

Gradu Amaierako Lana
Biologian Gradua

EZAUGARRI FENOTIPIKOAK ARO GENOMIKOAN AZAL, BEGI ETA ILEAREN KASUAN

Egilea:
Ane Alberdi Tolosa
Zuzendaria:
Neskuts Izagirre Arribalzaga

AURKIBIDEA

LABURPENA	1
ABSTRACT	1
SARRERA	2
MATERIAL ETA METODOAK	3
PIGMENTAZIOA	3
Azal-pigmentazioa	5
Folatoaren maila egokia mantentzeko hipotesia	5
D bitaminaren sintesia faboratzeko hipotesia	6
Hautespen sexuala	7
Azal-kolorearen banapenean ematen diren salbuespenak	8
Begi- eta ile-pigmentazioa	9
Begi-pigmentazioa	9
Irisa	10
Ile-pigmentazioa	11
EMAITZAK	12
MC1R	13
ASIP	13
TYR	14
OCA2	14
MATP (SLC45A2)	15
SLC24A5	16
MFSD12	16
DDB1	17
EZTABAIDA	17
Azal-pigmentazioa	17
Begi-pigmentazioa	19
Ile-pigmentazioa	20
Gaur egungo aplikazioak	21
ONDORIOA	22
BIBLIOGRAFIA	23
ERANSKINA	26

LABURPENA

Homo sapiens espeziearen fenotipoan aldakortasun handia dago, batez ere azal-, begi- eta ile-pigmentazioan. Lan honetan fenotipo hauen aldakortasun eta banaketaren zergatia aztertuko dugu. Hiru ezaugarri hauen oinarrian melanina pigmentua dago, zein melanogenesi prozesua hainbat gene eta proteinek erregulatzen duten. Gaur egun arte zenbait pigmentazio-gene identifikatu dira eta horietariko batzuk aipatuko ditugu lan honetan: *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *OCA2*, *MATP*, *SLC24A5*, *MFSD12*, *DDB1*. Izan ere gene hauen polimorfismoek melaninaren ekoizpenean eragiten dute eta ondorioz, fenotipo ezberdinak sor ditzakete. Horrela, aipatutako geneen SNPen maiztasuna ezberdina da populazioetan eta azal-, begi- eta ile- fenotipoen banaketa ezarriko dute. Adibidez, begi- eta ile-kolorearen aldakortasun handiena European dago. Azal-kolorean banaketan oso garrantzitsuak dira inguruneko faktoreak, hain zuzen ere irradiazio ultramorearen intentsitatea izango da azal-pigmentazioaren banaketaren erantzule nagusia. Ondorioz, azal-koloreak latitudearekiko korrelazio estua du: latitude baxuetan azal-kolore iluna izaten dute eta latitude altuetan kolore argia.

ABSTRACT

The phenotype of *Homo sapiens*' species is characterised by having a vast diversity; concretely in skin, eyes and hair pigmentation. Thus, this paper analyses and develops the cause of the phenotype diversity and distribution. In the core of skin, eyes and hair pigmentation there is the melanin pigmentation, which is the cause of the melanogenesis process that is regulated by several genes and proteins. Nowadays, several pigmentation-genes have been identified; in that sense, only the most important or relevant ones will be analysed in throughout the paper: *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *OCA2*, *MATP*, *SLC24A5*, *MFSD12*, *DDB1*. These genes' polymorphism causes the production of melanin, causing in that way different phenotypes. Therefore, the afore mentioned genes' SNP's frequency varies over the population and establishes the distribution of skin, eyes and hair phenotypes. As an example, Europe where it can be found the greatest variety of eyes and hair colour. However, as it comes to the distribution of the skin colour, environmental factors have a great influence. Thus, the intensity of ultraviolet irradiation will be the main cause of the skin pigmentation distribution. Hence, the skin colour is closely related to the latitude: in low latitudes dark skin colour is found, whereas in high latitudes light skin colour is the rule.

SARRERA

Gaur egun ezagutzen ditugun aztarna fosil eta datu genetikoaren arabera, gizaki eta txinpantzearen erro ebolutiboak duela 7 milioi urte banatu zirela esan dezakegu (Sarich eta Wilson, 1967). Txinpantzeak morfologikoki gizakiak baino gutxiago aldatu direla pentsatzen da, eta ondorioz gure leinuko aitzindariaren itxura anatomiko eta fisiologikoa, txinpantzearen antzekoagoa zela uste da (Jablonsky eta Chaplin, 2000).

Lan honetan, batez ere, azal-, begi- eta ile-kolorea interesatzen zaigu. Ezaugarri hauei dagokiola, txinpantzearen azal-kolorea argia da eta ia gorputz osoa ilez estalita du, esku, oin eta aurpegia izan ezik. Hiru gorputz atal horietan, denborarekin, azal-kolorea ilundu egiten zaiela ikusi da (Jablonsky eta Chaplin, 2000).

Eboluzioa kontuan izanik, hasierako homininiaren azala, kolore argikoa eta ilez estalita zutela proposatu da (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Homininiak nomada eta bilatzaileak ziren, gero eta irekiagoak ziren ingurumenetara moldatuz joan ziren, beraz, eguzkipean denbora asko pasatzen zuten (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Baldintza horietan, beroa ekiditeko, moldatu egin behar izan zuten eta uneren batetan ilea galdu zutela proposatu da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Rogers *et al.*, 2004; Crawford *et al.*, 2017). Ilerik gabe, irradiazio ultramorearen kalteak ekiditeko, nolabaiteko babesa garatu behar izan zuten, hain zuzen ere azal-kolore iluna garatu zutela proposatzen da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Rogers *et al.*, 2004; Crawford *et al.*, 2017).

Gaur egun, txinpantzeek ilea duten gunetan, melanozitoen aktibitatea murriztagoa dute eta ondorioz melanina kantitate gutxiago ekoizten dute (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Hala ere, ile gabeko gunetan (oin, esku eta aurpegian), melanozitoak aktiboagoak dira, hau da, irradiazio ultramorearen aurreko babesa lortzeko pigmentu ilunak ekoizten dituzten zelulak aktiboagoak dira (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Beraz, gizakiak ere ilea galtzean, irradiazio ultramorearen aurreko babesa lortzeko helburuarekin, melanina sintetizatzen duten melanozito kopurua areagotu eta aktibatu zuela pentsatzen da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Rogers *et al.*, 2004; Crawford *et al.*, 2017).

Lehen gizaki modernoak duela 350 mila urte Afrikan agertzen da, Ekuatoretik gertu bizi zen, klima tropikaletan (Ritcher *et al.*, 2017). Izpi ultramorearen intentsitate handietara moldatuta zegoenez, azal oso pigmentatua zuela uste da (Rogers *et al.*, 2004; Crawford *et al.*, 2017). Gizaki modernoak klima tropikaletik atera ahala, irradiazio ultramore gutxiagoko lekutara hedatzen da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Rogers *et al.*, 2004). Ingurune berri horietan, gizakiaren azal pigmentatuak gehiegizko babesa eskaintzen zuen eta horrek eragin kaltegarriak izan zitzaizkeen, adibidez D bitaminaren sintesia murriztagoa (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Rogers *et al.*, 2004; Crawford *et al.*, 2017). Ondorioz latitude altuagoetara migratzean, despigmentazio prozesua faboratu zela proposatu da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Crawford *et al.*, 2017).

Deng eta Xu (2018) ikerlariak proposatu dute homininietan azal-kolore iluna duela 1,2 milioi urte ezarri zela, ile galeraren ondoren. Azal-kolore argia, berriz, duela 6.500-4.000 urte garatu zela uste da (Deng eta Xu, 2018). Azal-kolorearen despigmentazioa nekazaritzaren garapenarekin, D bitaminaren sintesi maila egokia lortu ahal izateko eman zela uste da (Deng eta Xu, 2018; Rogers *et al.*, 2004). Azalaren kolorea 100 genetik gora eragiten dute, gene guzti horietatik gizakietan gehien analizatu direnak: *MATP*, *HERC2/OCA2*, *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *SLC24A5* *MFSD12* eta *DDBI* dira besteak beste (Norton *et al.*, 2007; Sulem *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2008; Deng eta Xu, 2018). Gene hauek lanean zehar aztertuko ditugunak dira, berauen eragina ezberdina izan delarik populazio ezberdinetan (Norton *et al.*, 2007). Neolitoan zehar gertatu zen azalaren despigmentazioari dagokionez, *MC1R* genean azal-kolore argia eragiten duten alelo eratorriak identifikatu dira (Deng eta Xu, 2018).

Gaur egun gizakiaren azal, begi eta ile fenotipoak mundu mailan oso aldakorrek izateaz gain, oso konplexuak ere badira (Wilde *et al.*, 2014). Azal-, begi- eta ile-koloreak ezaugarri poligenikoak dira, hau da fenotipoa zehazteko hainbat genek hartzen dute parte (Han *et al.*, 2008).

Guzti hau ikusita, lan honen helburua *MATP*, *HERC2/OCA2*, *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *SLC24A5* *MFSD12* eta *DDBI* geneetan ikusten den aldakortasun genetikoa, fenotipo pigmentario zehatzekin erlazionatzea posible den ikustea da. Horretarako, gene hauen aldakortasunaren banapena mundu mailan aztertuko dugu. Azkenik, emaitzak genotipo-fenotipo loturarik ezartzea posible dela adierazten badute, DNA lagin batetatik abiatuta, indibiduo horri legokion fenotipoa deskribatzeko analizatu beharko genituzkeen markari-multzoa proposatuko genuke.

MATERIAL ETA METODOAK

Lan hau burutzeko NCBI datu-baseko PubMed azpidatu-base bibliografikoa erabili da. Bertan, artikulu zientifikoaren bilaketan 1990-2018 urte tartean argitaratutako lanetara mugatuz ondoko hitz gakoak erabiliz egin dira bilaketak: skin, eye, hair, pigmentation, pigmentation evolution, gene. Bertan aurkitutako artikuluen erreferentziatik ere artikulu baliagarri lortu dira lan honen garapenerako. Honez gain, aldizkari forentse, genetiko eta antropologikoetan ere egin da bilaketa, esaterako, *Science*, *American Journal of Physical Anthropology*, *Journal of Forensic Science*, *Human Genetics* edo *Molecular Biology and Evolution* aldizkarietan. Bestalde lanean zehar landuko diren polimorfismoen informazioa osatzeko ESEMBL programa eta NCBI datu-baseko dnSNP azpidatu-basea ere erabili dira.

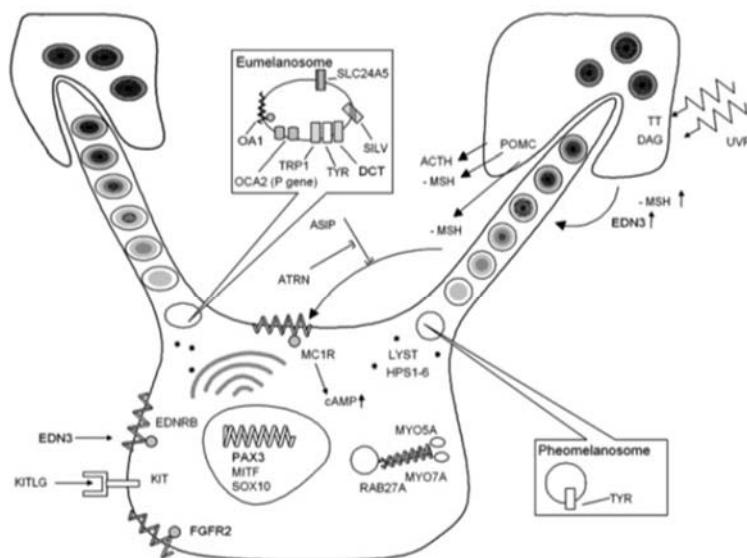
PIGMENTAZIOA

Pigmentazioa gizakiaren fenotipo aldagarrienetarikoa da, munduan aldakortasun handia baitago (Wilde *et al.*, 2014). Fenotipo horretan eragiten duen pigmentu nagusia melanina da (Jablonsky eta

Chaplin, 2000; Parra, 2007). Melaninaz gain, hemoglobina bezalako beste kromoforoek ere pigmentazioan eragina izan arren, askoz ere eragin txikiagoa dute (Parra, 2007).

Melanina, epidermiseko geruza basalean, ileko bulban (bulbo pilosoan) eta irisean kokatzen da, hurrenez hurren, azal-, ile- eta begi-kolorea zehazten duelarik (Parra, 2007). Melanina melanosometan sintetizatzen da, hots, melanozitoetan kokatuta dauden lisosoma antzeko organuluetan (Wilde *et al.*, 2014). Bi melanina mota daude: eumelanina, marroi/beltz kolorekoa eta feomelanina, hori/gorri kolorekoa (Harding *et al.*, 2000; Bonilla *et al.*, 2005). Lehenengoa, azal iluna duten indibiduotan metatzen da, eta bigarrena, aldiz, azal argia dutenengan (Harding *et al.*, 2000; Deng eta Xu, 2018).

Melaninaren sintesian *TYR* geneak ekoiztutako tirosina entzimak funtzio garrantzitsua du (Bonilla *et al.*, 2005; Norton *et al.*, 2007). α -MSH molekulak hartzailea den *MC1R* genearekin ligandoa sortzen duenean, melanozitoko adenilato ziklasaren (AMPz) kontzentrazioa emendatu egiten da, eta honekin batera *TYR* genearen adierazpena (Bonilla *et al.*, 2005; Norton *et al.*, 2007; Parra, 2007; Tully, 2007). *TYR* geneak, melaninaren sintesiaren lehen pausua katalizatzen du eta hurrengo pausotan *TYRP1* eta *DCT* geneek hartzen dute parte (Sturm eta Duffy, 2012; Wilde *et al.*, 2014). Prozesu honen bidez eumelaninaren sintesia ematen da (1.irudia). Kontrako prozesua eragingo du *ASIP* geneak ekoiztutako agouti proteinak (Bonilla *et al.*, 2005; Parra, 2007). Agouti proteina *MC1R* genearekin lotzean, α -MSH blokeatu eta tirosina aktibitatea murriztu egiten du, ondorioz feomelanina sintetizatzen da (1.irudia) (Bonilla *et al.*, 2005; Norton *et al.*, 2007; Parra, 2007).



1.irudia: Melanozitoetako melanogenesi prozesua eta bertan parte hartzen duten proteina eta geneak. Eumelanina ekoizteko, *MC1R* hartzaileak α -MSH rekin lotzen da *TYR* genearen adierazpena emendatuz. Feomelanina ekoizteko ordea, *MC1R* genea *ASIP* genearekin lotzen da, *TYR* genearen adierazpena murriztuz (argazkiaren iturria: Parra, 2007).

Gizakien pigmentazioan, melanosometan sintetizatzen den melanina kantitate eta motaz gain (eumelanina/feomelanina erratioa), melanosomen forma eta banaketa ere garrantzitsua da (Parra, 2007; Tully, 2007). Pigmentazio ezberdinetako gizabanakoen melanozito kopurua ez da aldatzen, baina zenbat eta melanosoma gehiago izan, melanina gehiago sintetizatuko da, kolore ilunak eraginez (Parra, 2007; Deng eta Xu, 2018). Pigmentazio ezberdinetako indibiduen melanina-partikulen kopurua eta tamaina desberdina da eta hain zuzen ere horrexek baldintzatzen du azal-kolorea (Harding *et al.*, 2000; Parra, 2007; Deng eta Xu, 2018). Hala ere gizakien azal-kolorea zehazteko garrantzitsuagoa da melanina kantitate eta tamaina, eumelanina/feomelanina proportzioa baino (Deng eta Xu, 2018).

Azal-pigmentazioa

Gizakien larruazalaren pigmentazioa inguruneke baldintzen menpe dago (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007). Gainera melaninaren bi formek modu ezberdinean jotzen dute eguzkiaren irradiazioaren aurrean eta ondorioz bi pigmentazio mota aurki ditzakegu: azal iluna eta azal argia (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Azal iluneko populazioek eumelanina proportzioa altuagoa dute; azal argikoek, aldiz, feomelanina proportzio altuagoa (Parra, 2007). Bi pigmentazio hauetatik, uste da azal-kolore iluna dela egoera aitzindaria (Wilde *et al.*, 2014). Horrela, azal-kolore ilunak, irradiazio ultramore altuko eskualdeetan, babes moduan jotzen du kalteak ekidinez (Wilde *et al.*, 2014).

Izan ere irradiazio ultramoreak, minbizia ekidin ditzaketen zelulak kaltetzen ditu eta ondorioz eguzkipean denbora luzez egon ezker, azaleko minbizia pairatzeko arriskua emendatzen da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007). Gainera, minbizia pairatzeko arrisku handiagoa dute azal-argia duten indibiduoek (Parra, 2007).

Giza populazioen azal-kolorea azaltzeko orduan hipotesi ezberdinak proposatu izan dira, hala nola, D bitaminaren sintesia, folatoaren maila egokia mantentzea edota hautespen sexualarekin lotutako hipotesiak (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007).

Hipotesi guzti hauetatik gaur egun onartzen diren bi hipotesi nagusiak ondorengoak dira:

Folatoaren maila egokia mantentzeko hipotesia

Hipotesi honek, irradiazio ultramore altuko eskualdeetan folatoaren maila egokia mantentzeko helburuarekin azal-kolore iluna faboratu zela proposatzen du (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007; Wilde *et al.*, 2014; Deng eta Xu, 2018). Folatoa oso sentikorra da, izan ere irradiazio ultramorearen aurrean kaltetu eta endekatu egiten da, funtzioa galduz (Parra, 2007).

Folatoak DNAREN sintesi eta konponketan eragiteaz gain (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007), bere urritasunak haurdunaldian arazoak ekar ditzake, hala nola, hodi neuraleko arazoak,

bizkarrezur bifidoa edo anenzefalia izatea (Parra, 2007). Bestalde, folatoak espermatogenesisian ere funtzio garrantzitsua izaten du (Parra, 2007).

Ondorioz, irradiazio ultramore intentsitate altuko eremuetan azal-kolore iluna faboratu da irradiazioaren kalteak ekiditeko eta folatoaren maila egokia mantentzeko (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007; Wilde *et al.*, 2014). Irradiazio ultramore intentsitate altua dago latitude baxuetan, ekuatore mailan, eta klima tropikalean (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Baldintza horietan denbora luze egonez gero, DNAn kalteak sor daitezke. Lehen sintomak azaleko erredurak badira ere, izerdi guruinak ere kaltetu daitezke (Parra, 2007). Populazio horietako indibiduoek, beraz, ondorengo ezaugarriak izaten dituzte: melanosoma ugari, tamainaz luzeagoak eta banaka kokatuta, eta eumelanina feomelanina baino kantitate handiagoan metatua (Parra, 2007).

D bitaminaren sintesia faboratzeko hipotesia

Hipotesi honek, azal-kolore argia, D bitaminaren sintesia faboratzearekin lotzen du. Hipotesi honen arabera, azal-kolore argia irradiazio ultramore intentsitate baxuetara moldatu da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007; Deng eta Xu, 2018). Parra –ren (2007) ikerketan despigmentazioa latitude altuetan D bitaminaren sintesia maila egokian mantentzeko helburuarekin faboratu dela ikusi da. Adibidez, European azal-argia faboratu duen faktorea D bitaminaren sintesi egokia izatea da (Madrigal eta Kelly, 2007).

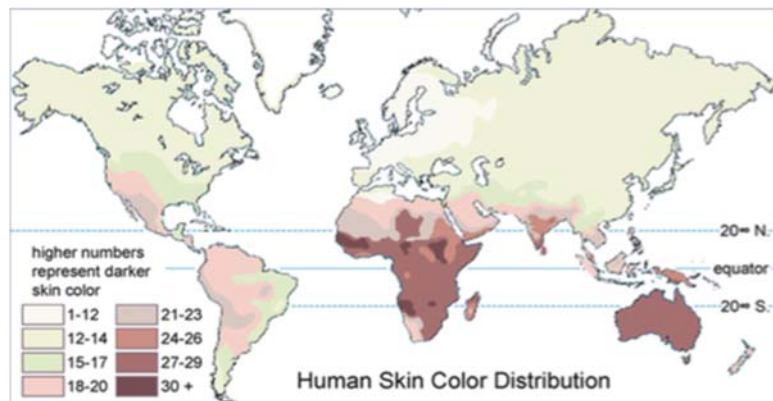
Nahiz eta irradiazio ultramore oso kaltegarria izan, D bitaminaren sintesirako beharrezkoa da (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Elikagaien bidez D bitamina eskura daitekeen arren, iturri nagusia irradiazio ultramore da (Parra, 2007).

D bitaminak funtzio nagusia du hezurren metabolismoan, hazkuntzan, hesteko kaltzioaren xurgapenean eta eskeletoaren garapen egokian (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007). D bitaminaren urritasunak kalte izugarriak ekar ditzake: mugiezintasuna, aldakaren deformazioa, errakitismoa, osteomalazia edo hilkortasuna, besteak beste (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007).

Emakumeek haurdunaldi eta edoskitze garaian D bitaminaren eskaera handia izaten dute, beraz emakumezkoek gizonezkoek baino D bitaminaren behar handiagoa dute (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007). D bitaminaren ekoizpena egokia izaten bada, kaltzio kantitate egokia lortzen da, horrela haurdunaldian eta edoskitzaroan emakumearen beharrak asetu egiten dira eta fetuaren hazkuntza egokia izango da (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007).

Hau guztia kontuan izanik, ikusi da azal-kolore iluneko indibiduoek azal argikoek baino 10 aldiz irradiazio ultramore gehiago jaso behar dutela D bitaminaren sintesi berdina lortzeko (Parra, 2007). Ondorioz, esan daiteke azal-kolore iluneko indibiduoek, irradiazio ultramore baxuko gunetan D bitaminaren sintesirako desabantaila dutela (Parra, 2007).

Azal-kolorearen banaketa geografikoak korrelazio estua du latitudearekin (2.irudia) (Parra, 2007; Wilde *et al.*, 2014). Azal-kolorea aldatu egiten da hemisferioaren arabera (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Gautam *et al.*, 2014). Horrela, ekuatoretik gertuko populazioek azal-kolore iluna dute eta ekuatoretik urruntzen diren heinean, azal-kolorea argituz doa (2.irudia) (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007; Wilde *et al.*, 2014). Izan ere, ekuatoretik urruntzean irradiazio ultramorearen intentsitatea ez da oso handia eta horrez gain, urte-sasoia ere agertzen dira (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Beraz, latitude altuetan, azal-kolore argia faboratu da (2.irudia) (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Wilde *et al.*, 2014). Populazio hauetan, melanosoma kantitate eta tamaina txikiagoa izateaz gain, taldekatuta agertzen dira (Parra, 2007). Gainera, feomelanina gehiago izaten dute (Parra, 2007). Horrela D bitaminaren sintesi eta folatoaren maila egokiak mantentzea lortzen dute (Wilde *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2016).



2.Irudia: Azal-kolorearen banaketa latitudearekin korrelazionatuta dago: latitude baxuetan, irradiazio ultramorearen intentsitate altuko guneetan, azal-kolore ilunagoak agertzen dira. Latitude altuetan, ordea, irradiazio ultramorearen intentsitatea baxuagoa izanik, azal-kolore argiagoak agertzen dira (argazkiaren iturria: Deng eta Xu, 2018).

Hautespen sexuala

Azkenik, azal-kolorearen banaketan hautespen sexualak ere paper garrantzitsua izan duela proposatzen da. Hautespen sexualaren hipotesia ez dago erabat onartuta, baina badirudi azal-kolorearen banapenean eragina izan duela. Madrigal eta Kelly (2007) ikerlariak, hautespen sexualaren bidez latitude altuetan azal-kolore argia faboratzen dela proposatu dute. Hipotesi honen arabera, badirudi gizonezkoek emakume azal-argikoak nahiago lituzkete gurutzatzeko garaian, haurdunaldi hobeagoaren adierazle izango bait zen (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Madrigal eta Kelly, 2007). Horrela, azal argiko emakumeek D bitamina sintesi egokia mantenduko lukete irradiazio ultramore baxuko guneetan (latitude altuan), haurdunaldi eta edoskitzaroak exigitzen dituzten kaltzio beharrian altuak asetuko lituzkete (Parra, 2007; Jablonsky eta Chaplin, 2000).

Horrez gain, Madrigal eta Kelly-ren (2007) ikerketaren arabera, zenbat eta latitude altuagotan egon azal-kolorearen dagoen dimorfismo sexuala nabariagoa da. Horrela, emakumeen azal-kolorea argiagoa da. Izan ere latitudea igo ahala ez da hain sendoa azal-kolore iluna mantentzea, bai ordea, azal-kolore geroz eta argiagoa izatea.

Darwinek ere 1871. urtean “The descendent of man” liburuan pigmentazioaren bariazioa hautespen sexualaren bidezko aldaketa bat izan daitekeela aipatu zuen. Bertan, aipatzen du pigmentazioa (azal, ile eta begi) ezaugarri eraginkorra dela bikotekidea aurkitzerakoan (Parra, 2007).

Aldiz, beste ikerlari batzuen arabera, gizonezko eta emakumezkoen azal-kolorean behatzen den dimorfismo sexuala, bi sexuek eguzkitan denbora-tarte ezberdina pasatzen dutelako omen da. Jantzera ezberdinak erabiltzeak ere eragina duela proposatu izan da (Madrigal eta Kelly, 2007).

Hautespen natural eta sexualak ez dute modu independentean jokatu, beraz batera gertatu daitezke (Parra, 2007). Hala ere, gaur egun, ez da hautespen sexualarekin erlazionatutako hipotesirik onartu.

Azal-kolorearen banapenean ematen diren salbuespenak

Gizakia, Afrikatik, gutxi gorabehera duela 100.000 urte atera zen eta pixkanaka-pixkanaka gainontzeko kontinenteak kolonizatu zituen, lehendabizi Asia eta Austro-Melanesiara heldu zen, ondoren Europara eta azkenik Amerika kolonizatu zuen (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Hedapen horretan, inguruneko baldintza ezberdinetara moldatzeko beharra izan zuen gizakiak (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Inguruneko baldintzek eragina izan dute populazio bakoitzaren aldaera genetikoetan hautespen naturalaren bidez (Deng eta Xu, 2018). Horrela, kontinente berrietara hedatu ahala, azal-kolorea aldatu egingo da, baita Afrika kontinente barruan ere (Crawford *et al.*, 2017). Hala ere, inguruneaz gain, jantziek, dietak eta jarduera kulturek ere eragina izan dute azal-kolorearen moldapenean (Jablonsky eta Chaplin, 2000).

Moldapen azkarrena Afrikan bertan gertatu zen (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Gaur egun, afrikar kontinentean azal-kolorearen aldakortasuna oso zabala da. Ekuatoretik gertu kokatutako lurraldeetan, azal-kolore oso iluna duten populazioak bizi dira batik bat eta meridianotik gertuko lurraldeetan, ordea, azal-kolorea argituz joan da (2.irudia) (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Crawford *et al.*, 2017). Afrikako azal-kolore ilunena Nilo-Saharaiar (Afrikaren ekialdean) populazioetan dakusagu eta argiena ordea, San populazioan (Afrikaren hegoaldean) (Crawford *et al.*, 2017).

Hala ere, banaketa geografiko horretan hainbat salbuespen ikusi da: Afrikan, Bantuek gainontzeko populazioek baino azal-kolore ilunagoa dute (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Izan ere, talde hau duela gutxi atera da Afrika ekuatoretik (1000 urte) eta seguraski moldapenerako ez dute denbora nahikorik izan (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Bestalde, San ere, Sahara hegoaldeko populazioa, salbuespena da (Crawford *et al.*, 2017). Izan ere, azal-kolore argiagoa dute (Norton *et al.*, 2007).

Europar, Itsaso Gorriaren inguruan bizi diren herritarrak dira salbuespen nabariena: batetik, tribu batzuk (hizkuntza nilo-hamitikoa hitz egiten dutenak) azal-kolore oso ilun eta gorputz luze eta argala dute, bertan 6000 urte inguru daramatzatelarik; bestetik, talde arabiarrek baldintza berdinetara moldatu dira, baina orain dela 2000 urtez geroztik. Horrez gain, jatorriz europarrak dira

eta kultura ezberdina dute, goitik behera jantziekin tapatzen dira eta toldoen bidez itzala sortzen dute (Jablonsky eta Chaplin, 2000). Beraz, talde arabiarrek azal argiagoa dute, kultura dela eta talde horien azala ez da denborarekin gero eta ilunagoa bilakatu (Jablonsky eta Chaplin, 2000).

Bada zenbait populazio latitudearen eredu moldagarritik aldentzen direnak. Horren adibide dira Alaska eta Kanada iparraldeko inuitak (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Deng eta Xu, 2018). Bi populazio horiek azal-kolore iluna dute eta aipatutako hipotesien arabera, latitude altuan bizitzeagatik, azal-kolore argia izan beharko lukete (Deng eta Xu, 2018). Hau azaltzeko bi arrazoi proposatu dira: batetik, eremu klimatiko horretan denbora-tarte laburrez bizi izan direnez (5.000 urte) ez dute moldatzeko behar haina denbora izan (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Deng eta Xu, 2018); eta bestetik, behar haina D bitamina dietatik lortzen dutela eta ondorioz, azal-pigmentazio galera ekiditen dute (Jablonsky eta Chaplin, 2000).

Begi- eta ile-pigmentazioa

Azal-koloreak ingurune faktoreekin korrelazio estua duen bezala, begi eta ile-kolorearen kasuan korrelazio hau ez da hain sendoa (Parra, 2007; Wilde *et al.*, 2014). Begi- eta ile-kolorearen aldakortasuna Europan bakarrik behatu da (Frost, 2006).

Europarrek, ile- eta begi-kolore ezberdinak azaltzen dituzte eta gainontzeko populazioetan ile- eta begi-kolore marroia izaten da nagusi, salbuespen gutxirekin (Parra, 2007; Sulem *et al.*, 2007). Europa iparraldeko ohiko fenotipoa begi urdinak eta azal- eta ile-kolore argia da, eta afrikarretan, aldiz, azal- eta ile- ilunak eta begi marroiak (Sturm eta Duffy, 2012). Europan begi eta ile kolore argia hautespen sexualaren eraginaren ondorio dela uste da (Frost, 2006; Wilde *et al.*, 2014). Izan ere gurutzatzerako orduan, uste da kolore argiak erakargarriagoak direla (Frost, 2006)

Begi-pigmentazioa

Begi-pigmentazioaren inguruan egindako ikerketa kopurua ez da azal-pigmentazioaren inguruan egindakoaren bezain aberatsa (Bradley *et al.*, 2009). Mamalio eta primate gehienek begi-kolore marroia dute (Bradley *et al.*, 2009). Gizakietan, ordea, begi-kolore ezberdinak aurki daitezke, urdin argitik hasi eta gradualki marroi iluna arteko kolore ia guztiak (Sturm eta Frudakis, 2004; Liu *et al.*, 2010). Hala ere, ikerketa gehienetan begi-kolorea hiru koloretan sailkatzen da: urdina, berde edo tarteko kolorea, eta marroia (Kayser *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2010). Gizakiaz gain, lemur eta makakoek ere, begi-kolore urdinak ere azaltzen dituzte (Bradley *et al.*, 2009).

Begi-kolorea, haurtzaro eta zahartzaroan apur bat aldatu daiteke (Imesch *et al.*, 1997; Duffy *et al.*, 2007). Lehen sei urteetan begi-kolorea aldakorra bada ere, behin sei urtetatik aurrera kolorea egonkor mantentzen da (Duffy *et al.*, 2007). Bestalde, zahartzen garen heinean, begi-kolorea argitu egiten da zahartze prozesuarekin erlazionaturiko pigmentu galeraren ondorioz, melanozitoaren aktibitatea murriztu egiten baita (Imesch *et al.*, 1997).

Orain arte, begi-koloreari dagokionez uste izan da Mendelen printzipioak betetzen zirela: marroia dominantea eta urdina errezesiboa (Sturm eta Frudakis, 2004). Horrela, uste zen begi-kolore urdinak izateko, bi gurasoak begi urdinekoak izan behar zutela. Baina modelo hau oso sinplea da (Sturm eta Frudakis, 2004). Izan ere, begi-kolorea ezaugarri monogenetikoa izan beharrean poligenetikoa da eta uste baino konplexuagoa (Sturm eta Frudakis, 2004).

Begi-kolore urdina europarren eksklusiboa da; izan ere, begi-kolore marroiak ez dituzten populazioak europarrak dira batik bat (Duffy *et al.*, 2007). Beraz, Europan dago begi-pigmentazioaren dibertsitate handiena (Sturm eta Frudakis, 2004; Liu *et al.*, 2010). Begi-kolorea latitudearekin korrelazionatzen da Europan eta hautespen natural eta sexualaren ondorioa ere izan daitekeela uste da (Liu *et al.*, 2010).

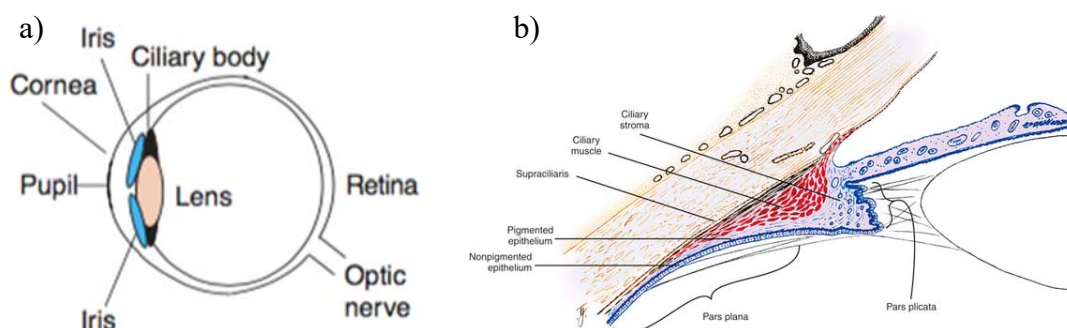
Hainbat gaixotasun garatu daitezke begian, begien kolorean eragiten duten geneetan agertzen diren aldaketa genetikoaren ondorioz. Gainera, begi-kolore argia duten indibiduoek melanoma izateko arriskua handiagoa dute (Duffy *et al.*, 2007), eta gehiegizko despigmentazioak “Fuch heterochromic iridocyclitis” eta Horner sindromea faboratzen dute (Imesch *et al.*, 1997).

Gizakiaren begi-kolorearen ikerketak egin ahal izateko, irisaren garapen biologikoa, morfologikoa, kimikoa eta genetika ulertu behar ditugu (Sturm eta Larsson, 2009)

Irisa

Irisa ehun konektibo erako egitura muskularra da eta erdian irekigune bat dago, pupila (Sturm eta Larsson, 2009).

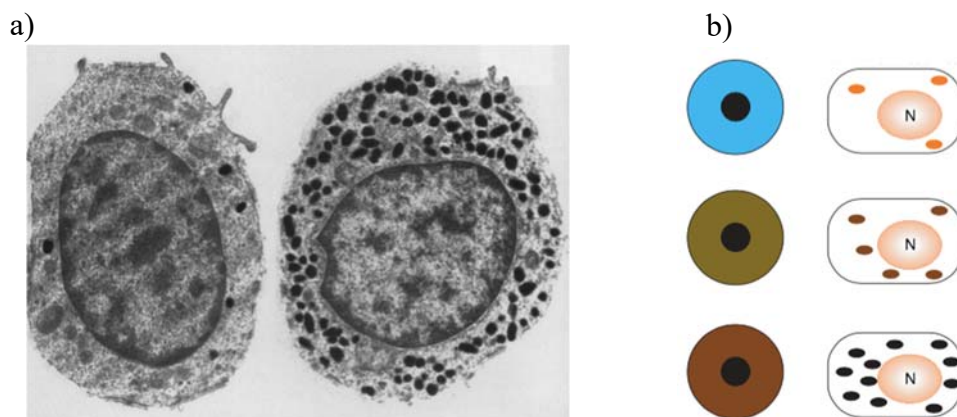
Irisa bost geruzez osatuta dago eta hauetatik bi pigmentatuta daude (3.irudia): estroma eta aurrealdeko epiteliua (Sturm eta Frudakis, 2004; Sturm eta Larsson, 2009). Bi geruza horiek begi-kolorearen zehaztapenean eragiten dute (Imesch *et al.*, 1997; Sturm eta Frudakis, 2004; Sturm eta Larsson, 2009). Irisaren estromak zelula kopuru gehiago ditu, aurrealdeko epiteliua baino. Ondorioz, begi-kolorea estromako melaninaren araberakoa izango da (Albert *et al.*, 2003).



3.irudia: a) Begiaren anatomia. b) Irisaren anatomia: 5 geruza desberdin agertzen dira, hauetatik aurrealdeko epiteliua eta estroma dira pigmentatuta daudenak.

Iriseko kolorearen aldakortasuna estromako melanina-pigmentuaren eta melanosoma kantitate banaketaren araberakoa da (4.irudia) (Imesch *et al.*, 1997; Kayser *et al.*, 2008). Melanozito kopurua

konstante mantentzen da indibiduo guztietan (Imesch *et al.*, 1997; Albert *et al.*, 2003; Kayser *et al.*, 2008). Estromako melanosomen kopurua eta tamaina begi-kolorea determinatzeko faktore garrantzitsuenak dira (4.irudia) (Imesch *et al.*, 1997; Albert *et al.*, 2003; Sturm *et al.*, 2004).



4.Irudia: Begiko melanosomen itxura: a) mikroskopio elektronikoaren bidez ateratako melanozitoen argazkia (x4000), ezkerreko melanozitoa begi-kolore urdineko indibiduoarena da eta melanosoma gutxi ditu. Eskuineko melanozitoa ordea, begi-kolore marroi batenak dira eta melanosoma ugari ditu. (Argazkiaren iturria: Imesch *et al.*, 1997). b) begi-kolore bakoitzeko melanozito zeluletan dauden melanosoma kopurua eta itxura (argazki iturria: Sturm eta Frudais, 2004).

Melanosoma tamaina eta kantitate handiagoak izango dituzte begi-kolore iluna duten indibiduoek, begi-kolore argia dutenek baino (4.irudia) (Imesch *et al.*, 1997; Albert *et al.*, 2003; Sturm eta Frudakis, 2004; Kayser *et al.*, 2008). Estimatu da begi-kolore marroia duten indibiduoek %70 melanina portzentaje gehiago dutela (4.irudia) (Duffy *et al.*, 2007).

Melanosoma kantitateaz gain, eumelanina eta feomelaninaren erratioak ere eragina du begi-kolorean: kolore marroia dutenek eumelanina proportzio handiagoa dute eta kolore argikoek, aldiz, feomelaninarena (Sturm eta Larsson, 2009).

Iriseko epitelioa eta estromaz gain, beste pigmentu batzuk ere topatu dira begian (Imesch *et al.*, 1997). Hauek ere, estroman kokatuta daude, baina oso kantitate txikitik aurkitu dira eta eragin txikiagoa dute begi-kolorearen zehaztapenean (Imesch *et al.*, 1997).

Horrez gain, iriseko estromaren dentsitatea ere garrantzitsua da begi-kolorean (Imesch *et al.*, 1997; Sturm eta Larsson, 2009). Begi-kolore argiagoa izango dute irisaren estroma-lodiera handiko eta dentsitate gutxiagoko indibiduoek, baina ilunagoak irisaren estroma-lodiera txikiago eta dentsitate handiagokoek (Sturm eta Larsson, 2009).

Ile-pigmentazioa

Ile-kolorearen dibertsitatean ere melanina kantitateak eragiten du, melanozitoak ileko bulba pilosoan kokatzen direlarik (Ortonne eta Prote, 1993; Parra, 2007). Bertan ekoizten den melanina kantitatearen arabera ile-kolore ezberdinak agertuko dira (Ortonne eta Prote, 1993; Parra, 2007). Ile-kolore gorri eta horian melanina kantitate murrizta ekoizten da eta feomelanina metatzen da;

ile-kolore marroian ordea, melanina kantitate handiak ekoizten dira eta eumelanina metatzen da (Ortonne eta Prote, 1993)

Bestalde, begi-pigmentazioan bezala ilean ere haurtzaro eta zahartzaro garaian kolore aldaketak gerta daitezke (Ortonne eta Protta, 1993; Sturm eta Duffy, 2012). Haurtzaroan ile-kolore argia kolore ilunago batean bilakatzen da (Ortonne eta Protta, 1993). Zahartzaroan, melanozito zelulen aktibitatea murriztearen ondorioz pigmentazio galera ematen da eta ile-kolorea gris-txuria bilakatzen da (Ortonne eta Protta, 1993; Sturm eta Duffy, 2012)

MC1R geneak, eragin izugarria du ez bakarrik gizakien azal-kolorean, ile-kolorean ere bai (Branicki *et al.*, 2007; Bradley *et al.*, 2009). Horrela, *MC1R* genearen zenbait aldagaik bere funtzioa murrizten duenean feomelanina gehiago sintetizatzen dute eta ile-kolore gorria emango dute (Harding *et al.*, 2000; Branicki *et al.*, 2007). Esan beharra dago hau gertatzeko aldagaiak homozigosian agertu behar direla (Branicki *et al.*, 2007). Horrela, genotipo heterozigotoa daukaten zenbait gizakik ile-kolore gorria izan ez arren, bizar gorria izan dezakete (Branicki *et al.*, 2007).

Ile-kolorea zehazterakoan *MC1R* geneak indar handia izan arren, batzuetan beste pigmentu-gene batzuen eragina gainjartzen da (Harding *et al.*, 2000; Branicki *et al.*, 2007).

Solomon populazioaren kasua bitxia da. Solomon populazioa Ozeanian bizi da, hau da, irradiazio ultramore handiko eskualdean eta ondorioz, azal-kolore ilunekoak dira (Kenny *et al.*, 2012). Afrikatik kanpo azal-kolore ilunena duten populazioa da, baita Europatik kanpo ile-kolore horia izateko joera handiena duen populazioa ere (Kenny *et al.*, 2012). Fenotipo hauetan *TYRP1* geneak eragina duela ikusi da (Kenny *et al.*, 2012).

EMAITZAK

Giza pigmentazioa ezaugarri poligenikoa da, hau da, gene ugari parte hartzen du pigmentazioan (Han *et al.*, 2008). Gainera gene bakoitza modu ezberdinean moldatu da ingurunearen baldintza ezberdinen aurrean eta eboluzio ezberdina jasan dute (Sturm eta Duffy, 2012). Bestalde, geneek eragin ezberdina izan dute populazio ezberdinetan (Norton *et al.*, 2007).

Pigmentazioarekin erlazionatutako gene ugari identifikatu dira saguetan, zeintzuek beren ortologoa erakusten duten gizakietan (Tully, 2007). Orain arte identifikatu diren pigmentazio geneek, pigmentazio ezaugarri ezberdinetan eragiten dute (Norton *et al.*, 2007). Gizakiaren pigmentazio normalean parte hartzen duten gene garrantzitsu eta ikertuenak ondorengoak dira (Norton *et al.*, 2007; Sulem *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2008): *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *OCA2*, *SLC24A5*, *MATP*, *MFSD12*, *DDB1* (Han *et al.*, 2008; Crawford *et al.*, 2017). Gene hauek kodetzen dituzten proteinek, melaninaren ekoizpena eta melanosomen garapena erregulatzen dituzte, pigmentazioan eragina zuzena duelarik (Han *et al.*, 2008).

MC1R

MC1R gehien ikertu den genea da eta gizakien pigmentazio normalean parte hartzen du (Norton *et al.*, 2007; Tully, 2007). *MC1R* genea 16. kromosoman kokatuta dago eta bere polimorfismo edo SNPek gizakiaren ile- eta azal-kolorean eragiten dute (Sulem *et al.*, 2007; Parra, 2007; Han *et al.*, 2008; Sturm eta Duffy, 2012).

G proteina hartzaileren familiako genea da (Parra, 2007). *MC1R* geneak melanozitoetan ematen den eumelanina eta feomelaninaren sintesia erregulatzen du, sarreran azaldu den bezala (Norton *et al.*, 2007; Parra, 2007; Deng eta Xu, 2018). Horrela, *MC1R* geneko polimorfismo batzuei esker α -MSH molekularekin lotzeko gaitasuna galdu daitekeela ikusi da, AMPz eta tirosina aktibitatea murriztuz (Parra, 2007). Ondorioz, aldagai hauek daramatzaten gizabanakoek, feomelanina kontzentrazio altuagoa izango dute (Parra, 2007).

Azal-kolorean eragiten duten *MC1R* genearen SNPak rs1805007, rs1805008 eta rs4785763 dira (1.taula) (Sulem *et al.*, 2007; Deng eta Xu, 2018).

1.Taula: *MC1R* genearen azal-kolorean eragiten duten SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>MC1R</i>	rs1805007	16:89919709	C	T	Azala	Sulem <i>et al.</i> , 2007; Deng eta Xu, 2018
<i>MC1R</i>	rs1805008	16:89919736	C	T	Azala	Sulem <i>et al.</i> , 2007; Deng eta Xu, 2018
<i>MC1R</i>	rs4785763	16:90000528	A	C	Azala	Sulem <i>et al.</i> , 2007;

ASIP

MC1R genearen antagonista da eta gene honek ere melaninaren sintesia erregulatzen du (Norton *et al.*, 2007; Parra, 2007; Deng eta Xu, 2018). *ASIP* genearen rs1015362 a eta rs4911414 SNPak dira (Sulem *et al.*, 2008). Bestalde, *ASIP* genearen 8818 SNPak (rs6058017), azal- eta begi-kolorean eragiten dute (2.taula) (Sturm eta Frudakis, 2004; Bonilla *et al.*, 2005; Parra, 2007; Tully, 2007; Sturm eta Larsson, 2009).

2.Taula: Azal eta begi kolorean eragiten duten *ASIP* genean dauden.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>ASIP</i>	8818	20:34269192	G	A	Azala + Begia	Bonilla <i>et al.</i> , 2005; Parra, 2007; Tully, 2007;
<i>ASIP</i>	rs1015362	20:34150806	T	C	Azala	Sulem <i>et al.</i> , 2008
<i>ASIP</i>	rs4911414	20:34141638	G	T	Azala	Sulem <i>et al.</i> , 2008

TYR

Tirosinasa (*TYR*) genea, gizakietan identifikatutako lehen pigmentazio genea da eta 11. kromosoman kokatuta dago (Sturm eta Duffy, 2012). *TYR* geneak katalizatzen du melanina ekoizpenaren lehen pausoa eta *TYRP1* eta *DCT* geneek hurrengo pausotan hartzen dute parte (Sturm eta Duffy, 2012; Wilde *et al.*, 2014). Ondorioz, sintetizatzen den melanina kantitatean eragiten du (Bonilla *et al.*, 2005; Wilde *et al.*, 2014).

Azal-kolorearen despigmentazioan parte hartzen duten geneetako bat da *TYR* genea (Wilde *et al.*, 2014). Gene honek, gizakiaren azal-kolorean eragiten du eta europar eta afrikar populazioak bereizten laguntzen du (Sulem *et al.*, 2007). Bestalde, *TYR* geneak eragina du europar populazioengan, begi-kolore argiko gizabanakoetan agertzen da (Sturm eta Duffy, 2012).

TYR genearen rs104260, rs1393350 eta rs1126809 SNPak azal-kolorean eragiten dute (Sulem *et al.*, 2007; Sulem *et al.*, 2008; Wilde *et al.*, 2014; Deng eta Xu, 2018) eta *TYRP1* geneko rs13289810 SNPak ile-kolorean (3.taula) (Kenny *et al.*, 2012).

3.Taula: Azal- eta begi-kolorean eragiten duten *TYR* eta *TYRP1* geneko SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>TYR</i>	rs1042602	11:89178528	C	A	Azala + Begia	Sulem <i>et al.</i> , 2007; Sulem <i>et al.</i> , 2008; Wilde <i>et al.</i> , 2014; Deng eta Xu, 2018
<i>TYR</i>	rs1393350	11:89277878	G	A	Azala	Sulem <i>et al.</i> , 2007; Sulem <i>et al.</i> , 2008; Deng eta Xu, 2018
<i>TYR</i>	rs1126809	11:89284793	G	A	Azala +Begi	Sulem <i>et al.</i> , 2007; Sulem <i>et al.</i> , 2008; Deng eta Xu, 2018
<i>TYRP1</i>	rs13289810	9:12396731	A	G	Ile	Kenny <i>et al.</i> , 2012

OCA2

OCA2 genea 15. kromosoman kokatzen da eta melanosomaren mintzeko proteina bat sintetizatzen du (Sulem *et al.*, 2007; Norton *et al.*, 2007). *OCA* genetik 21 kb –tara *HERC2* genea dago kokatuta (Wilde *et al.*, 2014). Nahiz eta *HERC2* genea ez izan pigmentazio-genea, bertan ematen diren mutazioek *OCA2* –ren adierazpena alda dezake (Han *et al.*, 2008; Bradley *et al.*, 2009; Wilde *et al.*, 2014).

OCA2 geneak begi-, ile- eta azal-pigmentazioan eragiten du (Sulem *et al.*, 2007; Wilde *et al.*, 2014). Batez ere, begi-kolorean garrantzi handia duela ikusi da (Duffy *et al.*, 2007; Parra, 2007; Sulem *et al.*, 2007; Kayser *et al.*, 2008; Bradley *et al.*, 2009). Begi-kolorearekin erlazionatutako 26 polimorfismo aurkitu dira eta horietatik 15 *HERC2* genean kokatzen dira (Kayser *et al.*, 2008). Izan ere, *OCA2* geneak P proteina bat kodetzen du (Bradley *et al.*, 2009). P proteina melanosomaren

mintzeko proteina bat da, beraz *OCA2* geneak melaninaren ekoizpena erregulatzen du (Bradley *et al.*, 2009). Melanozitoek melanina kantitate gehiago edo gutxiago ekoiztuko dute *OCA2* genearen erregulazioaren arabera eta honek, begi-kolore marroi edo urdinak izatea eragingo du (Bradley *et al.*, 2009). Bestalde, *OCA2* geneak, *MC1R* genearekin batera, azal-kolorearen galeran eragiten du (Wilde *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2016; Deng eta Xu, 2018).

OCA2 genearen rs1800414 eta rs74653330 SNPek azal-kolorean eragiten dutela ikusi da (4.taula) (Yang *et al.*, 2016; Deng eta Xu, 2018). *HERC2* genearen rs12913832 eta rs916977 SNPak ordea, begi-kolorean eragiten dute (4.taula) (Kayser *et al.*, 2008; Bradley *et al.*, 2009; Sturm eta Larsson, 2009).

Azal-, ile- eta begi-kolorean gertatzen den pigmentazio galerak albinismoa sor dezake, hau *OCA2* genean gertatzen den mutazio batek eragiten du (Duffy *et al.*, 2007; Parra, 2007; Sulem *et al.*, 2007; Eiberg *et al.*, 2008). Mutazio honen ondorioz, P-proteinaren defizita gertatzen da eta melanina gutxiago ekoizten da (Duffy *et al.*, 2007). Bestalde, *OCA2* eta *HERC2* geneak ere Pradee-Wiliams eta Angelman sindromeetan ere eragina dute (Eiberg *et al.*, 2008).

4.Taula: Azal-kolorean eragiten duten *OCA2* geneko eta begi-kolorean eragiten duten *HERC2* geneko SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>OCA2</i>	rs1800414	15:27951891	A	G	Azala	Sturm eta Duffy, 2012; Yang <i>et al.</i> , 2016; Deng eta Xu, 2018
<i>OCA2</i>	rs74653330	15:27983407	C	T	Azala	Sturm eta Duffy, 2012; Yang <i>et al.</i> , 2016; Deng eta Xu, 2018
<i>HERC2</i>	rs12913832	15:28120472	A	G	Begia	Bradley <i>et al.</i> , 2009; Sturm eta Larsson, 2009
<i>HERC2</i>	rs916977	15:28268218	T	C	Begia	Kayser <i>et al.</i> , 2008

MATP (SLC45A2)

MATP genea *SLC45A2* bezala ere ezagutzen da eta 5. kromosoman kokatuta dago (Parra, 2007; Sturm eta Duffy, 2012). Gene honek, tirosinasa eta beste pigmentazio entzima batzuen banaketan eragiten du (Wilde *et al.*, 2014).

MATP geneak, azal- eta ile-pigmentazioan eragiten du (Sturm eta Duffy, 2012), eta azal-kolore argiaren eboluzioarekin lotuta dago (Yang *et al.*, 2016; Deng eta Xu, 2018). Aipatu, gene honek NCKX5 proteina kodetzen du eta proteina honek melanosometako kaltzio kontzentrazioa erregulatzen du (Deng eta Xu, 2018). Adibidez, rs16891982 SNPak azal-kolorean eragiten du eta

rs28777 –ak ile-kolorean (5.taula) (Norton *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2008; Sturm eta Duffy, 2012; Wilde *et al.*, 2014).

Bestalde, *MATP* geneko mutazio batzuk ere albinismoarekin (*OCA4*) lotu dira (Parra, 2007; Tully, 2007).

5.Taula: Azal- eta ile-kolorean eragiten duten *MATP* geneko SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>MATP</i>	rs16891982	5:33951588	C	G	Azala	Norton <i>et al.</i> , 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Wilde <i>et al.</i> , 2014
<i>MATP</i>	rs28777	5:33958854	C	A	Ilea	Norton <i>et al.</i> , 2007; Han <i>et al.</i> , 2008; Sturm eta Duffy, 2012

SLC24A5

SLC24A5 pigmentazio-genea 14. kromosoman kokatzen da eta *MATP* genearen patroia berdina jarraitzen du (Parra, 2007; Sulem *et al.*, 2007). *MATP* geneak bezala, azal-kolore argiaren eboluzioan parte hartzen du Eurasian (Wilde *et al.*, 2014; Deng and Xu, 2018). *SLC24A5* geneak melanogenesi eta melanosomen garapenean beharrezkoa den kaltzio kontzentrazioa erregulatzen du (Norton *et al.*, 2007). Horren adibide da azal-kolorearen zehaztapenean rs1426654 SNPa (6.taula) (Parra, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Crawford *et al.*, 2017; Deng eta Xu, 2018); begi- eta ile-kolorearen zehaztapenean ordea, rs12896399 SNPa (6.taula) (Sulem *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2008)

6.Taula: Azal-, begi- eta ile-kolorean eragiten duten *SLC24A5* geneko SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>SLC24A5</i>	rs1426654	15:48134287	A	G	Azala	Parra, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Crawford <i>et al.</i> , 2017; Deng eta Xu, 2018
<i>SLC24A5</i>	rs12896399	14:92307319	G	T	Begi + Ilea	Sulem <i>et al.</i> , 2007; Han <i>et al.</i> , 2008

MFSD12

MFSD12 azal-pigmentazioan eragin handia duen genea da eta 19. kromosoman kokatuta dago (Crawford *et al.*, 2017). Gainontzeko geneek bezala, *MFSD12* geneak melaninaren sintesi erregulatzen du, *MFSD12* genearen funtzio galerak eumelaninaren ekoizpena murrizten du (Crawford *et al.*, 2017). Gene honek maiztasun handia azaltzen du eurasiar populazioetan, baita azal-kolore argia duten afrikar populazioetan, adibidez San populazioan (Crawford *et al.*, 2017).

Gene honetan aztertuko diren SNPak ondorengoak dira: rs56203814, rs6510760 eta rs112332856 (7.taula) (Crawford *et al.*, 2017).

7.Taula: Azal-kolorean eragiten duten *MFSD12* geneko SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>MFSD12</i>	rs56203814	19:3544894	C	T	Azala	Crawford <i>et al.</i> , 2017
<i>MFSD12</i>	rs6510760	19:3565255	G	A	Azala	Crawford <i>et al.</i> , 2017
<i>MFSD12</i>	rs112332856	19:3565601	T	C	Azala	Crawford <i>et al.</i> , 2017

DDB1

DDB1 geneak ere azal-kolorean eragiten du eta 11. kromosoman dago kokatuta (Crawford *et al.*, 2017). Gene honen funtzio nagusia, irradiazio ultramorearen aurrean DNAk jasandako kalteak konpontzea da. Horrela, *DDB1* geneak folatoaren kontzentrazio egokia mantentzen eta emakumeen haurdunaldi prozesuetan parte hartzen du (Crawford *et al.*, 2017). Eragin handiena duen SNPa rs7948623 eta rs11230664 dira (8.taula) (Crawford *et al.*, 2017).

8.Taula: Azal-kolorean eragiten duten *DDB1* geneko SNPak.

Genea	SNP	Kokapena	Jatorrizko aleloa	Alelo eratorria	Fenotipoa	Zita
<i>DDB1</i>	rs7948623	11:61369675	A	T	Azala	Crawford <i>et al.</i> , 2017
<i>DDB1</i>	rs11230664	11:61308900	C	T	Azala	Crawford <i>et al.</i> , 2017

EZTABAIDA

Azal-pigmentazioa

Gizakiaren azal-kolorea latitudearekin korrelazionatuta dagoenez, pigmentazio gene aldakien eragina desberdina izan daiteke. Horretarako, ondoko geneen aldakortasuna aztertuko da populazio ezberdinetan: *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *OCA2*, *MATP*, *SLC24A5*, *MFSD12* eta *DDB1* (Norton *et al.*, 2007; Sulem *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2008; Crawford *et al.*, 2017). Afrikan azal-kolore iluna da nagusi eta Europa eta Asian azal-kolorea argia (Jablonsky eta Chaplin, 2000; Parra, 2007; Gautam *et al.*, 2014; Wilde *et al.*, 2014).

MC1R geneak Melanesia Iparraldean eta Afrikan polimorfismo-maila oso baxuak erakusten ditu (Sturm eta Duffy, 2012; Sturm *et al.*, 2008; Deng eta Xu, 2018). Bi lurraldeak irradiazio ultramorearen intentsitate handiko eskualdeetan kokatuta daude, non garrantzitsua den azal-kolore iluna mantentzea; ondorioz, Afrikan hautespen naturalak indar handia du *MC1R* genearen aldaki berrien aurka (Deng eta Xu, 2018). European, Asia ekialdean eta Hego-Asian aldiz, *MC1R* geneak

polimorfismo-maila altua du, izan ere hautespen naturalaren presioa moteldu egiten da (Parra, 2007). Beraz, gene horren dibertsitatea oso altua da Europan (Parra, 2007).

Europan beste kontinenteetan baino *MC1R* genearen maiztasun altuagoa erakusten duten bi polimorfismo nagusi daude: rs1805007 eta rs1805008 (1.taula) (Sulem *et al.*, 2007; Deng eta Xu, 2018). Aipatu SNPen T alelo eratorriak du maiztasun altuena Europan azal-kolore argia eraginez; Asian eta Afrikan, aldiz, oso baxua da (I .eranskina) (Sulem *et al.*, 2007). Ikusi da polimorfismo horien T aleloa rs4785763 polimorfismoaren A aleloarekin erlazionatuta dagoela (1.taula) (Sulem *et al.*, 2007). Polimorfismo hauek hautespen naturalaren menpe daude Europan (Sulem *et al.*, 2007).

ASIP genearen 8818 –ko mutazioa, 3'UTR –an kokatuta dago eta G jatorrizko alelotik A alelo eratorrira pasatu da (2.taula) (Tully, 2007). G aleloak pigmentazio iluna eragiten du afrikarregan (Bonilla *et al.*, 2005; Parra, 2007; Tully, 2007). A alelo eratorriak ordea, α -MSH molekulara lotzea oztopatzen du, feomelaninaren sintesia bultzatuz (Tully, 2007). Beraz, A aleloa agertuz, pigmentazio argiagoa izango dute (Tully, 2007).

TYR genearen rs1042602 polimorfismoak azal- eta begi-kolore argiak eragiten ditu (3.taula) (Wilde *et al.*, 2014; Deng eta Xu, 2018). Polimorfismo honen A alelo eratorriak maiztasun handia erakusten du Europan (Sulem *et al.*, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Wilde *et al.*, 2014). Asian eta Afrikan aldiz, C jatorrizko aleloak du maiztasun altua (I .eranskina) (Sulem *et al.*, 2007). Patroi berdina ikusi da rs1393350 eta rs1126809 aldagaietan, azal- eta begi- kolorean eragiten dutelarik (3.taula) (Sulem *et al.*, 2007; Sulem *et al.*, 2008; Deng eta Xu, 2018). Azken bi polimorfismoen jatorrizko aleloa G da eta alelo eratorria A. Beraz, hiru SNP hauetako alelo eratorriak maiztasun handiz ageri dira europarregan eta txikiz afrikarregan eta asiarregan (I eranskina) (Deng eta Xu, 2018). Ondorioz, hautespen positiboa jasan dute europarrek (Sulem *et al.*, 2007; Deng eta Xu, 2018).

OCA2 genean dauden rs1800414 eta rs74653330 aldagaiak azal-argia eragiten dute (4.taula) (Yang *et al.*, 2016; Deng eta Xu, 2018). rs1800414 SNParen C alelo eratorriak melanina kontzentrazio baxuak sintetizatuko ditu azal-kolore argia eraginez (Sturm eta Duffy, 2012; Yang *et al.*, 2016). Jatorrizko A aleloak, ordea, melanina kontzentrazio altuagoak sintetizatuko ditu eta azal-kolore iluna eragingo du (Yang *et al.*, 2016). rs1800414 SNParen C alelo eratorria maiztasun altuetan ageri da asiar populazioetan, bertako aldagai espezifikoa delarik (Sturm eta Duffy, 2012). Bestalde, rs74653330 SNParen T alelo eratorriak asiarregan azal-kolore argia eta europarregan begi-kolore argia eragiten du (I eranskina) (Sturm eta Duffy, 2012).

MATP geneko rs16891982 polimorfismoak eragin handia du europarren azal-, begi- eta ile-kolorean (5.taula) (Wilde *et al.*, 2014). Afrikan eta asiar populazioetan rs16891982 SNParen jatorrizko aleloak, C, maiztasun altuak erakusten ditu, azal-pigmentazio iluna sortzen duelarik

(Norton *et al.*, 2007; Sturm eta Duffy, 2012). Europarrengan ordea, rs16891982 SNParen G alelo eratorria maiztasun handian agertzen da eta azal-kolore argian eragiten du (I eranskina) (Norton *et al.*, 2007; Sturm eta Duffy, 2012).

SLC24A5 genean dagoen rs1426654 polimorfismoaren A alelo eratorria Europan eta India inguruko populazioetan oso maiztasun altuetan ageri da, azal-kolore argia eraginez (6.taula) (Parra, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Deng eta Xu, 2018; Crawford *et al.*, 2017). Polimorfismo honen jatorrizko G aleloak ordea, maiztasun handiak ditu afrikar eta asiar populazioetan (I eranskina) (Parra, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Crawford *et al.*, 2017). rs1426654 polimorfismoak europarrengan hautespen positiboa izan du (Crawford *et al.*, 2017).

MFSD12 genearen hainbat polimorfismok eragiten dute azal-kolorean: rs56203814, rs6510760 eta rs112332856 SNPak adibidez (7.taula) (Crawford *et al.*, 2017). Polimorfismo hauen jatorrizko aleloek Europan, Asian eta San populazioetan azal-kolore argia eragiten dute (Crawford *et al.*, 2017). Alelo eratorriek ordea, azal-kolore iluna eragiten dute Afrikan (I eranskina) (Crawford *et al.*, 2017).

Azkenik, *DDB1* genearen rs7948623 eta rs11230664 polimorfismoek ere azal-kolorean eragiten dute (8.taula) (Crawford *et al.*, 2017). rs7948623 SNParen jatorrizko A aleloak Europan eta Asian maiztasun altuan ageri dira azal-kolorea argia eraginez; aldiz, T alelo eratorria kolore iluna eraginez Afrikan ageri da (I eranskina) (Crawford *et al.*, 2017). rs11230664 SNParen jatorrizko C aleloa ordea, Sahara eta Asia hegoaldeko populazioetan azal-kolore iluna eragiten du eta T alelo eratorriak azal-kolore argia Europa eta Asia ekialdean (I eranskina) (Crawford *et al.*, 2017).

Hau guztia jakinda, azal-kolorearen zehaztapenean hainbat gene ezberdinek hartzen dute parte eta gene hauez gain, hautespen naturalak ere eragina du azal-kolorean (Sturm eta Larsson, 2009). Horrela azal-kolore iluna irradiazio ultramorearen intentsitate altuko guneetan ageri da, batez ere Afrikan. Azal-kolore argia ordea, irradiazio-intentsitate baxua dagoen guneetan, Europan eta Asian. Aipatzekoa da ere, eta alde genetikoak horrela baieztatu du Asia eta Europan despigmentazioa eboluzioa konbergentez eman dela (Norton *et al.*, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Deng eta Xu, 2018). Izan ere, gene eta alelo ezberdinek hartzen dute parte Europa eta Asiako azal-kolore argian (Norton *et al.*, 2007; Sturm eta Duffy, 2012; Deng eta Xu, 2018).

Begi-pigmentazioa

Hainbat pigmentazio genek dute eragina begi-kolorean (Sturm eta Larsson, 2009), baina indar handiena duen genea *OCA2* da. Ondoren *TYRP1* genea egongo litzateke eta gero *MATP* (Sturm eta Frudakis, 2004).

OCA2 geneak garrantzi handia du begi-kolore marroi eta urdinean eragiten duelako (Duffy *et al.*, 2007; Kayser *et al.*, 2008; Sturm eta Larsson, 2009). *OCA2* genearekin batera, *HERC2* genea ere

garrantzitsua da, izan ere *OCA2* genearen adierazpena erregulatzen du, aurreko atalean aipatu dugun bezala (Kayser *et al.*, 2008). Horrela, *OCA2* genearen adierazpena baxuagoa izaten da begi-kolore urdinak dituzten indibiduoetan (Duffy *et al.*, 2007; Bradley *et al.*, 2009). Europarren kasuan, begi-urdinak dituztenen %72-ak *OCA2* genean dituzten mutazioen ondorio dira (Duffy *et al.*, 2007).

HERC2 genearen 86. introiko rs12913832 polimorfismoak garrantzi handia du begi-kolore urdinaren zehaztapenean (4.taula) (Bradley *et al.*, 2009; Sturm eta Larsson, 2009). Polimorfismo honen G alelo eratorriak eragingo du kolore urdina eta maiztasun altuan ageri da Europan (Sturm *et al.*, 2008; Sturm eta Larsson, 2009). Izan ere, mutazio honen ondorioz, *OCA2* genearen funtzioa murriztean ezin dira melanosoma heldurik ekoiztu. Polimorfismo horien jatorrizko T aleloak, ordea, begi-kolore marroia eragiten du eta Europaz kanpo maiztasun altuan aurkitzen da (1.eraskin) (Sturm *et al.*, 2008; Sturm eta Larsson, 2009).

HERC2 genean aurkitzen da ere rs916977 polimorfismoa (4.taula) (Kayser *et al.*, 2008). Polimorfismo honen C alelo eratorriak kolore urdina eragiten du, eta Europaren iparraldean lortzen ditu maiztasun altuenak (Kayser *et al.*, 2008). Jatorrizko T aleloak ordea, begi-kolore marroia eragiten du eta Europa Hegoaldean eta Europatik kanpo du maiztasun handia (I eranskina) (Kayser *et al.*, 2008).

OCA2 geneaz gain, *ASIP* genearen polimorfismoak ere begi-kolore marroian eragina duela ikusi da (Sturm eta Larsson, 2009). Gene honen 8818 polimorfismoaren jatorrizko G aleloak begi-kolore marroian eragiten du, A alelo eratorriak ordea, kolore urdina (2.taula) (Sturm eta Frudakis, 2004).

Ondorioz, begi-kolorearen aldakortasun handiena Europan dagoela ikusi da eta gainontzeko kontinenteetan kolore marroizko begiak dira nagusi (Sturm eta Frudakis, 2004; Parra, 2007; Kayser *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2010). Izan ere, begi-kolore argiak soilik Europan aurkitu izan dira: iparraldean begi-kolore urdinen maiztasun handiagoak eta hegoaldean kolore ilunagoak (Kayser *et al.*, 2008; Sturm eta Larsson, 2009).

Ile-pigmentazioa

MC1R geneko mutazio batzuek azal-kolore argi eta ile-kolore gorria eragiten dute europar populazioan (Duffy *et al.*, 2007). Hala ere beste zenbait genek ere parte har dezakete ile-kolorearen zehaztapenean.

HERC2-OCA2 geneek ere begi-kolorea zehazteaz gain, ile-kolorean ere eragiten dute (Han *et al.*, 2008), baita, *MATP* genean dagoen rs28777 polimorfismoak, *IRF4* genean dagoen rs12203592 polimorfismoak edota *SLC24A4* geneko rs12896399 polimorfismoak ere (6.taula) (Han *et al.*, 2008). Azken polimorfismo honen T aleloak maiztasun altuak erakusten ditu ile-kolore argiko

europarrengan (I eranskina) (Sulem *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2008). Ile kolorean eragiteaz gain, begi-kolore urdina ere eragiten du (Han *et al.*, 2008).

TYRP1 geneko rs13289810 polimorfismoak ere ile-kolorean eragina duela ikusi da (3.taula) (Kenny *et al.*, 2012). (Kenny *et al.*, 2012). *TYRP1* geneak melanosomako entzima bat kodetzen du, beraz gene horretan aldaketaren bat gertatzen bada, melaninaren sintesian eragingo du eta honek pigmentazioan (Kenny *et al.*, 2012). rs13289810 polimorfismoaren jatorrizko A aleloak ile-kolore iluna adierazten du (Kenny *et al.*, 2012). G alelo eratorriak ordea, ile-kolore horian eragiten du eta alelo honen maiztasun handienak Europan eta Ozeaniako Solomon populazioetan ikusten dira (I eranskina) (Kenny *et al.*, 2012).

Ile-pigmentazioan eragiten duten geneen aldakortasun maila-handiena europar populazioetan dakusagu, nahiz eta Ipar-Afrikan, Asia mendebaldean, eta Asia hegoaldeko populazioetan ere agertzen diren (Parra, 2007; Kenny *et al.*, 2012). Horrela, herrialde nordikoetan ile-horien maiztasuna altua da eta ile-gorriarena, Ingalaterra eta Irlandan (Parra, 2007). Hala ere, ile-horidun indibiduoak Australia eta Melanesiako populazioetan ere aurki daitezke (Parra, 2007). Gainontzeko kontinenteetan ordea, ile-kolore iluna izaten dute (Parra, 2007; Kayser *et al.*, 2008).

Bestalde, Culotta *et al.* (2007) duela 43.000-50.000 urte bizi ziren Neandertal batzuk ile-kolore gorria eta azal-kolore argia zutela ondorioztatu du eta ezaugarri fenotipiko hauek *Homo sapiens*-arekin alderatu ditu. Horretarako “El Sidrón” –eko (Espainia) eta Monti Lessini –ko (Italia) Neandertalen *MC1R* geneak ikertu dira. Bertan, *MC1R* genean Neandertal eta gizaki modernoak eboluzio ezberdina izan dutela ondorioztatu da, hau da Neandertal eta gizaki modernoek eboluzio konbergentea izan dutela (Culotta, 2007).

Gaur egungo aplikazioak

Azken urteetan, indibiduo baten DNArekin lortutako ezagumenduek, indibiduo baten fenotipoa berreraikitzea baimendu dezake. Horretarako DNAREN genotipoan dauden markatzaile autosomikoak erabiltzen dira (Walsh *et al.*, 2013; Phillips, 2015). Aldi berean estuki lotuta daude jatorri geografikoarekin, ondorioz baliagarriak izan daitezke populazioen historia berreraikitzeke, auzitegi analisiak egiteko eta aztarna identifikaziorako (Walsh *et al.*, 2013; Phillips, 2015). Gaur egun, honelako ikerketak egiteko sistema desbedinak proposatu dira, hala nola “IrisPlex” sistema (Walsh *et al.*, 2013). “IrisPlex” sistemak, ilearen lau kolore ezberdin bereizten ditu (beltza, marroia, horia eta gorria) eta begiaren hiru kolore (urdina, berdea eta marroia) (Walsh *et al.*, 2013). Sistema honetan, hain zuzen ere, lan honetan aztertu diren zenbait SNP aztertzen dira.

Lan honetan aztertu ditugun pigmentazioarekin erlazionaturiko geneek azaltzen duten aldakortasun eta banapena kontutan izanik, indibiduo baten DNA analizatuz bere ile-, begi- eta ile-kolorea aurrerata posibilitatzen duten SNP bilduma bat genotipatzea (II. eranskina) proposatzen dugu.

Proposatzen diren SNP kopurua ez denez handia eta identifikazio kasuetara zuzendua dagoenez batik bat, multiplex analisi bat egitea proposatzen dugu. Analisi honetako SNP bakoitzerako hasle bikote bana eta SNP bakoitzeko alelo desberdinentzako zundak diseinatuko dira, eta denak esperimendu edo PCR bakar batean analizatuko dira.

Lortzen diren genotipoak, II. Eranskineko taularekin konparatuko ditugu, azkenik indibiduoaren ustezko fenotipoa dekribatzeke.

Hala ere, ez dugu ahaztu behar analizatzen ari garen fenotipoak ezaugarri poligenikoak direla, gene guztien arteko elkarrekintzak ez direla guztiz ezagutzen eta ez ditugula pigmentazioan eragiten duten gene guztiak aztertzen, beraz proposatzen diren SNP hauek balidatu egin beharko dira. Hau da, jatorri geografiko eta fenotipo pigmentario ezagun eta desberdineko gizabanakoen lagin tamaina estatistiko esanguratsua analizatu beharko litzateke proposatutako SNPen baliozkotasuna determinatzeko

ONDORIOA

Lan honetan ondoko ondorioak lortu dira:

Giza eboluzioan zehar pigmentazioa inguruneko baldintza berrietara moldatu izan den ezaugarria da. Hala ere, pigmentazioa ezaugarri fenotipiko konplexua da. Izan ere poligenikoa da, hainbat genek parte hartzen duelarik. Ez ditugu pigmentazioan eragiten duten gene guztiak ezagutzen ez eta gene artean ematen diren elkarekide konplexu guztiak.

Azal-kolorea eta latitudea korrelazionatuta daude, hain zuzen ere azal-koloreak irradiazio ultramorearen intentsitatearen arabera banaketa azaltzen du: intentsitate altuko guneeetan (behe-latitudean) azal-kolore iluna izaten dutelarik eta, intentsitate baxuetan (goi-latitudeetan) azal-kolore argia. Begi- eta ile-kolorearen banaketan ordea, ez da ikusi latitudeak inolako eraginik duenik, hala ere, ile- eta begi-koloreak ere azal-koloreak jarraitzen duen eredu antzeko jarraitzen dute. Azal- eta ile-kolore aldakortasun handiena Europako populazioetan aurkituko da. Europako Iparraldekoek, begi-kolore argia eta ile-kolore horiak dituzte. Bi ezaugarri hauetan Afrikan eta Asian aldakortasun-maila baxua aurkitzen da.

Pigmentazioari dagokionez, giza populazioari dagokionez, ezaugarri hau giza populazioan eboluzio konbergentearen adibide da. Hau da, Europan eta Asiako populazioek azal-kolore argia lortu dute, lurralde bakoitzean polimorfismo ezberdinen bidez lortu da fenotipo hori

Hiru ezaugarriak bateratuta beraz, ondoriozta daiteke afrikarrek orokorrean azal-, begi- eta ile-kolore ilunak dituztela; asiarrek, azal-kolore argia eta begi- eta ile-kolore iluna; hegoaldeko europarrek azal-kolore argia, eta begi-kolore ilunak eta ile-kolore aldakorra dute; azkenik, iparraldeko europarrek azal-kolore argiagok, begi-kolore urdinak eta ile-kolore horia izaten dute.

II. eranskinean proposatzen den bezala, posible da DNA mailako SNPak aztertuz, neurri batean indibiduo baten pigmentazioa auresatea.

BIBLIOGRAFIA

- Albert D. M., Green W. R., Zimbric M.L., Lo C., Gangnon R.E., Hope K.L., eta Gleiser J.. 2003. Iris melanocyte numbers in Asian, African American, and Caucasian irides. *Transaction of the American Ophthalmological Society*, 101: 217-222
- Bonilla C., Boxill L.A., Mc Donald S.A., Williamss T., Sylvester N., Parra E.J., ...Kittles R.A.. 2005. The 8818G allele of the agouti signaling protein (ASIP) gene is ancestral and is associated with darker skin color in African Americans. *Human Genetics*, 116: 402-406. doi: 10.1007/s00439-004-1251-2
- Bradley B.J., Pedersen A. eta Mundi N. I.. 2009. Brief Communication: Blue Eyes in Lemurs and Humans: Same Phenotype, Different Genetic Mechanism. *American Journal of Physical Anthropology*, 139:269-273. doi: 10.1002/ajpa.21010
- Branicki W., Brudnik U., Kupiec T., Wolańska-Nowak P. eta Wojas-Pelc A.. 2007. Determination of Phenotype Associated SNPs in the MC1R Gene. *Journal of Forensic Science*, 52 (2): 349-354 doi: 10.1111/j.1556-4029.2006.00361.x.
- Crawford N.G., Kelly D.E., Hansen M.E.B., Beltrame M.H., Fan S., Bowman S.L., ...Tishkoff S.A.. 2017. Loci associated with skin pigmentation identified in African population. *Science*, 358: 6365. doi: 10.1126/science.aan8433
- Culotta E.. 2007. Ancient DNA Reveals Neandertals With red Hair, Fair Complexions. *Science*, 318: 546-547.
- Deng L. eta Xu S.. 2018. Adaptation of human skin colour in various populations. *Hereditas*, 155:1. DOI 10.1186/s41065-017-0036-2.
- Duffy D. L., Montgomery G. W., Chen W., Zhao Z.Z., Le., James M. R., ...Sturm R. A.. 2007. A Three-Single Nucleotide Polymorphism haplotype in Intron 1 of *OCA2* Explains Most Human Eye-Color Variation. *The American Journal of Human Genetics*, 80: 241-252.
- Eiberg H., Troelsen J., Nielsen M., Mikkelsen A., Mengel-From J., Kjaer K.W., ...Hansen L.. 2008. Blue eye color in humans may be caused by a perfect associated founder mutation in a regulatory element located within the *HERC2* gene inhibiting *OCA2* expression. *Human Genetics*, 123:177-187. doi: 10.1007/s00439-007-0460-x
- Frost P.. 2006. European hair and eye color A case of frequency-dependent sexual selection?. *Evolution and Human Behavior*, 27: 86-103. doi: 10.1016/j.evolhumbehav
- Gautam, P., Chaurasia A., Bhattacharya A., Grover R., Indian Genome Variation Consortium, Mukerji M., eta Natarajan V.T.. 2014. Population Diversity and Adaptive Evolution in Keratinization Genes: Impact of Environment in Shaping Skin Phenotypes. *Molecular Biology and Evolution*, 32(3): 555-573. doi: 10.1093/molbev/msu342

- Han J., Kraft P., Nan H., Guo Q., Chen C., Qureshi A., ...Hunter D.J.. 2008. A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Alleles Associated with Hair Color and Skin Pigmentation. *PLoS Genetics*, 4: 5. doi: 10.1371/journal.pgen.1000074
- Harding R.M., Healy E., Ray A.J., Ellis N.S., Flanagan N., Todd C., ...Rees J.L.. 2000. Evidence for Variable Selective Pressures at MC1R. *Journal of Human Genetics*, 66:1351-1361. doi: 10.1086/302863
- Imesch P. D., Ingolf H.L., eta Albert D. M.. 1997. The color of the human eye: a review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Survey of Ophthalmology*, 41(2): S117 –S123
- Jablonski, N.G. eta Chaplin, G.. 2000. The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution*, 39: 57-106.
- Kayser M., Liu F., Janssens A.C., Rivadeneira F., Lao O., van Duijin K., ...van Duijin C.M.. 2008. Three genome-wide association studies and a linkage analysis identify HERC2 as a Human iris color gene. *The American Journal of Human Genetics*, 82: 411-423. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.10.003
- Kenny E.E., Timpson N.J., Sikora M., Yee M.C., Moreno-Estrada A., Eng C., ...Myles S.. 2012. Melanesian Blond Hair Is Caused by an Aminoacid Change in TYRP1. *Science*, 336 (6081): 554. doi: 10.1126/science.1217849
- Liu F., Wollstein A., Hysi P.G., Ankra-Badu G.A., Spector T.D., Park D., ...Kayser M.. 2010. Digital Quantification of Human Eye Color Highlights Genetic Association of Three New Loci. *PLoS Genetics*, 6(5): e1000934. doi: 10.1371/journal.pgen.1000934
- Madrigal, L. eta Kelly, W.. 2007. Human Skin-Color Sexual Dimorphism: A Test of the Sexual Selection Hypothesis. *American Journal of Physical Anthropology*, 132(3): 470-482. Doi: 10.1002/ajpa
- Norton H.L., Kittles R.A., Parra E., McKeigue P., Mao X., Cheng K., Canfield V.A., ...Shiver M.D.. 2007. Genetic Evidence for the Convergent Evolution of Light Skin in Europeans and East Asians. *Molecular Biology and Evolution*, 24(3): 710-722. doi: 10.1093/molbev/msl203
- Ortonne J.P. eta Prota G.. 1993. Hair Melanins and Hair Color: Ultrastructural and Biochemical Aspect. *The Society for Investigative Dermatology*, 101 (1): 82S-89S.
- Parra E.J.. 2007. Human Pigmentation Variation: Evolution, Genetic Basis, and Implication for Public Health. *Yearbook of Physical Anthropology*, 50:85-105. doi: 10.1002/ajpa.
- Phillips C.. 2015. Forensicgenetic analysis of bio-geographical ancestry. *Forensic Science International: Genetics*, 18: 49-65. doi: 10.1016/j.fsigen.2015.05.012
- Ritcher D., Grün R., Joannes-Boyau R., Steele T.E., Amani F., Rué M, ...McPherron S.P.. 2017. The age of the hominin fossils from Jebel Irhoud, Morocco, and the origins of the Middle Stone Age. *Nature*, 546 (7657): 293-296. doi: 10.1038/nature22335

- Rogers A.R., Iltis D. eta Wooding S.. 2004. Genetic Variation at the MC1R Locus and the Time since Loss of Human Body Hair. *Current Anthropology*, 45(1): 105-108
- Sarich V.M. eta Wilson A.C.. 1967. Immunological time scale for hominid evolution. *Science*, 158 (3805): 12000-1203.
- Sturm R. A. eta Frudakis T. N.. 2004. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *TRENDS in Genetics*, 20(8): 327-332. doi: 10.1016/j.tig.2004.06.010
- Sturm R. A. eta Larsson M.. 2009. Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell & Melanosoma Research*, 22: 544-562. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00606.x
- Sturm R. A., Duffy D. L., Zhao Z.Z., Leite F.P., Stark M.S., Hayward N.K., ...Montgomery G.W.. 2008. A Single SNP in an Evolutionary Conserved Region within Intron 86 of the HERC2 Gene Determines Human Blue-Brown Eye Color. *The American journal of Human Genetics*, 82(2): 424-431. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.005
- Sturm R.A eta Duffy D. L.. 2012. Human pigmentation genes under environmental selection. *Genome Biology*, 13: 248.
- Sulem P., Gudbjartsson D.F., Stacey S.N, Helgason A., Rafnar T., Jakobsdottir M., ...Stefansson K.. 2008. Two newly identified genetic determinants of pigmentation in Europeans. *Nature genetics*, 40(7): 835-837. doi: 10.1038/ng.160
- Sulem P., Gudbjartsson D.F., Stacey S.N., Helgason A., Rafnar T., Magnusson K.P., ...Stefansson K.. 2007. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nature genetics*, 39(121). doi: 10.1038/ng.2007.13
- Tully G.. 2007. Genotype versus phenotype: Human pigmentation. *Forensic Science International: Genetics*, 1(2): 105-110. doi: 10.1016/j.fsigen.2007.01.005
- Walsh S., Liu F., Wollstein A., Kovatsi L., Ralf A., Kosiniak-Kamysz A., Branicki W. eta Kayser M.. 2013. The HIrisPlex system for simultaneous prediction of hair and eye color from DNA. *Forensic Science International: Genetics*. 7(1): 98-115. Doi: 10.1016/j.fsigen.2012.07.005
- Wilde S., Timpson A., Kirsanow K., Kaiser E., Kayser M., Unterländer M., ...Burger J.. 2014. Direct evidence for positive selection of skin, hair, and eye pigmentation in Europeans during the last 5,000 y. *Proceedings of the National Academy of Science*, 111(13): 4832-4837. doi: 10.1073/pnas.1316513111
- Yang Z., Zhong H., Chen J., Zhang X., Zhang H., Luo X., ...Su B.. 2016. A Genetic Mechanism for Convergent Skin Lightening during Recent Human Evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 33(5): 1177-1187. doi:10.1093/molbev/msw003

ERANSKINA

I eranskina: lanean zehar aztertu diren SNPen maiztasuna kontinenteetan: Afrika (AFR), Asia ekialdea (EAS), Europa (EUR) eta Asia hegoalea (SAS).

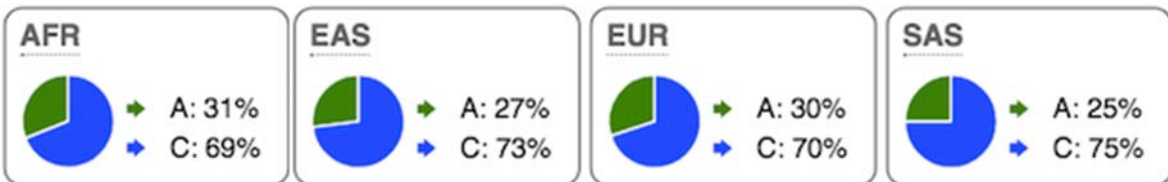
rs1805007 (MC1R):



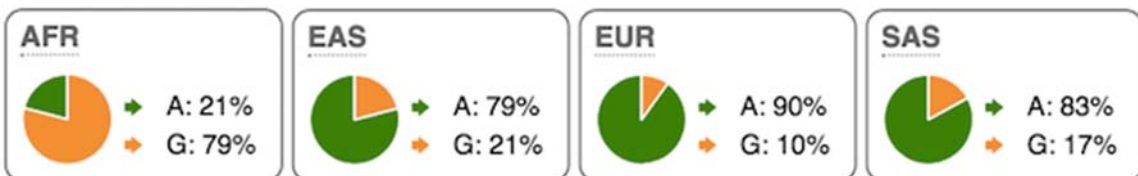
rs1805008 (MC1R):



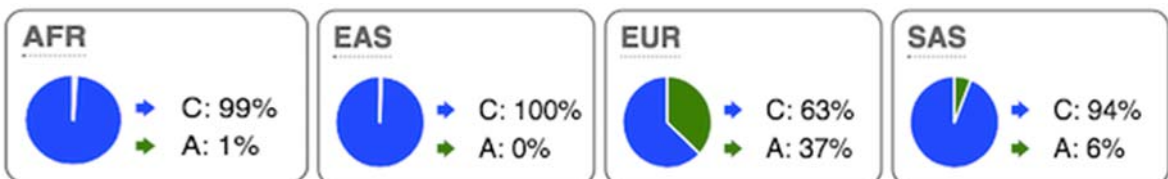
rs4785763 (MC1R):



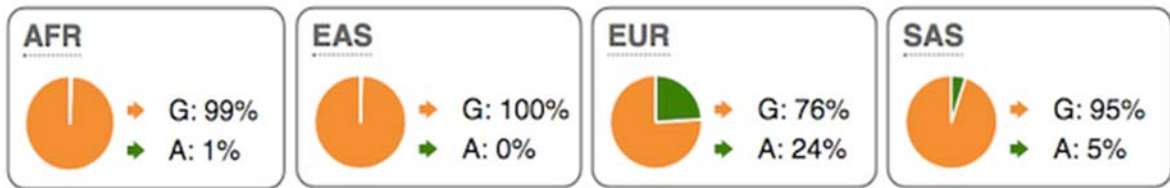
8818 (ASIP):



rs1042602 (TYR):



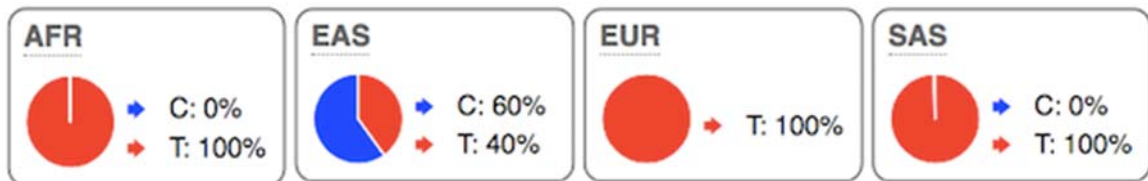
rs1393350 (*TYR*):



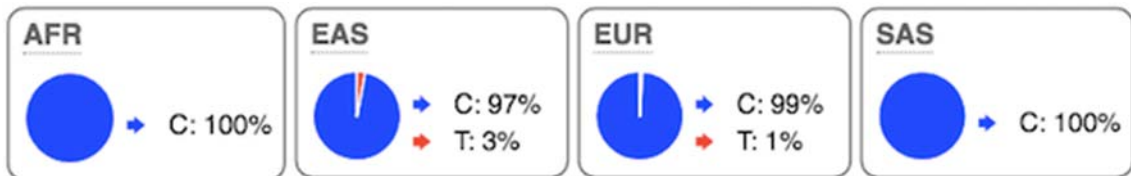
rs1126809 (*TYR*):



rs1800414 (*OCA2*):



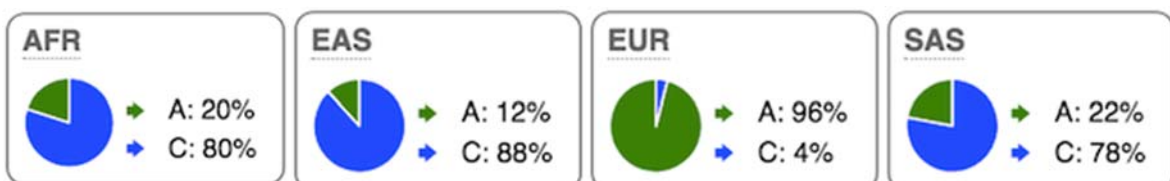
rs74653330 (*OCA2*):



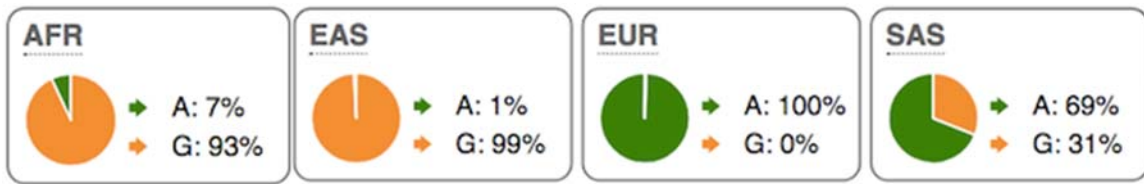
rs16891982 (*MATP*):



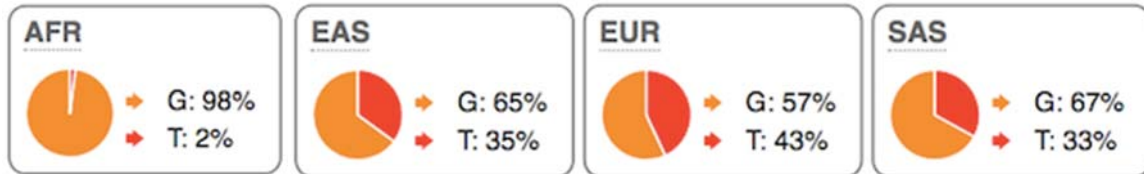
rs28777 (*MATP*):



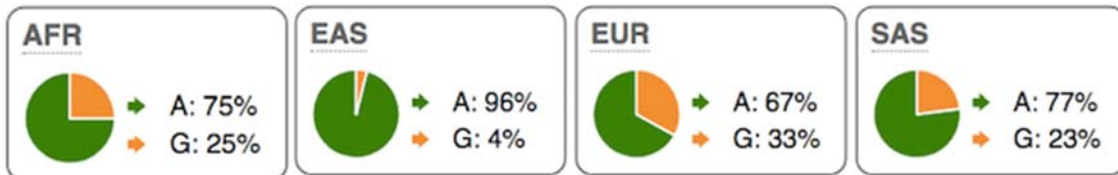
rs1426654 (*SLC24A5*):



rs12896399 (*SLC24A5*):



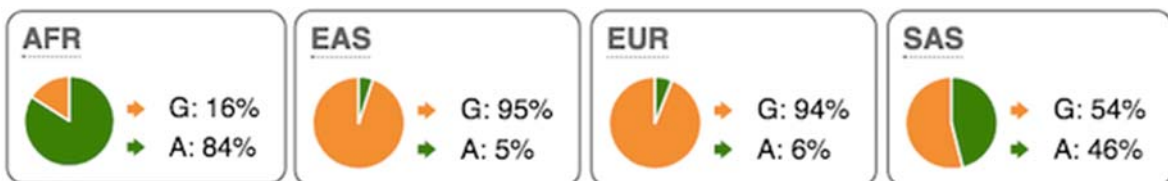
rs13289810 (*TYRP1*):



rs56203814 (*MFSD12*):



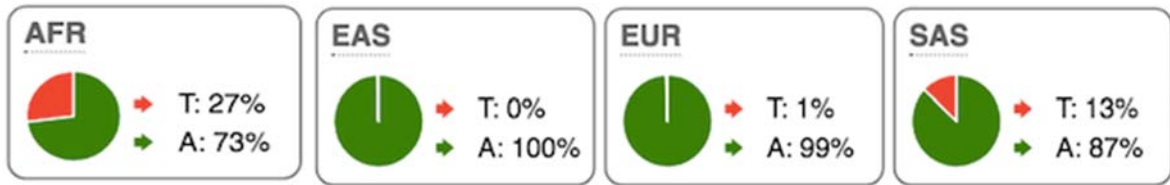
rs6510760 (*MFSD12*):



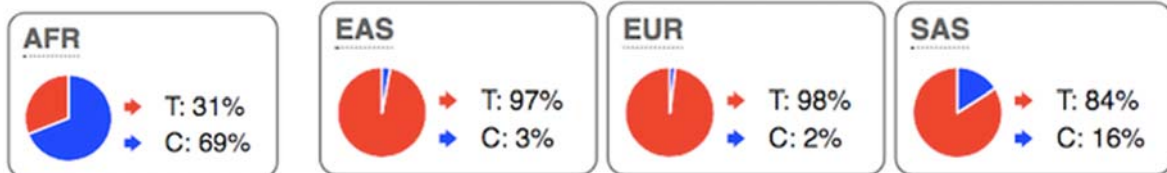
rs112332856 (*MFSD12*):



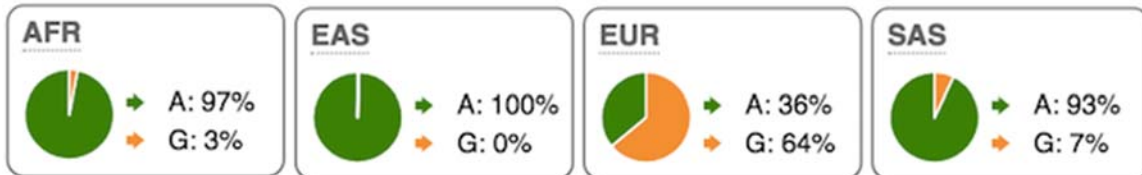
rs7948623 (DDB1):



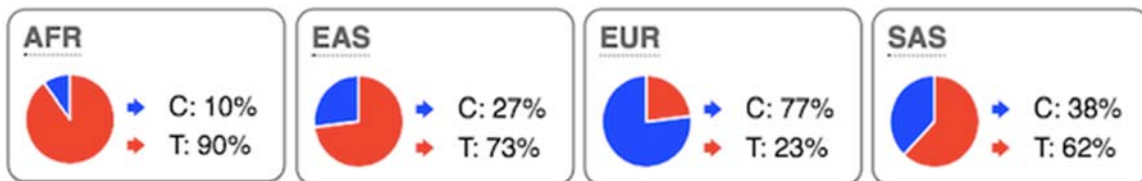
rs11230664 (DDB1):



rs12913832 (HERC2):



rs916977 (HERC2):



II ERANSKINA:

1. *Taula gehigarria:* proposatu den MULTIPLEX analisisian erabiliko diren SNPak, eragingo duen fenotipoarekin eta zein kontinentetan agertzen den.

Genea	SNP	Aleloa	Fenotipoa	Kontinentea
<i>TYR</i>	rs1042602	C	Azal + begi ilunak	Europaz kanpo
		A	Azal + begi argiak	Europa
	rs1393350	G	Azal iluna	Europaz kanpo
		A	Azal argia	Europa
	rs1126809	G	Azal + begi iluna	Europaz kanpo
		A	Azal+begi argia	Europa
<i>OCA2</i>	rs1800414	A	Azal-iluna	Asia ekialdtik kanpo
		G	Azal-argia	Asia ekialdea
<i>HERC2</i>	rs12913832	A	Begi iluna	Europaz kanpo
		G	Begi urdina	Europa
<i>MATP</i>	rs16891982	C	Azal iluna	Europaz kanpo
		G	Azal argia	Europa
	rs28777	C	Azal iluna	Europaz kanpo
		A	Azal-argia	Europa (seguruenik)
<i>SLC24A5</i>	rs1426654	A	Azal ilun	Afrika edo Asia ekialdea
		G	Azal argi	Europa edo Asia hegoaldea
<i>MFS12</i>	rs6510760	G	Azal argi	Europa + Asia
		A	Azal ilun	Afrika + Asia hegoaldea
	rs112332856	T	Azal argi	Europa + Asia
		C	Azal ilun	Afrika
<i>DDB1</i>	rs11230664	C	Azal ilun	Afrika
		T	Azal argi	Asia + Europa