

# Komparativna analiza genoma čovjeka i primata

---

Sunko, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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:217:845904>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-15**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Lucija Sunko

**Komparativna analiza genoma čovjeka i  
primata**

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Lucija Sunko

**Comparative analysis of human and primate  
genome**

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularne biologije na zavodu za molekularnu biologiju odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Višnje Besendorfer.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Komparativna analiza genoma čovjeka i primata

Lucija Sunko

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Između primata postoji značajna fenotipska raznolikost, iako se radi o blisko srodnim vrstama. Prvi sekvencirani i objavljeni genom primata, nakon ljudskog, bio je čimpanzin 2005. godine. On je uspoređen s ljudskim te je napravljen katalog genetičkih razlika između ta dva genoma. Daljnji napredak u tehnologijama sekvenciranja genoma te dostupnost visokokvalitetnih sekvenci genoma svih ostalih primata pruža mnoge mogućnosti za komparativnu genomiku primata. Dostupne sekvence omogućuju usporedbu svih komponenti genoma, što vodi do novih saznanja o genotipskoj osnovi fenotipskih sličnosti i razlika između ljudi i primata. Strukturne varijacije, uključujući delecije i insercije, čine veliki udio genetskih razlika između vrsta te se smatra da su uz promjene regulacije gena i protein-kodirajućih sekvenci imale glavnu ulogu u oblikovanju fenotipskih razlika između ljudi i primata.

Ključne riječi: čovjekoliki majmuni, komparativna genomika, novi geni, molekularna evolucija, alteracije genoma, regulacija gena

(27 stranica, 3 slike, nema tablica, 130 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof dr. sc. Višnja Besendorfer

## BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

### Comparative analysis of human and primate genome

Lucija Sunko

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

There is significant phenotypic diversity in primates, even though they are closely related species. In 2005, the chimpanzee genome was the first nonhuman primate genome to be sequenced and published. It was compared with the human genome and a catalogue of genetic differences between the two genomes was made. Further advances in genome sequencing technologies and the availability of high-quality genome sequences of all primates provide many opportunities for comparative primate genomics. Available sequences allow comparison of all components of the genome, leading to new insights into the genotypic basis of phenotypic similarities and differences between humans and primates. Structural variations, including deletions and insertions, account for a large proportion of genetic differences between species and are thought to have a major impact in shaping the phenotypic differences between humans and primates, along with changes in gene regulation and protein-coding sequences.

Keywords: great apes, comparative genomics, new genes, molecular evolution, genome alterations, gene regulation

(27 pages, 3 figures, no tables, 130 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 2. DEMOGRAFSKA POVIJEST .....   | 2  |
| 3. KARIOTIP.....  | 3  |
| 4. GENOMSKE RAZLIKE MEĐU PRIMATIMA.....                               | 5  |
| 4.1 RAZLIKE U SEKVENCAMA S JEDNOM KOPIJOM.....                        | 6  |
| 4.2 INSERCIJE, DELECIJE I VARIJACIJE U BROJU KOPIJA.....              | 6  |
| 4.3 STRUKTURNE VARIJACIJE.....  | 9  |
| 4.4 SEGMENTALNE DUPLIKACIJE.....                                      | 10 |
| 4.5 NOVI GENI.....  | 10 |
| 4.6 PROTEIN-KODIRAJUĆE SEKVENCE .....                                 | 11 |
| 4.7 NEKODIRAJUĆE SEKVENCE .....                                       | 13 |
| 4.8 RAZLIKE U REGULACIJI TRANSKRIPCIJE, ODNOSNO EKSPRESIJI GENA ..... | 14 |
| 5. MASNO TKIVO.....   | 15 |
| 6. ZAKLJUČAK.....   | 16 |
| 7. LITERATURA .....   | 16 |

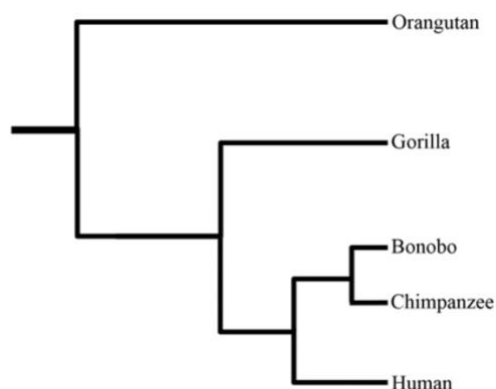
## 1. UVOD

Prvi sekvencirani i objavljeni genom primata, a da nije ljudski, bio je genom čimpanze (*Pan troglodytes*) 2005. godine. On je uspoređen s ljudskim genomom i napravljen je katalog genetičkih razlika koje su pronađene između ove dvije vrste (*The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium*, 2005). Nedugo zatim sekvenciran je i genom rezus makakija (*Macaca mulatta*) na isti način kao i čimpanzin – sekvenciranjem nasumičnim pristupom koristeći isključivo Sangerovu metodu sekvenciranja (Gibbs i sur., 2007). Genom sumatranskog orangutana (*Pongo abelii*) sekvenciran je i sastavljen 2011. godine i uspoređen s genomima ostalih primata (Locke i sur., 2011), a Prufer i sur. (2012) su sekvencirali i sastavili genom bonoboa (*Pan paniscus*) u svrhu proučavanja evolucijske povezanosti njegova genoma s genomima čimpanze i čovjeka. Iako se tradicionalno sekvenciranje kratkog čitanja uvelike koristilo za sastavljanje čitavih genoma zbog cjenovne pristupačnosti, ponavljajuće sekvence DNA mogu uzrokovati nepravilnosti u konačnoj sekvenci genoma (Gordon i sur., 2016). Nedavno razvijeno sekvenciranje dugog čitanja, sekvenciranje pojedinačnih molekula u stvarnom vremenu (engl. *single-molecule real-time*, SMRT) i sekvenciranje pomoću nanopora je otvorilo nove puteve za proučavanje genoma primata. Sekvenciranje metodom SMRT sastavljeni su genomi gorile (*Gorilla gorilla*) (Gordon i sur., 2016), čovjeka, čimpanze i orangutana (Kronenberg i sur., 2018), dok su Mao i sur. (2021) koristeći PacBio sekvenciranje dugog čitanja sekvencirali i sastavili genom bonoboa. Dostupnost visokokvalitetnih sekvenci genoma velikih čovjekolikih majmuna pruža neviđene mogućnosti za genomske analize. Kako su primati koji nisu ljudi (engl. *non-human primates*, NHPs) bliski rođaci vrste *Homo sapiens*, detaljna komparativna analiza njihovih genoma može pomoći u rekonstrukciji povijesti i mehanizama promjene genoma te evolucijskog postanka osobina specifičnih za ljude. Ljudi se po raznim osobinama izrazito razlikuju od ostalih primata – veličini mozga, kognitivnim sposobnostima, društvenom ponašanju, jeziku, kraniofacijalnim značajkama, dvonožnosti, dlakavosti i korištenju naprednih alata (Gagneux i Varki, 2001; Carroll, 2003).



## 2. DEMOGRAFSKA POVIJEST

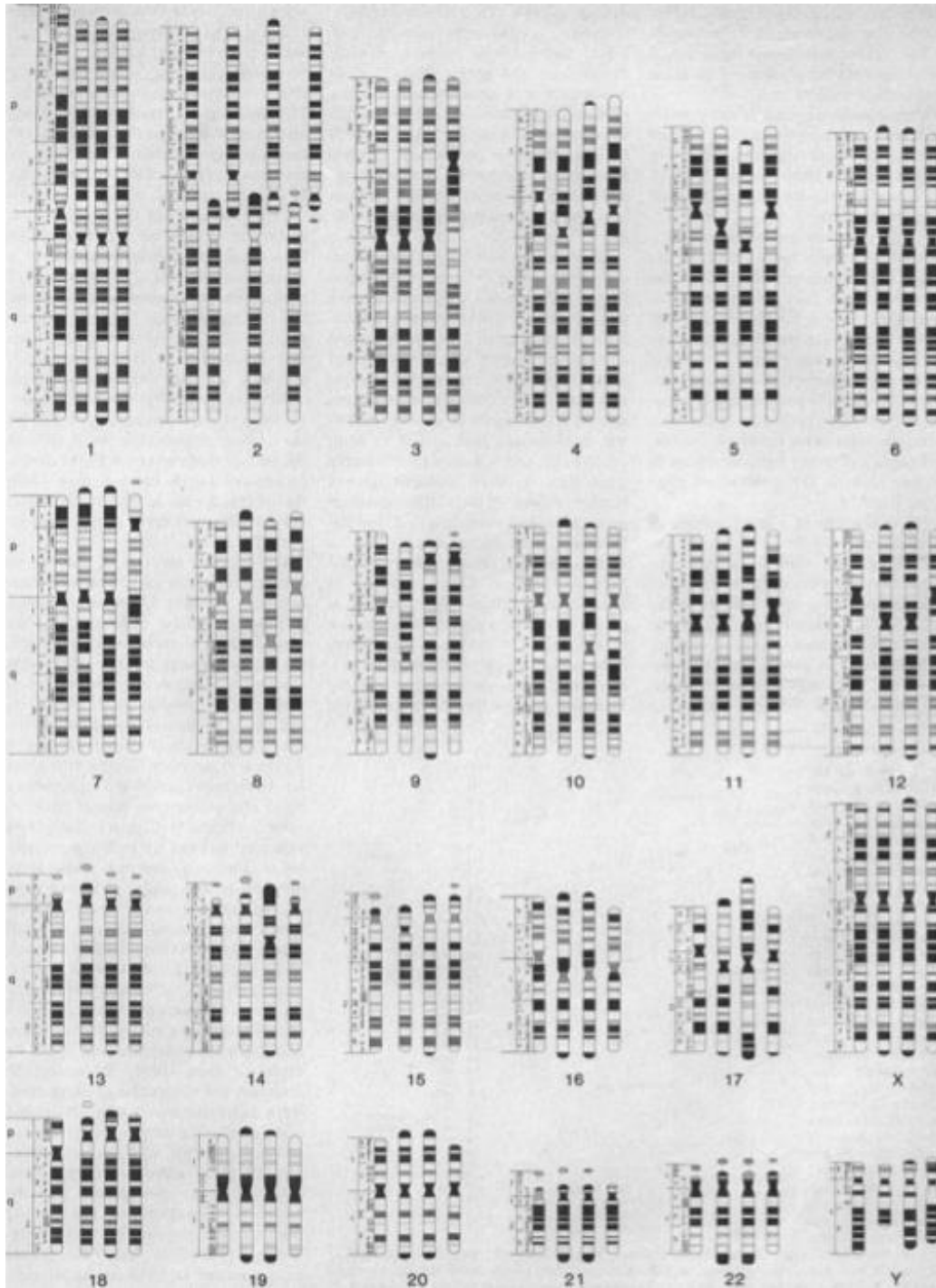
Čimpanze i bonoboi, koji zajedno tvore rod *Pan*, su najbliži postojeći rođaci ljudima. Obje ove vrste preživjele su učinak uskog grla boce (engl. *bottleneck effect*) prema modelu „Iz Afrike“ (engl. „*Out of Africa*“) (Li i Durbin, 2011; Prufer i sur., 2012). Povijest ovih vrsta znatno se razlikuje te obje vrste pokazuju razlike specifične za svoju lozu za nekoliko bihevioralnih i fenotipskih osobina, što ih čini zanimljivim predmetom komparativnih genomskih istraživanja (Yousaf i sur., 2021). Čimpanze su rasprostranjene diljem Afrike, od središnje, pa sve do istočnih i zapadnih regija Afrike. Iako postoje značajne razlike u efektivnim veličinama populacija (*Ne*) među podvrstama čimpanzi, sve podvrste ipak imaju veći *Ne* i genetsku raznolikost od svoje sestrinske vrste bonoboa koja se može pronaći u Demokratskoj Republici Kongo (de Manuel i sur., 2016). Bonoboi se trenutno smatraju ugroženom vrstom zbog naglog pada populacije u bliskoj prošlosti. U skupini gorila postoje četiri podvrste: istočne, zapadne, riječne i planinske gorile i sve podvrste imaju različitu demografsku povijest tijekom proteklih 200 000 godina (Prado-Martinez i sur., 2013). Zapadne gorile imaju najveći povijesni *Ne*, dok istočne gorile imaju najmanji. Planinske gorile se smatraju kritično ugroženom podvrstom u središnjoj Africi zbog snažnog učinka uskog grla boce kojeg su pretrpjele (Xue i sur., 2015). Orangutani imaju dvije podvrste - sumatranski i borneanski orangutan, te su najdalji ljudski rođaci među postojećim velikim čovjekolikim majmunima. Borneanski orangutan se smatra ugroženom vrstom (Xu i Arnason, 1996; Groves, 2001). Također su pretrpjeli težak učinak uskog grla (Prado-Martinez i sur., 2013). Slika 1. prikazuje filogenetsko stablo s odnosima između čovjekolikih majmuna, odnosno primata.



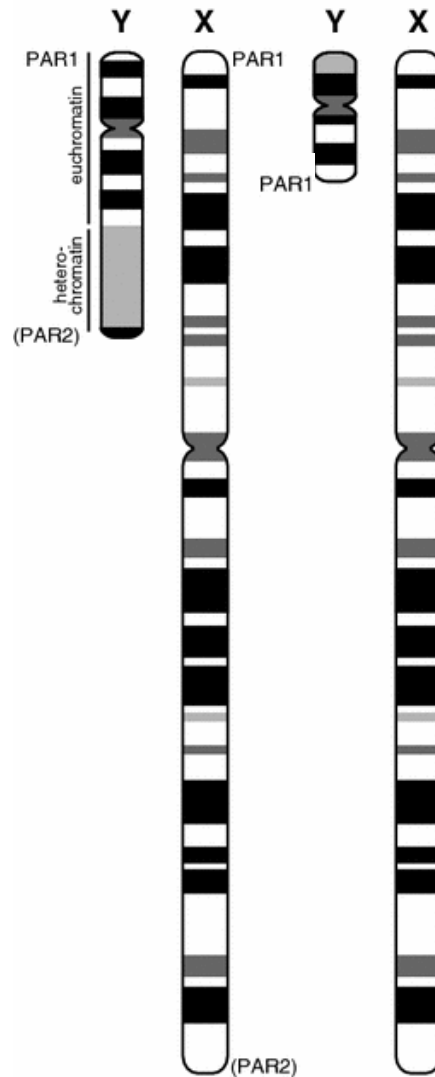
Slika 1. Filogenetsko stablo vrsta čovjekolikih majmuna (Prado-Martinez i sur., 2013).

### 3. KARIOTIP

Ljudski kariotip se sastoji od 46, dok čimpanzin kariotip čini 48 kromosoma (Yunis i sur., 1980). Oba kariotipa su veoma slična, ali postoji velika razlika povezana s ljudskim kromosomom 2 (Slika 2.). Naime, on je nastao fuzijom dvaju ancestralnih akrocentričnih kromosoma koji odgovaraju čimpanzinim kromosomima 2a i 2b (Suntsova i Buzdin, 2019). Također su nađene i značajne pericentrične inverzije kod devet ostalih kromosoma (Yunis i sur., 1980). Za dvije se vjeruje da se nalaze u ljudskim kromosomima 1 i 18, a ostalih sedam u čimpanzinim kromosomima 4, 5, 9, 12, 15, 16 i 17 (Szamalek i sur., 2006; Goidts i sur., 2005; Kehrer-Sawatzki i sur., 2002). Osim toga, postoje brojne razlike u kromosomskoj organizaciji pericentričnog, paracentričnog, interkalarnog i Y tipa heterokromatina (Yunis i sur., 1980). Većina čimpanzinih kromosoma sadrži subterminalne konstitutivne heterokromatinske blokove kojih nema u ljudskim kromosomima i koji se većinom sastoje od subterminalnih satelitnih ponavljanja - takva ponavljanja postoje u afričkim čovjekolikim majmunima, ali ne i u ljudi (Koga i sur., 2011). Postojanje takvih blokova utječe na ponašanje čimpanzinih kromosoma tijekom mejoze na način da uzrokuje subtelomerne asocijacije između homolognih i nehomolognih kromosoma. Kao rezultat homologne i ektopične rekombinacije čimpanze imaju veću varijabilnost kromatina u subtelomernom području (Hirai i sur., 2019). Nadalje, postoji nekoliko regija homologije između kromosoma X i Y, to su takozvane pseudoautosomalne regije (engl. *pseudoautosomal regions*, PARs) koje su najvjerojatnije nastale zbog translokacije DNA s kromosom X na Y (Flaquer i sur., 2008) (Slika 3.). Regija PAR1 je 2,6 Mb duga i nalazi se na kraju kraćeg kraka kromosoma Y te je homologna terminalnoj regiji kraćeg kraka na kromosomu X. Regija PAR2 je 330 kb duga i nalazi se na terminalnom dijelu dužih krakova kromosoma X i Y te je on specifičan za ljude, za razliku od PAR1 koji se može naći u genomima mnogih sisavaca (Ross i sur., 2005). Kratki krak kromosoma Y sadrži translociranu regiju iz dugog kraka kromosoma X dugu 4 Mb, ta regija se naziva X-translocirana regija (engl. *X-translocated region*, XTR) (Ross i sur., 2005; Mumm i sur., 1997). Ova regija uključuje gene *PCDH11Y* i *TGIF2LY* koji odgovaraju genima *PCDH11X* i *TGIF2LX* na kromosomu X (Veerappa i sur., 2013). Oko 2% ljudske populacije ima znakove rekombinacije između kromosoma X i Y na regiji XTR, stoga se ta regija treba smatrati dodatnom pseudoautosomalnom regijom PAR3 specifičnom za čovjeka (Veerappa i sur., 2013).



Slika 2. Shematski prikaz kromosoma čovjeka, čimpanze, gorile i orangutana u kasnoj profazi. Poredani su s lijeva na desno, kako bi se bolje vizualizirala homologija između njih. Kromosomi su slični, ali postoji jedna značajna razlika – kromosom 2 postoji kao dva odvojena kromosoma (2a i 2b) kod čimpanze, gorile i orangutana, dok je kod ljudi došlo do fuzije tih kromosoma u jedan cjeloviti kromosom 2 (Yunis i Prakash, 1982).



Slika 3. Shematski prikaz spolnih kromosoma čovjeka (lijevo) i čimpanze (desno). PAR1 označava položaj pseudoautosomalne regije koja se kod čimpanzi nalazi na vrhu dugog kraka Y kromosoma, a kod ljudi na kraju kraćeg kraka kromosoma Y te je homologna terminalnoj regiji kraćeg kraka na kromosomu X. PAR2 označava pseudoautosomalnu regiju koja se nalazi na terminalnom dijelu dužih krakova kromosoma X i Y te je specifična za ljude (Hallast i sur., 2017).

#### 4. GENOMSKE RAZLIKE MEĐU PRIMATIMA

Usporedba sekvenci genoma primata omogućuje znanstvenicima izravnu identifikaciju elemenata koji su im zajednički i koji su specifični za pojedinu vrstu. Dostupnost sekvenciranih genoma svih primata omogućuje znanstvenicima detaljnu usporedbu svih komponenti genoma,

što im pak omogućuje da istraže sadržaj i funkciju genomskih značajki svih vrsta primata, pružajući tako novi uvid u genetičku osnovu fenotipskih sličnosti i razlika između ljudi i ostalih primata (Rogers i Gibbs, 2014).

#### 4.1 RAZLIKE U SEKVENCAMA S JEDNOM KOPIJOM

S vremenom genomi akumuliraju supstitucije jednog para baza koje se mogu, kroz genetički drift ili selekciju, fiksirati te postati razlike koje razlikuju jednu vrstu od njenih bliskih srodnika. Divergencija u sekvencama s jednom kopijom postojano se javlja među genomima primata, ali ne jednakom brzinom kod svih vrsta. Usklađivanje sekvenci među vrstama pokazuje da razlike u parovima baza među vrstama prilično dobro koreliraju s vremenima evolucijske divergencije izvedenih iz drugih podataka (Rogers i Gibbs, 2014). Divergencija sekvence čovjeka i čimpanze procjenjuje se na 1,1-1,4%, a vrijeme odvajanja ljudske loze od čimpanzi procjenjuje se na prije 5-9 milijuna godina (Langergraber i sur., 2012). Postoje određene nesigurnosti u određivanju vremena odvajanja ljudi od čimpanzi koje proizlaze iz nekoliko čimbenika, uključujući i nedostatak pouzdanih paleontoloških tragova tog događaja (Rogers i Gibbs, 2014). Razlika u sekvencama u jednoj kopiji između čovjeka i rebus makakija iznosi 6,5% i vrijeme divergencije tih dviju loza dogodila se prije 25-28 milijuna godina (Gibbs i sur., 2007). Različita istraživanja pokazuju da DNA koja se pojavljuje u jednoj kopiji sporije akumulira supstitucije jednog para baza u gorila, čimpanzi, bonoboa i ljudi, nego u drugim primatima, što nije u potpunosti neočekivano uzme li se u obzir razlika u generacijskom vremenu (Steiper i Seiffert, 2012; Li i Tanimura, 1987).

#### 4.2 INSERCIJE, DELECIJE I VARIJACIJE U BROJU KOPIJA

Enzimatska mašinerija retrotranspozona *LINE-1* ne samo da obrnuto transkribira vlastite RNA molekule, već također često proizvodi cDNA kopije drugih staničnih transkripata, na primjer gena domaćina ili nekodirajuće DNA (Buzdin, 2003; Buzdin i sur., 2007). Ponekad može doći do promjene kalupa tijekom reverzne transkripcije, što rezultira dvostrukim ili čak trostrukim himernim retrotranskriptima (Buzdin i sur., 2007). Reverzno transkribirane kopije gena domaćina nazivaju se procesirani pseudogeni (Esnault i sur., 2000). Nakon prve usporedbe genoma čovjeka i čimpanzi identificirano je gotovo 200 procesiranih pseudogena specifičnih za ljude i 300 za čimpanze, a većina njih su bili kopije gena ribosomskih proteina – oni su činili otprilike 20% pseudogena specifičnih za vrstu (*The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium*, 2005). Međutim, ovi prvotni brojevi su bili znatno podcijenjeni jer je jedna kasnija

studija otkrila otprilike 1800 i 1500 procesiranih pseudogena ribosomskih proteina u genomu čovjeka i čimpanze (Balasubramanian i sur., 2009). Istraživanja su također pronašla povećani broj kopija 134 i smanjeni broj kopija 6 gena u usporedbi s genomima drugih čovjekolikih majmuna, poput čimpanze, bonoboa, gorile i orangutana (Fortna i sur., 2004). Grupa gena koja se u genomu čovjeka nalazi u većem broju kopija je bogata genima koji su uključeni u funkcioniranje središnjeg živčanog sustava, to su geni: *NAIP* (protein koji inhibira neuronsku apoptozu), *SLC6A13* (transporter gama-aminomaslačne kiseline), *KIAAA0738* (transkripcijski faktor koji ima strukturu cinkovog prsta i eksprimiran je u mozgu), *CHRFAM7A* (fuzija acetilkolinog receptora gena i *FAM7*), *ARHGEF5* (faktor izmjene gvanina), *ROCK1* (Rho-ovisna proteinska kinaza) te članovi obitelji gena *ARHGEF*, *PAK*, *RhoGAP* i *USP10* (ubikvitin-specifična proteaza) koji su povezani s različitim oblicima mentalne retardacije (Suntsova i Buzdin, 2020). U usporedbi s čovjekom, čimpanze imaju povećan broj kopija 37, a smanjeni broj kopija 15 gena (Fortna i sur., 2004). Otkriven je i povećan broj kopija gena *SRGAP2* u ljudskom genomu za kojeg su eksperimenti s mišjim embrijima pokazali da može olakšati sazrijevanje i ograničiti gustoću dendritičkih bodlji neurona u razvoju u neokorteksu (Fortna i sur., 2004). Postoje dva skraćena homologa ovoga gena *SRGAP2B* i *SRGAP2C* koji su specifični za čovjeka (Suntsova i Buzdin, 2020). Protein *SRGAP2C* tvori kompleks sa *SRGAP2* i tako ga inhibira te se čini da bi fiziološka ekspresija *SRGAP2B* i *SRGAP2C* mogla utjecati na razvoj ljudskog mozga uzrokujući specifično povećanje gustoće kralježnice i produljenje sazrijevanja piramidalnih neurona u ljudskom neokorteksu (Charrier i sur., 2012). Jedna studija je bila fokusirana na proučavanje sekvenci koje su očuvane u čimpanzi i ostalih primata, ali su gotovo nezastupljene u ljudi te su takve sekvence nazvali hCONDEL sekvence (McLean i sur., 2011). Usporedba ljudskog genoma, genoma čimpanze i genoma makaki majmuna je otkrila 510 očuvanih regija koje su nestale iz ljudskog genoma, sve te regije su predstavljale nekodirajuće sekvence, osim gena *CMAHP*. Svi hCONDEL-i koji su identificirani su se nalazili u blizini gena uključenih u signalizaciju steroidnih hormona i funkcioniranje neurona. Jedan hCONDEL bio je pojačivač gena za androgeni receptor specifičan za penisne bodlje i vibrise, poznatije kao „brkovi“. Njegova delecija je dovela do nestanka „brkova“ i penisnih bodlji u ljudi. Druga delecija uključivala je pojačivač tumor-supresora gena *GADD45G* koji je aktivirao ekspresiju ovog gena u subventrikularnoj zoni prednjeg mozga, njegova delecija je povezana s ekspanzijom određenih moždanih regija u čovjeka (McLean i sur., 2011). Naposljetku, značajne razlike u broju kopija su zabilježene za pokretne genetičke elemente (engl. *transposable elements*, TE). Procijenjeno je da ljudi imaju duplo više kopija pokretnih genetičkih elementa od čimpanzi (Mills i sur., 2006). Od razdvajanja čovjeka i čimpanzi,

najaktivnije skupine pokretnih genetičkih elemenata su *Alu*, *LINE-1* i *SVA* te su one odgovorne za gotovo 95% svih insercija specifičnih za vrstu (Mills i sur., 2006). Najbrojnija grupa je *Alu* koja je odgovorna za preko pet tisuća insercija specifičnih za čovjeka (Mills i sur., 2006, Lee i sur., 2007). Većina *Alu* kopija specifičnih za čimpanze čine članovi potporodica *AluY* i *AluYc1*, dok su za ljude to članovi potporodica *AluYa5* i *AluYb8* (Mills i sur., 2006). Osim insercijskog polimorfizma, *Alu* pokretni elementi su također utjecali na divergenciju dvaju genoma putem homologne rekombinacije. Najmanje 492 delecije specifične za čovjeka su se dogodile zbog homologne rekombinacije između različitih kopija elemenata *Alu*, a kao rezultat izbrisano je oko 400 kb DNA (Sen i sur., 2006). Gen *CMAHP* je izgubio svoj šesti ekson zbog rekombinacije između dvaju elemenata *Alu*, a gen za tropoelastin, koji inače u većini kralježnjaka ima 36 eksona, je izgubio svoj trideset i peti ekson u pretku primata, a onda je ljudski predak izgubio još i trideset i četvrti ekson na isti način kao i gen *CMAHP* (Hayakawa i sur., 2001; Szabo i sur., 1999). Elementi *LINE-1* su oko 6 kb dugi koji sadrže dva otvorena okvira čitanja te je većina njihovih inserata kraća na 5' kraju, vjerojatno zbog neuspješne obrnute transkripcije (Babushok i sur., 2006). Za insercije specifične za čovjeka su odgovorni članovi potporodica *LINE1-Hs* i *LINE1-PA2* (Mills i sur., 2006; Lee i sur., 2007; Buzdin, 2003). Elementi *LINE-1* su odgovorni za najmanje 73 delecija specifičnih za čovjeka koje su rezultirale gubitkom 450 kb genomske DNA (Han i sur., 2008; Han, 2005). Postoji 1000 kopija elemenata *SVA* (SINE-VNTR-*Alu*) specifičnih za ljudski genom, što je otprilike dva puta više nego u čimpanzi (Mills i sur., 2006, Tang i sur., 2018). Elementi *SVA* su također zaslužni za gubitak dijela ljudskog genoma – u literaturi je zabilježeno najmanje 26 slučajeva delecije povezanih s elementima *SVA* zbog kojih je izgubljeno otprilike 46 kb DNA (Lee i sur., 2012). Ljudski genom također sadrži i najmanje 84 inserta pokretnih genetičkih elemenata koji su karakteristični isključivo za ljude i koji se nazivaju *CpG-SVA* ili *SVAFI* (Bantysh i Buzdin, 2009; Zabolotneva i sur., 2012). Ova skupina pokretnih elemenata je nastala spajanjem CpG otoka prvog eksona gena *MAST2* s 5' skraćenim fragmentom elementa *SVA* (Bantysh i Buzdin, 2009; Zabolotneva i sur., 2012). Nakon razdvajanja predaka čovjeka i čimpanze, u oba njihova genoma postojala je *HERV-K* porodica endogenih retrovirusa (Medstrand i Mager, 1998; Buzdin i sur., 2002; Buzdin, 2003; Belshaw i sur., 2005). Njegova insercijska aktivnost rezultirala je s oko 140 kopija specifičnih za ljude koje su formirale oko 330 kb ljudske DNA, dok čimpanze, s druge strane, imaju 45 kopija specifičnih za vrstu (Medstrand i Mager, 1998, Buzdin i sur., 2005; Mamedov i sur., 2002; Macfarlane i Badge, 2015). Nove kopije pokretnih genetičkih elemenata mogu se pojaviti u genomu ne samo insercijom već i duplikacijom genomske DNA; na primjer, nekoliko stotina kopija provirusa *K111* je nađeno u centromerama

15 različitih ljudskih kromosoma, dok je samo jedna kopija nađena u genomu čimpanze, a nijedna u genomu ostalih primata (Contreras-Galindo i sur., 2013; Zahn i sur., 2015). Slično tome, nekoliko desetaka kopija još starijeg provirusa *K222* je nastalo zbog kromosomske rekombinacije u pericentromernim regijama devet ljudskih kromosoma, dok čimpanze i ostali viši primati posjeduju samo jednu kopiju ovog provirusa (Zahn i sur., 2015). Nadalje, dokazano je da insert humano-specifičnog endogenog retrovirusa služi kao tkivno specifični pojačivač koji potiče ekspresiju gena *PRODH* u hipokampusu koji je odgovoran za razgradnju prolina i metabolizam neuromedijatora u središnjem živčanom sustavu (Suntsova i sur., 2013). Pokretni genetički elementi također mogu imati važnu ulogu u specijaciji jer sadrže brojne regulatorne elemente poput promotora, pojačivača, mjesta prekrajanja i signala terminacije transkripcije te tako mogu uzrokovati promjenu regulacije gena kod domaćina (Ward i sur., 2013; Garazha i sur., 2015). Otprilike 34% pokretnih genetičkih elemenata specifičnih za ljudski i genomčimpanze se nalazi blizu poznatih gena (Mills i sur., 2006).

#### 4.3 STRUKTURNE VARIJACIJE

Strukturne varijacije koje su velike najmanje 50 parova baza imaju povećanu sposobnost za preuređivanje genomskog sadržaja od malih insercija i delecija (manjih od 50 pb) i varijacija u jednom nukleotidu (engl. *single nucleotide variants*, SNV) jer zbog svoje veličine i brojnosti imaju povećan kapacitet da utječu na ekspresiju gena, oblikuju evoluciju genoma i utječu na fenotip (Perry i sur., 2008; Weischenfeldt i sur., 2013). Cattachio i sur. (2018) su usporedili genome čovjeka i ostalih primata i otkrili 156 inverzija u 136 ljudskih genskih lokusa. Također su pronašli 67 inverzija kod ostalih primata koje se na 36 mjesta preklapaju s 81 ljudskim genom. Geni koju su pod utjecajem ovih inverzija su obogaćeni u nekoliko funkcionalnih kategorija, uključujući gene za transportne proteine, DNA vezujuće proteine, receptore (receptore ovisne o proteinu G i olfaktorne receptore) i metabolizam lijekova (citokrom P450). Kronenberg i sur. (2018) su usporedili genome čovjeka, čimpanze i orangutana i identificirali sve strukturne varijacije veće od 50 parova baza u tim genomima. Identificirali su 17789 strukturnih varijacija specifično fiksiranih u ljudskoj lozi (engl. *fixed human-specific structural variant*, fhSV) koje utječu na regije genoma koje kodiraju za proteine, ali i na regulatorne regije. Neke od tih delecija su povezane s fenotipovima specifičnim za čovjeka – velika delecija specifična za čovjeka je detektirana u dva gena, *FADS1* i *FADS2*, koji su mete pozitivne selekcije u modernih ljudi i uključeni su u biosintezu masnih kiselina (Ameur i sur., 2012). Ova strukturna varijacija specifična za čovjeka je možda pridonijela različitim prehranbenim



navikama čovjekolikih majmuna (od biljojeda do svejeda) tijekom njihove evolucije (Ye i sur., 2017). Nadalje, dvije strukturne varijacije specifične za čovjeka su nađene i u genima *WEE1* i *CDC25C* genima (Yousaf i sur., 2021) Ta dva gena sudjeluju u regulaciji staničnog ciklusa te su eksprimirani u radijanim glija stanicama i kao rezultat povećane stanične diobe u tom području nagađa se da su imali ulogu u neokortikalnoj ekspanziji u ljudskoj lozi (Yousaf i sur., 2021). U genomu čimpanze je pronađeno 124 novih strukturnih varijacija, uključujući 88 delecija i 36 inverzija te je istaknuto 56 gena koji su pod utjecajem tih strukturnih varijacija za koje se pretpostavlja da su doveli do određenih fenotipskih osobina specifičnih za čimpanze (Soto i sur., 2020). Uspoređujući genom bonoboa s genomima ostalih primata identificirano je 22868 strukturnih varijacija specifičnih za bonoboe, uključujući 7082 delecije i 15786 insercija (Mao i sur., 2021).

#### 4.4 SEGMENTALNE DUPLIKACIJE

Segmentalne duplikacije su kromosomske regije veće od jedne kilobaze koje su više od 90% identične drugim segmentima u istom genomu (Rogers i Gibbs, 2014). Duplikacije i delecije tih segmenata se aktivno događaju u ljudskom genomu i iako neke od tih mutacija mogu biti neutralne, mnoge vode do nepovoljnih posljedica i bolesti (Stankiewicz i Lupski, 2010). Segmentalne duplikacije, osim što dovode do varijacije među ljudima, su pokretači evolucijskih promjena u genomima primata (Rogers i Gibbs, 2014). Oko 5% ljudskog i čimpanzinog te 3,8% orangutanovog genoma čine segmentalne duplikacije (Marques-Bonet i sur., 2009). Mnoga proširenja porodice određenih protein-kodirajućih gena rezultat su segmentalnih duplikacija (Dumas i sur., 2007; Gazave i sur., 2011). Među velikim čovjekolikim majmunima, neka od ovih proširenja dogodila su se kao neovisni paralelni događaji u nekoliko različitih loza, što podupire tumačenje da su te genomske promjene često rezultat pozitivne selekcije za broj kopija gena i za sekvencu gena (Marques-Bonet i sur.; 2009; Smith i sur., 2007).

#### 4.5 NOVI GENI

Novi geni su često uključeni u pojavu osobina specifičnih za lozu (Yousaf i sur., 2021). Desetljećima se vjerovalo da novi geni nastaju modifikacijom već postojećih gena, ali u nedavnoj prošlosti studije su pokazale da novi geni mogu nastati *de novo* DNA ili RNA posredovanim mehanizmima (Ohno, 1979; Kaessmann, 2010; Betran, 2015). Identificirano je 60 takvih *de novo* nastalih protein-kodirajućih gena u ljudskoj lozi (Wu i sur., 2011). Neki od tih gena bili su jako eksprimirani u cerebralnom korteksu, što ukazuje na njihovu uključenost u

kognitivne sposobnosti (Wu i sur., 2011). Nadalje, Shao i sur. (2019) su sastavili popis od 254 protein-kodirajućih gena koji su specifični za primata i za koje se razmatra da su geni koji doprinose fenotipskoj evoluciji specifičnoj za primata. Ti geni su pretežno uključeni u mušku reprodukciju, interakciju majke i fetusa, razvoj mozga i imunološke reakcije – znači u procese pod jakim selekcijskim pritiskom u organima koji brzo evoluiraju (mozak i placenta) (Shao i sur., 2019). Cai i Petrov (2010) su razvrstali ljudske i čimpanzine ortologne gene u različite dobne skupine (mlade i stare gene) ovisno o njihovoj širini distribucije na filogenetskom stablu – stari geni su široko rasprostranjeni u odnosu na mlade gene koji pokazuju ograničenu filogenetsku distribuciju i pojavljuju se u samo blisko srodnim vrstama. Ta studija je otkrila česti nesinonimni polimorfizam koji zahvaća mlade gene, naime stari geni su pod jačim utjecajem stabilizirajućeg odabira, stoga mladi geni evoluiraju brže (Cai i Petrov, 2010) Studija je također istaknula razlike u opterećenju štetnim mutacijama, pri čemu starije gene zahvaćaju blaže mutacije nego mlade gene (Cai i Petrov, 2010).

#### 4.6 PROTEIN-KODIRAJUĆE SEKVENCE

Dvije trećine sekvenci aminokiselina u proteinima i 99,1% protein kodirajućih sekvenci identične su u genomu čimpanzi i ljudi (Wildman i sur., 2003). Čimpanze posjeduju više gena koji su bili pod utjecajem pozitivne selekcije, što može biti objašnjeno različitim efektivnim veličinama populacija predaka dviju vrsta (Bakewell i sur., 2007). Nakon divergencije čovjeka i čimpanzi, transkripcijski faktori su bili skupina gena koja je najbrže evoluirala te su ljudski transkripcijski faktori imali 1,5 puta veću stopu supstitucije aminokiselina od čimpanzinih (Suntsova i Buzdin, 2020). Isto tako, geni povezani s funkcioniranjem neurona su također brže evoluirali u ljudskoj lozi (Dorus i sur., 2004). Postoji veza između mutacije gena *FOXP2* za transkripcijski faktor i poremećaja u govoru te se pretpostavlja da je *FOXP2* odgovoran za razvoj jezika i govora u ljudi, što podupire činjenica da su analizom sekvence gena *FOXP2* nađeni znakovi pozitivne selekcije tijekom ljudske evolucije (Enard i sur., 2002). Naime, nađene su dvije supstitucije specifične za čovjeka: Thr303Asn i Asn325Ser. Ova potonja je dovela do novog potencijalnog mjesta fosforilacije (Zhang i sur., 2002). Nadalje, mikrocefalinski gen *MCPH1* je uključen u regulaciju razvoja mozga te su njegove mutacije povezane s teškim genetičkim poremećajima poput mikrocefalije (Suntsova i Buzdin, 2020). Tijekom ljudske specijacije ovaj gen je evoluirao pod snažnom pozitivnom selekcijom, koja još

uvijek traje u modernoj ljudskoj populaciji (Evans i sur., 2004). Gen *ASPM* (engl. *abnormal spindle-like macrocephaly associated*) je još jedan gen koji je povezan s regulacijom veličine mozga te je on također evoluirao brže u hominidima nego u ostalim primatima (Evans i sur., 2004). Nekoliko gena uključenih u spolnu reprodukciju također spada među najbrže evoluirajuće gene pod snažnim utjecajem pozitivne selekcije, poput protaminskih gena *PRM1* i *PRM2* koji kodiraju analoge histona u stanicama sperme (Zhang i sur., 2002; Wyckoff i sur., 2000). Još jedna skupina visoko divergentnih gena odnosi se na imunitet i prepoznavanje stanica (Suntsova i Buzdin, 2020). Točkasta mutacija u varijabilnoj domeni gama receptora TCRGV10 T-limfocita narušila je mjesto prekrajanja i tako spriječila prekrajanje vodećeg introna te je taj protein u čovjeka izgubio svoju funkciju, s druge strane, u čimpanzi nije došlo do te mutacije i njihov protein je u potpunosti funkcionalan (Zhang i sur., 1996). U čovjeka i čimpanzi se također javljaju i mnoge specifične mutacije u genima koji su uključeni u metabolizam sijalinske kiseline, to su geni: *ST6GAL1*, *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC4*, *ST8SIA2* i *HF1* (Suntsova i Buzdin, 2020). Sijalinska kiselina, ili N-acetilneuraminska i N-glikolilneuraminska kiselina, je česta komponenta površinskih staničnih kompleksa građenih od ugljikohidrata u sisavaca, osim kod ljudi kojima u potpunosti nedostaje N-glikolilneuraminska kiselina (Muchmore i sur., 1998). Naime, kod ljudi je gen *CMAHP* izgubio svoju aktivnost, a produkt tog gena je enzim citidin monofosfat-N-acetilneuraminska kiselina hidrolaza koji je potreban za pretvorbu N-acetilneuraminske kiseline u N-glikolilneuraminsku kiselinu (Hayakawa i sur., 2001; Irie i sur., 1998). Mehanizam prepoznavanja sijalinske kiseline je također pogođen u ljudi. Došlo je do konverzije ljudskog gena *SIGLEC11* čiji je produkt receptor za sijalinsku kiselinu sa pseudogenom *SIGLEC16*, što je znatno kompromitiralo njegovu sposobnost vezanja sijalinske kiseline, iako i dalje može vezati oligosijalinsku kiselinu (Suntsova i Buzdin, 2020). Gen *SIGLEC11* pokazuje humano-specifičnu ekspresiju u mikroglijama (Hayakawa i sur., 2005). Slično tome, protein SIGLEC12 je izgubio sposobnost vezanja sijalinske kiseline zbog humano-specifične supstitucije R122C, bez obzira na to, gen *SIGLEC12* se i dalje eksprimira u makrofagima i nekoliko tipova epitelnih stanica (Mitra i sur., 2011). Još jedna grupa gena koja je uvelike zahvaćena su geni za olfaktorne receptore. Ljudi i čimpanze imaju oko 800 olfaktornih receptora, od kojih je polovica izgubila svoju aktivnost, a 689 od njih su ortologni u dvije vrste (Go i Niimura, 2008). Iako je broj aktivnih gena za olfaktorne receptore isti u ljudi i čimpanzi, geni koji se ekspimiraju su veoma različiti – oko 25% aktivnih olfaktornih receptora je specifično za vrstu, što vodi do pretpostavke da je zajednički predak ljudi i čimpanzi imao puno više aktivnih gena za olfaktorne receptore od modernih ljudi i čimpanzi (Go i Niimura, 2008).

#### 4.7 NEKODIRAJUĆE SEKVENCE

Nekodirajuće sekvence imaju ključnu ulogu u regulaciji gena (Elkon i Agami, 2017). Analiza polimorfizama specifičnih za vrstu otkrila je da se 96% regija s najvećom stopom promjena nalazi na nekodirajućoj DNA – takve regije su nazvali ljudske ubrzane regije (engl. *human accelerated region*, HAR) (Franchini i Pollard, 2017). Geni smješteni u blizini HAR-ova su uglavnom povezani s interakcijom s DNA, regulacijom transkripcije ili razvojem neurona (Pollard i sur., 2006; Franchini i Pollard, 2017). Najveći broj HAR-ova primijećen je za gen *NPAS3* koji kodira transkripcijski faktor koji je uključen u razvoj mozga (Kamm i sur., 2013). Brzo evoluirajuća regija ljudskog genoma HAR1 nađena je na mjestu preklapanja dvaju nekodirajućih RNA gena: *HAR1F* koji se eksprimira od sedmog do devetnaestog tjedna embrionalnog razvoja u Cajal-Retziusovim stanicama i *HAR1R* koji se eksprimira u ostalim dijelovima mozga u kasnijoj trudnoći i u odrasloj dobi (Pollard i sur., 2006). Ovaj obrazac ekspresije je očuvan kod svih viših primata, ali nukleotidne supstitucije specifične za čovjeka su utjecale na sekundarnu strukturu ove RNA (Pollard i sur., 2006; Beniaminov i sur., 2008). Druga ubrzana regija HARE5 je dugačka oko 1,2 kb i djeluje kao pojačivač gena *FZD8* čiji je produkt receptorski protein u signalnom putu WNT koji je uključen u regulaciju razvoja i veličine mozga (Boyd i sur., 2015). Nakon divergencije čovjeka i čimpanzi, njihovi ortološki lokusi su nakupili 10, odnosno 6 nukleotidnih supstitucija te je opaženo da ljudski pojačivač postaje aktivan u ranijim fazama razvoja i ima izraženiji učinak, zbog toga embriji s ljudskim HARE5 pokazuju značajno ubrzanje staničnog ciklusa neuralnih matičnih stanica i povećanu veličinu mozga (Boyd i sur., 2015). Također postoji određeni dio nekodirajućih sekvenci koje su ubrzane u ljudi, ali su relativno očuvane u ostalim vrstama te su nazvane ljudske ubrzane konzervirane nekodirajuće sekvence (engl. *human accelerated conserved noncoding sequence*, HACN) (Prabhakar i sur., 2006). One se uglavnom nalaze blizu gena koji su povezani s neuralnim funkcijama, kao što je adhezija neuralnih stanica i razvoj mozga (Prabhakar i sur., 2006; Lambert i sur., 2011). Na temelju strukturnih analiza HACN-ova i HAR-ova i njihovih položaja u genomu, predviđa se da jedna trećina njih djeluje kao pojačivači tijekom razvoja (Capra i sur., 2013). Svojom ulogom otprilike jednako doprinose razvoju mozga i udova, a u manjoj mjeri razvoju srca (Capra i sur., 2013). Andersson i sur. (2014) su sve predviđene ljudske pojačivače poravnali s genomima ostalih primata kako bi se odredilo koji od njih su specifični samo za ljude. Ukupno je nađeno oko 100 pojačivača specifičnih za ljude, a za jedan od njih se vjeruje da je povezan s razvojem Alzheimerove bolesti, stoga su autori zaključili da

pojačivači specifični za ljude mogu utjecati na bolesti povezane sa starenjem (Andersson i sur., 2014).

#### 4.8 RAZLIKE U REGULACIJI TRANSKRIPCIJE, ODNOSNO EKSPRESIJI GENA

Već prije nekoliko desetljeća pretpostavljeno je da su razlike između ljudi i čimpanzi uglavnom uzrokovane promjenama u regulaciji gena, a ne promjenama u njihovim protein-kodirajućim sekvencama te je zaključeno da takve promjene moraju utjecati na razvoj embrija – pod takve promjene misli se na kada, gdje i kako se geni eksprimiraju (King i Wilson, 1975). Na primjer, povećani mozak i modificirane ruke su se pojavile kao rezultat razvojnih promjena tijekom embriogeneze (Geschwind i Rakic, 2013; Cotnezy i sur., 2013). Brzo evoluirajuće sekvence (HAR-ovi i HACN-ovi) često se nalaze u blizini gena aktivnih tijekom embriogeneze i neurogeneze (Lambert i sur., 2011). Na primjer, HACNS1, odnosno HAR2, pokazuje jaču pojačivačku aktivnost u udovima transgeničnog miša u usporedbi s ortolognim sekvencama čimpanze ili rebus makakija (Prabhakar i sur., 2008). Sličan obrazac je primijećen i za već spomenute HAR-ove povezane s genima *NPAS3* i *FZD8* koji su aktivni tijekom razvoja središnjeg živčanog sustava u embriogenezi (Boyd i sur., 2015; Kamm i sur., 2013). Nadalje, mnoga su istraživanja bila usmjerena na pronalazak razlika u razini transkripcije gena između ljudi, čimpanza i ostalih sisavaca (Brawand i sur., 2011; Khaitovich, 2005.; Enard, 2002). Transkripcijski najdivergentniji organi između ljudi i čimpanzi bili su jetra i testisi, a u manjoj mjeri to su bili bubrezi i srce (Khaitovich, 2005; Enard, 2002). Razlika u transkripciji u stanicama jetre može biti posljedica različitih prehrambenih adaptacija u dvije vrste, a razlika u testisima još nije u potpunosti razjašnjena, ali može biti povezana s monogamnim ponašanjem kod ljudi. Iznenadujuće, mozak je organ koji se najmanje razlikuje na razini transkripcije između čovjeka i čimpanzi, ali je utvrđeno da je tijekom evolucije u ljudskom cerebralnom korteksu bilo više transkripcijskih promjena nego u čimpanze, a najviše je dolazilo do povećanja transkripcijske aktivnosti (Enard, 2002; Schneider i sur., 2012). Osim toga, identificirane su mnoge razlike u alternativnim putevima prekrajanja, podupirajući tako koncept da različito spojeni transkripti imaju izražene funkcionalne posljedice za specijaciju (Calarco i sur., 2007). Drugo istraživanje transkripcijske aktivnosti u prednjem mozgu je pokazalo razliku u frontalnom režnju čimpanze i čovjeka (Konopka i sur., 2012). Funkcije skupina koeksprimiranih gena specifičnih za frontalni režanj uglavnom su povezane s neurogenezom i staničnom adhezijom (Konopka i sur., 2012). Nadalje, analiza 230 gena povezanih s komunikacijom pokazalo je da je oko četvrtina njih drugačije eksprimirana u ljudskom mozgu

u odnosu na mozgove drugih primata (Schneider i sur., 2012). Domena gena KRAB koji kodira cinkove prste ima najrazličitiju ekspresiju kada se usporede mozgovi svih primata (Nowick i sur., 2009). Studije koje su istraživale kada se aktivira ekspresija pojedinih gena u postnatalnom razvoju mozga su također otkrile mnoga svojstva specifična za ljude. Nađen je određeni set gena čija je ekspresija bila odgođena kod ljudi u usporedbi s ostalim primatima. Na primjer, maksimalna ekspresija sinaptičkih gena u ljudskom prefrontalnom korteksu pomaknuta je s 1 godine starosti kao u čimpanze i makakija na 5 godina starosti, što je u skladu s produljenim razvojem mozga u ljudi u odnosu na druge primare (Somel i sur., 2009; Liu i sur., 2012). Primjena modela organoida omogućila je da se dublje pogleda u razvoj mozga čovjeka i čimpanze (Zeng i sur., 2012). Cerebralni organoidi su generirani iz induciranih pluripotentnih matičnih stanica ljudi i čimpanza. Analize transkripcije su otkrile 261 gen koji je diferencijalno eksprimiran u ljudskom u odnosu na cerebralne organoide čimpanze i korteks makakija (Zeng i sur., 2012). Još jedan čimbenik koji bi trebalo uzeti u obzir kada se promatraju međuvrsne razlike u ekspresiji gena je epigenetska regulacija. Visokoučinkovita analiza diferencijalno metilirane DNA u mozgovima ljudi i čimpanzi je pokazala da ljudski promotori imaju niži stupanj metilacije, a dio gena povezanih s neurološkim poremećajima i tumorima bogato je metiliran. (Zeng i sur., 2012). Analiza distribucije H3K4me3 (trimetilirani histon H3), koji je marker transkripcijski aktivnog kromatina, u neuronima prefrontalnog režnja otkrila je 471 regiju specifičnu za čovjeka, od kojih su 33 bile specifične za neuron. Neke od ovih regija bila su blizu gena povezanih s neurološkim poremećajima, poput: *ADCYAP1*, *CACNA1C*, *CNTN4*, *DGCR6*, *DPP10*, *FOXP2*, *LMX1B*, *NOTCH4*, *PDE4DIP*, *SLC2A3*, *SORCS1*, *TRIB3*, *UBB2B* i *ZNF423* (Shulha i sur., 2012).

## 5. MASNO TKIVO

Ljudi imaju puno veći postotak tjelesne masti od ostalih primata – dok drugi primati imaju manje od 9% potkožnog masnog tkiva, zdravi ljudi imaju 14-31% tjelesnog masnog tkiva (Zihlman i Bolter, 2015). Dokazi ukazuju da su ljudi jedinstveno prilagodili svoje bijelo masno tkivo kako bi podupirali visoke energetske potrebe njihova mozga (Haygood i sur., 2007). Kako bi bolje razumjeli evoluciju povećanog masnog tkiva u ljudi, Swain-Lenz i sur. (2019) mapirali su eukromatinske regije obogaćene pojačivačima, promotorima i ostalim elementima koji reguliraju transkripciju u ljudi, čimpanzi i rezus makakija te usporedili njihov izgled. Detektirali su 2992 regije koje su različito dostupne u ljudi i čimpanzi. Eukromatin koji je bio manje dostupan kod ljudi u odnosu na čimpanze i rezus makakija bio je obogaćen *cis*-regulatornim

elementima te je bio jako blizu gena uključenih u metabolizam lipida (Swein-Lenz i sur., 2019). Taj eukromatin je također sadržao sekvencijski motiv koji veže transkripcijski faktor uključen u proizvodnju tamnog masnog tkiva, diferencijaciju mezenhimskih matičnih stanica u smeđe adipocite i transdiferencijaciju bijelih adipocita koji skladište lipide u termogene bež adipocite (Swein-Lenz i sur., 2019). Dobiveni podatci sugeriraju da gašenje puteva koji dovode do stvaranja bež adipocita kromatinskom regulacijom dovodi do povećane akumulacije bijelog masnog tkiva u ljudi (Swein-Lenz i sur., 2019).

## 6. ZAKLJUČAK

Tijekom proteklih godina napredak u tehnologijama sekvenciranja genoma stvorio je nove mogućnosti za komparativnu genomiku primata. Dostupne su sekvence genoma svih primata koje pružaju nova saznanja o evolucijskom podrijetlu i procesima uključenih u evoluciju ljudskog genoma. Smatra se da su promjene u regulaciji gena i protein-kodirajućim sekvencama igrale glavnu ulogu u oblikovanju fenotipskih razlika između ljudi i primata. Dostupnost cijelih sekvenciranih genoma može pomoći znanstvenicima da istraže sljedeći izazov u usporedbi čovjeka i primata, a to je raznolikost populacijskih genoma. Također, postoji velik broj poznatih ljudskih fosila koji se uglavnom koriste za kalibraciju vremena, ali drevna DNA koja se može izolirati iz tih fosila se može implementirati i na drugačije načine u istraživanjima evolucijske komparativne genomike primata. Drevna DNA se može koristiti za izravno praćenje migracija i prirodne selekcije, omogućuje proučavanje povijesnih interakcija između izumrlih i modernih vrsta te izravno promatranje genetičkih varijacija izumrlih vrsta (Slatkin i Racimo, 2016). Sve ove mogućnosti otvaraju vrata budućim istraživanjima. Bilo iz perspektive razumijevanja podrijetla ljudi ili razjašnjavanja genetičke osnove ljudskih bolesti, primati su nezamjenjivi resursi za komparativno i eksperimentalno proučavanje.

## 7. LITERATURA

Andersson, R., Gebhard, C., Miguel-Escalada, I., Hoof, I., Bornholdt, J., Boyd, M., Sandelin, A. (2014): An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature* **507**, 455-461.

Ameur, A., Enroth, S., Johansson, Å., Zaboli, G., Igl, W., Johansson, Anna C.V., Rivas, Manuel A., Daly, Mark J., Schmitz, G., Hicks, Andrew A., Meitinger, T., Feuk, L., van Duijn, C., Oostra, B., Pramstaller, Peter P., Rudan, I., Wright, Alan F., Wilson, James F., Campbell,

H., Gyllensten, U. (2012): Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 809–820.

Babushok, D. V., Ostertag, E. M., Courtney, C. E., Choi, J. M., Kazazian, H. H. (2006): L1 integration in a transgenic mouse model. *Genome Res.* **16**, 240-250.

Bakewell, M. A., Shi, P., Zhang, J. (2007): More genes underwent positive selection in chimpanzee evolution than in human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104**, 7489-7494.

Balasubramanian, S., Zheng, D., Yuen Jong Liu, Fang, G., Frankish, A., Carriero, N., Robilotto, R., Cayting, P., Gerstein, M. (2009): Comparative analysis of processed ribosomal protein pseudogenes in four mammalian genomes. *Genome Biol.* **10**, 1-10.

Bantysh, O. B., Buzdin, A. A. (2009): Novel family of human transposable elements formed due to fusion of the first exon of gene MAST2 with retrotransposon SVA. *Biochemistry* **4**, 1393-1399.

Belshaw, R., Dawson, A. L., Woolven-Allen, J., Redding, J., Burt, A., Tristem, M. (2005): Genomewide screening reveals high levels of insertional polymorphism in the human endogenous retrovirus family HERV-K (HML2): implications for present-day activity. *Virology* **79**, 12507-12514.

Benjaminov, A., Westhof, E., Krol, A. (2008): Distinctive structures between chimpanzee and human in a brain noncoding RNA. *RNA* **14**, 1270-1275.

Betrán, E. (2015): The “life histories” of genes. *J. Mol. Evol.* **80**, 186–188.

Boyd, J.L., Skove, S.L., Rouanet, J.P., Pilaz, L.-J., Bepler, T., Gordân, R., Wray, G.A., Silver, D.L. (2015): Human-chimpanzee differences in a FZD8 enhancer alter cell-cycle dynamics in the developing neocortex. *Curr. Biol.* **25**, 772-779.

Brawand, D., Soumillon, M., Necsulea, A., Julien, P., Csárdi, G., Harrigan, P., Weier, M., Liechti, A., Aximu-Petri, A., Kircher, M., Albert, F.W., Zeller, U., Khaitovich, P., Grützner, F., Bergmann, S., Nielsen, R., Pääbo, S., Kaessmann, H. (2011): The evolution of gene expression levels in mammalian organs. *Nature* **478**, 343-348.

Buzdin, A. (2003): The human genome contains many types of chimeric retrogenes generated through in vivo RNA recombination. *Nucleic Acids Res.* **31**, 4385-4390.

Buzdin, A., Gogvadze, E., Lebrun, M. H. (2007): Chimeric retrogenes suggest a role for the nucleolus in LINE amplification. *FEBS Lett.* **581**, 2877-2882.

Buzdin, A., Khodosevich, K., Mamedov, I., Vinogradova, T., Lebedev, Y., Hunsmann, G., Sverdlov, E. (2002): A technique for genome-wide identification of differences in the



interspersed repeats integrations between closely related genomes and its application to detection of human-specific integrations of HERV-K LTRs. *Genomics* **79**, 413-422.

Buzdin, A., Ustyugova, S., Gogvadze, E., Lebedev, Y., Hunsmann, G., Sverdlov, E. (2003). Genome-wide targeted search for human specific and polymorphic L1 integrations. *Hum. Genet.* **112**, 527-533.

Buzdin, A., Ustyugova, S., Khodosevich, K., Mamedov, I., Lebedev, Y., Hunsmann, G., Sverdlov, E. (2003): Human-specific subfamilies of HERV-K (HML-2) long terminal repeats: three master genes were active simultaneously during branching of hominoid lineages. *Genomics* **81**, 149-156.

Cai, J. J., Petrov, D. A. (2010): Relaxed purifying selection and possibly high rate of adaptation in primate lineage-specific genes. *Genome Biol. Evol.* **2**, 393–409.

Calarco, J. A., Xing, Y., Cáceres, M., Calarco, J. P., Xiao, X., Pan, Q., ... & Blencowe, B. J. (2007): Global analysis of alternative splicing differences between humans and chimpanzees. *Genes Dev.* **21**, 2963-2975.

Carroll, S. B. (2003): Genetics and the making of *Homo sapiens*. *Nature* **422**, 849–857.

Capra, J. A., Erwin, G. D., McKinsey, G., Rubenstein, J. L., Pollard, K. S. (2013): Many human accelerated regions are developmental enhancers. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* **368**, 20130025.

Catacchio, C. R., Maggiolini, F. A. M., D'Addabbo, P., Bitonto, M., Capozzi, O., Signorile, M. L. (2018): Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res.* **28**, 910–920.

de Manuel, M., Kuhlwilm, M., Frandsen, P., Sousa, V. C., Desai, T., Prado-Martinez, J., **et al.** (2016): Chimpanzee genomic diversity reveals ancient admixture with bonobos. *Science* **354**, 477–481.

Charrier, C., Joshi, K., Coutinho-Budd, J., Kim, J.-E., Lambert, N., de Marchena, J., Jin, W.-L., Vanderhaeghen, P., Ghosh, A., Sassa, T., Polleux, F. (2012): Inhibition of SRGAP2 function by its human-specific paralogs induces neoteny during spine maturation. *Cell* **149**, 923-935.

Contreras-Galindo, R., Kaplan, M.H., He, S., Contreras-Galindo, A.C., Gonzalez-Hernandez, M.J., Kappes, F., Dube, D., Chan, S., Robinson, D.R., Meng, F., Dai, M., Gitlin, S.D., Chinnaiyan, A.M., Omenn, G.S., Markovitz, D.M. (2013): HIV infection reveals widespread expansion of novel centromeric human endogenous retroviruses. *Genome Res.* **23**, 1505-1513.

Cotney, J., Leng, J., Yin, J., Reilly, S. K., DeMare, L. E., Emera, D., Noonan, J. P. (2013): The evolution of lineage-specific regulatory activities in the human embryonic limb. *Cell* **154**, 185-196.

Dorus, S., Vallender, E.J., Evans, P.D., Anderson, J.R., Gilbert, S.L., Mahowald, M., Wyckoff, G.J., Malcom, C.M., Lahn, B.T. (2004): Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell* **119**, 1027-1040.

Dumas, L., Kim, Y. H., Karimpour-Fard, A., Cox, M., Hopkins, J., Pollack, J. R., Sikela, J. M. (2007): Gene copy number variation spanning 60 million years of human and primate evolution. *Genome Res.* **17**, 1266-1277.

Elkon, R., Agami, R. (2017). Characterization of noncoding regulatory DNA in the human genome. *Nat. Biotechnol.* **35**, 732-746.

Enard, W. (2002): Intra-and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science* **296**, 340-343.

Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S.E., Lai, C.S.L., Wiebe, V., Kitano, T., Monaco, A.P., Pääbo, S. (2002): Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* **418**, 869-872.

Evans, P. D., Anderson, J. R., Vallender, E. J., Gilbert, S. L., Malcom, C. M., Dorus, S., Lahn, B. T. (2004): Adaptive evolution of ASPM, a major determinant of cerebral cortical size in humans. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 489-494.

Esnault, C., Maestre, J., Heidmann, T. (2000): Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. *Nat. Genet.* **24**, 363-367.

Flaquer, A., Rappold, G. A., Wienker, T. F., Fischer, C. (2008): The human pseudoautosomal regions: a review for genetic epidemiologists. *Eur. J. Hum. Genet.* **16**, 771-779.

Fortna, A., Kim, Y., MacLaren, E., Marshall, K., Hahn, G., Meltesen, L., Brenton, M., Hink, R., Burgers, S., Hernandez-Boussard, T., Karimpour-Fard, A., Glueck, D., McGavran, L., Berry, R., Pollack, J., Sikela, J.M. (2004): Lineage-specific gene duplication and loss in human and great ape evolution. *PLoS Biol.* **2**, e207.

Franchini, L. F., Pollard, K. S. (2017): Human evolution: the non-coding revolution. *BMC Biol.* **15**, 1-12.

Gagneux, P., Varki, A. (2001): Genetic differences between humans and great apes. *Mol. Phylogenet. Evol.* **18**, 2–13.

Garazha, A., Ivanova, A., Suntsova, M., Malakhova, G., Roumiantsev, S., Zhavoronkov, A., Buzdin, A. (2015): New bioinformatic tool for quick identification of functionally relevant endogenous retroviral inserts in human genome. *Cell Cycle* **14**, 1476-1484.

Elodie Gazave, Fleur Darré, Morcillo-Suarez, C., Petit-Marty, N., Carreno, A., Marigorta, U.M., Ryder, O.A., Blancher, A., Rocchi, M., Bosch, E., Baker, C., Marques-Bonet, T., Eichler,

E.E., Navarro, A. (2011): Copy number variation analysis in the great apes reveals species-specific patterns of structural variation. *Genome Res.* **21**, 1626-1639.

Gibbs, R.A., Rogers, J., Katze, M.G., Bumgarner, R., Weinstock, G.M., Mardis, E.R., Remington, K.A., Strausberg, R.L., Venter, J.C., Wilson, R.K., Batzer, M.A., Bustamante, C.D., Eichler, E.E., Hahn, M.W., Hardison, R.C., Makova, K.D., Miller, W., Milosavljevic, A., Palermo, R.E., Siepel, A. (2007): Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome. *Science* **316**, 222-234.

Go, Y., & Niimura, Y. (2008): Similar numbers but different repertoires of olfactory receptor genes in humans and chimpanzees. *Mol. Biol. Evol.* **25**, 1897-1907.

Goidts, V., Szamalek, J. M., de Jong, P. J., Cooper, D. N., Chuzhanova, N., Hameister, H., Kehrer-Sawatzki, H. (2005): Independent intrachromosomal recombination events underlie the pericentric inversions of chimpanzee and gorilla chromosomes homologous to human chromosome 16. *Genome Res.* **15**, 1232-1242.

Gordon, D.L., Huddleston, J., Chaisson, M., Hill, C., Kronenberg, Z.N., Munson, K.M., Malig, M., Raja, A., Fiddes, I.T., Hillier, L.W., Dunn, C.J., Baker, C., Armstrong, J., Diekhans, M., Paten, B., Shendure, J., Wilson, R.K., Haussler, D., Chin, C.S., Eichler, E.E. (2016): Long-read sequence assembly of the gorilla genome. *Science* **352**, aae0344.

Groves, C. P. (2001): *Primate Taxonomy*. Smithsonian Institution Press, Washington DC.

Hallast, P., Jobling, M. A. (2017): The Y chromosomes of the great apes. *Hum. Genet.* **136**, 511-528.

Han, K., Lee, J., Meyer, T. J., Remedios, P., Goodwin, L., Batzer, M. A. (2008): L1 recombination-associated deletions generate human genomic variation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 19366-19371.

Han, K. (2005): Genomic rearrangements by LINE-1 insertion-mediated deletion in the human and chimpanzee lineages. *Nucleic Acids Res.* **33**, 4040-4052.

Hayakawa, T., Angata, T., Lewis, A. L., Mikkelsen, T. S., Varki, N. M., Varki, A. (2005): A human-specific gene in microglia. *Science* **309**, 1693-1693.

Hayakawa, T., Satta, Y., Gagneux, P., Varki, A., Takahata, N. (2001): Alu-mediated inactivation of the human CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**, 11399-11404.

Haygood, R., Fedrigo, O., Hanson, B., Yokoyama, K. D., Wray, G. (2007): Promoter regions of many neural-and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution. *Nat. Genet.* **39**, 1140-1144.

Hirai, H., Hirai, Y., Udono, T., Matsubayashi, K., Tosi, A. J., Koga, A. (2019): Structural variations of subterminal satellite blocks and their source mechanisms as inferred from the meiotic configurations of chimpanzee chromosome termini. *Chromosome Res.* **27**, 321-332.

Irie, A., Koyama, S., Kozutsumi, Y., Kawasaki, T., Suzuki, A. (1998): The Molecular Basis for the Absence of N-Glycolylneuraminic Acid in Humans. *JBC* **273**, 15866-15871.

Kaessmann, H. (2010): Origins, evolution, and phenotypic impact of new genes. *Genome Res.* **20**, 1313–1326.

Kamm, G. B., Pisciotto, F., Kliger, R., Franchini, L. F. (2013): The developmental brain gene NPAS3 contains the largest number of accelerated regulatory sequences in the human genome. *Mol. Biol. Evol.* **30**, 1088-1102.

Kehrer-Sawatzki, H., Schreiner, B., Tänzer, S., Platzer, M., Müller, S., Hameister, H. (2002): Molecular characterization of the pericentric inversion that causes differences between chimpanzee chromosome 19 and human chromosome 17. *Am. J. Hum. Genet.* **71**, 375-388.

Khaitovich, P. (2005): Parallel patterns of evolution in the genomes and transcriptomes of humans and chimpanzees. *Science* **309**, 1850-1854.

King, M. C., Wilson, A. C. (1975): Evolution at two levels in humans and chimpanzees: Their macromolecules are so alike that regulatory mutations may account for their biological differences. *Science* **188**, 107-116.

Koga, A., Notohara, M., Hirai, H. (2011): Evolution of subterminal satellite (StSat) repeats in hominids. *Genetica* **139**, 167-175.

Konopka, G., Friedrich, T., Davis-Turak, J., Winden, K., Oldham, Michael C., Gao, F., Chen, L., Wang, G.-Z., Luo, R., Preuss, Todd M., Geschwind, Daniel H. (2012): Human-specific transcriptional networks in the brain. *Neuron* **75**, 601-617.

Kronenberg, Z. N., Fiddes, I. T., Gordon, D., Murali, S., Cantsilieris, S., Meyerson, O. S., **et al.** (2018): High-resolution comparative analysis of great ape genomes. *Science* **360**, eaar6343.

Lambert, N., Marie-Alexandra Lambot, Angéline Bilheu, Albert, V., Englert, Y., Libert, F., Jean-Christophe Noël, Sotiriou, C., Holloway, A.K., Pollard, K.S., Detours, V., Vanderhaeghen, P. (2011): Genes expressed in specific areas of the human fetal cerebral cortex display distinct patterns of evolution. *PloS One* **6**, e17753.

Langergraber, K.E., Prufer, K., Rowney, C., Boesch, C., Crockford, C., Fawcett, K., Inoue, E., Inoue-Muruyama, M., Mitani, J.C., Muller, M.N., Robbins, M.M., Schubert, G., Stoinski, T.S., Viola, B., Watts, D., Wittig, R.M., Wrangham, R.W., Zuberbuhler, K., Paabo, S., Vigilant, L. (2012): Generation times in wild chimpanzees and gorillas suggest earlier divergence times in great ape and human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 15716-15721.

Lee, J., Ha, J., Son, S. Y., Han, K. (2012): Human genomic deletions generated by SVA-associated events. *Comparative and Functional Genomics*, 2012, 1-7.

Lee, J., Cordaux, R., Han, K., Wang, J., Hedges, D. J., Liang, P., Batzer, M. A. (2007): Different evolutionary fates of recently integrated human and chimpanzee LINE-1 retrotransposons. *Gene* **390**, 18-27.

Li, H., Durbin, R. (2011): Inference of human population history from individual whole-genome sequences. *Nature* **475**, 493–U84.

Li, W. H., Tanimura, M. (1987): The molecular clock runs more slowly in man than in apes and monkeys. *Nature* **326**, 93-96.

Liu, X., Somel, M., Tang, L., Yan, Z., Jiang, X., Guo, S., Yuan, Y., He, L., Oleksiak, A., Zhang, Y., Li, N., Hu, Y., Chen, W., Qiu, Z., Paabo, S., Khaitovich, P. (2012): Extension of cortical synaptic development distinguishes humans from chimpanzees and macaques. *Genome Res.* **22**, 611-622.

Locke, D.P., Hillier, L.W., Warren, W.C., Worley, K.C., Nazareth, L.V., Muzny, D.M., Yang, S.-P., Wang, Z., Chinwalla, A.T., Minx, P., Mitreva, M., Cook, L., Delehaunty, K.D., Fronick, C., Schmidt, H., Fulton, L.A., Fulton, R.S., Nelson, J.O., Magrini, V., Pohl, C. (2011): Comparative and demographic analysis of orangutan genomes. *Nature* **469**, 529–533.

Macfarlane, C. M., Badge, R. M. (2015): Genome-wide amplification of proviral sequences reveals new polymorphic HERV-K (HML-2) proviruses in humans and chimpanzees that are absent from genome assemblies. *Retrovirology* **12**, 1-17.

Mamedov, I., Batrak, A., Buzdin, A., Arzumanyan, E., Lebedev, Y., Sverdlov, E. D. (2002): Genome-wide comparison of differences in the integration sites of interspersed repeats between closely related genomes. *Nucleic Acids Res.* **30**, e71-e71.

Mao, Y., Catachchio, C.R., Hillier, L.W., Porubsky, D., Li, R., Sulovari, A., Fernandes, J.D., Montinaro, F., Gordon, D.S., Storer, J.M., Haukness, M., Fiddes, I.T., Murali, S.C., Dishuck, P.C., Hsieh, P., Harvey, W.T., Audano, P.A., Mercuri, L., Piccolo, I., Antonacci, F. (2021): A high-quality bonobo genome refines the analysis of hominoid evolution. *Nature* **594**, 77–81.

Marques-Bonet, T., Kidd, J.M., Ventura, M., Graves, T.A., Cheng, Z., Hillier, L.W., Jiang, Z., Baker, C., Malfavon-Borja, R., Fulton, L.A., Alkan, C., Aksay, G., Girirajan, S., Siswara, P., Chen, L., Cardone, M.F., Navarro, A., Mardis, E.R., Wilson, R.K., Eichler, E.E. (2009): A burst of segmental duplications in the genome of the African great ape ancestor. *Nature* **457**, 877-881.

McLean, C.Y., Reno, P.L., Pollen, A.A., Bassan, A.I., Capellini, T.D., Guenther, C., Indjeian, V.B., Lim, X., Menke, D.B., Schaar, B.T., Wenger, A.M., Bejerano, G., Kingsley,

D.M. (2011): Human-specific loss of regulatory DNA and the evolution of human-specific traits. *Nature* **471**, 216-219.

Medstrand, P., Mager, D. L. (1998): Human-specific integrations of the HERV-K endogenous retrovirus family. *Virology* **72**, 9782-9787.

Mills, R. E., Bennett, E. A., Iskow, R. C., Luttig, C. T., Tsui, C., Pittard, W. S., Devine, S. E. (2006): Recently mobilized transposons in the human and chimpanzee genomes. *Am. J. Hum. Genet.* **78**, 671-679.

Mitra, N., Banda, K., Altheide, T.K., Schaffer, L., Johnson-Pais, T.L., Beuten, J., Leach, R.J., Angata, T., Varki, N., Varki, A. (2011): SIGLEC12, a human-specific segregating (pseudo) gene, encodes a signaling molecule expressed in prostate carcinomas. *J. Biol. Chem.* **86**, 23003-23011.

Muchmore, E. A., Diaz, S., Varki, A. (1998): A structural difference between the cell surfaces of humans and the great apes. *Am. J. Phys. Anthropol.* **107**, 187-198.

Mumm, S., Molini, B., Terrell, J., Srivastava, A., Schlessinger, D. (1997): Evolutionary features of the 4-Mb Xq21. 3 XY homology region revealed by a map at 60-kb resolution. *Genome Res.* **7**, 307-314.

Nowick, K., Gernat, T., Almaas, E., Stubbs, L. (2009): Differences in human and chimpanzee gene expression patterns define an evolving network of transcription factors in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 22358-22363.

Ohno, S. (1970): *Evolution by Gene Duplication*. NY: Springer-Verlag, New York.

Perry, G. H., Ben-Dor, A., Tsalenko, A., Sampas, N., Rodriguez-Revena, L., Tran, C. W. (2008): The fine-scale and complex architecture of human copy- number variation. *Am. J. Hum. Genet.* **82**, 685–695.

Prado-Martinez, J., Sudmant, P.H., Kidd, J.M., Li, H., Kelley, J.L., Lorente-Galdos, B., Veeramah, K.R., Woerner, A.E., O'Connor, T.D., Santpere, G., Cagan, A., Theunert, C., Casals, F., Laayouni, H., Munch, K., Hobolth, A., Halager, A.E., Malig, M., Hernandez-Rodriguez, J., Hernando-Herraez, I. (2013): Great ape genetic diversity and population history. *Nature* **499**, 471–475.

Pollard, K.S., Salama, S.R., Lambert, N., Lambot, M.-A., Coppens, S., Pedersen, J.S., Katzman, S., King, B., Onodera, C., Siepel, A., Kern, A.D., Dehay, C., Igel, H., Ares, M., Vanderhaeghen, P., Haussler, D. (2006): An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* **443**, 167-172.

Prabhakar, S., Noonan, J. P., Paabo, S., Rubin, E. M. (2006): Accelerated evolution of conserved noncoding sequences in humans. *Science* **314**, 786-786.

Prabhakar, S., Visel, A., Akiyama, J.A., Shoukry, M., Lewis, K.D., Holt, A., Plajzer-Frick, I., Morrison, H., FitzPatrick, D.R., Afzal, V., Pennacchio, L.A., Rubin, E.M., Noonan, J.P. (2008): Human-specific gain of function in a developmental enhancer. *Science* **321**, 1346-1350.

Prüfer, K., Munch, K., Hellmann, I., Akagi, K., Miller, J.R., Walenz, B., Koren, S., Sutton, G., Kodira, C., Winer, R., Knight, J.R., Mullikin, J.C., Meader, S.J., Ponting, C.P., Lunter, G., Higashino, S., Hobolth, A., Dutheil, J., Karakoç, E., Alkan, C. (2012): The bonobo genome compared with the chimpanzee and human genomes. *Nature* **486**, 527–531.

Rogers, J., Gibbs, R. A. (2014): Comparative primate genomics: emerging patterns of genome content and dynamics. *Nat. Rev. Genet.* **15**, 347-359.

Ross, M.T., Grafham, D.V., Coffey, A.J., Scherer, S., McLay, K., Muzny, D., Platzer, M., Howell, G.R., Burrows, C., Bird, C.P., Frankish, A., Lovell, F.L., Howe, K.L., Ashurst, J.L., Fulton, R.S., Sudbrak, R., Wen, G., Jones, M.C., Hurles, M.E., Andrews, T.D. (2005): The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* **434**, 325-337.

Schneider, E., Jensen, L.R., Farcas, R., Kondova, I., Bontrop, R.E., Navarro, B., Fuchs, E., Kuss, A.W., Haaf, T. (2012): A high density of human communication-associated genes in chromosome 7q31-q36: differential expression in human and non-human primate cortices. *Cytogenet. Genome Res.* **136**, 97-106.

Sen, S.K., Han, K., Wang, J., Lee, J., Wang, H., Callinan, P.A., Dyer, M., Cordaux, R., Liang, P., Batzer, M.A. (2006): Human genomic deletions mediated by recombination between Alu elements. *Am. J. Hum. Genet.* **79**, 41-53.

Shao, Y., Chen, C., Shen, H., He, B., Yu, D., Jiang, S., Zhao, S., Gao, Z., Zhu, Z., Chen, X., Fu, Y., Chen, H., Gao, G., Long, M., Zhang, Y. (2019): GenTree, an integrated resource for analyzing the evolution and function of primate-specific coding genes. *Genome Res.* **29**, 682–696.

Shulha, H.P., Crisci, J.L., Reshetov, D.A., Tushir, J.S., Cheung, I., Bharadwaj, R., Hsin Jung Chou, Houston, I.B., Peter, C.J., Mitchell, A., Wei Dong Yao, Myers, R.H., Chen, J.-F., Preuss, T.M., Rogaev, E.I., Jensen, J.D., Weng, Z., Akbarian S. (2012): Human-specific histone methylation signatures at transcription start sites in prefrontal neurons. *PLoS Biol.* **10**, e1001427.

Slatkin, M., Racimo, F. (2016): Ancient DNA and human history. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **113**, 6380–6387.

Somel, M., Franz, H., Yan, Z., Lorenc, A., Guo, S., Giger, T., Kelso, J., Nickel, B., Dannemann, M., Bahn, S., Webster, M.J., Weickert, C.S., Lachmann, M., Paabo, S., Khaitovich, P. (2009): Transcriptional neoteny in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 5743-5748.

Soto, D.C., Shew, C.J., Mastoras, M., Schmidt, J.M., Ruta Sahasrabudhe, Kaya, G., Andrés, A.M., Dennis, M.Y. (2020): Identification of structural variation in chimpanzees using optical mapping and nanopore sequencing. *Genes* **11**, 276.

Stankiewicz, P., Lupski, J. R. (2010): Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu. Rev. Med.* **61**, 437-455.

Steiper, M. E., Seiffert, E. R. (2012): Evidence for a convergent slowdown in primate molecular rates and its implications for the timing of early primate evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 6006-6011.

Suntsova, M. V., Buzdin, A. A. (2020): Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genom.* **21**, 1-12.

Suntsova, M., Gogvadze, E.V., Salozhin, S., Gaifullin, N., Eroshkin, F., Dmitriev, S.E., Martynova, N., Kulikov, K., Malakhova, G., Tukhbatova, G., Bolshakov, A.P., Ghilarov, D., Garazha, A., Aliper, A., Cantor, C.R., Solokhin, Y., Roumiantsev, S., Balaban, P., Zhavoronkov, A., Buzdin, A. (2013): Human-specific endogenous retroviral insert serves as an enhancer for the schizophrenia-linked gene *PRODH*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, 19472-19477.

Swain-Lenz, D., Berrio, A., Safi, A., Crawford, G. E., Wray, G. A. (2019): Comparative analyses of chromatin landscape in white adipose tissue suggest humans may have less beigeing potential than other primates. *Genome Biol. Evol.* **11**, 1997-2008.

Szabó, Z., Levi-Minzi, S. A., Christiano, A. M., Struminger, C., Stoneking, M., Batzer, M. A., Boyd, C. D. (1999): Sequential loss of two neighboring exons of the tropoelastin gene during primate evolution. *J. Mol. Evol.* **49**, 664-671.

Szamalek, J. M., Goidts, V., Searle, J. B., Cooper, D. N., Hameister, H., Kehrer-Sawatzki, H. (2006): The chimpanzee-specific pericentric inversions that distinguish humans and chimpanzees have identical breakpoints in *Pan troglodytes* and *Pan paniscus*. *Genomics* **87**, 39-45.

Tang, W., Mun, S., Joshi, A., Han, K., Liang, P. (2018): Mobile elements contribute to the uniqueness of human genome with 15,000 human-specific insertions and 14 Mbp sequence increase. *DNA Res.* **25**, 521-533.



The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium (2005): Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* **437**, 69–87.

Veerappa, A. M., Padakannaya, P., Ramachandra, N. B. (2013): Copy number variation-based polymorphism in a new pseudoautosomal region 3 (PAR3) of a human X-chromosome-transposed region (XTR) in the Y chromosome. *Funct. Integr.* **13**, 285-293.

Ward, M.C., Wilson, M.D., Barbosa-Morais, N.L., Schmidt, D., Stark, R., Pan, Q., Schwalie, P., Menon, S., Margus Lukk, Watt, S., Thybert, D., Kutter, C., Kirschner, K., Flicek, P., Blencowe, B.J., Odom, D.T. (2013): Latent regulatory potential of human-specific repetitive elements. *Cell* **49**,262-272.

Weischenfeldt, J., Symmons, O., Spitz, F., Korbel, J. O. (2013): Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nat. Rev. Genet.* **14**, 125–138.

Wildman, D. E., Uddin, M., Liu, G., Grossman, L. I., Goodman, M. (2003): Implications of natural selection in shaping 99.4% nonsynonymous DNA identity between humans and chimpanzees: enlarging genus *Homo*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 7181-7188.

Wu, D. D., Irwin, D. M., Zhang, Y. P. (2011): *De novo* origin of human protein- coding genes. *PLoS Genet.* **8**, e1002942.

Wyckoff, G. J., Wang, W., Wu, C. I. (2000): Rapid evolution of male reproductive genes in the descent of man. *Nature* **403**, 304-309.

Xu, X., and Arnason, U. (1996): The mitochondrial DNA molecule of Sumatran orangutan and a molecular proposal for two (Bornean and Sumatran) species of orangutan. *J. Mol. Evol.* **43**, 431–437.

Xue, Y., Prado-Martinez, J., Sudmant, P.H., Narasimhan, V., Ayub, Q., Szpak, M., Frandsen, P., Chen, Y., Yngvadottir, B., Cooper, D.N., de Manuel, M., Hernandez-Rodriguez, J., Lobon, I., Siegismund, H.R., Pagani, L., Quail, M.A., Hvilson, C., Mudakikwa, A., Eichler, E.E., Cranfield, M.R. (2015): Mountain gorilla genomes reveal the impact of long-term population decline and inbreeding. *Science* **348**, 242–245.

Ye, K., Gao, F., Wang, D., Bar-Yosef, O., Keinan, A. (2017): Dietary adaptation of FADS genes in Europe varied across time and geography. *Nat. Ecol. Evol.* **1**,167.

Yousaf, A., Liu, J., Ye, S., Chen, H. (2021): Current progress in evolutionary comparative genomics of great apes. *Front. Genet.* **12**, 657468.

Yunis, J. J., Sawyer, J. R., Dunham, K. (1980): The striking resemblance of high-resolution G-banded chromosomes of man and chimpanzee. *Science* **208**, 1145-1148.

Yunis, J. J., Prakash, O. (1982): The origin of man: a chromosomal pictorial legacy. *Science* **215**, 1525-1530.

- Zabolotneva, A.A., Bantysh, O., Suntsova, M., Efimova, N.S., Malakhova, G., Schumann, G.G., Gayfullin, N.M., Buzdin, A. (2012): Transcriptional regulation of human-specific SVAF1 retrotransposons by cis-regulatory MAST2 sequences. *Gene* **505**, 128-136.
- Zeng, J., Konopka, G., Hunt, B. G., Preuss, T. M., Geschwind, D., Soojin, V. Y. (2012): Divergent whole-genome methylation maps of human and chimpanzee brains reveal epigenetic basis of human regulatory evolution. *Am. J. Hum. Genet.* **91**, 455-465.
- Zhang, X. M., Cathala, G., Soua, Z., Lefranc, M. P., & Huck, S. (1996): The human T-cell receptor gamma variable pseudogene V10 is a distinctive marker of human speciation. *Immunogenetics* **43**, 196-203.
- Zhang, J., Kaplan, M.H., Fischer, S., Dai, M., Meng, F., Saha, A.K., Cervantes, P., Chan, S.M., Dube, D., Omenn, G.S., Markovitz, D.M., Contreras-Galindo, R. (2015): Expansion of a novel endogenous retrovirus throughout the pericentromeres of modern humans. *Genome Biol.* **16**, 1-24.
- Zhang, J., Webb, D. M., Podlaha, O. (2002): Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: Foxp2 as an example. *Genetics* **162**, 1825-1835.
- Zihlman, A. L., Bolter, D. R. (2015): Body composition in *Pan paniscus* compared with *Homo sapiens* has implications for changes during human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112**, 7466-7471.

#### ŽIVOTOPIS:

Zovem se Lucija Sunko i rođena sam 21.7.2001. u Zagrebu. Godine 2008. sam upisala Osnovnu školu Zapruđe koju sam pohađala do četvrtog razreda kad sam se preselila u Španjolsko i tamo nastavila pohađati Osnovnu školu Španjolsko Oranice. Godine 2016. upisujem Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga, smjer prirodoslovna gimnazija gdje svaki razred prolazim s maksimalnim uspjehom 5.0. Maturirala sam 2020. godine i upisala preddiplomski studij Molekularne biologije na Prirodoslovno matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu kojeg od tad pohađam kao redovna studentica.