

Evolucija placente

Tolp, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:182091>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Petra Tolp

Evolucija placente

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Petra Tolp

The evolution of the placenta

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa preddiplomski studij molekularne biologije na Zoologijskom zavodu Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Damjana Franjevića.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

Završni rad

Evolucija placente

Petra Tolp

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Uspostavom viviparnosti nastaje konflikt interesa rastućeg fetusa i majke koji stvara prostor za razvoj velikog spektra morfološki različitih struktura među kojima je i placenta. Iako sve placente dijele zajedničku ulogu smatraju se morfološki najmanje konzerviranim organom. Evolucija placente je konvergentna na više razina uključujući i molekularnu. U ovome radu predstaviti ću fetalne membrane kao osnovu za nastanak reproduktivnih struktura svih Amniota i obrasce nastanka placente iz navedenih. Opisati ću selektivne pritiske koji su utjecali na razvoj placente kao i molekularnu pozadinu tih procesa. Naposljetku, predstaviti ću rekonstrukciju izgleda ancestralne placente na temelju filogenetičkih istraživanja.

Ključne riječi: fetalne membrane, teorija konflikta, razred *Mammalia*, sincitin
(19 stranica, 5 slika, 0 tablica, 26 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Damjan Franjević

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Biology

Bachelor thesis

The evolution of the placenta

Petra Tolp

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Establishment of viviparity creates a conflict of interest between the growing fetus and the mother, which leads to the development of a large spectrum of morphologically different structures, including the placenta. Although all placentas share a common role, they are considered morphologically the least conserved organ. The evolution of the placenta is convergent at several levels, including the molecular one. In this paper, I will present fetal membranes as the basis for the formation of reproductive structures of all Amniotes and the patterns of formation of the placenta from the aforementioned. I will describe the selective pressures that influenced the development of the placenta as well as the molecular background of these processes. Finally, I will present a reconstruction of the ancestral placenta based on phylogenetic research.

Keywords: fetal membranes, conflict theory, class *Mammalia*, syncytin

(19 pages, 5 figures, 0 tables, 26 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Damjan Franjević

Sadržaj:

1	Uvod	1
2	Fetalne membrane i nastanak placente	2
3	Razred <i>Mammalia</i>	4
3.1	<i>Prototheria</i>	4
3.2	<i>Metatheira</i>	4
3.3	<i>Eutheria</i>	7
4	Placente izvan razreda <i>Mammalia</i>	9
5	Evolucija placente	10
6	Geni specifični za placentu	14
7	Zaključak	16
8	Literatura	17
9	Životopis	19

1 Uvod

Viviparnost se neovisno pojavljuje nekoliko puta tijekom evolucije različitih životinjskih skupina (Kalinka, 2015.). Uspostavom ove nove reproduktivne strategije nastaje konflikt interesa rastućeg fetusa i majke koji stvara prostor za razvoj velikog spektra morfološki različitih struktura među kojima je i placenta. Mossman definira placentu kao “apoziciju ili fuziju fetalnih membrana s maternicom zbog fiziološke razmjene” (Burton i Jauniaux, 2015.). Ova definicija jasno ističe važnost i fetalnog i majčinog doprinosa u nastanku placentе. Tijekom embrionalnog razvoja placenta ima mnoge fiziološke uloge koje kasnije preuzimaju različiti organski sustavi. Neke od njih su izmjena plinova, primanje hranjivih tvari i metabolita te sekrecija otpadnih tvari. Osim navedenoga, placentе pojedinih životinjskih skupina sekrecijom različitih metabolita imaju mogućnost mijenjanja metabolizma majke kako bi se ostvarili optimalni uvjeti za razvoj potomka (Roberts i sur., 2016.). Kao takva placenta se neovisno javlja unutar nekoliko razreda sisavaca tijekom biološke prošlosti zbog čega je odličan primjer konvergentne evolucije. U ovom radu predstaviti ću fetalne membrane kao osnovu za nastanak svih struktura potrebnih za embrionalni razvoj skupine *Amniota* te ću opisati embrionalne razvojne obrasce razreda *Mammalia*. Predstaviti ću rekonstrukciju izgleda ancestralne placentе na temelju filogenetičkih istraživanja te teoriju konflikta koja opisuje evoluciju gena uključenih u placentaciju.

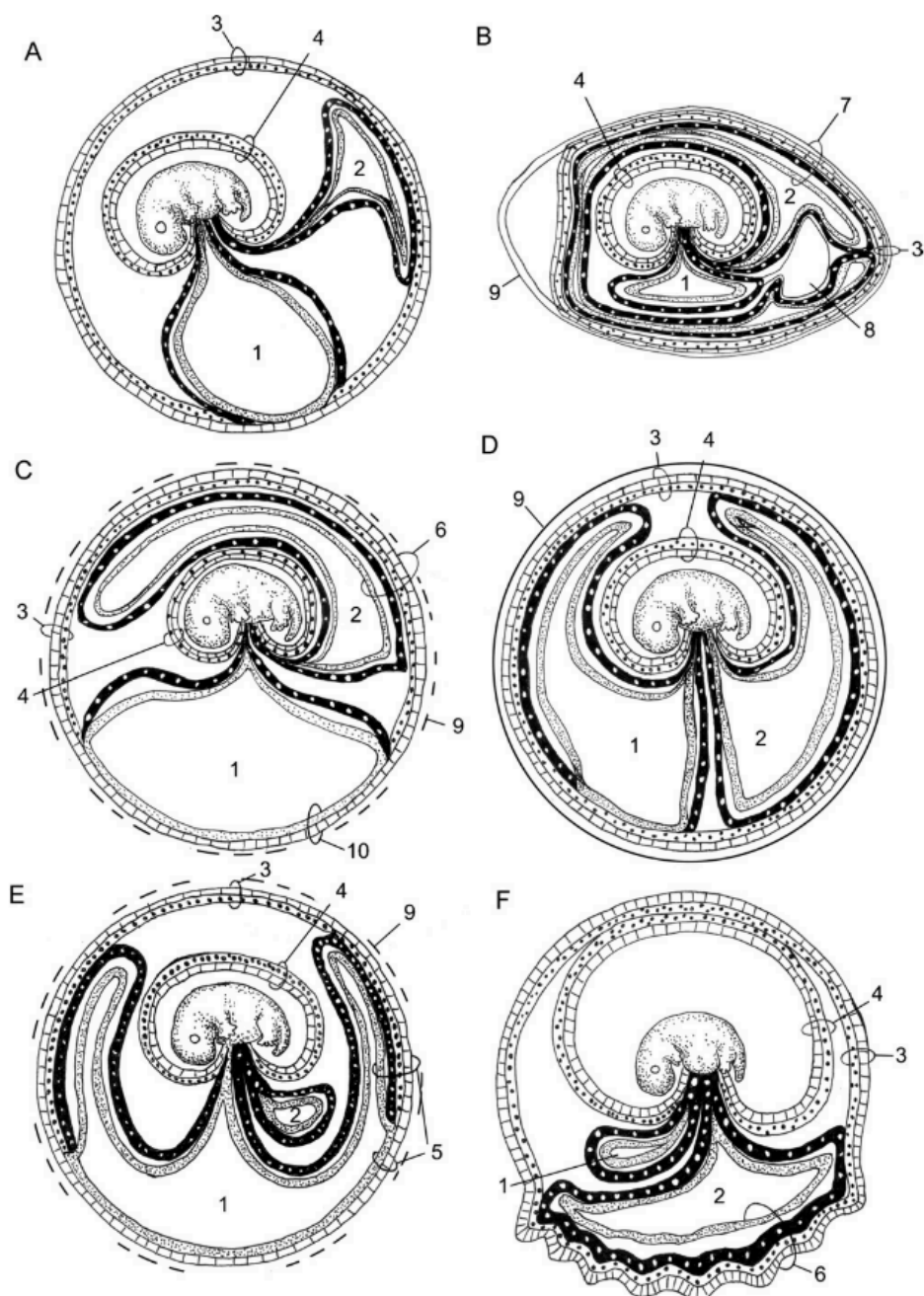
2 Fetalne membrane i nastanak placente

Fetalne membrane, nazvane i izvanembrionalne membrane, pojavljuju se u ranom embrionalnom razvoju kod svih *Amniota* (Ferner i Mess, 2011.; Mess i sur., 2003.) One omogućuju respiraciju, prehranu, ekskreciju i zaštitu embrija tijekom njegova razvoja. Osim navedenoga, njihov je nastanak omogućio razvoj amniotskog jaja i placente te samim time razmnožavanje neovisno o vodenom okruženju (Ferner i Mess, 2011.). Skupinu *Amniota* prema reproduktivnoj strategiji dijelimo na oviparne – životinje kod kojih ženka liježe jaja, te viviparne – životinje koje zadržavaju embrij unutar ženskog reproduktivnog sustava.

Fetalne membrane uključuju žumanjčanu vreću, amnion, korion i alantois te nastaju iz embrionalnih tkiva (**Slika 1.**) (Ferner i Mess, 2011.). Prvi nastaje izvanembrionalni endoderm koji okružuje žumanjak i stvara žumanjčanu vreću. Kod oviparnih životinja žumanjak predstavlja glavni izvor prehrane embrija (Ferner i Mess, 2011.).

Stanice epiblasta stvaraju tri zametna lista: ektoderm, mezoderm i endoderm. Prilikom nastajanja mezoderma dio stanica se odvaja te stvara izvanembrionalni mezoderm (Wooding i Flint, 1994.). Unutar tkiva izvanembrionalnog mezoderma nastaju šupljine koje se spajaju pri čemu se izvanembrionalni mezoderm dijeli na dva lista, unutarnji i vanjski, te nastaje izvanembrionalni celom tj. egzocelom. Unutarnji list sudjeluje u stvaranju žumanjčane vreće skupa s izvanembrionalnim endodermom, a vanjski list stvara drugu fetalnu membranu korion (Wooding i Flint, 1994.). Vanjski se list izvanembrionalnog mezoderma savija i skupa s izvanembrionalnim ektodermom zatvara embrij u amniionsku šupljinu time stvarajući treću fetalnu membranu amnion. Pri bazi žumanjčane vreće stvara su uvrnuće izvanembrionalnog endoderma prema unutrašnjosti koje se spaja s embrijem i stvara zadnju fetalnu membranu alantois (Wooding i Flint, 1994.).

Amnion stavlja fetus u vodeni okoliš i time pruža mehaničku zaštitu, dok je alantois vrlo prokrvljeno tkivo koje oviparnim embrijima služi za izmjenu plinova i sekreciju. Korion sudjeluje u stvaranju placente viviparnih životinja (Ferner i Mess, 2011.). Spajanjem membrane žumanjčane vreće i koriona nastaje koriovitelina placenta karakteristična za tobočare, dok spajanjem alantoisa i koriona nastaje korioalantoiska placenta karakteristična za sisavce (Mess i Ferner, 2010.)



Slika 1. Fetalne membrane *Amniota*. (A) osnovni morfotip svih *Amniota*; (B) ptice; (C) ljuskaši; (D) jednootvori (E) tobolčari; (F) placentalni sisavci. 1, žumanjčana vreća; 2, alantois; 3, korion; 4, amnion; 5, koriovitelina placenta; 6, korioalantoiska placenta; 7, korioalantoiska membrana; 8, bjelanjak; 9, ljuska jajeta; 10, bilaminarna omfopleura. Izvanembrionalni ektoderm – isprekidano; vanjski list izvanembrionalnog mezoderma – točkasto; unutarnji list izvanembrionalnog ektoderma – crno s bijelim točkama; izvanembrionalni endoderm – gusto točkasto. Preuzeto iz Ferner i Mess, 2011.

3 Razred *Mammalia*

3.1 *Prototheria*

Podrazred *Prototheria* uključuje samo jedan živi red koji se naziva *Monotremata*. Posebna karakteristika reda jednootvora (*Monotremata*) je što ne rađaju žive mlade već liježu jaja. Razlikuju se od ostalih oviparnih skupina, kao što su ptice i gmazovi, po tome što su njihova jaja manja te sadržavaju značajno manju količinu žumanjka (Ferner i Mess, 2011.; Freyer i Renfree, 2009.). S obzirom na to da je žumanjak glavni izvor nutrijenata embrija unutar amniotskog jajeta, embrij jednootvora mora moći primiti nutrijente izvana. Nutrijente koje izlučuje endometrija maternice u obliku sekreta embrij prima preko ljuske jajeta tijekom prve 2/3 razvoja. Glavna fetalna membrana preko koje se odvija izmjena tvari je vaskularizirana žumanjčana vreća (Freyer i Renfree, 2009.).

3.2 *Metatheria*

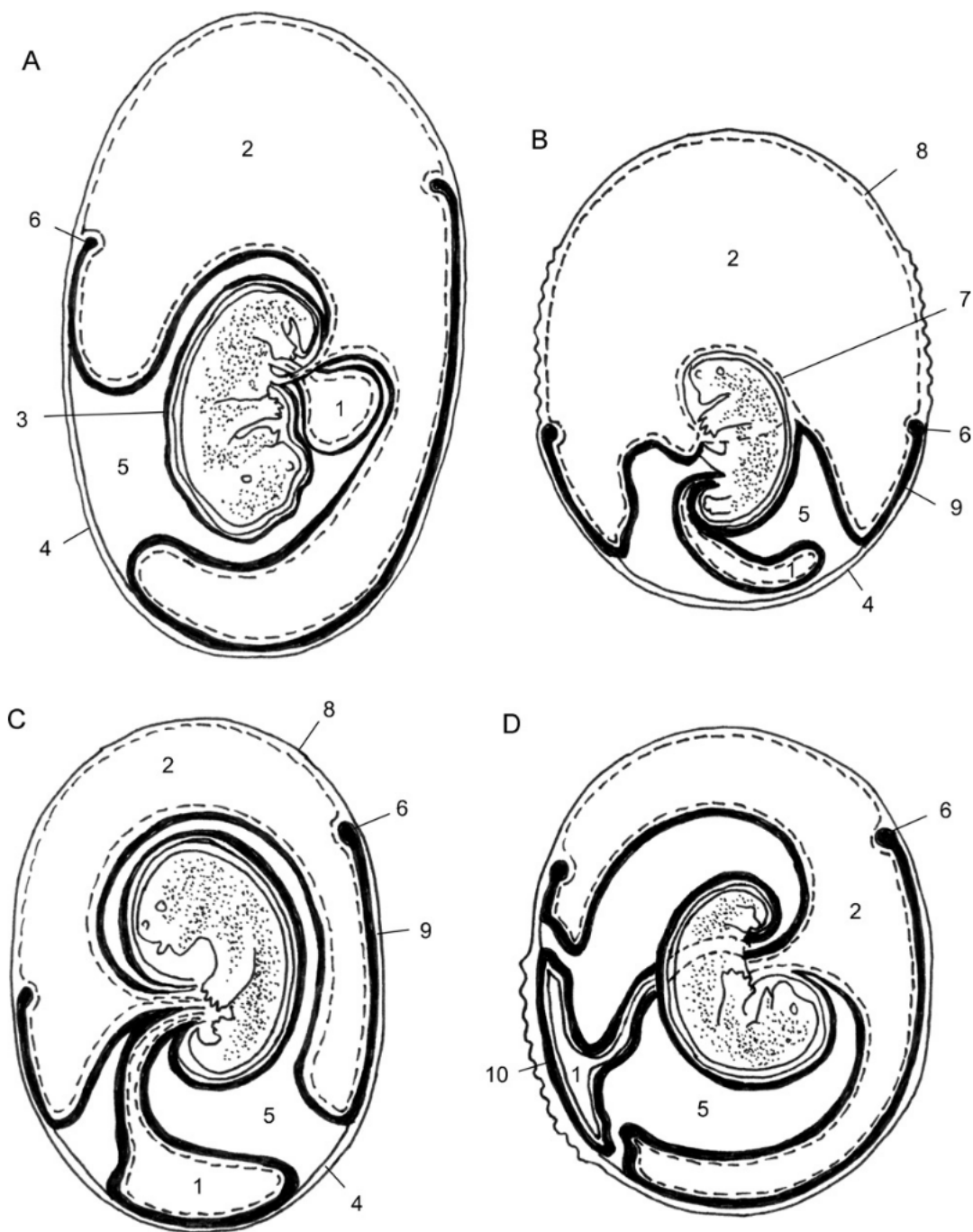
Embrionalni razvoj tobolčara (*Marsupialia*) dijeli karakteristike sa skupinom jednootvora, ali i viših sisavaca (*Eutheria*). Za razliku od jednootvora jajna stanica tobolčara sadrži manju količinu žumanjka te je zbog toga brazdanje zigote holoblastično kao i u viših sisavaca (Wooding i Flint, 1994.). Embrij tobolčara nalazi se unutar meke ovojnice, nalik ljuski jajeta jednootvora, koja se razgrađuje prije rođenja. Također, embrij prije implantacije u endometriju maternice prima nutrijente iz sekreta žlijezda maternice (Renfree, 1973.). Sve vrste tobolčara stvaraju koriovitelinu placentu koja nastaje spajanjem žumanjčane vreće i koriona koji se implantiraju u endometriju maternice. Nosati tobolčari, pojedini zvjeraši i vombati uz koriovitelinu stvaraju i korioalantoisku placentu u kasnijim stadijima trudnoće (Freyer i Renfree, 2009.; Wooding i Flint, 1994.). Koriovitelina placenta omogućava histotrofnu – primanje sekreta žlijezda maternice, i hemotrofnu prehranu embrija – primanje nutrijenata iz majčinog krvotoka (Freyer i sur., 2003.).

U ranom embrionalnom razvoju žumanjčana vreća je dvoslojna i sastoji se od trofoektoderma i izvanembrionalnog endoderma. Embrij je dodatno zaštićen unutar meke ovojnice kako ne bi bio u direktnom kontaktu s endometrijem maternice. Zatim, izvanembrionalni mezoderm raste između dva navedena tkiva i pokriva 2/3 žumanjčane vreće čime nastaje troslojna žumanjčana vreća. Egzocelom ostaje relativno malen zbog čega žumanjčana vreća ostaje u kontaktu s

korionom (Freyer i Renfree, 2009.). Sloj trofoektoderma zadržava se na površini prokrvljene troslojne žumanjčane vreće te omogućuje izmjenu plinova (Ferner i Mess, 2011.; Freyer i sur., 2003.; Mess i Ferner, 2010.; Wooding i Flint, 1994.).

Naposljetku, dolazi do pucanja zaštitne ovojnice i implantacije blastociste u endometriju maternice. Trofoektoderm većine tobolčara ne razgrađuje epitel maternice nego samo ostaju u kontaktu tako stanje se naziva i neinvazivna placentacija žumanjčanom vrećom (Mess i Ferner, 2010.). U pojedinim vrstama (*Dasyuridae*, *Sminthopsis*, *Didelphidae*, *Philander*) trofoektoderm između dvoslojnog i troslojnog dijela žumanjčane vreće urasta u endometriju maternice (Wooding i Flint, 1994.). Takva invazivna placentacija smatra se ancestralnom reproduktivnom strategijom (Mess i Ferner, 2010.). Osim navedenoga, blastocista nekih vrsta smješta se u udubljenje unutar maternice te stvara površinske nabore kako bi se povećala absorbativna površina (Ferner i Mess, 2011.).

Placentalne strukture tobolčara mogu se podijeliti u četiri grupe s obzirom na fetalna i majčinska tkiva koja sudjeluju u stvaranju istih. Tip 1 (**Slika 2. A**) karakterizira interakcija prokrvljene žumanjčane vreće i epitela maternice. Alantois nastaje pri kraju gestacije i ostaje okružen žumanjčanom vrećom. Navedeni tip placentacije je najzastupljeniji i može se pronaći kod oposuma (*Didelphidae*), kuskusa (*Phalangeridae*) i klokana (*Macropodidae*) (Freyer i sur., 2003.). Tip 2 (**Slika 2. B**) razlikuje se po tome što alantois nije okružen žumanjčanom vrećom već je u kontaktu s korionom te se degenerira tijekom daljnjeg embrionalnog razvoja (Ferner i Mess, 2011.). Alantois koala (*Phascolarctos cinereus*, *Phascolarctidae*) i vombata (*Vombatus ursinus*, *Vombatidae*) služi kao respiratorna membrana skupa s korionom (**Slika 2. C**). Izmjena plinova preko alantoisa je rudimentarno svojstvo koje potječe od amniotskog jajeta (Freyer i sur., 2003.; Mess i Ferner, 2010.). Kao što je već navedeno pojedine skupine tobolčara stvaraju, uz standardnu koriovitelinu, stvaraju i korioalantoisku placentu. Korioalantoiska placenta tobolčara razlikuje se od placente viših sisavaca po tome što je izmjena nutrijenata i metabolita između majke i fetusa manje uspješna (Ferner i Mess, 2011.). Kod tobolčara iz porodice *Peramelidae* blastocista se u odnosu na endometriju smješta tako da prokrvljeni alantois bude u kontaktu s korionom (**Slika 2. D**). Bez obzira što je njihovo gestacijsko vrijeme znatno kraće od ostalih tobolčara, njihovo je potomstvo izuzetno razvijeno iz čega se može zaključiti da je korioalantoiska placenta ima veći kapacitet izmjene tvari od korioviteline (Ferner i Mess, 2011.).



Slika 2. Raspored fetalnih membrana tobolčara. (A) Tip 1: *Setonix brachyurus*, (B) Tip 2: *Dasyurus viverrinus*, (C) Tip 3: *Phascolarctos cinereus*, (D) Tip 3: *Perameles nasuta*. 1, alantois; 2, žumanjčana vreća; 3, amnion; 4, korion; 5, egzocelom; 6, sinus terminalis; 7, proamnion; 8, dvoslojna žumanjčana vreća; 9, prokrvljena žumanjčana vreća; 10, korioalantois. Ektoderm – tanka linija; endoderm – isprekidana linija; mezoderm – debela linija. Preuzeto iz Ferner i Mess, 2011.

3.3 *Eutheria*

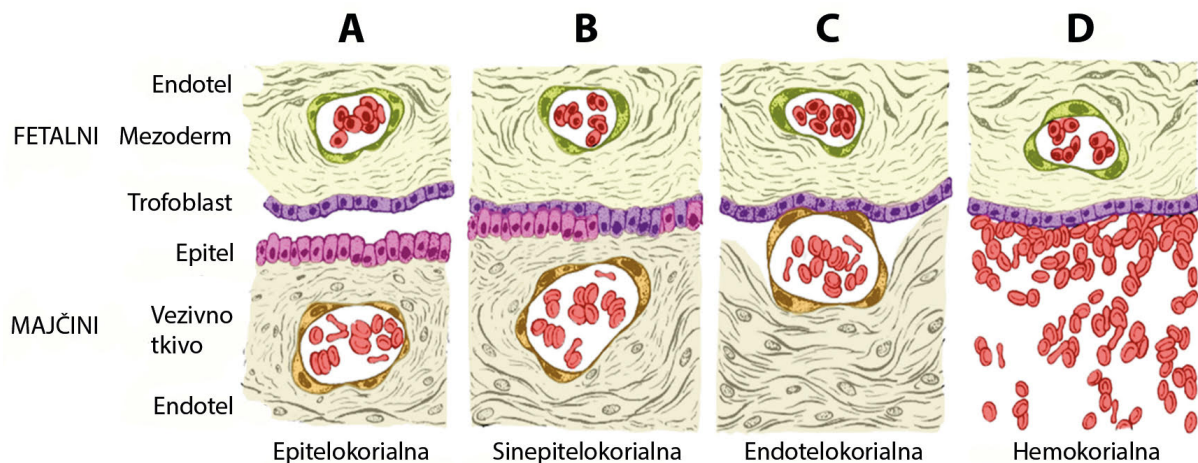
Najveću morfološku raznolikost placentalnih struktura pronalazimo u podrazredu viših sisavaca (*Eutheria*). Sve placente i njoj pripadne strukture nastaju od istih ishodišnih membrana (Carter i Mess, 2007.; Roberts i sur., 2016.; Wildman i sur., 2006.). Molekularno filogenetičkim istraživanjima viši sisavci podijeljeni su u četiri skupine: *Afrotheria* (slonovi, sirene, pećinari, slonovske rovke, cjevozupci i tenreci); *Xenarthra* (pasanci i krezubice); *Laurasiatheria* (zvjeri, ljuskavci, neparnoprstaši, parnoprstaši, kukcojedi, šišmiši i kitovi); *Euarchotheria* (primati, glodavci, dvojezupci, kožuškari i verirovke) (Carter i Mess, 2007.; Wildman i sur., 2006.). Zajedničko svim višim sisavcima je korioalantoiska placenta u čijoj izgradnji sudjeluju fetalne membrane korion i alantois te endometrija maternice (Wooding i Flint, 1994.).

Tijek embrionalnog razvoja od zigote do predimplantacijske blastociste je sličan u svih *Eutheria* uz pojedine razlike među skupinama i vrstama (Roberts i sur., 2016.). Brazdanje zigote je holoblastično zbog toga što jajna stanice sadrži vrlo malo žumanjka. Nakon nekoliko dioba dolazi do kompakcije blastomera, a daljnjim diobama dolazi do uspostave dvije stanične linije: trofoblasta i ICM (*inner cell mass*). ICM se prije implantacije diferencira u epiblast i hipoblast (Wooding i Flint, 1994.). Stanice trofoblasta omogućuju pričvršćivanje blastociste za epitel maternice i prodiranje u njega odnosno implantaciju. S obzirom da je trofoblast u direktnom kontaktu s majčinskim tkivima on ima važnu ulogu u supresiji majčinog imunološkog odgovora. Osim navedenoga, trofoblast je hormonski aktivno tkivo.

S obzirom na veliku morfološku raznolikost placentalnih struktura unutar podrazreda *Eutheria* postoji više pokušaja podijele istih prema različitim kriterijima. Često korištena je podjela prema građi interhemalne barijere odnosno broju tkiva koja odvajaju majčinu i fetalnu cirkulaciju. Prema tome korioalantoiske placente dijelimo na: epitelokorialnu, sinepitelokorialnu, endotelokorialnu i hemokorialnu.

Epitelokorialna placenta je najmanje invazivni oblik korioalantoiske placente zato što trofoblast ne prodire epitel maternice (**Slika 3. A**). Majčinu i fetalnu cirkulaciju razdvajaju epitel krvnih žila (majčinih i fetalnih), vezivno tkivo endometrija, epitel maternice te fetalni mezoderm i trofoblast. Sinepitelokorialna placenta se od epitelokorialne razlikuje po tome što dolazi do djelomične fuzije trofoblasta i epitela maternice (**Slika 3. B**). Endotelokorialna

placenta nastaje invazijom trofoblasta u endometriju čime se smanjuje udaljenost izmjene tvari između dviju cirkulacija (*Slika 3. C*). Trofoblast u ovom tipu placente ostvaruje direktan kontakt sa stijenkom majčinih žila. Najinvazivniji tip placentacije je hemokorialna placenta u kojoj trofoblast razgrađuje stijenku majčinih žila i dolazi u kontakt s majčinom krvi (*Slika 3. D*) (Roberts i sur., 2016.; Wooding i Flint, 1994.).



Slika 3. Shematski prikaz 4 grupe korioalantojskih placenti. (A) epitelokorialna, (B) sinepitelokorialna, (C) endotelokorialna, (D) hemokorialna. Preuzeto i modificirano iz Roberts i sur., 2016.

Trofoblast je zaslužan i za majčino prepoznavanje trudnoće i zaustavljanje menstrualnog ciklusa (Roberts i sur., 2016.). Ljudska placenta producira humani koriogonadotropin još poznatiji kao hormon trudnoće koji omogućava zadržavanje žutog tijela u jajnicima. Trofoblast preživača isti učinak postiže izlučivanjem interferona- τ tipa 1 koji se veže za stanice epitela maternice (Roberts i sur., 2016.).

Još jedna važna karakteristika koja definira tip placente je placentalna interdigitacija koja opisuje izgled absorbativne površine trofoblasta. U placentama s labirintalnom interdigitacijom trofoblast okružuje krvne žile endometrija sa svih strana tvoreći tzv. labirint. Trofoblast viloznog tipa placente tvori zatvorene i razgranate projekcije u endometriju. U placentama s hemokorialnom barijerom stvaraju se intravilozni prostori u koje se ulijeva majčina krv (Mess i Carter, 2006.).

4 Placente izvan razreda *Mammalia*

Placenta i placenti slične strukture mogu se pronaći u redu ljuškaša (*Squamata*) koji pripada razredu *Sauropsida*. Navedene reproduktivne strategije uključuju korioplacentaciju, placentaciju žumanjčanom vrećom i alantoplacentaciju (Ferner i Mess, 2011.; Stewart i Thompson, 2000.).

Korioplacenta nastaje između epitela maternice i koriona jajeta te se pojavljuje u ranom embrionalnom razvoju dvije vrste guštera. Embriji pojedinih ljuškaša ostvaruju interakcije s epitelom maternice i preko žumanjčane vreće što se naziva placentacija žumanjčanom vrećom. Naposljetku, neke vrste stvaraju korioalantoisku placentu u kojoj alantois i korion embrija stvaraju korioalantoisku membranu preko koje se odvija izmjena tvari s epitelom maternice. Za razliku od sisavaca ova korioalantioska placenta ne nastaje od tkiva trofoblasta te nije invazivna. Od navedenih placentalnih struktura isključivo korioalantoiska membrana ima potencijal za izmjenu plinova. Naime, korioplacenta nastaje u ranom embrionalnom razvoju, a izmjena plinova nije moguća preko žumanjčane vreće zato što nije vaskularizirana (Stewart i Thompson, 2000.).

Raže podrazreda prečnousta (*Elasmobranchii*) na unutrašnjoj stijenci maternice imaju izbočenja koje pružaju histotrofnu prehranu embrija što znači da embrij izlučuje enzime koji razgrađuju majčino tkivo te onda unose otpuštene tvari. Osim navedenoga, pojedine vrste morskih pasa ostvaruju placentaciju žumanjčanom vrećom (Hamlett i sur., 1993.; Roberts i sur., 2016.).

Važno je napomenuti da je invazivno tkivo trofoblasta i nastanak placente implantacijom u stijenkama maternice isključivo svojstvo sisavaca. Samim time, placente izvan razreda *Mammalia* ne pokazuju jednak stupanj izmjene tvari i plinova zbog veće udaljenosti izmjene tvari odnosno većeg broja membrana koje dijele majčinsku u fetalnu cirkulaciju (Roberts i sur., 2016.).

5 Evolucija placente

Evolucija placente direktno je povezana s evolucijom viviparnosti. Iako se viviparnost često asocira s placentacijom i sisavcima, kao što je opisano u prijašnjim poglavljima različite životinjske skupine imaju različite pristupe i načine na koje ju ostvaruju. Viviparnost se neovisno pojavljuje više puta tijekom evolucije različitih životinjskih skupina kao što su člankonošci, ribe, gmazovi i sisavci (Kalinka, 2015.).

Nakon uspostave viviparnosti razvijaju se dodatne adaptacije među kojima je i placentacija. Neke od evolucijskih prednosti ovakvog načina razmnožavanja su: održavanje stalne temperature embrija, zaštita embrija od predatora, manji utrošak energije u stvaranje velike količine žumanjka i zaštita majke koja je u mogućnosti slobodno se kretati. Upravo zbog velike raširenosti viviparnog načina razmnožavanja unutar životinjskog carstva teško je pronaći objašnjenje koji su zajednički selektivni pritisci pogodovali takvom razvoju. Alex T. Kalinka u svome radu *“How did viviparity originate and evolve? Of conflict, co-option, and cryptic choice”* (2015.) predlaže objašnjenje rane evolucije viviparnosti. On zaključuje da pojavi viviparnosti prethodi razvoj unutrašnje oplodnje koja se događa unutar ženskog reproduktivnog sustava. Time se pojavljuje selektivni pritisak koji pogoduje mlađim i zdravijim muškim gametama. Nakon ove prilagodbe ženke su u mogućnosti zadržati razvijajuće jaje unutar reproduktivnog sustava. Kalinka smatra da je razloge pojave dodatnih adaptacija na viviparnost (npr. placentacija) potrebno potražiti u karakterističnom evolucijskom razvoju pojedinih životinjskih skupina individualno (Kalinka, 2015.).

Jedna od ideja o evoluciji placente jest ideja da za razvoj placente nije bila potrebna pojava novog specijaliziranog tkiva već se on bazira na interakcijama postojećim tkivima oviparnih životinja (Griffith, 2021.). Viviparnost odnosno zadržavanje ploda unutar ženskog reproduktivnog sustava uzrokovalo je bliski kontakt između tkiva majke i fetusa koja do tada nisu bila u kontaktu ili zbog vanjske oplodnje ili ljuske koja ih je odvajala. Zbog toga signalne molekule proizvedene u fetalnom tkivom mogu slobodno difundirati do tkiva maternice i uzrokovati stanični odgovor. Dva uvjeta za ostvarenje ovih interakcija su: a) tkiva iz kojih nastaje placenta moraju od prije biti signalno aktivna; b) majčino tkivo mora sadržavati receptore koji odgovaraju na fetalne signalne molekule (Griffith, 2021.).

Korioalantoiska membrana oviparnih i viviparnih amniota ima ulogu u sintezi steroidnih hormona poput progesterona i drugih signalnih molekula poput faktora rasta (Griffith i sur., 2017.). Fetalni progesteron je nužan za održavanje trudnoće zato što sprječava kontrakcije maternice, a progesteronski receptori su pronađeni su unutar ženskog reproduktivnog trakta svih *Amniota* (Griffith, 2021.). Proučavajući signalne puteve između fetalnih membrana i ženskog reproduktivnog trakta u oviparnoj (*Lampropholis guichenotti*) i viviparnoj (*Pseudemoia entrecasteauxii*) vrsti guštera otkriveno je 97 potencijalnih ligand-receptor konekcija u oviparnoj vrsti te 104 postojećih ligand-receptor konekcija u viviparnoj vrsti. Od navedenih signalnih puteva čak 62 su konzervirana među ovim vrstama što sugerira da potencijal za komunikaciju fetalnih i majčinih tkiva postoji i prije pojave viviparnosti (Griffith, 2021.). Iz navedenoga se zaključuje da molekularna komunikacija nužna za uspješnu trudnoću nije svojstvo specifično za placentaciju već je posljedica kontakta tih tkiva zbog gubitka barijera između istih (Griffith, 2021.; Griffith i sur., 2017.).

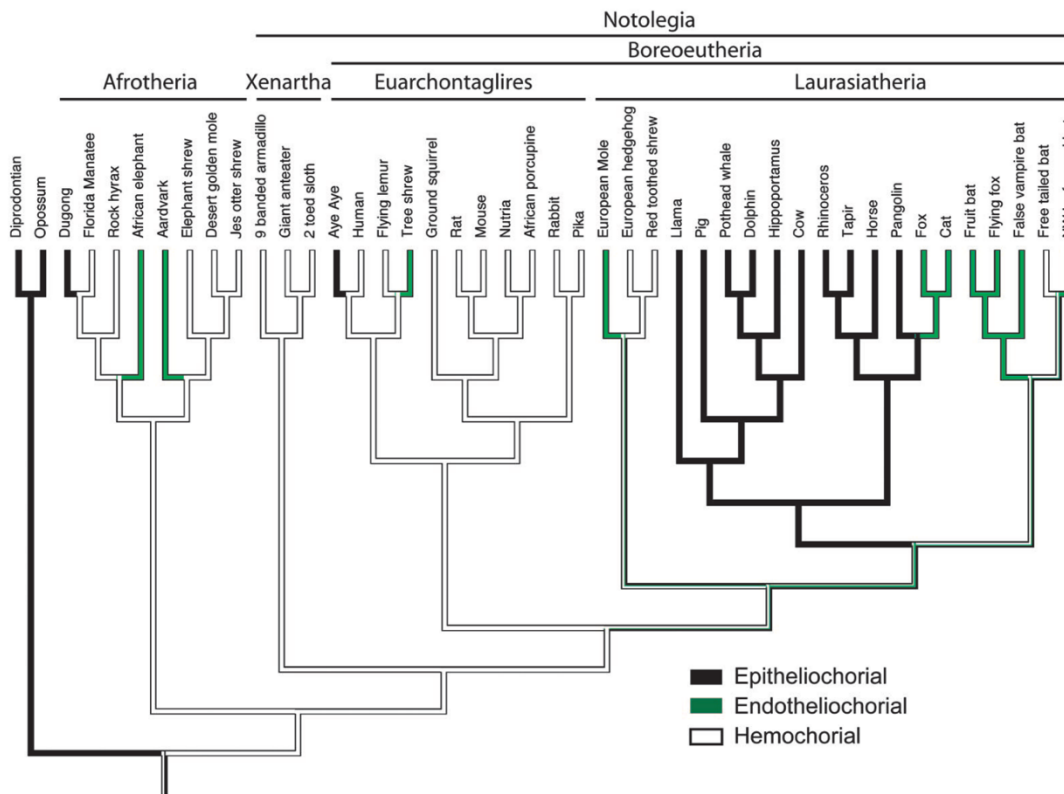
Evolucija placente je konvergentna s obzirom na to da se placentacija pojavljuje neovisno u različitim daleko srodnim skupinama životinjama (Roberts i sur., 2016.). Uspoređujući ekspresiju gena tijekom gestacije između pet različitih vrsta gmazova (oviparnih i viviparnih), jedne vrste viviparnog morskog psa, jedne vrste tobolčara te jedne vrste sisavca nisu pronađeni zajednički ortologni geni specifični za trudnoću (Foster i sur., 2022.) Diferencijalno eksprimirani geni tijekom trudnoće svih navedenih vrsta uključeni su u slične fiziološke procese, ali te funkcionalne sličnosti ne dolaze zbog ekspresije istih gena među vrstama. Iz navedenoga se zaključuje da su različiti geni omogućili neovisnu pojavu viviparnosti i placentacije (Foster i sur., 2022.).

Razvoj placentacije iz amniotskog jaja prati trend smanjenja broja fetalnih membrana koje razdvajaju majčinsku i fetalnu cirkulaciju čime se poboljšava izmjena tvari i plinova (Ferner i Mess, 2011.). Počevši od amniotskog jaja okruženog tvrdom ljuskom, preko jednogotvora čije jaje ima poroznu ljusku te na kraju tobolčara kod kojih dolazi do razgradnje vanjske opne. Osim toga, koriovitelina placenta tobolčara u određenom stupnju urasta u endometriju maternice ženke upravo iz istog razloga. Najveću redukciju fetalnih membrana i invazivnost pronalazimo kod viših sisavaca odnosno kod korioalantoiske placentacije. Iz toga bi se dalo zaključiti da je manje invazivna epitelokorialna placenta evolucijski starija od invazivne endotelokorialne ili hemokorialne.

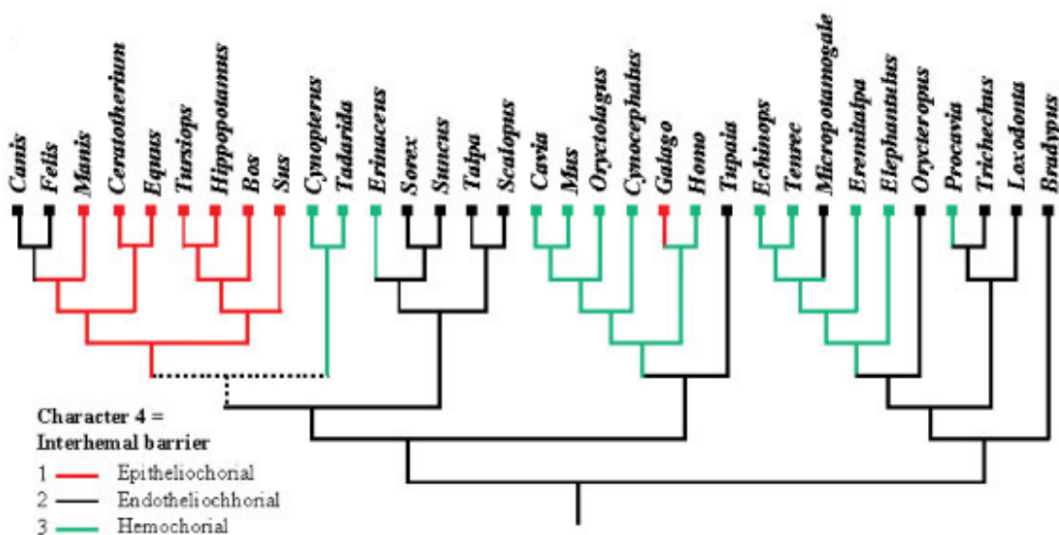
Suprotno tome istraživanja pokazuju da je ne invazivna epitelokorialna interhemalna barijera evolucijski mlađe svojstvo za razliku od endotelokorialne i hemokorialne (Mess i Carter, 2006.; Wildman i sur., 2006.). Problematika izgleda placente ishodišne vrste *Eutheria* još uvijek nije do kraja riješena. Naime, više neovisnih istraživanja pokazuje da je ancestralna korioalantoiska placenta bila diskoidnog oblika s labirintalnom interdigitacijom, ali ne postoji konsensus mišljenja o izgledu interhemalne barijere. Dok jedna skupina znanstvenika smatra da je hemokorialna placenta ancestralna (**Slika 4.**) (Wildman i sur., 2006.), drugi smatraju da je to endotelokorialna (**Slika 5.**) (Mess i Carter, 2006.) Kasniji pokušaji rezolucije ovog problema su bili također neuspješni (Mess i Carter, 2007.).

Osim navedenoga, istraživanja ukazuju na ovisnost oblika placente i građe interhemalne barijere. Tako je naprimjer disokidna placenta uvijek popraćena hemokorialnom barijerom što se zadržalo od zadnjem zajedničkog pretka viših sisavaca (Wildman i sur., 2006.). Labirintalna interdigitacija je pleziomorfno svojstvo. Vilozna interdigitacija popraćena je dugim gestacijskim vremenom (8 do 18 mjeseci) i manjim brojem potomaka te je se zbog toga smatra evolucijskim kompromisom kako bi se smanjilo metaboličko i energetske opterećenje majke (Wildman i sur., 2006.).

Izmjena plinova između majke i rastućeg fetusa jedna je od najbitnijih funkcija placente. S obzirom na to da fetus prima kisik u uvjetima nižeg parcijalnog tlaka kisika pojavljuje se još jedan oblik selektivnog pritiska. Jedan od načina na koji fetus osigurava veću zasićenost kisikom u navedenim uvjetima je modifikacija beta lanca hemoglobina u gama lanac. Taj fetalni oblik hemoglobina ima manji afinitet vezanja liganda koji smanjuju afinitet za kisik (Carter, 2009.).



Slika 4. Filogenetičko stablo podrazreda viših sisavaca (*Eutheria*) koje prikazuje evoluciju interhemalne barijere s obzirom na stupanj invazivnosti placentne. Preuzeto iz Wildman i sur., 2006.



Slika 5. Kladogram podrazreda viših sisavaca (*Eutheria*) koji prikazuje evoluciju interhemalne barijere s obzirom na stupanj invazivnosti placentne. Preuzeto iz Mess i Carter, 2006.

6 Geni specifični za placentu

Za uspješnu trudnoću potrebno je uspostaviti ravnotežu raspodjele nutrijenata i energije kako bi se osigurao razvoj potomka bez prekomjernog iscrpljivanja majke. Zbog toga prirodna selekcija ima suprotne učinke na majčinske i fetalne gene zbog suprotstavljenih interesa rastućeg fetusa i majke. Osim toga, unutar fetalnog genoma postoji konflikt između gena naslijeđenih od majke i onih od oca te je na temelju ove pretpostavke razvijena teorija genetičkog konflikta (Haig, 1993.). Dodatno je proširena idejom da se taj sukob temelji na utisnutim genima – skupina gena čija ekspresija ovisi o roditeljskom podrijetlu. Dosada su pronađeni kod sisavaca, tobolčara te u sjemenkama nekih biljaka (Reik i sur., 2003.; Reik i Walter, 2001.).

Utisnuti geni sisavaca uključeni su kontrolu rasta i razvoja fetusa te je njihova ekspresija zabilježena u fetalnim i placentalnim tkivima. Dok utisnuti geni placente reguliraju opskrbu fetusa nutrijentima, fetalni utisnuti geni kontroliraju energetske potrebe fetusa kontrolirajući stopu rasta (Reik i Walter, 2001.) Teorija genetičkog konflikta objašnjava da očinski utisnuti geni preferiraju što veće iskorištenje dostupnih nutrijenata dok majčini moraju balansirati između trenutno razvijajućeg potomka i budućih (Reik i sur., 2003.). Ideju da su utisnuti geni imali ulogu u evoluciji placente dodatno potvrđuje pronalazak ekspresije istih u placentama viših sisavaca i tobolčara, ali ne i kod fetusa jednootvora, ptica ni gmazova koji liježu jaja (Reik i sur., 2003.).

Utjecaj utisnutih gena *Igf2*, *Peg1*, *Peg3*, *H19* i *Igf2r* na razvoj placente i fetusa proučavan je na *knockout* miševima. *Knockout* očinskih gena *Igf2*, *Peg1* i *Peg3* uzrokovao je smanjenje veličine placente, a *knockout* majčinih gena *H19* i *Igf2r* uzrokuje prekomjerni rast fetusa (Reik i sur., 2003.; Reik i Walter, 2001.). Navedeni geni reguliraju nutritivnu opskrbu fetusa regulirajući veličinu placente te specifične sustave transporta tvari kroz placentu.

Tijek evolucije viviparnosti uvelike su oblikovali geni retrovirusnog podrijetla te ih se može smatrati i odgovornima za pojavu invazivnih oblika placentacije. Retrovirusi su RNA virusi koji kodiraju vlastitu reverznu transkriptazu koja tijekom zaraze stanice domaćina prepisuje jednolančanu RNA u dvolančanu DNA molekulu koja se onda ugrađuje u genom domaćina. Zarazom germinativnih stanica i njihovih prekursora nastaju endogeni retrovirusni geni koji se

onda nalaze u svakoj stanici organizma nastalog iz tih zaraženih stanica. Upravo su endogeni retrovirusni geni odgovorni za nastanak sinciciotrofoblasta zato što potiču fuziju stanica trofoblasta. Navedene gene nazivamo sincitini i do sada su pronađeni u placentama tobočara i viših sisavaca (Denner, 2016.; Roberts i sur., 2021.) Različite skupine sisavaca eksprimiraju sincitine različitog retrovirusnog podrijetla te se njihova ugradnja u genom dogodila neovisno prije 10 i 85 milijuna godina što je još jedan dokaz za konvergentnu evoluciju placentе (Dupressoir i sur., 2012.). Osim toga, imaju i ulogu u imunosupresiji majčinog imunološkog odgovora te se može pretpostaviti da je upravo to svojstvo sincitina omogućilo nastanak prve invazivne placentе (Dupressoir i sur., 2012.).

7 Zaključak

Pojavom viviparnosti stvaraju se novi selektivni pritisci koji rezultiraju razvojem reproduktivnih struktura koje dijele zajedničku fiziološku funkciju, ali pokazuju vrlo malu morfološku konzerviranost iako nastaju iz istih ishodišnih fetalnih membrana. Kako bi se omogućio uspješan razvoj potomka placenta ga mora opskrbiti nutrijentima, kisikom, ali i omogućiti sekreciju otpadnih metabolita. Proces embrionalnog razvoja osim što je određen endogenim faktorima koordiniran je i sa razvojem placente za što je potrebna komunikacija fetalnih i majčinih tkiva, a molekularna osnova za ovu komunikaciju postoji i prije pojave viviparnosti. Kao što je istaknuto u ovom radu, i fetus i majka imaju jednako važnu ulogu u procesu razvoja placente i gestacije. Zbog suprotstavljenih interesa rastućeg fetusa i majke prirodna selekcija ima suprotne učinke na majčinske i fetalne gene. Osim toga, unutar fetalnog genoma postoji konflikt između gena naslijeđenih od majke i onih od oca. Različite životinjske skupine pronalaze različita rješenja ovog konflikta što se očituje u morfološkoj raznolikosti placenti i placenti sličnih struktura. Evolucija placente je konvergentna u više pogleda; počevši od toga da je nastala neovisno nekoliko puta tijekom biološke prošlosti te da su njezin nastanak omogućili u potpunosti različiti geni iako imaju slične fiziološke funkcije. S obzirom na to da se istraživanja placentacije primarno fokusiraju na placente podrazreda *Eutheria* zbog njihove sličnosti ljudskoj placenti potrebna su daljnja istraživanja reproduktivnih strategija ostalih viviparnih životinja kako bi postigli bolje razumijevanje evolucije ovog organa.

8 Literatura

- Burton GJ, Jauniaux E (2015). What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol* **213**: S6.e1-S6.e4.
- Carter AM (2009). Evolution of Factors Affecting Placental Oxygen Transfer. *Placenta* **30**: 19–25.
- Carter AM, Mess A (2007). Evolution of the Placenta in Eutherian Mammals. *Placenta* **28**: 259–262.
- Denner J (2016). Expression and function of endogenous retroviruses in the placenta. *APMIS* **124**: 31–43.
- Dupressoir A, Lavialle C, Heidmann T (2012). From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: Role of the captured syncytins in placentation. *Placenta* **33**: 663–671.
- Ferner K, Mess A (2011). Evolution and development of fetal membranes and placentation in amniote vertebrates. *Respir Physiol Neurobiol* **178**: 39–50.
- Foster CSP, Dyke JU Van, Thompson MB, Smith NMA, Simpfendorfer CA, Murphy CR, i sur. (2022). Different Genes are Recruited During Convergent Evolution of Pregnancy and the Placenta. *Mol Biol Evol* **39**: .
- Freyer C, Renfree MB (2009). The mammalian yolk sac placenta. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* **312**: 545–554.
- Freyer C, Zeller U, Renfree MB (2003). The Marsupial Placenta: A Phylogenetic Analysis. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* **299**: 59–77.
- Griffith OW (2021). Novel tissue interactions support the evolution of placentation. *J Morphol* **282**: 1047–1053.
- Griffith OW, Brandley MC, Whittington CM, Belov K, Thompson MB (2017). Comparative genomics of hormonal signaling in the chorioallantoic membrane of oviparous and viviparous amniotes. *Gen Comp Endocrinol* **244**: 19–29.
- Haig D (1993). Genetic Conflicts in Human Pregnancy
- Hamlett WC, Eulitt AM, Jarrell RL, Kelly MA (1993). Uterogestation and placentation in elasmobranchs. *Journal of Experimental Zoology* **266**: 347–367.
- Kalinka AT (2015). How did viviparity originate and evolve? Of conflict, co-option, and cryptic choice. *BioEssays* **37**: 721–731.
- Mess A, Blackburn DG, Zeller U (2003). Evolutionary Transformations of Fetal Membranes and Reproductive Strategies. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* **299**: 3–12.

- Mess A, Carter AM (2006). Evolutionary transformations of fetal membrane characters in Eutheria with special reference to Afrotheria. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* **140**: 140–163doi:10.1002/jez.b.21079.
- Mess A, Carter AM (2007). Evolution of the placenta during the early radiation of placental mammals. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology* **148**: 769–779.
- Mess AM, Ferner KJ (2010). Evolution and development of gas exchange structures in Mammalia: The placenta and the lung. *Respir Physiol Neurobiol* **173**: .
- Reik W, Constância M, Fowden A, Anderson N, Dean W, Ferguson-Smith A, i sur. (2003). Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol* **547**: 35.
- Reik W, Walter J (2001). Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* **2**: 538–548.
- Renfree' MB (1973). Proteins in the Uterine Secretions of the Marsupial *Macropus eugenii* *Dev Biol* **32**: .
- Roberts RM, Ezashi T, Schulz LC, Sugimoto J, Schust DJ, Khan T, i sur. (2021). Syncytins expressed in human placental trophoblast. *Placenta* **113**: 8–14.
- Roberts RM, Green JA, Schulz LC (2016). The evolution of the placenta. *Reproduction* **152**: R179–R189.
- Stewart JR, Thompson MB (2000). Evolution of placentation among squamate reptiles: recent research and future directions *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* **127**: .
- Wildman DE, Chen C, Erez O, Grossman LI, Goodman M, Romero R (2006). Evolution of the mammalian placenta revealed by phylogenetic analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**: 3203–3208.
- Wooding FBP, Flint APF (Springer Netherlands: 1994). Marshall's Physiology of Reproduction **III**: 233-460.

9 Životopis

Rođena sam 2002. godine u Zagrebu gdje se završila osnovnu školu A. G. Matoša i Gornjogradsku gimnaziju, opći smjer. 2020. godine upisujem preddiplomski sveučilišni studij Molekularne biologije na Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu. Sudjelovala sam kao kreator i voditeljica znanstveno popularne radionice na Ljetnoj školi znanosti 2022. godine u Splitu. Interesna područja znanosti su mi embriologija i evolucijska biologija.