

Usporedba razvoja mokraćno-spolnog sustava kod riba i sisavaca

Paić, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad (sveučilišni)

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:172172>

Rights / Prava: [Zaštićeno autorskim pravom.](#) / [In copyright.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2026-09-07**



NACIONALNA
I SVEUČILIŠNA
KNJIŽNICA
U ZAGREBU



Repository / Repozitorij:

[Croatian Digital Theses Repository / Nacionalni repozitorij završnih i diplomskih radova ZIR](#)



Dabar

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za Biologiju

Nikolina Paić

**USPOREDBA RAZVOJA MOKRAĆNO-
SPOLNOG SUSTAVA KOD RIBA I SISAVACA**

Završni rad

Split, 2025.

Ovaj rad, izrađen u sklopu studijskog programa Biologija, pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Nives Kević, predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice biologije (*univ. bacc. biol.*).

Temeljna dokumentacijska kartica

Završni rad

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

USPOREDBA RAZVOJA MOKRAĆNO-SPOLNOG SUSTAVA KOD RIBA I SISAVACA

SAŽETAK

Usporedbom razvoja mokraćno-spolnog sustava kod riba i sisavaca nalazimo konzervirane mehanizme koji pokazuju evolucijsku povezanost ovih skupina. Razlike u njihovim razvojjima proizlaze iz evolucijskih prilagodbi na različit okoliš u kojima su se ove skupine razvijale. Embrionalni procesi brazdanja, gastrulacije i razvitka intermedijarnog mezoderma ključni su za razvoj mokraćno-spolnog sustava i kod riba i kod sisavaca. U razvoju bubrega, ključna razlika je u nastanku metanephrosa koji se razvija kod sisavaca, dok kod riba se razvijaju oblici pronephros i mezonephros. Ribe koštunjače razlikuju se po svome spolnome razvoju od sisavaca, po nedostatku Müllerova kanala, koji je kod sisavaca ključan u spolnoj determinaciji. Jedna od glavnih posebnosti ribljeg spolnog razvoja u odnosu na sisavce i ostale kralježnjake je pojava hermafroditizma, prisutnost muškog i ženskog spola kod iste jedinke. Proučavanjem razvoja kod riba i njegovim uspoređivanjem sa sisavcima dobivamo uvide koji doprinose boljem shvaćanju ljudskih kongenitalnih anomalija, mehanizama bolesti, te se ističe važnost riba kao modelnih organizama u znanstvenim istraživanjima.

Ključne riječi: mokraćno-spolni sustav, embriogeneza, ribe, sisavci, stanično signaliziranje

Rad je pohranjen u repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Splitu, koji je dio

nacionalnog repozitorskog sustava Dabar.

Rad sadrži: 25 stranica, 18 slika, 21 literaturnog navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: doc. dr. sc. Nives Kević

Povjerenstvo: Doc. dr. sc. Nives Kević

Prof. dr. sc. Ivana Bočina

Doc. dr. sc. Antonela Sovulj

Rad prihvaćen: Rujan, 2025.

Basic documentation card

Thesis

University of Split

Faculty of Science

Department of Biology

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

COMPARISON OF THE DEVELOPMENT OF THE UROGENITAL SYSTEM IN FISH AND MAMMALS

ABSTRACT

Comparing the development of the urogenital system of fish and mammals, we find conserved mechanisms that show the evolutionary connection between these groups. The differences in their development arise from their evolutionary adaptations to the different environments in which these groups developed. The embryonic processes of cleavage, gastrulation and the development of the intermediate mesoderm are keys for the development of the urogenital system in fish and in mammals. In kidney development, the key difference is the formation of the metanephric kidney, which develops in mammals, while in fish only the pronephric and mesonephric kidneys develop. Teleost fish differ in their sexual development from mammals, in the lack of the Müllerian duct, which is crucial in sex determination of mammals. One of the main specialties of fish sexual development compared to mammals and other vertebrates is the occurrence of hermaphroditism, the presence of male and female sexes in the same individual. By studying the development of fish and comparing it to mammals, we gain insights that contribute to a better understanding of human congenital anomalies, disease mechanisms, and it emphasizes the importance of fish as model organisms in scientific research.

Key words: urogenital system, embryogenesis, fish, mammals, cellular signaling

Thesis deposited in the repository of the University of Split, Faculty of Science, which is part of the national repository system, Dabar

Thesis consists of: 25 pages, 18 pictures, 21 references. Original language: Croatian.

Supervisor: Nives Kević, Ph.D. *Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

Committee: Assist. Prof. Nives Kević, PhD

Prof. Ivana Bočina, PhD

Assist. Prof. Antonela Sovulj, PhD

Thesis accepted: September, 2025

IZJAVA

kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom USPOREDBA RAZVOJA MOKRAĆNO-SPOLNOG SUSTAVA KOD RIBA I SISAVACA izradila samostalno pod vodstvom doc. dr. sc. Nives Kević. U radu sam primijenila metodologiju znanstveno- istraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti, koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu, na uobičajen i standardan način citirala sam te povezala fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.

Studentica

Nikolina Paić

POPIS KRATICA

PGC – *Primordial germ cells* (zametne prstanice)

YSL – *Yolk syncytial layer* (žumanjčani sincitijski sloj)

EMT – *Epithelial-to-mesenchymal transition* (epitelno-mezenhimalna tranzicija)

ICM – *Inner cell mass* (unutarnja stanična masa)

FGF – *Fibroblast growth factor* (faktor rasta fibroblasta)

TGF- β – *Transforming growth factor β* (transformacijski čimbenik rasta β)

Wnt – *Wingless/Int signaling pathway* (Wnt signalni put)

GDNF – *Glial cell line-derived neurotrophic factor* (neurotrofni faktor deriviran iz glijalnih stanica)

RET – *Rearranged during transfection protein* (tirozin-kinazni receptor, povezan s GDNF signalizacijom)

Wt1 – *Wilms tumor 1* (transkripcijski faktor važan u razvoju bubrega i gonada)

Sry – *Sex-determining region Y* (gen za određivanje muškog spola na Y kromosomu)

BMP – *Bone morphogenetic protein* (koštani morfogogenetski proteini)

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Rani embrionalni razvoj kod riba i sisavaca	2
2.1. Brazdanje kod riba i sisavaca.....	2
2.2. Gastrulacija kod riba i sisavaca	6
2.3. Razvoj intermedijarnog mezoderma kod riba i sisavaca	9
3. Razvoj mokraćno-spolnog sustava kod riba i sisavaca	11
3.1. Mokraćni sustav – razvoj bubrega kod riba i sisavaca.....	11
3.1.1. Razvoj pronefrosa kod riba i sisavaca	13
3.1.2. Razvoj mezonefrosa kod riba i sisavaca	13
3.1.3. Razvoj metanefrosa kod sisavaca.....	16
3.2. Razvoj spolnog sustav kod riba i sisavaca.....	19
4. Zaključak	23
5. Literatura	24

1. Uvod

Razvojna biologija je grana biologije koja prouča procese razvoja i rasta organizma. Najosnovniji primjer razvojne biologije je formiranje kompleksne životinje iz oplođene jajne stanice, što proučava embriologija. Razvojna biologija zauzima centralno mjesto u modernoj biologiji. Ona uključuje discipline iz različitih znanstvenih polja biologije – molekularnu biologiju, genetiku i morfologiju (Slack, 2013). Razvoj organizama događa se kroz njihov cijeli život, i to je put organizama od genotipa do fenotipa. Razvojna biologija odgovara na pitanja diferencijacije, morfogeneze, rasta, reprodukcije, regeneracije, okolišne integracije i evolucije (Barresi i Gilbert, 2020). U ovom radu dati će se pregled usporedbe razvoja mokraćno-spolnog sustava kod riba i kod sisavaca, kao dva predstavnika evolucijski udaljenih kralježnjaka, te će se pregledati rane faze embriogeneze, brazdanje i gastrulacija, intermedijarni mezoderm iz kojeg se razvija mokraćno-spolni sustav, te prateći embriogenezu, razvoj mokraćnog sustava koji će se obraditi prije razvoja spolnog sustava. Proučavanjem razvoja mokraćno-spolnog sustava kod različitih vrsta i njihovom usporedbom dobivamo uvide u neidentificirane gene koji mogu objasniti pojedine anomalije kod ljudi (Roly i sur., 2017). Istraživanjem razvoja riba, te usporedbom tog razvoja sa sisavcima (čovjekom) dobivamo saznanja koja nam omogućuju da skupinu riba možemo koristiti kao modelne životinje za proučavanje različitih bolesti poput bubrežno-povezane ciliopatije kod ljudi i akutne ozljede bubrega (Swanhart i sur., 2011), za razvijanje novih terapija (Dressler, 2006), za proučavanje različitih staničnih interakcija i otkrivanje gena ključnih za različite procese morfologije (Dressler, 2009), te za otkrivanje evolucijskih veza među različitim skupinama (Aboul-Mahasen, 2016).

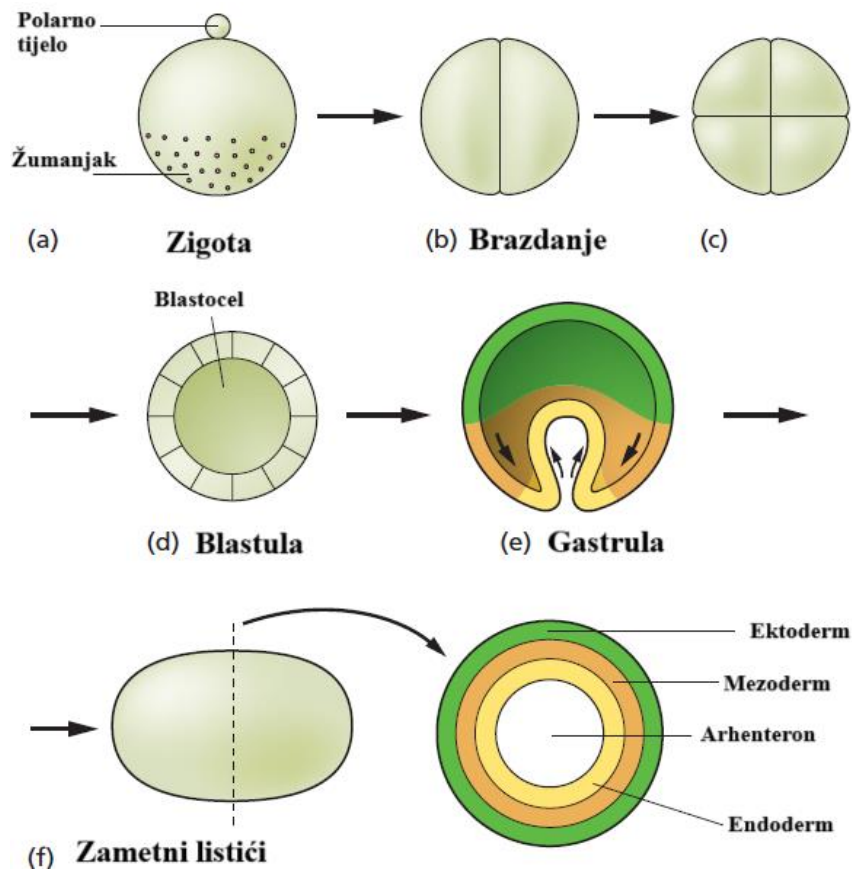
2. Rani embrionalni razvoj kod riba i sisavaca

Procesi embrionalnog razvoja razlikuju su u pojedinim segmentima kod različitih skupina životinja (Slack, 2013). Proces embriogeneze uključuje procese brazdanje i gastrulacije, gdje se od oplođene jajne stanice diobama povećava broj stanica embrija, te diferencijacijom nastaju zametni listići iz kojih se konačno razvijaju različiti organi i organski sustavi životinja (Slika 1.). Riba spadaju u skupinu anamniota, koja za razliku od amniota ne razvija amnion, žumanjčanu vreću, alantois i korion. Najčešći modeli za promatranje razvoja riba su zebrice (*Danio rerio*). Zebrice su pogodne za proučavanje zbog svoje male veličine, cijelogodišnjeg razmnožavanja s velikom količinom prozirnih oplođenih jajašaca, te već nakon perioda od 24 sata razvijaju karakteristični oblik punoglavca i prvobitne organe. Sisavci naspram riba spadaju u skupinu amniota, te razvijaju amnion ili unutrašnju embrionalnu ovojnicu koji im omogućuje embrionalni razvoj neovisan o vodi, omogućava fluidno okruženje embriju koje ga štiti od isušivanja, dok se oplođena riblja jaja razvijaju unutar vodenog okoliša. Žumanjčana vreća u embrionalnom razvoju ima ulogu u unosu hranjivih tvari kod embrija i razvoju krvožilnog sustava, dok allantois pohranjuje otpadne tvari, a korion sadrži krvne žile za izmjenu plinova sa vanjskim okolišem. Sisavci imaju najmanja jajašaca, te ženke sisavaca tijekom ovulacije proizvedu do deset jajnih stanica, dok ribe zebrice proizvode oko sto oplođenih jajašaca tjedno. Kao glavni model za proučavanje ranog embrionalnog razvoja kod sisavaca se najčešće koristi obični miš (*Mus musculus*) zbog lakoće razmnožavanja, čuvanja u laboratorijima i višebrojnog potomstva u svojim leglima (Slack, 2013, Baressi i Gilbert, 2020). Nakon oplodnje, zigota ulazi u proces brazdanja gdje se diobom dijeli na dvije stanice, i daljnim uzastopnim dijeljenjem se broj stanica povećava. Te stanice se nazivaju blastomere (Sadler, 2012).

2.1. Brazdanje kod riba i sisavaca

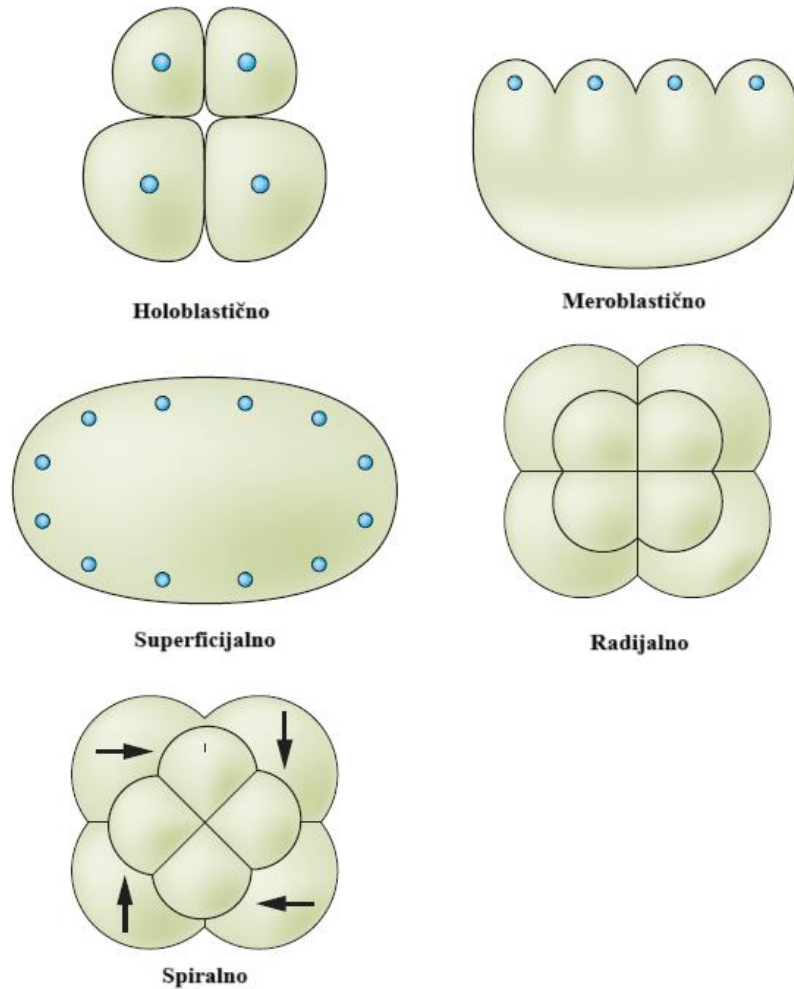
Životinjska zigota je sferičnog oblika i ima dva pola, gornji animalni pol koji je siromašniji žumanjkom, te donji vegetativni pol koji je bogatiji žumanjkom. Kod riba početne faze brazdanja su pod utjecajem proteina i mRNA iz oocite, što nazivamo majčinski učinak, dok se kod sisavaca, primjerice ljudi, genom zigote aktivira već kod faze od osam stanica. Tijekom ove faze veličina organizma u razvoju, odnosno volumen njegove citoplazme se ne povećava, već se zigota dijeli u manje stanice. Način na koji će se zigota brazdati različit je kod pojedinih skupina životinja, a ovisi o količini žumanjčanog proteina i njegovoj raspodjeli unutar zigote, jer se brazdanje generalno odvija na polu koji je siromašniji žumanjkom, te na osnovu toga

postoje različiti oblici brazdanja (Slika 2.).



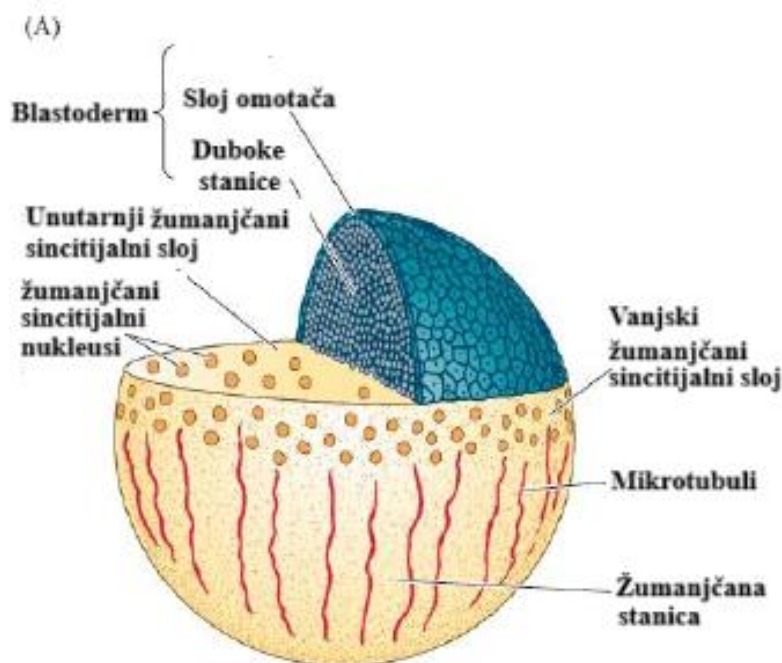
Slika 1. Proces embriogeneze (preuređeno iz: *Essential Developmental Biology* 2013, Slack)

Većina riba ima telolecitalna jaja, gdje je najveći dio citoplazme ispunjen žumanjkom, za koja je karakteristično djelomično (parcijalno) ili diskoidalno meroblastično brazdanje. Kod diskoidalnog meroblastičnog brazdanja dijeli se samo citoplazma u obliku diska na animalnom polu, a ona se naziva blastodisk. Primjer meroblastičnog brazdanja je i superfcijalno (površinsko) brazdanje koje vidimo kod člankonožaca. Pošto sisavci imaju izolecitalna jaja, koja imaju malu koncentraciju žumanjka, kod njih se događa holoblastično ili potpuno (totalno) brazdanje. Kod holoblastičnog brazdanja cijela se zigota počne dijeliti u blastomere, no dijeljenje se može razlikovati na polovima zigote, gdje su blastomere na vegetativnom polu velike (makromere), a one u animalnom polu su manje (mikromere). Na osnovi položaja diobenih ravnina imamo četiri vrste holoblastičnog brazdanja: bilateralno, radijalno, rotacijsko i spiralno (Slika 2.).



Slika 2. Tipovi brazdanja (preuređeno iz: *Essential Developmental Biology 2013, Slack*)

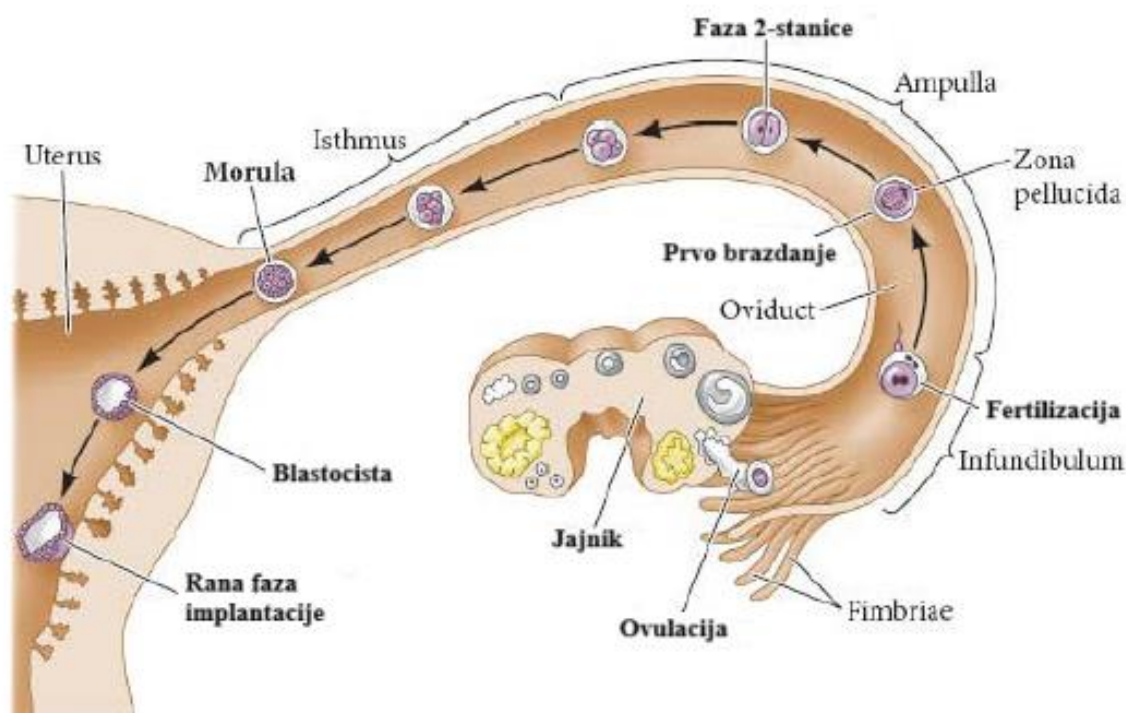
Brazdanje u zebrica događa se otprilike svakih 15 minuta. Prvih pet brazdanja su vertikalna, a u toj fazi vanjski sloj blastomera ostaje povezan sa glavnom acelularnom žumanjčanom masom. Kod šestog, horizontalnog brazdanja stvara se vanjski sloj blastomera koji nema vezu sa žumanjkom. Tijekom desetog staničnog ciklusa nastaje žumanjčani sincitijalni sloj (engl. *yolk syncytial layer*, YSL): stanice blastomere povezane sa žumanjkom tone dublje u njega, te se stvara multi-jezgreni sincicij. YSL je ključan u stvaranju ribljeg organizatora, oblikovanja mezoderma, te prijenosa ektodermalnog epibolija preko embrija. Glavna blastoderma stvara vanjski sloj epitelnih stanica zvan omotač, od kojeg se kasnije razvija periderma. Omotač omogućava razvoj embriju u hipotoničnim otopinama. Najveći dio blastoderme čine duboke stanice (engl. *deep cells*), koje su pokretne i ključne u razvoju embrija (Slika 3.) (Slack, 2013, Barresi i Gilbert, 2020).



Slika 3. Riblja blastula (preuređeno iz: *Developmental Biology*, Barresi i Gilbert, 2020)

Brazdanje kod sisavaca događa se sporije u odnosu na ribe. Prvo brazdanje događa se oko 24 sata nakon oplodnje dok embrij putuje prema maternici kroz jajovod, a faza razvoja do implantacije naziva se preimplantacijska faza (Slika 4.). Mjesto ulaska spermija bitno je za položaj početka brazdanja, gdje kod miševa microRNA spermija inicira prvu staničnu diobu. Drugo i treće brazdanje događa se u intervalima od 12 sati. Jedno od objašnjenja sporijeg ranog razvoja sisavaca je moguće vrijeme prilagodbe maternice za implantaciju. Kod velikog broja sisavaca prvo brazdanje je meridijalno, no u drugom brazdanju jedna od dvije blastomere se dijele meridijalno, a druga se dijeli ekvatorijalno. Ovakav tip brazdanja naziva se rotacijsko brazdanje. Blastomere sisavaca ne dijele se istovremeno, što može rezultirati neparnim brojem stanica. U fazi od 8 stanica individualne stanice još su vidljive. Vidljivost stanica nestaje tijekom procesa kompakcije, gdje se izražavaju proteini adhezije stanica poput E-kadherina, te se blastomere pomiču i formiraju čvrstu loptu stanica (Slack, 2013, Barresi i Gilbert, 2020). Kompakcijom vanjske stanice se počinju razlikovati od unutrašnjih, a međusobno komuniciraju kroz tijesne spojeve. Ponovnom podjelom kompaktnog embrija nastaje 16-stanična morula (Sadler, 2012). Morula je građena od unutrašnje mase stanica okruženih velikim grupama vanjskih stanica. Od vanjskih stanica razvit će se trofoblast, a od unutrašnjih stanica razvit će se unutarnja stanična masa ili embrioblast (*inner cell mass*, ICM). ICM se smješta sa jedne strane prstena trofoblastičnih stanica, a unutar se stvara blastocel, a embrio se tada naziva blastocista.

Embrijske strukture poput amniona, allantoisa i žumanjčane vreće razvijaju se iz ICM-a, dok se korion, vanembrijska membrana i dio placente odgovoran za opskrbu kisikom i nutrijetnom, razvijaju iz trofoblastičnih stanica. ICM podupire trofoblast izlučivanjem proteina koji stimuliraju podjelu trofoblastičnih stanica. Blastocel nastaje tijekom procesa kavitacije, kad stanice trofoblasta luče tekućinu u morulu (Slack, 2013, Barresi i Gilbert, 2020). L-selektin na stanicama trofoblasta veže se za ugljikohidratne receptore na epitelu maternice, te se tako blastocista prihvaća za zid maternice (Sadler, 2012).



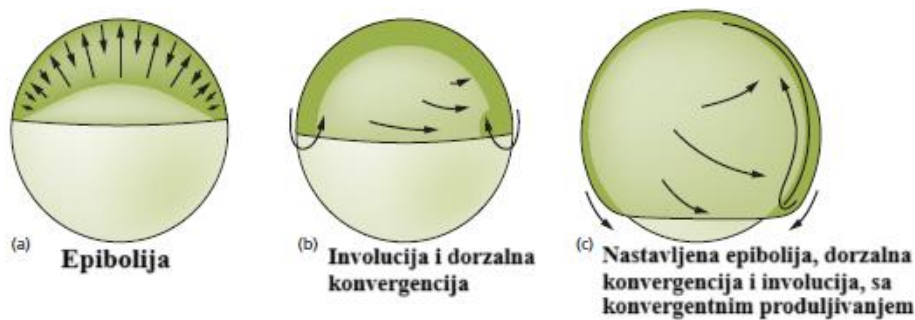
Slika 4. Faza preimplantacije (preuređeno iz: *Developmental Biology*, Barresi i Gilbert, 2020)

2.2. Gastrulacija kod riba i sisavaca

Gastrulacija je embriološki proces u kojem se embrio razvija iz jednoslojne blastule u gastrulu građenu od tri sloja zametnih listića: ektoderm, mezoderm i endoderm (Najera i Weijer, 2023). Iz vanjskog sloja ektoderma razvija se koža i živčani sustav, središnji mezoderm formira mišiće, vezivno tkivo, organe za izlučivanje i gonade, dok unutarnji endoderm gradi epitelno tkivo crijeva. Završetkom glavnih morfogenetskih pokreta tijela većina životinjskih embrija dostigla je glavnu planiranu građu tijela. Ovaj stadij naziva se filotipska faza gdje je svaka regija stanica predodređena za svaki od glavnih dijelova tijela. U filotipskoj fazi različiti članovi životinjskih skupina pokazuju najveću sličnost po izgledu tijela poput sisavaca koji tijekom filotipske faze imaju notokord, neuralnu cijev, sparene somite, škržne lukove i repni pupoljak (Slack, 2013).

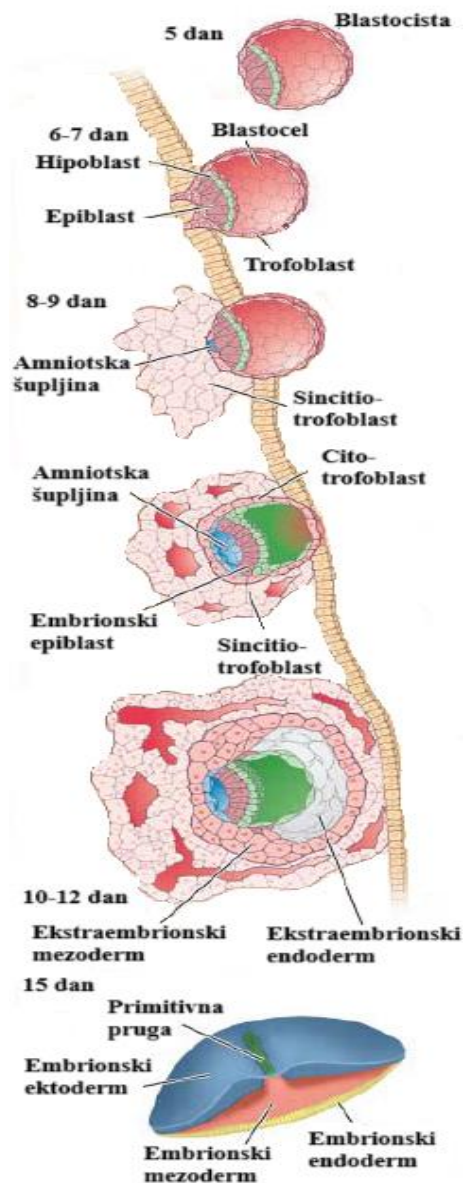
Varijabilnost gastrulacije među različitim skupinama proizlazi iz različitih načina internalizacije i morfogenetskih pokreta koji dovode do stvaranja zametnih listića. Većina beskralježnjaka i anamniota internaliziraju mezoderm invaginacijom blastoderma ili involucijom gdje se epiblast savija, dok kod amniota ingresijom individualnih stanica u embrio epiblast ostaje ravan. Epitelno-mezenhimska tranzicija ili EMT (engl. *epithelial-to-mesenchymal transition*) je kombinacija adhezije, polariteta i citoskeletnih komponenti koja rezultira različitim stupnjevima stanja stanica, od potpuno epitelnih stanica koja pokazuju limitiranu pokretljivost do potpuno mezenhimalnih stanica sa velikom pokretljivošću i mogućnosti migracije kao individualnih stanica. Sve ove varijacije u mehanizmima gastrulacije pokazuju mogućnost prijelaza bez velikih evolucijskih ograničenja, gdje su eksperimenti generirali različite načine gastrulacije u pojedinačnim organizmima promjenom malih komponenti koje su dovele do mijenjanja načina internalizacije. Promjenom ekspresije gena, signalizacije specifičnih staničnih ponašanja ili geometrije embrija moguće je promijeniti model gastrulacije temeljen na invaginaciji tkiva u model temeljen na ingresiji (Najera i Weijer, 2023).

Glavni procesi gastrulacije kod zebrica su: epibolija (ektoderma), involucija stanica i konvergentno produženje (Slika 5.). Tri sloja blastoderma zebrice prolaze kroz epiboliju ili obraštanje, a prvo stanično kretanje riblje gastrulacije je obraštanje blastodermalnih stanica preko žumanjka. Smatra se da je ovaj proces pod utjecajem majčinskih proteina i novih proteina transkribiranih iz YSL jezgre. Faze razvoja zebrice dijele se po stupnju epibolije, gdje na 50% epibolije dolazi do pauze gdje se stvara donji sloj hipoblasta ili mezoderm involucijom blastoderma. Involucijom blastoderm postaje deblji te se stvara zametni prsten, a debljanjem dorzalne regije nastaje embrionski štiti koji je strukturno usporediv sa čvorom embrija amniota. Zametni prsten građen je od površinskog sloja epiblasta od kojeg će se razviti ektoderm i unutrašnjeg sloja koji će postati endoderm i mezoderm. Neuralni žljeb stvara se kovergencijom i produživanjem epiblasta, donoseći neuralne stanice epiblasta u dorzalnu središnju liniju. Iz neuralnog žljeba daljnim razvojem nastat će neuralna cijev, a preostale stanice epiblasta gradit će epidermu. Preko ventralne strane hipoblast migrira prema vegetalnom polu, te na kraju gastrulacije cijela žumanjčana stanica prekrivena je blastodermom (Slack, 2013, Barresi i Gilbert, 2020).



Slika 5. Gastrulacija zebrice (preuređeno iz: *Essential Developmental Biology*, Slack, 2013)

Naspram ribama, kod sisavaca u ranoj postimplantacijskoj fazi (Slika 6.), trofoblast stimulira proliferaciju vezivnog tkiva mukoze maternice da formira deciduu (sluznica maternice tijekom trudnoće). Nakon ove faze embrio počinje primati nutrijente od majke. Daljnjim razvitkom embrij poprima oblik cilindra i građen je od sloja primitivnog ektoderma ili epiblasta i primitivnog endoderma ili hipoblasta. Iz hipoblasta razvit će se žumanjačna vreća, a amnion, allantois i cijeli embrij razvijaju se iz epiblasta. Stanice primitivnog endoderma pokreću se prekrivajući cijelu unutarnju površinu trofektoderma, te počinju izlučivati Reichertovu membranu (izvanstanična bazalna membrana). Ove stanice tvore parijetalni endoderm, dok ostatak stanica primitivnog endoderma ostaje epitelan i gradi sloj visceralnog endoderma oko epiblasta. U ranom mišjem embriju od epiblasta se formira unutarnji sloj jajnog cilindra. Epiblast koji ekspresira Nanog transkripcijski faktor koji promovira pluripotenciju, se razvija od stanica internaliziranih tijekom stadija od 8 do 16 stanica, dok se primitivni endoderm (ekspresira *Gata6* transkripcijski faktor) razvija iz stanica stadija od 16 do 32 stanice. Nadalje na stražnjem dijelu embrija formira se primitivna pruga koja pokreće gastrulaciju i formiranje endoderma i mezoderma od stanica epiblasta koje prolaze kroz EMT. Na vrhu pruge formira se čvor, te on proizvodi stanice od kojih će nastati notokord ili svitak. Nakon toga razvija se neuralna ploča i somiti, a os tijela izdužuje se konvergentnim širenjem. Ekspresija gena (npr. *Otx2*, *brachyury/T*, *Foxa2*) pokazuje homologni razvoj miševa usporedno s drugim kralježnjacima. Kod miševa Faktor rasta fibroblasta 8 (*FGF8*) ključan je za poticanje migracije mezoderma i endoderma iz primitivne pruge i regulaciju ključnih gena poput *Snail*, *Brachyury (T)* i *Tbx6* (Slack, 2013, Baressi i Gilbert, 2020).



Slika 6. Formiranje tkiva i zametnih listića u ranom ljudskom embriju (preuređeno iz: *Developmental Biology*, Barresi i Gilbert, 2020)

2.3. Razvoj intermedijarnog mezoderma kod riba i sisavaca

Mezoderm se kod viših kralježnjaka dijeli u četiri zone: paraksijalni mezoderm, intermedijarni, te mezoderm bočnih ploča - parijetalni (somatski) mezoderm i visceralni (splanhnični). Iz intermedijarnog mezoderma razvija se urogenitalni sustav, bubrezi i nadbubrežna žlijezda, a lateralni mezoderm tvori stijenku tijela, pupoljke udova, krvne žile i srce (Slack, 2013, Barresi i Gilbert, 2020). Intermedijarni mezoderm u vratnom i gornjem prsnom području formira segmentalne stanične nakupine koji će postati nefrotomi, dok kaudalno stvara nesegmentirani nefrogeni tračak. Iz ovih dijelova razvijaju se ekskretorne jedinice mokraćnog sustava i gonade

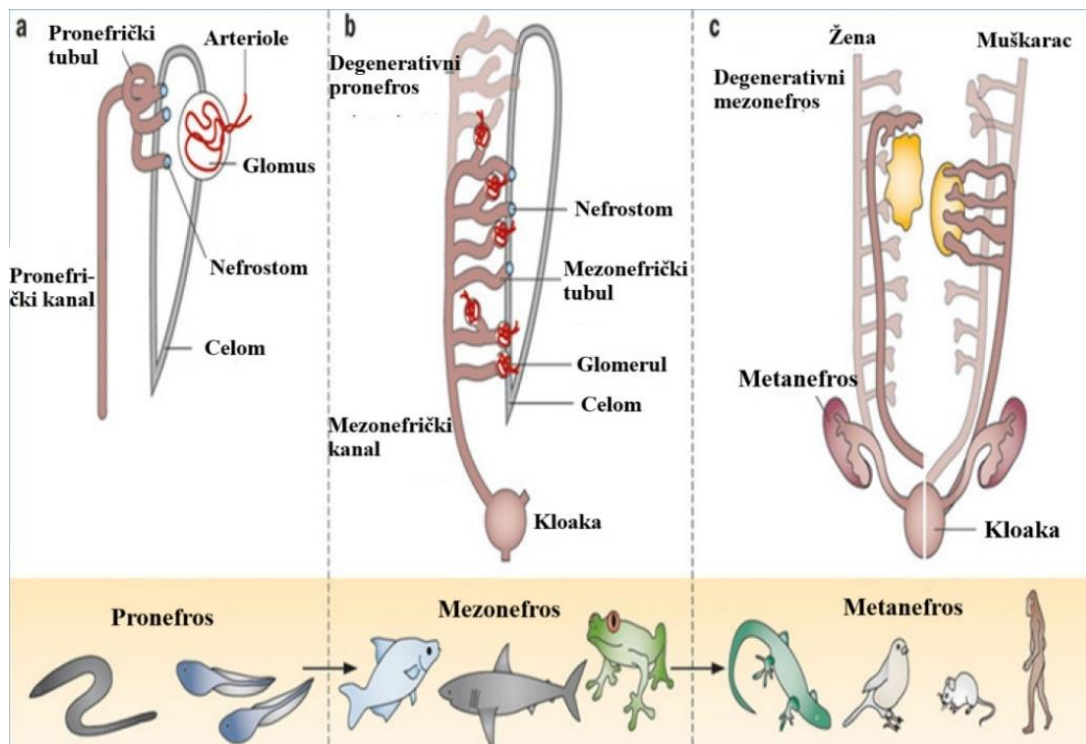
(Sadler, 2012). Nastanak intermedijarnog mezoderma je nepoznat, ali se smatra da nastaje kao odgovor ranog mezoderma na koštani morfogogenetski protein, BMP (engl. *bone morphogenetic protein*) kojeg luči lateralni mezoderm i na druge signale koje dolaze od paraksijalnog mezoderma. Unutar dijela koji postaje intermedijarni mezoderm luči se Pax-2 kao odgovor na ove signale, dok je opseg intermedijarnog mezoderma pod kontrolom je Hox-4 i Hox-11. Diferencijacija intermedijarnog mezoderma započinje u kranijalnoj regiji, gdje se pojavljuju začeci pronefrosa, dok u lateralnoj regiji sa obje strane stvara se pronefrički kanal. Pronefrički kanal ima važnu ulogu u organizaciji razvoja većeg dijela diferenciranog urogenitalnog sustava, koji se uglavnom formira od stanica kaudalnih regija intermedijarnog mezoderma (Carlson, 2014). Kod riba stanice intermedijarnog mezoderma na molekularnoj razini izlučuju gene uključene u razvoj bubrega, dok kasnije podskupine stanica počinju eksprimirati dodatne gene karakteristične za razvoj bubrega ili razvoj crvenih krvnih stanica i endotela žila. Pri kraju embrionalnog razvoja, stanice iz područja crvenih krvnih stanica i endotela počinju izlučivati gene specifične samo za njihov razvoj. Ovaj fenomen hijerarhije usavršavanja ekspresije gena, uočen kod ribe zebrice, ukazuje da i razvoj bubrega prethodi diferencijaciji krvnih stanica i endotela (Warga i sur., 2013). Kod sisavaca bubrezi nastaju iz intermedijarnog mezoderma u dodiru (interakcijama) s paraksijalnim mezodermom. Signali iz paraksijalnog mezoderma potiču stvaranje primitivnog bubrega u embriju. Iz raznih istraživanja pokazano je da odjeljivanjem intermedijarnog od paraksijalnog mezoderma u embrijima sprječava formiranje bubrega, što dokazuje važnost paraksijalnog mezoderma u formiranju bubrega. Isto tako paraksijalni mezoderm potiče razvoj pronefričkih tubula u lateralnom mezodermu. Geni, kao što su Lim1, Pax2 i Pax8, smatramo da su odgovorni za nastajanje bubrega te ih navodimo u homeobox-gene koji su poznati po tome što šifriraju porodicu transkripcijskih čimbenika s „*homeodomain*“-regijom gena (Barresi i Gilbert 2020).

3. Razvoj mokraćno-spolnog sustava kod riba i sisavaca

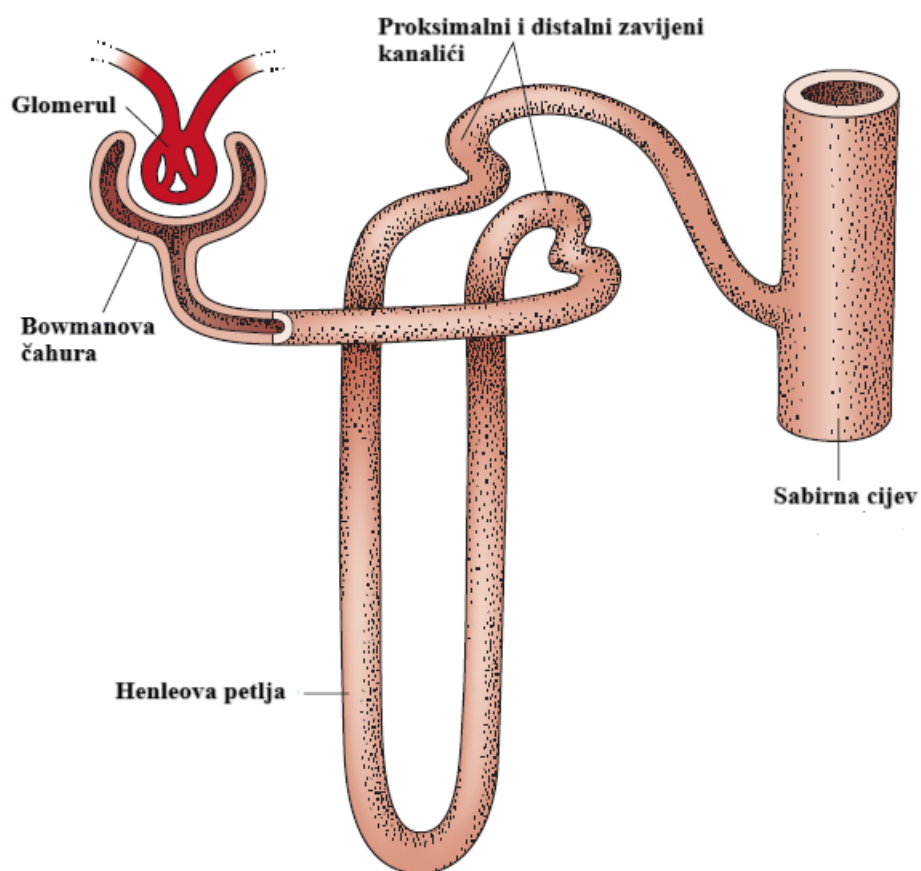
Mokraćno-spolni sustav funkcionalno dijelimo na mokraćni i spolni sustav, no kad ih se promatra embriološki i anatomske, ostaju jako povezani (Sadler, 2012). Mokraćni sustav razvija se prije razvitka spolnih gonada. Embriogeneza bubrega kod sisavaca započinje stvaranjem produljenih organa za izlučivanje sličnih po strukturi i funkciji kao bubrezi nižih kralježaka. Kako embriogeneza napreduje, zamjenjuju se s metanefričkim bubregom kojeg ne nalazimo u embriogenezi riba (Carlson, 2014). Mišji urogenitalni sustav u razvoju sadrži epitelne strukture kanala mezonefrosa ili Wolffov kanal i paramezonefrijski ili Müllerov kanal koji su mezodermalnog podrijetla, te epitelne strukture endodermalnog podrijetla. Iz dijelova primitivnog bubrežnog sustava poput mezonefrosa razvija se muški spolni sustav. Mokraćni i spolni sustav imaju zajedničke izvodne kanale u vidu cijevčica ili kanale oba sustava položene jedan uz drugog (Staack i sur. 2003).

3.1. Mokraćni sustav – razvoj bubrega kod riba i sisavaca

Bubreg je unutarnji organ građen od nefrona. Svaka osnovna građevna jedinica ili nefron sadrži oko 10 000 stanica, s 12 različitih tipova stanica, različite uloge i položaja u organu. Bubreg sisavaca razvija se u tri koraka: pronephros (predbubreg), mesonephros (prebubreg) i metanephros (definitivni bubreg) (Slika 7.) (Barresi i Gilbert, 2020). Metanefros nalazimo samo kod ptica i sisavaca gdje predstavlja definitivni bubreg. Riba imaju pronefroge (embrijski) i mezonefroge (odrasli) bubreg. Sve tri vrste bubrega građene su od nefrona, a nefrogeneza odvija se u četiri koraka: specifikacija intermedijarnog mezoderma, epitelizacija, stvaranje nefrona i stvaranje glomerula. Nefrogeneza se događa jednom, te nastaju dva bilateralno spojena nefrona u embrijskom bubregu kod riba, dok kod sisavaca se nefrogeneza ponavlja mnogo puta (Swanhart, 2011). Evolucija bubrega kod kralježnjaka reflektira prilagodbe na vanjske ekološke uvjete. Slatkovodni, morski i kopneni životni uvjeti predstavljaju različite probleme održavanja unutrašnje ravnoteže vode i ekskrecije dušičnog otpada. Kod riba razvoj pronefrosa i mezonefrosa usredotočio se na izbacivanje ili zadržavanje veće količine vode ovisno o vodenom okolišu (hipotonični ili hipertonični), dok se kod sisavaca razvio kompleksni metanefros sa puno većim brojem nefrona nego kod riba, sa svrhom efikasnijeg zadržavanja vode i održavanja ravnoteže soli kao prilagodbe na kopneni život (Aboul-Mahasen, 2016).



Slika 7. Tipovi bubrega kralježnjaka u razvoju (preuređeno iz: *Evolution of the Kidney*, Laila M. Aboul-Mahasen, 2016)



Slika 8. Građa nefrona (preuređeno iz: *Essential Developmental Biology*, Slack, 2013)

3.1.1. Razvoj pronefrosa kod riba i sisavaca

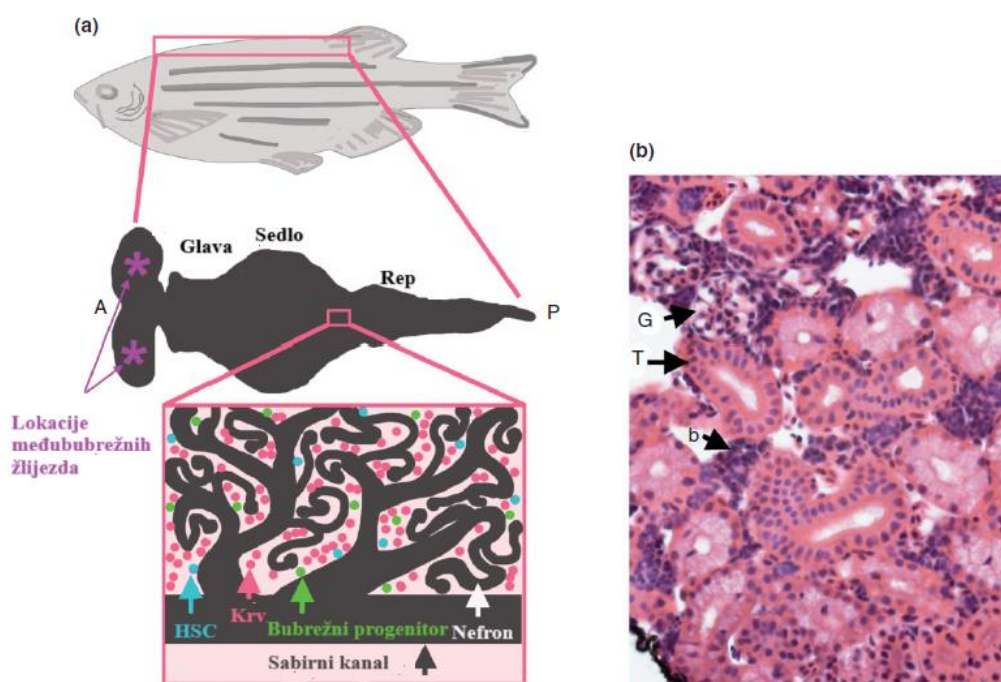
Kod zebrića pronefros se razvija od bilateralnih pruga koje se razvijaju od bubrežnih progenitora iz prekursora intermedijarnog mezoderma. U razdoblju gastrulacije i somitogeneze intermedijarni mezoderm se izdužuje i konvergira tvoreći polja oblika slova "U" čime se parni nefroni zbližavaju. Mezenhimalni nefroni prolaze tranziciju do epitelnog oblika, te formiraju lumen. Tijekom faze od 28 somita pojavljuje se segmentacija u građi nefrona, a domene segmenata se nazivaju podociti. Podociti zajedno sa vaskularnim endotelom kasnije grade glomerul, aparat za filtriranje krvi. Segmentalna organizacija pronefričkih nefrona prati arhetipni put proksimalnih i distalnih domena koje su očuvane kod kralježnjaka. Razvoj pronefrosa u riba koštunjača povezan je sa endokrinom žlijezdom, Stanniusovim tjelešcem, koja se razvija iz pronefričkog polja cjevčica, a pretpostavlja se da je evolucijski povezana sa makulom densom kod sisavaca (epitel početnog dijela distalnih kanalića odgovoran za održavanje koncentracije filtrata glomerula). Staniusova tjelešca su posebni endokrini organi u bubrežima riba koštunjača, odgovorni za održavanje ravnoteže kalcija. Kloaka, otvor koji se koristi za pražnjenje pronefrosa povezan je sa pronefričkim kanalom i sa crijevom, a razvija se tijekom kasne somitogeneze kada pronefrički kanal prolazi morfogenetičke promjene i spaja s trbušnim (ventralnim) stanicama repa kod riba. Pet dana nakon fertilizacije u ribljem pronefrosu nastanjuju se hematopoetske stanice (engl. *stem cells*) koje migriraju u područje glomerula, gdje e ostaju oko tubula cijeli život ribe. Kod sisavaca, nakon embriogeneze, hematopoeza se odvija u koštanoj srži (Gerlach i Wingert, 2013).

Dok je pronefros kod riba važan u razvoju, kod sisavaca se smatra rudimentarnim i bez funkcije. Pronefros u sisavaca razvija se sličnim putem kao i kod riba: segmentirani pronefrički tubuli (sekretni kanalići) pojavljuju se u intermedijarnom staničnom području, te ubrzo unutar postaju šuplji i povezuju se sa celomom (Aboul-Mahasen, 2016). Početkom razvoja pronefros se sastoji od 7-10 nakupina stanica ili nefrotoma. Segmentirana struktura povezana pronefričkim kanalom naziva se nefrostoma (Carlson, 2014). Mezonefros i njegovi odvodni kanali nastaju od intermedijarnog mezoderma od gornjih prsnih do gornjih slabinskih segmenata (Barresi i Gilbert, 2020). Kod ljudi, krajem četvrtog tjedna razvoja nestat će svi znakovi pronefričkog sustava (Sadler, 2012).

3.1.2. Razvoj mezonefrosa kod riba i sisavaca

Razvoj mezonefrosa riba započinje približno dva tjedna nakon oplodnje. Novi nefroni nastaju iz mezenhimalnih stanica povezanih sa pronefričnim tubulom. Stanice migriraju dužinom tubula, a nefrogeneza u ovo vrijeme odvija se brzo. Novonastale nefronske nakupine ulaze u

bubrežne vezikule koje će se kasnije razviti u nove nefrone. Kontinuiranom nefrogenezom nastaje mezonefros sastavljen od stotina nefronskih jedinica. Odrasli mezonefros sačinjen je od tri definirane regije: regija glave, sedla i repa (Slika 9.). Broj nefrona u mezonefrosu odgovara veličini tijela odrasle jedinke, a gustoća nefrona je promjenjiva u segmentima mezonefrosa. Na osnovu gustoće nefrona među različitim jedinkama odraslih zebrica, mezonefros dijelimo na četiri regije: anteriorno nefronski gusta regija, medijalno nefronski oskudna regija, medijalno nefronski gusta regija i posteriorno nefronski oskudna regija. Unutar lijevog i desnog režnja glavnog bubrega nalaze se bilateralne međububrežne žlijezde (Gerlach i Wingert, 2013).

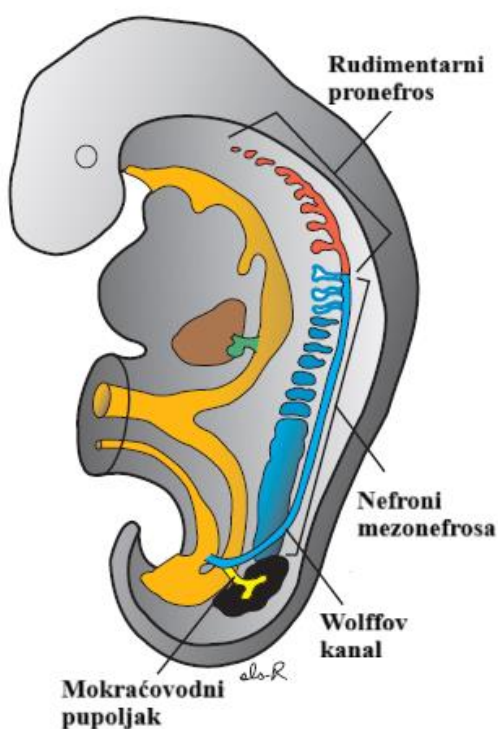


Slika 9. Odrasli mezonefros zebrice. a) Shematski prikaz mezonefrosa. b) Histološki prerez odraslog bubrega - glomerul (G), sekretni kanalići (T), krvne stanice (b). (Preuređeno iz *Kidney organogenesis in the zebrafish: insights into vertebrate nephrogenesis and regeneration*, Gerlach i Wingert, 2013)

Mezonefros riba razlikuje se od viših kralježnjaka po sposobnosti stvaranja novih nefrona tijekom cijelog života te regeneraciji nakon ozljeda. Progenitorske stanice stvaraju nove nefrone i eksprimiraju transkripcijske faktore povezane s pronefričnim i mezonefričnim prekursorima, poput *pax2a*, *pax8*, *wt1b* i *lhx1a* (Gerlach i Wingert, 2013). Mezonefros anamniota nalazimo na mjestu gdje amioti kasnije razvijaju metanefros. Bubrežne tubule nalazimo posteriorno, dok anteriorni dio kod mužjaka gubi ekskretornu funkciju i može postati dio reproduktivnog sustava. Tubuli se diferenciraju u bubrežna tjelešca s unutarnjim glomerulima, koja se povezuju

sa sekrecijskim i sabirnim kanalićima (Aboul-Mahasen, 2016).

Kod sisavaca mezonefros ima istu osnovnu građu kao kod riba, ali predstavlja samo privremeni embrijski bubreg (Aboul-Mahasen, 2016). Njegova funkcija filtriranja je smanjena kad uspoređujemo organe kod riba. Kod miševa i štakora uopće nema funkcionalnu ulogu bubrega. Kod ljudi se u 25. danu razvoja pojavljuje 30ak mezonefričkih kanalića, ali nije jasno da li imaju filtracijsku ulogu. Mezonefros kod ljudi ima važnu ulogu u stvaranju hematopoetskih matičnih stanica potrebnih za razvoj krvnih stanica (Barresi i Gilbert, 2020). Mezonefrički kanalići uglavnom iščezavaju apoptozom, dok se dio transformira u kanaliće muškog spolnog sustava (Sadler, 2012). Kod slonova, skupine kopnenih sisavaca, nefrostomi povezuju celom s lumenom primitivnog nefričkog kanala, što je karakteristika vodenih kralježnjaka i pokazuje evolucijsku povezanost slonova sa evolucijski ranijim, vodenim oblicima života (Shaw i Renfree, 2014). Razvoj mezonefričkih tubula u sisavaca reguliraju geni *Pax-2* i *Wt-1*. Krajem 4. tjedna mezonefrički kanal postaje povezan s kloakom, a početkom 5. tjedna mokraćovodni pupoljak raste u posteriornu regiju intermedijarnog mezoderma, čime započinje formiranje definitivnog bubrega, metanefrosa (Carlson, 2014).

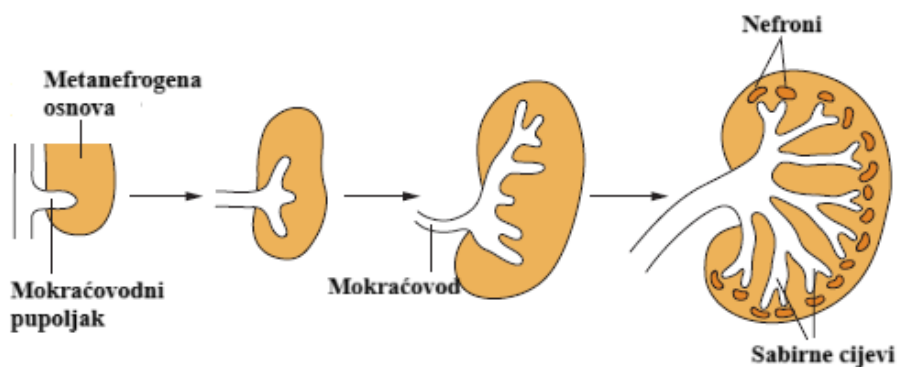


Slika 10. Sekretni kanalići pronefrosa i mezonefrosa u embriju starom pet tjedana (Preuređeno iz Langman's Medical Embriology, Sadler, 2012)

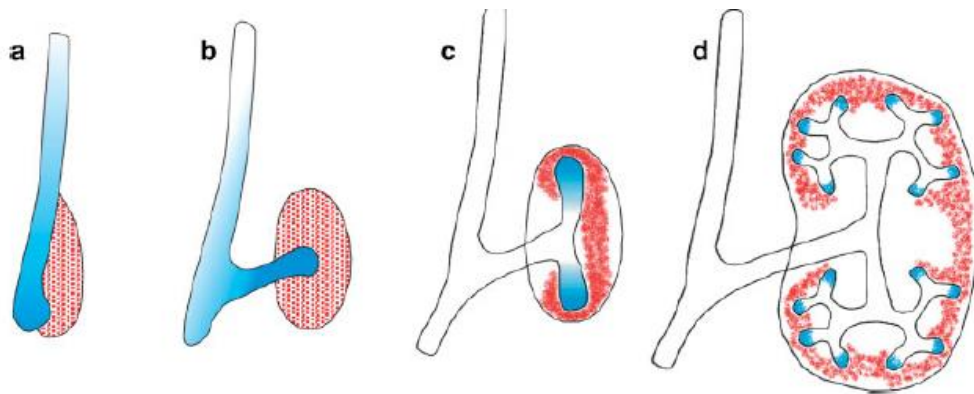
3.1.3. Razvoj metanefrosa kod sisavaca

Metanefros je organ specifičan za amniote i čovjeka (Aboul-Mahasen, 2016), a razvija se iz metanefričnog mezoderma na sličan način kao i mezonefrični sustav (Sadler, 2012). Sabirni kanali mezonefrosa nastaju od mokraćovodnog pupoljka, što razlikuje ovaj tip bubrega od ostalih oblika bubrega (Slack, 2013).

Mezenhimsko–epitelne interakcije imaju važnu ulogu u razvoju bubrega. Metanefrični mezenhim inducira rast i grananje mokraćovodnog pupoljka u složenu mrežu ogranaka (Slika 11.). Veliki broj faktora rasta utječe na kontrolu grananja mokraćovodnog pupoljka: FGF, TGF- β , skup Wnt, dok je signalizacija neurotrofnog čimbenika glije i receptora tirozin-kinaze ili GDNF/RET faktora (engl. *Glial derived neurotrophic factor / Rearranged during transfection factors*) ključna u početnoj formaciji mokraćovodnog pupoljka (Slika 12.). Ako se mokraćovodni pupoljak ne formira pravilno ili uopće se ne razvije može doći do bubrežne ageneze, medicinskog stanja karakteriziranog nedostatkom jednog ili oba bubrega pri rođenju ili drugih malformacija (Constantini i Shakya, 2006). Na vrhovima grana pupoljka mezenhimske stanice se kondenziraju gdje tvore metanefrogeno tkivo, te prolaze kroz mezenhimsko–epitelnu transformaciju čime nastaju bubrežni mjehurići, a zatim se razvijaju u oblik S slova (Dressler, 2006). Vaskularizacijom proksimalnog kraja mjehurića formira se kapilarna petlja, pa se struktura pretvara u zreli nefron (Slika 13.) (Little i McMahon, 2012).

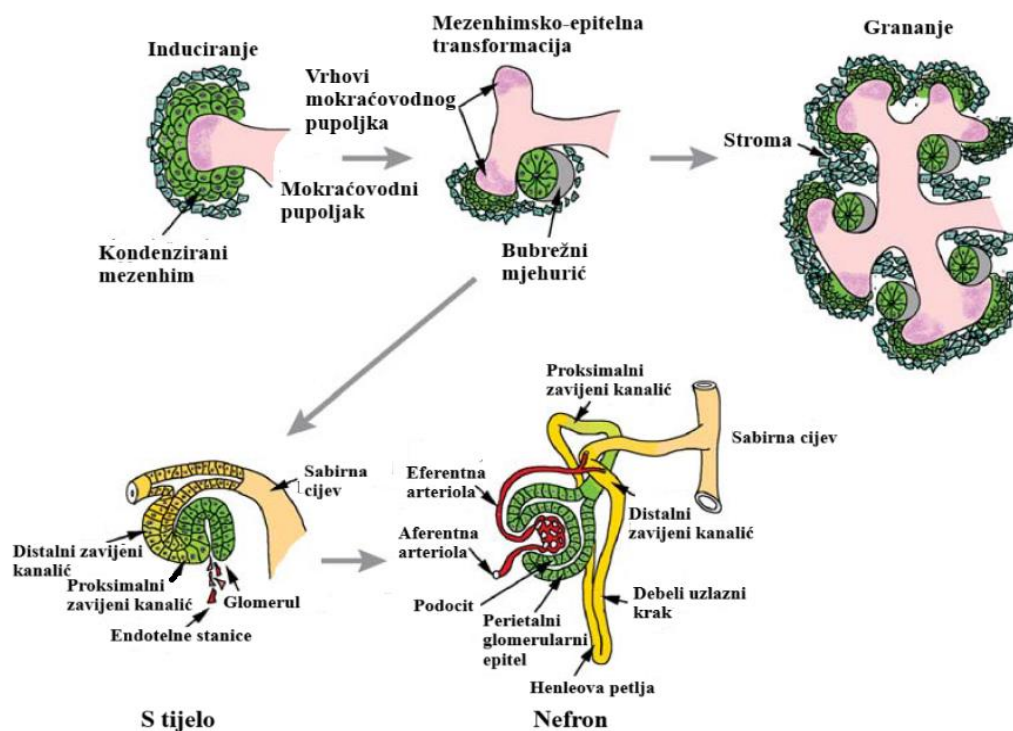


Slika 11. Razvoj metanefrosa (definitivnog bubrega) (preuređeno iz *Essential Developmental Biology*, Slack, 2013)



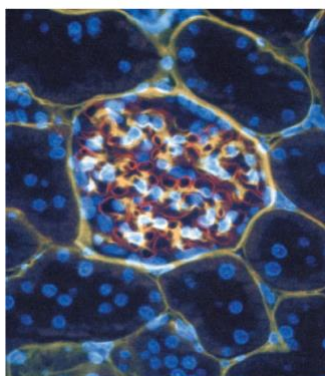
Slika 12. Ekspresija Ret (plavo) i GDNF (crveno) tijekom razvoja bubrega. a) Ekspresija prije razvoja mokraćovodnog pupoljka. b) Rast mokraćovodnog pupoljka u metanefrični mezenhim. c),d) Početak grananja mokraćovodnog pupoljka. GDNF je ograničen na nediferencirani mezenhim (preuzeto iz GDNF/Ret signaling and the development of the kidney, Constantini i Shakya, 2006)

Nastavljenim grananjem epitela razvija se sabirni sustav bubrega, gdje epitel skuplja filtrirani urin iz nefrona i luči antidiuretski hormon za reasorpciju vode. Iz početnog trupa mokraćovodnog pupoljka nastat će mokraćovod (Barresi i Gilbert, 2020). Iz mokraćovodnog pupoljka razvijaju se i nakapnica, veliki i mali bubrežni vrčevi, te jedan do tri milijuna sabirnih cjevčica (Sadler, 2012). Nefron, kao glavna funkcionalna jedinica bubrega, nastaje od triju tipova stanica: epitela mokraćovodnog pupoljka, mezenhima metanefrogenske blasteme i urastajućih endotelnih stanica (Carlson, 2014). Bubrežni mjehurić je prekursor svih komponenti građe nefrona, od podocita do spajajućih segmenta uronjenih u mokraćovodni epitel (Little i McMahon, 2012). Urastranje endotelnih stanica stimulira inducirani metanefrični mezenhim pod utjecajem FGF faktora (Carlson, 2014).



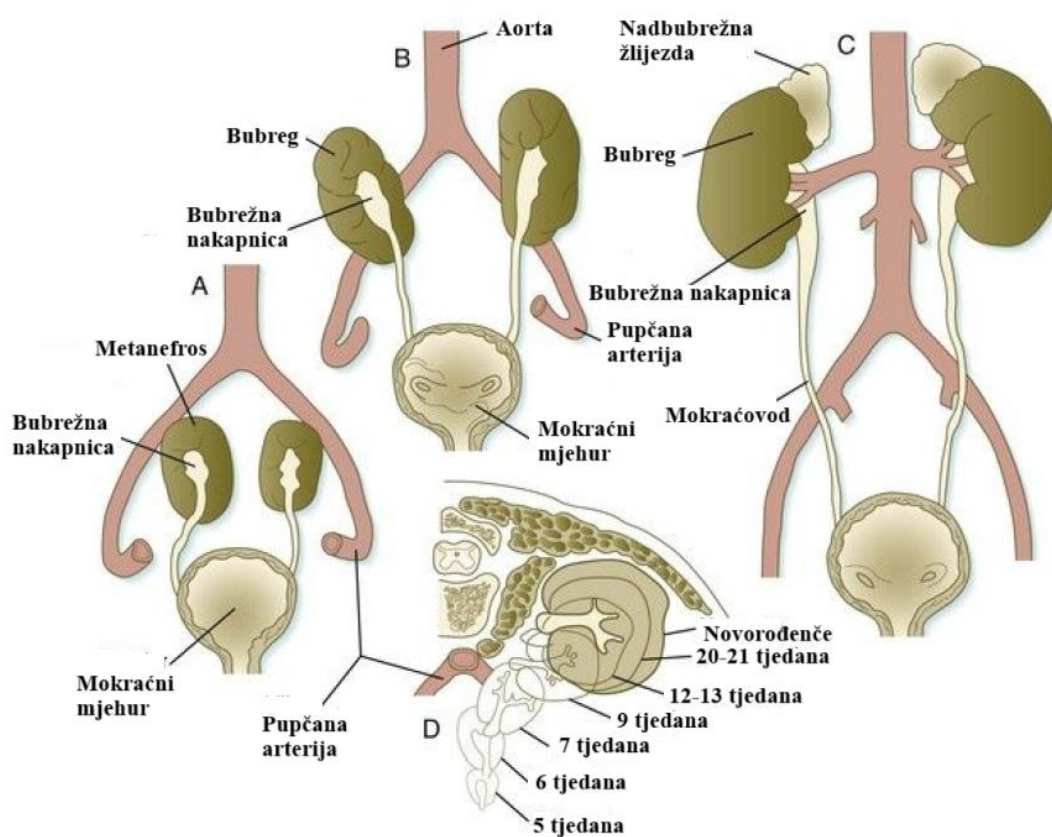
Slika 11. Postupak nastanka nefrona (preuređeno iz: *The cellular basis of kidney development*, Dressler, 2006)

Prekursori podocita u dodiru sa endotelnim stanicama se diferenciraju, a na njihovoj granici nastaje glomerularna bazalna membrana koju okružuju podociti, te se na kraju razvija zreli glomerul (Slika 14.) (Dressler, 2006). Zavijeni tubuli i glomerul grade nefron, glavnu ekskretornu jedinicu bubrega, a na proksimalnom kraju nefrona, oko glomerula se stvara Bowmanova čahura. Između Bowmanove čahure i sabirne cijevi nastaje veza, a produljivanjem tog kanala nastaje Henleova petlja i distalni zavijeni kanal (Sadler, 2012)



Slika 12. Slika glomerula pod fluorescentnim mikroskopom (preuzeto iz: *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*, Ross i Pawlina, 2016)

Diferencijacijom nefrona, bubreg i razgranati sustav kanala se povećavaju i postaju kompleksniji (Slika 15.). Nastaje nakapnica i sustav bubrežnih vrčeva koji skupljaju urin i prazne ga u mokraćovod. Daljnjim razvojem bubreg postaje složeniji i migrira iz zdjelice prema kranijalnom dijelu abdomena, gdje dolazi u kontakt s nadbubrežnim žlijezdama. Istodobno mezonefrični kanali opstaju i povezuju se s gonadama. Između četvrtog i sedmog tjedna kloaka se dijeli na urogenitalni sinus i analni kanal. Tokom razvoja kloake, mokraćovodi se odvajaju i samostalno ulaze u mjehur, dok se mezonefrički kanali spajaju s prostatičkim dijelom mokraćne cijevi kod muškarca gdje postaju ejakulacijski kanali. Krajem prvog tromjesečja iz prostatičkog dijela mokraćne cijevi nastaju izdanci koji kod muškaraca formiraju prostatu, a kod žena uretralne i parauretralne žlijezde. Metanefrični bubreg postaje funkcionalan oko 12. tjedna razvoja (Sadler, 2012, Carlson, 2014).



Slika 13. Migracija i razvoj metanefrosa (definitivnog bubrega) (Langman's Medical Embryology, Sadler, 2012)

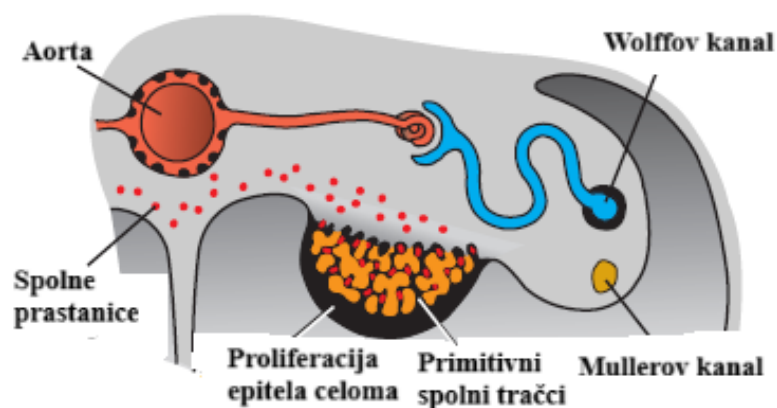
3.2. Razvoj spolnog sustav kod riba i sisavaca

Kod većine kralježnjaka gonade su građene od somatskih i zametnih stanica kod ženskog i kod muškog spolnog sustava. Somatske stanice stvaraju potporne (granuloza stanice u jajnicima i Sertolijeve stanice u sjemenicima) i steroidogene stanice (theca stanice u jajnicima i Leydigove

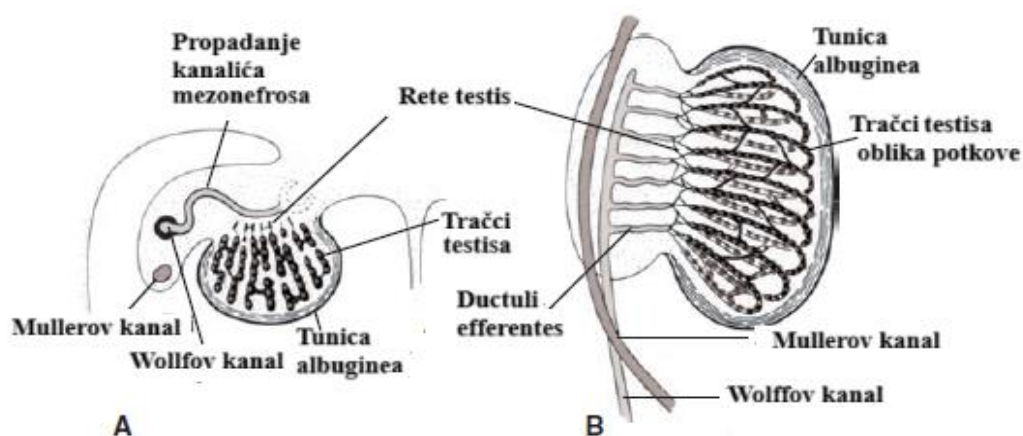
stanice u sjemenicima), dok se iz zametnih stanica razvijaju gamete koje potječu od zametnih prastanica (engl. *primordial germ cells* – PGC) (Adolfi i sur., 2019). Razvoj muških i ženskih gonada, ovisi o spolnoj determinaciji (Slack, 2013) Glavni gen u spolnoj determinaciji je na Y kromosomu, koji na kratkom kraku (Yp11) sadrži gen determinacije testisa nazvan SRY-gen (engl. *sex-determining region on Y*) . Sry protein je čimbenik za određivanje sjemenika u čijem prisutstvu se razvija muški spolni sustav (Sadler, 2012).

Kod sisavaca gonade su u početku istog izgleda kod oba spola i nastaju proliferacijom epitela te prodiru duboko u mezenhim. PGC dolaze iz epiblasta i ulaze u gonadne nabore u 6. tjednu, inducirajući razvoj jajnika ili sjemenika (Slika 16.) (Sadler, 2012). Gen *Wtl* je ključan za pravilan razvoj, a njegove mutacije dovode do poremećaja spolne diferencijacije (Klattig i sur., 2007). Kod muškaraca, pod utjecajem *Sry* gena, testisi nastaju proliferacijom i ulaženjem spolnih tračaka u medullu, iz kojih se razvija rete testis i tunica albuginea. Od 4. mjeseca pojavljuju se Sertolijeve stanice koje koordiniraju migraciju mezenhima, diferencijaciju Leydigovih stanica i inhibiciju Müllerovog kanala (Slika 17.) (Sadler, 2012). Nasuprot tome, *Wnt-4* i *Rspo-1* geni inhibiraju razvoj sjemenika i potiču diferencijaciju jajnika (Carlson, 2014). *Wnt-4* je gen koji je konzerviran kod kralježnjaka i prvotno je proučavan kod zebrica, gdje je odgovoran za početak embriogeneze (Bernard i Harley, 2007). U jajnicima se primitivni spolni tračci raspadaju u nakupine stanica, a iz kortikalnih tračaka nastaju folikuli sastavljeni od oogonija i folikularnih stanica (Slika 18.) (Sadler, 2012).

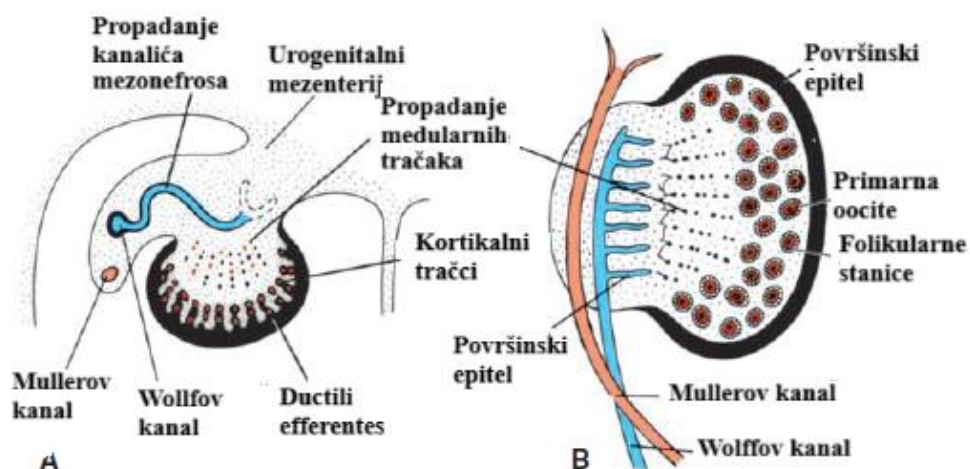
Kod riba koštunjača razvoj gonada pokazuje i genetičku i endokrinu regulaciju, ali se razlikuje od sisavaca u organizaciji tkiva: zametne stanice i mitotički aktivne oogonije nalaze se u zametnom epitelu, što odgovara površinskom epitelu jajnika kod sisavaca. Folikuli u ovarijima koštunjača rastu u stromi i proizvode steroide, dok se u testisima spermatogeneza odvija u tubulima ili režnjićima, a intersticijsko tkivo proizvodi hormone. Kod vrste medake (*Oryzias latipes*) je pronađeno da koriste *DMY/dmrt1bY* gen za regulaciju potpornih stanica i diferencijaciju spola, dok se kod zlatnih ribica jajnici mogu formirati i u odsutnosti zametnih stanica (Nishimura i Tanaka, 2014). Za razliku od koštunjača i sisavaca, ribe hrskavičnjače nemaju medularno tkivo u gonadama, a iz pratkiva razvijaju se bilateralno smještene gonade (Adolfi i sur., 2019).



Slika 14. Prerez kroz nediferenciranu gonadu (preuređeno iz: Langman's Medical Embriology, Sadler, 2012)



Slika 15. A) Prerez kroz testis u 8. tjednu razvoja. B) Prerez kroz testis u četvrtom mjesecu razvoja. (preuređeno iz: Langman's Medical Embriology, Sadler, 2012)



Slika 16. A) Prerez kroz ovarij u 7. tjednu razvoja. B) Prerez kroz ovarij u petom mjesecu razvoja. (preuređeno iz: Langman's Medical Embriology, Sadler, 2012)

Kod sisavaca Wolffov kanal u ženki iščezne, dok kod mužjaka pod utjecajem testosterona i *Hox* gena formira epididimis, vas deferens i sjemene mjehuriće (Shaw i Renfree, 2014). Pod utjecajem testosterona, Wolffov kanal se diferencira u sparene ductus deferens, kroz koje prolazi sperma od testisa do mokraćovoda (Carlson, 2014). Müllerov kanal u mužjaka propada pod utjecajem anti-Müllerova hormona, dok u ženki djelovanjem Bmp i Wnt signalizacije potiče razvoj u jajovode, maternicu, cerviks i rodnicu, (Roly i sur., 2017; Sadler, 2012).

Kod riba Wolffov kanal zadržava ekskretornu ulogu u oba spola, što predstavlja važnu razliku u odnosu na sisavce. Hermafroditizam i li dvospolnost, pojava oba spola kod iste jedinke u kralježnjaka se pojavljuje samo kod riba, a povezan je s nedostatkom razvoja Müllerova kanala, iako geni odgovorni za njegovu formaciju postoje te reguliraju spolnu diferencijaciju. Ribe hrskavičnjače razvijaju Müllerov kanal longitudinalnom podjelom Wolffova kanala: u ženki nastaju ovidukt, uterus i uterini tubuli, dok se u mužjaka on degenerira, slično kao kod sisavaca, a prisutnost Müllerov kanala povezana je s evolucijom anti-Müllerova hormona kod sisavaca. Kod koštunjača, koje nemaju Müllerov kanal, gonodukti su evoluirali iz drugih struktura i služe transportu jajnih stanica (Adolfi i sur., 2019).

4. Zaključak

Usporedba razvoja mokraćno-spolnog sustava kod riba i sisavaca pokazuje brojne očuvane temeljne mehanizme, te prikazuje evolucijske prilagodbe obiju skupina na okolišne uvjete. U početnom razvoju sudjeluju osnovni embrionalni procesi: brazdanje, gastrulacija, te u slučaju mokraćno-spolnog sustava, formiranje intermedijarnog mezoderma. Kao središnji organ mokraćno-spolnog sustava, bubreg se kod riba i sisavaca razlikuje u završnom obliku kod odrasle jedinke. Riba kao konačni bubreg razvijaju mezonefros, dok se kod sisavaca bubreg razvija do metanefrosa. Razlika u razvoju bubrega riba i sisavaca povezana je sa prelaskom života iz vodenog okoliša na kopneni način života. Kod proučavanja razvoja mokraćno-spolnog sustava identificiramo velik broj gena ključnih u razvoju brojnih organa – kao što se *Pax2*, *Pax8* u razvoju bubrega i nefrona, *Wtl* u razvoju gonada i bubrežnih tubula, *Sry* kao odlučujući gen u spolnoj determinaciji, te mnogih drugih. Proučavanjem razvoja mokraćnog i spolnog sustava kod riba i sisavaca dobivamo uvid u nova saznanja koja možemo primijeniti u otkrivanju tehnika liječenja bolesti i anomalija koje pronalazimo u ljudskoj populaciji, te jasnije prikazivanje evolucijskih veza među različitim skupinama kralježnjaka, kao i korištenje spomenutih modelnih organizama u svrhu pojašnjenja vlastitih morfogeneza.

5. Literatura

Rad u časopisu:

Aboul Mahasen, L. M. (2016). Evolution of the Kidney. *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, 1(1). <https://doi.org/10.19080/apbij.2016.01.555554>

Adolfi, M. C., Nakajima, R. T., Henrique, R., & Scharl, M. (2018). *Annual Review of Animal Biosciences Intersex, Hermaphroditism, and Gonadal Plasticity in Vertebrates: Evolution of the Müllerian Duct and Amh/Amhr2 Signaling*. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518>

Bernard, P., & Harley, V. R. (2007). Wnt4 action in gonadal development and sex determination. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (Vol. 39, Issue 1, pp. 31–43). <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.06.007>

Costantini, F., & Shakya, R. (2006). GDNF/Ret signaling and the development of the kidney. In *BioEssays* (Vol. 28, Issue 2, pp. 117–127). <https://doi.org/10.1002/bies.20357>

Dressler, G. R. (2006). The cellular basis of kidney development. In *Annual Review of Cell and Developmental Biology* (Vol. 22, pp. 509–529). <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104340>

Dressler, G. R. (2009). Advances in early kidney specification, development and patterning. In *Development* (Vol. 136, Issue 23, pp. 3863–3874). <https://doi.org/10.1242/dev.034876>

Gerlach, G. F., & Wingert, R. A. (2013). Kidney organogenesis in the zebrafish: insights into vertebrate nephrogenesis and regeneration. In *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology* (Vol. 2, Issue 5, pp. 559–585). <https://doi.org/10.1002/wdev.92>

Klattig, J., Sierig, R., Kruspe, D., Makki, M. S., & Englert, C. (2007). WT1-mediated gene regulation in early urogenital ridge development. *Sexual Development*, 1(4), 238–254. <https://doi.org/10.1159/000104774>

Little, M. H., & McMahon, A. P. (2012). Mammalian kidney development: Principles, progress, and projections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(5), 3. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008300>

Nájera, G. S., & Weijer, C. J. (2023). The evolution of gastrulation morphologies. *Development (Cambridge)*, 150(7). <https://doi.org/10.1242/DEV.200885>

Nishimura, T., & Tanaka, M. (2014). Gonadal development in fish. *Sexual Development*, 8(5), 252–261. <https://doi.org/10.1159/000364924>

Roly, Z. Y., Backhouse, B., Cutting, A., Tan, T. Y., Sinclair, A. H., Ayers, K. L., Major, A. T., & Smith, C. A. (2018). The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development.

In *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* (Vol. 7, Issue 3). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/wdev.310>

Shaw, G., & Renfree, M. B. (2014). Wolffian duct development. *Sexual Development*, 8(5), 273–280. <https://doi.org/10.1159/000363432>

Staack, A., Donjacour, A. A., Brody, J., Cunha, G. R., & Carroll, P. (2003). Mouse urogenital development: A practical approach. *Differentiation*, 71(7), 402–413. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2003.7107004.x>

Swanhart, L. M., Cosentino, C. C., Diep, C. Q., Davidson, A. J., de Caestecker, M., & Hukriede, N. A. (2011). Zebrafish kidney development: Basic science to translational research. In *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews* (Vol. 93, Issue 2, pp. 141–156). <https://doi.org/10.1002/bdrc.20209>

Warga, R. M., Mueller, R. L., Ho, R. K., & Kane, D. A. (2013). Zebrafish Tbx16 regulates intermediate mesoderm cell fate by attenuating Fgf activity. *Developmental Biology*, 383(1), 75–89. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.08.018>

Knjige:

Barresi, M. J. F., Gilbert, S. F. (2020). *Developmental Biology*, Twelfth Edition, Oxford University Press, Oxford.

Carlson, B. M. (2014). *Human Embryology and Developmental Biology*, Fifth Edition, Saunders, Elsevier inc.

Sadler, T. W. (2012). *Langman's Medical Embryology*, Twelfth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Slack, J. M. W. (2013). *Essential Developmental Biology*, Third Edition, by John Wiley & Sons, Ltd.

Ross, M. H., Pawlina, W. (2016). *Histology: a text and atlas; with correlated cell and molecular biology*, Seventh Edition, Wolters Kluwer Health