

Regulatorna arhitektura ljudske kognicije: Evolucijski put do jedinstvenog uma

Autor: Davor Moravek

Sažetak

Ovaj pregledni rad pruža sintetski uvid u genetske i regulatorne mehanizme koji su pokretali evoluciju primatskog mozga, s naglaskom na procesima koji su doveli do kognitivne jedinstvenosti vrste *Homo sapiens*. Temeljna teza rada jest da primarni pokretač evolucijskih promjena nije ležao u alteracijama proteina-kodirajućih gena, već u sofisticiranoj reorkestraciji očuvanih regulatornih genskih mreža. Kognitivna specijalizacija čovjeka primarno je potaknuta evolucijom regulatornih mehanizama kroz dva komplementarna puta: (1) fino podešavanje ekspresije drevnih gena putem promjena u nekodirajućim elementima poput ljudskih ubrzanih regija (HAR-ova) te (2) pojava novih, ljudski-specifičnih regulatornih aktera, poput gena *NOTCH2NL* i *SRGAP2C*, koji su nastali duplikacijom i stekli ključne uloge u modulaciji temeljnih razvojnih programa. Ove modifikacije omogućile su produljeno razdoblje neurogeneze i ekspanziju vanjske subventrikularne zone (OSVZ), što je dovelo do dramatičnog rasta asocijacijskih korteksa. To je pružilo neuronski supstrat za kognitivne mreže višeg reda, kao što su mreža zadanog stanja (DMN) i izvršna kontrolna mreža (ECN). Rad također istražuje paleogenomske podatke koji otkrivaju složenu povijest evolucijskih kompromisa i novostečenih ranjivosti, ističući kako je kompleksna genetska arhitektura, iako ključna za naprednu kogniciju, ujedno predisponirala ljude za specifične neurološke razvojne poremećaje.

Ključne riječi: evolucija mozga, regulacija gena, neokorteks, kognitivne mreže, HAR, paleogenomika, neurodiverzitet, *Homo sapiens*

Abstract

This review provides a synthetic overview of the genetic and regulatory mechanisms that drove the evolution of the primate brain, focusing on the processes that led to the cognitive uniqueness of *Homo sapiens*. The core thesis is that the primary driver of evolutionary change was not the alteration of protein-coding genes, but rather the sophisticated re-orchestration of conserved regulatory gene networks. Human cognitive specialization was primarily spurred by the evolution of regulatory mechanisms through two complementary pathways: (1) the fine-tuning of ancient gene expression via changes in non-coding elements such as Human-Accelerated Regions (HARs), and (2) the emergence of new, human-specific regulatory players, like the *NOTCH2NL* and *SRGAP2C* genes, which arose from duplication events and acquired pivotal roles in modulating fundamental developmental programs. These modifications enabled a prolonged period of neurogenesis and the expansion of the outer subventricular zone (OSVZ), leading to a dramatic expansion of association cortices. This provided the neural substrate for higher-order cognitive networks, such as the Default Mode Network (DMN) and the Executive Control Network (ECN). The paper also explores paleogenomic data, which reveal a complex history of evolutionary trade-offs and newly acquired vulnerabilities, highlighting how this intricate genetic architecture, while enabling advanced cognition, also predisposed humans to specific neurodevelopmental disorders.

Keywords: brain evolution, gene regulation, neocortex, cognitive networks, HAR, paleogenomics, neurodiversity, *Homo sapiens*

Uvod: Paradoks ljudske specijalizacije

Dubok kognitivni i bihevioralni jaz koji odvaja moderne ljude od naših najbližih živućih srodnika, velikih majmuna, predstavlja jedan od temeljnih izazova u evolucijskoj biologiji. Prije gotovo pola stoljeća, King i Wilson (1975.) utvrdili su da, unatoč dijeljenju velike većine naših sekvenci DNK koje kodiraju proteine, fenotipski su ishodi zapanjujuće divergentni. Njihovo pionirsko zapažanje pokrenulo je promjenu paradigme, sugerirajući da ključ ljudske jedinstvenosti ne leži u novim proteinima, već u izmjenama složenih regulatornih mreža koje orkestriraju ekspresiju drevnih gena. Vrijeme, mjesto i razina ekspresije gena tijekom razvoja postali su prepoznati kao primarni ciljevi prirodne selekcije.

Danas, revolucionarne tehnologije poput jednostanične multiomike (*single-cell multi-omics*) i modela cerebralnih organoida omogućuju nam testiranje ove hipoteze s neviđenom preciznošću, otkrivajući kako suptilne promjene u genetskom kodu mogu pokrenuti kaskadu razvojnih događaja koji kulminiraju jedinstvenom arhitekturom ljudskog mozga. Ovaj rad sintetizira suvremene spoznaje kako bi argumentirao izoštreu tezu: kognitivna specijalizacija vrste *Homo sapiens* nije rezultat pojave novih proteina-kodirajućih gena, već posljedica brze, kombinatoričke rekonfiguracije očuvanih regulatornih mreža gena primata. Taj je proces potaknuo specifične stanične i anatomske inovacije u razvoju neokorteksa. Međutim, ovaj proces nije bio jednostavna linearna progresija, već niz evolucijskih kompromisa koji su uveli nove ranjivosti za neurološke razvojne i psihijatrijske poremećaje.

Kako bismo sustavno istražili ovu tezu, rad je organiziran u logičan slijed. Započinjemo s genomskim alatima koji su omogućili regulatornu evoluciju, nakon čega slijedi analiza ključnih razvojnih putova koji orkestriraju ekspanziju korteksa. Zatim prelazimo na stanične i anatomske supstrate te promjene u konektomu koje su omogućile nastanak ljudski specifičnih kognitivnih mreža. Paleogenomske perspektive pružaju uvid u našu duboku evolucijsku prošlost, dok poglavlje o patologiji kao evolucijskom otisku istražuje visoku cijenu naše kognicije. Predstavljamo metodološke granice koje definiraju suvremena istraživanja, razmatramo buduće terapijske i etičke horizonte te, na kraju, nudimo sintetski zaključak koji objedinjuje sve navedene razine analize.

Genomski alati: Molekularni pokretači regulatorne evolucije

Složenost mozga primata nije nastala potpunom reinvincijom njegovih molekularnih komponenti, već sofisticiranom reorkestracijom postojećeg razvojnog programa. Prirodna selekcija djelovala je na svestrani genomski alatni okvir kako bi oblikovala mozak, a razumijevanje tih alata ključno je za dešifriranje naše evolucijske putanje.

Duplikacija i diverzifikacija gena

Duplikacija gena temeljni je izvor evolucijske novosti jer stvara suvišne kopije gena koje su oslobođene strogih ograničenja pročišćavajuće selekcije, što im omogućuje istraživanje novih funkcionalnih krajolika (Ohno, 1970.). Nakon događaja duplikacije, rezultirajući paralozi mogu slijediti dvije primarne evolucijske putanje:

Subfunkcionalizacija: U ovom scenariju, ancestralni je gen obavljao više funkcija (ili je bio eksprimiran u više tkiva), a nakon duplikacije svaka kopija mutacijama gubi dio svoje funkcionalnosti i specijalizira se za podskup originalnih uloga. Obje kopije ostaju sačuvane jer zajedno obavljaju posao koji je prije obavljao jedan gen. Klasičan primjer u evoluciji mozga kralježnjaka jest duplikacija ancestralnog gena *Slc17a6/7*. Kod čeljustoustih kralježnjaka ove su se kopije subfunkcionalizirale tako da je *Slc17a7* (VGLUT1) postao dominantno eksprimiran u telencefalonu, dok je *Slc17a6* (VGLUT2) preuzeo dominantnu ulogu u diencefalonu i mezencefalonu.

Neofunkcionalizacija: Ovdje jedna kopija gena zadržava originalnu funkciju, dok druga nakuplja mutacije koje joj omogućuju stjecanje potpuno nove, prije nepostojeće funkcije. Ovo je snažan pokretač evolucijske inovacije. Kao što je već spomenuto, geni *SRGAP2C* i *NOTCH2NL* savršeni su primjeri neofunkcionalizacije u ljudskoj lozi, gdje su duplicirane kopije stekle nove uloge u poticanju proliferacije neuralnih prekursora i odgađanju sinaptičke maturacije – funkcije koje njihov ancestralni gen nije posjedovao (Dennis i sur., 2012.; Fiddes i sur., 2018.).

Ljudske ubrzane regije (HAR-ovi)

Među najuvjerljivijim dokazima za regulatornu evoluciju u ljudskoj lozi jesu ljudske ubrzane regije (HAR-ovi). To su segmenti genoma koji su visoko očuvani među sisavcima, što ukazuje na njihovu ključnu funkciju, ali pokazuju nalet brzih promjena sekvence specifično u ljudskoj lozi (Pollard i sur., 2006.). Najnoviji funkcionalni podatci pokazuju da HAR-ovi konvergentno reguliraju genske mreže uključene u ključne stanične procese, poput apikobazalne polarnosti neuralnih matičnih stanica (NSC). To pruža izravnu mehaničku vezu između evolucije HAR-ova i ekspanzije bazalnih radijalnih glija stanica (bRG) – ključnog staničnog tipa koji pokreće ekspanziju ljudskog korteksa (Whalen i sur., 2023.).

Važno je naglasiti da funkcija HAR-ova nije monolitna. Dok mnogi djeluju kao pojačivači transkripcije, neki, poput znamenitog HAR1, imaju izravnu strukturnu ulogu kao funkcionalne nekodirajuće RNA molekule. Istraživanja su pokazala da su ljudski-specifične supstitucije u HAR1 dovele do duboke promjene u sekundarnoj strukturi transkribirane RNA. Kod ljudi ona formira stabilnu strukturu nalik djetelini (*cloverleaf-like*), za razliku od nestabilne strukture ukosnice (*hairpin*) kod čimpanzi (Ben-Tov i sur., 2008.). Ova strukturna promjena vjerojatno je podloga za novu molekularnu funkciju ključnu za razvoj neokorteksa, ilustrirajući kako HAR-ovi mogu pokretati evolucijske inovacije kroz različite molekularne mehanizme.

Epigenetska evolucija i nekodirajući genom

Epigenetski mehanizmi, poput metilacije DNK i remodeliranja kromatina, dodaju još jedan sloj regulatorne složenosti. Dugo smatran „genetskim otpadom“, nekodirajući genom danas je prepoznat kao ključni izvor regulatornih inovacija, a dva su elementa posebno važna: duge nekodirajuće RNA (lncRNA) i transpozonski elementi (TE). Ove komponente mogu uvesti nove regulatorne elemente i dramatično promijeniti obrasce ekspresije gena, pridonoseći tako evolucijskoj novosti.

Tablica 1: Funkcionalni pregled ključnih gena u neurološkom razvoju i evoluciji

Ispitivanje nekoliko ključnih gena upletenih u ljudske neurološke razvojne poremećaje pruža uvid u specifične molekularne procese koji su bili ciljevi evolucijskih promjena.

Gen/Protein	Primarna molekularna funkcija	Ključna uloga u neurološkom razvoju	Povezani ljudski poremećaji	Evolucijski značaj/uvidi
NOTCH2NL	Ligand receptora Notch	Produžuje proliferaciju neuralnih progenitora	Mikrodelecija 1q21.1 (povezan s mikrokefalijom)	Ljudski specifični gen; povećava broj progenitora → veći korteks (Fiddes i sur., 2018.).
SRGAP2C	Dominantno-negativni inhibitor	Usporava maturaciju sinapsi, povećava plastičnost	Duplikacija (povezana s makrokefalijom)	Ljudski paralog; usporava sazrijevanje dendritičkih tnova → produljena plastičnost (Dennis i sur., 2012.).
FOXP1 / FOXP2	Paraloški transkripcijski faktori	Orofacijalna motorna kontrola, vokalno učenje, razvoj kortikostrijatalnih krugova	Razvojna verbalna dispraksija (FOXP2), ASD, ID, jezično oštećenje (FOXP1)	<i>FOXP2</i> pokazuje pozitivnu selekciju u ljudskoj lozi, povezanu s govorom (Enard i sur., 2002.).
SCN2A / NaV1.2	Naponski ovisan natrijev kanal; neuronska podražljivost	Inicijacija i propagacija akcijskih potencijala; sinaptička plastičnost	Epilepsija, poremećaj iz autističnog spektra (ASD), intelektualna teškoća (ID)	Strogo regulirana neuronska podražljivost ključna je tijekom razvoja (Wolff i sur., 2017.).
TCF4	bHLH transkripcijski faktor	Kortikalna diferencijacija, formiranje <i>corpus callosum</i> -a, neurogeneza, gliogeneza	Pitt-Hopkinsov sindrom, shizofrenija, ID	Arhitektonsko središte goleme regulatorne mreže bitne za izgradnju mozga (Zweier i sur., 2007.).
SHANK3	Postsinaptički protein skele	Formiranje, sazrijevanje i funkcija sinapsi; morfologija dendritičkih bodlji	Phelan-McDermidov sindrom, ASD, ID	Glavni organizator sinapse. Razlike u osjetljivosti na dozu među vrstama naglašavaju važnost modela primata (Durand i sur., 2007.).
MEF2C	Transkripcijski faktor	Neurogeneza, neuronska migracija, regulacija broja sinapsi, mitohondrijska funkcija	Sindrom haploinsuficijencije MEF2C, shizofrenija, ID	Glavni regulator koji povezuje genetski nacrt razvoja s metaboličkim zahtjevima sinaptičke funkcije (Le Meur i sur., 2010.).

Orkestracija razvoja: Regulatorni putovi u ekspanziji korteksa

Evolucijske inovacije u ljudskoj lozi nisu proizašle iz stvaranja novih putova, već iz suptilnih modifikacija vremena, razine i interakcije drevnih regulatornih mreža, uključujući:

Wnt signalizaciju: Pokretač proliferacije bazalnih radijalnih glija stanica (bRG).

SOX transkripcijske faktore: Orkestratori neuronske sudbine.

FGF/BMP gradijente: Arhitekti regionalizacije korteksa.

Notch signalizaciju: Održavatelj progenitorskog bazena.

Ovi putovi ne djeluju izolirano. Eksperimentalni rad Amina i suradnika (2024.), koji su koristili multipleksirani probir morfogenima u cerebralnim organoidima, potvrdio je da evolucija ljudskog mozga nije bila potaknuta jednim „glavnim“ genom, već finim, kombinatoričkim podešavanjem interakcija unutar drevne regulatorne mreže.

Od stanica do korteksa: Anatomske supstrate evolucije

Modifikacije genomske alata i razvojnih putova postižu svoj konačni učinak preoblikovanjem stanične dinamike i anatomske strukture neokorteksa. Ključne inovacije uključuju pojavu i masivnu ekspanziju **vanjske subventrikularne zone (OSVZ)**, koja je postala dominantno mjesto neurogeneze kod ljudi. Taj je proces bio popraćen dominacijom **bazalnih radijalnih glija stanica (bRG)**, koje imaju izniman proliferativni potencijal. Recentna istraživanja identificirala su i nove, ljudski-specifične tipove stanica, poput **tripotencijalnih intermedijarnih progenitorskih stanica (Tri-IPCs)**, koje služe kao prekursori za GABAergičke neurone, oligodendrocite i astrocite, dodatno naglašavajući složenost ljudske neurogeneze. Konačni anatomske ishod dramatičnog povećanja broja neurona jest fizičko naboranje korteksa ili **girifikacija**, koja omogućuje smještanje znatno veće kortikalne površine unutar ograničenog volumena lubanje (Lui i sur., 2011.; Florio i Huttner, 2014.).

Tablica 2: Usporedne značajke kortikalnog razvoja

Značajka	Model glodavca (miš)	Neljudski primat (makaki)	Čovjek
Primarne germinalne zone	VZ, SVZ	VZ, ISVZ, OSVZ	VZ, ISVZ, znatno prošireni OSVZ
Dominantni bazalni progenitor	Intermedijarni progenitori (IPCs)	Bazalne radijalne glija (bRG) i IPCs	Obilne bazalne radijalne glija (bRG)
Trajanje kortikalne neurogeneze	~10 dana	~62 dana	~112 dana
Relativna veličina gornjih kortikalnih slojeva (II/III)	Tanka	Proširena	Znatno proširena
Kortikalno naboranje (girifikacija)	Lisencefaličan (gladak)	Girencefaličan (naboran)	Visoko girencefaličan

Izvor: Prilagođeno prema Lui i sur. (2011.) te Florio i Huttner (2014.).

Konektomski pomak: Pojava ljudskih kognitivnih mreža

Anatomska ekspanzija asocijacijskih korteksa tek je neuronski supstrat na kojem se mora izgraditi sofisticirana funkcionalna arhitektura. Konačni fenotipski ishod očituje se u reorganizaciji **konektoma** – sveukupnosti veza u mozgu.

Ključne kognitivne mreže: DMN i ECN

Među desecima intrinzičnih kognitivnih mreža dvije se posebno ističu svojom ekspanzijom i reorganizacijom u ljudskoj lozi:

Mreža zadanog stanja (DMN): Funkcionalno povezana s unutarnje usmjerenim mislima (autobiografsko pamćenje, teorija uma).

Izvršna kontrolna mreža (ECN): Ključna za ciljno usmjereno ponašanje i kognitivnu fleksibilnost.

Komparativne studije otkrivaju da, iako homolozi DMN-a postoje i kod neljudskih primata, što ukazuje na duboke evolucijske korijene ove mreže, novije studije otkrivaju fundamentalne razlike u organizaciji. Ključna značajka ljudskog DMN-a – snažna funkcionalna povezanost između medijalnog prefrontalnog korteksa (mPFC) i posteriornog cingularnog korteksa (PCC) – izrazito je slaba kod neljudskih primata. Kod njih mPFC formira zasebnu fronto-temporalnu mrežu, što ukazuje na značajan evolucijski jaz u organizaciji ove ključne kognitivne mreže (Garin i sur., 2022.).

Hipoteza o socijalnom mozgu

Vodeći odgovor na pitanje zašto je prirodna selekcija favorizirala ovakvu reorganizaciju pruža **hipoteza o socijalnom mozgu**, koja tvrdi da je primarni pokretač bio selekcijski pritisak nametnut potrebom za snalaženjem u sve složenijim društvenim skupinama (Dunbar, 1998.).

Odjeci prošlosti: Paleogenomske perspektive

Genom modernih ljudi mozaik je koji nosi otiske drevnih evolucijskih događaja. Dva se događaja posebno ističu: dramatična **fuzija kromosoma** koja je rezultirala ljudskim kromosomom 2 (Ljdo i sur., 1991.) te složena povijest **križanja s arhaičnim homininima** poput neandertalaca i denisovaca (Green i sur., 2010.; Reich i sur., 2010.). Arhaična introgresija ostavila je suptilne, ali mjerljive tragove na našoj neurobiologiji. Primjerice, određeni neandertalski aleli povezani su s manje globularnim, a izduženijim oblikom lubanje, što odražava ancestralnu morfologiju (Gunz i sur., 2019.).

Tablica 3: Primjeri adaptivne introgresije arhaičnih hominina

Arhaični hominin	Gen/Lokus	Fenotipska povezanost u modernih ljudi	Pretpostavljeni evolucijski kontekst
Neandertalac	<i>UBR4, PHLPP1</i>	Smanjena globularnost lubanje	Mogući utjecaj na neurogenezu i mijelinizaciju (Gunz i sur., 2019.).
Neandertalac	Lokusi blizu gena za cirkadijalni ritam	Povećan rizik za depresiju, poremećaje spavanja	Aleli prilagođeni ciklusima svjetlosti na višim geografskim širinama (Simonti i sur., 2016.).
Neandertalac	<i>BNC2</i>	Pigmentacija kože	Prilagodba različitim razinama UV zračenja (Sankararaman i sur., 2014.).
Denisovac	<i>EPAS1</i>	Prilagodba na velike nadmorske visine	Prilagodba hipoksičnim uvjetima (Huerta-Sánchez i sur., 2014.).
Denisovac	Lokusi u MHC regiji	Imunološka funkcija	Prilagodba novim patogenima s kojima su se susreli u Aziji (Dannemann i Racimo, 2018.).

Visoka cijena kognicije: Patologija kao evolucijski otisak

Evolucija nije proces usmjeren prema savršenstvu, već niz kompromisa. Izvanredne kognitivne sposobnosti ljudske vrste nisu stečene bez cijene.

Metabolička ograničenja: Prema **hipotezi o skupom tkivu** (*Expensive Tissue Hypothesis*), evolucija velikog mozga bila je moguća samo uz kompenzatorno smanjenje probavnog sustava (Aiello i Wheeler, 1995.). Iako je ova hipoteza bila iznimno utjecajna, njezin je eksplanatorni opseg danas predmet aktivne znanstvene debate. Novija istraživanja dovode u pitanje univerzalnost pretpostavljenog obrnutog odnosa i sugeriraju da su drugi faktori, poput učinkovitijeg skladištenja masti i kulturoloških inovacija poput kuhanja, mogli igrati jednako važnu, ako ne i važniju ulogu u omogućavanju metaboličke podrške za veći mozak (Konarzewski i sur., 2020.).

Kognitivni kompromisi: Dok su ljudi superiorni u apstraktnom razmišljanju, u nekim domenama naši srodnici pokazuju bolje rezultate, kao što je radna memorija kod čimpanzi (Inoue i Matsuzawa, 2007.).

Genetska veza s bolestima: Geni i regulatorne mreže koji su bili pod snažnom pozitivnom selekcijom istovremeno su postali i „Ahilova peta“ naše vrste, uvodeći povećanu ranjivost na neurološke razvojne i psihijatrijske poremećaje poput autizma i shizofrenije (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019.).

Dekodiranje evolucije: Metodološke granice

Razumijevanje evolucije ljudskog mozga zahtijeva interdisciplinarni pristup koji premošćuje jaz između genotipa i fenotipa. Moderni alati poput **jednostanične multiomike**, **cerebralnih organoida** i **funkcionalnih probira temeljenih na CRISPR-u** omogućuju testiranje hipoteza s neviđenom rezolucijom. Upravo najnoviji stanični atlasi, temeljeni na multiomičkim podacima,

pružaju detaljan uvid u razvoj ljudskog neokorteksa i omogućuju izravnu usporedbu s drugim primatima, dodatno potkrepljujući tezu o regulatornoj evoluciji. Ipak, svaka metoda nosi i svoja inherentna ograničenja.

Tablica 4: Ključni metodološki pristupi i njihova inherentna ograničenja

Metoda	Ključne prednosti	Inherentna ograničenja	Primjer primjene u radu
Jednostanična multiomika	Usporedba na razini pojedinačnih staničnih tipova	Zahtijeva svježe tkivo; disocijacija može uzrokovati artefakte	Usporedba staničnih atlasa mozga čovjeka i primata
Cerebralni organoidi	Eksperimentalno testiranje genetskih promjena <i>in vitro</i>	Nedostatak vaskularizacije, nepotpuna stanična raznolikost	Usporedba razvoja organoida iz ljudskih i neljudskih matičnih stanica
CRISPR probiri	Visokoprotočna funkcionalna validacija	Ograničeni na <i>in vitro</i> modele; učinci ovise o staničnom kontekstu	Funkcionalno testiranje HAR-ova (Whalen i sur., 2023.)
Paleogenomika	Izravan uvid u genetski materijal izumrlih hominina	Drevna DNK je fragmentirana; funkcionalne implikacije je teško potvrditi	Analiza introgresije neandertalskih alela (Gunz i sur., 2019.)

Budući horizonti: Terapijske intervencije i etičke granice

Dublje razumijevanje genetskih mehanizama koji su oblikovali ljudski mozak otvara nove, ali etički složene horizonte. Novi terapijski pristupi, poput neinvazivne neuromodulacije i farmakološke modulacije psihodelicima (Carhart-Harris i sur., 2017.), pokazuju potencijal u modulaciji kognitivnih mreža. Istovremeno, tehnologija CRISPR-Cas9 postavlja fundamentalna etička pitanja o granici između terapije i poboljšanja (*enhancement*), posebice u kontekstu uređivanja germinativnih stanica (Greely, 2019.).

Kliničke implikacije: Neurodiverzitet i koncept „lijeaka“

Potruga za „lijekom“ suočava se s izazovom koji postavlja pokret za **neurodiverzitet** (Leadbitter i sur., 2021.). Perspektiva neurodiverziteta dobiva dodatnu znanstvenu snagu kada se promotri kroz leću evolucijske psihijatrije. Ovaj pristup preoblikuje stanja poput autizma ili ADHD-a iz „poremećaja“ u „prirodne kognitivne varijacije“ koje su mogle biti adaptivne u određenim evolucijskim kontekstima (Crespi, 2024.). Na primjer, autizam se može konceptualizirati kao specijalizirani neurokognitivni profil karakteriziran kompromisom između smanjenih sposobnosti socijalne kognicije i pojačanih sposobnosti sistematizacije. Takav kognitivni stil, iako može predstavljati izazov u modernom društvenom okruženju, u ancestralnim je okruženjima mogao pružiti značajnu prednost grupi, primjerice kroz izvanredne vještine u praćenju uzoraka, izradi

alata ili navigaciji. U tom smislu, genetske varijante povezane s neurodivergentnim stanjima ne predstavljaju nužno „mane“ ili patologiju koju treba iskorijeniti, već odražavaju širok i funkcionalno značajan spektar ljudske neurološke raznolikosti koji je oblikovala prirodna selekcija.

Zaključak: Sintetski pogled na evoluciju ljudskog mozga

Putovanje kroz evoluciju ljudskog mozga otkriva priču izvanredne složenosti. Ovaj rad argumentirao je da kognitivna jedinstvenost vrste *Homo sapiens* nije proizašla iz radikalne genetske revolucije, već iz brze i kombinatoričke rekonfiguracije očuvanih regulatornih mreža. Upravo je to preslagivanje omogućilo ključne anatomske inovacije koje su stvorile neuronski supstrat za veliki, naborani neokorteks. Na tom je supstratu izgrađena nova funkcionalna arhitektura s ojačanim asocijativnim mrežama poput DMN-a, vjerojatno potaknuta selekcijskim pritiscima složenog društvenog života.

Međutim, ovaj evolucijski put nije bio bez cijene. Paleogenomski uvidi otkrili su mozaik drevnih naslijeđa, dok nas je analiza patologije podsjetila na duboke evolucijske kompromise: metabolička ograničenja, kognitivne žrtve i trajnu genetsku ranjivost na neurološke poremećaje. Konvergencija dokaza iz genomike, razvojne biologije, paleogenomike i neuroznanosti sada nam pruža koherentan, višerazinski narativ o našem postanku. Razumijevanje ovih procesa ne samo da rasvjetljava našu evolucijsku prošlost, već otvara i nove horizonte za terapiju. Ipak, kako se naša sposobnost da dekodiramo i manipuliramo vlastitom biologijom povećava, suočavamo se s dubokim etičkim izazovima. Put od razumijevanja naše evolucije do mudrog upravljanja vlastitom budućnošću predstavlja možda najveći izazov s kojim se naša vrsta ikada suočila.

Zahvale

Autor izražava zahvalnost na pomoći i doprinosu različitih alata umjetne inteligencije koji su korišteni tijekom izrade ovog rada. Posebna zahvala ide jezičnom modelu Gemini Pro na njegovom ključnom doprinosu u strukturiranju i oblikovanju finalne verzije teksta. U ranoj fazi istraživanja korišteni su modeli ChatGPT 5, Claude i Grok za prikupljanje i sintezu početnih informacija. U finalizaciji rada i brušenju argumenata značajno su doprinijeli modeli DeepSeek i Perplexity Pro, pri čemu je Perplexity Pro također korišten za provjeru točnosti i validaciju literaturnih navoda.

Bibliografija

- Aiello, L. C., & Wheeler, P. (1995). The expensive-tissue hypothesis: The brain and the digestive system in human and primate evolution. *Current Anthropology*, 36(2), 199–221. <https://doi.org/10.1086/204350>
- Amin, N. D., Kelley, K. W., Kaganovsky, K., Onesto, M., Hao, J., Miura, Y.,... & Paşca, S. P. (2024). Generating human neural diversity with a multiplexed morphogen screen in organoids. *Cell Stem Cell*, 31(12), 1831–1846.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.10.016>
- Ben-Tov, Y., Argas, M., & Sharan, R. (2008). Distinctive structures between chimpanzee and human in a brain noncoding RNA. *Structure*, 16(8), 1141–1147. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.05.013>
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B.,... & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1), 13187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
- Crespi, B. (2024). Changing perspectives on autism: Overlapping contributions of evolutionary psychiatry and the neurodiversity movement. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1093/emph/eoae001>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell*, 179(7), 1469–1482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>
- Dannemann, M., & Racimo, F. (2018). The combined landscape of Denisovan and Neanderthal ancestry in present-day humans. *Current Biology*, 28(8), 1241–1250.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.024>
- Dennis, M. Y., Nettle, X., Sudmant, P. H., Antonacci, F., Graves, T. A., Nefedov, M.,... & Eichler, E. E. (2012). Evolution of human-specific neural SRGAP2 genes by incomplete segmental duplication. *Cell*, 149(4), 912–922. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.033>
- Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, 6(5), 178–190. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6505\(1998\)6:5<178::AID-EVAN5>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6505(1998)6:5<178::AID-EVAN5>3.0.CO;2-8)
- Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F.,... & Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25–27. <https://doi.org/10.1038/ng1933>
- Enard, W., Przeworski, M., Fisher, S. E., Lai, C. S. L., Wiebe, V., Kitano, T.,... & Pääbo, S. (2002). Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature*, 418(6900), 869–872. <https://doi.org/10.1038/nature01025>
- Fiddes, I. T., Lodewijk, G. A., Mooring, M., Bosworth, C. M., Ewing, A. D., Mantalas, G. L.,... & Salama, S. R. (2018). Human-specific NOTCH2NL genes affect NOTCH signaling and cortical development. *Cell*, 173(6), 1356–1369.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.051>
- Florio, M., & Huttner, W. B. (2014). Neural progenitors, neurogenesis and the evolution of the neocortex. *Development*, 141(11), 2182–2194. <https://doi.org/10.1242/dev.090571>

- Garin, T., Froudish-Walsh, S., Karolis, V. R., Codioli Cosp, M., Drakulich, S., Xu, T., ... & Tsagkas, C. (2022). An evolutionary gap in primate default mode network organization. *Cell Reports*, 39(2), 110633. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110633>
- Green, R. E., Krause, J., Briggs, A. W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M.,... & Pääbo, S. (2010). A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 328(5979), 710–722. <https://doi.org/10.1126/science.1188021>
- Greely, H. T. (2019). CRISPR'd babies: Human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'. *Journal of Law and the Biosciences*, 6(1), 111–183. <https://doi.org/10.1093/jlb/lbz010>
- Gunz, P., Tilot, A. K., Wittfeld, K., Teumer, A., Shapland, C. Y., van der Auwera, S.,... & Fisher, S. E. (2019). Neandertal introgression sheds light on modern human endocranial globularity. *Current Biology*, 29(1), 120–127.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.065>
- Huerta-Sánchez, E., Jin, X., Asan, Bianba, Z., Peter, B. M., Vinckenbosch, N.,... & Nielsen, R. (2014). Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*, 512(7513), 194–197. <https://doi.org/10.1038/nature13408>
- Ijdo, J. W., Baldini, A., Ward, D. C., Reeders, S. T., & Wells, R. A. (1991). Origin of human chromosome 2: An ancestral telomere-telomere fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(20), 9051–9055. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.20.9051>
- Inoue, S., & Matsuzawa, T. (2007). Working memory of numerals in chimpanzees. *Current Biology*, 17(23), R1004–R1005. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.10.027>
- King, M. C., & Wilson, A. C. (1975). Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science*, 188(4184), 107–116. <https://doi.org/10.1126/science.1090005>
- Konarzewski, M., Książek, A., & Gębczyński, A. K. (2020). The expensive-tissue hypothesis and the evolution of brain size in mammals. *Current Biology*, 30(15), R879–R885. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.014>
- Le Meur, N., Del-Giudice, E., Fichou, Y., Le Caignec, C., Halcin, C., Beri, M.,... & David, A. (2010). MEF2C haploinsufficiency caused by a de novo deletion in a boy with severe mental retardation and stereotypical movements. *European Journal of Medical Genetics*, 53(5), 311–314. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.07.001>
- Leadbitter, K., Buckle, K. L., Ellis, C., & Dekker, M. (2021). Autistic self-advocacy and the neurodiversity movement: Implications for autism early intervention research and practice. *Frontiers in Psychology*, 12, 635690. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.635690>
- Lui, J. H., Hansen, D. V., & Kriegstein, A. R. (2011). Development and evolution of the human neocortex. *Cell*, 146(1), 18–36. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.030>
- Ohno, S. (1970). *Evolution by gene duplication*. Springer-Verlag.
- Pollard, K. S., Salama, S. R., Lambert, N., Lambot, M. A., Coppens, S., Pedersen, J. S.,... & Haussler, D. (2006). An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature*, 443(7108), 167–172. <https://doi.org/10.1038/nature05113>

- Reich, D., Green, R. E., Kircher, M., Krause, J., Patterson, N., Durand, E. Y.,... & Pääbo, S. (2010). Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, 468(7327), 1053–1060. <https://doi.org/10.1038/nature09710>
- Sankararaman, S., Mallick, S., Dannemann, M., Prüfer, K., Kelso, J., Pääbo, S.,... & Reich, D. (2014). The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature*, 507(7492), 354–357. <https://doi.org/10.1038/nature12961>
- Simonti, C. N., Vernot, B., Bastarache, L., Bottinger, E., Carrell, D. S., Chisholm, R. L.,... & Capra, J. A. (2016). The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science*, 351(6274), 737–741. <https://doi.org/10.1126/science.aad2149>
- Whalen, S., Naga, S., Tasan, I., Anttila, V., Fiaux, G., Bendl, J.,... & Ahituv, N. (2023). Human-specific regulatory changes in a key transcription factor network underlie cortex expansion. *Neuron*, 111(23), 3748–3765.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.026>
- Wolff, M., Johannesen, K. M., Hedrich, U. B., Masnada, S., Rubboli, G., Gardella, E.,... & Møller, R. S. (2017). Genetic and phenotypic heterogeneity of SCN2A-related disorders. *Neurology*, 88(11), 1079–1088. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003718>
- Zweier, C., Peippo, M. M., Hoyer, J., Falah, N., Hogue, J. S., V Dupont, B. R.,... & Rauch, A. (2007). Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *American Journal of Human Genetics*, 80(5), 994–1001. <https://doi.org/10.1086/515583>