Analiza varijabilnosti cijelog mitogenoma koze

Radović, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Agriculture / Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:204:188510

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**

Repository / Repozitorij:

Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet
University of Zagreb
Faculty of Agriculture

ANALIZA VARIJABILNOSTI CIJELOG MITOGENOMA KOZE

DIPLOMSKI RAD

Lara Radović

Zagreb, rujan, 2019.

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet

University of Zagreb
Faculty of Agriculture

Diplomski studij:

Genetika i oplemenjivanje životinja

ANALIZA VARIJABILNOSTI CIJELOG MITOGENOMA KOZE

DIPLOMSKI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Ino Čurik

Neposredni voditelj:

Dr. sc. Vladimir Brajković

Zagreb, rujan, 2019.

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet

University of Zagreb
Faculty of Agriculture

IZJAVA STUDENTA

O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, **Lara Radović**, JMBAG 0178100416, rođena 10.10.1995. u Zagrebu, izjavljujem da sam samostalno izradila diplomski rad pod naslovom:

ANALIZA VARIJABILNOSTI CIJELOG MITOGENOMA KOZE

Svojim potpisom jamčim:

- da sam jedina autorica ovoga diplomskog rada;
- da su svi korišteni izvori literature, kako objavljeni tako i neobjavljeni, adekvatno citirani ili parafrazirani, te popisani u literaturi na kraju rada;
- da ovaj diplomski rad ne sadrži dijelove radova predanih na Agronomskom fakultetu ili drugim ustanovama visokog obrazovanja radi završetka sveučilišnog ili stručnog studija;
- da je elektronička verzija ovoga diplomskog rada identična tiskanoj koju je odobrio mentor;
- da sam upoznata s odredbama Etičkog kodeksa Sveučilišta u Zagrebu (Čl. 19).

U Zagrebu, dana _____ _____

Potpis studentice

Sveučilište u Zagrebu
Agronomski fakultet

University of Zagreb
Faculty of Agriculture

IZVJEŠĆE

O OCJENI I OBRANI DIPLOMSKOG RADA

Diplomski rad studentice **Lare Radović**, JMBAG 0178100416, naslova

ANALIZA VARIJABILNOSTI CIJELOG MITOGENOMA KOZE

obranjen je i ocijenjen ocjenom _____ , dana _____ .

Povjerenstvo:			potpisi:
1.	Prof.dr.sc. Ino Čurik	mentor	_____
2.	Dr.sc. Vladimir Brajković	neposredni voditelj	_____
3.	Doc.dr.sc. Maja Ferenčaković	član	_____
4.	Izv.prof.dr.sc. Vlatka Čubrić-Čurik	član	_____

Zahvala

Zahvaljujem se svim profesorima koji su mi nesebično prenosili znanje kroz sve godine studiranja.

Veliku zahvalnost želim iskazati svom mentoru, prof.dr.sc. Ini Čuriku, na savjetima i vodstvu tijekom izrade ovoga rada te pruženim mogućnostima stjecanja novih znanja tijekom cijelog studija.

Također, zahvaljujem se kolegi i neposrednom voditelju dr. sc. Vladimiru Brajkoviću na strpljenju, trudu, razumijevanju i svim sugestijama.

Veliko hvala mojim prijateljima i Davoru na podršci, optimizmu i razumijevanju.

Hvala dragi mama i tata! Bez vaše podrške i ljubavi niti jedan moj uspjeh ne bi bio moguć!

Popis Tablica

Tablica 4.1 Prikaz prosječne dubine i duljina pokrivenosti 8 mitogenoma preuzetih iz Europskog Nukleotidnog Arhiva pomoću Galaxy platforme 18
Tablica 4.2 Raznolikost skupa mtDNA i aDNA po segmentima za 143 analizirana slijeda 19
Tablica 4.3 Detaljan prikaz polimorfnih mjesta prema segmentima mitogenoma 21
Tablica P1 Popis analiziranih sljedova preuzetih iz NCBI te ENA baze podataka (NCBI GenBank, 2019; ENA, 2019) 40
Tablica P2 Izdvojeni prikaz sljedova s različitom klasifikacijom haplogrupe 46
Tablica P3 Konstruirani haplotipovi cijelih mitogenoma prikazani MJ mrežom i njihova frekvencija 47
Tablica P4 Popis aminokiselina i njihove kratice 49

Popis Slika

Slika 1.1 Mitohondrij pod svjetlosnim mikroskopom-prilagođena slika (Alberts i sur., 2002).. 3
Slika 1.2 Dijelovi referentnog mitogenoma domaće koze (*C.hircus*)-prilagođena slika 5
Slika 1.3 Domaća koza (*Capra hircus*)..... 7
Slika 3.1 Primjer vizualizacije mitogenoma (ERR234315) korištenjem IGV programa (Robinson i sur., 2011).....13
Slika 3.2 Parametri procjene kvalitete nukleotidnih sljedova-prilagođena slika..... 14
Slika 4.1 Median-joining mreža nukleotidnih sljedova drevne mitohondrijske aDNA i modernih uzoraka koza, grupiranih prema haplogrupama 23
Slika 4.2 Geografska rasprostranjenost modernih i drevnih aDNA uzoraka mitohondrijske DNA..... 25

Sadržaj

1. Uvod 1

1.1. Opći i specifični ciljevi rada 2

2. Pregled dosadašnjih istraživanja 3

2.1. Mitohondrij 3

2.1.1. Mitohondrijska DNA 4

2.2. Domaća koza (*Capra hircus hircus*) 6

2.2.1. Domestikacija koze 7

2.2.2. Haplogrupe kod koza 9

3. Materijali i metode 11

3.1. Galaxy platforma 11

3.2. Vizualizacija mitogenoma IGV programom 13

3.3. Kvaliteta nukleotidnih sljedova 14

3.4. Konsenzus mitonukleotidni slijed 15

3.5. Analiza filogenetskih odnosa među haplogrupama 15

3.6. Analiza varijabilnosti mitogenoma po segmentima 17

4. Rezultati 18

4.1. Dubina i duljina pokrivenosti mitogenoma 18

4.2. Varijabilnost mitogenoma po segmentima 18

4.3. Median-joining mreža 22

4.4. Geografska rasprostranjenost modernih i drevnih uzoraka 25

5. Rasprava 26

6. Zaključak 29

7. Popis literature 30

8. Prilozi 40

Životopis 50

Sažetak

Diplomskog rada studenta/ice **Lara Radović**, naslova

ANALIZA VARIJABILNOSTI CIJELOG MITOGENOMA KOZE

Domestikacija koze (*Capra hircus*) započela je oko 11.950 godina prije sadašnjosti na području Bliskog istoka te se nastavila širiti po svijetu. Divlja vrsta koze (*Capra aegagrus*) smatra se pretkom modernih domaćih koza, čije se podrijetlo može pratiti pomoću mitohondrijske DNA. Mitohondrijska DNA prisutna je u svim tkivima te se može ekstrahirati iz arheo-uzoraka, a zbog specifičnog načina nasljeđivanja iste pogodna je za filogenetska istraživanja. Ciljevi ovoga rada su utvrditi filogenetske odnose za drevne (aDNA) i moderne mtDNA uzorke po haplogrupama te odrediti genetsku varijabilnost istih. Prikazom filogenetskih odnosa analiziranih uzoraka, potvrđeno je postojanje svih haplogrupa navedenih u literaturnim izvorima (A, B, C, D, F, G i T). Smještaj drevnih aDNA uzoraka po haplogrupama potvrđuje raspršenost drevnih (ancestor) jedinki te njihovu srodnost s modernom domaćom kozom. Na temelju grafičkog prikaza uzoraka na karti svijeta i prikazu Median-joining mreže, može se zaključiti da se domesticirana koza s područja Bliskog istoka počela širiti svijetom. Na temelju provedbe segmentacije skupa uzoraka moderne mtDNA i drevne aDNA zaključuje se da je ATP8 gen-kodirajući segment najvarijabilniji (11,6%) s raznolikošću 18 haplotipova, koja iznosi 0,614. Za točne provedbe daljnjih analiza, MitoToolPy program trebao bi se pravovremeno ažurirati s novo-otkrivenim haplogrupama.

Ključne riječi: koza, mitogenom, aDNA, haplogrupa, varijabilnost

Summary

Of the master's thesis – student **Lara Radović,** entitled

VARIABILITY ANALYSIS OF THE WHOLE GOAT MITOGENOMA

Domestication of goat (*Capra hircus*) began around 11,950 years before present in the Middle East from where has continued to spread throughout the world. The wild goat species (*Capra aegagrus*) is considered to be the wild ancestor of modern domestic goats, whose origin can be traced by mitochondrial DNA. Mitochondrial DNA is present in all tissues and can be extracted from archaeo specimens. Due to its specific mode of inheritance, it is suitable for phylogenetic studies. The aim of this study is to determine the location of ancient mitochondrial aDNA and modern mitochondrial DNA by haplogroups. Also, to determine their genetic variability. By presenting the phylogenetic relationships of the analyzed samples, the existence of all haplogroups listed in the literature sources (A, B, C, D, F, G and T) was confirmed. The placement of ancient aDNA samples by haplogroups confirms the dispersion of ancient (ancestor) individuals and their relationship with modern domestic goats. Based on the graphical representation of the samples on the world map and the representation on the Median-joining network, it can be concluded that the domestic goat started to spread worldwide from the Middle East. Based on segmentation of a set of samples of modern mtDNA and ancient mitochondrial aDNA, it is concluded that the ATP8 gene-coding segment is the most variable (11.6%) with a diversity of 18 haplotypes, which amounts to 0.614. To accurately perform further analyzes, the MitoToolPy program should be updated in a timely manner with newly discovered haplogroups.

Keywords: goat, mitogenome, aDNA, haplogroup, variability

1. Uvod

Ljudsku povijest obilježilo je nekoliko važnih događaja, a za razvoj civilizacije, poljoprivrede i stočarstva kakvog danas poznajemo odgovorna je domestikacija domaćih životinja (Diamond, 2002; Dong i sur., 2015). Domestikacija je kumulativni proces pripitomljavanja divljih biljaka i životinja kako bi postale korisne čovjeku u vidu primarnih i sekundarnih proizvoda, transporta, ekonomskih i drugih potreba. Domesticirane životinje ovise o čovjeku koji ih uzgaja, organizira reprodukciju i naposlijetku hrani. Tako stvoreni suživot utjecao je na brojne bihevioralne, morfološke i genetske promjene kod životinja i ljudi (Butler i Hodos, 2005; Clutton-Brock,2015; Zeder, 2006).

Među prvim životinjskim vrstama koje je čovjek pripitomio te iskorištavao spominju se koze (MacHugh i Bradley,2001; Mioč i Pavić, 2002). S obzirom na to da se domestikacija nije dogodila iznenada već se odvijala kumulativno kroz određeno vrijeme, ista je u fokusu brojnih arheologa, istraživača i znanstvenika. Provedena istraživanja ne temelje se isključivo na istraživanju vremenskog razdoblja početaka domestikacije nego i teorijama o putevima širenja iste (Šakić i sur., 2011, Zeder, 2006.).

Najraniji znakovi domestikacije koza datiraju oko 11.950 godina prije sadašnjosti (p.s.). Ista se objašnjava kroz nekoliko teorija, a često se kao centralna točka širenja navodi područje Bliskog istoka (Colli i sur., 2015; Daly i sur., 2018, Pereira i sur., 2009;). Smatra se da su divlje koze: Markhur (*Capra falconeri*), izumrli Adametz (*Capra prisca)* te Bezoar (*Capra aegagrus*) izvorni oblici današnjih koza. Bezoar je najvjerojatniji divlji predak današnje domaće koze dok se koza Ibex (*Capra ibex*) smatra njenim divljim srodnikom (Bugarski i Šakić, 2001; Mohammadi, 2018).

U današnje doba, nova saznanja i razvoj tehnologije omogućili su bolje razumijevanje procesa domestikacije i migracije životinja. U genetici se posebice ističu istraživanja iz područja arheo-genetike koja se uglavnom temelji na analizi mitohondrijske DNA (mtDNA). S obzirom na karakterističan način nasljeđivanja mtDNA omogućeno je praćenje majčinskih linija. Također, gotovo svi segmenti iste sadrže velik broj informacija o nukletidnoj varijabilnosti. Shodno navedenome, mtDNA služi kao izvrstan alat u filogenetici (Naderi, 2007; Sato i Sato 2013).

1.1. Opći i specifični ciljevi rada

Ciljevi ovoga rada su utvrditi genetsku varijabilnost moderne mtDNA i drevne mtDNA (*Ancient DNA*-aDNA) koza dostupnih u banci gena (NCBI GenBank, 2019) te filogenetske odnose.

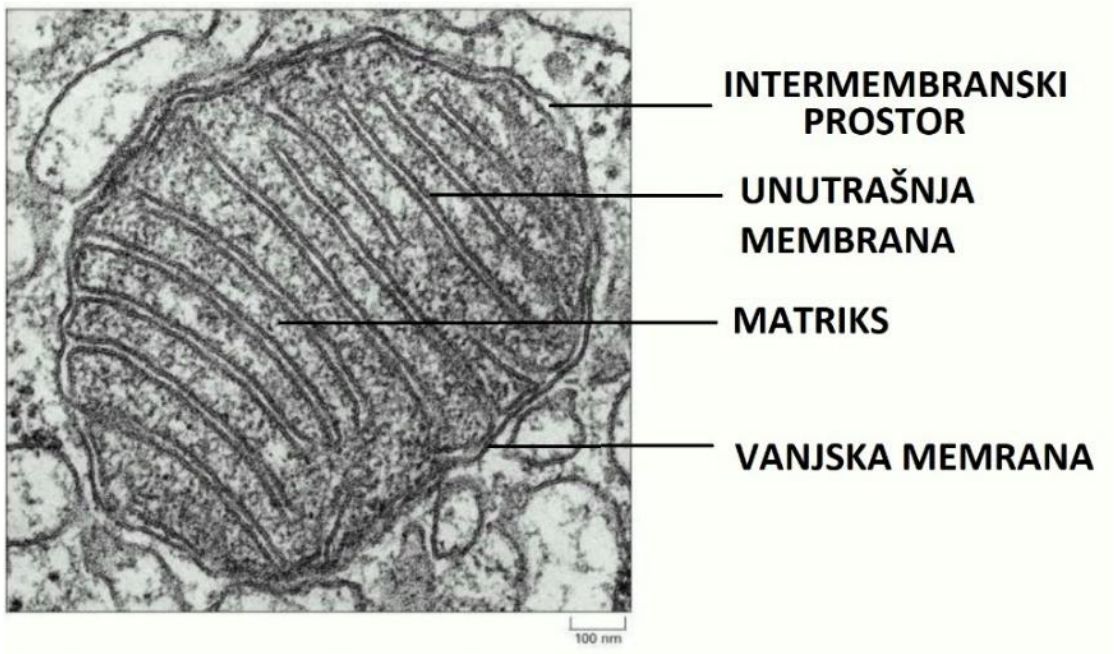
Specifični ciljevi ovog rada su:

1) Prikazati filogenetski odnos mtDNA modernih i drevnih uzoraka koza pomoću Median-joining mreže.
2) Analizirati varijabilnost mitohondrijske DNA kod modernih pasmina i drevnih uzoraka aDNA.
3) Analizirati varijabilnost mitogenoma po segmentima
4) Prikazati geografsku rasprostranjenost modernih i drevnih uzoraka koza.

2. Pregled dosadašnjih istraživanja

2.1. Mitohondrij

Mitohondriji su izdužene cilindrične stanične organele promjera 0,5-1 µm smještene u citoplazmi svih eukariotskih stanica. Sastavljeni su od vanjske i unutrašnje membrane, matriksa i intermembranskog prostora (Slika 1.1). Funkcije membrana su specijalizirane za odvijanje različitih procesa u mitohondriju (Vlahović, 2003).



Slika 1.1 Mitohondrij pod svjetlosnim mikroskopom-prilagođena slika (Alberts i sur., 2002)

Vanjska membrana odvaja mitohondrij od citoplazme te se sastoji od transportnih proteina koji tvore kanale za prolaz malih molekula, enzima koji sudjeluju u sintezi lipida samog mitohondrija i lipida (Alberts i sur., 2002; Vlahović, 2003). Važna je jer vrši izmjenu molekula između citosola i ostalih staničnih organela; njeni proteini uključeni su u svojevrsnu isprogramiranu staničnu smrt (apoptozu), unutarstanične signalne puteve i drugo. Unutrašnja membrana sadrži nabore-kriste (*cristae*) koje povećavaju njenu funkcionalnu površinu. Građena je od transportnih proteina i fosfolipida te je selektivno propusna za male molekule metabolizirane u matriksu dok je za ione nepropusna (Alberts i sur., 2002; Desagher i Martinou, 2000).

Matriks mitohondrija je viskozna tekućina koja se sastoji od brojnih metabolita, iona, ribosoma, nekoliko kopija mitohondrijske DNA te enzima. Među enzimima prevladavaju oni s ulogom metaboliziranja piruvata i masnih kiselina do acetil CoA te enzimi koji sudjeluju u Krebsovom ciklusu. Krebsov ciklus je jedan od osnovnih procesa kojima stanica stvara prijeko potreban ATP dok je drugi oksidativna fosforilacija (Vlahović, 2003).

2.1.1. Mitohondrijska DNA

Mitohondrijska DNA (mtDNA) je kružna, dvolančana DNA molekula smještena u matriksu mitohondrija. Prosječna veličina mtDNA je oko 16.500 baznih parova (bp), no varira između 15.000 i 20.000 bp ovisno o vrsti. Nalazi se u svim stanicama organizma te čini 1% ukupne mase stanične DNA.

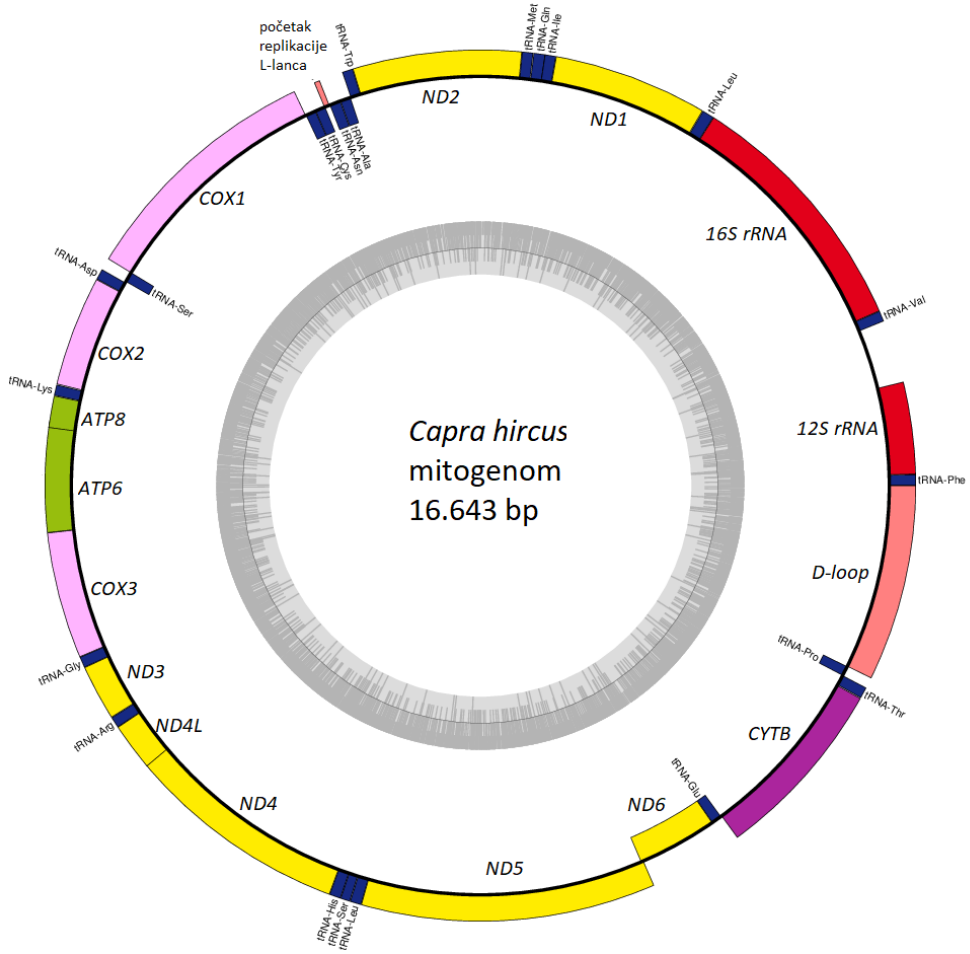
Lanci mtDNA razlikuju se po sastavu nukleotida. Teški ili H-lanac bogat je gvaninom, a laki odnosno L-lanac citozinom. Od ukupno 37 gena od kojih se mtDNA sastoji, 28 je na H-lancu dok je 9 na L-lancu. Stoga, teški lanac sadrži najviše informacija (Taanman, 1999).

Većina mtDNA je kodirajuća te podijeljena u 13 regija (segmenata) koji kodiraju po jednu polipeptidnu komponentu respiratornog lanca, a iste su uključene i u transport elektrona (Slika 1.2). Segmenti uključuju gen za citokrom b (CYTB), gene za tri podjedinice citokrom oksidaze (COX1, COX2, COX3) i gene za podjedinice ATPaze (ATP6, ATP8) te gene za sedam podjedinica NADH dehidrogenaze (ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6). Osim navedenih gena, mtDNA sadrži i 22 gena za tRNA ($tRNA_{22}$) i dva za rRNA (mala ribosomalna podjedinica-12S rRNA i velika ribosomalna podjedinica-16S rRNA) koji kodiraju gotove RNA molekule. Također, mtDNA nema introna već posjeduje samo jednu nekodirajuću (kontrolnu) regiju za koju se smatra da ne podliježe prirodnoj selekciji pa je pogodna za filogenetska istraživanja (Taanman, 1999).

U kontrolnoj regiji nalazi se trolančana struktura (*D-loop*) koja nastaje tijekom replikacije pa se zbog toga pojam D-loop koristi kao sinonim za kontrolnu regiju. Dužina D-loop regije varira od 500 bp do 1.000 bp, a ista je početno mjesto replikacije i transkripcije mitogenoma. Isto tako, sadrži dvije hipervarijabilne regije (HVI i HVII) podložne polimorfizmima (Chinnery i Hudson, 2013; Stoneking, 2000; Taanman, 1999).

Prema Sato i Sato (2013) mitohondriji oca nakon oplodnje ulaze u citoplazmu oocita, ali se njihova mtDNA razgradi i obično ne prenosi na potomstvo pa se tako mtDNA kod većine životinja nasljeđuje od majke. Upravo zbog karakterističnog načina nasljeđivanja ista služi kao izvrstan molekularni biljeg za analizu molekularne bioraznolikosti, podrijetla vrste te povezanosti s izumrlim populacijama (Taanman, 1999).

Mitohondrijska DNA podložna je brzoj evoluciji. Akumulira mutacije gotovo 10 puta brže od nuklearne DNA što znači da u kratkom vremenskom razdoblju dolazi do nakupljanja većeg broja mutacija. Postojanje konzerviranih i varijabilnih područja i povišena stopa mutacije mtDNA u odnosu na nuklearnu DNA čine ju prikladnom za usporedbe kod pojedinaca iz iste populacije te među udaljenim srodnim vrstama (Ladoukakis i Zouros, 2017). Također, razvoj novih tehnologija i prisutstvo mtDNA u svim stanicama omogućavaju bolju ekstrakciju materijala iz arheoloških ostataka te provedbu arheološko-genetskih istraživanja (Fernández i sur., 2002; Naderi, 2007; Larson, 2011).



Slika 1.2 Dijelovi referentnog mitogenoma domaće koze (*C.hircus*)-prilagođena slika

(izrada autora pomoću OGDRAW ver. 1.3.1 (Greiner i sur., 2019); mitogenom (NC_005044) preuzet iz banke gena (NCBI GenBank)

2.2. Domaća koza (*Capra hircus hircus*)

Taksonomska podjela prema Linnaeus-u (1758) svrstava domaće koze u carstvo životinja (*animalia*), razred sisavaca (m*ammalia*), red papkara (*artiodactyla*), podred preživača (r*uminantia*), porodicu šupljorožaca (*cavicornide*), potporodicu *caprinae*, rod *Capra*, vrstu C. hircus i podvrstu *C. hircus hircus* (Brands, 2019; Bugarski i Šakić, 2001).

Zbog mogućnosti prilagodbe na različite klimatske uvjete koza je rasprostranjena na gotovo svim kontinentima svijeta. Ova izrazito temperamentna i otporna životinja može dati meso, mlijeko, kožu i kostrijet te je zbog toga oduvijek bila privlačna čovjeku (Bugarski i Šakić, 2001; Mioč i Pavić,2002).

Dugi vremenski period domestikacije koza utjecao je na promjene u vidu tjelesne građe i proizvodnih svojstava. Dodatni čimbenici poput klime, geografske rasprostranjenosti, načina ishrane te djelovanje čovjeka putem selekcije, utjecali su na karakteristike ove vrste (Bugarski i Šakić, 2001).

Koze se odlikuju malom, uskom i laganom glavom dok je kod mužjaka ona nešto šira i kraća. Pojava rogova na glavi pod utjecajem je recesivnog gena u homozigotnom stanju dok je bezrogost određena dominantnim nasljeđem. Stoga, neke koze imaju, a neke nemaju rogove. Najčešće je riječ o dva roga koja su trobridna, trokutasta u presjeku i rastu formirajući spirale ovisne o poziciji na glavi (desni rog raste na desnu, a lijevi rog na lijevu stranu). Takav tip rogova naziva se homonimni tip dok se obrnuti slučaj naziva heteronimni tip rogova koji je karakterističan za druge tipove koza. Svi preživači pa tako i koze imaju 32 trajna zuba smještena u malu, čvrstu i vrlo pokretnu vilicu. Vrijeme zamjene mliječnih zuba s trajnima omogućava određivanje dobi životinje. Također, na donjem dijelu vrata se mogu primijetiti resice različitih veličina i oblika te kod odraslih jarčeva i brada. Nadalje, mogu se razlikovati koze s velikim i obješenim, normalno dugim ili srednje dugim ušima te one bez ušiju (Mioč i Pavić, 2002).

Vrat je izrazito tanak i dug s vidljivim blagim prijelazom u greben i prsa. Oštar i razmjerno visok greben u gotovo ravnoj liniji prelazi u leđa koja su duga i jaka te iza grebena blago pognuta. Trbuh je osrednje veličine s dobro povezanim vimenom na donjoj strani. Duge i vitke noge pravilnog stava još su jedna od karakteristika ove spretne životinje. Tijelo koza je prekriveno

dlakom (kostrijeti) različitih boja, gustoće, dužine i sličnih odrednica (Slika 1.3). Ovisno o proizvodnoj namjeni i pasmini koze dosežu prosječnu tjelesnu masu 50-90 kg dok mužjaci teže 80-120 kg (Mioč i Pavić, 2002).

Slika 1.3 Domaća koza (*Capra hircus*)

Izvor: iNaturalist, https://www.inaturalist.org/taxa/123070-Capra-hircus, pristupljeno 02.05.2019.

2.2.1. Domestikacija koze

Brojne su teorije koje objašnjavaju tijek i geografsku rasprostranjenost domestikacije no niti jedna nije do kraja potvrđena, a smatra se da je ista tekla na različitim mjestima u različito vrijeme (Šakić i sur., 2011).

Arheološki nalazi poput ostataka kostiju pronađenih blizu neolitskog grada Jerihona (8.950 godina p.s.) služe kao dokaz da su se koze iz Azije počele širiti svijetom (Clutton-Brock, 1979; Mioč i Pavić, 2002; Zeuner, 1955). Niz provedenih istraživanja navodi da je domestikacija koza započela prije oko 11.950 godina p.s. na području Bliskog istoka, točnije plodnog polumjeseca (Stari svijet) koji obuhvaća potez od Levanta, Anatolije u Turskoj, Sirije pa sve do planinskog

masiva Zagros u Iranu. (Colli i sur., 2015; Pereira i sur., 2009; Peters, 1999; Zeder i Hesse, 2000; Zeder i sur., 2006).

Navode se dva moguća lokaliteta na kojima je domestikacija divljih srodnika današnjih koza započela. Najstarije arheološko nalazište datira 12.950 godina p.s. te je smješteno u dolini rijeke Eufrat na Nevali Çori u Turskoj. Također, navedene teorije domestikacije potvrđuju dokazi iz razdoblja 11.950 godina p.s. na području Zagros planina-Ganj Dareh smještenom na jugozapadu Irana. Drugi vjerojatni lokaliteti domestikacije temeljeni na arheološkim nalazištima su područje Pakistana te Anatolije u Turskoj prije 10.950 godina p.s., Çayönü Tepesi u jugoistočnoj Turskoj (11.950-12.450 godina p.s.), Tell Abu Hureyra u Siriji (11.350-11.950 p.s.) te Ain Ghazal u Jordanu (11.450-11.550 godina p.s.) (Daly i sur., 2018; Pereira i sur., 2009; Šakić i sur., 2011)

Provođenjem daljnjih istraživanja posebice na mtDNA i aDNA, dolazi se do novih saznanja. Sveobuhvatno, za ishodišnu točku domestikacije smatra se Bliski istok (11.950 p.s.) (Šakić i sur., 2011). Prema Gerbault i sur. (2012) domaća koza nije imala divljeg pretka u Europi prije širenja s Bliskog istoka. Migracije i domestikacija na području Europe tekle su u dva smjera: duž Mediterana te rijeke Dunav (Šakić i sur., 2011).

Prema različitim autorima, izvorni oblici današnjih koza su 3 vrste divljih koza: Markhur (*Capra falconeri*), izumrli Adametz (*Capra prisca)* te Bezoar (*Capra aegagrus*) za kojeg se navodi da je najvjerojatnije divlji predak današnje domaće. Također, koza Ibex (*Capra ibex*) te *C. caucasica* se smatraju divljim srodnikom istih (Bugarski i Šakić, 2001; Daly i sur., 2018; Mannen i sur., 2001; Mohammadi, 2018).

Autori Šakić i sur. (2011) navode da je rano izumrla, *Capra prisca,* bila rasprostranjena na području srednje i jugoistočne Europe. Shodno tome, mogući je predak današnjih europskih koza. Izgledom slična današnjoj bezoar kozi, imala je rogove blago uvrnute prema natrag te oštar prednji dio rogova.

Divlja bezoar koza (*Capra aegagrus*) živi na području Europe, Male Azije, Kavkaza, Perzije, Armenije, Indije i brojnih drugih. Odlikuje se jakom tjelesnom građom, visinom grebena oko 95 cm, bradom te karakterističnim sabljastim i oštrim rogovima savijenim prema natrag (Bugarski i Šakić, 2001).

Capra falconeri ili Markhur obitava na području Istočne Azije, a najbrojnija je na zapadu Himalaja. Smatra se da od nje potječu neke azijske pasmine koza (poput kašmirske). Kod Markhura su vidljivi čvrsti spiralno uvijeni rogovi koji kod mužjaka mogu narasti do 160 cm Tijelo im je sivkaste boje, a visina grebena doseže 115 cm (Šakić i sur., 2011).

2.2.2. Haplogrupe kod koza

Mitohondrijska DNA izvrstan je alat za analize molekularne bioraznolikosti i filogenetike te istraživanja podrijetla vrste i povezanosti s izumrlim populacijama divljih srodnika. Također, koristi kao molekularni sat u određivanju vremena evolucijskih procesa (Ladoukakis i Zouros 2017). Prema varijabilnosti u slijedu nukleotida mtDNA jedinke se mogu klasificirati u haplotipove koji se potom grupiraju u haplogrupe.

Haplotip predstavlja skup genetičkih markera na jednom kromosomu koji se nasljeđuju zajedno od jednog roditelja (Kerchner, 2004). Može se odnositi na kombinaciju alela ili set SNP-ova koji predstvaljaju varijacije na pojedinačnim pozicijama DNA (ISOGG, 2018). Haplogrupa je skupina sličnih haplotipova koji dijele zajedničkog pretka s istom SNP mutacijom, a označava se alfaumeričkim oznakama koje se koriste prilikom formiranja filogenetskog stabla. (Kerchner, 2004).

Istraživanja provedena na kontrolnoj regiji mtDNA navode da se kod domaćih koza razlikuje šest haplogrupa: A, B, C, D, F i G (Doro i sur., 2014; Nomura i sur., 2013). Luikart i sur. (2001) proveli su filogenetske analize hipervarijabilnog segmenta (HVI) dužine 481 bp na kontrolnoj regiji mtDNA kod 406 uzoraka domaćih koza. Uzorak je obuhvatio 88 pasmina iz različitih područja Staroga svijeta te su identificirali tri divergentne linije (A, B i C) *Capra hircusa*. U radu se procjenjuje da su se ove tri haplogrupe razlikovale i prije vremena pripitomljavanja.

Naderi i sur. (2007) na uzorku od 2.430 koza, također provode filogenetske analize HVI segmenta (558 bp) kontrolne regije mtDNA. U navedenom istraživanju utvrđeno je šest haplogrupa unutar *Capra hircusa* koje se nazivaju A, B, C, D, F i G. Najbrojnija skupina je A haplogrupa koja čini više od 90% obuhvaćenih uzoraka raširenih na području Staroga svijeta. Haplogurpa F nalazi se na Siciliji, a haplogrupa B ograničena je na Kinu i Mongoliju dok su ostale haplogrupe manje i geografski lošije strukturirane.

Rezultati analiza provedenih na 44 cijela genoma odnosno 41 mitogenoma tri različite pasmine koza (*C. hircus)* s područja Maroka iste svrstavaju u A haplogrupu (Banjelloun i sur., 2015). Na temelju mitogenomskih analiza utvrđen je 41 haplotip te 239 polimorfnih mjesta. Daljnjom provedbom analiza HVI segmenta utvrđena je velika varijabilnost, no ne i jasna raznolikost struktura haplotipova između analiziranih pasmina. Stoga, smatra se da su na istu utjecale prve pripitomljene koze koje su migrirale u Maroko putem Mediteranske i Sjevernoafričke rute te utjecaj čovjeka (selekcija).

Potaknuti rezultatima dosadašnjih istraživanja, Colli i sur. (2015) provode istraživanje varijabilnosti mitogenoma na temelju 84 potpuna slijeda koja su odabrana od 758 početnih uzoraka. Uzorci obuhvaćaju *Capra hircus* te *Capra aegagrus* koze s područja Irana. Filogenetskim analizama identificirano je pet karakterističnih haplogrupa (A, B,C,D i G). Više od 90% ispitanih koza svrstano je u haplogrupu A te je vjerojatno da svi moderni A haplotipovi potječu od jedne (ili blisko srodne) ženske jedinke *C. aegagrus.* Zooarheološki podaci ukazuju na to da je domestikacija započela u jugoistočnoj Anatoliji. Koze koje prate prve neolitske migracijske valove prema Sredozemlju okarakterizirala su dva pretka A i C haplogrupa.

Daly i sur. (2018) proveli su opsežno istraživanje na 83 drevna mitogenoma s područja Bliskog istoka (Iran, Irak, Turska, Jordan, Izrael i dr.). Analizom kompletne aDNA utvrđeno je da većina drevnih mitogenoma pripada modernim haplogrupama A, B, C, D i G, dok su mitogenomi divljih koza iz doba paleolitka svrstani u divergentne linije T i F. Za jedinke T haplogrupe pretpostavlja se da su srodne s divljim srodnikom *Capra caucasica*. Drevne koze geografski su drugačije raspoređene od modernih populacija koza u Aziji, Africi i Europi. Dobiveni rezultati ukazuju na to da je proces domestikacije životinja plodnog polumjeseca raspršen u prostoru i vremenu odnosno da se ne širi iz jedne centralne točke.

Napredak tehnologija genetskih analiza mtDNA, nove spoznaje i mogućnosti ekstrakcije genetskih informacija iz arheoloških uzoraka divljih i domaćih životinja dovode do sve intenzivnijeg korištenja drevne aDNA u istraživanjima te pružaju nove mogućnosti istraživanja povijesnih događaja i procesa domestikacije (Larson,2011; Zeder i sur., 2006) .

3. Materijali i metode

U analizi je korišteno ukupno 143 nukleotidnih sljedova cijele mtDNA od čega su 124 slijeda modernih pasmina koza te 19 aDNA sljedova, od kojih je 15 *C. hircus* te četiri *C. aegagrus*. Ukupan broj sljedova uključuje referentni nukleotidni slijed cijele mtDNA koze, *C. hircus*, dužine 16.643 bp (NCBI GenBank 2019, pristupni broj NC_005044) (Hassain i sur, 2010). Starost aDNA sljedova određena je radiometrijskom metodom iz arheoloških uzoraka kostiju pomoću radioaktivnog izotopa ugljika C14 (Daly i sur., 2018). Nadalje, set modernih pasmina koza uključuje osam nasumično odabranih genoma preuzetih iz rada Benjelloun i sur. (2015.) pomoću alata Galaxy platforme, koja je povezana s Europskim Nukleotidnim Arhivom (*eng.European Nucleotide Archive-ENA*, 2019) te NCBI bazom podataka (NCBI GenBank, 2019). Daljnjom obradom iz cijelih genoma izdvojeni su mitogenomi.

Za potrebe analize stvoren je jedinstven naziv-FASTA radno ime za svaki slijed. Isti sadrži određeni broj korišten prilikom vođenja evidencije u Microsoft Excel-u, troslovnu oznaku države podrijetla prema normi HRN EN ISO 3166-1 (NN 3/2011), troslovnu oznaku pasmine odnosno vrste (ukoliko pasmina nije poznata) te oznaku haplogrupe prema literaturi i MitoToolPy analizi. Na kraju FASTA radnog imena kod svakog slijeda navedena je određena starost mitogenoma mjerena u godinama prije sadašnjosti (*eng. years before present*, BP). Uz navedene podatke u Tablici P1 u Prilozima prikazana su FASTA radna imena s odgovarajućim pristupnim brojevima NCBI baze podataka (poput ERS2412474) i vezanim podacima.

3.1. Galaxy platforma

Galaxy je internetska platforma za znanstvene analize velikih skupova podataka, a izrazito se koristi u genetici, proteomici i metabolomici. Referentni mitogenom i osam spomenutih genoma dostupnih u ENA bazi podataka pojedinačno je preneseno na Galaxy platformu. Pomoću javnog poslužitelja za analizu podataka (usegalaxy.org, ver. 19.05, 2019) te niza implementiranih programa izvršile su se analize u svrhu dobivanja FASTA formata odnosno konsenzus mitonukleotidnog slijeda (slijed specifičan za svaku jedinku) (Afgan i sur. 2016). Dobiveni konsenzus slijed se nadalje vizualizira i analizira te naposljetku omogućuje konstruiranje haplotipova.

FASTA je format baziran na tekstu koji predstavlja sljedove nukleinskih kiselina ili proteina u kojima su bazni parovi ili aminokiseline predstavljene kao jednoznačni kodovi. Prilikom učitanja slijeda na Galaxy platformu iz ENA baze podataka odabiru se 2 FASTQ datoteke. FASTQ je format dobiven kao rezultat uređaja za određivanje nukleotidnih sljedova. Isti nalikuje FASTA formatu te uključuje oznaku kvalitete svakog čitanja (Lischer i Excoffier, 2012).

Proces daljnje obrade pojedinačno učitanih osam sljedova tekao je kroz šest navedenih koraka, a olakšan je konstruiranjem automatiziranog protokola (*eng. workflow*).

1. Kontrola kvalitete i formatiranje pomoću *FASTQ Groomer*-a ver. 1.1.1; putanja: *Tools → Genomic File Manipulation → FASTA/FASTQ → FASTQ Groomer convert between various FASTQ quality formats*). Postupak izvršavamo za učitane datoteke *File 1* i *File 2.* Alat *FASTQ Groomer* provjerava i pretvara poznate FASTQ varijante ulazne datoteke u obliku ASCII znakova i raspona decimalnih vrijednosti (Blankenberg i sur., 2010).

2. Poravnanje/mapiranje pomoću *Map with BWA-MEM* ver. 0.7.15.1 algoritma za poravnanje čitanja sljedova prema referentnom mitogenomu (Li, 2013).
   Ovaj korak započinje odabirom *Use a genome from History and build index*, a pod opciju *Use the following dataset as the reference sequence* odabire se učitani referentni mitogenom NC_005044.fasta. Nadalje, pod *Select first set of reads* odabire se prva izlazna datoteka prethodnog koraka, a pod *Select second set of reads* druga FASTQ Groomer izlazna datoteka. Druge zadane opcije se ne mijenjaju.

3. Filtriranje kvalitete pomoću *Filter SAM or BAM, output SAM or BAM* ver. 1.1.2 sa zadanim opcijama rezultira datotekama u .bam odnosno .bai formatu. To su generički formati za pohranu poravnanja velikih nukleotidnih sljedova (Lischer i Excoffier, 2012). Korak se izvršava prema putanji: *Genomic File manipulation → SAM/BAM → Filter SAM or BAM, output SAM or BAM files on FLAG MAPQ RG LN or by region.*

4. Ispitivanje BAM zapisa pomoću *MarkDuplicates* ver. 2.7.1.1 kako bi se pronašle duplikati (Broad Institute, 2019); putanja: *Genomic Toolkits: Picard → Mark Duplicates reads.*

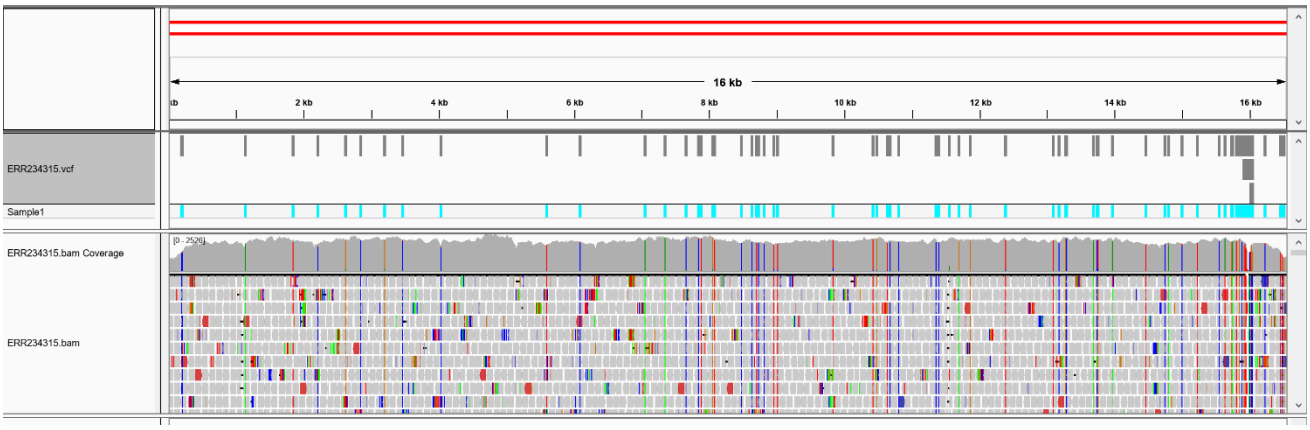
5. MPileup ver. 2.1.3 je alat koji koristi izlaznu datoteku prethodnog koraka (BAM) i referentni mitogenom; putanja: *Genomic file manipulation → SAM/BAM → Sam Tools → samtools mpileup multi-way pileup of variants → MPileup SNP and indel caller.* Navedeni alat stvara BCF (*binary variant call format*) ili pileup format za jednu ili više BAM datoteka. Ti formati sadrže informacije o polimorfizmima jednog nukleotida (SNP-ovima), insercijama i delecijama (Melbourne bioinformatics, 2019).

6. VarScan ver. 0.1 je alat za otkrivanje SNP-ova, insercija i delecija te služi za procjenu njihovih frekvencija u sekvenciranim podacima. (Melbourne bioinformatics, 2019). Po završetku stvara datoteku u VCF formatu (Variant Call Format) koja sadrži podatake DNA polimorfizama. Navedeni format je tekstualnog oblika te se može indeksirati za brzo pretraživanje varijanti različitih položaja na referentnom mitogenomu (Daneck i sur., 2011). Slijedi putanja: *Genomics analysis → Variant Calling → VarScan for variant detection.*

Po završetku preuzimaju se datoteke dobivene iz koraka 3. i 6. (bam, bai i vcf). S obzirom na to da izvedba koraka zahtjeva određeno vrijeme te zauzima memoriju na javnom serveru, sljedovi se analiziraju jedan po jedan dok je referentni mitogenom konstantan.

3.2. Vizualizacija mitogenoma IGV programom

Nakon završetka analiza provedenih uz pomoć Galaxy platforme slijedi vizualizacija skinutog mitogenoma IGV programom ver. 2.6.3. (Integrative Genomics Viewer). Primjer vizualizacije prikazan je na Slici 3.1.



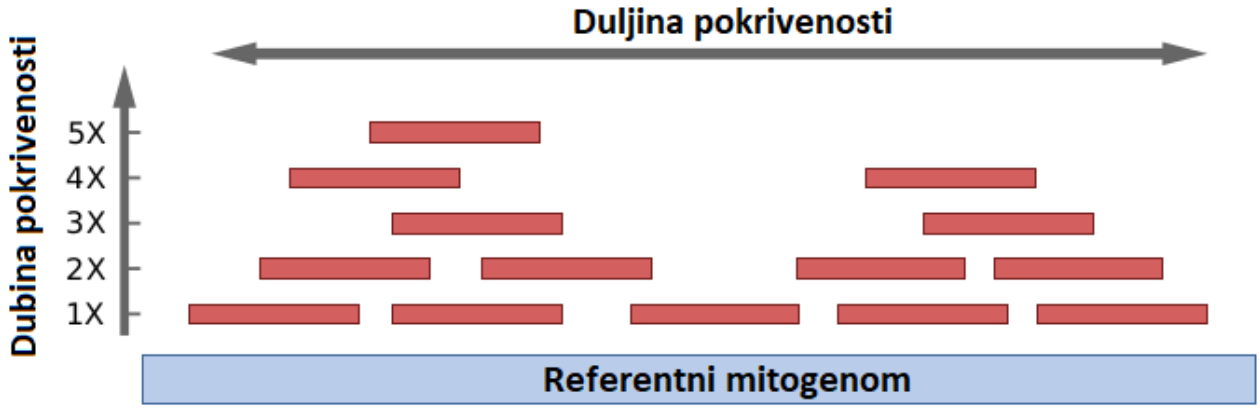
Slika 3.1 Primjer vizualizacije mitogenoma (ERR234315) korištenjem IGV programa (Robinson i sur., 2011)

Svrha vizualizacije je provjera dubine pokrivenosti, duljine pokrivenosti i varijabilnih mjesta mitogenoma u odnosu na referentni mitogenom. Program IGV sadrži skup alata za vizualizaciju koji omogućavaju istraživanje velikih skupova podataka do razine baznog para (Robinson i sur., 2011).

Za nastavak analiza i korištenje bioinformatičkih programa za obradu sekvenci unutar terminala pomoću linija koda, instaliran je VirtualBox (ver. 6.0) s Linux (Ubunutu) operativnim sustavom. VirtualBox omogućava simultano korištenje više operativnih sustava na jednom računalu (Sobell, 2015; Watson, 2008).

3.3. Kvaliteta nukleotidnih sljedova

Korištenjem programa *BBMap (BBMap short read aligner, and other bioinformatic tools)* (Bushnell, 2016) procijenjena je kvaliteta 8 prethodno analiziranih nukleotidnih sljedova. Ista se procjenjuje na temelju dva parametra: dubina pokrivenosti (*eng. Depth of coverage)* i duljina pokrivenosti (*eng. Breadth of coverage)* (Slika 3.2).



Slika 3.2 Parametri procjene kvalitete nukleotidnih sljedova-prilagođena slika

Izvor: Metagenomics, 2019, https://sites.google.com/site/wiki4metagenomics/pdf/definition/coverage-read-depth, pristupljeno 20.08.2019.

Dubina pokrivenosti pojašnjava koliko je mitogenom „pokriven“ sekvenciranim fragmentima odnosno kratkim čitanjima. Pokrivenost po bazi prosječan je broj sekvenciranja baza mitogenoma, a izračunava se kao broj baza svih kratkih čitanja koja se podudaraju s genom podijeljena s dužinom mitogenoma. Ovaj parametar se često izražava kao 1X, 2X, 3X, ... (1, 2

ili 3 puta pokrivenost) (Metagenomics, 2019). Ukupna prosječna duljina pokrivenosti izražava se kao suma svih dobivenih rezultata podijeljena s ukupnim brojem uvrštenih nukleotidnih sljedova.

Duljina pokrivenosti govori koliko je mitogenom "pokriven" kratkim čitanjima te da li postoje regije koje nisu obuhvaćene čak niti jednim čitanjem. Izražena je kao postotak baza referentnog mitogenoma koje su prekrivene određenom dubinom (Metagenomics, 2019).

3.4. Konsenzus mitonukleotidni slijed

U svrhu daljnje analize varijabilnosti uzoraka dobre kvalitete te izradu konsenzus mitonukleotidnog slijeda (.vcf -> .fasta) koristio se GATK (eng. GenomeAnalysisToolkit) program. Isti koristi .vcf datoteku sa zabilježenim polimorfnim mjestima mitogenoma u odnosu na referentni mitogenom (NC_005044) koji služi kao predložak. Sadrži alate temeljene na linijama kodova koji služe za analizu podataka o sekvenciranju velike propusnosti s primarnim naglaskom na otkrivanje varijabilnosti (Van der Auwera i sur., 2013).

3.5. Analiza filogenetskih odnosa među haplogrupama

Svih 143 nukleotidnih sljedova mtDNA uvezeno je u program MEGA ver. 7.0.21 (Kumar i sur., 2016) te su poravnati s referentnim nukleotidnim slijedom cijelog mtDNA koze (NCBI GenBank, pristupni broj NC_005044) pomoću Clustal Omega programa (Sievers i sur., 2011).

Clustal Omega obuhvaća više manjih programa namijenjenih višestrukom poravnavanju nukleinskih kiselina i proteinskih sljedova. Vrlo brzo i precizno poravnava velik broj cijelih mitogenoma, a pokreće se pomoću linije koda (Chenna i sur., 2003). Sljedovima čija ukupna duljina nakon poravnanja iznosi 16.671 bp, odredila se klasifikacija po haplogrupama putem MitoToolPy programa ver. 1.0 (Peng i sur., 2015.).

Mitotoolpy je program napisan u Python programskom jeziku, a dizajniran je u svrhu analize podataka cijele mtDNA ili proizvoljno određenih pozicija iste. Omogućuje analizu osam domaćih životinja, uključujući i kozu (Fan, 2014). Analiza uključuje varijabilnost s obzirom na referentni mitogenom, klasifikaciju haplogrupa te provjeru mogućih pogrešaka (Peng i sur., 2015). Na taj način određene haplogrupe sljedova korištenih u ovom radu se većinom podudaraju s literaturnim izvorima uz nekoliko izuzetaka koji su prikazani u Tablici P2 u

Prilozima. Prilikom kreiranja FASTA radnog imena kod takvih sljedova navedena je literaturna i MitoToolPy klasifikacija. Do navedene razlike je moglo doći zbog toga što se provedbom novijih istraživanjima otkrivaju nove haplogrupe za koje program nije ažuriran.

Također, program MEGA ver 7.0.21 se koristio kako bi se odredio broj polimorfnih odnosno varijabilnih mjesta. To su mjesta koja sadrže najmanje dvije vrste nukleotida ili aminokiselina te mogu biti singleton mjesta (S) (*eng.singleton variable site)* ili parsimonijska informativna mjesta (Pi) (*eng.parsimony variable site)* dok se nevarijabilna mjesta nazivaju konzerviranim mjestima (*eng. conserved)*. Singleton mjesta sadrže najmanje dva tipa nukleotida ili aminokiselina gdje se najviše jedan, javlja više puta. Da bi se singletoni mogli identificirati potrebne su najmanje tri sekvence koje sadrže jednoznačne nukleotide ili aminokiseline. Parsimonijska informativna mjesta su mjesta koja sadrže najmanje dva tipa nukleotida ili aminokiselina i najmanje se dva pojavljuju (Kumar i sur., 2016). Isto se može procijeniti DnaSP programom koji se najčešće koristi u populacijskoj genetici (Librado i Rozas, 2009).

Program DnaSP ver. 5.10.01 korišten je za konstrukciju haplotipova i izračun raznolikosti haplotipova mitogenoma (*eng. Haplotype Diversity*-HD). Raznolikost haplotipova ili genetska raznolikost može se definirati kao vjerojatnost da se dva slučajno odabrana haplotipa razlikuju unutar jednog uzorka (Nei, 1987). U sve analize sljedova nukleotida nisu uključene delecije.

Distribucija frekvencija haplotipova u ukupnom uzorku dobivena je programom Arlequin ver. 3.5.2 te je prikazana u Tablici P3 u Prilozima,

Filogenetski odnosi i distribucija varijabilnosti haplotipova prema haplogrupama prikazana je putem Median joining mreže (Bandelt i sur., 1999). Ista je konstruirana u programu PopART ver. 1.7 (*Population Analysis with Reticulate Trees*) koji je softwerski paket razvijen s ciljem razumijevanja evolucijskih odnosa između populacija i unutar njih. (Leigh i Bryant, 2015)

Geografska rasprostranjenost modernih i drevnih uzoraka prikazana je na karti kreiranoj s pr ogramom RStudio ver.1.1.463 (RStudio, 2016) pomoću paketa "rworldmap" koji mapira globa l-ne podatke (South, 2016) i paketa "sp" koji koristi klase i metode za rad s prostornim podaci ma (Pebesma i sur., 2018). Prikaz geografske rasprostranjenosti kreiran je pomoću koordinat- a (Google Maps, 2019) nalazišta arheoloških uzoraka (aDNA) te država (moderne mtDNA),koj e su navedene u radovima iz kojih su odabrani objavljeni nukleotidni sljedovi.

3.6. Analiza varijabilnosti mitogenoma po segmentima

U ovom dijelu analize također je korišten opisani uzorak od ukupno 143 mitogenoma koji su prema referentnom nukleotidnom slijedu mtDNA domaće koze (16.643 bp odnosno 16.671 bp) pomoću programa MEGA ver.7.0.21 (Kumar i sur., 2016) podijeljeni na segmente. Točne dužine i lokacije segmenata na mtDNA preuzete su iz NCBI baze podataka. Nakon podjele dobiveni su posebni sljedovi po segmentima:12S rRNA,16S rRNA, ND1, ND2, L-lanac, COX1, COX2, ATP8, ATP6, COX3, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6, CYTB, D_loop i $tRNA_{22}$ (NCBI GenBank, pristupni broj NC_005044; Hassanin i sur, 2010). Ukupne $tRNA_{22}$ posebno su raščlanjene, a puni nazivi aminokiselina i njihove kratice prema IUPAC-u (1983) navedeni su u Tablici P4 u Prilozima. Na zasebne segmente referentne mtDNA u istom programu dodana su 142 slijeda koja su naknadno ručno poravnata u slučaju minimalnih odstupanja te su odrezana na duljinu gdje se svi sljedovi poklapaju.

Pokazatelji varijabilnosti kao što su broj i postotak polimorfnih mjesta (S i S%), broj i raznolikost haplotipova (Br. H i HD) te standardna devijacija (SD) raznolikosti segmenata i čitave mtDNA, procijenjena je programom Arlequin ver. 3.5.2 (Excoffier i sur.,2010). Standardna devijacija važna je kod mjerenja varijabilnosti. Prema Altman i Bland (2005) izračun SD uzorka može koristiti kao procjena varijabilnosti populacije iz koje je uzorak uzet.

Također, generirana je nukleotidna raznolikost (π) s pripadajućom standardnom devijacijom. Nukleotidna raznolikost (π) definira se kao vjerojatnost da su dva slučajno odabrana homologna nukleotida različita, a ovisi o broju polimorfnih mjesta i njihovim frekvencijama (Brown i sur., 2004). Kao i u prvom dijelu analize, delecije su isključene.

4. Rezultati

4.1. Dubina i duljina pokrivenosti mitogenoma

Provedenim analizama određena je kvaliteta nukleotidnih sljedova preuzetih iz ENA baze podataka pomoću programa BBMap na Linux (Ubunutu) operativnom sustavu. Kod osam analiziranih mitogenoma (16.643 bp) utvrđena je potpuna duljina pokrivenosti (100%). Dobiveni rezultat znači da su sve pozicije analiziranih sljedova pokrivene u odnosu na referentni mitogenom (NC_005044) (Hassain i sur., 2010). Također, u Tablici 4.1 je prikazana izračunata prosječna dubina pokrivenosti za osam zasebno analiziranih mitogenoma. Na primjeru ERR315500 slijeda može se pojasniti da je isti u odnosu na referentni mitogenom pokriven u prosjeku 23.901,147 nukleotida (kratkih čitanja). Ukupna prosječna vrijednost svih sljedova iznosi 12.864,77 .

Tablica 4.1 Prikaz prosječne dubine i duljina pokrivenosti 8 mitogenoma preuzetih iz Europskog Nukleotidnog Arhiva pomoću Galaxy platforme

FASTA_radno ime	ENA ID	Prosječna dubina pokrivenosti
MAR_Dra_162_A_0	ERR315500	23.901,147
MAR_Dra_163_A_0	ERR315508	30.516,664
MAR_Bla_164_A_0	ERR234315	19.695,173
MAR_Bla_165_A_0	ERR246139	26.958,420
MAR_Bla_166_A_0	ERR315795	12.568,018
MAR_Nor_167_A_0	ERR315796	14.881,288
MAR_Nor_168_A_0	ERR340429	19.977,618
MAR_Nor_169_A_0	ERR219544	26.419,835

4.2. Varijabilnost mitogenoma po segmentima

Analizom polimorfizama mtDNA i aDNA (16.671 bp) za ukupno 143 mitogenoma (uključujući referentni mitogenom) utvrđena je prisutnost 15.059 konzerviranih (nepromijenjenih) mjesta te 1.590 varijabilnih mjesta. Varijabilna mjesta obuhvaćaju 555 mjesta koje su karakteristična samo za jedan od sljedova nukleotida (*eng.singleton variable site)* i 1.035 varijabilnih mjesta koja su prisutna kod više sljedova nukleotida (*eng. parsimony informative site*) (MEGA,Kumar i sur., 2016).

Detaljan prikaz raznolikosti mtDNA raščlanjene po segmentima prikazuju Tablice 4.2 i 4.3. Dobiveni rezultati navode raznolikost tipične strukture mtDNA koja se sastoji od dva ribosomalna RNA gena (12S i 16S rRNa), 22 transportna RNA gena ($tRNA_{22}$), 13 protein-kodirajućih gena i nekodirajuće kontrolne regije. Ukupna raznolikost navedena je kao CmtDNA (*eng. Complete mtDNA*) dužine 16.643 bp zbog preklapanja dijelova segmenata.

Iz Tablice 4.2 može se iščitati najveći postotak od 11,6 % polimorfnih mjesta na segmentu ATP8 kodirajućih gena. Navedeni segment sadrži 23 varijabilna mjesta te 18 haplotipova čija raznolikost iznosi 0,614 s niskom pripadajućom vrijednosti standardne devijacije (SD= 0,044). Nukleotidna raznolikost ATP8 kodirajućih gena iznosi 0,00608 (SD=0,00079).

Nadalje, najveća raznolikost haplotipa nalazi se u D-Loop kontrolnoj regiji (HD=0,994) koja obuhvaća 114 različitih haplotipova. Postotak polimorfnih mjesta iznosi 10,71% te je nukleotidna raznolikost regije 0,01232 (SD=0,00131). Segment s najmanje varijabilnosti, skup transportnih RNA broji svega 1 haplotip s vrijednošću 0 za sve parametre.

Tablica 4.2 Raznolikost skupa mtDNA i aDNA po segmentima za 143 analizirana slijeda

mtDNA	S	S%	Br. H.	HD	SD (HP)	π	SD (π)
12S rRNA	19	3.316	17	0,668	0,039	0,00225	0,00032
16S rRNA	26	1.650	17	0,360	0,052	0,00089	0,00019
ATP6	54	7.930	32	0,622	0,047	0,00396	0,00075
ATP8	23	11.616	18	0,614	0,044	0,00608	0,00079
COX1	90	5.825	35	0,639	0,047	0,00264	0,00058
COX2	54	7.895	31	0,632	0,047	0,00375	0,00059
COX3	65	8.291	39	0,691	0,044	0,00428	0,00068
CYTB	105	9.211	52	0,804	0,034	0,00446	0,00089
$tRNA_{22}$	0	0,000	1	0,000	0,000	0,00000	0,00000
ND1	54	5.649	31	0,623	0,048	0,00286	0,00061
ND2	72	6.910	33	0,758	0,037	0,00318	0,00073
ND3	20	5.780	15	0,361	0,052	0,00245	0,00055
ND4	106	7.692	55	0,795	0,036	0,00349	0,00066
ND4L	13	4.407	11	0,198	0,045	0,00285	0,00082
ND5	177	9.715	55	0,776	0,038	0,00659	0,00180
ND6	49	9.423	22	0,542	0,050	0,00619	0,00128
D-loop	132	10.793	114	0,994	0,002	0,01232	0,00131
CmtDNA	1109	6.663	137	0,999	0,001	0,00400	0,00062

S=broj varijabilnih mjesta, S%=postotak varijabilnih mjesta na segmentu, Br. H=broj haplotipova, HD= raznolikost haplotipova, SD (HP)=standardna devijacija raznolikosti haplotipa, π= raznolikost nukleotida, SD(π)=standardna devijacija raznolikosti nukleotida

Zbog mogućih preklapanja prilikom segmentiranja, indela i delecija, u Tablici 4.3 navedene su točne pozicije segmenta na ukupnoj mtDNA korištene pri segmentiranju te početni i završni motivi za svaki segment. Također, Tablica 4.3 prikazuje broj varijabilnih mjesta po segmentu. Dijelovi mitogenoma kod koji nije uočeno niti jedno varijabilno mjestu su L-lanac i 5 tRNA aminokiselina (redom: Valin, Izoleucin, Glicin, Arginin te Histidin). Sukladno navedenome, sugeriraju se daljnje analize.

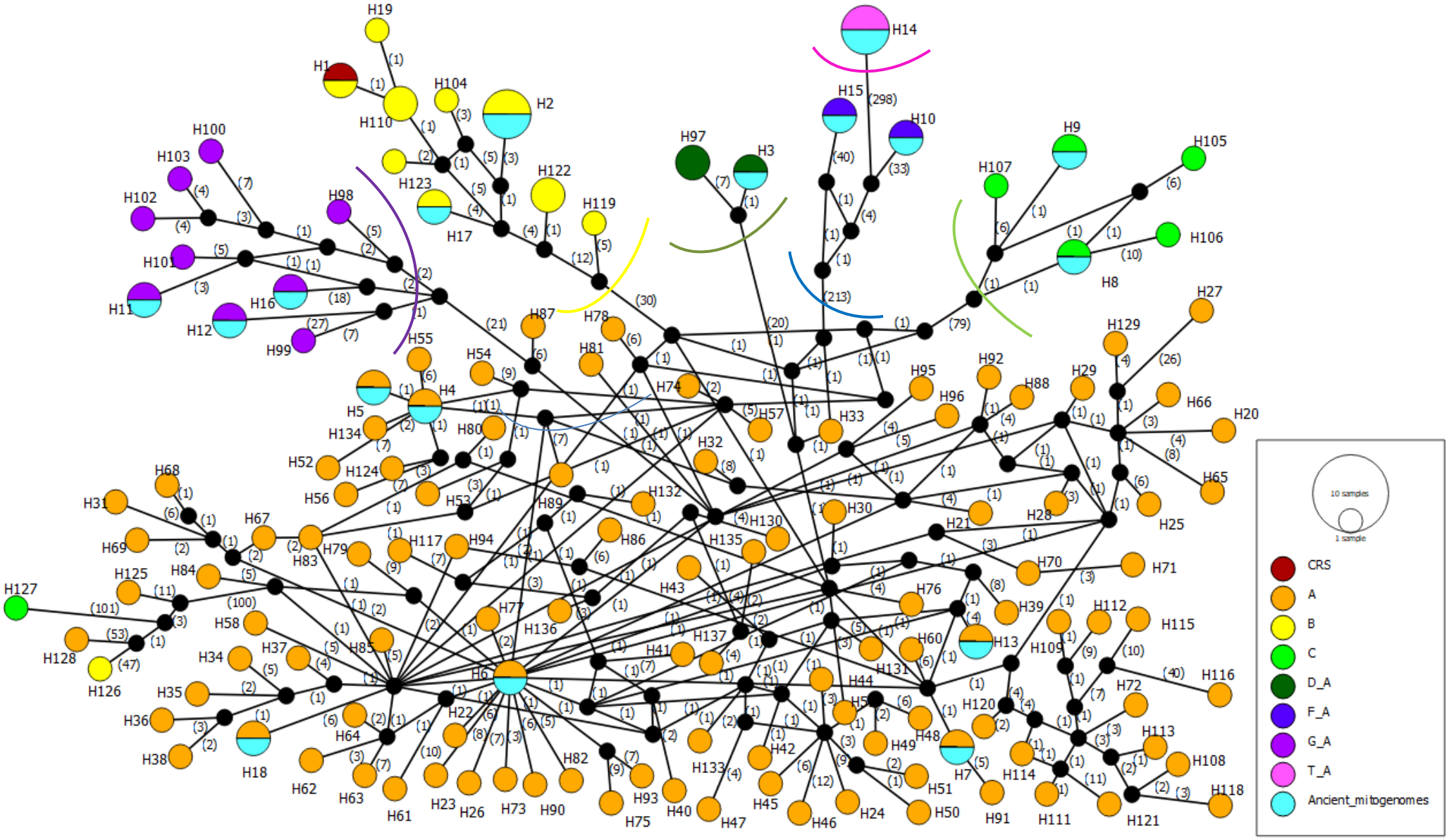
Tablica 4.3 Detaljan prikaz polimorfnih mjesta prema segmentima mitogenoma

Dio mitogenoma	V	Pi	S	Dužina bp	Pozicija bp	Motiv početne – završne pozicije
tRNA-Phe	1	1	-	71	1-68	GTTGATGTAG- TCCATAAACA
12S rRNA	19	13	6	573	69-637	CATAGGTTTG-TAATCGATAA
tRNA-Val	-	-	-	67	1.025-1.091	CAAGATATAG- AATATCTTGA
16S rRNA	26	12	14	1.576	1.092-2.664	ACTATATCTA-TAGAAAAGGG
tRNA-Leu	2	1	1	75	2.665-2.739	GTTAAGGTGG- CTCCTTAACA
ND1	54	27	27	956	2.742- 3.697	ATGTTTATAA-CACAAACATA
tRNA-Ile	-	-	-	69	3.698-3.766	AGAAATATGT- CTTATTTCTA
tRNA-Gln	3	1	2	72	3.764-3.835	CTAGAATTAT- CCAAATTCTA
tRNA-Met	5	2	3	69	3.838-3.906	AGTAAGGTCA- TCCCGTACTA
ND2	72	43	29	1.042	3.907-4.948	ATAAATCCAA-ATTCTAGAAT
tRNA-Trp	2	-	2	67	4.949-5.015	AGGAATTTAG- TTAATTCCTG
tRNA-Ala	2	1	1	69	c(5.017-5.085)	TAAGGACTGC- CTAAATCCTT
tRNA-Asn	4	1	3	73	c(5.087-5.159)	CTAGACTGGT- CTTCAATCTA
L-lanac	-	-	-	37	5.162-5.197	TCTCCCGCCG- GGAGAAGCCC
tRNA-Cys	1	-	1	68	c(5.192-5.259)	AAGCCCCGGC- CTACAGGACT
tRNA-Tyr	2	2	-	68	c(5.260-5.327)	TGGTAAAAAG- CCATTTTACC
COX1	90	56	34	1.545	5.329-6.873	ATGTTCATCA-CCTAAAATAA
tRNA-Ser	2	-	2	69	c(6.871-6.939)	TAAGAAAGGA- TGTCTCTCTC
tRNA-Asp	1	-	1	68	6.947-7.014	GAGATGTTAG - GTACATCTCA
COX2	54	29	25	684	7.016-7.699	ATGGCATACC-AATACTATAA
tRNA-Lys	1	1	-	67	7.703-7.769	CATCAAGAAG- TCCTTGATGA
ATP8	23	11	12	198	7.771-7.968	ATGCCACAAC-ACCCCTATAA
ATP6	54	35	19	681	7.929-8.609	ATGAACGAAA-CAACACATAA
COX3	65	39	26	784	8.609-9.392	ATGACACACC-TGAGGCTCAT
tRNA-Gly	-	-	-	70	9.393-9.461	GTCCTTTTAG - AAAAAGAACA
ND3	20	12	8	346	9.462-9.807	ATAAACCTCA-TGAACTGAAT
tRNA-Arg	-	-		69	9.809-9.877	TGGTATTTAG- TAATTACCAA
ND4L	13	8	5	295	9.878-10.174	ATGTCCCTCG-TTACAATGCT
ND4	106	67	39	1378	10.168-11.545	ATGCTAAAAT-CCCCTATACT
tRNA-His	-	-	-	71	11.546-11.616	GTAAATATAG- CTTATTTACC
tRNA-Ser	6	4	2	60	11.617-11.676	GAAAAAGTAT - GGCTTTTTCA
tRNA-Leu	2	2	-	71	11.678-11.747	ACTTTTAAAG - AATAAAAGTA
ND5	177	123	53	1.822	11.748-13.568	ATAAACCTGT-CCACGAGTAA
ND6	49	37	12	520	c(13.552-14.079)	TTAATTTCCA-TACAATATAT
tRNA-Glu	1	-	1	69	c(14.080-14.148)	TATTCTCACA- CTACAAGAAC
CYTB	105	65	40	1.140	14.153-15.292	ATGACCAACA-AAAATGAAGA
tRNA-Thr	5	5	-	70	15.296-15.365	GTCTTTGTAG- CCCTAAGACT
tRNA-Pro	1	-	1	66	c(15.365-15.430)	TCAAGGAAGA- CTATTCCCTG
D_loop	132	95	37	1.223	15.431-16.643	AACCACTATT-ATGGTAAGTG

V=varijabilna mjesta, Pi=parsimonijska informativna mjesta, S=singleton mjesta

4.3. Median-joining mreža

Filogenetski odnosi i distribucija varijabilnosti 143 haplotipova između zastupljenih haplogrupa: CRS-referentna mtDNA, A, B, C, D_A, F_A, G_A i T_A prikazani su putem MJ mreže na Slici 4.1. Raspodjela haplotipova i haplogrupa čini filogenetsko stablo koje sadrži grane koje predstavljaju haplogrupe i čvorove koji predstavljaju točku divergencije između njih, dok je na linijama prikazan broj mutacija (Bandelt i sur., 1999). Krugovi na granama proporcionalni su frekvenciji haplotipova navedenoj u Tablici P3 u Prilozima. Pripadnost haplogrupama označena je različitim bojama, a radi preglednosti haplogrupe su dodatno odijeljene. Referentni mitogenom (CRS) označen je zasebnom haplogrupom i obojen crvenom bojom. Prema prikazu grupira se u B haplogrupu, a isto su potvrdili Hassanin i sur. (2010). Narančasta boja označava haplotipove A haplogrupe, žuta haplotipove B haplogrupe, svijetlo zelena haplotipove C haplogrupe, a tamno zelena haplotipove D haplogrupe. Haplotipovi F haplogrupe označeni su plavom, a haplotipovi G haplogrupe ljubičastom bojom dok su haplotipovi T haplogrupe obojeni ružičasto. Drevni uzorci (*Ancient mitogenomes*) obojeni su tirkiznom bojom te su također svrstani u zasebnu haplogrupu zbog razlika između literaturne i MitoToolpy klasifikacije.



Slika 4.1 Median-joining mreža nukleotidnih sljedova drevne mitohondrijske aDNA i modernih uzoraka koza, grupiranih prema haplogrupama

Utvrđeno je da najviše haplotipova (107) obuhvaća narančasto obojena A haplogrupa kojoj većinom pripadaju sljedovi s područja Egipta, Jordana, Irana, Turske i Saudijske Arabije te europskih zemalja: Velike Britanije, Italije, Grčke, Rumunjske, Srbije i drugih. Haplogrupa A uključuje i šest drevnih aDNA haplotipova. Također, broj mutacija između jedinki rijetko je veći od 10.

Drugi klaster haplotipova čini B haplogrupa obojena žutom bojom. Izuzevši referentni mitogenom, istu sačinjava 12, većinom azijskih sljedova (Kina, Malazija, Bagladeš) i drevne aDNA s područja Irana. Pripadajući haplotip H126, podrijetlom iz Kine svrstan je u haplogrupu A unatoč tome što je pomoću MitoToolPy-a određeni kao B. Na temelju literature i porijekla drugih uključenih haplotipova, može se reći da pripada istoj te da je pogrešno grupiran na MJ mreži.

Izdvajanje C haplogrupe naznačeno je svjetlo zelenom bojom. Navedenoj haplogrupi pripada šest haplotipova, od kojih su dva aDNA. Obuhvaćeni moderni haplotipovi potječu iz Švicarske i Španjolske dok su drevni s područja Turske. Isto tako, vidljivo je svrstavanje kineskog haplotipa H127 haplogrupi A što može biti rezultat pogrešnog početnog svrstavanja pomoću MitoToolPy-a.

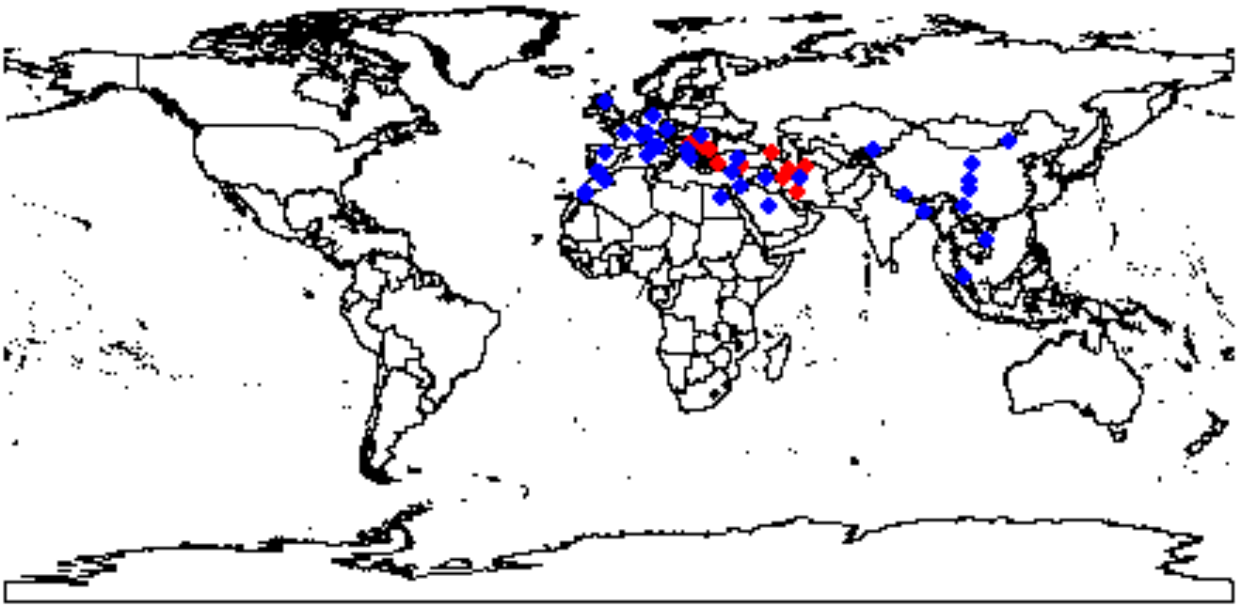
Haplogrupa D broji dva haplotipa s područja Kazahstana te jedan aDNA iz Irana. Odvojena je i označena tamno-zelenom bojom. Važno je napomenuti da su uzorci koje grupa obuhvaća također prema MitoToolPy klasifikaciji svrstani u A haplogrupu. Iako su relativno blizu (udaljenost od 20 mutacija), prikaz daje do znanja da je literaturna klasifikacija tih uzoraka ispravna te da isti pripadaju zasebnoj haplogrupi-D.

Prikazano je i izdvajanje ogranka F haplogrupe koji je obojen plavom bojom, a uključuje dva haplotipa koji pripadaju drevnim aDNA uzorcima podrijetlom iz Armenije i Turske. Također, primjećuje se izdvajanje F haplogrupe na T haplogrupu (ružičasto) koja obuhvaća dva slijeda i jedan haplotip (H14).

Klasteriranje devet ljubičasto obojenih haplotipova s lijeve strane prikazuje G haplogrupu koja obuhvaća H11, H12 i H16 drevne aDNA haplotipove s područja Irana, Turske i Bugarske.

4.4. Geografska rasprostranjenost modernih i drevnih uzoraka

Geografska rasprostranjenost 19 drevnih aDNA i 123 modernih uzoraka te referentne mtDNA prikazana je na karti (Slika 4.2) prema točno određenim koordinatama arheoloških nalazišta odnosno država porijekla vrste.



Slika 4.2 Geografska rasprostranjenost modernih i drevnih aDNA uzoraka mitohondrijske DNA

Rasprostranjenost drevnih aDNA uzoraka naznačena je crvenom bojom, a modernih uzoraka mtDNA plavom bojom. Može se uočiti da se svi drevni uzorci nalaze na području Staroga svijeta na prostoru plodnog polumjeseca dok su moderni raširenі po Europi, Aziji te djelomično Africi (Maroko). Detaljan popis država porijekla sljedova nacrtanih na Slici 4.2 nalazi se u Tablici P1 u Prilozima.

5. Rasprava

Izgled i morfološke karakteristike koza kao i genetska struktura istih mijenjala se od samih početaka domestikacije. Do navedenih promjena došlo je uslijed transporta životinja, utjecaja čovjeka putem selekcije te prirodnih migracija i unošenja gena jedne populacije u drugu prilikom istih (introgresija) (Naderi i sur. 2007; Moura i sur., 2019). Isto tako, na genetsku varijabilnost mogu utjecati križanja između populacija odnosno vrsta koje su reproduktivno izolirane i genetski diferencirane (Colli i sur., 2018). Navedeno može objasniti rezultate analiziranih nukleotidnih sljedova.

S obzirom na raznovrsnost haplotipova te odnos varijabilnih i konzerviranih mjesta na analiziranom skupu mitogenoma uočava se visoka genetska varijabilnost. Isto su uočili i Colli i sur. (2018) te Benjelloun i sur. (2015) temeljem analiza provedenih na cijelim genomima.

Pereira i sur. (2005) navode da su razolikost haplotipa (HD) i raznolikost nukleotida (π) dva važna čimbenika u procjeni genetske varijabilnosti i diferencijacije. Raznolikost haplotipova kompletnih mitogenoma analiziranog skupa (dužine 16.643 bp) izrazito je visoka (HD=0.999) s malim odstupanjima (SD=0.001) što se podudara s rezultatima dobivenim u drugim istraživanjima (Kibegwa i sur., 2015; Naderi i sur., 2007). Visoka vrijednost HD-a može ukazivati na više majčinskih rodova koje su rezultat domestikacije te introgresiju divljih vrsta (Kibegwa i sur., 2015).

Nadalje, određena je niska nukleotidna raznolikost čije vrijednosti variraju od 0.00089± 0,00019 (16S) do 0,01232±0,00131 (D-loop). Slične rezultate navode Hoda i sur. (2014) kod koza s područja Albanije te Tarakegn i sur. (2019) za afričke koze. S obzirom na to da je kontrolna regija visoko polimorfna (10,71% ukupne dužine) najviša vrijednost nukleotidne raznolikosti je očekivana (Doro i sur., 2014). Razlog tomu su HVI segmenti, istraživani u brojnim radovima, koji sadrže mnoštvo filogenetskih informacija (Banjelloun i sur., 2015; Luikart i sur., 2001). Najvarijabilniji analizirani segment je ATP8 gen-kodirajuća regija s ukupno 23 varijabilna mjesta koja zauzimaju 11,62% ukupne dužine istog. Razlikuje 18 haplotipova, dok raznolikost haplotipova ATP8 segmenta iznosi 0,614±0,044, a nukleotidna raznolikost 0,0068±0,00079. Prema Wang i sur. (2018) navedeni segment važna je sastavnica ATP-aze mitohondrija te bi moguće mutacije mogle znatno utjecati na procese respiratornog lanca. Spomenuti autori

analizirali su ATP8 i ATP6 regije kod jaka (*Bos grunniens*) te su ustanovili pozitivnu korelaciju polimorfizama navedenih regija te prilagodbe životinja na različite nadmorske visine. Stoga se preporučuju daljnje analize koje bi trebale istražiti da li se ista pravilnost pojavljuje i kod koza.

Rezultati filogenetske analize mitogenoma koza različitih vrsta i pasmina otkrivaju veliku raznolikost haplotipova; ukupno 143 mitogenoma svrstano je u 132 haplotipa. Kao što je bilo za očekivati najveći broj haplotipova uključuje A haplogrupa. Prema Naderi i sur. (2007) haplogrupa A je dominanta i rasprostranjena u većini zemalja svijeta. Dobiveni rezultati analiziranih mitogenoma s područje Egipta, Jordana, Irana, Turske, Velike Britanije, Italije, Grčke, Srbije i drugih zemalja potvrđuje navedeno. Također, može se uočiti uklopljenost šest aDNA sljedova porijeklom iz Irana, Turske i Srbije te izražena povezanost haplotipova (na primjer H6 porijeklom iz Srbije). Pripadnost talijanskih uzoraka (uključujući otoke Sardiniju i Montecristo) haplogrupi A može se objasniti geografskom izolacijom. Samim poluotočnim položajem Italije odnosno otoka te ograđenosti područja planinama stvara se prirodna barijera koja ograničava mogućnost migracija jedinki, pa tako i gena (Doro, 2014; Nicoloso i sur., 2015). Navedeno može potvrditi teorije domestikacije i migracije prema Aziji, Europi i Africi s ishodištem na području plodnog polumjeseca (Cassidy i sur., 2017; Colli i sur., 2018; Doro i sur.2014; Luikart i sur.,2001).

Haplogrupa B obuhvaća 13 haplotipova s područja Irana, Bangladeša i Kine te iranske aDNA haplotipove (H2 i H17), a među navedene svrstava se i referentni nukleotidni slijed (NC_005044). Istu klasifikaciju jedinki s tih područja potvrdili su Daly i sur. (2018), Hassain i sur. (2010) te Naderi i sur. (2007).

Na MJ prikazu (Slika 4.1.) jasno se ističe genetski različita populacija - haplogrupa C. Ista uključuje dva aDNA slijeda iz Turske dok četiri moderna haplotipa pripadajuće skupine potječu iz Švicarske i Španjolske. Shodno navedenome, moguć je drugačiji slijed domestikacije koji kreće s područja Turske što navode Colli i sur. (2015).

Također, izdvojeni H126 i H127 podrijetlom iz Kine na MJ mreži svrstavaju se u haplogrupu A unatoč tome što su pomoću MitoToolPy-a određeni kao B i C haplogrupe. Za H126 koji je svrstan u B haplogrupu, na temelju literature, može se reći da pripada istoj te da je pogrešno grupiran na MJ mreži (Naderi i sur.,2007). Isto tako, grupacija H127 s A haplogrupom može biti rezultat pogrešnog određivanja pomoću MitoToolPy-a.

Haplogrupa D, koja broji tri haplotipa s područja Kazahstana odnosno Irana (aDNA), prema MitoToolPy klasifikaciji svrstana je u A haplogrupu. Iako su haplotipovi relativno blizu (udaljenost od 20 mutacija), prikaz daje do znanja da je literaturna klasifikacija tih uzoraka ispravna te da isti pripadaju zasebnoj haplogrupi D (Daly,2018). Isto tako, Naderi i sur. (2007) navode da je D haplogrupa karakteristična za područje Azije i sjeverne Europe. Stoga, daljnje analize razjašnjavanja tijeka domestikacije bi trebale uključivati mitogenome europskih jedinki.

Naderi i sur. (2008) F ogranak opisuju kao najosnovniji, usko povezan s bezoarom. S obzirom na to da su haplotipovi H10 i H15 dobiveni od drevne vrste *C. aegagrus* navedena tvrdnja je u skladu s rezultatima Daly i sur. (2018). Također, prema Daly i sur. (2018) dva haplotipa T haplogrupe najvjerojatnije su povezani s divljim srodnikom *C. caucasica*. Prikaz odvajanja jedinki iz F haplogrupe povezane s bezoarom može potvrditi srodstvo divljih jedinki.

Unatoč tome što autori Al-Araimi i sur. (2017) navode da je haplogrupa F druga najfrekventnija haplogrupa kod koza, dobiveni rezultati navode svega 9 pripadajućih haplotipova. Isti su većinom s područja Irana što odgovara tvrdnji autora da je navedena haplogrupa karakteristična za arapske zemlje.

Naposljetku, na Slici 4.2 prikazana je karta svijeta koja prikazuje rasprostranjenost analiziranih mitogenoma. Vidljivo je da su analizirani drevni uzorci aDNA većinom locirani na području plodnog polumjeseca dok su moderni raširenи po Europi, Aziji i Africi. Slično su uočili i Naderi i sur. (2007), dok je prema Daly i sur. (2018) navedena rasprostranjenost aDNA uzoraka bitna upravo zbog razumijevanje procesa domestikacije. Ukoliko se u obzir uzme i razdoblje iz kojih drevni aDNA uzorci datiraju (Tablica P1), može se potvrditi da je epicentar širenja domaćih koza područje Azije odnosno Bliskog istoka (Colli i sur., 2015; Daly, 2018.; Peters, 1999; Pereira i sur., 2009; Zeder i Hesse, 2000).

Migracija koza slijedila je rute širenja poljoprivrede iz plodnog polumjeseca u Aziju, Europu i Afriku, a jasno odvojene haplogrupe objašnjavaju divergentne migracijske valove po kontinentima (Colli i sur., 2018). Rezultati dobiveni na temelju analiza modernih i aDNA sljedova potvrđuju da je proces domestikacije koza plodnog polumjeseca raspršen u prostoru i vremenu, a isto navode Daly i sur. (2018).

6. Zaključak

Na temelju pregleda literature te rezultata analiza provedenih na 143 mitogenoma, može se zaključiti slijedeće:

1.) Prikazom filogenetskih odnosa analiziranih uzoraka, potvrđena je prisutnost svih haplogrupa navedenih u literaturnim izvorima (A,B,C,D,F,G i T) .
2.) Smještaj aDNA uzoraka po haplogrupama potvrđuje raspršenost drevnih (ancestor) jedinki te njihovu srodnost s modernom domaćom kozom.
3.) Na temelju grafičkog prikaza uzoraka na karti svijeta i prikazu MJ mreže, može se pretpostaviti da se domesticirana koza (*Capra hircus*) s područja Bliskog istoka počela širiti po svijetu.
4.) Provedbom segmentacije skupa uzoraka moderne mtDNA i drevne aDNa zaključuje se da je ATP8 gen-kodirajući segment najvarijabilniji (11,6%) s raznolikošću 18 haplotipova, koja iznosi 0,614
5.) Za točne provedbe daljnjih analiza, MitoToolPy program trebao bi se pravovremeno ažurirati s novo-otkrivenim haplogrupama.

Tvrdnje iznesene u ovom radu temelje se na analizi i prikazu modernih mtDNA te drevnih aDNA uzoraka čija je vremenska udaljenost velika. Također, vremenska razlika (molekularni sat) nije uzeta u obzir stoga bi buduće analize trebale uključivati vremenske parametre.

Nedostatak arheoloških uzoraka s određenih područja, niska zastupljenost uzoraka rijetkih haplogrupa te pogrešna klasifikacija istih, uzrokovana neažuriranim programima koji se koriste u analizama, predstavljaju ograničenja u istraživanju tijeka domestikacije. Shodno navedenome u svim analizama potrebno je koristiti nekoliko izvora (literatura, MitoToolPy, MJ) na temelju kojih se uspoređuju rezultati i donose zaključci.

Dodatna istraživanja arheoloških nalazišta te otkrivanje novih lokaliteta s arheo-uzorcima uvelike bi pomogla u daljnjim istraživanjima i praćenju domestikacije. Isto tako, razvojem pouzdanijih metoda ekstrakcije i određivanja nukleotidnih sljedova aDNA te provedbom sveobuhvatnih (mtDNA) analiza na većem broju sljedova mogu se detaljnije istražiti filogenetskih odnosi. Također, na točnost procjene filogenetskih odnosa utječu različite stope mutacija kod segmenata što ostavlja prostor za buduća istraživanja.

7. Popis literature

1. Afgan E., Baker D., van den Beek M., Blankenberg D., Bouvier D., Čech M., Chilton J., Clements D., Coraor N., Eberhard C., Grüning B., Guerler A., Hillman-Jackson J., Von Kuster G., Rasche E., Soranzo N., Turaga N., Taylor J., Nekrutenko A. I Goecks J. (2016) The Galaxy platform for accessible, reproducible and collaborative biomedical analyses: 2016 update. Nucleic Acids Research. 44: W3–W10. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkw343. [online].
2. Al-Araimi N., Al-Atiyat R., Mahgoub O., Vasconcelos R.,Luzuriaga-Neira A., Eisa M.O., Amir N., Benaissa M.H., Alfaris A., Aljumaah R.S., Elnakhla S., Salem M., Ishag I., El Khasmi M. i Beja-Pereira A. (2017). Maternal genetic diversity and phylogeography of native Arabian goats. Livestock Science 206: 88-94. DOI:10.1016/j.livsci.2017.09.017. [online].
3. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. i Walter P. (2002). Molecular Biology Of The Cell 4th Ed. Garland Science New York
4. Altman D.G. i Bland J. M. (2005). Standard deviations and standard errors. *BMJ (Clinical research ed.)*, *331*(7521), 903. DOI:10.1136/bmj.331.7521.903. [online]
5. Bandelt H., Forster P. i Röhl A. (1999). Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. Molecular Biology and Evolution 16(1): 37–48. DOI:10.1093/oxfordjournals.molbev.a026036 [online].
6. Benjelloun B., Pompanon F., Bati M., Chentouf M., Ibnelbachyr M., El Amiri B., Rioux D., Boulanouar B. i Taberlet P. (2011). Mitochondrial DNA polymorphism in Moroccan goats. Small Ruminant Research. 98: 201-205. DOI:10.1016/j.smallrumres.2011.03.041. [online].
7. Blankenberg D., Gordon A., Von Kuster G., Coraor N., Taylor J. I Nekrutenko A. (2010). Manipulation of FASTQ data with Galaxy. Bioinformatics. 26 (14): 1783 – 5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq281 [online].
8. Brands, S.J. (ed.). (2019). Domain Eukaryota Chatton, 1925. In Systema Naturae 2000. The Taxonomicon, 15 Jul 2019. Universal Taxonomic Services, Zwaag, The Netherlands. Dostupno na: http://taxonomicon.taxonomy.nl/TaxonTree.aspx?src=0&id=71606 . Pristupljeno 12. kolovoza 2019.

9. BroadInstitute (2019). <http://broadinstitute.github.io/picard/> Pristupljeno 1.rujna 2019.
10. Brown G.R., Gill G.P., Kuntz R.J., Langley C.H. i Neale D.B. (2004). Nucleotide diversity and linkage disequilibrium in loblolly pine. Proceedings of the National Academy of Sciences 101-42. 15255-15260. National Academy of Sciences. DOI: 10.1073/pnas.0404231101. [online].
11. Bugarski Đ. i Šakić V. (2001). Praktično kozarstvo: priručnik za uzgajivače. DES Sarajevo
12. Bushnell B. (2016). BBMap short read aligner. University of California, Berkeley, California < http://sourceforge net/projects/bbmap >. Pristupljeno 2. rujna 2019.
13. Butler A.B. i Hodos W. (2005). Comparative Vertebrate Neuroanatomy: Evolution and Adaptation. John Wiley & Sons Inc New Yersey
14. Cassidy L.M., Teasdale M.D., Carolan S., Enright R., Werner R., Bradley D.G., Finlay E.K.i Mattiangeli V. (2017). Capturing goats: documenting two hundred years of mitochondrial DNA diversity among goat populations from Britain and Ireland. Biology Letters. (13). DOI:10.1098/rsbl.2016.0876 [online].
15. Chenna R., Sugawara H., Koike T., Lopez R., Gibson T.J., Higgins D., Thompson J.D. (2003). Multiple sequence alignment with the Clustal series of programs. Nucleic Acid Research. 31(13): 3497-3500. DOI: 10.1093/nar/gkg500 [online].
16. Chinnery P.F., Hudson G. Mitochondrial genetics. *Br Med Bull*. 2013;106(1):135–159. DOI:10.1093/bmb/ldt017. [online].
17. Clutton-Brock J. (1979.). The Mammalian Remains from the Jericho Tell , Proceedings of the Prehistoric Society. 45: 135-157. DOI: 10.1017/s0079497x00009713 [online].
18. Clutton-Brock J. (2015.). The Walking Larder: Patterns of Domestication, Pastoralism, and Predation, Routledge, New York
19. Colli L., Lancioni H., Cardinali I., Olivieri A., Capodiferro M.R., Pellecchia M., Rzepus M., Zamani W., Naderi S., Gandini F., Vahidi S.M.F., Agha S., Randi E., Battaglia V., Sardina M.T., Portolano B., Reza Rezaei H.R., Lymberakis P., Boyer F., Coissac E., Pompanon F., Taberlet P., Marsan P.A. i Achilli A. (2015). Whole mitochondrial genomes unveil the impact of domestication on goat matrilineal variability.BMC Genomics (16):1115. DOI:10.1186/s12864-015-2342-2 [online].
20. Colli L., Milanesi M., Talenti A., Bertolini F., Chen M., Crisà A., Daly K.G., Del Corvo M., Guldbrandtsen B., Lenstra J. A., Rosen B. D., Vajana E., Catillo G., Joost S., Nicolazzi E.L.,

Rochat E, Rothschild M.F., Servin B., Sonstegard T.S., Steri R., Van Tassell C.P., Ajmone Marsan P., Crepaldi P. i Stella A. (2018). Genome-wide SNP profiling of worldwide goat populations reveals strong partitioning of diversity and highlights post-domestication migration routes. Genetics Selection Evolution 50 (58). DOI: 10.1186/s12711-018-0422-x [online].

21. Daly G.K., Delser M.P., Mullin V., Scheu A., Mattiangeli V.,Teasdale M.D., Hare A.J., Burger, J., Verdugo M., Collins M.J., Kehati R., Erek C.M., Bar-Oz G., Pompanon F., Cumer T., Cakirlar C., Mohaseb A.F., Decruyenaere D., Davoudi H., Çevik Ö.,Rollefson G., Vigne J.-D., Khazaeli R., Fathi H., Doost S.B., Sorkhani R.R., Vahdati A.A., Sauer E.W., Kharanaghi H.A., Maziar S., Gasparian B., Pinhasi R., Martin L., Orton D., Arbuckle B.S.,Benecke N., Manica A., Horwitz L.K., Mashkour M. i Bradley D.G. (2018). Ancient goat genomes reveal mosaic domestication in the Fertile Crescent. Science 361: 85-88. DOI:10.1126/science.aas9411 [online].
22. Danecek P., Auton A., Abecasis G., Albers C.A., Banks E., DePristo M.A., Handsaker R.E., Lunter G., Stephen S., McVean G., Genomes R., Altshuler D., Bentley D., Chakravarti A., Clark A., De F., Donelly i Ren Z. (2011). The variant call format and VCFtools. Bioinformatics. 27 (15): 2156–2158. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr330 [online].
23. Desagher S. i Martinou J.-C. (2000). Mitochondria as the central control point of apoptosis. Trends in Cell Biology, 10(9): 369–377. DOI:10.1016/s0962-8924(00)01803-1. [online].
24. Diamond J. (2002). Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. NATURE 418: 700-707. DOI:10.1038_nature01019 [online].
25. Dong Y.X., Zhang X., Xie M., Arefnezhad B., Wang Z., Wang W., Feng S., Huang G., Guan R., Shen W., Bunch R.J., Mcculloch R.J., Li Q., Li B., Zhang G., Xu X., Kijas J., Salekdeh G.H., Wang W. i Jiang Y. (2015). Reference genome of wild goat (capra aegagrus) and sequencing of goat breeds provide insight into genic basis of goat domestication. BMC Genomics 16(1): 431. DOI:10.1186/s12864-015-1606-1 [online].
26. Doro M.G., Piras D., Leoni G.G., Casu G., Vaccargiu S., Parracciani D., Naitana S., Pirastu M. i Novelletto A. (2014). Phylogeny and Patterns of Diversity of Goat mtDNA Haplogroup A Revealed by Resequencing Complete Mitogenomes. Public Library of Science ONE 9(4): e95969. DOI:10.1371/journal.pone.0095969 [online].

27. Europski Nukleotidni Arhiv (2019) < https://www.ebi.ac.uk/ena >. Pristupljeno 10. kolovoza 2019
28. Excoffier L. i Lischer H.E.L. (2010). Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. Molecular Ecology Resources.10: 564-567. DOI:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x [online].
29. Fan L. (2014). MitoToolPy. GitHub [online]. <https://github.com/kizcas/MitoToolPy>. Pristupljeno 6.rujna.2019.
30. Fernández H., Taberlet P., Mashkour M., Vigne J.-D. i Luikart G. (2002). Assessing the origin and diffusion of domestic goats using ancient DNA. Proceedings of the 9th Conference of the International Council of Archaeozoology (ur. Vigne J.-D., J. Peters J. i Helmer D.). Durham. str. 50–54.
31. Gerbault P, Powell A. i Thomas M.G. (2012).Evaluating demographic models for goat domestication using mtDNA sequences. Anthropozoologica 47(2): 64-76. DOI: 10.5252/az2012n2a5 [online].
32. Google Maps (2019). <https://www.google.com/maps> Pristupljeno 15. travnja 2019.
33. Greiner S., Lehwark P. i Bock R. (2019) OrganellarGenomeDRAW (OGDRAW) version 1.3.1: expanded toolkit for the graphical visualization of organellar genomes. Nucleic Acids Research *47: W59-W64*. DOI: 10.1093/nar/gkz238 [online].
34. Hassanin A.(2010). Comparisons between mitochondrial genomes of domestic goat (*Capra hircus*) reveal the presence of numts and multiple sequencing errors. Mitochondrial DNA 21(3–4): 68–76. DOI: 10.3109/19401736.2010.490583 [online].
35. Hoda A, Biçoku Y, Dobi P. Genetic diversity of Albanian goat breeds revealed by mtDNA sequence variation. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2014;28(1):77–81. DOI:10.1080/13102818.2014.901672 [online].
36. iNaturalist (2019). fotografija domaće koze <https://www.inaturalist.org/taxa/123070-Capra-hircus>. Pristupljeno 2. Svibnja 2019.
37. ISOGG (2018). Haplotype. International Society of Genetic Genealogy Wiki. [online] Dostupno na https://isogg.org/wiki/Haplotype. Pristupljeno 6. rujna 2019.
38. IUPAC (1983). NOMENCLATURE AND SYMBOLISM FOR AMINO ACIDS AND PEPTIDES. Dostupno na: http://publications.iupac.org/pac/1984/pdf/5605x0595.pdf . Pristupljeno 19.rujna 2019.

39. Kerchner C.F. (2004). Haplotye vs. Haplogroup. Genetic Genealogy DNA Testing Dictionary. Emmaus, USA. [online] Dostupno na http://www.kerchner.com/haplotypevshaplogroup.htm. Pristupljeno 6. rujna 2019.
40. Kibegwa F., Githui, E.,Jung'a J.O., Badamana M.S. i Nyamu M.N. (2015). Mitochondrial DNA variation of indigenous goats in Narok and Isiolo counties of Kenya. Journal of Animal Breeding and Genetics. 133. DOI:10.1111/jbg.12182. [online].
41. Kumar S., Stecher G. i Tamura K. (2016). MEGA7:Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets.Molecular Biology and Evolution 33: 1870-1874. DOI:10.1093/molbev/msw054 [online].
42. Ladoukakis E.D. i Zouros E. (2017). Evolution and inheritance of animal mitochondrial DNA: rules and exceptions. Journal of biological research (Thessalonike, Greece). 24: 2. DOI: 10.1186/s40709-017-0060-4 [online].
43. Larson G. (2011) Genetics and Domestication: Important Questions for New Answers. Current Anthropology 52(S4). The Origins of Agriculture: New Data, New Ideas. S485-S495. DOI: 10.1086/659964 [online].
44. Leigh J.W. i Bryant D. (2015). POPART: Full-feature software for haplotype network construction. Methods Ecology and Evolution: 6. DOI:10.1111/2041-210X.1240. [online].
45. Li H. (2013). Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. Genomics. 1303.DOI:1303.3997.[online].
46. Librado P. i Rozas J. (2009). DnaSP v5: A software for comprehensive analysis of DNA polymorphism data. Bioinformatics 25(11): 1451-1452. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp187 [online].
47. Linnæus C. (1758). Systema naturæ per regna tria naturæ, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis. Tomus I. Editio decima, reformata. 1-824. Holmiæ. (Salvius)
48. Lischer H.E.L. i Excoffier L. (2012). PGDSpider: An automated data conversion tool for connecting population genetics and genomics programs. Bioinformatics. 28: 298-299. Dostupno na: http://www.cmpg.unibe.ch/software/PGDSpider/. Pristupljeno 11. kolovoza 2019.
49. Luikart G., Gielly L., Excoffier L., Vigne J.-D., Bouvet J. i Taberlet P. (2001). Multiple maternal origins and weak phylogeographic structure in domestic goats. Proceedings

of the National Academy of Sciences 98(10): 5927-5932. DOI:10.1073/pnas.091591198 [online].

50. MacHugh D.E. i Bradley D.G. (2001). Livestock genetic origins: Goats buck the trend, Proceedings of the National Academy of Sciences 98 (10): 5382-5384. DOI: 10.1073/pnas.111163198 [online].
51. Mannen I., Nagata Y. i Tsuji S. (2001). Mitochondrial DNA Reveal That Domestic Goat (Capra hircus) Are Genetically Affected by Two Subspecies of Bezoar (Capra aegagurus). Biochemical Genetics 39 (5-6): 145-154. DOI:10.1023/A:1010266207735 [online].
52. Melbourne Bioinformatics (2019). Introduction to Variant detection [online]. <https://www.melbournebioinformatics.org.au/tutorials/tutorials/var_detect_advanced/var_detect_advanced_background/#vcf-format-in-galaxy> Pristupljeno 28. kolovoza 2019.
53. Metagenomics (2019). Coverage depth [online]. <https://sites.google.com/site/wiki4metagenomics/pdf/definition/coverage-read-depth> Pristupljeno 31. kolovoza2019.
54. Mioč B. i Pavić V. (2002). Kozarstvo, Hrvatska mljekarska udruga, Zagreb
55. Mohammadi S.B, Afshari K.P. i Seyedabadi H.R. (2018). Estimating the distance of genetic domestic goats in Iran inferred from D-loop region of mitochondrial DNA analysis and origins of candidate native goat ancestor. Animal Husbandry, Dairy and Veterinary Science 2(3): 1-6. DOI: 10.15761/AHDVS.1000139 [online].
56. Naderi S, Rezaei H-R, Taberlet P, Zundel S, Rafat S-A, Naghash H-R, El-Barody MAA, Ertugrul O, Pompanon F. (2007). Large-scale mitochondrial DNA analysis of the domestic goat reveals six haplogroups with with high diversity. for the Econogene Consortium. Public Library of Science *ONE* 2(10): e1012. DOI:10.1371/journal.pone.0001012 [online].
57. Naderi S. (2007). Evolutionary history of wild goat (Capra aegagrus) and the goat (C. hircus) based on the analysis of mitochondrial and nuclear DNA polymorphism: Implications for conservation and for the origin of the domestication. Ecology, environment. Université Joseph-Fourier - Grenoble I: str 35-65.
58. Naderi S., Rezaei H.-R., Pompanon F., Blum M.G.B., Negrini R., Balkız Ö., Mashkour M., Gaggiotti O.E., Ajmone-Marsan P., Kence A., Vigne J-D. i Taberlet P. (2008). The goat

domestication process inferred from large-scale mitochondrial DNA analysis of wild and domestic individuals. Proceedings of the National Academy of Sciences 105 (46): 17659-17664. DOI:10.1073/pnas. [online].

59. Narodne Novine (2011). Abecedni popis država i zemalja i njihovih oznaka <https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/dodatni/412275.pdf>. Pristupljeno 9. siječnja 2019.
60. NCBI GenBank (2013). National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>.Pristupljeno 9.siječnja 2019.
61. Nei M. (1987): Molecular Evolutionary Genetics. Columbia University Press. New York, NY, USA.
62. Nomura K., Yonezawa T., Mano S., Kawakami S. I Shedlocks A.M. (2013). Domestication Process of the Goat Revealed by an Analysis of the Nearly Complete Mitochondrial Protein-Encoding Genes. Public Library of Science ONE 8(8): e67775. DOI: 10.1371/journal.pone.0067775 [online].
63. Pebesma E., Bivand E., Rowlingson B., Gomez-Rubio V., Hijmans R., Sumner M., MacQueen D., Lemon J., O'Brien J. I O'Rourke J. (2018). Package 'sp'. Classes and Methods for Spatial Data 1.3-1. Dostupno na: https://github.com/edzer/sp/ https://edzer.github.io/sp/. Pristupljeno 12. svibnja 2019.
64. Peng M.S., Fan L., Shi N.N., Ning T., Yao Y.G., Murphy R.W., Wang W.Z., Zhang Y.P. (2015) DomeTree: a Canonical Toolkit for Mitochondrial DNA Analyses in Domesticated Animals. Molecular Ecology Resources 15(5): 1238-1242. DOI:10.1111/1755-0998.12386 [online].
65. Pereira F., Pereira L., Van Asch B., Bradley D.G., AmorimA. (2005) The mtDNA catalogue of all Portuguese auto-chthonous goat (Capra hircus) breeds: high diversity of female lineages at the western fringe of European distribution. Molecular Ecology. 14: 2313–2318. DOI:10.1111/j.1365-294X.2005.02594.x [online].
66. Pereira F., Queirós S., Gusmão L., Nijman I.J., Cuppen E., Lenstra J.A. , Econogene Consortium, Davis S.J.M., Nejmeddine F., Amorim A. (2009). Tracing the History of Goat Pastoralism: New Clues from Mitochondrial and Y Chromosome DNA in North

Africa. Molecular Biology and Evolution 26(12): 2765–2773. DOI:10.1093/molbev/msp200 [online].

67. Peters J., Helmer D., Von Den Driesch A. i Saña Segui M. (1999).Early Animal Husbandry in the Northern Levant. Paléorient 25(2): 27-47. DOI:10.3406/paleo.1999.4685 [online].
68. Robinson J.T., Thorvaldsdóttir H., Winckler W., Guttman M., Lander E.S., Getz G. I Mesirov J.P. (2011). Integrative Genomics Viewer. Nature Biotechnology 29: 24–26. DOI: 10.1038/nbt.1754. [online].
69. *RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. Rstudio. Inc. Boston MA.<* http://www.rstudio.com/> Pristupljeno 19.travnja 2018.
70. Sato M. i Sato K. (2013). Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 1833; 8: 1979-1984. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.03.010 [online].
71. Sievers F., Wilm A., Dineen D.G., Gibson T.J., Karplus K., Li W., Lopez R, McWilliam H., Remmert M., Söding J., Thompson J.D., Higgins D.G. (2011). Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. Molecular Systems Biology 7:539. DOI:10.1038/msb.2011.75 [online].
72. Sobell M.G. (2015). A practical guide to Ubuntu Linux. Pearson Education, Fourth edition [online]. Dostupno na: http://ptgmedia.pearsoncmg.com/images/9780133927313/samplepages/9780133927313.pdf. Pristupljeno 1. rujna 2019.
73. South A. (2016) Package 'rworldmap. Mapping Global Data 1.3-6. Dostupno na: https://github.com/AndySouth/rworldmap/. Pristupljeno 12. svibnja 2019.
74. Stoneking M. (2000). Hypervariable sites in the mtDNA control region are mutational hotspots. American journal of human genetics, 67(4):1029–1032. DOI:10.1086/303092 [online].
75. Šakić V., Katica V. i Ferizbegović J. (2011). Uzgoj koza. Šamparija "Svjetlost" Fojnica Sarajevo. [online]. Dostupno na: https://issuu.com/zoisandzak/docs/uzgoj_koza_-_goats_breeding_-libre. Pristupljeno 25. svibnja 2019.

76. Taanman J.-W. (1999). The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics, 1410(2): 103–123. DOI:10.1016/s0005-2728(98)00161-3 .[online].
77. Tarekegn G.M., Wouobeng P., Jaures K.S., Mrode R., Edea Z., Liu B., Zhang W., Mwai O.A., Dessie T., Tesfaye K., Strandberg E., Berglund B., Mutai C., Sarah Osama S., Wolde A.T., Birungi J., Djikeng A. I Meutchieye F.(2019) Genome-wide diversity and demographic dynamics of Cameroon goats and their divergence from east African, north African, and Asian conspecifics. Public Library of Science ONE14(4):e0214843. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214843. [online].
78. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R. , del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shakir K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S. i DePristo M.A. (2013). From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. Current Protocols in Bioinformatics, 43. DOI:10.1002/0471250953.bi1110s43. [online].
79. Vlahović M. (2003). Pretvorba energije u stanici. U: Crnek-Kunstelj V., ur., Medicinska biologija, Zagreb: Sin-prim d.o.o., str. 311.
80. Wang J., Shi Y., Elzo M.A., Dang S., Jia X. i Lai S. (2018) Genetic diversity of ATP8 and ATP6 genes is associated with high-altitude adaptation in yak, Mitochondrial DNA Part A, 29:3,385-393, DOI: 10.1080/24701394.2017.1285292. [online].
81. Watson J (2008). VirtualBox: bits and bytes masquerading as machines.Linux Journal.Vol. 2008. Iss. 166. [online]. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/234826739_VirtualBox_bits_and_bytes_masquerading_as_machines. Pristupljeno 3. rujna 2019.
82. Zeder M.A. (2006.). Central Questions in the Domestication of Plants and Animals. Evolutionary Anthropology 15:105–117. DOI:10.1002/evan.20101 [online].
83. Zeder M.A. i Hesse B. (2000). The Initial Domestication of Goats (Capra hircus) in the Zagros Mountains 10,000 Years Ago. Science (New York, N.Y.) 287: 2254-2257. DOI:10.1126/science.287.5461.2254. [online].
84. Zeder M.A.,Emshwiller E., Smith B.D. i Bradley G. (2006). Documenting domestication: the intersection of genetics and archaeology. TRENDS in Genetics 22 (3): 139-155. DOI:10.1016/j.tig.2006.01.007 [online].

85. Zeuner F. E. (1955) The Goats of Early Jericho, Palestine Exploration Quarterly, 87(1): 70-86. DOI:10.1179/peq.1955.87.1.70 [online].
86. Zhang H., Duan X., Li H., Niu L., Wang L., Li L., Zhang H. i Zhong T. (2014). The complete mitochondrial genome of Chinese tibetan goat (Capra hircus). Mitochondrial DNA, Early Online.1–2. DOI: 10.3109/19401736.2014.936418 [online].

8. Prilozi

Tablica P1 Popis analiziranih sljedova preuzetih iz NCBI te ENA baze podataka (NCBI GenBank, 2019; ENA, 2019)

FASTA radno ime	Pristupni broj	SP	Pasmina	Država porijekla	LH	MH	Dužina (bp)	Starost (BP)	Autor
VNM_REF_000_B_0	NC_005044	CH	-	Vijetnam	B	B	16.643	0	Hassanin i sur., 2010
IRN_CHIR_001_B_8157	ERS2412474	CH	-	Iran	B	B	16.642	8.157	Daly i sur., 2018
IRN_CHIR_002_B_8157	ERS2412475	CH	-	Iran	B	B	16.642	8.157	Daly i sur., 2018
IRN_CHIR_003_D_A_7214	ERS2412476	CH	-	Iran	D	A	16.641	7.214	Daly i sur., 2018
SRB_CHIR_004_A_7391	ERS2408799	CH	-	Srbija	A	A	16.642	7.391	Daly i sur., 2018
SRB_CHIR_005_A_7361	ERS2409776	CH	-	Srbija	A	A	16.642	7.361	Daly i sur., 2018
SRB_CHIR_006_A_7135	ERS2408800	CH	-	Srbija	A	A	16.642	7.135	Daly i sur., 2018
IRN_CHIR_007_A_6311	ERS2412487	CH	-	Iran	A	A	16.642	6.311	Daly i sur., 2018
TUR_CHIR_008_C_6390	ERS2430412	CH	-	Turska	C	C	16.638	6.390	Daly i sur., 2018
TUR_CHIR_009_C_6210	ERS2430414	CH	-	Turska	C	C	16.638	6.210	Daly i sur., 2018
ARM_CAEG_010_F_A_47074	ERS2428115	CA	-	Armenija	F	A	16.639	47.074	Daly i sur., 2018
BGR_CHIR_011_G_A_5636	ERS2430419	CH	-	Bugarska	G	A	16.641	5.636	Daly i sur., 2018
TUR_CHIR_012_G_A_4020	ERS2430421	CH	-	Turska	G	A	16.641	4.020	Daly i sur., 2018
TUR_CHIR_013_A_3782	ERS2404569	CH	-	Turska	A	A	16.642	3.782	Daly i sur., 2018
TUR_CAEG_014_T_A_11370	ERS2404573	CA	-	Turska	T	A	16.624	11.370	Daly i sur., 2018
TUR_CAEG_015_T_A_11370	ERS2404574	CA	-	Turska	T	A	16.624	11.370	Daly i sur., 2018
TUR_CAEG_016_F_A_12130	ERS2430418	CA	-	Turska	F	A	16.639	12.130	Daly i sur., 2018
IRN_CHIR_017_G_A_8810	ERS2412492	CH	-	Iran	G	A	16.641	8.810	Daly i sur., 2018
IRN_CHIR_018_B_7980	ERS2429840	CH	-	Iran	B	B	16.643	7.980	Daly i sur., 2018
IRN_CHIR_019_A_337	ERS2428123	CH	-	Iran	A	A	16.642	337	Siddiki i sur., 2018
BGD_BBE_020_B_0	MK341077	CH	Black Bengal	Bangladeš	-	B	16.640	0	Liu i sur., 2018
CHN_TIB_021_A_0	MG837555	CH	Tibetan	Kina	-	A	16.649	0	Rui i Long, 2018
CHN_IND_022_A_0	MG837556	CH	Indigenous	Kina	-	A	16.640	0	Ma, 2018
CHN_CAL_023_A_0	MH229952	CH	Cashmere Alashan	Kina	-	A	16.642	0	Mustafa i sur., 2018

FASTA radno ime	Pristupni broj	SP	Pasmina	Država porijekla	LH	MH	Dužina (bp)	Starost (BP)	Autor
IRQ_MER_024_A_0	MH165338	CH	Meriz	Irak	-	A	16.641	0	Mustafa i sur., 2018
IRQ_MER_025_A_0	MH165339	CH	Meriz	Irak	-	A	16.639	0	Guo i sur., 2017
CHN_QAC_026_A_0	MG603753	CH	Qaidam cashmere	Kina	-	A	16.639	0	Ma, 2018
CHN_ERL_027_A_0	MF573068	CH	Erlangshan	Kina	-	A	16.640	0	Omar i sur., 2016
BGD_JAM_028_A_0	KY305183	CH	Jamnapari	Bangladeš	-	A	16.641	0	Tao i sur., 2017
NPL_TER_029_A_0	KY523508	CH	Teria	Nepal	-	A	16.640	0	Tao i sur., 2017
NPL_KHB_030_A_0	KY523509	CH	Khari Bandipur	Nepal	-	A	16.641	0	Cassidy i sur., 2017
GBR_OSC_031_A_0	KY564246	CH	Old Scottish	UK	A	A	16.643	0	Doro i sur., 2016
ITA_MON_032_A_0	KR349363	CH	Montecristo	Montecristo	A	A	16.640	0	Chen i sur., 2015
CHN_LIY_033_A_0	KR866125	CH	Liuyang black	Kina	-	A	16.715	0	Colli i sur., 2015
ALB_MAT_034_A_0	KR059146	CH	Mati	Albanija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
CHE_VBN_035_A_0	KR059147	CH	Valais Black Neck	Švicarska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
ITA_CAM_036_A_0	KR059148	CH	Camosciata	Italija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ESP_VER_037_A_0	KR059149	CH	Verata	Španjolska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
CHE_GRS_038_A_0	KR059150	CH	Grisons Striped	Švicarska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
TUR_ABZ_039_A_0	KR059151	CH	Abaza	Turska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
TUR_HAI_040_A_0	KR059152	CH	Hair	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
JOR_BAL_041_A_0	KR059153	CH	Baladie	Jordan	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
SAU_NAJ_042_A_0	KR059154	CH	Najrani	Saudijska Arabija	A	A	16.643	0	Colli i sur., 2015
EGY_ZAR_043_A_0	KR059155	CH	Zaraibi	Egipt	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ESP_PAY_044_A_0	KR059156	CH	Payoya	Španjolska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
EGY_ZAR_045_A_0	KR059157	CH	Zaraibi	Egipt	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
TUR_HAI_046_A_0	KR059158	CH	Hair	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
EGY_ZAR_047_A_0	KR059159	CH	Zaraibi	Egipt	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
JOR_BAL_048_A_0	KR059160	CH	Baladie	Jordan	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
TUR_GUR_049_A_0	KR059161	CH	Gurku	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
CYP_CYP_050_A_0	KR059162	CH	Cyprus	Cipar	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
CYP_CYP_051_A_0	KR059163	CH	Cyprus	Cipar	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015

FASTA radno ime	Pristupni broj	SP	Pasmina	Država porijekla	LH	MH	Dužina (bp)	Starost (BP)	Autor
CYP_CYP_052_A_0	KR059164	CH	Cyprus	Cipar	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
ITA_GIR_053_A_0	KR059165	CH	Girgentana	Italija	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
ALB_MUZ_054_A_0	KR059166	CH	Muzhake	Albanija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
CHE_SAL_055_A_0	KR059167	CH	Swiss Alpine	Švicarska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
ESP_VER_056_A_0	KR059168	CH	Verata	Španjolska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ESP_VER_057_A_0	KR059169	CH	Verata	Španjolska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
ALB_MUZ_058_A_0	KR059170	CH	Muzhake	Albanija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
CHE_SAL_059_A_0	KR059171	CH	Swiss Alpine	Švicarska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
CHE_PEA_060_A_0	KR059172	CH	Peacock goat	Švicarska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ESP_VER_061_A_0	KR059173	CH	Verata	Španjolska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
ROU_CAR_062_A_0	KR059174	CH	Carpathian	Rumunjska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
JOR_BAL_063_A_0	KR059175	CH	Baladie	Jordan	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ITA_GIR_064_A_0	KR059176	CH	Girgentana	Italija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ITA_GIR_065_A_0	KR059177	CH	Girgentana	Italija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
TUR_ABZ_066_A_0	KR059178	CH	Abaza	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
TUR_ABZ_067_A_0	KR059179	CH	Abaza	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
AUT_PIN_068_A_0	KR059180	CH	Pinzgau	Austrija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
CHE_SAL_069_A_0	KR059181	CH	Swiss Alpine	Švicarska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ESP_VER_070_A_0	KR059182	CH	Verata	Španjolska	A	A	16.638	0	Colli i sur., 2015
JOR_BAL_071_A_0	KR059183	CH	Baladie	Jordan	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
SAU_BES_072_A_0	KR059184	CH	Beshi	Saudijska Arabija	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
FRA_ALP_073_A_0	KR059185	CH	Alpine	Francuska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
TUR_ABA_074_A_0	KR059186	CH	Abaza	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
ROU_CAR_075_A_0	KR059187	CH	Carpathian	Rumunjska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
EGY_ZAR_076_A_0	KR059188	CH	Zaraibi	Egipt	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
IRN_KER_077_A_0	KR059189	CH	Kermanshah	Iran	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ESP_PAY_078_A_0	KR059190	CH	Payoya	Španjolska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
IRN_KUR_079_A_0	KR059191	CH	Kurdi	Iran	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015

FASTA radno ime	Pristupni broj	SP	Pasmina	Država porijekla	LH	MH	Dužina (bp)	Starost (BP)	Autor
IRN_NAI_080_A_0	KR059192	CH	Naini	Iran	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ALB_MAT_081_A_0	KR059193	CH	Mati	Albanija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
DEU_THF_082_A_0	KR059194	CH	Thuringian Forest	Njemačka	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
GRC_SKO_083_A_0	KR059195	CH	Skopelos	Grčka	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ITA_BIO_084_A_0	KR059196	CH	Bionda	Italija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ITA_ORO_085_A_0	KR059197	CH	Orobica	Italija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ROU_CAR_086_A_0	KR059198	CH	Carpathian	Rumunjska	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
TUR_ABA_087_A_0	KR059199	CH	Abaza	Turska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
TUR_ANG_088_A_0	KR059200	CH	Angora	Turska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
TUR_ANG_089_A_0	KR059201	CH	Angora	Turska	A	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
TUR_ANG_090_A_0	KR059202	CH	Angora	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
TUR_GUR_091_A_0	KR059203	CH	Gurku	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
TUR_HAI_092_A_0	KR059204	CH	Hair	Turska	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
ITA_CHIR_093_A_0	KR059205	CH	-	Italija	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
IRN_TAL_094_A_0	KR059206	CH	Taleshi	Iran	A	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
IRN_KER_095_A_0	KR059207	CH	Kermanshah	Iran	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
IRN_KER_096_A_0	KR059208	CH	Kermanshah	Iran	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
ITA_GML_097_A_0	KR059209	CH	Grigia Molisana	Italija	A	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
KGZ_KGZ_098_D_A_0	KR059211	CH	Kyrgyzstan	Kirgistan	D	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
KGZ_KGZ_099_D_A_0	KR059212	CH	Kyrgyzstan	Kirgistan	D	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
IRN_KER_100_G_A_0	KR059213	CH	Kermanshah	Iran	G	A	16.641	0	Colli i sur., 2015
TUR_ANG_101_G_A_0	KR059214	CH	Angora	Turska	G	A	16.642	0	Colli i sur., 2015
TUR_HAI_102_G_A_0	KR059215	CH	Hair	Turska	G	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
IRN_CHIR_103_G_A_0	KR059216	CH	-	Iran	G	A	16.643	0	Colli i sur., 2015
IRN_CHIR_104_G_A_0	KR059217	CH	-	Iran	G	A	16.643	0	Colli i sur., 2015
IRN_KHA_105_G_A_0	KR059218	CH	Khalkhali	Iran	G	A	16.640	0	Colli i sur., 2015
MYS_MYS_106_B_0	KR059220	CH	Malaysia	Malezija	B	B	16.641	0	Colli i sur., 2015
CHE_SAL_107_C_0	KR059223	CH	Swiss Alpine	Švicarska	C	C	16.638	0	Colli i sur., 2015

FASTA radno ime	Pristupni broj	SP	Pasmina	Država porijekla	LH	MH	Dužina (bp)	Starost (BP)	Autor
CHE_SAL_108_C_0	KR059224	CH	Swiss Alpine	Švicarska	C	C	16.639	0	Colli i sur., 2015
ESP_PAY_109_C_0	KR059225	CH	Payoya	Španjolska	C	C	16.639	0	E i sur., 2015.
CHN_FSB_110_A_0	KP662716	CH	FuShun black	Kina	-	A	16.640	0	E i sur., 2015.
CHN_HCW_111_A_0	KP677509	CH	Hechuan white	Kina	-	A	16.640	0	E i sur., 2015.
CHN_JNQ_112_B_0	KP677510	CH	Jining Qing	Kina	-	B	16.640	0	E i sur., 2015.
CHN_YZW_113_A_0	KP677511	CH	YouZhou Wu	Kina	-	A	16.640	0	E i Huang, 2014.
CHN_DZB_114_A_0	KP271023	CH	Dazu black	Kina	-	A	16.641	0	E i Huang, 2014.
CHN_CHB_115_A_0	KP273589	CH	Chuanzhong black	Kina	-	A	16.641	0	Jia i Wei, 2014.
CHN_SHW_116_A_0	KP195268	CH	Shaannan White	Kina	-	A	16.641	0	Jia i Wei, 2014.
CHN_XNS_117_B_0	KP195269	CH	Xinong Shaneng	Kina	-	B	16.639	0	Ran i sur.,2014.
CHN_JNB_118_A_0	KP231536	CH	Jintang black	Kina	-	A	16.813	0	Mao-Liang i sur., 2014
CHN_XGB_119_A_0	KM998968	CH	Xiangdong black	Kina	-	A	16.641	0	Niu i sur., 2014.
CHN_BOE_120_A_0	KM233163	CH	Boer	Kina	-	A	16.639	0	Hu i sur., 2014.
CHN_JND_121_A_0	KM670319	CH	Jianyang Da'er	Kina	-	A	16.643	0	Duan i sur., 2014.
CHN_MEI_122_B_0	KM244714	CH	Meigu	Kina	-	B	16.643	0	Li i sur., 2014.
CHN_NNB_123_A_0	KM093871	CH	Nanjiang yellow	Kina	-	A	16.639	0	Hu i sur.,2014.
CHN_HNB_124_A_0	KM360063	CH	Hainan black	Kina	-	A	16.641	0	Li, 2014.
CHN_CHIR_125_B_0	KJ789954	CH	-	Kina	-	B	16.651	0	Zhang i sur., 2014.
CHN_TIB_126_B_0	KJ940969	CH	Tibetan	Kina	-	B	16.640	0	Doro i sur., 2014.
SRD_CHIR_130_A_0	KJ192212	CH	-	Italija	A	A	16.640	0	Tang i sur., 2013.
CHN_YNB_155_B_0	KF952601	CH	Yunnan black	Kina	-	B	16.641	0	Hassanin i sur., 2009.
FRA_CHIR_156_B_0	GU295658	CH	-	Francuska	-	B	16.643	0	Wu i Ma, 2009.
CHN_CHIR_157_A_0	GU229278	CH	-	Kina	-	A	16.642	0	Wu i Ma, 2009.
CHN_CHIR_158_B_0	GU229279	CH	-	Kina	-	B	16.640	0	Wu i Ma, 2009.
CHN_CHIR_159_C_0	GU229280	CH	-	Kina	-	C	16.641	0	Wu i Ma, 2009.
CHN_CHIR_160_A_0	GU229281	CH	-	Kina	-	A	16.640	0	Wu i Ma, 2009.
CHN_WCA_161_A_0	GU068049	CH	White Cashmere	Kina	-	A	16.642	0	Xi i sur., 2009.
MAR_DRA_162_A_0	ERR315500	CH	Draa	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.

FASTA radno ime	Pristupni broj	SP	Pasmina	Država porijekla	LH	MH	Dužina (bp)	Starost (BP)	Autor
MAR_DRA_163_A_0	ERR315508	CH	Draa	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.
MAR_BLA_164_A_0	ERR234315	CH	Black	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.
MAR_BLA_165_A_0	ERR246139	CH	Black	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.
MAR_BLA_166_A_0	ERR315795	CH	Black	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.
MAR_NOR_167_A_0	ERR315796	CH	Northern	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.
MAR_NOR_168_A_0	ERR340429	CH	Northern	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.
MAR_NOR_169_A_0	ERR219544	CH	Northern	Maroko	A	A	16.651	0	Banjelloun i sur., 2015.

*Napomena: Tablica P1 uključuje pripadajuće pristupne brojeve, FASTA radno ime, oznaku vrste (SP: CH-*Capra hircus*; CA-*Capra aegragus*) odnosno pasmine na engleskom jeziku prema čijim imenima su stvorene pripadajuće kratice. Također, sadrži duljinu mitogenoma (bp), izračunatu starost prije sadašnjosti (BP), literaturnu (LH) i analizom određenu klasifikaciju haplogrupa (MH) te autore (NCBI GenBank, 2019).

Tablica P2 Izdvojeni prikaz sljedova s različitom klasifikacijom haplogrupe

FASTA radno ime	Pristupni broj	Haplogrupa		Autor
		Literatura	MitoToolPy	
IRN_Chir_003_D_A_1_7214	ERS2412476	D	A	Daly i sur., 2018
ARM_Caeg_010_F_A_1_47074	ERS2428115	F	A	Daly i sur., 2018
BGR_Chir_011_G_A_1_5636	ERS2430419	G	A	Daly i sur., 2018
TUR_Chir_012_G_A_1_4020	ERS2430421	G	A	Daly i sur., 2018
TUR_Caeg_014_T_A_1_11370	ERS2404573	T	A	Daly i sur., 2018
TUR_Caeg_015_T_A_1_11370	ERS2404574	T	A	Daly i sur., 2018
TUR_Caeg_016_F_A_1_12130	ERS2430418	F	A	Daly i sur., 2018
IRN_Chir_017_G_A_1_8810	ERS2412492	G	A	Daly i sur., 2018
KGZ_Kgz_098_D_A_1_0	KR059211	D	A	Colli i sur., 2015
KGZ_Kgz_099_D_A_1_0	KR059212	D	A	Colli i sur., 2015
IRN_Ker_100_G_A_1_0	KR059213	G	A	Colli i sur., 2015
TUR_Ang_101_G_A_1_0	KR059214	G	A	Colli i sur., 2015
TUR_Hai_102_G_A_1_0	KR059215	G	A	Colli i sur., 2015
IRN_Chir_103_G_A_1_0	KR059216	G	A	Colli i sur., 2015
IRN_Chir_104_G_A_1_0	KR059217	G	A	Colli i sur., 2015
IRN_Kha_105_G_A_1_0	KR059218	G	A	Colli i sur., 2015

Tablica P3 Konstruirani haplotipovi cijelih mitogenoma prikazani MJ mrežom i njihova frekvencija

H	Frekvencija	FASTA radno ime	H	Frekvencija	FASTA radno ime	H	Frekvencija	FASTA radno ime
H1	2	VNM_REF_000_B_0 FRA_Chir_156_B_0	H47	1	JOR_Bal_048_A_0	H93	1	IRN_Tal_094_A_0
H2	2	IRN_Chir_001_B_8157 IRN_Chir_002_B_8157	H48	1	TUR_Gur_049_A_0	H94	1	IRN_Ker_095_A_0
H3	1	IRN_Chir_003_D_A_7214	H49	1	CYP_Cyp_050_A_0	H95	1	IRN_Ker_096_A_0
H4	1	SRB_Chir_004_A_7391	H50	1	CYP_Cyp_051_A_0	H96	1	ITA_GMl_097_A_0
H5	1	SRB_Chir_005_A_7361	H51	1	CYP_Cyp_052_A_0	H97	2	KGZ_Kgz_098_D_A_0 KGZ_Kgz_099_D_A_0
H6	1	SRB_Chir_006_A_7135	H52	1	ITA_Gir_053_A_0	H98	1	IRN_Ker_100_G_A_0
H7	1	IRN_Chir_007_A_6311	H53	1	ALB_Muz_054_A_0	H99	1	TUR_Ang_101_G_A_0
H8	1	TUR_Chir_008_C_6390	H54	1	CHE_SAl_055_A_0	H100	1	TUR_Hai_102_G_A_0
H9	1	TUR_Chir_009_C_6210	H55	1	ESP_Ver_056_A_0	H101	1	IRN_Chir_103_G_A_0
H10	1	ARM_Caeg_010_F_A_47074	H56	1	ESP_Ver_057_A_0	H102	1	IRN_Chir_104_G_A_0
H11	1	BGR_Chir_011_G_A_5636	H57	1	ALB_Muz_058_A_0	H103	1	IRN_Kha_105_G_A_0
H12	1	TUR_Chir_012_G_A_4020	H58	1	CHE_SAl_059_A_0	H104	1	MYS_Mys_106_B_0
H13	1	TUR_Chir_013_A_3782	H59	1	CHE_Pea_060_A_0	H105	1	CHE_SAl_107_C_0
H14	2	TUR_Caeg_014_T_A_11370 TUR_Caeg_015_T_A_11370	H60	1	ESP_Ver_061_A_0	H106	1	CHE_SAl_108_C_0
H15	1	TUR_Caeg_016_F_A_12130	H61	1	ROU_Car_062_A_0	H107	1	ESP_Pay_109_C_0
H16	1	IRN_Chir_017_G_A_8810	H62	1	JOR_Bal_063_A_0	H108	1	CHN_FSb_110_A_0
H17	1	RN_Chir_018_B_7980	H63	1	ITA_Gir_064_A_0	H109	1	CHN_Hcw_111_A_0
H18	1	IRN_Chir_019_A_337	H64	1	ITA_Gir_065_A_0	H110	2	CHN_JnQ_112_B_0 CHN_XnS_117_B_0
H19	1	BGD_Bbe_020_B_0	H65	1	TUR_Abz_066_A_0	H111	1	CHN_YZW_113_A_0
H20	1	CHN_Tib_021_A_0	H66	1	TUR_Abz_067_A_0	H112	1	CHN_Dzb_114_A_0
H21	1	CHN_Ind_022_A_0	H67	1	AUT_Pin_068_A_0	H113	1	CHN_Chb_115_A_0
H22	1	CHN_CAl_023_A_0	H68	1	CHE_SAl_069_A_0	H114	1	CHN_ShW_116_A_0
H23	1	IRQ_Mer_024_A_0	H69	1	ESP_Ver_070_A_0	H115	1	CHN_Jnb_118_A_0

H	Frekvencija	FASTA radno ime	H	Frekvencija	FASTA radno ime	H	Frekvencija	FASTA radno ime
H24	1	IRQ_Mer_025_A_0	H70	1	JOR_Bal_071_A_0	H116	1	CHN_Xgb_119_A_0
H25	1	CHN_Qac_026_A_0	H71	1	SAU_Bes_072_A_0	H117	1	CHN_Boe_120_A_0
H26	1	CHN_Erl_027_A_0	H72	1	FRA_Alp_073_A_0	H118	1	CHN_JnD_121_A_0
H27	1	BGD_Jam_028_A_0	H73	1	TUR_Aba_074_A_0	H119	1	CHN_Mei_122_B_0
H28	1	NPL_Ter_029_A_0	H74	1	ROU_Car_075_A_0	H120	1	CHN_Nnb_123_A_0
H29	1	NPL_KhB_030_A_0	H75	1	EGY_Zar_076_A_0	H121	1	CHN_Hnb_124_A_0
H30	1	GBR_OSc_031_A_0	H76	1	IRN_Ker_077_A_0	H122	2	CHN_Chir_125_B_0
								CHN_YnB_155_B_0
H31	1	ITA_Mon_032_A_0	H77	1	ESP_Pay_078_A_0	H123	1	CHN_Tib_126_B_0
H32	1	CHN_Liy_033_A_0	H78	1	IRN_Kur_079_A_0	H124	1	SRD_Chir_130_A_0
H33	1	ALB_Mat_034_A_0	H79	1	IRN_Nai_080_A_0	H125	1	CHN_Chir_157_A_0
H34	1	CHE_VBN_035_A_0	H80	1	ALB_Mat_081_A_0	H126	1	CHN_Chir_158_B_0
H35	1	ITA_Cam_036_A_0	H81	1	DEU_ThF_082_A_0	H127	1	CHN_Chir_159_C_0
H36	1	ESP_Ver_037_A_0	H82	1	GRC_Sko_083_A_0	H128	1	CHN_Chir_160_A_0
H37	1	CHE_GrS_038_A_0	H83	1	ITA_Bio_084_A_0	H129	1	CHN_Wca_161_A_0
H38	1	TUR_Abz_039_A_0	H84	1	ITA_Oro_085_A_0	H130	1	MAR_Dra_162_A_0
H39	1	TUR_Hai_040_A_0	H85	1	ROU_Car_086_A_0	H131	1	MAR_Dra_163_A_0
H40	1	JOR_Bal_041_A_0	H86	1	TUR_Aba_087_A_0	H132	1	MAR_Bla_164_A_0
H41	1	SAU_Naj_042_A_0	H87	1	TUR_Ang_088_A_0	H133	1	MAR_Bla_165_A_0
H42	1	EGY_Zar_043_A_0	H88	1	TUR_Ang_089_A_0	H134	1	MAR_Bla_166_A_0
H43	1	ESP_Pay_044_A_0	H89	1	TUR_Ang_090_A_0	H135	1	MAR_Nor_167_A_0
H44	1	EGY_Zar_045_A_0	H90	1	TUR_Gur_091_A_0	H136	1	MAR_Nor_168_A_0
H45	1	TUR_Hai_046_A_0	H91	1	TUR_Hai_092_A_0	H137	1	MAR_Nor_169_A_0
H46	1	EGY_Zar_047_A_0	H92	1	ITA_Chir_093_A_0			

*Napomena: Oznaka H odnosi se na haplotip čije su frekvencije dobivene ispisom Arlequin programa ver. 3.5.2.

Tablica P4 Popis aminokiselina i njihove kratice

IUPAC naziv aminokiseline	Hrvatski naziv aminokiseline	Troslovna kratica
Alanine	Alanin	ALA
Arginine	Arginin	ARG
Aspargine	Aspargin	ASN
Aspartic Acid	Asparkinska kiselina	ASP
Cysteine	Cistein	CYS
Glutamine	Glutamin	GLN
Glutamic Acid	Glutaminska kiselina	GLU
Histidine	Histidin	HIS
Isoleucine	Izoleucin	ILE
Leucine	Leucin	LEU
Lysine	Lizin	LYS
Methionine	Metionin	MET
Phenylalanine	Fenilalanin	PHE
Proline	Prolin	PRO
Serine	Serin	SER
Threonine	Treonin	THR
Tryptophan	Triptofan	TRP
Tyrosine	Tirozin	TYR
Valine	Valin	VAL

Izvor: IUPAC 1983, Dostupno na: http://publications.iupac.org/pac/1984/pdf/5605x0595.pdf

Životopis

Lara Radović rođena je u Zagrebu 10. listopada 1995. godine. Nakon završene X. gimnazije "Ivan Supek" u Zagrebu upisuje preddiplomski studij Agrarne ekonomike 2014. godine na Agronomskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nakon završetka preddiplomskog studija upisuje diplomski studij Genetika i oplemenjivanje životinja na istom fakultetu. Tijekom školovanja pokazala je veliki interes za poznavanje stranih jezika, a za neke od njih posjeduje međunarodno priznate certifikate. Dobro vlada svim računalnim vještinama te programima za obradu podataka u genetici i statistici. Dobitnica je Dekanove nagrade u 2018. godini za rad naslova "Utjecaj informativne kampanje na ponašanje u konzumaciji brze hrane među studentima". Dobre organizacijske vještine stekla je organizacijom konferencije na temu "Digitalni marketing vs. klasično oglašavanje hrane" pod pokroviteljstvom Hrvatskog agroekonomskog društva te suorganizacijom međunarodnog Svjetskog kongresa Hrvatske udruge studenata agronomije i srodnih znanosti - IAAS čija je članica. U slobodno vrijeme bavi se fotografiranjem, plesanjem salse te latinoameričkih i standardnih plesova. Također, vrijeme voli provoditi s obitelji, prijateljima i psom.