Uloga DNA i genetičkih markera u istraživanju evolucije čovjeka

Petek, Anja

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:190543

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
ODJEL ZA BIOLOGIJU

Preddiplomski studij biologije

Anja Petek

ULOGA DNA I GENETIČKIH MARKERA U ISTRAŽIVANJU EVOLUCIJE ČOVJEKA

Završni rad

Mentor: Dr. sc. Dubravka Čerba, doc.

Osijek, 2015.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za biologiju
Završni rad
Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Biologija

ULOGA DNA I GENETIČKIH MARKERA U ISTRAŽIVANJU EVOLUCIJE ČOVJEKA

Anja Petek

Rad je izrađen na Zavodu za ekologiju voda, Odjel za biologiju
Mentor: Dr. sc. *Dubravka Čerba***, doc.**

Kratak sažetak završnog rada
Napretkom molekularne biologije, znanstvenici uviđaju važnu ulogu deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i drugih genetičkih markera u istraživanju evolucije čovjeka. Istraživanja mitohondrijske DNA i Y kromosoma omogućuju izradu filogenetskih stabala korištenjem hipoteze molekularnog sata, odgovaraju na pitanja poput podrijetla ljudi ili se koriste u određivanju srodnosti između čovjeka i drugih organizama.

Broj stranica: 19
Broj slika: 8
Broj tablica: 1
Broj literaturnih navoda: 19
Web izvor: 15
Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: evolucija čovjeka, mitohondrijska DNA, Y kromosom, molekularni sat, filogenetsko stablo

Rad je pohranjen u knjižnici Odjela za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i u Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, u elektroničkom obliku, te je objavljen na web stranici Odjela za biologiju.

BASIC DOCUMENTATION CARD
Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of Biology
Bachelor's thesis
Undergraduate university study programme in Biology

Scientific Area: Natural science
Scientific Field: Biology

THE ROLE OF THE DNA AND GENETICS MARKERS IN HUMAN EVOLUTION RESEARCH

Anja Petek

Thesis performed at the Subdepartment of Water Ecology, Department of Biology
Supervisor: Dr. sc. *Dubravka Čerba***, Assist. Prof.**

Short abstract
With the advance of molecular biology, deoxyribonucleic acid (DNA) and other genetic markers are getting more and more important to scientists contributing to research of human evolution. Mitochondrial DNA and Y chromosome research enables development of phylogenetic trees using the hypothesis of molecular clock, it is answering questions about the origin of human race and it is being used in determining similarity between humans and other organisms.

Number of pages: 19
Number of figures: 8
Number of tables: 1
Number of references: 19
Web source: 15
Original in: Croatian

Key words: human evolution, mitochondrial DNA, Y chromosome, molecular clock, phylogenetic tree

Thesis deposited in the Library of Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek and in the National university library in Zagreb in electronic form. It is also disposable on the web site of Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

2. OSNOVNI DIO 2

2.1. OSNOVNI MEHANIZMI EVOLUCIJE 2

2.1.1. MOLEKULARNI SAT 3

2.2. ULOGA DNA I GENETIČKIH MARKERA U FILOGENETICI 4

2.3. VEZA MITOHONDRIJSKE DNA I EVOLUCIJE 8

2.3.1. MITOHONDRIJ 8

2.3.2. MITOHONDRIJSKA DNA 9

2.3.3. PODRIJETLO MODERNIH LJUDI 10

2.3.4. BRYAN SYKES: „SEDAM EVINIH KĆERI: GENETIČKA POVIJEST EUROPLJANA“ 12

2.4. ULOGA Y KROMOSOMA U EVOLUCIJI 15

2.4.1. STRUKTURA I ORGANIZACIJA KROMOSOMA Y 15

2.4.2. ISTRAŽIVANJA Y KROMOSOMA I PRIMJENA U EVOLUCIJSKIM ISTRAŽIVANJIMA 16

2.4.2.1. „Y KROMOSOM I GENTSKO PODRIJETLO HRVATA“ 17

2.5. MITOHONDRIJSKA DNA I Y KROMOSOM 18

3. ZAKLJUČAK 19

4. LITERATURA 20

1. UVOD

Charles Darwin, otac evolucije, odavno je shvatio važnost nasljeđivanja u evoluciji. Nakon Watsonova i Crickova otkrića strukture DNA (deoksiribonukleinske kiseline), njene uloge u pravilnom funkcioniranju organizma te važnosti DNA u nasljeđivanju osobina, stvorene su mogućnosti povezivanja genetike i evolucije. Ubrzan razvoj metoda sekvencioniranja DNA, tehnika molekularnog kloniranja, algoritama za usporedbu sljedova, pa i samih računala uzrokovao je porast važnosti usporedbe bioloških sljedova u molekularnoj biologiji. Molekularna genetika je istovremeno postupno postala jednom od glavnih dijelova istraživanja o podrijetlu naroda te je dala vjerojatno i najvažniji doprinos u tadašnjem razumijevanju povijesno nejasnih činjenica (Jurić, 2003). Istraživanjem DNA, proteina i aktivnosti određenih gena, znanstvenici su mogli dokazati da su se ptice razvile od gmazova usprkos njihovoj fizičkoj različitosti, stvarati filogenetička stabla i određivati starost vrsta i drugo. Međutim razvojem molekularne genetike, od devedesetih godina 20. stoljeća raste nesklad između evolucijskih dokaza paleontologije i molekularne biologije, znanstvenici postupno dolaze do odgovara koje nisu mogli dobiti samo proučavanjem morfologije paleontoloških dokaza. Razvitak molekularno-bioloških istraživanja i teorije molekularnog sata (eng. *Molecular clock hypothesis,* MHC) umanjuje ulogu paleontologije u rješavanju nepoznanica koje se mogu javiti pronalaskom nekih fosilnih nalaza. U istraživanju evolucije sve veći doprinos daju DNA i ostali genetički markeri (Kokić, 2012). Međutim, spoznaja o nasljednosti DNA bila bi nevažna u istraživanju evolucije čovjeka da ne postoje osnovni evolucijski procesi koji se zbivaju unutar populacije. Evolucija započinje narušavanjem genetičke ravnoteže. Osnovni evolucijski mehanizmi su mutacija, prirodni odabir ili selekcija i genetski drift. Upravo ti procesi mijenjaju genetsku ravnotežu te tako utječu na evoluciju organizama. Zbog mutacija i ostalih evolucijskih mehanizama moguće je pratiti evoluciju pomoću DNA. Najzanimljivije i najkorisnije informacije dobivaju se analizom dvaju markera unutar našega genoma: Y kromosoma i mitohondrijske DNA (mtDNA) (Primorac i sur., 2011). Pronalazak i potpuno sekvencioniranje mitohondrijske DNA označilo je početak napretka u istraživanju evolucije modernog čovjeka te započelo potragu za njegovim podrijetlom. U mitohondrijskoj DNA, koja se nasljeđuje po majčinoj liniji, prateći mutacije, otkriven je ženski predak ljudske vrste takozvana „Mitohondrijska Eva“ (Hall i Hallgrimsson, 2008). Kao i mitohondrijska DNA, i Y kromosom dobiva ulogu genetičkog markera u istraživanju filogenije. Istraživanjem i praćenjem mutacija na Y kromosomu nađen je zajednički muški predak, takozvani „Y kromosomski Adam“. Primjena DNA u istraživanju evolucije čovjeka ubrzano napreduje, otkrivajući nova znanja o mtDNA i Y kromosoma.

2. OSNOVNI DIO

2.1. OSNOVNI MEHANIZMI EVOLUCIJE

Evolucija se prema hrvatskom jezičnom portalu definira kao jedan od oblika kretanja u prirodi i društvu, kao neprekidnu, postupnu promjenu odnosno postupni prijelaz iz jednog stanja u drugi (web 1). S druge strane o evoluciji u biologiji govori se kao o skupu znanstvenih hipoteza o nastanku života te teorija po kojoj su se danas postojeće vrste u životinjskom i biljnom svijetu razvile u procesu postupne promjene od jednostavnijih, uglavnom izumrlih oblika, prema složenijima, uključujući i evoluciju čovjekolikih majmuna do čovjeka. Teorija evolucije, prema kojoj se „viši" oblici života izvode iz „nižih", temelji se naproučavanju i istraživanjima, osobito na područjima paleontologije, genetike, molekularne biologije, poredbene fiziologije i životinjskog ponašanja (web 2). Evoluciju možemo definirati kao promjenu učestalosti nasljednih osobina neke biološke populacije živih bića od jedne do druge generacije. Osobine se nasljeđuju u obliku gena koji se repliciraju prilikom razmnožavanja te ih tako nasljeđuju potomci. Mutiranjem nekih gena nastaju različite varijante (aleli) gena, koje mogu uzrokovati nastanak izmijenjenih ili čak potpuno novih osobina. Zbog različitih alela koji nastaju rekombinacijom, polako dolazi do značajno izraženih razlika između jedinki (Hall i Hallgrimsson, 2008). Evolucija se odvija kada se promijeni učestalost ovih alela u nekoj populaciji, odnosno frekvencija alela u genskom fondu (*gene pool*-u), što dovodi da se ove osobine u toj populaciji češće ili rjeđe pojavljuju. To se događa bilo utjecajem prirodnog odabira (različitim odnosima i brzinama razmnožavanja i sposobnostima preživljavanja zbog ovih osobina) ili slučajno, djelovanjem genetičkog drifta. Uz genetički drift, mutacije i prirodna selekcija su osnovni mehanizmi evolucije (web 3). Mutacije su promjene u genetičkom materijalu i najvažniji su izvor „novih osobina". Mutacije se mogu podijeliti prema utjecaju na *fitness*, prema uzroku, prema učinku te prema nasljednosti. Najbitnija podjela mutacija za istraživanje evolucije je podjela prema nasljednosti gdje mutacije dijelimo na somatske i germinativne. Somatske mutacije su mutacije na somatskim ili tjelesnim stanicama, dok germinativne mutacije uzrokuju promjene na germinativnim ili spolnim stanicama te su upravo zbog mogućnosti nasljeđivanja, germinativne mutacije značajne za istraživanje u evoluciji (web 4). Kako bi mutacije mogle dati prikaz o evoluciji organizama, a time i čovjeka, važno je odrediti i stopu mutacija. Stopa mutacija je broj mutacija po genu u određenom vremenu, ako se vrijeme mjeri staničnim diobama (web 5). Češće se koristi termin učestalost mutacija - učestalost javljanja određene mutacije u uzorku stanica ili jedinki, a izražava se kao

broj mutacija na milijun stanica. Stopa mutacija varira od organizma do organizma, i od gena do gena. Mutacije su vrlo korisne u određivanju starosti organizama, a posebno se proučavaju u istraživanju evolucije čovjeka. Prirodni odabir ili selekcija druga je osnovna „snaga“ evolucije. Ona je prirodni izbor između nositelja različito vrijednih nasljednih faktora. Definira se kao promjena u frekvenciji gena do koje dolazi uslijed različitog preživljavanja i nejednake reproduktivne sposobnosti pojedinih genotipova (jedinki) (Hall i Hallgrimsson, 2008). Prirodna selekcija (odabir) najvažniji je Darwinov doprinos teoriji evolucije, koji ju opisuje kao borbu za opstanak među pojedinim organizmima pri kojoj preživljavaju najsposobniji. Darwin selekciju "primjenjuje" na jedinke, a ne na populacije, dok okoliš smatra selektivnom silom koja odabire oblike koje su joj se najbolje prilagodile. Naglašavanjem negativne strane prirodnog odabira, Darwin ističe da je upravo selekcija ta koja uništava jedne, a unaprjeđuje druge (Hurst, 2009). Genetski drift treći je mehanizam evolucije o kojem možemo govoriti kao o slučajnim varijacijama u frekvenciji alela tijekom vremena. Djeluje samo u malim populacijama i to po načelu vjerojatnosti (web 6). Rezultati su slučajni i uzrok su slučajnom ustaljivanju gena ili gubitku mutiranog gena. Tako osim selekcijskog odabira, u evoluciji zbog genetskog drifta postoji mogućnost da se istaknu oni geni koji se u velikoj genetskoj zalihi nisu mogli istaknuti i tako postanu važni za neki genetski sastav, dok se oni geni koji su prije toga bili zastupljeni sada gube (Hall i Hallgrimsson, 2008).

2.1.1. MOLEKULARNI SAT

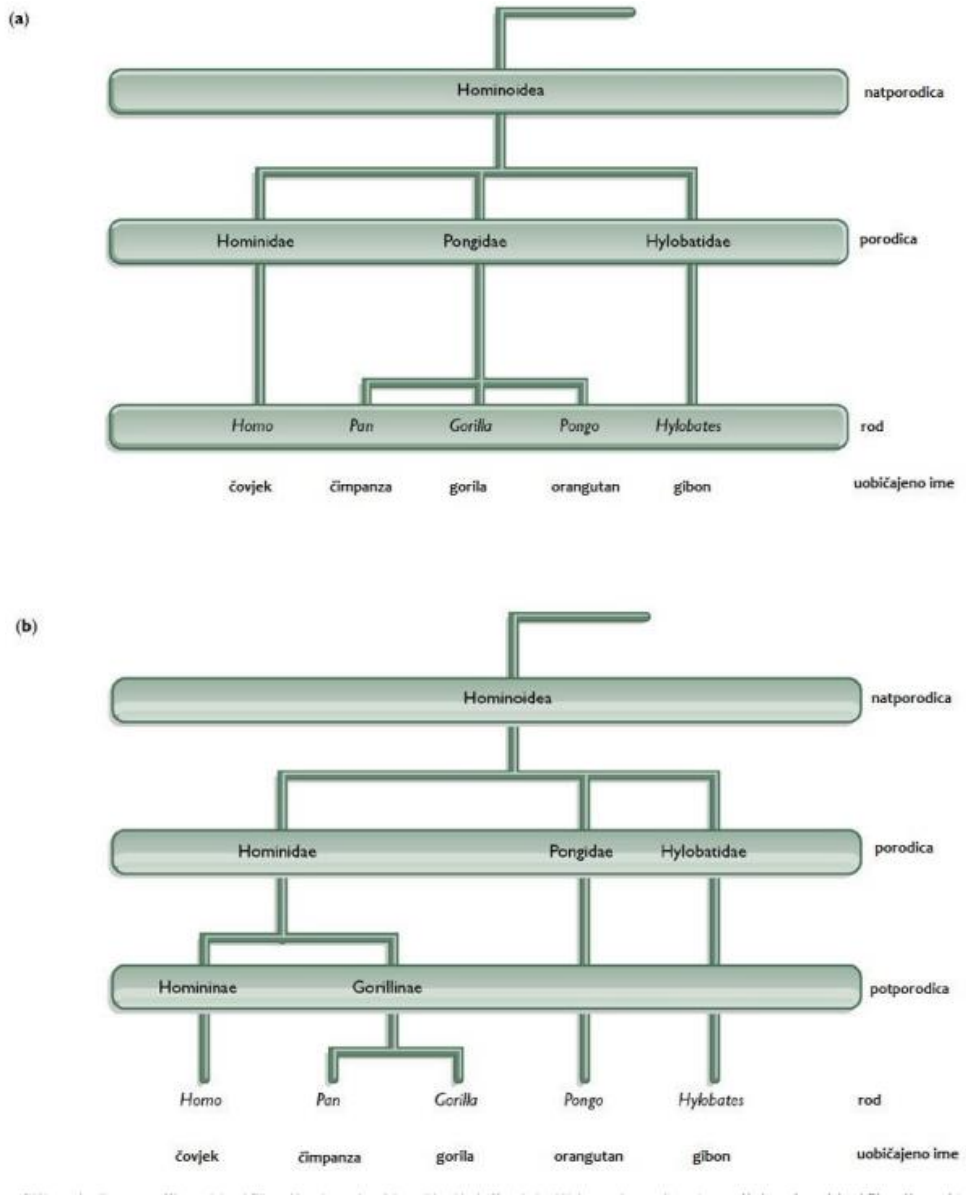
Zbog nedostataka paleontologije odnosno poteškoća u rješavanju temeljnih pitanja u istraživanju evolucije pomoću paleontoloških dokaza, većina evolucionista je već početkom 20. stoljeća polagala nade u tada novu znanost, genetiku. Ipak, pravi razvoj nastao je s novim otkrićima molekularne biologije u drugoj polovici 20. stoljeća. Istraživanja molekularne biologije dokazivale su evoluciju na razini enzima, bjelančevina i DNA (Kokić, 2012). Molekularni sat, odnosno neutralna teorija molekularne evolucije, postao je osnovni alat za istraživanje u mnogim područjima evolucijske biologije. Istraživanjem se dokazalo da se razne molekularne varijacije mogu koristiti kako bi se procijenilo vrijeme razdvajanja između vrsta na evolucijskom stablu, što je upravo bila zadaća molekularnog sata. Hipoteza molekularnog sata govori da DNA i proteinski nizovi evoluiraju brzinom koja je relativno konstantna tijekom vremena i kod različitih organizama. Izravna posljedica ove konstantnosti je ta da je genetska razlika između svake vrste proporcionalna vremenu otkako su te vrste posljednji put dijelile zajedničkog pretka.

Prvotno je predložena od strane istraživača Emilea Zuckerlanda i Linusa Paulinga na temelju opažanja, međutim Motoo Kimura je prvi teorijski i matematički formalizirao neutralnu teoriju evolucije koja tvrdi da je mutacijska sila najsnažnija sila molekularne evolucije te da većina evolucijskih mutantnih supstitucija na molekularnoj razini nastaje slučajnim fiksacijama, a samo iznimno prirodnom selekcijom (Bromham i Penny, 2003). Neutralna teorija molekularne evolucije govori da molekularna evolucija ima dva važna obilježja: obilježje konzervativnosti te obilježje konstantne stope supstitucije aminokiselina ili nukleotida. Ova obilježja dovela su do konstrukcije molekularnog sata koji mjeri evolucijsko vrijeme supstitucijom nukleotida. Navedenom teorijom molekularne evolucije predviđa se stalna brzina molekularne evolucije, tako da postoji molekularni sat kojim se mogu računati evolucijski događaji. Pretpostavka o predvidivoj brzini promjene molekula i bjelančevina našla je svoju primjenu u mjerenju molekularnih razlika brojnih živih organizama. Uspoređujući slijed komponenata dviju makromolekula u dva tipa organizama, može se utvrditi broj različitih komponenata te se mogu pratiti evolucijski događaji mjerenjem promjena takvih komponenata tijekom vremena. Tada se mogu utvrditi položaj i vrijeme njihova razdvajanja na rodoslovnom stablu (Kokić, 2012).

2.2. ULOGA DNA I GENETIČKIH MARKERA U FILOGENETICI

Napretkom molekularne biologije i interesom znanstvenika za korištenjem saznanja upravo iz tog područja došlo je do prve primjene genetike to jest molekule DNA u istraživanju evolucije čovjeka. Znanstvenici su počeli koristiti DNA, ali i ostale genetičke markere kako bi izradili filogenetsko stablo pomoću kojeg bi pokazali taksonomske, odnosno evolucijske odnose između raznih vrsta. Najzanimljivije područje za znanstvenike bila je evolucija čovjeka. Evolucijsko razdvajanje ljudi od ostalih čovjekolikih majmuna kroz povijest zanimalo je znanstvenike već dugi niz godina. Jednim od prvih istraživanja molekularne biologije tog područja izmjerena je imunološka udaljenost (eng. *immunological distance - ID*) različitih vrsta primata. U ovom istraživanju procijenjena je snaga imunološkog odgovora koju antigen jedne vrste (npr. ljudski albumin) izazove kontaktom s imunim sustavom druge vrste (čovjek, čimpanza, gorila i majmuni Starog svijeta). Teorija je da bi srodnije vrste trebale imati sličnije antigene i stoga slabiji imunološki odgovor na testirane antigene (Sarich i Wilson, 1967). Različitim rangiranjem imunološkog odgovora, istraživanje je trebalo dati sliku o srodnosti između istraživanih vrsta. Imunološki odgovor vrste na svoje vlastite antigene (npr. čovjekov antigen u kontaktu s čovjekovim imunološkim sustavom) rangiran je ocjenom 1. Dobiveni imuni

odgovor između čovjeka i gorila bio je 1,09, a između čovjeka i čimpanze 1,14. Jačina imunog odgovora od 2,46 između čovjeka i šest različitih majmuna Starog svijeta ukazivala je da su afrički čovjekoliki majmuni bliži čovjeku nego drugim majmunima. Procijenjeno je da su se majmuni Starog svijeta odvojili od čovjekolikih majmuna prije oko trideset milijuna godina, uzevši u obzir i fosilne nalaze i pod pretpostavkom da imuna udaljenost tokom vremena raste ravnomjernim tempom. Ista istraživanja dovela su do zaključka da se divergencija između čovjeka i čovjekolikih majmuna zbila prije oko 5 milijuna godina, što je bio vrlo iznenađujući rezultat jer su znanstvenici do tada mislili da se odvajanje dogodilo prije oko petnaest do dvadeset milijuna godina. Prema imunom odgovoru, znanstvenici su zaključili da su, evolucijski, čovjeku bliže gorile od čimpanzi (Sarich i Wilson, 1967). Međutim, napretkom molekularne biologije, raste i važnost korištenja DNA u filogenetskim istraživanjima te dolazi do sve češće uporabe filogenetskih analiza. Filogenetska analiza nastaje proučavanjem evolucijskih poveznica između grupa organizama korištenjem podataka molekularnih sekvenci i morfoloških matrica, dok je rezultat takve analize hipoteza o evolucijskoj povezanosti taksonomskih skupina, to jest njihova filogenija. Iako je već Ernest Haeckel uveo pojam filogenije i 1866. predstavio prikaz poznatih živih organizama, filogenetske analize doživjele su ubrzan razvoj otkrićem DNA i proteina zbog mogućnosti njihove uporabe u svrhu izrade filogenetskih stabala. Ovim analizama otkriven je zajednički predak čimpanzi i čovjeka pa se stoga tradicionalna klasifikacija hominoida razlikuje se od klasifikacije bazirane na filogeniji. Molekularne analize su pokazale veću sličnost čovjeka i čimpanze, odnosno istraživanja su pokazala da su čimpanze filogenetički bliže čovjeku od gorila (Slika 1).



Slika 1. Dva načina klasifikacije hominoida: a) tradicionalna klasifikacija; b) klasifikacija bazirana na filogeniji, posebice na genetičkim dokazima (web 7).

Osim dokaza o evoluciji koji se nalaze u ljudskoj DNA, dokaza ima i u bjelančevinama. Bjelančevine su makromolekule, odnosno linearni polimeri izgrađeni od monomernih jedinica nazvanih aminokiseline. Najsvestranije su molekule u živim sustavima i obavljaju bitne funkcije u svim biološkim procesima, djeluju kao katalizatori, prenose živčane impulse te kontroliraju rast i diferencijaciju (Berg i sur., 2013). Uz pomoć molekularnog sata mogu poslužiti u istraživanju evolucije i srodnosti između vrsta. Bjelančevina citokroma c predstavlja dobar marker u istraživanju evolucije vrsta zbog činjenice da brzina evolucijskih promjena ovog gena omogućava razlikovanje srodnih vrsta (Slika 2). Prema istraživanjima, u ljudi i čimpanza, molekula proteina citokroma c, koji služi u vitalnoj funkciji staničnog disanja, sastoji se od

uvijek istovjetno poredanih lanaca 104 aminokiseline. Međutim, rezus majmuni se razlikuju u jednoj aminokiselini citokroma c od ljudi, dok konj ima dodatnih jedanaest aminokiselina. Može se zaključiti da stupanj molekularne sličnosti DNA različitih organizama odražava vremensku i generacijsku udaljenost od zajedničkog pretka. Zbog toga se pretpostavke iz komparativne anatomije i drugih disciplina koje se bave evolucijom, mogu testirati ispitivanjem nukleotidnih sekvenci DNA i aminokiselinskih sekvenci proteina (Kokić, 2012).

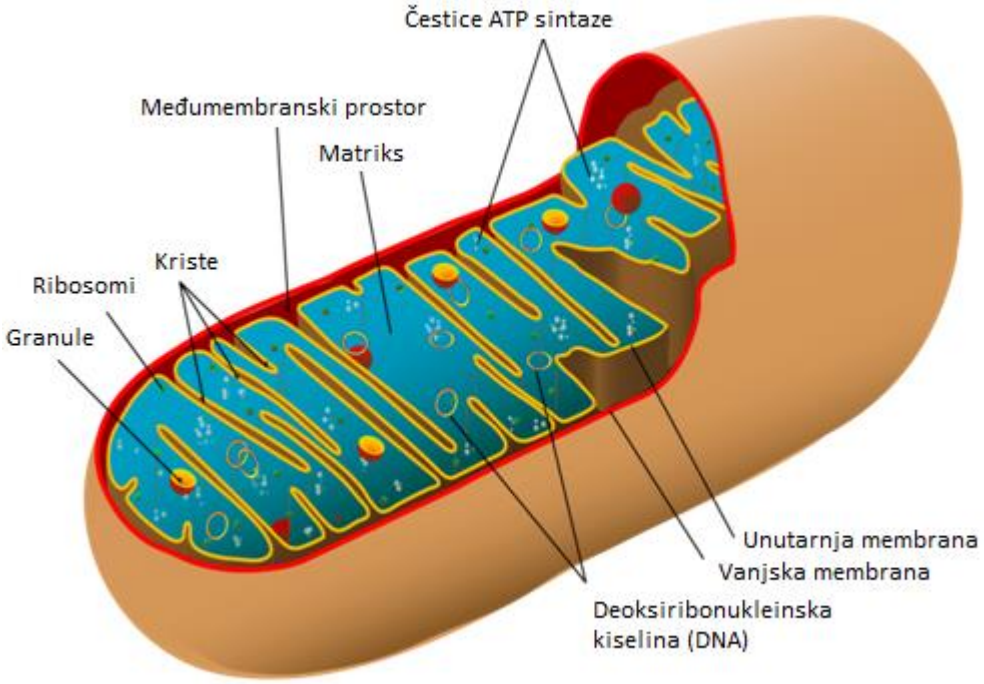


Slika 2. Trodimenzionalni prikaz citokroma c (web 8).

2.3. VEZA MITOHONDRIJSKE DNA I EVOLUCIJE

2.3.1. MITOHONDRIJ

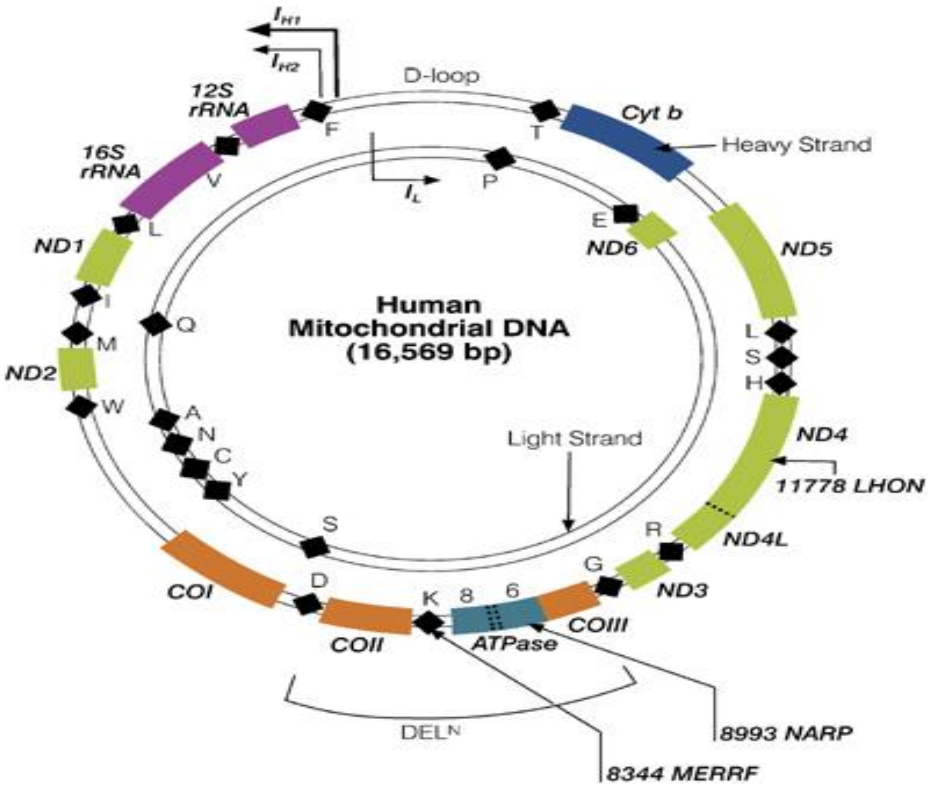
Mitohondriji su ovalni organeli, dugi oko 2 μm, promjera oko 0,5 μm. Elektronskom je mikroskopijom otkriveno da su mitohondriji okruženi sustavom membrana, sastavljenim od unutrašnje i vanjske membrane koje su odijeljene međumembranskim prostorom (Slika 3). Unutrašnja membrana mitohondrija oblikuje brojne nabore (kriste), koji se protežu u unutrašnjost (matriks) (Cooper i Hausman, 2010). U mitohondrijskom matriksu odvija se većina reakcija ciklusa limunske kiseline i oksidacije masnih kiselina te je to mjesto stvaranja adenozin trifosfata (ATP-a) elektronskim transportom i oksidativnom fosforilacijom. Mitohondriji imaju vlastiti genetički sustav, koji je odijeljen i različit od genoma jezgre stanice. S obzirom na velik stupanj samostalnosti (vlastita DNA i ribosomi), smatra se da su se mitohondriji razvili od bakterija, odnosno da su bili samostalni prokariotski organizmi koji su uspostavili simbiotički odnos unutar većih stanica u kojima žive (endosimbioza) (Berg i sur., 2013).



Slika 3. Vanjska i unutrašnja građa mitohondrija (web 9).

2.3.2. MITOHONDRIJSKA DNA

Za razliku od jezgrene DNA, mitohondrijska DNA (mtDNA) je kružna dvolančana deoksiribonukleinska molekula. Ljudska mitohondrijska DNA je prvi znatni dio ljudskog genoma koji je sekvenciran, a sastoji se od 16569 baza, odnosno 37 gena, od čega 13 gena kodira za proteine koji sudjeluju u procesima transporta elektrona i oksidativne fosforilacije (Slika 4). Kako mitohondriji oplođenih jajnih stanica potječu od oocite, a ne od spermija, mutacije nastale u DNA mitohondrija prenose se u sljedeću generaciju samo po majčinoj liniji. Takve mutacije povezane su s brojnim bolestima. Mutacije jednog gena za tRNA u mitohondrijskom genomu povezuju se s metaboličkim sindromom, stanjem kod ljudi koje se povezuje s pretilošću i šećernom bolesti (Berg i sur., 2013). Mitohondrijska DNA nije samo predmet medicinskih i biokemijskih istraživanja, već se koristi i kao sredstvo za determinaciju podrijetla različitih populacija. Koristi se u različitim poljima znanosti kao što su populacijska genetika, medicinska genetika, evolucijska antropologija te u forenzici (Nesheva, 2014). Kontrolna regija je mjesto u kojem započinje replikacija i transkripcija mitohondrijskog genoma. Kod kralježnjaka se u kontrolnoj regiji nalazi D-petlja, trolančana struktura. Kontrolna regija se sastoji od oko 500 parova baza, predstavlja nekodirajući dio pa nije podložna prirodnoj selekciji, što ju čini pogodnim genetskim markerom u rješavanju filogenetskih pitanja. Mitohondrijska DNA podložna je brzoj evoluciji, odnosno akumulira mutacije 10 puta brže od jezgrene DNA, što znači da i u kratkom periodu dolazi do nakupljanja većeg broja mutacija nego što je to slučaj u jezgrinom genomu. Drugim riječima, molekularni sat po kojemu uz pomoć DNA možemo izračunati duljinu proteklog vremena u mitohondrijima prolazi mnogo brže nego u jezgri (Sykes, 2002). U mitohondrijskoj DNA najbrže evoluira kontrolna regija i to 4-5 puta brže od ostatka molekule. Taj kratki odsječak DNA prepun je neutralnih mutacija te je zbog jednostavnosti, ali i stabilnosti, kontrolna regija dobar marker za uočavanje promjena na nižim taksonomskim razinama, to jest između vrsta.

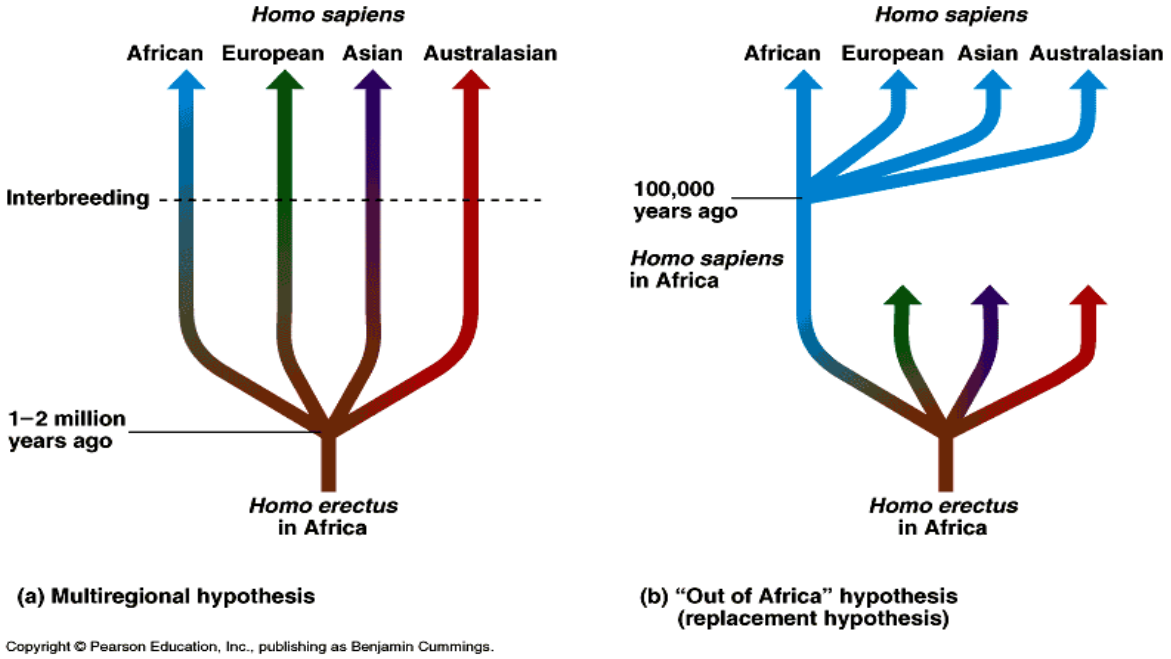


Slika 4. Ljudska mitohondrijska DNA (web 10).

2.3.3. PODRIJETLO MODERNIH LJUDI

Iako je čovjek s vremenom proširio svoju rasprostranjenost na sve kontinente te naša vrsta danas broji više od 7 milijardi jedinki, postoji mnogo teorija koje pokušavaju objasniti samo mjesto porijekla vrste *Homo sapiens*. Veći dio rasprava o podrijetlu ljudi okupio se oko dva nasuprotna modela: model multiregionalnog kontinuiteta i model jedinstvenog podrijetla (Slika 5). Oba modela slažu se da *Homo erectus* potječe iz Afrike te da se prije otprilike milijun godina proširio na Euroaziju, međutim različito tumače podrijetlo anatomski modernih ljudi (*Homo sapiens sapiens*) (Janković, 2004). Prema takozvanom modelu multiregionalnog kontinuiteta (*Multiregional Contuinuity Model*), lokalne populacije modernih ljudi razvijaju se iz prethodnih populacija iste zemljopisne regije. Prema toj teoriji, nakon prve migracije iz Afrike koja je bila prije 1,8 milijuna godina, različite su grupe ljudi u različitim dijelovima svijeta evoluirale paralelno. Teorija govori da se moderni čovjek nije pojavio u jednom području, već u različitim dijelovima svijeta. Prema multiregionalnoj teoriji, evolucija različitih grupa u anatomski moderan ljudski oblik dogodila se zbog protoka gena između različitih grupa te ova teorija zastupa mišljenje da *Homo neanderthales* nije zasebna vrsta (Wolpoff i sur., 2000). Prema takozvanom modelu iz Afrike ili modelu jedinstvenog podrijetla (*Out of Africa, Single Origin*

Model) nazivanom i modelom zamjene (*Replacement Model*), moderni ljudi razvijaju se na prostoru Afrike i postupno se šire i zamjenjuju sve lokalne arhaične populacije u ostalim geografskim regijama, bez miješanja s njima (ili uz minimalno miješanje). U ovom modelu neandertalci se smatraju zasebnom vrstom (*Homo neanderthalensis*). Podrijetlo morfološki modernih ljudi objašnjava se i trećim, takozvanim asimilacijskim modelom (*Assimilation Model*) koji predstavlja kombinaciju prva dva modela. Prema ovom modelu, smatra se da se moderni čovjek mogao razviti na jednom prostoru (Afrika), no misli se da su se lokalne populacije drugih zemljopisnih regija (u slučaju Europe *H. neanderthalensis*) genetički miješale s novopridošlim populacijama što je odraženo u određenim detaljima anatomije. Prema asimilacijskom modelu, neandertalci u Europi bili su biološki asimilirani u populaciju ranih modernih ljudi (Janković, 2004).



Slika 5. Hipoteze o podrijetlu čovjeka: a) multiregionalna hipoteza, b) hipoteza jedinstvenog podrijetla (web 11).

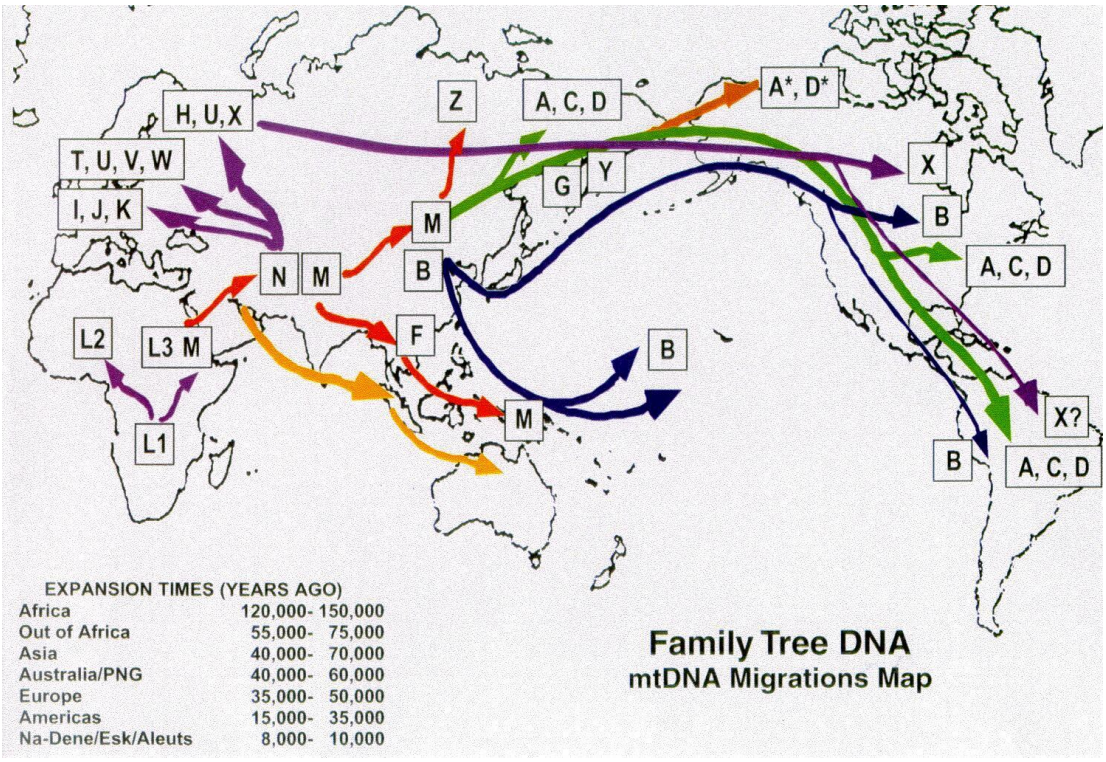
Potencijalna korist uporabe genetičkih analiza za rješavanje pitanja evolucije čovjeka shvaćena je vrlo rano. Još 1969. godine znanstvenici koriste analize imunoloških reakcija kako bi odredili vrijeme odvajanja razvojne linije koja vodi k afričkim čovjekolikim majmunima od linije koja uključuje čovjekove pretke (Sarich i Wilson, 1969). U posljednjih dvadesetak godina, DNA analize koriste se i u rješavanju pitanja podrijetla modernog čovjeka. Prema Cann i sur. (1987), sve živuće ljudske populacije vuku korijene od ženskog pretka koji je živio unutar populacije

koja je nastanjivala prostor Afrike prije otprilike 140 i 200 tisuća godina (popularno nazvana „mitohondrijska Eva“). Hipoteza o „mitohondrijskoj Evi“ izazvala je burne reakcije i napade stručnjaka naklonjenih multiregionalnom modelu, dok su zagovornici modela jedinstvenog podrijetla rezultate prihvatili s oduševljenjem jer su analizom mitohondrijske DNA dobili potvrdu o afričkom podrijetlu morfološki modernih ljudi. Na području paleoantropologije ovaj je rad imao značajnu ulogu i ubrzo je došlo do objavljivanja niza radova sa sličnom tematikom (Janković, 2004).

2.3.4. BRYAN SYKES: „SEDAM EVINIH KĆERI: GENETIČKA POVIJEST EUROPLJANA“

Jedan od znanstvenika koji je istaknuo važnu ulogu genetike odnosno mitohondrijske DNA kao molekularnog markera i shvatio njenu ključnu ulogu u istraživanju evolucije čovjeka je genetičar iz Oxforda, Bryan Sykes. Svoju teoriju o podrijetlu ljudi, a posebno Europljana, iznio je u svojoj knjizi „Sedam Evinih kćeri: Genetička povijest Europljana“. Sykes je pozvan 1994. da ispita ostatke „Ledenog čovjeka“ iz Dorseta pronađenog slučajno duboko u ledu talijanskih Alpa. Otkriće zaleđenog pretka i njegova starost od 5000 godina zadivili su svijet. Uvidjevši sličnost mtDNA „Ledenog čovjeka“ i mtDNA svoje kolegice te nakon pročitanih znanstvenih radova o pokušaju povezivanja mtDNA s evolucijom čovjeka, Sykes zaključuje kako upravo mtDNA daje odgovore na mnoga pitanja o podrijetlu ljudi s različitih područja. Najprije je trebao provesti istraživanje koje bi potvrdilo njegovu teoriju da je moguće pratiti povijest uz pomoć mitohondrijske DNA, što je i učinio istraživanjem o podrijetlu sirijskog hrčka. Naime, smatralo se da svi europski hrčci, koji su kućni ljubimci potječu od jedne ženke donesene iz Sirije. Uspoređujući mtDNA hrčaka iz cijele Europe, Sykes je dokazao tu teoriju te mu je to istodobno dalo motivaciju i razlog da se takva metoda provede i kod ljudi. Nakon proučavanja mtDNA, koja se neprekinuto može prenositi samo s majke na kćeri, Sykes i njegovi suradnici utvrdili su da je stopa mutacija u mtDNA - jedna svakih deset tisuća godina. Nadalje, dobivenim izračunom mogli su dalje određivati starost skupina ljudi koje su proučavali. Iako su mnogi znanstvenici pokušali dovesti u pitanje korištenje mtDNA kao markera značajnog za evoluciju čovjeka, nisu uspjeli. Sykes se najviše proslavio zbog opovrgavanja teorije o smjeni ratara i lovaca-sakupljača. Tada se mislilo da su se ratari s Bliskog istoka proširili u Europu, gdje su zatim istisnuli, odnosno smijenili lovce-sakupljače. Međutim, Sykes je u svojim istraživanjima dobio drugačije rezultate. Prikupivši uzorke mtDNA iz različitih dijelova Europe otkrio je da se Europljane može podijeliti u sedam grupa, gdje je njih šest, genetički gledano,

starije od deset tisuća godina. Prema tim podacima, lovci nisu izumrli, već su izravni preci Europljana. Istraživanjima Baska, naroda koji su smatrani posljednjim potomcima lovaca, zbog specifičnog jezika i različitosti u građi, dokazana je njihova veza s drugim Europljanima. Naime, njihova mtDNA se ne razlikuje od ostalih šest grupa, dok sedma genetska grupa koja iskače iz cjeline i koja je mlađa od deset tisuća godina predstavlja potomke ratara koju su došli u Europu. Iako vrlo malo Europljana pripada toj sedmoj grupi, upravo nam ona pokazuje migraciju ratara koji su krenuli s istoka prema Europi koje odgovaraju arheološkim dokazima. Sykes ovim istraživanjem daje odgovore kad su se pojavili ratari te dokazuje da nije došlo do izmjene lovaca-sakupljača s ratarima kako se do tad mislilo. Da bi učvrstio samo istraživanje, odnosno da bi opovrgnuo teoriju o smjeni ratara i lovaca-sakupljača, Sykes je morao testirati mtDNA fosila čovjeka za kojega se sa sigurnošću moglo reći da je živio u doba lovaca. „Ledeni čovjek“ iz Dorseta pokazao se kao premlad fosil, to jest živio je nakon što su se ratari već proširili po Europi i kao takav nije mogao poslužiti kao dokaz. Međutim, devet tisuća godina stara kost cheddarskog čovjeka imala je dovoljnu starost da se napravi usporedba s ostalim rezultatima mtDNA jer u to vrijeme ratari još nisu stigli do Velike Britanije. Iako dovoljno stara, kost cheddarskog čovjeka nije sadržavala DNA, stoga je Sykes uspio dobiti čeljust iz Prirodoslovnog muzeja u Londonu koji datira dvanaest tisuća godina. Njegova mtDNA pripadala je genetskoj skupini kojoj danas pripada većina Europljana. Iako poznat po istraživanjima podrijetla Europljana, Sykes i njegovi suradnici proučavali su mtDNA stanovnika Polinezije pokušavajući otkriti njihovo podrijetlo. Oko podrijetla Polinezijaca postojale su dvije teorije: neki antropolozi bili su sigurni u njihovo azijsko podrijetlo, a drugi su tvrdili da su stanovnici Polinezije američkog podrijetla. Usporedivši mtDNA Polinezijaca s mtDNA stanovnika Amerika, došao je do zaključka da jedna od četiri grupe uzoraka sliči onima iz obje Amerike. Razlika na položaju 247. baze koja je pronađena u uzorcima s područja Kine, Indonezije i Tajvana kao i na polinezijskim otocima otkrila je da je podrijetlo Polinezijaca azijsko. Sykes je u svojoj knjizi dao prikaz migracija ljudi iz Afrike u ostale dijelove svijeta (Slika 6). Smatra se da su moderni ljudi krenuli iz Afrike na Bliski istok, gdje su živjeli oko pedeset tisuća godina i tada nastavili svoj put u ostale krajeve svijeta. Lovci koji su stigli u Aziju prije trideset pet tisuća godina započeli su osvajanja novih prostora te došli do Sjeverne Amerike. Četiri genetske grupe ljudi središnje i sjeverne Azije povezane su sa Sjevernom i Južnom Amerikom. Ljudi s Bliskog istoka raširili su se preko Arapskog poluotoka na jugoistočnu Aziju i Indiju. Nadalje, iako je samo naseljavanje neistraženo, pretpostavlja se da je Australija naseljena prije oko šezdeset tisuća godina.



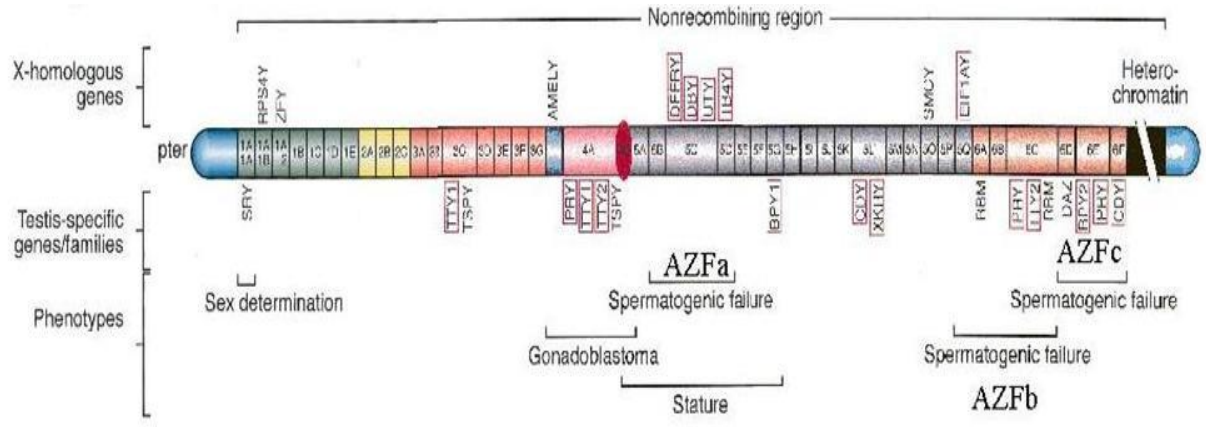
Slika 6. Karta migracija ljudi iz Afrike utemeljenja na istraživanjima pomoću mitohondrijske DNA (web 12).

Kao najpoznatije istraživanje Bryana Sykesa, navodi se istraživanje o podrijetlu Europljana. Otkriće da se mitohondrijska DNA nasljeđuje isključivo od majke omogućilo je profesoru Sykesu da dođe do sedam žena, pramajki čiji su potomci gotovi svi suvremeni Europljani. Utvrđeno je sedam glavnih genetskih skupina. Unutar svake od njih sljedovi baza mitohondrijske DNA bili su identični ili međusobno vrlo slični. Više od 95% današnjih autohtonih Europljana uklapa se u jednu od tih sedam skupina. Raspon starosti od najmlađe do najstarije od tih sedam genskih skupina je od 10000 do 45000 godina. Procjena starosti određena je na osnovu mutacija koje su se dogodile tijekom vremena i koje nalazimo unutar neke genske skupine. To je dovelo do zaključka da je jedinstveni izvorni slijed koji se nalazi u korijenu svake od sedam genskih skupina nosila samo jedna žena. Sykes je genskim skupinama dao imena pomoću abecedne klasifikacije Antonija Torronija: Uršula - "klanska majka" genske skupine U; Xenia (Ksenija) - genske skupine X; Jasmina - genske skupine J; Helena - genske skupine H; Velda - genske skupine V; Tara - genske skupine T; Katarina - genske skupine K.

2.4. ULOGA Y KROMOSOMA U EVOLUCIJI

2.4.1. STRUKTURA I ORGANIZACIJA KROMOSOMA Y

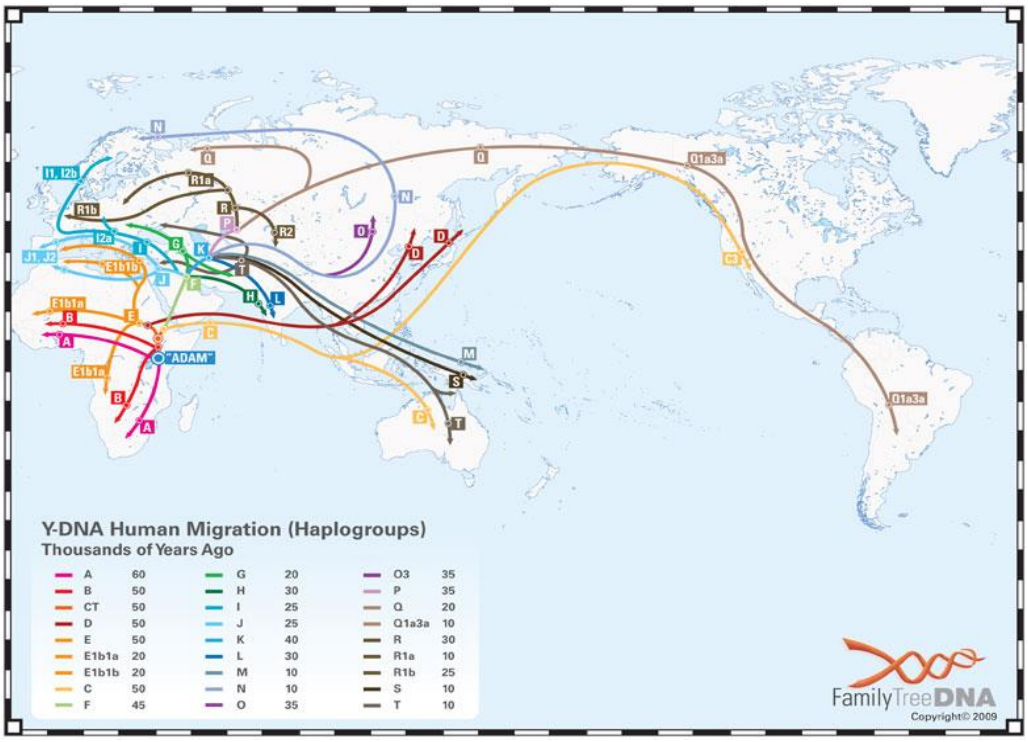
Y kromosom je najmanji kromosom koji sadrži približno 60 milijuna parova baza što predstavlja 2% ukupne količine DNA u stanici. Citogenetičkim istraživanjem određena su tri osnovna područja Y kromosoma: pseudoautosomni (sastoji se od dva potpodručja PAR1 i PAR2), zatim eukromatinski i heterokromatinski slijedovi (Slika 7). PAR1 se nalazi na završnom dijelu kratkog kraka (Yp), dok je PAR2 smješten na samom kraju dugog kraka (Yp). PAR1 i PAR2 homologni su dijelovima X kromosoma i odgovorni za točno sparivanje X i Y kromosoma tijekom mejoze te geni koje Y kromosom sadrži na tim područjima nasljeđuju se kao autosomalni geni. Cijeli kraći krak, centromeru i proksimalni dio drugog kraka, zauzima eukromatinsko područje, dok distalni dio drugog kraka čini heterokromatinsko područje (Klarić, 2009). Dok pseudoautosomi čine svega 5% dužine Y kromosoma, preostalih 95% njegove dužine čini područje koje ne podliježe rekombinaciji, a naziva se nerekombinirajuća regija Y kromosoma (NRY) ili muška-specifična regija (MSY). Većina aktivnih gena ili skupina gena otkrivenih u NRY može se podijeliti u dvije skupine. Prvu skupinu čine geni koji imaju ekspresiju u mnogim tkivima, i njihovi homolozi na X kromosomu nisu podložni inaktivaciji X kromosoma kod ženki. Druga skupina su geni koji imaju testis-specifičnu funkciju, prisutni su u višestrukim kopijama i nemaju homologe na X kromosomu. Na Y kromosomu u području eukromatinske regije kratkog kraka, kod ljudi se nalazi faktor koji određuje sjemenike (TDF, eng. *testis-determining factor*). TDF je odgovoran za razvoj testisa iz embrionalne gonade, a ako nedostaje TDF-a razvit će se jajnici. Danas se misli da je TDF *sry* gen (web 5).



Slika 7. Funkcijska mapa Y kromosoma (web 13).

2.4.2. ISTRAŽIVANJA Y KROMOSOMA I PRIMJENA U EVOLUCIJSKIM ISTRAŽIVANJIMA

Molekularni antropolozi i znanstvenici srodnih područja zaintrigirani su već više od 20 godina malim dijelom ljudskog genoma koji čini polovicu populacije, Y kromosomom. Uslijed svoje uloge u određivanju muškog spola, Y kromosom pojavljuje se isključivo kod muškaraca kao haploidan kromosom. Muškarci imaju jedan par spolnih kromosoma koji čini jedan Y kromosom i jedan kromosom X, dok žene imaju spolni par kromosoma formiran od dva kromosoma X koji su diploidi, kao i svi autosomni kromosomi. Nasljeđuje se po očinskoj nasljednoj liniji ili patrilinearno, od oca na sina te za razliku od ostalih kromosoma, ne podliježe rekombinaciji tijekom mejoze (Klarić, 2009). Prednost nedostatka rekombinacije jest činjenica da se kombinacije alela na markerima unutar NRY područja nasljeđuju nepromijenjene iz generacije u generaciju, poput jednog lokusa. Jedini izvor promjene na NRY je pojava mutacije, te je zbog toga moguće rekonstruirati genetičko podrijetlo suvremenih muškaraca (Klarić, 2009). Kromosom Y pogodan je za molekularno-antropološka istraživanja suvremenih populacija i zbog činjenice da je uslijed svoje male efektivne veličine populacije izuzetno podložan utjecaju genetičkog drifta (Primorac i sur., 2011). Istraživanja Y kromosoma iz područja evolucijske genetike započinju još devedesetih godina 20. stoljeća kada Underhill i sur. (1997) otkrivaju niz novih binarnih (bialelnih) SNP biljega (eng. *single nucleotide polymorphism*) pogodnih upravo za evolucijska istraživanja. To je bio i preduvjet za stvaranje prvih filogenetičkih stabala. Analizom varijacija određenih područja unutar istih segmenata Y kromosoma kao i njihovih SNP biljega, počeli su se koristiti nazivi haplotipovi definirani obično na osnovu analize takozvanih mikrosatelita koji predstavljaju uzajamno ponavljajući slijed nukleotida koji grade DNA, te kasnije i haplogrupe definirane na osnovu analize bialelnih ili binarnih biljega poput SNP-a. Napretkom molekularne biologije te dugogodišnjim istraživanjima znanstvenika, današnje filogenetičko stablo izrađeno je na temelju 311 različitih haplogrupa i ukupno 600 binarnih biljega te se još danas dopunjava (Primorac i sur., 2011) (Slika 8).



Slika 8. Karta migracija ljudi iz Afrike utemeljena na istraživanjima pomoću Y kromosoma (web 14).

Y kromosom upotrijebio se i u istraživanju teorije o smjeni ratara i lovaca-sakupljača. Potvrđeno je da su većina Europljana potomci lovaca-sakupljača. No, važnije od same potvrde teorije je to što su i istraživanja mtDNA i Y kromosoma pokazala isto (Sykes, 2002).

2.4.2.1. „Y KROMOSOM I GENTSKO PODRIJETLO HRVATA“

Budući da rasprave o precima suvremenih Europljana traju već niz godina, Primorac i suradnici, većinom hrvatski znanstvenici, proveli su istraživanje o genetskom podrijetlu Hrvata te su iznijeli i interpretirali znanstvene podatke u knjizi „Y kromosom i genetsko podrijetlo Hrvata“. Koristili su upravo Y kromosom kao sredstvo za razumijevanje hrvatskog podrijetla. Molekularno-genetska analiza genetskoga materijala suvremene hrvatske muške populacije potvrdila je izvanrednu heterogenost Hrvata i podržala postavku o visokome stupnju miješanja novopridošlih doseljenika s autohtonim stanovništvom koje je već bilo prisutno u regiji. Ranija su istraživanja dokazala da hrvatska populacija, kao i gotovo bilo koja druga europska populacija, predstavlja iznimnu genetsku mješavinu. Smatra se da su više od polovice današnjih hrvatskih muškaraca potomci starih Europljana, koji su došli na ovo područje prije i nakon

posljednjega ledenog doba. Ostatak populacije uglavnom su potomci naroda koji su u ovaj dio Europe pristizali južno-istočnim pravcem, u posljednjih 10000 godina (Primorac i sur., 2011).

2.5. MITOHONDRIJSKA DNA I Y KROMOSOM

Poput mitohondrijske DNA, čija su istraživanja dala hipotezu o „mitohondrijskoj Evi“, odnosno hipotezu o najmlađem zajedničkom pretku po majčinoj liniji, Y kromosom poslužio je kao predmet istraživanja „Y kromosomskog Adama“. Inačica „mitohondrijske Eve“, „Y kromosomski Adam“, označuje najbližeg zajedničkog pretka po očevoj liniji. Istraživanjem je otkriveno da je „mitohondrijska Eva“ stara između 140000 i 200000 godina te da vuče korijene iz Afrike, dok su rezultati Y kromosoma utvrdili da „Y kromosomski Adam“, također podrijetlom iz Afrike, datira od 60000 do 80000 godina (Tablica 1) (web 15).

Tablica 1. Usporedba mitohondrijske DNA i Y kromosoma

	Starost	**Popularno ime**
Mitohondrijska DNA	140000 - 200000	Mitohondrijska Eva
Y kromosom	60000 - 80000	Y kromosomski Adam

3. ZAKLJUČAK

S obzirom na teškoće razjašnjavanja temeljnih pitanja evolucije čovjeka te evolucije organizama općenito, znanost se okreće korištenju genetičkih markera u nadi pronalaska odgovora. Napretkom novih tehnologija, znanstvenici dobivaju priliku u otkrivanju podrijetla ljudi pomoću DNA. Važnost uloge DNA i genetičkih markera u istraživanju evolucije svakim danom raste. Mitohondrijska DNA i Y kromosom samo su jedna od skupina genetičkih markera koji nam govore o podrijetlu ljudi. Koristeći upravo ove markere znanstvenici dolaze do zapanjujućih otkrića koja se ne slažu s dosadašnjim teorijama. Pobijajući neke teorije u evoluciji, mitohondrijskoj DNA i Y kromosomu, zasluženo pripada uloga najistraživanijih genetičkih markera u proučavanju evolucije čovjeka. Pomoću DNA i genetičkih markera moguće je odrediti starost organizma, izraditi filogenetsko stablo uspoređujući DNA sekvence, otkriti samo podrijetlo čovjeka te dobiti dugo tražene odgovore u istraživanju evolucije čovjeka.

4. LITERATURA

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 2013. Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 1026 ppt.

Bromham L, Penny D. 2003. The modern molecular clock, *Nature Reviews Genetics* 4, 216-224.

Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. 1987. Mitochondrial DNA and human evolution, *Nature* 325, 31–36.

Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. 2003. The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution, *Nature Genetics* 33, 266-275.

Cooper GM, Hausman RE. 2010. Stanica: molekularni pristup, Medicinska naklada, Zagreb, 803 ppt.

Hall BK, Hallgrimsson B. 2008. Strickenberg's evolution, Fourth edition, Jones and Bartlett Publishers, Ontarion, 760 ppt.

Hurst LD. 2009. Fundamental concepts in genetics: genetics and the understanding of selection, *Nature Reviews Genetics* 10 (2), 83-93.

Janković I. 2004. Neandertalci, Prilozi Instituta Arheologije u Zagrebu, Zagreb, 177-196.

Jurić I. 2005. Genetičko podrijetlo Hrvata - Etnogeneza i genetska otkrića, Slobodna Dalmacija, Split, 93 ppt.

Klarić MI. 2009. Kromosom Y i potraga za novom domovinom, Sveučilišna knjižara, Zagreb, 127 ppt.

Kokić T. 2012. Nesklad između paleontologije i molekularne biologije, Prilozi Filozofskog fakulteta u Splitu, Split, 472-486.

Nesheva DV. 2014. Aspects of ancient mitochondrial DNA analysis in different populations for understanding human evolution, *Balkan journal of medical genetics* 17 (1), 5-14.

Primorac D, Marjanović D, Rudan P, Villems R, Underhill PA . 2011. Y kromosom i genetsko podrijetlo Hrvata, *Croatian Medical Journal* 52, 225-34.

Sarich MV, Wilson CA. 1969. A molecular time scale for human evolution, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 63 (4): 1088–1093.

Sarich MV, Wilson CA. 1967. Immunological time scale for hominid evolution, *Science* 158, 1200 –1203.

Sykes B. 2002. Sedam Evinih kćeri: Genetička povijest Europljana, Naklada Zadro, Zagreb, 262 ppt.

Underhill PA, Jin L, Lin AA, Mehdi SQ, Jenkins T, Vollrath D, Davis RW, Cavalli-Sforza LL, Oefner PJ. 1997. Detection of numerous Y chromosome biallelic polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography. *Genome research* 7 (10), 996–1005.

Weir JT, Schluter D. 2008. Calibrating the avian molecular clock. *Molecular Ecology* 17, 2321–2328.

Wolpoff MH, Hawks J, Caspari R. 2000. Multiregional, not multiple origins, *American journal of physical anthropology* 112, 129-136.

WEB IZVOR

1. http://hjp.novi-liber.hr/ preuzeto: 14.9.2015.
2. http://www.enciklopedija.hr/ preuzeto: 14.9.2015.
3. http://www.macmillanhighered.com/catalog/static/whf/phelanpreview/doc/PhelanCh8.pdf preuzeto: 14.9.2015.
4. http://www.scienceclarified.com/everyday/Real-Life-Chemistry-Vol-6/Mutation.html preuzeto: 14.9.2015.
5. http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/pogl14.html preuzeto: 14.9.2015.
6. http://faculty.buffalostate.edu/penaloj/bio405/outline6.html preuzeto: 14.9.2015.
7. http://digre.pmf.unizg.hr/3297/1/Evolucija%20hominida.pdf preuzeto: 4.9.2015.
8. http://pubs.acs.org/cen/news/8229/8229notw6.html preuzeto: 14.9.2015.
9. https://bs.wikipedia.org/wiki/Mitohondrija preuzeto: 2.9.2015.
10. https://themitoblog.wordpress.com/tag/mitochondria-blog/ preuzeto: 2.9.2015.
11. http://www.bio.utexas.edu/faculty/sjasper/Bio213/humanevol.html preuzeto: 4.9.2015.
12. https://www.premedhq.com/genes-on-the-y-chromosome preuzeto: 3.9.2015.
13. http://www.roperld.com/mtdna.htm preuzeto: 2.9.2015.
14. http://greatmindsofscience.tumblr.com/post/11795614484/a-genetic-migration-map-of-the-y-chromosome-in preuzeto: 3.9.2015.
15. https://lifeevolution.wordpress.com/evolution/adam-and-eve/ preuzeto: 5.9.2015.