

# Juhuslikkus organismide arengus

---

*Toivo Maimets\**

*„I, at any rate, am convinced that He does not play dice“*

Albert Einstein kirjas Max Bornile, 1926

Kust tulevad erinevused? See on üks tähelepanu vääriv küsimus arengubioloogias. Kõik inimesed on alguse saanud ühestainsast rakust – sügoodist –, ning arenenud rakkude paljude pooldumiste ja diferentseerumiste tulemusena. Ehkki ka rakkude mitootilise jagunemise mehhanismid on ääretult huvipakkuvad, on siin siiski asjad suures plaanis selged: alates DNA replikatsioonist kuni tsütokineesini „toodavad kõik endasuguseid“.

Kõik organismi rakud sisaldavad (väheste eranditega) sama-sugust DNA-d. Ka nende arenemiskeskond on, vähemalt esialgu, üsna sarnane. Ometigi ei koosne keegi kümnete kilode suurusest ühe-suguste rakkude massist, vaid meil on sadu erineva välimuse ja funktsiooniga rakutüüpe: epiteelirakud, fibroblastid, erinevad vererakud, neuronid.... Kust tulevad signaalid, mis mingil arengujärgul „ütlevad“ rakkudele, et nende järglased peaksid olema vanematest teistsugused?

Osaliselt on sellele küsimusele vastuseid ka leitud. Tuntud on Nobeli auhinna laureaadi (1995) Christiane Nüsslein-Volhardi ja teiste teedrajavad avastused uue isendi anterio-posterioorse, dorsoventraalse jt telgede moodustumisest varbussi varajases arengujärgus.

---

\*TÜ, MRI, kontakt: Toivo.Maimets@ut.ee

Keskset rolli mängivad siin „emaefekti“ geenide produktid. Need RNA-d ja valgud jagunevad juba munarakus küpsemisel ema-organismis ebahülaselt ning seetõttu on juba enne viljastamist selge, milline munaraku osa kujuneb peaks ja milline tagaosaks.

Inimese (ja teistegi imetajate) puhul on asi aga oluliselt keerulisem. Varbussi „emaefekti“ geenide taolised mehhanismid ei tööta inimese embrüos lihtsalt seetõttu, et selle struktuur on oluliselt erinev. Varbussi süntsütsiaalne, ilma rakuvaheseinteta embrüo võimaldab lihtsate difusioonigradientidega luua erinevate piirkondade identiteedi. Imetajate puhul on erinevusi tekitava mehhanismina välja pakutud spermi munarakku sisenemise kohta, ent ka algsete rakkude erinevat asendit. Ei ole isegi päris selge, millises arengufaasis esimesed rakkude erinevused tekivad – mitmed autorid räägivad 8 raku staadiumist, ent on ka teisi arvamusi. Samal ajal on iga blastotsüsti enam kui sajast rakust koosneva sisemise rakumassi rakk võimeline arenema mistahes täiskasvanud organismi rakutüübiks, nii et kui varajased erinevused ka eksisteerivad, on nad „tagasi pööratavad“.

Üks oluline mehhanism, mis tekitab organismi varajases arengus rakkudevahelisi erinevusi, on aga **juhus**.

Juhuse rollile bioloogias juhtis tähelepanu juba molekulaarbioloogia „esiisa“ Max Delbrück 1940. aastatel (1). Ta nakatas baktereid viirustega (bakteriofaagidega) nii, et igasse raku sisenes mitte enam kui üks viiruspartikkel. Siis uuris ta, mitu viiruspartiklit vabaneb erinevatest bakterirakkudest viimaste lüüsil, ning leidis, et samas kultuuris võib see arv olla väga erinev: mõnest partiklist enam kui tuhandeni. Stohhastiline jaotus põhjustas identsete rakkude kultuuris rakkudevahelised erinevused.

Hiljem on selgunud, et looduses kasutatakse juhuslikke jaotusi erinevuste loomisel väga laialdaselt, bakteritest kuni imetajateni. Näiteks võib tuua värvusnägemiseks vajalike reetinarakkude jaotuse silmas (2, 3, 4). Erinevad reetinarakud sisaldavad erinevaid rodopsiini-molekule, mis põhjustavad raku reageerimise erinevale laine-

pikkusele. Algselt ei ole ühelgi rakueellasel „silti“ küljes, millist tüüpi rakuks areneda. See otsus tekib juhuslikult, ent tulemuseks on see, et silmas on olemas kõiki vajalikke nägemisretseptorite tüüpe.

Samuti on lugu imetajate lõhnaretseptoritega. Igat tüüpi lõhna jaoks on olemas erinev haistmisrakk, mis sellele lõhnale reageerib ja signaali ajusse saadab. Kui üks rakk saadaks näiteks kahte signaali, oleks ajul interpreteerimisprobleem. Umbes 4% hiire geenidest (*ca* 1000 geeni, igäühel kaks alleeli) kodeerivad erinevaid haistmisvalke, ning ette kujutada süsteemi, mis igal juhtumil instrueerib konkreetset rakku arenema teatud tüüpi haistmisrakuks (st toota üht geeniprodukti vähemalt tuhandest), oleks äärmiselt keeruline. Selle asemel jäädakse lootma juhusele: iga rakk hakkab juhuslikult mingit haistmisvalku tootma, ent kui ta seda juba toodab, siis on teiste haistmisvalkude tootmine välistatud. Tulemuseks on taas see, et hiirel on olemas rakud kõikide erinevate lõhnatüüpide jaoks (5).

Samuti võib näiteks tuua „kompetentsioleku“ bakterirakkudes. Aeg-ajalt sisenevad mõned rakud bakterikultuuris sellisesse olekusse, kus nende kasv lakkab, nad omandavad võime võtta endale sisse väliskeskkonnast DNA-d ning integreerida see oma kromosoomi. Umbes 20% *B. subtilis*'e rakkudest on tavatingimustes „kompetentsed“, teised aga mitte. „Otsus“ minna kompetentsiolekusse on juhuslik, sealt väljumine aga determineeritud (mingi aja pärast taastub raku kasv ning ta ei ole enam „kompetentne“) (6).

Hästi on kirjeldatud juhuse roll rakkudevahelise erinevuse tekkel *lac*-operoni ekspressioonil (7). Indutseerimata rakkudes on väike hulk (0–10 molekuli) LacY-valku. LacY on permeaas – valk, mis transpordib raku *lac*-operoni induktorit, näiteks laktoosi või mõnda selle analoogi. Kui valku LacY on vähe, siis on *lac*-operon inaktiivne ja rakk ei suuda laktoosi lagundada. Tänu juhuslikele kõikumistele geeniekspressioonis hakkavad mõned rakud aga tootma rohkem LacY-valku ning teatud läve (*ca* 300 molekuli) ületades hakkavad need rakud *lac*-operoni ekspresseerima. Just need rakud omandavad võimet kasutada laktoosi, lagundades selle glükoosiks ja galaktoosiks.

Tulemuseks on algselt identse (sama DNA ja kasvukeskkond) raku-populatsiooni erinevused, mille käivitajaks on juhuslikud protsessid.

Samasuguseid näiteid võib tuua isegi geenimutatsioonide erineva penetrantsuse põhjustamisest: kas mutatsioon fenotüübi tasemel avaldub või mitte, sõltub teda reguleeriva geeni ekspressioonitasemest, mis aga võib oluliselt kõikuda (8). Tulemuseks on see, et ehkki kõigis uuritavates organismides on samasugune mutatsioon, siis osad neist on mutantse fenotüübiga, teised aga mitte.

Ent tagasi varajase embrüonaalse arengu juurde. Nagu öeldud, on imetaja embrüos hulk sisemise rakumassi (ICM) rakke, millest igatüki on valmis arenema organismi mistahes rakutüübiks, ent ka embrüoväliseks kudedeks, mis moodustavad platsenta loote-poolsed struktuurid. Esimene diferentseerumisotsus tehakse inimese puhul paar päeva pärast munaraku viljastumist: epiblast diferentseerub edasi embrüonaalseteks kudedeks ning ekspresseerib pluripotent-susega (see on raku võime anda järglastena kõiki organismi raku-tüüpe) seotud valku Nanog. Primitiivne endoderm aga annab ekstra-embrüonaalseid kudesid (platsenta struktuurid) ning nende rakud ekspresseerivad hoopis teist markervalku, Gata6.

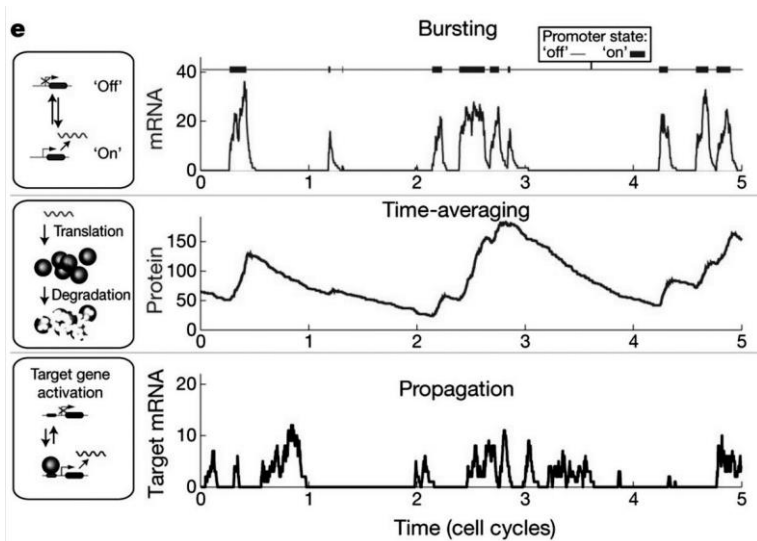
Kuidas siis tekib see esimene otsus: millised rakud arenevad epiblasti, millised aga primitiivse endodermi suunas? Enne morfo-loogiliste erinevuste teket hakkavad ICMi rakud ekspresseerima kas ühte või teist valku, nn „soola ja pipra“ mudeli järgi (vt ülevaldet 9). Algsed erinevused nende kahe võimaluse vahel tekivad juhuslikult, ent nii pea kui ühte valku on tootma hakatud, välistab see teise tootmise. Seejärel liiguvad sarnased rakud ruumiliselt kokku ning moodustavadki epiblasti ja primitiivse endodermi. Sellise lahenduse elegantsus võrreldes deterministlikuga (kus näiteks mingi rakuväline signaal dikteerib, kas rakk hakkab tootma valku Nanog või Gata6) seisneb selles, et puudub vajadus välise arengupõhjustaja järele, mis omakorda vajaks välist põhjustajat jne. Kogu vajalik arenguressurss sisaldub varajases embrüos endas ning esimesed erinevused rakkude vahel tekivad tänu juhuslikele sündmustele.

Mis aga on selliste juhuslike sündmuste tekkemehhanism? Üks oluline põhjus on see, et geenide ekspressioon – mRNA-de transkriptsioon ning valkude süntees neilt – ei toimu ajas ühtlase kiirusega (vt joonis). Pigem toimuvad mõlemad protsessid „puhangutena“, kus vastavad sünteesimasinad (transkriptsiooni-kompleks või ribosoom) liiguvad edasi ebaühtlase kiirusega. Kuna ühe geeni pealt toodetakse mitmeid RNA-molekule, siis võib nende hulk ühe raku kohta ajas erineda. See erinevus omakorda võimendatakse või tasandatakse erinevate kiirustega valgusünteesil ja/või nende lagundamisel. Ebaühtlased valgutasemed erinevates rakkudes võivad omakorda põhjustada edasisi erinevusi, näiteks kui on tegu järgmiste geenide transkriptsiooni põhjustavate valkudega (transkriptsioonifaktoritega).

Et tekitada pikaajalisemaid efekte, on taolist geeni-ekspressiooni „müra“ vaja vähemalt mõneks ajaks stabiliseerida. Selleks on olemas mitmed tagasisidesüsteemid, näiteks eespool kirjeldatud „kompetentsiolek“ saavutatakse sellega, et aktivaatorvalk ComK stimuleerib iseenda geeni transkriptsiooni. Kui rakk hakkab juhuslikult tootma veidi valku ComK, siis tänu iseenda stimuleerimisele selle valgu hulk rakus kiiresti suureneb ning rakk suundub „kompetentsiolekusse“.

Faagi lambda lüütilise ja lüsogeense tsükli vaheldumine saavutatakse veidi komplekssema tagasisidesüsteemiga: siin on tegu kahe repressoriga, mis teineteise sünteesi takistavad. Kui rakk hakkab juhuslikult tootma veidi rohkem repressorit CI, siis repressseerib see teise repressori Cro teket ning faag on rakus dormantse, lüsogeenses olekus. Kui aga ülekaalu saab Cro, siis, vastupidi, surutakse maha CI teke ning algab lüütiline tsükkel.

Veelgi keerulisemate tagasisidesüsteemidega on reguleeritud näiteks varbussi alternatiivsete maitseretseptorite ASE-L ja ASE-R teke, ent erinevuste „alguspunkt“ on ka siin juhuslikud kõikumised geenide ekspressioonitasemetes.



**Joonis.** Geeniekspressiooni müra tekkemehhanismid. mRNA transkriptsioon toimub puhangutena (bursting). Ülemine paneel: erinevatel ajahetkedel on geeni promootor sisselülitatud (on) või väljalülitatud (off), seetõttu on ka mRNA teke ajas erinev. Keskmine paneel: valkudel (proteiin) on tavaliselt pikem eluiga (translatsiooni ja degradatsiooni vahe) kui mRNA-del, seetõttu nad võivad puhverdada mRNA kõikumisi. Alumine paneel: kui tegu on valkudega, mis omakorda aktiveerivad järgmisi geene, siis toimub müra levimine (propagation) ja ka märklaudgeenide produktide ebahütlane jaotus ajas. Joonis artiklist (9).

Sellisel stabiliseeritud „müral“ on looduses väga olulised funktsioonid. Ta võimaldab teatud füsioloogilisi regulatsioone, koordineerides näiteks samal ajal väga erinevate geenide ekspressiooni. Samuti võimaldab ta populatsiooni tasemel erinevaid diferentseerumisstrateegiaid muidu täiesti identsete (rakukloon, sama DNA, samad keskkonnaningimused) rakkude poolt. Samuti võimaldab see evolutsioonilist adapteerumist ja diferentsiaalset evolutsiooni (näiteks on mõnedel bakteritel heas kasvukeskkonnas kasulik elada kolooniatena, ent tingimuste halvenemisel on kasulik eksisteerida üksirakkudena, mis suudavad paremini uusi kasvukohti hõlvata).

Kirjeldatud juhuslikud protsessid tekitavad ka uusi, üldisemaid küsimusi. Esiteks muutub keerulisemaks tuntud küsimus geenide ja keskkonnamõjude rollist rakkude (või organismide) tunnuste kujunemisel (*nature vs. nurture*). Tavaliselt hinnatakse geneetilise komponendi osa tunnuse tekkel kaksikute analüüsiga (ühemunakaksikute võrdlus kahemunakaksikutega) ning keskkonna rolliks on „kõik ülejäänud“. Siin on tihti probleemiks „puuduolev pärilikkus“ ehk asjaolu, et väga harva õnnestub geenijärjestuste erinevuste alusel põhjendada kogu geneetilise komponendi osakaalu tunnuste tekkel ja pärandumisel (vt näiteks 9). Ehkki mingi kompleksse tunnusega (näiteks haigusega) leitakse seotud olevat üha rohkem geenipiirkondi, suudavad need seletada vaid väikese osa kogu tunnuse tekkimise geneetilisest komponendist. Üks (paljustest) „puuduoleva pärilikkuse“ põhjustajatest võib olla juhuslikkus.

Teiseks on võimalik „katkestada“ põhjuslike determineeritud sündmuste ahel organismi arengus ning tõdeda, et teatud juhtudel ei olegi vajalikud mingid rakuvälised mõjutajad ning signaalid. Teiste sõnadega, epigeneesiks (kasutan seda sõna vastandina preformismile) ei olegi vaja väliseid jõude, *vis vitalis*'t. Just see oli aga põhjuseks, miks olid XIX sajandi esimese poole bioloogid lahendamatu probleemi ees. Metafüüsikud-materialistid ei suutnud aktsepteerida mingeid nähtamatuid vitalistlike „elujõude“, mis on vajalikud epigeneesiks ehk organismi arenguks korrastamata algmaterjalist järkjärguliste arengute jooksul. Seetõttu pidid nad omaks võtma preformistliku vaate, mille järgi organismi tekkehetkel on juba olemas struktuurid, mis determineerivad organismi arengu valmisoleval, juba ära-kirjeldatud viisil (11). Paraku ei suutnud ka parimad meetodid selliseid „vormi algeid“ organismide algusjärgudest leida. Nicolaas Hartsoekeri 1695. aastal kirjeldatud „homunkulused“ (*petit l'infant, le petit animal*) spermide sees jäid ikkagi pigem bioloogiateaduse kuri-oosumiks.

## **Kirjandus**

---

1. Delbrück, M. (1945). The burst size distribution in the growth of bacterial viruses (bacteriophages). *J. Bacteriol.*, 50, 131–135.
2. Wernet, M. F., Mazzoni, E. O. et al. (2006). Stochastic spineless expression creates the retinal mosaic for colour vision. *Nature*, 440, 174–180.
3. Perry, M., Kinoshita, M. et al. (2016). Molecular logic behind the three-way stochastic choices that expand butterfly colour vision. *Nature*, 535, 280–284.
4. Nathans, J. (1999). The evolution and physiology of human color vision: insights from molecular genetic studies of visual pigments. *Neuron*, 24, 299–312.
5. Mombaerts, P. (2004). Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons: the one receptor-one neuron hypothesis revisited. *Curr Opin Neurobiol.* 14, 31–36.
6. Losick, R., & Desplan, C. (2008). Stochasticity and cell fate. *Science*, 320, 65–68.
7. Li, G-W., & Xie, X. S. (2011). Central dogma at the single-molecule level in living cells. *Nature*, 475, 308–315.
8. Burga, A., Casanueva, M. O. et al. (2011). Predicting mutation outcome from early stochastic variation in genetic interaction partners. *Nature*, 480, 250–3.
9. Eldar, A., & Elowitz, M. B. (2010). Functional roles for noise in genetic circuits. *Nature* 467, 167–173.
10. Zuk, O., Hechter, E. et al. (2012). The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109,1193–1198.
11. Epigenesis and preformationism. *Stanford Encyclopedia of Philosophy.* <https://plato.stanford.edu/entries/epigenesis/>. Vaadatud 04.04.2017.