. Pideva füsioloogilise regeneratsiooni näiteks on imetaja epidermise uuenemine, perioodiline regeneratsioon esineb inimese ja mõnede ahviliste emaka limaskestas, imetajate karvade ja sarvede ning lindude sulgede asendumises jne.

Reparatiivne regeneratsioon ehk regeneratsioon kitsamas mõttes tähendab organismi kaotatud osa taastumist ja just viimane pakub huvi arengubioloogiale ennekõike taastava meditsiini tellimuse tõttu.

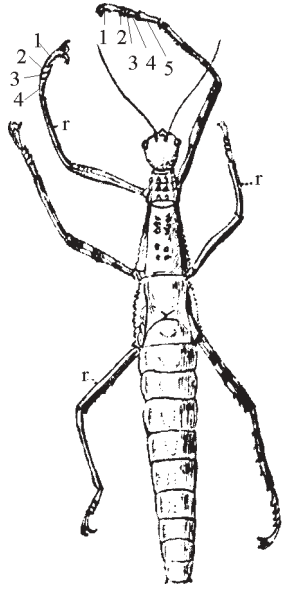
Reparatiivne regeneratsioon võib olla väga heterogeenne:

- **epimorfoosi** puhul taastub kaotsiläinud kehaosa enam-vähem endisel kujul;
- **morfallaksis** toob aga kaasa taastuva organi deformatsiooni (joonis 74);
- **heteromorfoosil** asendub kaotsiläinud kehaosa hoopis teise organiga (homeoos) (joonis 75) ja
- **regeneratoorse hüpertroofia** korral taastub organi mass, kuid mitte tema kuju.

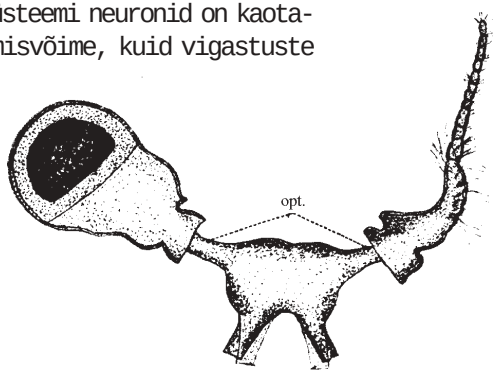
Regeneratoorne hüpertroofia ongi kõrgematel organismidel kõige laiemalt levinud. Selliseks taastumisviisiks on suutelised enamus siseorga-

neist, näiteks maks. On väär arvata, et regeneratsioonivõime piirdub vaid üksikute näidetega looduses (näiteks autotoomiajärgne saba taastumine sisalikul). Zooloogia tunneb arvukalt loomade võimalusi taastada oma kaotatud kehaosi. Samuti on väär arvata, et nooremad organismid on alati suurema regeneratsioonivõimega. Näiteks astsiididel puudub regeneratsioonivõime larvidel, kuid täiskasvanud organismid on suurepärase taastumisvõimega.

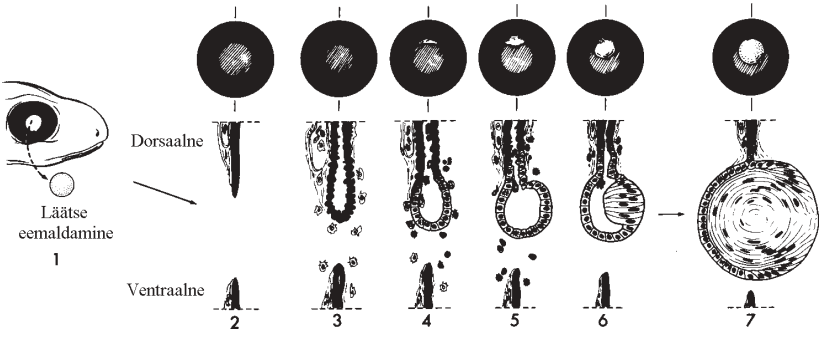
Regeneratsiooni puhul on arengubioloogias põhiküsimuseks taastumise rakulised allikad: kas diferentseeruvad rakud võivad regeneratsioonil dediferentseeruda ja muutuda taas embrüonaalseteks või on küpses organis alati olemas kambiaalsete, s.o. jagunemisvõimeliste rakkude reserv. Loomade puhul näib olevat teine seisukoht üldlevinum. Vöötlihaskoe taastumisel on määravaks satelliitrakud, mis paiknevad vöötlihaskiudude pinnal. Enamus sidekudedest taastub peritsüütidest – rakkudest veresoonte adventiitsias. Kesknärvisüsteemi neuronid on kaotanud jagunemisvõime, kuid vigastuste



Joonis 74. Morfallaksise näide raagritsika *Raphiderus* jalgade regeneratsioonil (Bordage, 1905 ja Barfurth, 1923 järgi). Regenereerunud jala (r) käpal on ainult 4 lüli (1–4) normaalse 5 (1–5) asemel.



Joonis 75. Heteromorfoosi näide krevetil *Palaemon* (Herbst, 1896 ja Barfurth, 1923 järgi). Kaotatud parempoolse silma asemel on arenenud tundlataoline *organum opticum* – nägemisnärv.



Joonis 76. Vesiliku *Triturus* läätse regeneratsiooni skeem (Eguchi, 1979 järgi lühendatult). Läätse taastumise iga aste (1–7) on kujutatud vikerkesta ristlõigul piki ülal näidatud tasapinda.

korral haava naabruses neuronid polüploideeruvad, mida võib vaadelda kompensatoorse regeneratsioonina. Epiteelkudedel võivad kambiaalsed rakud paikneda mitut moodi. Epidermaalsed koed sisaldavad kambiaalrakkusid basaalkihis. Endodermaalsetel kudedel lokaliseeruvad kambiaalsed rakud näärmete kaelaosas või lõpposa läheduses. Vererakkude taastumiseks on lümfoidorganites tüvirakud.

Harvadel juhtudel on täheldatud organi taastumist teise koe arvel, mis on tuntud **koeteisumuse** ehk **metaplaasiana** ehk **transdiferentseerumisena**. Üheks selliseks näiteks on silmaläätse regeneratsioon sabakonnalistel, nimetatakse esmakirjeldaja järgi ka **Wolffi regeneratsiooniks** (joonis 76). Kui vesilikul *Triturus* eemaldada kirurgiliselt silmalääts, siis uus lääts regenereerub alati pupilli selgmise osa piirdel oleva vikerkesta pigmentepiteelist. Kolm kuni kuus päeva pärast lentektoomiat heidavad dorsaalse piirkonna pigmendirakud pigmendigraanulid välja ja alustavad jagunemist. Proliferatsiooni tagajärjel moodustub läätsepõieke, kus rakud hakkavad paari nädala pärast sünteesima läätserakkudele iseloomulikke kristalliine. Sabakonnalised on suutelised taastama reetina pigmentepiteelist ka kogu kaotatud neuraalse reetina.

Võimalik, et ka vaadeldud juhtudel on naaberorgani koosseisus regeneratsiooniks vajalikud kambiaalrakud. Igal juhul asuvad regeneratsioonisuutelised rakud vaid väga piiratud aladel ja isegi lähedastel loomarühmadel ei käitu nad samamoodi kui sabakonnalistel. Kui arvesse võtta genoomi ekvivalentsust eri rakutüüpides, ei oleks metaplaasia midagi imestusväärset. Kuna selline nähtus leiab aset ülimalt harva, siis determinatsiooni ja diferentseerumise stabiilsus on koe tasemel ülimalt kõrge ning genoomi korduv avamine uuteks morfogeneesideks raskesti kättesaadav.