

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:204:188510>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



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 (<i>C.hircus</i>)-prilagođena slika | 5 |
| Slika 1.3 Domaća koza (<i>Capra hircus</i>)..... | 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 (<i>Capra hircus hircus</i>) | 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 naposljetku hrani. Tako stvoreni su život 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 arheogenetike 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 nukleotidnoj varijabilnosti. Shodno navedenom, 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) koja je dostupna u banci gena (NCBI GenBank, 2019) te filogenetske odnose.

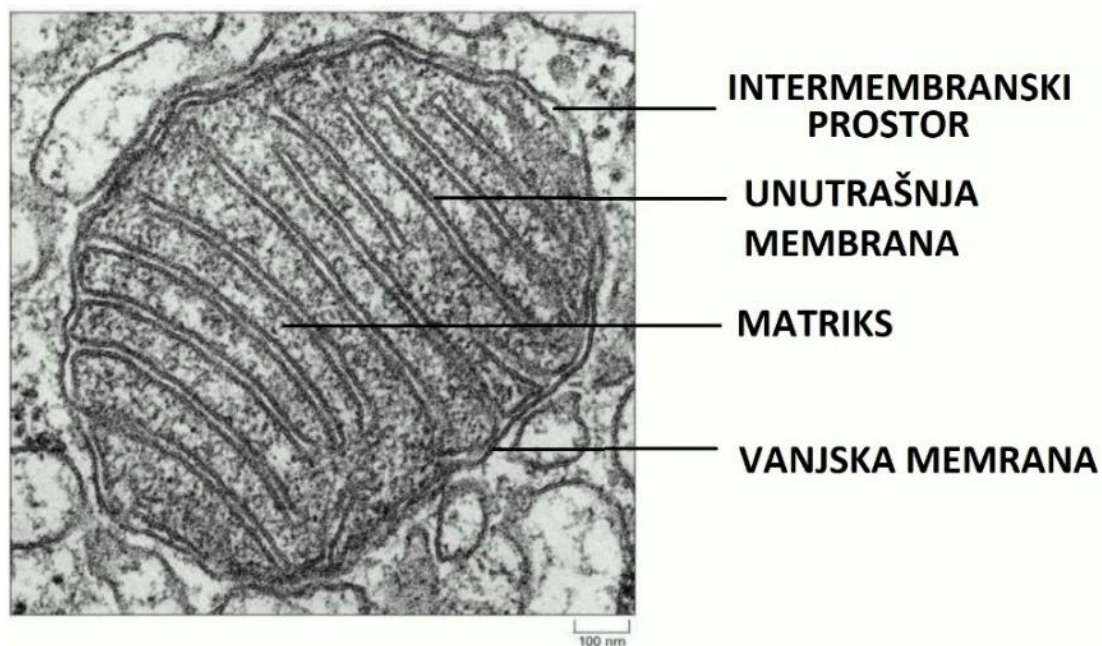
Specifični ciljevi ovog rada su:

- 1) Prikazati filogenetski odnos mtDNA modernih i drevnih uzoraka koja 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 koja.

2. Pregled dosadašnjih istraživanja

2.1. Mitochondrij

Mitochondriji 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 mitochondriju (Vlahović, 2003).



Slika 1.1 Mitochondrij 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.

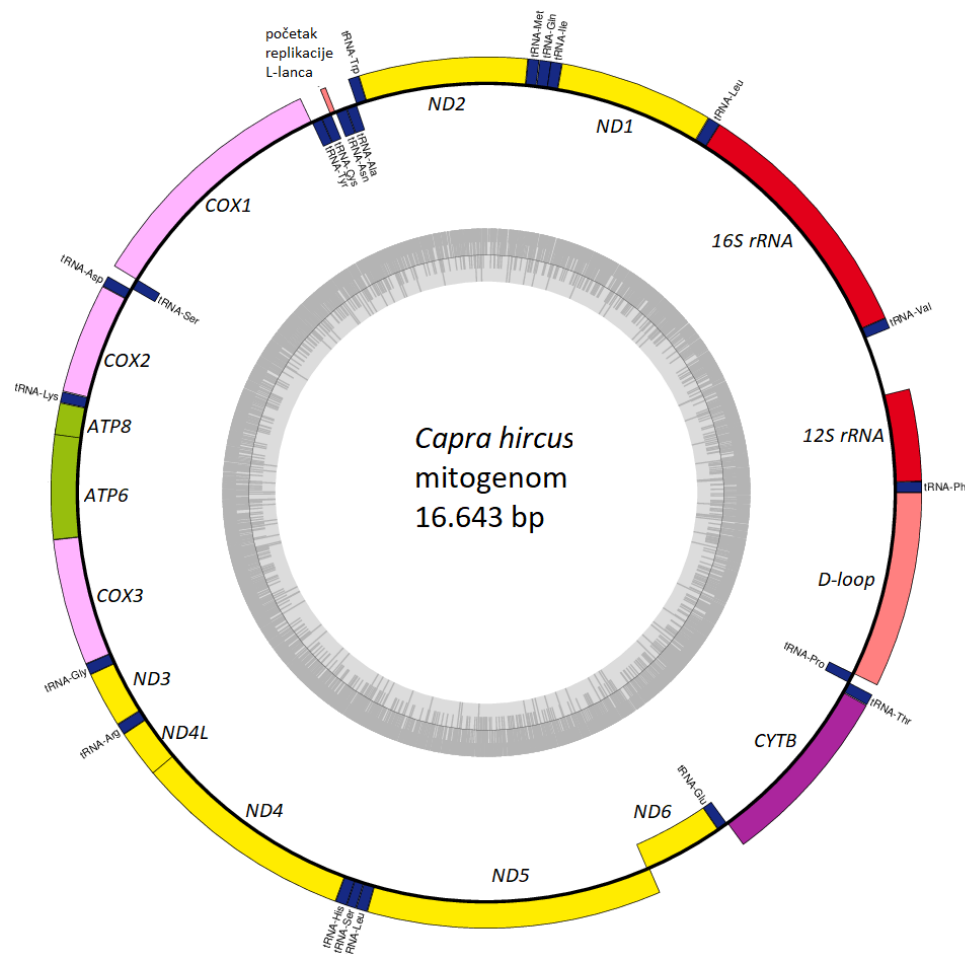
Lanci mtDNA razlikuju se po sastavu nukleotida. Teški ili H-lanac bogat je gvaninom, a laki odnosno L-lanac citozinom. Od ukupno 37 gena od kojih se mtDNA sastoji, 28 je na H-lancu dok je 9 na L-lancu. Stoga, teški lanac sadrži najviše informacija (Taanman, 1999).

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 (tRNA₂₂) 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 brzom 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 (*mammalia*), red papkara (*artiodactyla*), podred preživača (*ruminantia*), 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 spretno 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*), izumrla 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 jedinice 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 predstavljaju varijacije na pojedinačnim pozicijama DNA (ISOGG, 2018). Haplogrupa je skupina sličnih haplotipova koji dijele zajedničkog pretka s istom SNP mutacijom, a onačava 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. Haplogrupa 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 polimorfni 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 učitavanja 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*.
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*.

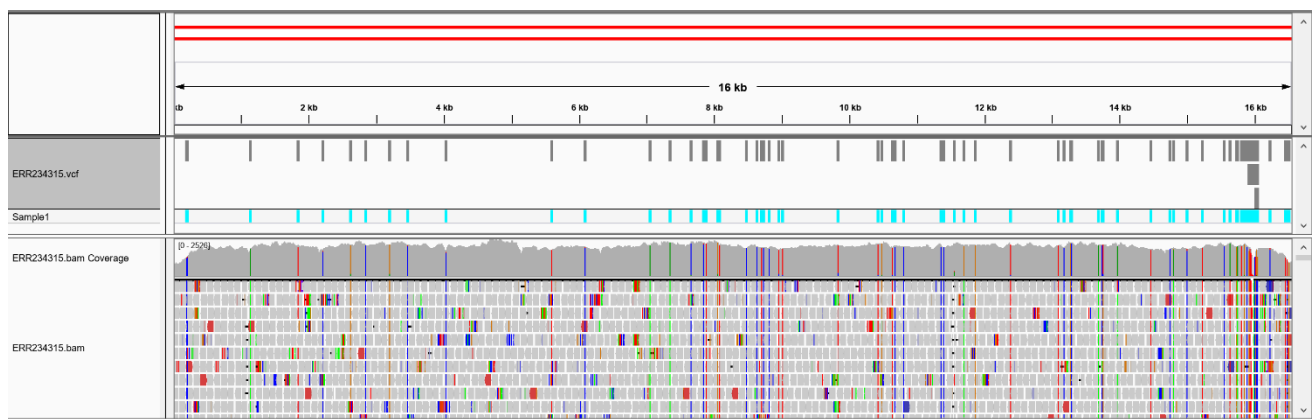
5. MPileup ver. 2.1.3 je alat koji koristi izlaznu datoteku prethodnog koraka (BAM) i referentni mitogenom; putanja: *Genomic file manipulation* → *SAM/BAM* → *Sam Tools* → *samtools mpileup multi-way pileup of variants* → *MPileup SNP and indel caller*. Navedeni alat stvara BCF (*binary variant call 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 podatke 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.



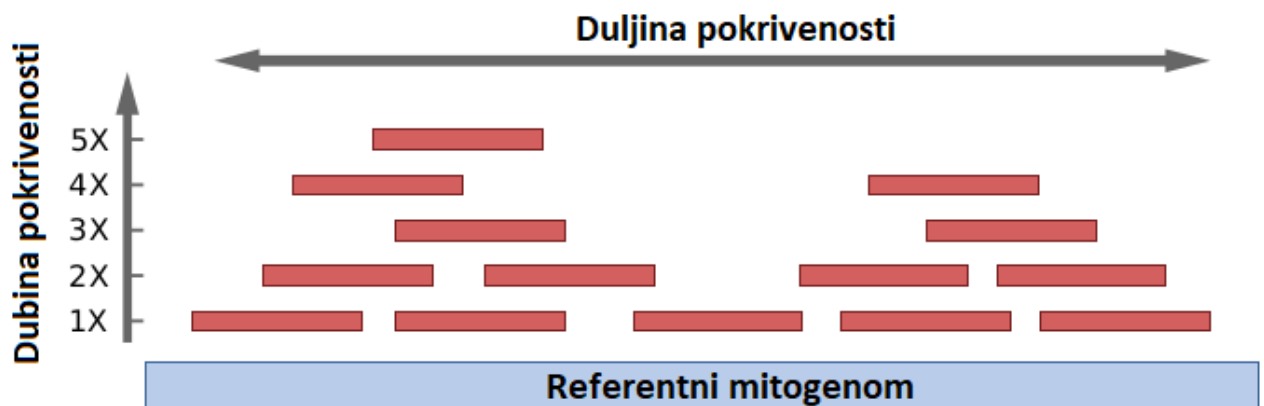
Slika 3.1 Primjer vizualizacije mitogenoma (ERR234315) korištenjem IGV programa (Robinson i sur., 2011)

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 (Ubuntu) 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.).

Mitotooolpy 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 softverski 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 programom RStudio ver.1.1.463 (RStudio, 2016) pomoću paketa "rworldmap" koji mapira globalne podatke (South, 2016) i paketa "sp" koji koristi klase i metode za rad s prostornim podacima (Pebesma i sur., 2018). Prikaz geografske rasprostranjenosti kreiran je pomoću koordinata (Google Maps, 2019) nalazišta arheoloških uzoraka (aDNA) te država (moderne mtDNA), koje 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 slijedovi po segmentima: 12S rRNA, 16S rRNA, ND1, ND2, L-ianac, COX1, COX2, ATP8, ATP6, COX3, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6, CYTB, D_loop i tRNA₂₂ (NCBI GenBank, pristupni broj NC_005044; Hassanin i sur, 2010). Ukupne tRNA₂₂ 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 slijedovi poklapaju.

Pokazatelji varijabilnosti kao što su broj i postotak polimorfni 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 polimorfni 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 BMap na Linux (Ubuntu) operativnom sustavu. Kod osam analiziranih mitogenoma (16.643 bp) utvrđena je potpuna duljina pokrivenosti (100%). Dobiveni rezultat znači da su sve pozicije analiziranih sljedova pokrivena 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 (tRNA₂₂), 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 |
| tRNA₂₂ | 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.

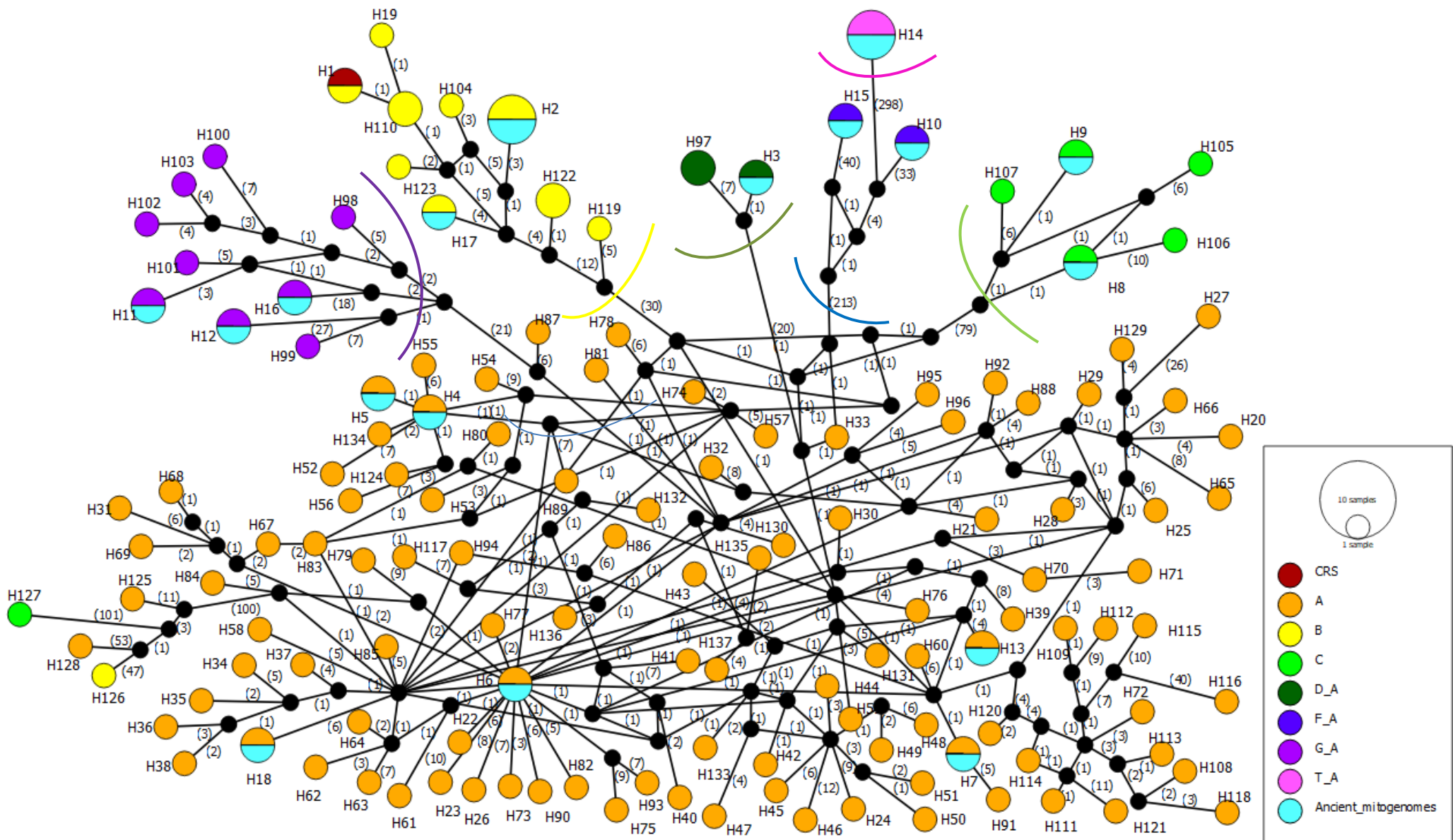
Tablica 4.3 Detaljan prikaz polimorfnih mjesta prema segmentima mitogenoma

| 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) | TGGTAAAAG- 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 | GTAATATAG- 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) | TATTCTACA- 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- CTATTCCTG |
| 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 određen 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.

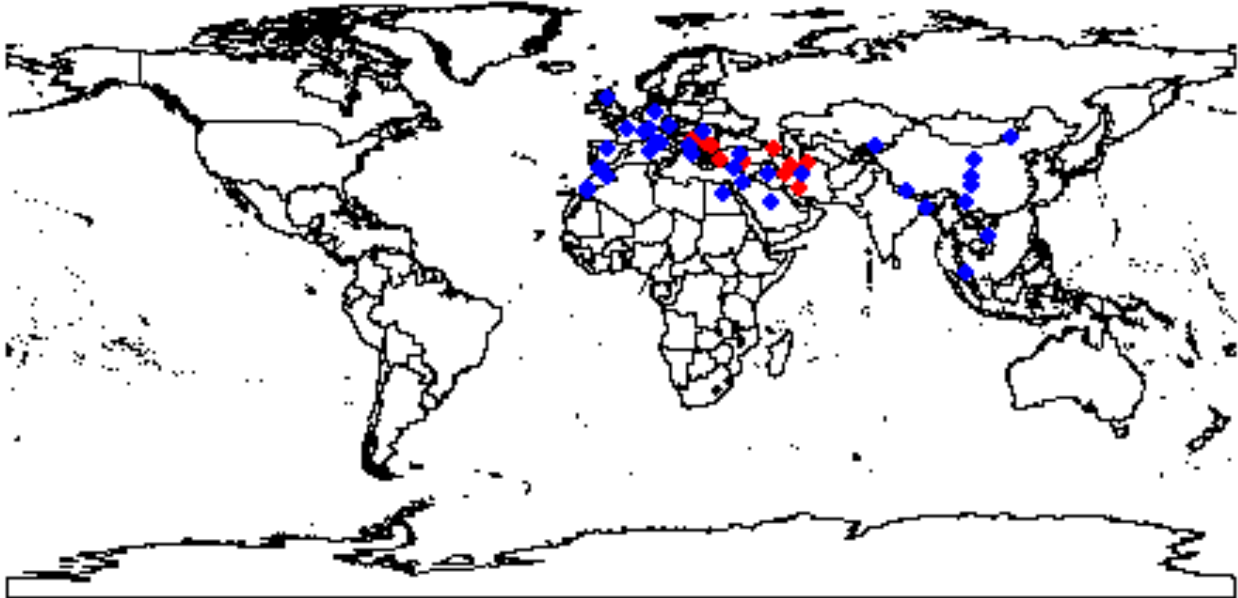
Haplogrupa D broji dva haplotipa s područja Kazahstana te jedan aDNA iz Irana. Odvojena je i označena tamno-zelenom bojom. Važno je napomenuti da su uzorci koje grupa obuhvaća također prema MitoToolPy klasifikaciji svrstani u A haplogrupu. Iako su relativno blizu (udaljenost od 20 mutacija), prikaz daje 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 rašireni 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 $0.00089 \pm 0,00019$ (16S) do $0,01232 \pm 0,00131$ (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 $0,614 \pm 0,044$, a nukleotidna raznolikost $0,0068 \pm 0,00079$. 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 dominantna 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 navedenom, 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 tijekom domestikacije bi trebale uključivati mitogome 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 rašireni 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 tijekom domestikacije. Shodno navedenom 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 filogenetski 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 Jersey
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., Pellicchia 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., Milanese M., Talenti A., Bertolini F., Chen M., Crisà A., Daly K.G., Del Corvo M., Guldbbrandsen 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., Ereğ 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., Donnelly 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). Haplotype 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. kolovoza 2019.
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 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., Balkiz 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., Amorim A. (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 Seguí 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 ONE*14(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_GMI_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_SAI_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_SAI_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_SAI_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_SAI_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_CAI_023_A_0 | H68 | 1 | CHE_SAI_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 |
| Asparagine | 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.