UPPSALA
UNIVERSITET

Kreatinets betydelse för utvecklingen av en större hjärna hos släktet *Homo*

Lars Höök

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2016
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Kreatinets betydelse för utvecklingen av en större hjärna hos släktet *Homo*

Lars Höök

Självständigt arbete i biologi 2016

Sammandrag

Sedan separationen från övriga primater har människosläktet *Homo* genomgått en unik utveckling, i synnerhet i form av en ökad hjärnkapacitet. Arten *Homo sapiens* hjärna är betydligt större än vad som förväntas hos placentadäggdjur – ett fenomen som benämns encephalization. En viktig förklaring till denna förändring verkar finnas i ändrade kostvanor hos *Homo erectus.* Det finns en korrelation mellan övergången från herbivori till omnivori och encephalization, delvis förklarad av extensive-tissue-hypotesen som beskriver en trade-off mellan hjärnans och matsmältningsorganens energiförbrukning. Kreatin är en viktig metabolit som har en buffrande effekt för den energigivande ATP-omsättningen i cellerna. Den syntetiseras i alla ryggradsdjur och kan även tas upp via kosten, vilket leder till ökade koncentrationer i hjärnan. I och med de senaste decenniernas utveckling av den genetiska forskningen går det idag att spåra flera mentala sjukdomar till förändringar i kreatin-metabolismen. Förutom att vara avgörande för behandlingar av dessa sjukdomar kan detta också ge viktiga ledtrådar för att förstå evolutionen av en större hjärna. Låga nivåer av kreatin i cytosolen leder förutom försämrad energitillförsel även till förändrat uttryck av gener som ansvarar för cellulära och extracellulära strukturer. Mycket tyder på att ökat intag av kreatin genom ökad konsumtion av animalier har haft en betydande roll för encephalizationen hos släktet *Homo*.

Inledning

Ursprunget till människosläktet *Homo* går att spåra cirka 5-7 miljoner år tillbaka i tiden, med separationen från vår närmaste nu existerande släkting schimpansen (*Pan troglodytes*). Därifrån har det skett omfattande förändringar av anatomiska och kognitiva egenskaper trots att den genetiska likheten med *P. troglodytes* är förvånansvärt stor, nästan 99 % (Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium 2005). Främst under de senaste två miljoner åren har det skett en accelererad evolution hos *Homo* (Babbit *et al.* 2011, Antón *et al*. 2014). Bland de prominenta förändringarna hör bipedalismen – en upprätt gång på två ben. Denna förändring tillskrivs den upprättgående människan *Homo erectus*, vars ursprung dateras till för minst 1,8 miljoner år sedan, även om det finns bevarade spår från en oidentifierad upprättgående primat som är 3,6 miljoner år gamla (Raichlen *et al.* 2010). I samband med bipedalismen blev händerna mer tillgängliga för andra ändamål än förflyttning, vilket medförde en förbättrad möjlighet att tillverka och använda olika stenredskap som till exempel handyxor (Asfaw *et al.* 1992). En rad olika arkeologiska fynd tyder på att dessa redskap använts för bearbetning av föda men även till jakt (Pante 2012). Detta sammanfaller med en förändring i kosthållning från herbivori till omnivori (Babbit *et al.* 2011, Ye & Gu 2011).

En annan förändring som skedde under *H. erectus* era var en snabb tillväxt av hjärnans storlek (Babbit *et al.* 2011). Den moderna människan, *Homo sapiens,* har en ovanligt stor hjärna i förhållande till kroppsstorleken. Fenomenet att ett djur har en större hjärna än förväntat kallas encephalization och beräknas som kvoten av observerad och förväntad hjärnstorlek inom en viss djurklass (Aiello & Wheeler 1995). Hjärnstorleken hos däggdjur följer normalt ett allometriskt samband med kroppsvikten med en skalningsexponent på 3/4, vilket gör det enkelt att uppskatta vilken hjärnstorlek som en art förväntas ha. Det innebär att större djur har

en relativt mindre hjärna i förhållande till sin kroppsvikt jämfört med mindre djur. Encephalization är ett ovanligt fenomen inom djurvärlden och primaterna skiljer sig tydligt från övriga klasser inom däggdjuren genom att ha en i genomsnitt betydligt högre kvot. Andra ordningar som uppvisar exempel på signifikant encephalization hos vissa arter är valar (Cetacea) och rovdjur (Carnivora) (Boddy *et al*. 2012). En uträkning visar att *H. sapiens* har en hjärna som är 4,6 gånger större än vad som förväntas av ett placentadäggdjur. Motsvarande siffra för övriga primater beräknas vara 1,9 i genomsnitt (Aiello & Wheeler 1995).

Det finns en korrelation mellan den nämnda övergången till omnivori och encephalization hos *Homo* (Babbit *et al.* 2011). Förutom att animalier innehåller många viktiga nutrienter och är energirika förekommer metaboliten kreatin både i kött (Purchas *et al.* 2003) och fisk (Shirai *et al.* 1997). Kreatin är viktigt för energiomsättningen i cellerna och vissa författare föreslår därför att ett ökat intag av kreatin via kosten kan vara en viktig förklaring till encephalizationen genom att ha gett hjärnan mer energi för tillväxt (Pfefferle *et al.* 2011). Försämrad omsättning av kreatin i hjärnan har även visat sig vara inblandad i flera olika psykiska sjukdomar (Cecil *et al.* 2001, Khaitovich *et al.* 2008).

Vegetarianer har lägre nivåer av kreatin i kroppen jämfört med personer med en måttlig köttkonsumtion (Delanghe *et al.* 1989). Eftersom de dessutom inte i samma utsträckning tillgodoses vissa nutrienter som förekommer i kött och påverkas av andra faktorer som kan bero på köttätande är de en lämplig grupp att använda för att få ökade kunskaper om kreatinmetabolismens betydelse. Eventuella felkällor som kunde bero på köttets övrigt innehållande metaboliter är automatiskt uteslutna. Detta har använts för att studera effekterna av kreatinintag för mentala förmågor. Exempelvis har Rae *et al.* (2003) visat i en klinisk studie att intag av kreatin under sex-veckors-perioder förbättrade resultaten för vegetarianer i ett minnes- och intelligenstest jämfört med kontrollgruppen. Båda grupperna fick växelvis genomgå perioder av kreatinintag eller placebo och fungerade därför som en extra kontroll (crossover-design). Resultatet tyder på att kreatinintag kan ha en akut effekt på mentala förmågor. Ökat kreatinintag har däremot inte visat sig ha någon effekt på kognitiva förmågor hos köttätare (Rawson *et al.* 2008).

Möjligheterna att studera de genetiska förändringar som ligger till grund för människans evolution har genomgått en revolution de senaste decennierna (O'Bleness *et al.* 2012). Kartläggningen av människans genom blev fullbordad i början av 2000-talet (International Human Genome Sequencing Consortium 2004) liksom de för många av våra närmaste släktingar bland primaterna (O'Bleness *et al.* 2012). En väldigt viktig aspekt i dessa framsteg är att en stor del av metodiken bakom att uppvisa tecken på evolutionära processer ligger i att jämföra skillnader i hur närbesläktade arters arvsmassa förändrats sedan arterna skiljdes åt (Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium 2005). Exempelvis kan tecken på positiv selektion antas då de genetiska skillnaderna mellan olika populationer är större än vad som kan förväntas av den neutralt evolutionära processen genetisk drift (Bustamante *et al*. 2005). Dessutom har verktygen för analys av genetiskt material utvecklats explosionsartat. Exempel på metoder som varit viktiga är polymeraskedjereaktion (Mullis & Faloona 1987), förbättrad DNA-sekvensering (Shendure & Ji 2008) och datorbaserade bioinformatiska analyser (Rehm 2001). Detta har skett i takt med förbättrade möjligheter för lagring och bearbetning av stora datamängder.

En förbättrad förståelse för hur släktet *Homo* har utvecklats, i detta fall hjärnans evolution, är betydelsefullt ur flera aspekter. För det första är studiet av människosläktets ursprung ett tvärvetenskapligt forskningsområde där flera discipliner överlappar varandra kunskaps-

mässigt. Denna samverkan kan leda till att de olika områdena utvecklas mer än vad de annars skulle ha möjlighet att göra enskilt. Detta kan sedan bidra till att öka kunskapen inom mer avgränsade frågor som enbart rör de enskilda områdena. För det andra kan studier av människans genetiska arv indirekt ge värdefull kunskap om mekanismer som ligger bakom ärftliga sjukdomar. Mer kunskap om kreatinets betydelse vid uppkomsten av olika psykiska störningar kan vara viktig för att förbättra vården och avhjälpa symptom i största möjliga mån. Till sist kan ökad kunskap om människans ursprung vara betydelsefull för vår egen självbild som art i förhållande till andra arter. Detta kan förhoppningsvis leda till mer ödmjukhet i vår roll inom det globala ekosystemet genom ett större erkännande av vårt släktskap med andra arter och varför vi har utvecklats på olika sätt.

Syftet med detta arbete är att undersöka om ett ökat intag av kreatin i samband med övergången till omnivori har haft en betydelse för utvecklingen av en större hjärna hos släktet *Homo*. Denna fråga behandlas genom att undersöka om det finns spår av selektion för uttrycket av de gener som bidrar till användandet av kreatin i hjärnan och om kreatin har betydelse för hjärnans uppbyggnad och funktion. För att koppla detta till omnivori beskrivs hur dieten under den pleistocena epoken (2,59-0,01 milj. år) generellt bör ha sett ut, samt hur intag av animalisk föda påverkar kroppens kreatinnivåer. Dessutom undersöks några mentala sjukdomar med bristande kreatinmetabolism som gemensam nämnare. Mekanismer för uppkomsten av dessa sjukdomar och deras symptom kan förhoppningsvis ge ledtrådar till vilken betydelse kreatinet har haft för hjärnans utveckling.

Hjärnans evolution och energibehov

Flera olika faktorer styr evolutionära förändringar av ett organ inom en organism. Det måste finnas ett selektivt tryck på en befintlig genetisk variation; förmågan att överleva och reproducera sig i den rådande miljön måste gynnas av förändringen i förhållande till sämre anpassade individer. Detta motverkas av inbyggda begränsningar i de genetiska mekanismer som styr förändringen (Qi *et al*. 2007). De flesta mutationer som sker är antingen neutrala eller har en negativ konsekvens för uppbyggnaden av de proteiner som generna kodar för. Generellt kan sägas att desto mer optimerad en organism är för sin miljö, desto större är begränsningarna för adaptiva förändringar enligt Fishers geometriska modell för adaptation (Fisher 1930, Stearns & Fenster 2016). Evolutionära förändringar är dessutom långsamma processer där varje ny mutation måste konkurrera mot den redan befintliga variationen för att etableras inom en population. Med detta i åtanke är det intressant att hjärnan hos *Homo* tillåtits den relativt snabba och omfattande utveckling som skett under släktets evolutionärt sett korta historia (Antón *et al.* 2014) (Tabell 1). Utifrån detta går det att anta att den evolutionära förändring av hjärnan som skett inte främst beror på förändringar av

Tabell 1. Hjärnans storlek hos tre arter av *Homo* och *Pan troglodytes*

Art	Geologisk ålder (Milj. år)[a]	Hjärnans volym (cm^3)[a]	Hjärnans vikt (g)[b]	Hjärnans vikt /Kroppsvikt (%)[b]
Pan troglodytes	2,0-0,0	371	400	0,9
Homo habilis	1,9-1,6	612	600	1,7
Homo erectus	1,8-0,3	922*	940	1,6
Homo sapiens	0,4-0,0	1350	1350	2,3

[a] Data från McHenry & Coffing (2000), utom data för *P. troglodytes* som är från Hopkins *et al.* (2009).
[b] Data från Cunanne & Crawford (2014)
*genomsnitt av volymen för tidiga och sena *H. erectus*.

proteinerstrukturer utan snarare på regleringen av genuttryck (Nielsen *et al.* 2005, Qi *et al.* 2007).

I studier angående evolutionen hos *Homo* har det visat sig att det främst skett positiv selektion på gener som påverkar immunförsvar, gametogenes och olika typer av sinnesintryck (Bustamante *et al.* 2005). Gener för mer grundläggande cellulära mekanismer visar sig däremot oftare vara under negativ selektion eftersom de redan är funktionellt optimerade. Däremot har det visat sig att det skett omfattande evolution av uttrycket för en mängd gener som påverkar nervsystemets och hjärnans funktion och utveckling. Haygood *et al.* (2007) undersökte 6280 olika promotor-regioner (uppströms om transkriptionella sekvenser) och motsvarande geners introner. Genom att jämföra hastigheten av evolutionär förändring mellan dessa två områden fann de att promotor-regionerna utvecklats snabbast. De kunde därigenom dra slutsatsen att det skett positiv selektion i de regulatoriska elementen. En övervägande del av dessa regioner reglerar uttrycket för olika nervfunktioner som t ex synapsaktivitet och neurogenes.

Hjärnan hos *H. sapiens* är inte bara relativt stor, sett i förhållande till kroppsmassan, utan även relativt energikrävande för sin egen storlek i förhållande till andra primaters hjärnstorlek. Detta kan förklaras av en större mängd neuroner per total volym, vilket beror på olika tillväxtmönster av hjärnan hos olika primater (Aldridge 2010) och att energibehovet för hjärnan verkar vara styrt främst av antalet neuroner och inte av massan i sig (Herculano-Houzel 2011). *H. sapiens* hjärna är morfologiskt avvikande från övriga primater med mer utvecklad främre cerebrum, cerebral cortex och parieto-temporal region (Aldridge 2010). Eftersom det hos primater finns ett linjärt förhållande mellan antalet neuroner i hjärnan och hjärnans energibehov (Herculano-Houzel 2011) kan det finnas en begränsning i hjärnans möjlighet för tillväxt, beroende på hur effektiv energiomsättningen är. Följden blir att det vid ett begränsat energiintag uppstår en trade-off mellan utvecklingen av hjärnan och andra energikrävande organ eller totala kroppsmassan. Detta förklarar delvis varför de största primaterna har de relativt sett minsta hjärnorna (Fonseca-Azevedo & Herculano-Houzel 2012) men *H. sapiens* skiljer sig uppenbart från detta mönster.

Expensive-tissue-hypotesen

H. sapiens hjärna är mer än dubbelt så stor som övriga primaters och kräver betydligt mer energi. Trots detta skiljer sig inte *H. sapiens* basala metabolism signifikant från övriga primater i förhållande till kroppsvikt (Genoud 2002), vilket innebär att övriga delen av kroppen har anpassats till en lägre energiförbrukning. Aiello & Wheeler (1995) argumenterar för att den enda vävnaden i kroppen som kan förändras i storlek i betydande grad och därmed bli mer energisnål (utan att förlora sin funktion) är matsmältningsorganen. Deras hypotes, expensive-tissue hypothesis (ETH), säger att den ökade energiförbrukning som en förstorad hjärna innebär kompenseras av en motsvarande minskning av tarmstorleken. I ett evolutionärt perspektiv kräver detta en omställning till en kost som är lättare att smälta än den ursprungliga. Hos däggdjur finns ett samband mellan storleken på tarmsystemet och födoval. Karnivorer och omnivorer har ofta ett kortare tarmsystem i jämförelse med herbivorer, vars fiber- och stärkelserika föda är svårare att bryta ner. Övergången till omnivori kan därför förklara varför matsmältningsorganen hos *H. sapiens* är mindre än hos övriga primater.

Även om ETH är etablerad bör det påpekas att den ifrågasatts av vissa forskare. Att det skulle vara en allmängiltig princip inom djurriket har falsifierats av Navarrete *et al.* (2011) som inte fann någon negativ korrelation mellan hjärnstorlek och storleken på matsmältnings-systemet eller något annat energikrävande organ i kroppen hos de 100 däggdjursarter (varav 23 var

primater) som ingick i deras studie. Intressant nog fann de istället en negativ korrelation mellan hjärnans storlek och fetmassan i kroppen, vilket de diskuterar är en trade-off mellan att antingen ha bättre kognitiv förmåga eller en energireserv i form av inlagrat fett. Den första strategin innebär en större hjärna och därigenom bättre förmåga att skaffa föda i kombination med lågt kroppsfett, vilket ökar rörligheten och minskar energiutgifterna på bekostnad av mindre lagrad energi. Den andra strategin utnyttjar tvärtom kroppsfettet som en energireserv på bekostnad av minskad rörlighet och mindre behov av högt utvecklade kognitiva egenskaper. Denna korrelation gällde dock inte bland primaterna. Navarrete *et al.* (2011) föreslår därför istället en möjlig kombination av de två strategierna hos *Homo.* Encephalization i kombination med en ökning av kroppsfett jämfört med andra primater gjordes möjlig bland annat genom bipedalismen, som minskade energiförbrukningen vid rörelse och förbättrade möjligheten att anskaffa energirik föda.

Trots resultaten i den nämnda studien (Navarrete *et al.* 2011) går det dock inte att helt utesluta att förminskningen av matsmältningssystemet varit en av flera bidragande orsaker till encephalizationen hos släktet *Homo* då denna förändring frigjort mer tillgänglig energi som kunnat utnyttjas för tillväxten av hjärnan. Det har exempelvis konstaterats att det hos primater finns en positiv korrelation mellan födans kvalitet (baserat på tillgänglighet, näringsvärde och smältbarhet) och hjärnans storlek vilket stärker betydelsen av ETH, åtminstone bland primater (Fish & Lockwood 2003).

Stenåldersdieten – från herbivori till omnivori

Det är av flera orsaker svårt att bedöma exakt vad tidiga *H. erectus* åt. Viss föda bevaras bättre än annan och kan därför ge en orättvis bild av vilken som var vanligast. Det kan dessutom vara skillnader i nedbrytningstakten mellan olika områden beroende på faktorer som temperatur, fuktighet och syretillgång. Det går att göra antaganden om vilken föda som förekommit utifrån bedömningar av vilka ekologiska förhållanden som rådde vid olika epoker (Bobe *et al.* 2002) men detta avslöjar inte nödvändigtvis vilka tillgängliga resurser som användes. Mycket tyder dock på att det innan tiden för *H. erectus* utveckling skedde omfattande klimatförändringar som ändrade förutsättningarna för anskaffande av föda för olika arter av *Homo.* Klimatet blev kallare, torrare och mer fluktuerande, med en utveckling av ekosystemet från en dominans av skog mot en mer öppen savannmiljö. Under en period för cirka 2,8-2,5 miljoner år sedan finns det tecken på att detta påverkade förekomsten av olika grupper av djur (Bobe *et al.* 2002). Detta sammanfaller även med de tidigaste tecknen på förekomsten av släktet *Homo* och ett försvinnande av släktet *Australopithecus* som förmodas vara en direkt föregångare till *Homo*. Framförallt blev olika typer av betande slidhornsdjur vanligare medan många mindre, skogslevande arter blev mer sällsynta (Bobe *et al.* 2002). Denna förändring av ekosystemet och faunan har förmodligen inverkat på valet av diet hos tidiga arter av *Homo.* Möjligheterna att inkorporera mer animalier i kosten blev större då lämpliga bytesdjur blev mer vanligt förekommande samtidigt som det blev lättare att jaga i en öppnare terräng.

Arkeologiska fynd indikerar ökad köttkonsumtion

Redskap och matrester från utgrävda boplatser kan ge indikationer på förekomsten av jakt eller tillvaratagande av kadaver som en källa till föda. Utgrävningar i Olduvia-ravinen (Tanzania), som ingår i det Östafrikanska riftsystemet, har pågått sedan början av 1900-talet. I detta område har det hittats tydliga spår av *H. erectus* köttkonsumtion, daterade till minst 1,2 miljoner år sedan (Domínguez-Rodrigo *et al.* 2009, Pickering *et al.* 2012). Systematiskt avbrutna ben och märken efter stenhammare är tydliga signaler på slakt utförd av *H. erectus*.

Frånvaro av tandmärken på vissa ben tyder också på att köttet inte ätits av andra predatorer innan och bytesdjuren har därför sannolikt jagats av *H. erectus* (Domínguez-Rodrigo *et al.* 2009).

Det går även att dra mer direkta slutsatser om storskaliga förändringar i dieten genom att undersöka de kvarlevor av *H. erectus* som hittats. Analys av småskaligt slitage på tänder visar att de förmodligen åt en mer varierad och delvis svårtuggad kost jämfört med den tidigare förekommande arten *Homo habilis* (Ungar *et al.* 2012). Detta är ytterligare indikationer på en övergång från herbivori till omnivori.

Fysiologiska förändringar av käken mellan *H. habilis* och *H. erectus* är ett annat tecken på en omställning av kosten. Tändernas storlek och käkens utformning har ofta liknande drag mellan arter med samma kostvanor vilket anses vara ett tecken på konvergent evolution (Wroe & Milne 2007). Det går därför ofta att göra antaganden om vilken föda som utnyttjas av en art utifrån detta. Ett fynd av en underkäke från *H. habilis*, daterad till cirka 1,8 miljoner år gammal, visar en signifikant skillnad i utformningen av käken jämfört med *H. erectus* (Spoor *et al.* 2015). Denna käke var mer smal och avlång, och liknar mer den som förekom hos *Australopithecus*. Detta är en vanligt observerad utformning hos arter som baserar sin kost på vegetabilier. I jämförelse var *H. erectus* käke däremot rundare och kortare, och är därför mer lik *H. sapiens*. Denna form tyder på att *H. erectus* åt mer animalier i jämförelse med tidigare arter av *Homo* (Spoor *et al.* 2015).

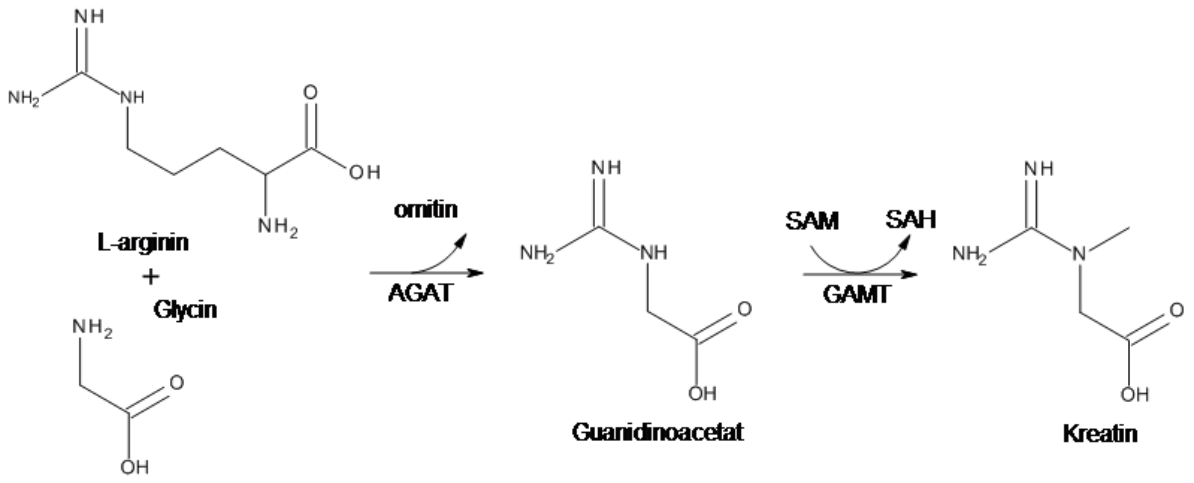
Kreatin – en viktig biomolekyl

Kreatin är en kvävehaltig organisk syra som fyller en viktig homeostatisk funktion i cellernas energiförbrukning. Dess huvudsakliga roll är att transportera fosfat till ADP-molekyler som då fosforyleras till ATP i cellernas cytosol (Walliman *et al.* 1992). De flesta energikrävande processerna i cellerna är beroende av ATP-molekyler, vilka förmedlar energi genom att defosforyleras. Det innebär att bindningen till en fosfatgrupp bryts och ATP ombildas till ADP, varvid energi frigörs för cellulära processer (Cain & Davies 1962). Kreatinet har därför en buffrande effekt mot att intracellulära nivåer av ATP blir för låga (Walliman *et al.* 1992, Brosnan & Brosnan 2007). Detta är särskilt viktigt i ett energikrävande organ som hjärnan, men även i hjärtat och skelettmuskulaturen. Hos människan tillverkas det främst i njurarna och levern genom en syntes av aminosyrorna l-arginin och glycin (Figur 1). Därifrån transporteras kreatinet via blodet till alla celler i kroppen och större delen lagras i skelett-muskulaturen. Kreatinmolekylen kan sedan fosforyleras av vävnadsspecifika kinas och bildar då kreatinfosfat (Nelson & Cox 2008).

Arginin och kreatin utgör, i kombination med ATP, de vanligast förekommande fosfat-förmedlande systemen inom djurriket. Kreatin förekommer som biomolekyl hos alla nu levande vertebrater och finns i alla stammar inom gruppen Deuterostomia och dessutom i stammarna Lophotrochozoa och Porifera (Ellington 2001).

Intag av kreatin via föda

Kreatin förekommer i både landlevande och akvatiska vertebrater, men även i vissa marina evertebrater som exempelvis musslor. Nivåer som normalt uppmäts är omkring 300-500 mg kreatin per 100 gram muskelmassa (van Pilsum *et al.* 1972). Kreatin är ett icke-essentiellt näringsämne då kroppen själv syntetiserar mellan 1-2 gram per dag, men ett extra intag av har visat sig kunna ge en ökning av nivåerna i hjärnan (Dechent *et al.* 1999). I en studie av Hultman *et al.* (1996) på olika doseringar för supplementering av kreatin fann de att ett intag



Figur 1. Syntesen av kreatin. Aminosyrorna l-arginin och glycin bildar kreatinprekursorn guanidinoacetat, katalyserat av enzymet glycinamidinotransferas (AGAT), med ornitin som biprodukt. Guanidinoacetat metyleras av S-adenosylmetionine (SAM), katalyserat av enzymet guanidinoacetat N-methyltransferas (GAMT), och bildar kreatin.

av 3 g per dag under en 28 dagars period ledde till ett upptag av cirka 0,6 g per dag, vilket får anses som betydande i förhållande till den kroppsegna produktionen. Det har även visats att vegetarianer har signifikant lägre koncentrationer av kreatin i blodet jämfört med köttätare som ätit en kost med en genomsnittlig daglig köttkonsumtion på 146 g för män och 106 g för kvinnor (Delanghe *et al.* 1989). Detta sammantaget visar att ett intag av kreatin kan tas upp och utnyttjas av kroppen i betydande mängd.

Kreatinets roll för hjärnans evolution

Kreatinets homeostatiska funktion för energikrävande processer kan ha varit en viktig pusselbit i evolutionen av en större hjärna hos släktet *Homo.* Som tidigare nämnts har mer av kroppens energiförbrukning allokerats till hjärnan under evolutionens gång (Aiello & Wheeler 1995). Det kan därför innebära att hjärnan är känslig för förändringar som leder till försämrad energiförbrukning. Konsekvenserna av detta kan skönjas i flera genetiska sjukdomar som leder till olika grader av utvecklingsstörning och nedsatt kognitiv förmåga (Cecil *et al.* 2001, Nuechterlein *et al.* 2004, Edvardson *et al.* 2010).

Eftersom kreatinet och de proteiner som är inblandade i dess omsättning har en viktig funktion så bör det finnas en hög grad av funktionella begränsningar och väldigt små möjligheter till att förändras evolutionärt. Eventuella genetiska förändringar hos människan som berör kreatin bör därför finnas i de regioner av genomet som reglerar uttrycket av involverade gener.

Förändrat uttryck av kreatinrelaterade gener i hjärnan

En jämförande studie mellan *H. sapiens* och de två närbesläktade primaterna schimpans (*Pan troglodytes*) och rhesusmakak (*Macaca mulatta*) utfördes av Pfefferle *et al.* (2011) för att se om det finns genetiska anpassningar till ett effektivare användande av kreatin i hjärnan hos *H. sapiens*. Deras hypotes var att det under människans evolution skett en förändring mot ett högre uttryck av gener som är ansvariga för kreatinets omsättning, vilket skulle resultera i stabilare nivåer av ATP. Detta skulle delvis kunna förklara varför konsumtionen av kött kan

ha bidragit till utvecklingen av en mer avancerad hjärna. Pfefferle *et al.* (2011) undersökte fem gener kopplade till kreatinmetabolismen i hjärnan och skelettmuskulaturen och fann att människan hade ett signifikant högre uttryck av de två generna *SLC6A8* och *CKB* i cerebral cortex och cerebellum jämfört med schimpans och rhesusmakak. Genen *SLC6A8* tillverkar transportproteinet SLC6A8, som är placerat i cellmembranet med den specifika uppgiften att ta in kreatin i cellerna. Den andra genen, *CKB*, transkriberar ett kinas som använder kreatin-fosfat för att fosforylera ADP, som då omvandlas till ATP i cytosolen. I vilken utsträckning dessa gener uttrycks är därför viktigt för hur effektivt den extracellulära tillgången på kreatin används i olika vävnader i kroppen.

Däremot var det ingen skillnad i uttrycket av samma gener i skelettmuskulaturen hos någon av arterna. Detta innebär att hos människan är användandet av kreatin som energiförmedlare relativt större i hjärnan än muskulaturen jämfört med schimpans och rhesusmakak. Huruvida dessa skillnader i genuttryck berodde på ändringar av regulatoriska områden i genomet eller var ett resultat av epigenetiska förändringar gick inte att fastslå i studien. En möjlig orsak till en epigenetisk förändring skulle i detta fall vara effekten av en artspecifik föda, vilket det inte kontrollerats för i denna studie. Däremot har Somel *et al.* (2008) visat att genuttrycket i levern påverkas olika av schimpansdiet bestående av frukter och grönsaker jämfört med generell människodiet, medan genuttrycket i hjärnan var oförändrat. Denna studie var dock utförd på möss vilket inte ger en fullständig bild av om samma förhållanden råder för primater. Dessutom kan det tänkas att effekten av olika dieter är en långsam process som kräver en viss tid innan genuttrycket i hjärnan påverkas nämnvärt.

Om skillnaden i uttrycket av vissa gener är större i jämförelsen mellan flera populationer än den variation som finns inom varje population går det att statistiskt säkerställa att detta är resultatet av en evolutionär anpassning. I den aktuella studien (Pfefferle *et al.* 2011) jämfördes endast fem gener relaterade till kreatinmetabolismen, vilket är för få för att ge ett tillräckligt statistisk underlag. Det gick därför inte att dra några slutsatser om huruvida de observerade skillnaderna berodde på en anpassning genom positiv selektion eller var ett resultat av genetisk drift, även om mycket tyder på det tidigare.

Konsekvenser av försämrad kreatinmetabolism

En väg till ökad kunskap om kreatinets betydelse för hjärnans utveckling är genom att undersöka symptom som uppstår till följd av mutationer i gener som är inblandade i kreatinets syntes och metabolism. En gen som studerats omfattande är *GATM*. Denna gen tillverkar enzymet glycinamidinotransferas som katalyserar syntesen av kreatinprekursorn guanidino-acetat. Mutationer i *GATM*, med extremt låga kreatinnivåer i hjärnan som följd, resulterar i utvecklingsstörning och nedsatta kognitiva förmågor. Dessa symptom går delvis att lindra genom tillskott av kreatin (Edvardson *et al.* 2010).

Creatine transporter deficiency förhindrar kreatintransporten

Det finns däremot andra sjukdomar som inte går att motverka via denna administrering eftersom de påverkar kreatinets upptag. Mutationer i den tidigare nämnda genen *SLC6A8*, som producerar kreatintransportören SLC6A8, försämrar införseln av kreatin till cytosolen. En manifestering av denna genetiska förändring är den ärftliga sjukdomen creatine transporter deficiency. Denna sjukdom upptäcktes relativt nyligen av Cecil *et al.* (2001) som med hjälp av magnetisk resonans-spektroskopi fann en avsaknad av kreatin i hjärnan på en ung manlig patient som uppvisade tecken på bristande utveckling av mentala förmågor. Uppmätta nivåer av kreatin i blod och urin visade däremot inga skillnader mot friska personer, vilket uteslöt bristande tillverkning och metabolism av kreatin i övriga delar av kroppen.

Utmärkande för denna form av kreatinbrist var att en kompensation genom intag av extra kreatin som tillskott inte hade någon effekt på nivåerna i hjärnan eller någon lindrande effekt på de observerade symptomen. Däremot blev nivåerna förhöjda i urinen och i den cerebrospinala vätskan som omger hjärnan. Detta indikerar att kreatinet fanns närvarande i kroppen men inte kunde tas upp och utnyttjas av hjärnan i normal omfattning (Cecil *et al.* 2001). Senare kunde sekvensering av patientens DNA avslöja att *SLC6A8* inaktiverats genom en nonsense-mutering (Salomons *et al.* 2001). Eftersom allelen är recessiv och är placerad på x-kromosomen blev den manlige patienten drabbad av sjukdomen. Patientens kvinnliga släktingar, som alla visade sig vara heterozygota för allelen, uppvisade enbart milda symptom som till exempel inlärningssvårigheter. En manlig släkting var däremot gravt utvecklingsstörd men kunde inte undersökas närmare (Cecil *et al.* 2001). Denna fallstudie visar hur viktig transporten av kreatin till hjärncellerna är för en normalt fungerande hjärna. Samtidigt är det viktigt att inse att hjärnan är ett väldigt komplex organ och det finns många faktorer som kan påverka dess funktionalitet i negativ bemärkelse.

Kreatinets betydelse för cellstrukturen

Det finns fortfarande mycket som är oklart när det gäller vilka cellulära mekanismer som påverkas av kreatinivåerna i cytosolen. I en studie utförd på fibroblastceller från patienter med creatine transporter deficiency fann Nota *et al.* (2014) att brist på kreatin i cytosolen påverkade uttrycket av ett flertal gener som inte är direkt associerade till kreatin-metabolismen. De använde RNA-sekvensering för att analysera effekten av åtta olika mutationer i *SLC6A8* som alla leder till olika former av ickefungerande genprodukter. Intressant nog påverkade mutationerna uttrycket av totalt 132 gener i cellerna, både i form av upp- och nedreglering. Av dessa var 29 stycken direkt relaterade till hjärnan och nervcellernas funktioner. Det som påverkades mest var gener kopplade till den extracellulära strukturen, cellförbindelser och olika cellstrukturelement. Ett exempel är cadherin som behövs för att bilda synapser mellan nervceller. Även gener som transkriberar olika tillväxtfaktorer blev påverkade. Detta är intressant eftersom det tyder på att förekomsten av kreatin kan ha en direkt effekt på plasticiteten och uppbyggnaden av de cellulära nätverken i hjärnan.

En brist i denna studie är att försöken utfördes med fibroblastceller och inte med olika typer av hjärnceller, men eftersom de gener som undersöktes är väl konserverade mellan olika vävnader är sannolikheten stor att celler i hjärnan också påverkas på liknande sätt. Detta tyder på att omsättningen av kreatin kan ha betydelse inte bara för hjärnans normala funktion utan även dess strukturella uppbyggnad. Detta skulle vara ett viktigt tecken på att kreatinet kan ha haft en viktig roll i utvecklingen till en större hjärna, särskilt med tanke på den skillnad i uttryck av *SLC6A8* som fanns mellan människa och andra primater (Pfefferle *et al.* 2011).

Schizofreni starkt kopplat till energimetabolismen i hjärnan

En annan relevant sjukdom i avseende på studier av hjärnans evolution hos *Homo* är schizofreni, ett samlingsnamn för en rad olika symptom med nedsatta kognitiva funktioner som försämrad inlärningsförmåga, dålig minneskapacitet, svårigheter i sociala situationer, problem med uppmärksamhet och bristande verbala förmågor (Nuechterlein *et al.* 2004). Med denna sjukdom som utgångspunkt undersökte Khaitovich *et al.* (2008) mekanismer bakom utvecklingen av de kognitiva egenskaperna hos människan. De ville se om det fanns skillnader i genuttryck eller koncentrationer av olika metaboliter i hjärnan hos sjuka individer jämfört med friska och sedan sätta in detta i ett evolutionärt perspektiv genom att även jämföra resultaten med schimpans och rhesusmakak.

De analyserade uttrycket av en stor mängd gener, involverade i olika biologiska processer, som i tidigare studier uppvisat störst grad av positiv selektion i fråga om genuttryck i hjärnan. Utav de grupper av gener som uppvisade signifikanta skillnader i uttryck mellan schizofrena individer och den friska kontrollgruppen var samtliga involverade i olika energimetabola processer. Det var däremot ingen signifikant skillnad i de övriga grupperna som involverade nukleinsyrametabolism, DNA-reparation, transkription och spermatogenes. Frånvaron av en fungerande energimetabolism verkar alltså vara särskilt betydande för uppkomsten av schizofreni.

Intressant nog så var kreatin, tillsammans med laktat, de metaboliter av de som undersöktes som uppvisade störst skillnad i koncentration i hjärnan mellan schizofrena individer i jämförelse med kontrollgruppen (Khaitovich *et al.* 2008). Skillnaden var i paritet med den mellan kontrollgruppen och schimpans, men mindre än i jämförelse med rhesusmakak. Denna studie stärker därför hypotesen att hjärnan hos en modern människa är beroende av en fungerande kreatintransport och omsättning, och att denna dessutom förändrats signifikant sedan vi skiljdes åt från övriga primater. Dock är det viktigt att påpeka att en försämrad kreatinmetabolism förmodligen inte är den uteslutande orsaken till uppkomsten av schizofreni utan att flera mekanismer kan vara inblandade.

Diskussion

Utvecklingen av släktet *Homo,* och i synnerhet de kognitiva förmågorna, har skett med en snabb hastighet ur ett evolutionärt perspektiv. Hjärnan har förändrats mycket trots att det vid detta skede i livets utveckling måste finnas många funktionella begränsningar för genetiska anpassningar. Detta kan förklaras med att de förändringar som skett i första hand inte påverkat grundläggande cellulära mekanismer utan att olika delar av hjärnan ökat i storlek och därigenom förbättrat sin kapacitet. Mycket tyder på att det främst skett förändringar av regulatoriska delar av genomet som förändrat uttrycket av gener som påverkar hjärnans utveckling och funktion. Förmodligen har dessutom epigenetiska modifieringar påverkat genuttrycket via de förändrade kostvanorna hos tidiga *H. erectus*. Snabba evolutionära processer kopplas ofta samman med omfattande förändringar av levnadsmiljön likt de som verkar ha skett strax innan *H. erectus* uppkomst, då klimatet blev kallare och torrare, med avskogning och förändrad fauna som följd (Bobe *et al.* 2002). Dessa förändringar kan ligga till grund för flera orsaker till nya selektiva tryck och snabba evolutionära förändringar.

Kreatinet roll för encephalizationen

Redan ett modest intag av kreatin via animalier i kosten resulterar i en betydande höjning av kreatinnivåerna i kroppen och det är rimligt att anta att nivåerna av kreatin i hjärnan hos *H. erectus* var lägre än hos en modern människa. Därför är det högst troligt att övergången till omnivori resulterade i goda förutsättningar för selektion för en effektivare kreatinmetabolism. Om ett intag av kreatin dessutom kan ha epigenetiska effekter så bör perioder av hög köttkonsumtion hos *H. erectus* ha kunnat skynda på evolutionen av ett högre genuttryck av kreatinrelaterade gener.

Det har skett en förändring av uttrycket av de gener som är inblandade i kreatinmetabolismen från det att släktet *Homo* skiljdes från övriga primater (Pfefferle *et al.* 2011). Däremot är det oklart hur effektiv kreatinmetabolismen var hos *H. erectus* förfäder *H. habilis* (eller ännu tidigare hos *Australopithecus*). Möjligheten finns att det redan innan övergången till omnivori skett en selektion för en bättre omsättning av kreatin i hjärnan oavsett kostens inverkan. Detta förutsätter dock att hjärnan hos tidiga *Homo* hade ett högt energibehov, vilket inte verkar vara

fallet eftersom hjärnans volym då var betydligt mindre och inte ökades kraftigt förrän i samband med övergången till omnivori.

I fallet med creatine transporter deficiency kan det diskuteras huruvida metabolismen av kreatin är av betydelse för utvecklingen av hjärnans storlek och inte enbart dess funktionalitet. De som drabbas av sjukdomen uppvisar inga tecken på minskad hjärnstorlek utan får enbart mentala funktionsnedsättningar. Här är det dock viktigt att se problemet ur ett evolutionärt perspektiv – det är svårt att motivera en utveckling av en större hjärna om denna inte är funktionell i motsvarande grad. Detta särskilt eftersom hjärnan, trots nedsatt funktion, fortfarande är ett relativt energikrävande organ. En hjärna utan den förbättrade kreatin-metabolismen, som utvecklats till den männskliga storleken, skulle enbart vara en energi-mässig förlust och därför inte selekteras. Det allometriska samband som råder mellan hjärnans och kroppens storlek kan i det här sammanhanget ses som ett tecken på att hjärnor normalt inte blir större än nödvändigt, förmodligen på grund av energimässiga begränsningar. Mycket tyder dessutom på att människans hjärna är mer avancerad, och därför mer energikrävande, än vad som förväntas av dess storlek i förhållande till andra primater (Aldridge 2010). Det är snarare mer rimligt att förmoda att en effektivisering av energimetabolismen i en mindre, förhistorisk hjärna, kan ha underlättat utvecklingen mot en succesivt ökande storlek. Det selektiva trycket ligger trots allt inte på en större hjärna utan på en med ökad kognitiv förmåga, även om ökad storlek är en nödvändig konsekvens av detta.

Det faktum att förändrade kreatinnivåer påverkar uttrycket av vissa gener som ansvarar för uppbyggnaden av cellstrukturen och extracellulära element är särskilt intressant för kreatinets betydelse för encephalizationen. Om det finns en tydlig korrelation mellan cytosomala nivåer av kreatin och ökad neurogenes eller förbättrade extracellulära cellförbindelser så kan detta vara ett tecken på att ökat kreatinintag via animalisk föda varit betydelsefull för hjärnans utveckling.

Alternativa förklaringar till encephalizationen

Det finns betydligt fler förklaringsmodeller än ETH kring vilka faktorer som varit viktiga för att allokera om energi och göra encephalizationen hos *Homo* möjlig. Förutom den nämnda hypotesen att bipedalism i kombination med ökat kroppsfett kan ha resulterat i ett överskott av energi (Navarrete *et al.* 2011) finns några andra som är värda att beröra kortfattat. Relaterat till en ökning av kroppsfett är det faktum att en normalt tränad modern människa är betydligt svagare i förhållande till sin kroppsvikt i jämförelse med schimpans och rhesusmakak (Bozek *et al.* 2014). Då muskelmassa är energikrävande och fettmassa fungerar som en energireserv kan det därför tänkas att en kombination av minskad muskelmassa och ökad fettmassa hos människosläktet frigjort mer energi för hjärnans tillväxt.

Det kontrollerade användandet av eld för tillagning av föda kan ha haft betydelse genom att öka näringsupptaget och göra födan mer lättsmält (Carmody & Wranham 2009). Det kan även ha förbättrat hygienen genom avlägsnandet av bakterier, vilket möjliggjort asätning och därmed ökat tillgången på föda (Smith *et al.* 2015). Däremot råder det stor osäkert kring när elden först togs i bruk och det verkar inte ha funnits ett utbrett användande längre tillbaka än för 350 000 år sedan (Shimelmitz *et al.* 2014). Det är därför oklart hur viktig denna faktor är, i synnerhet för tidiga *H. erectus*.

Dessa faktorer kan med all sannolikhet inte utesluta varandra. Däremot har de förmodligen haft olika stor betydelse, men ur ett evolutionärt perspektiv är det svårt att se hur någon betydande morfologisk eller fysikalisk förändring av en organism inte skulle ha konsekvenser

för ett så centralt organ som hjärnan. Dock är ett selektivt tryck för en ökad hjärnkapacitet helt avgörande för att styra utvecklingen och förmodligen har faktorer som socialt samspel och interaktioner haft stor betydelse för människans utveckling (Shultz & Dunbar 2010). Tecken på detta finns till exempel i korrelationen mellan populationstäthet (baserat på beräkningsmodeller utifrån arkeologiska fynd) och kraniekapacitet för *Homo* under perioden för encephalizationens viktigaste fas (Bailey & Geary 2009). Hos primater finns det dessutom en korrelation mellan hjärnans volym och storleken på levnadsområdet. Ett större levnadsområde ställer högre krav på intelligens och kan dessutom innebära fler möjligheter till interaktioner med andra individer av samma art, vilket främjar de kognitiva förmågorna och kan i förlängningen leda till en ökad hjärnkapacitet (Walker *et al*. 2006).

Slutsats

Det finns fortfarande mycket som är oklart angående kreatinets roll för utvecklingen av hjärnan och mer forskning behövs för att undersöka vilka genetiska mekanismer som påverkas av olika cytosomala nivåer. Framförallt vore det intressant att klarlägga om de evolutionära förändringarna som visats i de kreatinrelaterade generna *SLC6A8* och *CKB* beror på positiv selektion genom att utföra mer omfattande genetiska studier. Det kan även tänkas att studier på genetiken och metabolismen hos omnivora eller karnivora däggdjur som uppvisar encephalization kan ge ytterliggare ledtrådar till vilken betydelse kreatinet har för hjärnans evolution genom att jämföra dessas djurs utveckling med människans.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att kreatinets metabolism är betydelsefull för en normal hjärnfunktion genom att stabilisera koncentrationen av ATP i cellerna och därigenom tillgången på energi. De mentala sjukdomar som kan uppstå vid brister i kreatinmetabolismen är ytterliggare tecken på hur viktig denna metabolit är för en normalt fungerande hjärna. Nivåerna av kreatin påverkar dessutom uttrycket av gener som är involverade i uppbyggnaden av cellulära strukturer och extracellulära förbindelser och kan därför vara viktig för hjärnans nervförbindelser. Även om kreatin inte har en direkt påverkan på hjärnans storlek hos en modern människa så är det svårt att föreställa sig att en kraftig tillväxt skulle vara möjlig i ett evolutionärt perspektiv utan att understödjas av en effektiviserad energiomsättning. Detta tyder på att kreatinet har spelat en indirekt men viktig roll i encephalizationen hos släktet *Homo*.

Tack

Författaren vill tacka Monika Schmitz för handledning, Alexander Wallén Fransson, Gustav Wikström, Markus Österkrans och Moa Nordin för värdefulla råd och synpunkter som förbättrat texten avsevärt. Ett speciellt tack går till Anna Gustavsson för moraliskt stöd och uppmuntran under arbetets gång.

Referenser

Aiello LC, Wheeler P. 1995. The Expensive-Tissue Hypothesis: The Brain and the Digestive System in Human and Primate Evolution. Current Anthropology. **36**: 199-221

Aldridge K. 2010. Patterns of differences in brain morphology in humans as compared to extant apes. Journal of Human Evolution. **60**: 94-105

Antón SC, Potts R, Aiello LC. 2014. Evolution of early *Homo*: an integrated biological perspective. Science. **345**: 45-59

Asfaw B, Beyene Y, Suwa G, Walter RC, White TD, WoldeGabriel G, Yemane T. 1992. The earliest acheulean from Konso-Gardula. Nature. **360**: 732-735

Babbitt CC, Warner LR, Fedrigo O, Wall CE, Wray GA. 2011. Genomic signatures of diet-related shifts during human origins. Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences. **278**: 961-969

Bailey DH, Geary DC. 2009. Hominid brain evolution - testing climatic, ecological, and social competition models. Human Nature. **20**: 67-79

Bobe R, Behrensmeyer AK, Chapman RE. 2002. Faunal change, environmental variability and late Pliocene hominin evolution. Journal of Human Evolution. **42**: 475-497

Boddy AM, McGowen MR, Sherwood CC, Grossman LI, Goodman M, Wildman DE. 2012. Comparative analysis of encephalization in mammals reveals relaxed constraints on anthropoid primate and cetacean brain scaling. Journal of Evolutionary Biology. **25**: 981-994

Bozek K, Wei Y, Yan Z, Liu X, Xiong J, Sugimoto M, Tomita M, Pääbo S, Pieszek R, Sherwood CC, Hof PR, Ely JJ, Steinhauser D, Willmitzer L, Bangsbo J, Hansson O, Call J, Giavalisco P, Khaitovich P. 2014. Exceptional evolutionary divergence of human muscle and brain metabolomes parallels human cognitive and physical uniqueness. PLOS Biology. **12**: e1001871. doi:10.1371/journal.pbio.1001871

Brosnan JT, Brosnan ME. 2007. Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. Annual Review of Nutrition. **27**: 241-261

Bustamante CD, Fledel-Alon A, Williamson S, Nielsen R, Todd Hubisz M, Glanowski S, Tanenbaum DM, White TJ, Sninsky JJ, Hernandez RD, Civello D, Adams MD, Cargill M, Clark AG. 2005. Natural selection on protein-coding genes in the human genome. Nature. **437**: 1153-1157

Cain DF, Davies RE. 1962. Breakdown of adenosine triphosphate during a single contraction of working muscle. Biochemical and biophysical research communications. **8**:361-366

Carmody RN, Wrangham RW. 2009. The energetic significance of cooking. Journal of Human Evolution. **57**: 379-391

Cecil KM, Salomons GS, Ball WS, Wong B, Chuck G, Verhoeven NM, Jakobs C, DeGrauw TJ. 2001. Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine: a creatine transporter defect? Annals of Neurology. **49**: 401-404

Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. Nature. **437**: 69-87

Cunnane SC, Crawford MA. 2014. Energetic and nutritional constraints on infant brain development: implications for brain expansion during human evolution. Journal of Human Evolution. **77**: 88-98

Dechent P, Pouwels PJW, Wilken B, Hanefeld F, Frahm J. 1999. Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology. **277**: 698-704

Delanghe J, Deslypere JP, Debuyzere M, Robbrecht J, Wieme R, Vermeulen, A. 1989. Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. Clinical Chemistry. **35**: 1802-1803

Domínguez-Rodrigo M, Mabulla A, Bunn HT, Barba R, Diez-Martín F, Egeland CP, Espílez E, Egeland A, Yravedra J, Sánchez P. 2009. Unraveling hominin behavior at another anthropogenic site from Olduvai Gorge (Tanzania): new archaeological and taphonomic research at BK, Upper Bed II. Journal of Human Evolution. **57**: 260-283

Edvardson S, Korman SH, Livne A, Shaag A, Saada A, Nalbandian R, Allouche-Arnon H, Gomori JM, Katz-Brull R. 2010. L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical presentation and response to treatment in two patients with a novel mutation. Molecular Genetics and Metabolism. **101**: 228-232

Ellington WR. 2001. Evolution and physiological roles of phosphagen systems. Annual Review of Physiology. **63**: 289-325

Fish JL, Lockwood CA. 2003. Dietary constraints on encephalization in primates. American Journal of Physical Anthropology. **120**: 171-181
Fisher RA. 1930. The genetical theory of natural selection. Clarendon Press. Oxford. United Kingdom
Fonseca-Azevedo Karina, Herculano-Houzel Suzana. 2012. Metabolic constraint imposes tradeoff between body size and number of brain neurons in human evolution. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America. **109**:18571-18576
Genoud M. 2002. Comparative studies of basal rate of metabolism in primates. Evolutionary Anthropology. **11**: 108-111
Haygood R, Fedrigo O, Hanson B, Yokoyama KD, Wray GA. 2007. Promoter regions of many neural- and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution. Nature Genetics. **39**: 1140-1144
Herculano-Houzel S. 2011. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: Implications for neuronal activity, plasticity and evolution. PLoS ONE. **6**:e17514. doi: 10.1371/journal.pone.0017514
Hopkins WD, Lyn H, Cantalupo C. 2009. Volumetric and lateralized differences in selected brain regions of chimpanzees (*Pan troglodytes*) and bonobos (*Pan paniscus*). American Journal of Primatology. **71**: 988-997
Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. 1996. Muscle creatine loading in men. Journal of Applied Physiology. **81**: 232-237
International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. **431**: 931-945
Khaitovich P, Lockstone HE, Wayland MT, Tsang TM, Jayatilaka SD, Guo AJ, Zhou J, Somel M, Harris LW, Holmes E, Pääbo S, Bahn S. 2008. Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution. Genome Biology. **9**:R124
McHenry HM, Coffing K. 2000. *Australopithecus* to *Homo*: transformations in body and mind. Annual Review of Anthropology **29**: 125–46
Mullis KB, Faloona FA. 1987. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain-reaction. Methods in enzymology. **155**: 335-350
Navarrete A, van Schaik CP, Isler K. 2011. Energetics and the evolution of human brain size. Nature. **480**: 91-94
Nelson DL, Cox MM. 2008. Lehninger principles of biochemistry. 5:e uppl. W. H. Freeman and Company, New York.
Nielsen R, Bustamante C, Clark AG, Glanowski S, Sackton TB, Hubisz MJ, Fledel-Alon A, Tanenbaum DM, Civello D, White TJ, Sninsky JJ, Adams MD, Cargill M. A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. PLoS Biology 3: e170. doi: 10.1371/journal.pbio.0030170
Nota B, Ndika JDT, van de Kamp JM, Kanhai WA, van Dooren SJM, van de Wiel MA, Pals G, Salomons GS. 2014. RNA sequencing of creatine transporter (SLC6A8) deficient fibroblasts reveals impairment of the extracellular matrix. Human Mutation. **35**: 1128-1135
Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizofrenia Research. **72**: 29-39
O'Bleness M, Searles VB, Varki A, Gagneux P, Sikela JM. 2012. Evolution of genetic and genomic features unique to the human lineage. Nature Reviews. **13**: 853-866
Pante MC. 2012. The larger mammal fossil assemblage from JK2, Bed III, Olduvai Gorge, Tanzania: implications for the feeding behavior of *Homo erectus*. Journal of Human Evolution. **64**: 68-82
Pfefferle AD, Warner LR, Wang CW, Nielsen WJ, Babbitt CC, Fedrigo O, Wray GA. 2011. Comparative expression analysis of the phosphocreatine circiut in extant primates:

Implications for human brain evolution. Journal of Human Evolution. **60**: 205-212
Pickering TR, Domínguez-Rodrigo M, Heaton JL, Yravedra J, Barba R, Bunn HT, Musiba C, Baquedano E, Diez-Martín F, Mabulla A, Brain CK. 2012. Taphonomy of ungulate ribs and the consumption of meat and bone by 1.2-million-year-old hominins at Olduvai Gorge, Tanzania. Journal of Archeological Science. **40**: 1295-1309.
van Pilsum JF, Stephens GC, Taylor D. 1972. Distribution of creatine, guanidinoacetate and the enzymes for their biosynthesis in the animal kingdom – implications for phylogeny. Biochemical Journal. **126**: 325-345
Purchas RW, Rutherfurd SM, Pearce PD, Vather R, Wilkinson BHP. 2003. Concentrations in beef and lamb of taurine, carnosine, coenzyme Q10, and creatine. Meat Science. **66**: 629-637
Qi XB, Yang S, Zheng HK, Wang YQ, Liao CH, Liu Y, Chen XH, Shi H, Yu XJ, Lin AA, Cavalli-Sforza LL, Wang J, Su B. 2007. Detecting positive darwinian selection in brain-expressed genes during human evolution. Chinese Science Bulletin. **52**: 324-335
Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. 2003. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences. **270**: 2147-2150
Raichlen DA, Gordon AD, Harcourt-Smith WEH, Foster AD, Haas WR. 2010. Laetoli footprints preserve earliest direct evidence of human-like bipedal biomechanics. PLoS ONE. **5**: e9769. doi: 10.1371/journal.pone.0009769
Rawson ES, Lieberman HR, Walsh TM, Zuber SM, Harhart JM, Matthews TC. 2008. Creatine supplementation does not improve cognitive function in young adults. Physiology & Behaviour. **95**: 130-134
Rehm BHA. 2001. Bioinformatic tools for DNA/protein sequence analysis, functional assignment of genes and protein classification. Applied Microbiology and Biotechnology. **57**: 579-592
Salomons GS, van Dooren SJM, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, Jakobs C. 2001. X-linked creatine-transporter gene (*SLC6A8*) defect: a new creatine-deficiency syndrome. American Journal of Human Genetics. **68**: 1497-1500
Shendure J, Ji H. 2008. Next-generation DNA sequencing. Nature Biotechnology. **26**: 1135-1145
Shimelmitz R, Kuhn SL, Jelinek AJ, Ronen A, Clark AE, Weinstein-Evron M. 2014. 'Fire at will': the emergence of habitual fire use 350,000 years ago. Journal of Human Evolution. **77**: 196-203
Shirai T, Saitoh S, Onodera M, Suzuki T, Hirano T. 1997. Simultaneous determination of creatine and creatinine in the fish tissue extracts by high-performance liquid chromatography. Fisheries Science. **63**: 769-771
Shultz S, Dunbar R. 2010. Encephalization is not a universal macroevolutionary phenomenon in mammals but is associated with sociality. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **107**: 21582-21586
Smith AR, Carmody RN, Dutton RJ, Wrangham RW. 2015. The significance of cooking for early hominin scavenging. Journal of Human Evolution. **84**: 62-70
Somel M, Creely H, Franz H, Mueller U, Lachmann M, Khaitovich P, Pääbo S. 2008. Human and chimpanzee gene expression differences replicated in mice fed different diets. PLoS ONE. **3**: e1504 doi: 10.1371/journal.pone.0001504
Spoor F, Gunz P, Neubauer S, Stelzer S, Scott N, Kwekason A, Dean MC. 2015. Reconstructed *Homo habilis* type OH 7 suggests deep-rooted species diversity in early *Homo*. Nature. **519**: 83-99
Stearns FW, Fenster CB. 2016. Fisher's geometric model predicts the effects of random mutations when tested in the wild. Evolution. **70**: 495-501

Ungar PS, Krueger KL, Blumenschine RJ, Njau J, Scott RS. 2012. Dental microwear texture analysis of hominins recovered by the Olduvai Landscape Paleoanthropology Project, 1995-2007. Journal of Human Evolution. **63**: 429-437

Walker R, Burger O, Wagner J, von Rueden CR. 2006. Evolution of brain size and juvenile periods in primates. Journal of Human Evolution. **51**: 480-489

Walliman T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. 1992. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. Biochemical Journal. **281**: 21-40

Wroe S, Milne N. 2007. Convergence and remarkably consistent constraint in the evolution of carnivore skull shape. Evolution. **61**: 1251-1260

Ye Kaixiong Ye, Zhenglong Gu. 2011. Recent advances in understanding the role of nutrition in human genome evolution. Advances in Nutrition. **2**: 486-496

Etikbilaga

I denna uppsats har betydelsen av metaboliten kreatin undersökts som möjlig bidragande orsak till encephalizationen – utvecklingen av en hjärna som är större än förväntat – hos människosläktet *Homo* som tros ha skett i samband med övergången till omnivori. Människan har en kroppsegen produktion av kreatin men nivåerna kan öka via köttkonsumtion. Slutsatsen var att kreatin verkar ha spelat en viktig roll eftersom uttrycket för de gener som metaboliserar kreatinet har förändrats betydande sedan separationen från vår närmast besläktade primat schimpansen. Kreatinnivåer är dessutom avgörande för uppkomsten av olika psykiska sjukdomar vilket tyder på dess betydelse för en normalt fungerande hjärna.

I studier av människans evolution är det intressant att reflektera kring hur kunskapen om vår utveckling påverkar vår självbild som art. Människan har historiskt sett sig själv som ”herre över naturen” och ”skapelsens höjdpunkt”, vilket jag anser är högmod baserat på bristande kunskap och förståelse. Likväl som det är intressant att belysa vår unika utveckling är det också viktigt att inte överdriva biologiska skillnader i jämförelse med övriga djurvärlden. Vi delar exempelvis ~99 % av våra gener med schimpanserna (Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium 2005). Att öka kunskapen om människans utveckling kan därför vara viktig i synen på vårt ansvar för miljövård och djurskyddsarbete genom att understryka vår roll som delaktiga i det globala ekosystemet.

Forskningsetik

Ambitionen har varit att i möjligaste mån balansera valet av källor och hålla mina egna åsikter och värderingar så neutrala som möjligt. Motstridiga källor har använts för att nyansera innehållet i texten där det varit relevant. Dessutom har resultaten värderats kritiskt och sakligt.

Köttätande är numera ett omdebatterat fenomen. Syftet med denna uppsats var inte att tillskriva köttätande några hälsoeffekter utan att på ett objektivt sätt förmedla kunskap om mekanismer som varit viktiga för människans fysiologiska utveckling. I de fall då positiva effekter av konsumtion av kreatin diskuterats har detta gjorts på ett sakligt sätt som varit relevant för frågeställningen. Då syftet med uppsatsen var att undersöka människans evolution och fokus för frågeställningen var kreatinets betydelse fanns inget behov av att diskutera negativa konsekvenser av köttkonsumtion varken ur ett etiskt eller hälsomässigt perspektiv.

I studier som rör mentala sjukdomar finns anledning att vara noggrann med patienters integritet och diskutera symptom på ett hänsynsfullt sätt. Det är inte helt oproblematiskt att göra kvantitativa jämförelser (om så endast av metabolitkoncetrationer) mellan psykiskt sjuka och andra, till människan närbesläktade, primater. Risken finns att sådana fakta misstolkas om de inte kommuniceras på ett varsamt sätt. I de artiklar som använts i denna uppsats hittades inga brister i denna fråga.

Referenser

Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. Nature. **437**: 69-87