



# PER QUÈ SOC PÈL-ROJA?

Pèl-roja

2n de Batxillerat

Curs 2020-2021

Biologia

18 de desembre del 2020

## RESUM

En aquest projecte, s'ha realitzat una recerca sobre el gen MC1R, un dels responsables en la pigmentació dels humans. S'ha construït un arbre genealògic per tal d'establir de qui he heretat l'al·lel que em fa ser pèl-roja, seguir el rastre d'aquest al·lel en els meus avantpassats i comprovar-ne el patró d'herència.

Altrament, s'ha establert que determina la síntesi de la proteïna de membrana MC1R del qual depèn la producció d'eumelanina (responsable dels cabells i la pell foscos) i feomelanina (responsable dels cabells pèl-rojos, la pell clara i les pigues) condicionada per la seva activació pel gen  $\alpha$ -HSM o per l'antagonista ASIP. D'altra banda, amb la finalitat de trobar l'origen evolutiu del gen, s'han utilitzat els programes BLAST, per buscar-ne altres espècies amb gens homòlegs, i MEGA, per construir arbres filogenètics.

A més, s'ha estudiat la funció que compleix en aquestes espècies. Així mateix, s'ha investigat sobre les conseqüències negatives en les persones amb una variant en el gen i l'efecte de la selecció natural en l'abundància d'aquests individus. Finalment, s'ha calculat la freqüència de l'al·lel recessiu en la població d'Alcarràs.

## RESUMEN

En este proyecto, se ha realizado una investigación sobre el gen MC1R, uno de los responsables en la pigmentación de los humanos. Se ha construido un árbol genealógico para establecer de quién he heredado el alelo que me hace ser pelirroja, seguir el rastro del alelo en mis antepasados y comprobar el patrón de herencia.

Por otro lado, se ha determinado que determina la síntesis del receptor de membrana MC1R i que de él depende la producción de eumelanina (responsable del pelo y la piel más oscuros) y feomelanina (responsable del pelo pelirrojo, la piel clara y las pecas) condicionada por su activación por parte del gen  $\alpha$ -HSM o del antagonista ASIP. Por otra parte, con la finalidad de encontrar el origen del

Per què soc pèl-roja?

gen, se han utilizado los programas BLAST, para encontrar especies con genes homólogos, y MEGA, para construir árboles filogenéticos. Asimismo, se ha estudiado la función que cumple en dichas especies.

Además, se ha investigado sobre los efectos negativos en las personas con una variante en el gen i el efecto de la selección natural sobre estos individuos. Finalmente, se ha calculado la frecuencia del alelo recesivo en la población de Alcarràs.

## ABSTRACT

In this project, an investigation about the MC1R gene, one of the responsible for human pigmentation, has been carried out. In order to establish from whom I have inherited the allele which makes me have red hair, follow the trails from this allele in my ancestors and corroborate the inheritance patterns, a genealogical tree has been constructed.

Furthermore, it has been ascertained that this gene synthesises the membrane protein MC1R, responsible for the production of eumelanin (responsible for darker hair and skin) and pheomelanin (responsible for red hair, fair skin and freckles) conditioned by its activation by the  $\alpha$ -HSM gene or its antagonist ASIP. On the other hand, with the purpose of discovering the gene's evolutionary origins, the program BLAST has been used to search for other species' homologous genes and the program MEGA has been used to create phylogenetic trees with those homologous genes.

Moreover, the negative consequences people with a variant in the gene might have as well as the natural selection's effects regarding the frequency of that allele have been investigated. Ultimately, this recessive allele's frequency in Alcarràs' population has been calculated.

Comentado [u1]: responsible for the production ...

## AGRAÏMENTS

Primerament, m'agradaria agrair al meu tutor per la seva guia contínua al llarg del treball, la seva ajuda des de l'inici d'aquest, i la seva dedicació i esforç per ajudar-me en la realització d'aquest.

Així mateix, vull agrair a la meva família, i sobretot als meus padrins, que m'han ajudat en la realització de l'arbre genealògic fent memòria sobre aquells familiars que no he arribat a conèixer però mantenien tan vivament en la memòria. També vull realitzar una especial menció als meus pares que han compartit amb mi la curiositat sobre aquest tema i han estat testimonis del progrés d'aquest treball.

Finalment, gràcies a les meves amigues que m'han acompanyat durant aquest procés i gràcies també a qui decidís que s'ha de realitzar un projecte de recerca a batxillerat degut a que ha col·laborat en que pugui conèixer profundament una característica que forma part de la meva essència.

## ÍNDEX

<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	7
<b>2. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE LA GENÈTICA MENDELIANA</b> .....	9
2.1. El meu arbre genealògic .....	9
2.2. De qui he heretat el color roig dels cabells? Deducció del patró d'herència d'aquest caràcter. ....	11
2.3. Es tracta d'un caràcter d'herència senzilla? .....	13
2.4. Conclusions.....	14
<b>3. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE LA GENÈTICA MOLECULAR</b> 15	
3.1. De què depèn el color dels cabells en els humans? .....	15
3.2. De quin gen estem parlant? .....	17
3.3. Quines variants al·lèliques té? Quina és la diferència entre els al·lèls? I quins fenotips s'associen a cada al·lèl? .....	17
3.4. De l'ADN a la proteïna: seqüències i processos .....	18
3.4.1. El gen .....	18
3.4.2. La proteïna .....	21
3.5. Conclusions.....	25
<b>4. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE L'EVOLUCIÓ</b> .....	26
4.1. Puc trobar el gen MC1R en altres espècies? .....	26
4.1.1. Metodologia de BLAST .....	26
4.1.2. Resultats dels gens homòlegs .....	36
4.1.3. Metodologia de MEGA.....	39
4.1.4. Resultats dels arbres filogenètics .....	48
4.2. Conclusions.....	51

Per què soc pèl-roja?

<b>5. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE LA GENÈTICA DE POBLACIONS</b> .....	53
5.1. Quins són els beneficis i perjudicis de ser pèl-roja? .....	53
5.2. Càlcul de la freqüència de l'al·lel en Alcarràs.....	55
5.3. Comparació de la freqüència del gen en diferents latituds.....	58
5.4. Conclusions.....	60
<b>6. CONCLUSIONS</b> .....	61
<b>7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES</b> .....	64
<b>8. ANNEX</b> .....	69

Per què soc pèl-roja?

## 1. INTRODUCCIÓ

Des de que tinc la capacitat de pensar i parlar, sempre he estat una persona molt curiosa que ha preguntat les qüestions més incontestables possibles. Una d'aquestes qüestions ha estat sempre: per què el meu color de cabells és diferent?, i més endavant, per què soc pèl-roja? Sempre he obtingut respostes poc completes que eren insuficients per mi. Així doncs, en aquest treball, he pogut per fi resoldre un dels dubtes que m'havia preguntat.

Per fer-ho, degut a que es tracta d'una pregunta molt àmplia, estudiaré diferents aspectes relacionats amb la genètica. Primerament, referent a la genètica mendeliana, investigaré la descendència del gen en la meua família mitjançant la realització d'arbres genealògics i, a partir del fenotip, intentaré deduir el genotip dels meus avantpassats. D'altra banda, investigaré sobre el funcionament del gen MC1R, un dels responsables en la síntesi de melanina, i sobre la proteïna que codifica. Així doncs, estudiaré les seves característiques i què ha de passar perquè funcioni de manera diferent.

Referent a l'evolució, investigaré si hi ha altres espècies que continguin un gen semblant, un gen homòleg, per tal de determinar una relació de proximitat evolutiva amb als humans. Així mateix, intentaré trobar de quin altre gen i de quina espècie prové el gen que tenim els humans mitjançant la construcció d'arbres filogenètics. Per buscar seqüències homòlogues, utilitzaré el programa BLAST mentre que per construir els arbres, utilitzaré MEGA.

Finalment, determinaré quines altres conseqüències té el fet de ser pèl-roja pel que fa a malalties i a la selecció natural. Així mateix, calcularé la freqüència de l'al·lel en el meu poble, Alcarràs, de dues maneres diferents que m'ajudaran a observar la influència dels moviments migratoris en les freqüències al·lèliques. A més, analitzaré si hi ha una correlació entre freqüència d'aquest l'al·lel i la latitud del país que habiten les persones el posseeixen.

En el projecte no hi haurà una part teòrica i pràctica completament diferenciades sinó que, en cada capítol diferent, hi haurà una part teòrica necessària per tal de comprendre el que s'està investigant amb una part pràctica relacionada ja sigui la construcció d'arbres genealògics, cerca de seqüències d'ADN homòlogues,

Per què soc pèl-roja?

alineaments, construcció d'arbres filogenètics, càlculs de la freqüència gènica i genotípica, etc.



Per què soc pèl-roja?

## **2. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE LA GENÈTICA MENDELIANA**

### OBJECTIUS

En aquest primer apartat, intentaré trobar com he arribat a ser pèl-roja pel que fa a quines persones en la meva família han anat heretant el gen fins tenir-lo els meus pares i arribar a la meva persona. Degut a que els meus pares no són pèl-rojos, em guiaré pels fenotips dels membres de la meva família i intentaré conèixer els seus genotips. A més a més, intentaré conèixer com s'hereta el gen.

### **2.1. El meu arbre genealògic**

Per començar, he seguit la línia familiar per la qual el gen s'ha anat transmetent al llarg de les generacions. He representat els individus amb quadrats, en el cas dels mascles, i cercles, en el cas de les femelles. Les línies horitzontals que uneixen cercles i quadrats estableixen una relació de parella. D'altra banda, les línies verticals associen els progenitors amb els seus descendents. Finalment, les línies horitzontals que uneixen dues línies verticals estableixen un parentiu entre germans.

Seguidament, he associat a cada individu el seu fenotip respecte al color dels cabells, representat amb petits rectangles de diferents colors, el color de la pell, representat amb petites cercles, i la presència de pigues a la cara pròpies de les persones amb pell clara, representades amb un cercle amb un punt al mig.

Els cabells negres venen senyalitzats per un rectangle negre; els castanys, per un de marró; els rossos, per un de groc i els pèl-rojos, per un de taronja. La pell molt clara ve representada per un cercle de color carn claret; la pell clara, pel color carn una mica més fosc; la pell morena, pel color marró i la pell molt morena pel color marró fosc.

Jo em trobo en la generació V envoltada per un cercle de color groc.

Per què soc pèl-roja?



**Figura 1:** Arbre genealògic fenotípic. Font: Elaboració pròpia

Per què soc pèl-roja?

2.2. De qui he heretat el color roig dels cabells? Deducció del patró d'herència d'aquest caràcter.

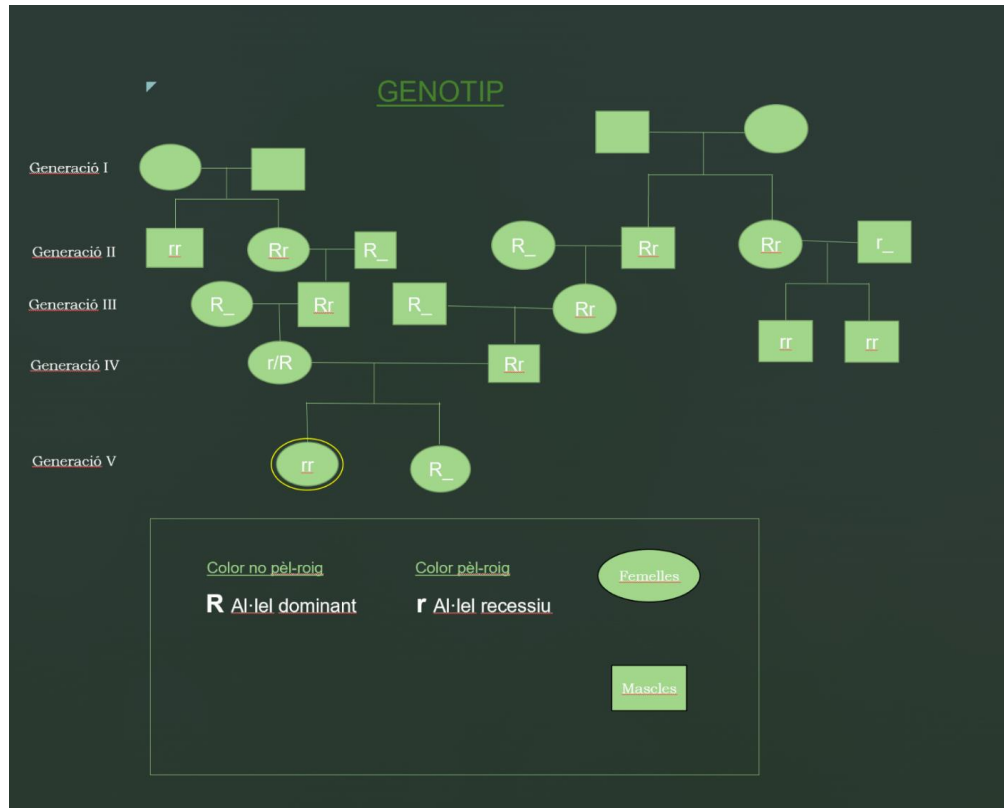


Figura 2: Arbre genealògic genotípic. Font: Elaboració pròpia

### Per què soc pèl-roja?

Per tal de deduir el genotip dels individus de l'arbre genealògic, he atribuït al fenotip "pèl-roig" una r minúscula degut a que es tracta d'un al·lel recessiu i al fenotip "no pèl-roig" una R majúscula degut a que és un al·lel dominant. Sabem que l'al·lel "r" és recessiu pel fet que jo soc pèl-roja i, en canvi, els meus pares no ho són, per tant, han de ser-ne portadors.

A continuació, explicaré el procés que he seguit per tal de deduir el genotip en l'arbre genealògic. Primerament, he posat en les persones que són pèl-roges un genotip homozigot de "rr". Seguidament, he atribuït a totes les altres persones que no eren pèl-roges una "R" majúscula que representaria l'al·lel dominant independentment si el següent al·lel és "r" o és "R".

En tercer lloc, he anat enrere en les generacions i he atribuït una "r" minúscula al pare i a la mare de les persones pèl-roges de l'arbre degut a que han de ser portadors de l'al·lel tot i que no expressin el fenotip. Tot seguit, he anat seguint la línia familiar que connecta les persones pèl-roges de generacions anteriors (generació II i III) amb jo, persona pèl-roja de la generació V, i he anat afegint una "r" a aquells que tenien l'al·lel i que l'havien anat passant al llarg de les generacions.

Finalment, he afegit una "\_" a aquelles persones que no eren pèl-roges però que no podíem deduir si eren portadores del gen o no degut al seu caràcter recessiu i degut també a que no he seguit la línia familiar completa de totes les persones que es troben en l'arbre genealògic.

Així doncs, s'ha comprovat que la manifestació del fenotip pèl-roig depèn d'un al·lel recessiu degut a que no és suficient amb ser portador de l'al·lel per tal d'expressar el fenotip, sinó que el genotip de l'individu ha de ser homozigot. En el cas que es tractés d'un al·lel dominant, tots els portadors del gen serien pèl-rojos, però podem observar que només aquelles persones que tenen els dos al·lells presenten la característica del cabell pèl-roig.

Així mateix, tot i que en l'arbre genealògic hi hagin tres homes pèl-rojos i només una dona pèl-roja no es tracta d'un al·lel lligat al sexe atès que no podem

### Per què soc pèl-roja?

observar cap patró que ens indiqui que les persones de sexe masculí o femení presentin més o menys probabilitats de manifestar la característica. En el cas que fos un caràcter lligat al sexe, tots els mascles amb l'al·lel r haurien de ser pèl-rojos incloent al meu pare.

### 2.3. Es tracta d'un caràcter d'herència senzilla?

La pigmentació en els éssers humans és una característica poligènica, dit d'una altra manera, depèn de diversos gens com per exemple el gen OCA2, ASIP, POMC, TYRP i HPS1 entre d'altres.<sup>1</sup> Ho podem advertir pel fet que, arreu del món, existeixen persones amb diferents combinacions de colors de cabell, de tonalitats de pell i de colors d'ulls. Aquests gens poden codificar des dels enzims que afecten a la producció de melanina fins a l'empaquetament, distribució i degradació dels melanosomes. Tot i això, el gen MC1R compleix un paper molt important respecte la producció d'eumelanina o feomelanina.<sup>2</sup>

D'altra banda, hi ha un nombre elevat d'al·lells, que mencionarem més endavant en el treball, que provoquen el cabell pèl-roig. Tot i això, la penetració d'aquests al·lells no és del 100% i els seus percentatges de penetració no són iguals en tots. En diversos estudis realitzats, alguns dels al·lells tenen un 80% de penetració mentre que d'altres al·lells en tenen un 15%.<sup>3</sup> Conseqüentment, la penetració dels al·lells és força variada i depèn de l'al·lel que posseeixi cada individu.

En definitiva, el color de cabells no és un caràcter d'herència senzilla perquè no depèn d'un sol gen sinó que depèn d'altres gens. A més, aquests gens no tenen només dos al·lells amb dominància completa de l'un sobre l'altre. La base genètica d'aquest caràcter no és tan senzilla com la dels caràcters de la pesolera estudiats per Mendel. Tanmateix, es pot fer la simplificació de representar l'herència d'aquest caràcter com si fos controlat per un sol gen amb dos al·lells, ja que el gen MC1R és un dels gens més rellevants en el control del color de la pell i dels cabells.

Per què soc pèl-roja?

## 2.4. Conclusions

En aquest apartat, he pogut arribar a les següents conclusions:

- Es tracta d'un gen recessiu no lligat al sexe, raó per la qual els meus pares no són pèl-rojos però jo sí.
- L'al·lel ha anat sent heretat al llarg de les generacions de la família tant per línia paterna com materna fins que, per casualitat, han coincidit els dos al·lells recessius en la meva persona.
- Aquest al·lel pot tenir un grau de penetració d'entre el 15% i 80%.
- La pigmentació en els éssers humans és una característica poligènica que depèn d'altres gens com per exemple OCA2, ASIP, POMC, TYRP i HPS1.
- El gen MC1R compleix un paper molt important en la determinació del color dels cabells.

Per què soc pèl-roja?

### **3. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE LA GENÈTICA MOLECULAR**

#### OBJECTIUS

En aquest apartat, intentaré respondre a la pregunta des d'un punt de vista bioquímic analitzant més profundament què és el que fa concretament a nivell molecular que els cabells siguin d'un color o d'un altre i investigant sobre el gen que ho controla. Així mateix, indagaré sobre quin fet provoca que el gen funcioni de manera irregular, sobre la proteïna que codifica i sobre les característiques d'aquesta. Per tal de trobar la informació mostrada a continuació, he necessitat realitzar una consulta extensa en diferents bases de dades com l'NCBI, on he hagut de seleccionar la informació més important dels diferents estudis científics realitzats així com fer un anàlisi de la seqüència del gen.

#### **3.1. De què depèn el color dels cabells en els humans?**

El color dels cabells en les persones depèn de la proporció d'eumelanina i feomelanina que es fabrica en els melanòcits. Els melanòcits contenen uns orgànuls específics semblants als lisosomes anomenats melanosomes.<sup>4</sup> Les persones que produeixen més eumelanina en els seus melanòcits són aquelles que tendeixen a tenir els cabells castanys o negres i pell més fosca que se sol bronzeja fàcilment.

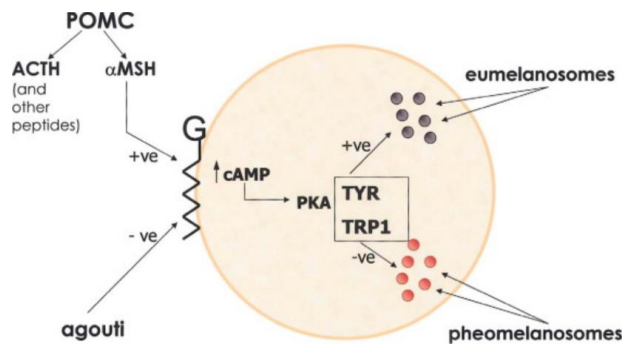
L'eumelanina té la funció de protegir la pell dels rajos ultraviolats del sol (radiació electromagnètica per sota de 400 nm de longitud d'ona<sup>5</sup>). Aquesta se sintetitza de la següent manera: primerament, s'oxida la tirosina mitjançant l'enzim tirosinasa i, per tant, comença la via enzimàtica. En oxidar la tirosina, aquesta es transforma en L-DOPA que ràpidament es torna a oxidar en DOPAquinona. Aquest procés inclou tant la formació de feomelanina com eumelanina. En la DOPAquinona és on les dues rutes se separen per tal de formar o bé eumelanina o bé feomelanina.

La ruta de la producció d'eumelanina té lloc en el cas que la proteïna MC1R sigui activada per l'hormona  $\alpha$ -HSM. Si pel contrari, hi actua l'hormona ASP, que és

### Per què soc pèl-roja?

inhibidora del receptor, aleshores, la DOPAquinona deriva en tioderivats, com per exemple, àtoms de sofre, i s'acaba formant feomelanina.<sup>6</sup> Aquelles persones que fabriquen més feomelanina, són aquelles que tendeixen a tenir els cabells rossos o pèl-rojos, la pell pigada, clara i gairebé mai bronzejada.

Sovint, l' $\alpha$ -HSM i l'ASP actuen de manera que es produeixen tant eumelanina com feomelanina, no tan sols una de les dos, però en diferents proporcions que acaben determinant el color de la pell i el color dels cabells. Tot i això, quan el gen que codifica el receptor MC1R o l'hormona  $\alpha$ -HSM estan mutats, i, per tant, el receptor no es pot activar perquè no pot ser activat i és inhibït, només es pot acumular feomelanina causant el color pèl-roig en les persones. De la mateixa manera, en el cas que el gen que codifica l'hormona ASP estigui mutat, només se sintetitza eumelanina.



**Figura 3:** Imatge esquemàtica d'un melanòcit que indica el procediment de síntesi de melanina. El receptor MC1R el trobem indicat amb una G.

Font: ScienceDirect, copyright



Per què soc pèl-roja?

### 3.2. De quin gen estem parlant?

Es tracta del gen MC1R (receptor de melanocortina 1). Aquest es troba en el cromosoma 16 i dona instruccions per tal de fabricar una proteïna anomenada receptor de la melanocortina 1. Es troba posicionat en la superfície dels melanòcits, unes cèl·lules encarregades de fabricar el pigment de la melanina que es poden trobar no tan sols en la pell sinó també en l'iris, el coroides, la còclea, les vàlvules cardíaques, els fol·licles pilosos, etc. La melanina s'encarrega de donar color a la pell, al cabell i als ulls. A més, actua en la retina on desenvolupa un paper molt important respecte la vista.

### 3.3. Quines variants al·lèliques té? Quina és la diferència entre els al·lells? I quins fenotips s'associen a cada al·lel?

El gen MC1R es tracta d'un gen amb un alt polimorfisme. De fet, té més de 200 variants diferents. Algunes variants poden causar conseqüències en la síntesi de la proteïna a l'impedir que el gen sigui activat per les seves proteïnes agonistes corresponents. Aquestes conseqüències fan que la fabricació d'eumelanina disminueixi o fins i tot que no es pugui realitzar. Tot i les nombroses possibles variants que el gen pot representar, només ens centrarem en aquelles que podria tenir una persona pèl-roja.

Les variants en la seqüència del gen que afecten al cabell pèl-roig i/o a la tonalitat del color de la pell són els següents: p.D84E, p.R142H, p.R151C, p.R160W i p.D294H. <sup>7 8</sup> El nom dels al·lells indica la posició de l'aminoàcid en la proteïna així com els aminoàcids als qual la variant afecta, és a dir, la substitució dels aminoàcids.

Depenent de l'al·lel que tingui cada individu i de si té els dos al·lells variats o només en té un, aquest individu tindrà diferents característiques. Les diferències entre les característiques fenotípiques entre els diferents individus a causa d'una diferència d'al·lells, les hem pogut observar en els arbres. Per aquesta raó, hem

### Per què soc pèl-roja?

vist individus amb únicament pigues i la pell blanca però els cabells castanys, els cabells castanys però el pèl de la barba pèl-roig, etc. Tot i això, cal aclarir que la característica dels cabells pèl-rojos sí que requereix la presència dels dos al·lels recessius.

## 3.4. De l'ADN a la proteïna: seqüències i processos

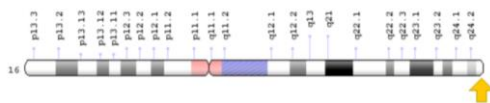
### 3.4.1. El gen

- Nom(s) del gen

La nomenclatura dels diferents gens canvia depenent de la base científica consultada. Avui en dia, però, s'ha començat a estandarditzar una nomenclatura que serveixi per tots els països per tal que els científics d'arreu del món puguin comprendre's. El receptor de melanocortina 1 és un dels molts gens que tenen diferents noms. Alguns exemples són: receptor de l'hormona estimulant de melanòcits (MSHR o MSH), receptor del pèptid activador de la melanina, receptor de melanotropina, CMM5, SHEP2, etc.<sup>9</sup>

- Localització del gen

El gen es troba en el cromosoma 16. Dins del cromosoma 16, la seva posició citogenètica és 16q24.3. Més exactament, el MC1R es troba en el braç llarg del cromosoma en la secció 24.3. D'altra banda, respecte les bases nitrogenades, es troba entre la bases 89,917,879 i la 89,920,977 tot i que la regió codificant es troba entre les bases 89,919,259 i 89,920,212.<sup>10</sup>



**Figura 4:** Localització gràfica dins del cromosoma 16

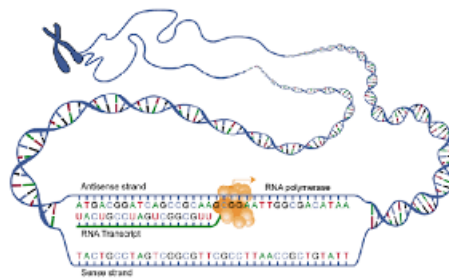
Font: emaze, copyright Emily Hankins

Per què soc pèl-roja?

- Expressió del gen = síntesi de la proteïna (Transcripció, maduració (=splicing=eliminació dels introns) i traducció)

Per tal de convertir una seqüència de bases nitrogenades en una proteïna, es duen a terme diferents processos dins les cèl·lules. El primer és el procés de transcripció mitjançant el qual el gen en qüestió serà expressat en forma d'ARN utilitzant com a motlle una de les dues cadenes d'ADN.

El procés de transcripció del gen que estem estudiant no conté la seqüència promotora que contenen la majoria de gens. En canvi, sí que conté un *E-box* i alguns factors de transcripció que activen o inhibeixen, en definitiva, controlen la transcripció de la seqüència. En el nostre gen, trobem els factors de transcripció AMI-1a, MZF1 i MITF.<sup>11</sup>



**Figura 5:** Procés de transcripció d'un gen

Font: Know Genetics, copyright Human Genome Research Institute

Seguidament, s'inicia el procés de maduració característic de les cèl·lules eucariotes on s'eliminen les parts de la seqüència que no es traduiran finalment en la proteïna, és a dir, els introns del gen. Així mateix, s'uneixen les parts que sí que es traduiran, és a dir, els exons, mitjançant les lligases.

Finalment, l'ARNm viatja fins als ribosomes on es duu a terme el procés de traducció durant el qual la seqüència d'ARN es transforma en una seqüència d'aminoàcids que formaran la proteïna. El ribosoma llegeix els codons de la seqüència començant pel que marca l'inici de la traducció (AUG) i, aleshores, s'afegeix una metionina que va lligada a l'ARNt i que dona per iniciada la síntesi de la proteïna. Consecutivament, l'ARN va avançant en el ribosoma i es va formant la nova cadena d'aminoàcids. Finalment, el ribosoma llegeix el codó de *Stop* i dona per acabada la traducció.

Per què soc pèl-roja?

- Elements reguladors de l'expressió del gen

L'expressió del gen s'inicia mitjançant la incidència de rajos UV en l'epidermis. Els rajos UV activen un tipus de quinasa a la qual se li afegeix un grup fosfat i activa un factor de transcripció que activa la transcripció de l'enzim tirosinasa. D'altra banda, s'inhibeix mitjançant espècies reactives d'oxigen (ROS) que són molècules produïdes en les cèl·lules resultants de reaccions REDOX<sup>12,13</sup>. Com he mencionat anteriorment, la seqüència conté l'*E-box*, que és un regulador de l'expressió del gen i, en afegir-s'hi un factor de transcripció, inicia la transcripció del gen.

- Seqüència codificant

En l'Annex, podem observar la seqüència completa del gen MC1R. Tot i que es tracta d'un gen molt llarg, només unes parts específiques, anomenades exons, seran finalment traduïdes en la proteïna. En el cas d'aquest gen, només té un exó que consta de 951 nucleòtids, per tant, no hi ha cap intró. La part marcada en verd de la seqüència és l'exó únic que es traduirà en la proteïna mentre que les parts vermelles d'abans i després seran eliminades durant el procés d'*splicing*.

D'altra banda, hi trobem marcats els codons i, en la zona promotora marcat en blau, l'*E-box*. Si aïllem la zona de l'exó, observem en el principi el codó d'inici que marca el principi de la traducció que hem comentat anteriorment. En aquest cas, la seqüència de bases nitrogenades és la cadena complementària d'ADN degut a que coincideix amb l'ARN missatger. Tot i això, enlloc de veure-hi uracil com seria propi de l'ARN, hi trobem timina. D'aquest tipus de cadena se'n diu *sense strand*.

Si aïllem la regió codificant, és a dir, els exons, i la traduïm utilitzant el codi genètic, n'obtenim la proteïna. Degut a que les bases nitrogenades estan en forma d'ADN, a l'hora de traduir, s'ha de considerar que enlloc de "T" (timina) s'ha de buscar "U" (uracil).

Per què soc pèl-roja?

### 3.4.2. La proteïna

- Seqüència d'aminoàcids

Per tal de traduir els codons i arribar fins a la seqüència de 317 aminoàcids, s'utilitza el codi genètic. A continuació, trobem la seqüència d'aminoàcids de la proteïna que sintetitza el gen MC1R.

MAVQGSQRRLLGSLNSTPTAIPQLGLAANQTGARCLEVSISDGLFSLGLVSLVENAL  
VVATIAKNRNLHSPMYCFICCLALSDLLVSGSNVLETAVILLEAGALVARAAVLQQLDN  
VIDVITCSSMLSSLCFLGAIADVRYISIFYALRYHSIVTLPRARRAVAAIIVVASVVFSTLFI  
AYYDHSVAVLLCLVFFLAMLVMAVLYVHMLARACQHAQGIARLHKRQRPVHQGFGL  
KGAVTLTILLGIFFLCWGPFFLHLTLIVLCPEHPTCGCIFKNFNLFLALIICNAIIDPLIYAF  
HSQELRRTLKEVLTCSQDRALVSWDVKSLGGSVCQELLPQQPQEKGLCDQKASS  
TALQRLLQKEVKSLPQAKGPGLEPP

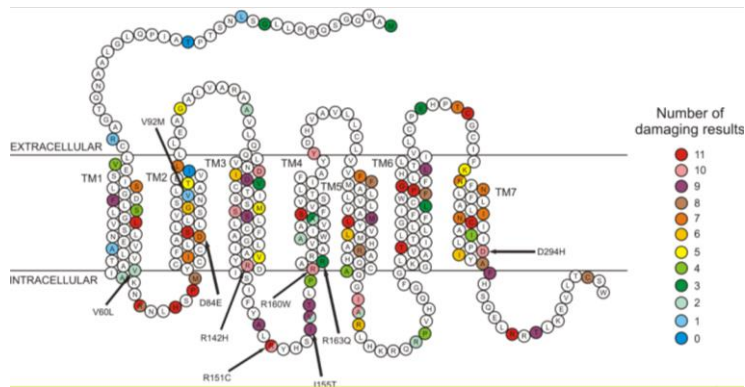
**Figura 6:** Llegendes dels noms dels aminoàcids amb les seves reduccions corresponents.

Font: socratic, copyright

Full name	Three -letter abbreviation	One-letter abbreviation
Alanine	Ala	A
Cysteine	Cys	C
Aspartic acid	Asp	D
Glutamic acid	Glu	E
Phenylalanine	Phe	F
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Lysine	Lys	K
Leucine	Leu	L
Methionine	Met	M
Asparagine	Asp	N
Proline	Pro	P
Glutamine	Gln	Q
Arginine	Arg	R
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Valine	Val	V
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y

Podem observar com el primer aminoàcid que ens apareix és la metionina que, com ja hem mencionat anteriorment, és la proteïna terminal que contenen totes les proteïnes eucariotes i que marca l'inici de la traducció de bases nitrogenades a aminoàcids.

Per què soc pèl-roja?



**Figura 7:** Seqüència bidimensional del gen MC1R amb les zones més probables de tenir una variant.

Font: Journals, copyright Diego Hepp, Gislene Lopes Gonçalves, Thales Renato, Ochotorena de Freitas

- Característiques d'aquesta proteïna

- **Quin tipus de proteïna és?**

S'anomena proteïna MC1R o receptor de la melonocortina 1. Es tracta d'un receptor de membrana que forma part de la subfamília de proteïnes GPCR de classe A que són els MCRs (receptors de melanocortina). D'aquest receptors de melanocortina n'hi ha de 5 tipus diferents.

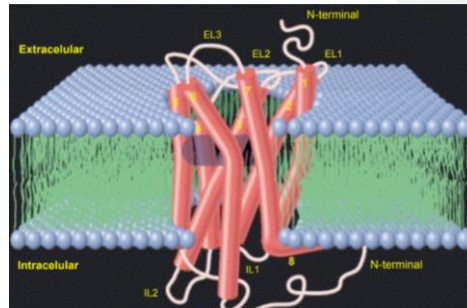
- **Què són les proteïnes GPCR?**

Són receptors transmembrana lligats a la proteïna G i que s'activen mitjançant diferents tipus de lligands com neurotransmissors, hormones, factors de creixement, llum,  $Ca_2+$ , aminoàcids, nucleòtids, pèptids, etc.

Per què soc pèl-roja?

o **Localització de la proteïna en la cèl·lula**

En la cèl·lula, trobem aquests receptors en la seva membrana travessant-la de manera que hi ha una zona que queda en l'exterior de la cèl·lula, una zona que travessa la membrana i una zona que es troba dins de la cèl·lula.



**Figura 8:** estructura tridimensional d'una proteïna GPCR transmembrana. S'hi poden observar les 7 hèlix en vermell, els bucles que les separen i els extrems terminals.

o **Quin és el pes molecular de la proteïna?**

La proteïna MC1R pesa 34.7051 kDa.<sup>14</sup>

o **Quin és el seu punt isoelèctric?**

El seu punt isoelèctric és 7.5.<sup>15</sup>

Font: fseneca, copyright Marta Brisqueta

o **Quines funcions compleixen?**

Participen en la regulació de funcions com la neurotransmissió, secreció de glàndules endocrines i exocrines, excitosi, pressió sanguínia, en els ritmes circadians, etc.

o **Quina estructura tenen?**

Tenen una estructura pròpia del grup de proteïnes GPCR, és a dir, un extrem N-terminal a la zona extracel·lular, les set hèlix travessant la membrana i un extrem C-terminal a la zona intracel·lular.

Així mateix, totes les proteïnes GPCR estan formades per 7 seqüències diferents d'aminoàcids amb forma d'hèlix  $\alpha$  transmembrana.<sup>12</sup> A més, les proteïnes G són heterotrímerns, és a dir, estan formades per tres subunitats diferents: una alfa, una beta i una gamma.

o **Quin és el seu funcionament?**

Quan un lligand s'uneix a aquests receptors de membrana, es produeix un canvi en la conformació dels receptors. Aleshores, s'inicia una interacció entre el receptor i una proteïna G. En definitiva, quan una senyal de l'exterior s'uneix a

Per què soc pèl-roja?

un receptor GPCR, s'activa la proteïna G que inicia la fabricació de segons missatgers. <sup>16</sup>

○ **Com és la seva estructura terciària?**

Per tal de respondre aquesta pregunta, utilitzarem una imatge.<sup>17</sup>



**Figura 9:** Estructura terciària de la proteïna que és codificada pel gen MC1R.

Font: RCSB, copyright

○ **Processos biològics en que la proteïna MC1R està involucrada**

Com he explicat en aquest mateix capítol, la proteïna MC1R té un paper fonamental en la ruta de la síntesi d'eumelanina i feomelanina. Quan aquesta és activada per l'hormona  $\alpha$ -HSM, aleshores es fabrica eumelanina. Si el receptor, en canvi, és activat pel gen antagonista ASIP, aleshores, la senyal de  $\alpha$ -HSM és impedita i es bloqueja la fabricació de cAMP (segon missatger). El resultat és la producció de més feomelanina. <sup>19</sup>



Per què soc pèl-roja?

### 3.5. Conclusions

En aquest apartat, hem pogut arribar als següents resultats sobre el gen MC1R:

- El color dels cabells en les persones depèn de la proporció d'eumelanina i feomelanina que es sintetitzi en els melanòcits.
- L'hormona  $\alpha$ -MSH activa la proteïna MC1R fent que es produeixi eumelanina (dona lloc als cabells castanys i la pell fosca). En canvi, l'hormona antagonista ASP l'inhibeix, fent que es sintetitzi feomelanina (dona lloc als cabells pèl-rojos, la pell clara i la presència de pigues).
- El gen que determina la síntesi de la proteïna és el MC1R.
- Les variants en el gen que provoquen el pèl-roig i la pell clara són p.D84E, p.R142H, p.R151C, p.R160W i p.D294H.
- Altres noms donats al gen són MSHR, MSH, CMM5 i SHEP2.
- Es tracta d'un gen localitzat en el cromosoma 16.
- Conté una *E-box* en la seqüència i alguns factors de transcripció com AMI-1a, MZF1 i MITF.
- No té introns sinó que està format per un sol exó que té 957 nucleòtids.
- La funció del gen s'activa amb la incisió de rajos UV en l'epidermis.
- Sintetitza una proteïna de 317 aminoàcids que és del tipus GPCR, és a dir, un receptor de membrana que rep senyals de l'exterior. Aquesta proteïna conté 7 hèlix.

Per què soc pèl-roja?

## 4. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE L'EVOLUCIÓ

### OBJECTIUS

En aquest apartat, investigaré l'origen i l'evolució del gen MC1R. Per fer-ho, exploraré bases de dades genòmiques buscant seqüències homòlogues al gen MC1R humà en altres espècies ja que l'homologia en la seqüència de nucleòtids d'un gen indica un origen comú. Compararé les seqüències homòlogues que trobi, faré alineaments i construiré arbres filogenètics per visualitzar l'evolució del gen.

En primer lloc, utilitzaré el programa BLAST per tal de trobar les seqüències homòlogues al gen i seleccionaré les que tenen més semblança. En segon lloc, un cop tingui les seqüències, utilitzaré el programa MEGA, en el qual, per una banda, introduiré les seqüències per realitzar els alineaments i, per l'altra, construiré els arbres filogenètics per tal de poder trobar la relació que hi ha entre totes les seqüències i poder, finalment, descobrir quin podria ser l'origen del gen.

### 4.1. Puc trobar el gen MC1R en altres espècies?

#### 4.1.1. Metodologia de BLAST

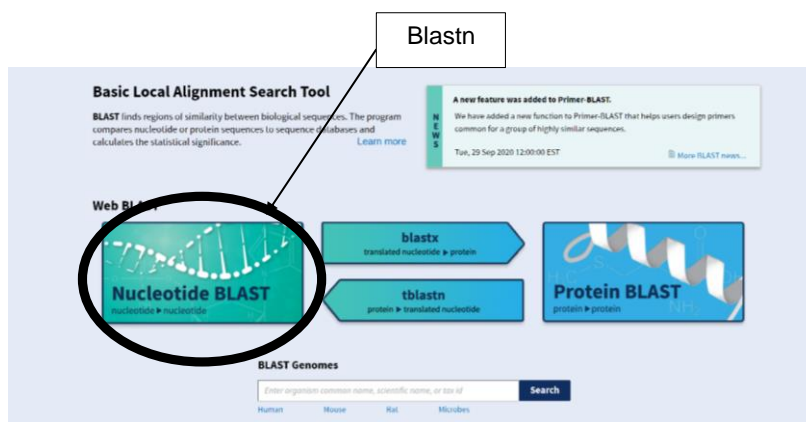
- Com funciona el programa BLAST?

A continuació, explicaré breument el funcionament del programa BLAST. Consisteix en un programa que alinea seqüències d'ADN o de proteïnes d'una espècie determinada amb d'altres que es troben en diferents bases de dades per tal de trobar semblances entre elles i poder trobar gens ortòlegs. Hi podem trobar diferents modalitats que podem aprofitar depenent del que estiguem intentant buscar.

Si volguéssim comparar seqüències proteiques amb la base de dades de proteïnes, utilitzaríem **Blastp**. Per comparar amb la base de dades de nucleòtids, utilitzaríem **tblastn**. D'altra banda, per tal de comparar seqüències de nucleòtids

Per què soc pèl-roja?

amb una base de proteïnes, utilitzaríem **blastx**. Així mateix, podem utilitzar **Tblastx** que, a partir d'una seqüència de nucleòtids, el programa tradueix una seqüència de nucleòtids a una seqüència d'aminoàcids i la compara amb una base de dades d'aminoàcids que també ha hagut de traduir. Si volguéssim comparar dues seqüències diferents entre elles enlloc d'una amb una base de dades, podríem utilitzar **B2seq**.<sup>20</sup> Jo vull comparar una seqüència de nucleòtids amb una base de dades de nucleòtids, per tant, he hagut d'utilitzar **blastn**.<sup>21</sup>



**Figura 10:** Pàgina principal del programa BLAST.

- Passos a seguir per trobar seqüències homòlogues:

Primerament, un cop he clicat a la modalitat que vull utilitzar, el programa em condueix a una pàgina on apareixen diferents opcions i paràmetres que puc modificar per tal d'ajustar la recerca. No és necessari ajustar tots els paràmetres i utilitzar totes les opcions que el programa ofereix. Per exemple, en el meu cas, només necessito l'espai per introduir la seqüència del gen MC1R. En canvi, no necessito establir un espai delimitat de la seqüència.

## Per què soc pèl-roja?

En la primera part del programa, trobem l'espai on puc escollir la modalitat de Blast que vull utilitzar (1). Més endavant, hi ha l'espai on he d'introduir la seqüència de nucleòtids del gen MC1R en format FASTA (2), així com la possibilitat d'introduir la seqüència des d'un arxiu de l'ordinador (3) i la possibilitat de donar-li un títol a la recerca (4). Podria alinear més de dues seqüències si així ho necessités (5) i inclús limitar la recerca a un fragment de la seqüència (6).

Figura 11: Primera part dels paràmetres de BLAST.

Investigant més per la pàgina, hi puc trobar d'altres paràmetres que em poden resultar útils. Per exemple, en el rectangle A, se'm desplega una pestanya que em permet triar la base de dades on vulgui buscar la seqüència homòloga. A continuació, en la pestanya B, tinc la possibilitat de buscar seqüències homòlogues en una espècie determinada o fins i tot d'excloure'n. En la C, puc demanar al programa que em descarti seqüències amb poca informació. En el rectangle D, em permet descartar també seqüències depenent de la informació qui hi introdueixi. Finalment, tot i que en la selecció del programa, que és la lletra E, el programa predeterminat és el *megablast*, he decidit canviar-lo a *discontiguos megablast* degut a que és el que necessito per tal de buscar altres espècies amb un gen homòleg. Cal aclarir, però, que en realitzar la recerca en invertebrats, he hagut de tornar a canviar el programa a *blastn* per tal que sortissin resultats.

## Per què soc pèl-roja?

Choose Search Set

Database:  Nucleotide collection (nr/nt)  RNA/ITS databases  Genomic + transcript databases  Betacoronavirus

Organism:   exclude  exclude

Exclude:  Models (XMP)  Uncultured/environmental  type sequences

Limit to:  Sequences from type material

Entrez Query:

Program Selection

Optimize for:  Highly similar sequences (megablast)  More dissimilar sequences (discontiguous megablast)  Somewhat similar sequences (blastn)

Search database Nucleotide collection (nr/nt) using Discontiguous megablast (Optimize for more dissimilar sequences)

Show results in a new window

Figura 12: Imatge de la segona part dels paràmetres de BLAST

En aquest apartat, és on hauré de descartar més endavant *Homo sapiens*, primats (Primates) i mamífers (Mammalia) en els dos primers arbres i hauré d'incloure a rèptils (Reptiles), amfibis (Amphibia), aus (Aves), peixos (Fish), etc. en el tercer arbre per tal d'allunyar-me evolutivament cada cop més en la recerca i trobar espècies cada cop més allunyades a la nostra.

Comentado [cm2]: Amb cursiva?

- Com he seleccionat les seqüències?

Per tal de poder fer una selecció acurada, s'han de considerar diferents paràmetres imprescindibles com l'*E-value*, el *Query Cover* i el *Percent Identity*.

Quan volem comparar una seqüència, ja sigui de nucleòtids o d'aminoàcids, amb altres seqüències, la millor alineació possible entre les dues seqüències s'anomena *hit*. L'*E-value* fa referència al nombre de *hits* aleatoris que podem esperar en fer funcionar l'algoritme. Com més petit sigui aquest valor, menys *hits* aleatoris hi haurà i, en conseqüència, més real serà la comparació de les seqüències.

D'altra banda, el *Query Cover* consisteix en el percentatge de la seqüència d'ADN homòleg que "cobreix" la seqüència que hem introduït. Finalment, l'*Identity Percent* ens indica el percentatge de similitud que hi ha entre les dues seqüències, és a dir, quin percentatge de nucleòtids tenen idèntic.<sup>22</sup> A continuació, es poden observar algunes de les recerques que he dut a terme.

Per què soc pèl-roja?

- Primera recerca:

select all 100 sequences selected		GenBank	Graphics	Distance tree of results		
Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
<input checked="" type="checkbox"/> Eukaryotic synthetic construct chromosome 16	3808	3808	100%	0.0	100.00%	CP034494.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X9, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941144.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X8, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941143.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X7, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941142.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X6, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941141.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X5, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_008965994.3
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X4, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_008965983.3
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X3, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_008965980.3
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X2, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941140.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Macaca fascicularis melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor) (MC1R), mRNA	3083	3083	100%	0.0	92.25%	XM_005592836.2
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Cercocebus alys melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor) (MC1R), mRNA	3077	3077	100%	0.0	92.15%	XM_012082356.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Theropithecus gelada melanocortin 1 receptor (MC1R), transcript variant X2, mRNA	2963	2963	99%	0.0	90.90%	XM_025370088.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Theropithecus gelada melanocortin 1 receptor (MC1R), transcript variant X1, misc_RNA	2696	2696	88%	0.0	91.83%	XR_003117028.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Rhinopithecus bieti melanocortin 1 receptor (MC1R), mRNA	2454	2454	81%	0.0	91.85%	XM_017847085.1
<input checked="" type="checkbox"/> Pan troglodytes versus MC1R gene for melanocortin 1 receptor, complete cds, haeslytype_A	2329	2329	63%	0.0	98.22%	AB568371.1
<input checked="" type="checkbox"/> Pan paniscus MC1R gene for melanocortin 1 receptor, complete cds, haeslytype_B	2320	2320	63%	0.0	98.08%	AB568374.1
<input checked="" type="checkbox"/> Pan paniscus MC1R gene for melanocortin 1 receptor, complete cds, haeslytype_A	2320	2320	63%	0.0	98.08%	AB568373.1
<input checked="" type="checkbox"/> Pan paniscus MC1R gene for melanocortin 1 receptor, complete cds, haeslytype_C	2315	2315	63%	0.0	98.00%	AB568375.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X10, mRNA	2313	2556	71%	0.0	98.07%	XM_003804980.4
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Cebus caucinus imitator melanocortin 1 receptor (MC1R), mRNA	2298	2298	100%	0.0	83.50%	XM_017513978.1

Figura 13: Primera recerca exloent Homo Sapiens

En la figura 14, hi apareixen els primers resultats de la recerca. El resultat és una llista força llarga que va més enllà de la captura de pantalla. Conseqüentment, he hagut de descartar les espècies que no complien amb les característiques que estava buscant. Així doncs, he descartat aquelles seqüències que són sintètiques i que es repeteixen. Un cop descartades aquestes seqüències, he d'escollir aquelles que realment tinguin una relació propera amb la seqüència del gen i que, per tant, siguin el més semblants possible. Així doncs, he decidit aplicar un filtre de manera que la *Query Cover* i el *Percent Identity* no siguin inferiors a un 80%.

## Per què soc pèl-roja?

- Segona recerca:

The screenshot displays a BLAST search interface. On the left, the search parameters are listed: Job Title (Nucleotide Sequence), RID (RHED1W8D016), Program (BLASTN), Database (nt), Query ID (lcl|Query\_42661), Description (None), Molecule type (dna), and Query Length (2111). On the right, the 'Filter Results' section is active, showing an 'Organism' filter set to 'only top 20 will appear' and a 'Percent Identity' filter set to '80 to 100'. Below these filters, a table titled 'Sequences producing significant alignments' is shown, listing 15 sequences with their descriptions, scores, and accession numbers. The table columns are: Description, Max Score, Total Score, Query Cover, E value, Per. Ident, and Accession.

Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
Eukaryotic synthetic construct chromosome t6	3808	3808	100%	0.0	100.00%	CP034494.1
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X9, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941144.1
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X8, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941143.1
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X7, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941142.1
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X6, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941141.1
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X5, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_008965994.3
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X4, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_008965983.3
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X3, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_008965980.3
PREDICTED: Pan paniscus tubulin beta-3 chain (LOC100980448), transcript variant X2, mRNA	3502	3502	99%	0.0	96.73%	XM_034941140.1
PREDICTED: Macaca fascicularis melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor) (MC1R), mRNA	3083	3083	100%	0.0	92.25%	XM_005592836.2
PREDICTED: Cercopithecus aethiops melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor) (MC1R), mRNA	3077	3077	100%	0.0	92.15%	XM_012082356.1
PREDICTED: Theropithecus gelada melanocortin 1 receptor (MC1R), transcript variant X2, mRNA	2963	2963	99%	0.0	90.90%	XM_025370088.1
PREDICTED: Theropithecus gelada melanocortin 1 receptor (MC1R), transcript variant X1, misc_RNA	2696	2696	88%	0.0	91.83%	XLR_003117028.1
PREDICTED: Rhinopithecus bieti melanocortin 1 receptor (MC1R), mRNA	2454	2454	81%	0.0	91.85%	XM_017847085.1
PREDICTED: Cebus capucinus imitator melanocortin 1 receptor (MC1R), mRNA	2298	2298	100%	0.0	83.50%	XM_017513978.1

Figura 14: Segona recerca aplicant filtres.

En aquesta segona recerca, ja podem observar com la llista s'ha escurçat i, per tant, podem seleccionar les espècies tornant a descartar les seqüències repetides i sintètiques. De moment, les sis seqüències resultants formen part del grup dels primats. Per aquest fet, tornaré a la pantalla principal per tal d'excloure els primats i així, trobar seqüències d'altres grups taxonòmics.

Per què soc pèl-roja?

Figura 15: Procediment excel·lent *Homo sapiens* i primats.

- Tercera recerca:

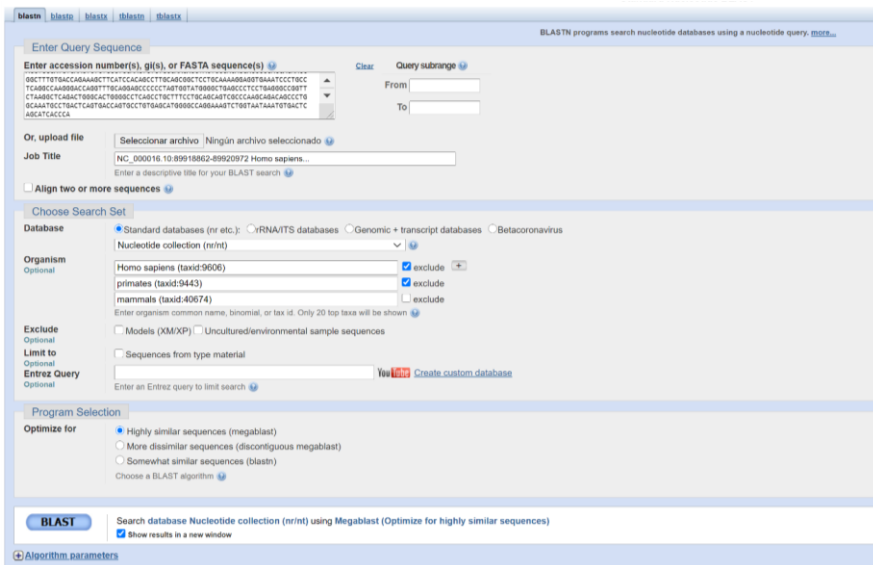
Sequences producing significant alignments		Download	Manage Columns	Show 100		
Description	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
<input checked="" type="checkbox"/> Eukaryotic synthetic construct chromosome_16	3899	3899	100%	0.0	100.00%	CP034494.1
<input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct Homo sapiens tubulin_beta_4 mRNA, partial cds	1755	2033	52%	0.0	100.00%	BT007688.1
<input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct Homo sapiens clone FLH924852.01X tubulin_beta_4 (TUBB4) mRNA, complete cds	1755	2033	52%	0.0	100.00%	AY990264.1
<input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct Homo sapiens clone IMAGE:100011057; FLH195773.01L; RZPDo839G02.151D melanocortin_1 receptor (alpha melan)	1748	1748	45%	0.0	99.69%	DQ895597.2
<input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct clone IMAGE:100005897; FLH195777.01X; RZPDo839G02.152D melanocortin_1 receptor (alpha melanocyte stimulat	1748	1748	45%	0.0	99.69%	DQ893267.2
<input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct Homo sapiens gateway clone IMAGE:100018880.3 read MC1R mRNA	1557	1557	45%	0.0	96.23%	CU875838.1
<input checked="" type="checkbox"/> Synthetic construct Homo sapiens gateway clone IMAGE:100018880.5 read MC1R mRNA	1286	1286	36%	0.0	96.46%	CU875837.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Cereothripsium simum simum tubulin_beta_3 chain (LOC101402818). mRNA	1101	1101	46%	0.0	87.12%	XM_014792896.1
<input checked="" type="checkbox"/> Felis catus Senuz DNA, chromosome: E2, American Shorthair breed	1077	1077	49%	0.0	85.28%	AF023166.1
<input checked="" type="checkbox"/> Felis catus melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, complete cds	1077	1077	49%	0.0	85.28%	MG995850.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Mirounga leonina tubulin_beta_3 chain (LOC119023396). mRNA	1075	1075	46%	0.0	86.56%	XM_035024498.1
<input checked="" type="checkbox"/> Lvx1 hvx Mc1r gene for melanocortin_1 receptor, complete cds	1059	1059	45%	0.0	86.70%	AB813029.1
<input checked="" type="checkbox"/> Chocobivus manul melanocortin_1 receptor gene, complete cds	1057	1057	47%	0.0	85.73%	MN447414.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Halobaeurus sryvius melanocortin_1 receptor (MC1R). mRNA	1057	1057	48%	0.0	85.27%	XM_036119742.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Lexionvohues axedellii melanocortin_1 receptor (MC1R). transcript variant X2, mRNA	1055	1055	48%	0.0	85.33%	XM_006740161.2
<input checked="" type="checkbox"/> Lama glama melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, MC1R.1 allele, complete cds	1053	1053	50%	0.0	84.49%	KP715428.1
<input checked="" type="checkbox"/> Lama guanicoe melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, MC1R.1 allele, complete cds	1053	1053	50%	0.0	84.49%	KP715427.1
<input checked="" type="checkbox"/> Vicugna pacos melanocortin_1 receptor transcript 1 (MC1R). mRNA, complete cds	1053	1053	50%	0.0	84.49%	HQ645018.1
<input checked="" type="checkbox"/> Rhinoceros unicornis melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	1053	1053	41%	0.0	88.52%	JF718945.1
<input checked="" type="checkbox"/> Diceros bicornis melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	1053	1053	42%	0.0	87.86%	JF718944.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Odobenus rosmarus diversus tubulin_beta_3 chain (LOC101381892). mRNA	1051	1051	45%	0.0	86.63%	XM_004392169.1
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Camelus dromedarius melanocortin_1 receptor (MC1R). mRNA	1048	1048	50%	0.0	84.43%	XM_010998037.2
<input checked="" type="checkbox"/> PREDICTED: Callorhinus ursinus tubulin_beta_3 chain (LOC112814733). mRNA	1048	1048	46%	0.0	86.01%	XM_025860396.1
<input checked="" type="checkbox"/> Lama glama melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, MC1R2 allele, complete cds	1048	1048	50%	0.0	84.40%	KP715429.1

Figura 16: Tercera recerca.



## Per què soc pèl-roja?

A primera vista, sembla que hagin sortit molts resultats. No obstant, si analitzem acuradament els paràmetres, ens n'adonem que, tot i que els *Percent Identity* i els *E-Value* s'ajustin al que estem buscant, els *Query Cover* de totes les seqüències no superen el 50%. Això significa que les cadenes trobades només cobreixen un 50% de la cadena del gen, per tant, la relació entre el gen i elles és molt més llunyana que la que té amb els primats. Després d'aquesta tercera recerca podem extreure'n quatre espècies de mamífers més. És molt probable, però, que el gen homòleg més proper al gen MC1R es trobi en primats. A continuació, intentaré trobar alguna espècie que es trobi fora dels mamífers i estigui al voltant d'un 50% de *Query Cover*.



The screenshot shows the NCBI BLAST search interface. The 'Enter Query Sequence' section contains a nucleotide sequence: `GCCTTTTGTACCAAGAAAGCTTCATCCAGCCCTTCAGCAGCTTCCTCAAAAGAGGTGAAATCCCTTCC`. The 'Job Title' is set to 'NC\_000016.10.89918862-89920972 Homo sapiens...'. Under 'Choose Search Set', the 'Database' is 'Nucleotide collection (nr/nt)'. The 'Organism' section is expanded, showing 'Homo sapiens (taxid:9606)', 'primates (taxid:9443)', and 'mammals (taxid:40674)', each with an 'exclude' checkbox checked. The 'Program Selection' section is set to 'Optimize for' 'Highly similar sequences (megablast)'. The 'BLAST' button is highlighted, and the search parameters are: 'Search database Nucleotide collection (nr/nt) using Megablast (Optimize for highly similar sequences)'. A 'Show results in a new window' checkbox is also checked.

**Figura 17:** Procediment excloent mamífers.

Per què soc pèl-roja?

- Quarta recerca:

<input checked="" type="checkbox"/>	PREDICTED: Meleagris gallopavo melanocortin_1 receptor (MC1R)_mRNA	422	422	39%	5e-113	76.23%	XM_010718169.3
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 6 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	422	422	39%	5e-113	76.23%	KP967103.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc MC1R1 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, complete cds	422	422	39%	5e-113	76.23%	GU605059.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 11 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	416	416	39%	2e-111	76.11%	KP967108.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 9 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, complete cds	416	416	39%	2e-111	76.11%	KP967106.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 7 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	416	416	39%	2e-111	76.11%	KP967104.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 5 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	416	416	39%	2e-111	76.11%	KP967102.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 3 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	416	416	39%	2e-111	76.11%	KP967100.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 1 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	416	416	39%	2e-111	76.11%	KP967098.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 10 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, complete cds	411	411	39%	1e-109	75.99%	KP967107.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 8 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	411	411	39%	1e-109	75.99%	KP967105.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 4 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	411	411	39%	1e-109	75.99%	KP967101.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo haplotypc 2 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	411	411	39%	1e-109	75.99%	KP967099.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Meleagris gallopavo melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	405	405	37%	5e-108	76.08%	EF571026.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Crossostoffion aurium voucher n8 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	307	307	29%	1e-78	76.20%	MF096135.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Crossostoffion aurium voucher n4 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	307	307	29%	1e-78	76.20%	MF096133.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Crossostoffion aurium voucher n1 melanocortin_1 receptor (MC1R) gene, partial cds	307	307	29%	1e-78	76.20%	MF096132.1
<input checked="" type="checkbox"/>	PREDICTED: Scleropages formosus melanocyte-stimulating hormone receptor-like (LOC108926324)_mRNA	296	296	37%	3e-75	74.05%	XM_018738953.2
<input checked="" type="checkbox"/>	Scleropages formosus genome assembly, chromosome: 7	296	296	36%	3e-75	74.33%	LR584072.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Synbranchius acus genome assembly, chromosome: 3	202	202	34%	7e-47	72.40%	LR594589.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Salvichthys sp. ASIZP0913720 melanocortin_1 receptor gene, partial cds	200	200	34%	2e-46	72.41%	JX627974.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB1643 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	174	174	33%	1e-38	71.64%	JQ686260.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia trachyblephara isolate DB1050 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	174	174	33%	1e-38	71.60%	JQ686251.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB7994 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	172	172	31%	5e-38	71.96%	JQ686259.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia trachyblephara isolate DB1107 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	171	171	33%	2e-37	71.47%	JQ686253.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia trachyblephara isolate DB1126 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	171	171	33%	2e-37	71.47%	JQ686250.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB1000 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	169	169	33%	7e-37	71.55%	JQ686264.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB810 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	169	169	33%	7e-37	71.47%	JQ686261.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia trachyblephara isolate DB1123 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	169	169	33%	7e-37	71.47%	JQ686252.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB1020 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	163	163	33%	3e-35	71.41%	JQ686266.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB1009 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	163	163	33%	3e-35	71.41%	JQ686265.1
<input checked="" type="checkbox"/>	Quedensfeldtia moerens isolate DB809 melanocortin receptor_1 (MC1R) gene, partial cds	163	163	33%	3e-35	71.33%	JQ686262.1

Figura 18: Quarta recerca.

Després d'aquesta última recerca i de comprovar que els *Query Cover* no són superiors a un 40%, tinc totes les seqüències per la construcció dels dos primers arbres. A continuació, buscaré el gen especialment en grups d'animals determinats en BLAST. Intentaré trobar un gen homòleg al MC1R dels humans en rèptils, aus, amfibis, etc. de manera que m'anirà allunyant evolutivament dels humans. Així mateix, degut a que sabem que, per exemple, els rèptils no tenen cabells, en cas que hi sigui el gen, realitzaré una recerca sobre la funció que exerceix aquest gen homòleg en aquests grups. L'objectiu d'aquesta recerca és construir un tercer arbre filogenètic que m'ajudi a determinar l'origen del gen que tenim avui en dia els humans.

Per tal de buscar les seqüències dels grups taxonòmics en el programa BLAST, seguiré el mateix procediment que en la recerca en mamífers tot i que, en aquesta ocasió, degut a que l'objectiu proposat és diferent, cercaré seqüències dins de cada grup determinat i no aplicaré cap filtre pel que fa al percentatge de

Per què soc pèl-roja?

Query Cover. L'exemple mostrat en la següent imatge és la recerca de seqüències en aus i mostra el procediment que utilitzaré en tots els casos.

BLASTN programs search nucleotide databases using a nucleotide query. [more...](#)

Enter Query Sequence

Enter accession number(s), gi(s), or FASTA sequence(s) [Clear](#) [Query subrange](#)

From:

To:

Or, upload file [Seleccionar archivo](#) | Ningún archi...seleccionado [+](#)

Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search [+](#)

Align two or more sequences [+](#)

Choose Search Set

Database  Standard databases (nr etc.):  rRNA/ITS databases  Genomic + transcript databases  Betacoronavirus

Nucleotide collection (nr/nt) [+](#)

Organism  [exclude](#) [+](#)

Enter organism common name, binomial, or tax id. Only 20 top taxa will be shown [+](#)

Exclude  Models (XM/XP)  Uncultured/environmental sample sequences

Limit to  Sequences from type material

Entrez Query  [YouTube](#) [Create custom database](#)

Enter an Entrez query to limit search [+](#)

Program Selection

Optimize for  Highly similar sequences (megablast)  More dissimilar sequences (discontiguous megablast)  Somewhat similar sequences (blastn) [Choose a BLAST algorithm](#) [+](#)

**BLAST** Search database Nucleotide collection (nr/nt) using Discontiguous megablast (Optimize for more dissimilar sequences)  show results in a new window

Figura 19: Recerca de seqüències similars en aus.

Per què soc pèl-roja?

#### 4.1.2. Resultats dels gens homòlegs

	<b>Nom de les espècies</b>	<b>Query Cover</b>	<b>Percent Identity</b>
<b>Primats</b>	<i>Pan paniscus</i> (MC1R)	100%	96,73%
	<i>Cebus capucinus</i> (MC1R)	100%	83,59%
	<i>Cercocebus atys</i> (MC1R)	100%	92,15%
	<i>Rhinopithecus bieti</i> (MC1R)	100%	91,44%
	<i>Theropithecus gelada</i> (MC1R)	99%	90,90%
	<i>Macaca fascicularis</i> (MC1R)	96%	92,25%
<b>Altres mamífers</b>	<i>Vicugna Pacos</i> (MC1R)	59%	80,55%
	<i>Equus caballus</i> (MC1R)	50%	83,44%
	<i>Sus scrofa</i> (MC1R)	50%	83,83%
	<i>Lama glama</i> (MC1R)	50%	84,20%
<b>Rèptils</b>	<i>Uta stansburiana</i> (MC1R)	39%	74,07%
	<i>Holbrookia maculata</i> (MC1R)	39%	73,04%
	<i>Podarcis muralis</i> (TUBB3)	39%	72,79%
	<i>Phrynosoma platyrhinos</i> (MC1R)	39%	72,52%
	<i>Lacerta agilis</i> (MC1R)	39%	72,55%
<b>Aus</b>	<i>Tyto alba</i> (MC1R)	39%	79,95%
	<i>Egretta garzetta</i> (TUBB3)	40%	77,08%
	<i>Dromaius novaehollandiae</i> (MC1R)	40%	76,86%
	<i>Strix aluco</i> (MC1R)	39%	77,42%

Per què soc pèl-roja?

	<i>Aptenodytes forsteri</i> (MC1R)	39%	77,21%
<b>Amfibis</b>	<i>Uta stansburiana</i> (MC1R)	39%	74,07%
	<i>Holbrookia maculata</i> (MC1R)	39%	73,04%
	<i>Podarcis muralis</i> (TUBB3)	39%	72,79%
	<i>Phrynosoma platyrhinos</i> (MC1R)	39%	72,52%
	<i>Lacerta agilis</i> (MC1R)	39%	72,55%
	<b>Peixos</b>	<i>Lepisosteus oculatus</i> (MC1R)	39%
<i>Betta splendens</i> (MC1R)		39%	73,69%
<i>Acanthopagrus latus</i> (MC1R)		39%	73,38%
<i>Neoscombrops pacificus</i> (MC1R)		34%	75,54%
<i>Xiphophorus couchianus</i> (MC1R)		39%	73,33%
<b>Invertebrats</b>	<i>Frankliniella occidentalis</i> (MSHR)	2%	80,70%
	<i>Branchiostoma belcheri</i> neuropeptide FF receptor 2	5%	75,45%
	<i>Thrips palmi</i> (MC5R)	2%	80,70%
	<i>Biomphalaria glabrata</i> cephalotocin receptor 1	1%	89,74%

**Taula 1:** Espècies amb el gen homòleg i els respectius “Query Cover” i “Percent Identity”

### Per què soc pèl-roja?

En aquesta taula, podem observar que hi ha gens homòlegs al gen MC1R en espècies de mamífers, aus, rèptils, amfibis, peixos i invertebrats. En realitzar la recerca en espècies de protozous, no n'he trobat cap. A mesura que ens allunyem evolutivament dels humans, el percentatge de *Query Cover* disminueix. Com ja he mencionat anteriorment, el *Query Cover* és un indicador d'homologia entre les espècies. Així doncs, el fet que el *Query Cover* sigui inferior, també implica un grau inferior d'homologia.

D'altra banda, en el grup dels invertebrats, podem observar que hi ha un *Query Cover* molt baix. Així doncs, tot i que probablement les seqüències tinguin certa semblança, aquesta és molt poc significativa a comparació amb la que pot tenir amb d'altres espècies. Conseqüentment, les espècies pertanyents a grups d'animals invertebrats no es tindran en compte a l'hora de construir els arbres.

Per tal de comprendre millor com el gen ha pogut anar canviant al llarg dels anys en les espècies, explicaré breument les diferents funcions que compleix el gen homòleg al MC1R en els diferents grups d'espècies esmentats en la taula anterior a excepció dels invertebrats. Cal aclarir, però, que la funció del gen en diferents espècies és una funció coneguda fins el moment i extreta d'alguns estudis en determinades espècies.

- En mamífers: La funció del gen és, com en els humans, la determinació del tipus de melanina.<sup>23</sup>
- En rèptils: El rèptils posseeixen melanòfors, on es sintetitza l'eumelanina. Depenent de la concentració i dispersió d'aquesta en les cèl·lules, determinen el color de l'individu així com la tonalitat d'aquest. En rèptils, es creu que el gen MC1R regula exclusivament la quantitat de melanina produïda.<sup>24</sup>
- En aus: El gen MC1R és un dels gens que controla la pigmentació del plomatge de les aus. Tot i això, actua de manera força diversa en les diferents espècies. Com en els mamífers, actua en els melanosomes i intervé en la producció de melanina (tant eumelanina com feomelanina) en els

### Per què soc pèl-roja?

melanosomes. En aus, a més, la síntesi de feomelanina pot estar determinada per factors ambientals.<sup>25,26</sup>

- En amfibis: Es creu que realitza una funció semblant a la que realitza en rèptils degut a que també tenen melanòfors.
- En peixos: L'activació del gen en peixos activa la producció de melanina i la dispersió dels melanosomes en els melanòfors dels peixos. Els melanòfors són un tipus de cromatòfors<sup>1</sup> que reflecteixen els colors negre i marró sota llum blanca.<sup>27,28</sup>

#### 4.1.3. Metodologia de MEGA

En aquest subapartat, explicaré el procediment seguit a l'hora de construir els diferents arbres filogenètics. Primerament, construiré dos arbres únicament amb les espècies pertanyents al grup dels primats i dels altres mamífers. Aquests són els que tenen un grau d'homologia més elevat degut a que el seu *Query Cover* és igual o superior al 50%. L'objectiu és poder determinar quina espècie té el gen més semblant al nostre. Per fer-ho, utilitzaré dos algorismes diferents: *Maximum Likelihood* i *Neighbor-Joining*. D'altra banda, també construiré un arbre genealògic amb l'algorisme *Maximum Likelihood* amb representants de cada grup de la taula excloent els invertebrats i els mamífers amb la finalitat de poder descobrir l'origen del gen.

Així com he hagut d'utilitzar el programa BLAST per tal de buscar seqüències homòlogues al nostre gen, en aquest següent pas hauré d'utilitzar el programa MEGA. A continuació, explicaré el procediment seguit per la construcció de l'arbre on hi apareixen primats i altres mamífers amb l'algorisme *Maximum Likelihood*. En la construcció dels tres arbres he seguit el mateix procediment. La

---

<sup>1</sup> Els cromatòfors són cèl·lules que contenen pigments i que reflecteixen la llum. Mentre que els mamífers només tenen un tipus de cromatòfors, els melanòfors, que són equivalents als melanòfors en els animals anomenats de sang freda, els peixos tenen fins sis grups diferents de cromatòfors. Una altra diferència és que els melanòfors dels peixos només poden sintetitzar melanina però no feomelanina.

Per què soc pèl-roja?

diferència entre el primer i el segon arbre és l'algoritme utilitzat, tot i que les espècies són les mateixes. En el tercer arbre s'utilitza l'algoritme *Maximum Likelihood* i les espècies són diferents, s'inclouran les espècies de rèptils, amfibis, aus, peixos i la seqüència del gen MC1R en *Homo sapiens*.

Primerament, un cop he descarregat el programa, aquest m'ha dirigit a la pàgina principal:



**Figura 20:** Pàgina principal de MEGA.

El rectangle groc que trobem en la imatge anterior senyala l'espai on apareixen les instruccions per tal d'utilitzar Mega. Tot i que el programa té una gran diversitat d'usos útils, només necessito dos funcions molt específiques del programa per tal de realitzar els arbres filogenètics. A continuació, mostraré pas a pas què he hagut de fer per construir-los.

El primer pas que he hagut de realitzar és crear un alineament en el sistema de totes les seqüències amb les quals vull construir els arbres. En el cas del primer i segon arbre, introduiré les seqüències dels grups primats, altres mamífers i *Homo sapiens* de la taula 1 (consulteu la pàgina 37). En el cas del tercer arbre, introduiré les seqüències dels grups rèptils, amfibis, aus, peixos i *Homo Sapiens* (consulteu les pàgines 37 i 38).

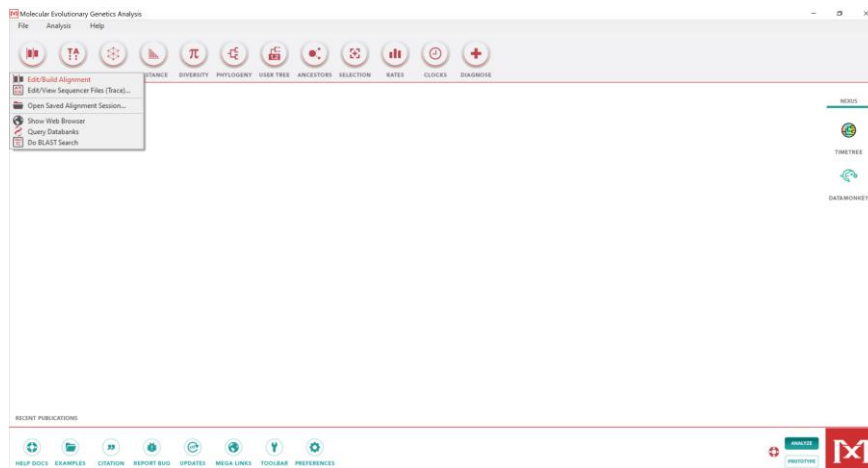


### Per què soc pèl-roja?

Un alineament consisteix en agrupar un nombre determinat de seqüències d'ADN o ARN per tal de comparar-les i poder establir similituds entre elles. Poden estar representades en aminoàcids o nucleòtids i fins i tot alguns programes afegeixen espais, anomenats *gaps*, entre les seqüències per tal que les zones molt similars de les seqüències encaixin millor<sup>29</sup>. Així, en un alineament, com menys *gaps* hi hagi, més semblants són les seqüències.

Per tal de compondre l'alineament, primerament, he hagut de clicar en la primera icona començant per l'esquerra on hi diu "ALIGN" que significa [alineat]. Com podem observar en la figura 21, se'm desplega una pestanya que em permet triar entre diferents opcions. He de clicar a la primera on hi diu "Edit/Build Alignment".

Comentado [u3]: Hauries d'explicar què vol dir alinear seqüències



**Figura 21:** Primer pas per crear l'alineament.

Un cop he triat l'opció correcta per construir l'alineament, com podem observar en la figura 22, he d'escollir si vull crear un nou alineament, si en vull obrir un de fet o si vull recuperar una seqüència d'un fitxer. Necessito crear-ne un de nou, per tant, escullo la primera opció i clico "OK".

Per què soc pèl-roja?

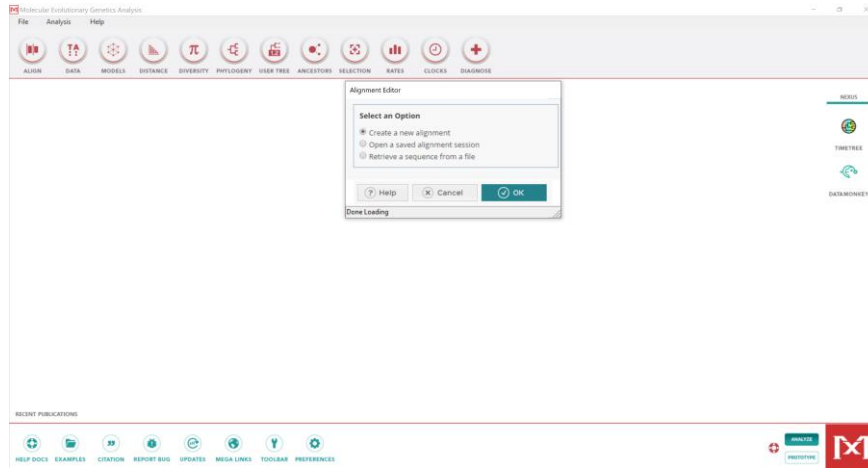


Figura 22: Segon pas per crear l'alineament.

A continuació, se m'obra una altra pestanya en la qual he d'escollir si les seqüències per crear l'alineament seran d'ADN, és a dir, amb els nucleòtids, o si seran de proteïnes, és a dir, amb els aminoàcids corresponents. Les seqüències que he trobat són de nucleòtids, així doncs, escullo la icona on hi diu "DNA".

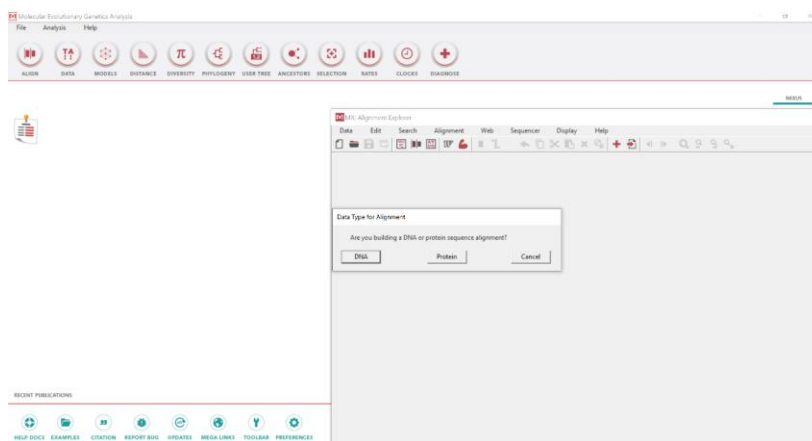


Figura 23: Tercer pas per crear l'alineament.

Per què soc pèl-roja?

Seguidament, he d'introduir en el programa les seqüències de les espècies escollides. Les seqüències de les diferents espècies les tinc guardades en l'aplicació de "Llibreta" de l'ordinador (figura 25). El que he de fer és copiar cada seqüència individualment i enganxar-la al programa (figura 26).

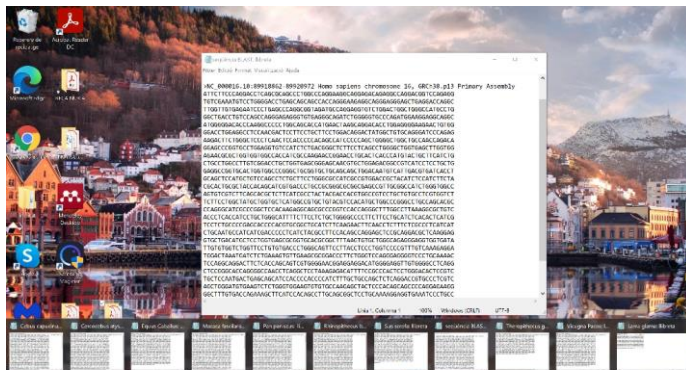


Figura 24: Seqüències en la llibreta.

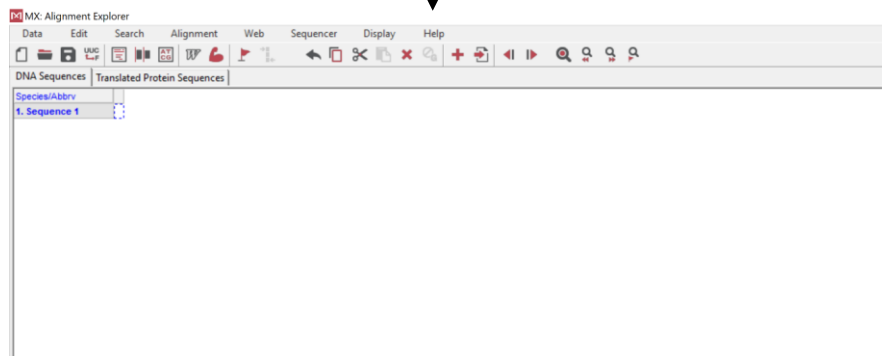


Figura 25: Còpia de les seqüències per fer l'alineament.

En la següent figura, ja he insertat totes les seqüències de les 11 espècies, per tant, el programa ja pot construir l'alineament. L'únic que em queda és guardarlo. Es pot observar visualment que cada tipus de base nitrogenada em surt marcada en un color diferent.

Per què soc pèl-roja?

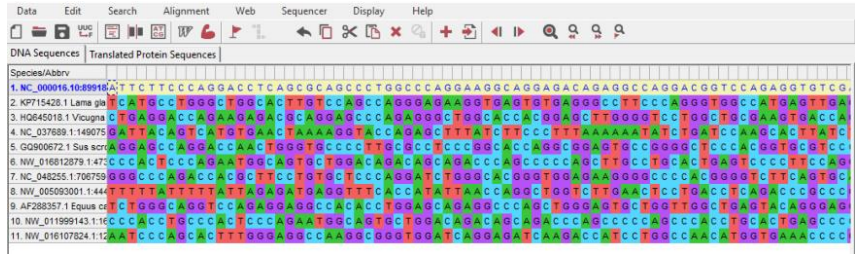


Figura 26: Alineament dels arbres 1 i 2

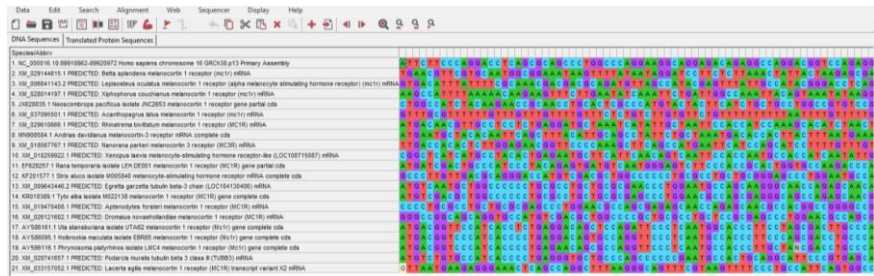


Figura 27: Alineament de l'arbre 3.

Un cop realitzat l'alineament, ja puc construir l'arbre filogenètic. Així doncs, he de clicar la icona on hi diu "PHYLOGENY". Després, se'm desplega també una pestanya que em permet construir diferents tipus d'arbres filogenètics basats en diversos algoritmes. Degut a que utilitzaré els algoritmes *Neighbor-Joining Tree* i *Maximum Likelihood Tree*, explicaré breument en què es basa el procediment de cadascun.

Per una banda, el *Neighbor-Joining* realitza una matriu de distàncies. Primerament, construeix un arbre en forma d'estrella i, aleshores, suma totes les longituds de les diferents rames. Seguidament, calcula una matriu inicial de distàncies i una matriu transformada i ajunta les seqüències més properes les de manera que parteixen d'un mateix node. Torna a fer una matriu amb les altres

Per què soc pèl-roja?

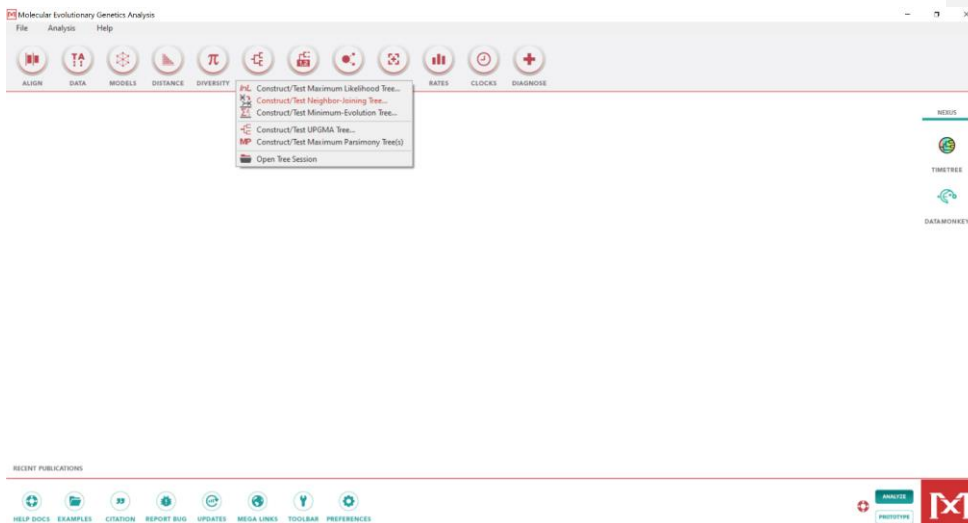
seqüències i agrupa les dues seqüències més properes. El programa segueix aquest procediment consecutivament fins haver agrupat tots els nodes.



**Figura 28:** Construcció d'un arbre filogenètic mitjançant l'algoritme *Neighbor-Joining*.

Font: Universidade da Coruña, copyright Andrés Martínez

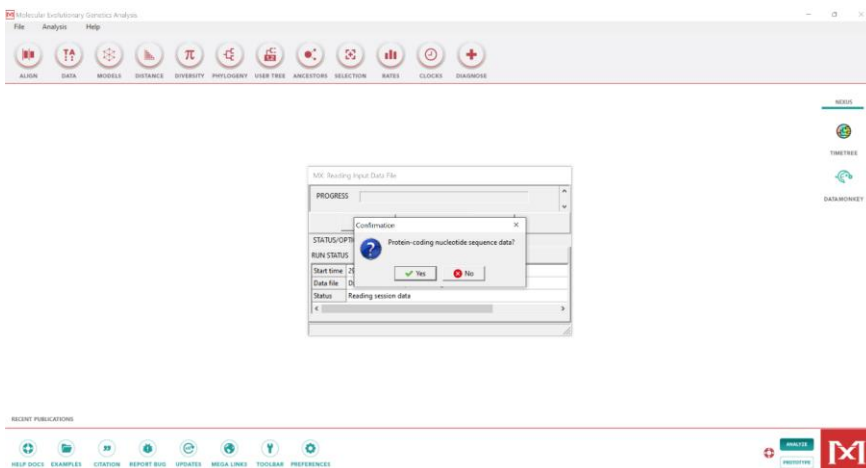
D'altra banda, en l'algoritme de *Maximum Likelihood*, el programa construeix primerament un arbre inicial mitjançant el mètode *Neighbor-Joining* fent petits canvis en la llargària de les branques per tal que representin la màxima semblança possible. Aleshores, es van creant variants de l'arbre fins que no es troba una variant d'arbre més probable a ser el correcte.<sup>30</sup>



**Figura 29:** Elecció del tipus d'algoritme.

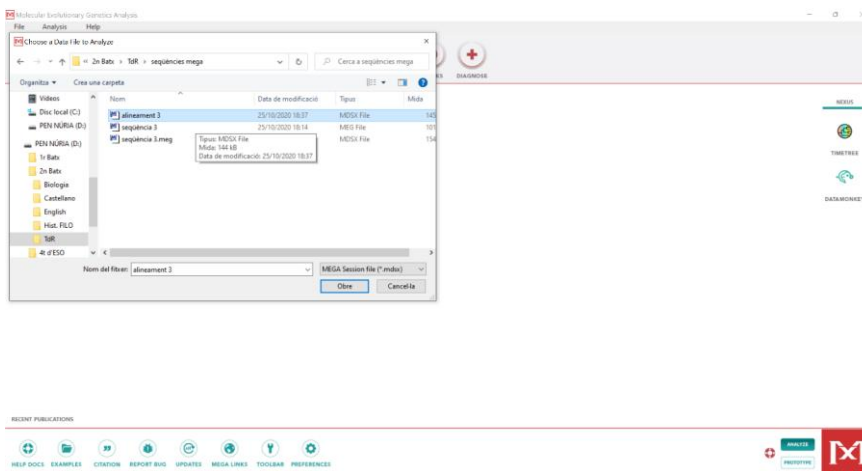
Per què soc pèl-roja?

Havent ja seleccionat l'algoritme, el programa em fa confirmar si les seqüències codifiquen una proteïna.



**Figura 30:** Confirmació de que les seqüències codifiquen una proteïna.

Seguidament, he d'obrir el fitxer de l'alineament que he guardat anteriorment.



**Figura 31:** Selecció de l'alineament.

## Per què soc pèl-roja?

Un cop obert, m'apareix una pestanya que em permet canviar paràmetres per la construcció de l'arbre. No necessito canviar ningun paràmetre i, per tant, em quedaré amb els predeterminats del programa. Així doncs, puc clicar "OK" perquè ja em construeixi l'arbre filogenètic.

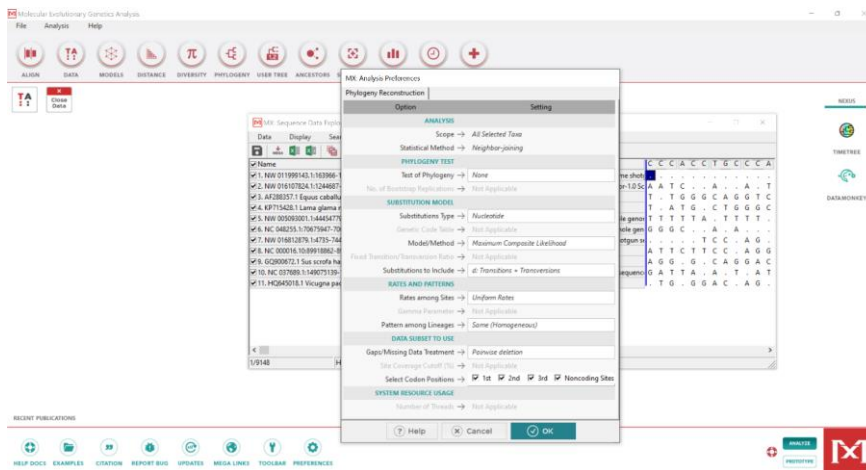


Figura 32: Paràmetres que es poden modificar.

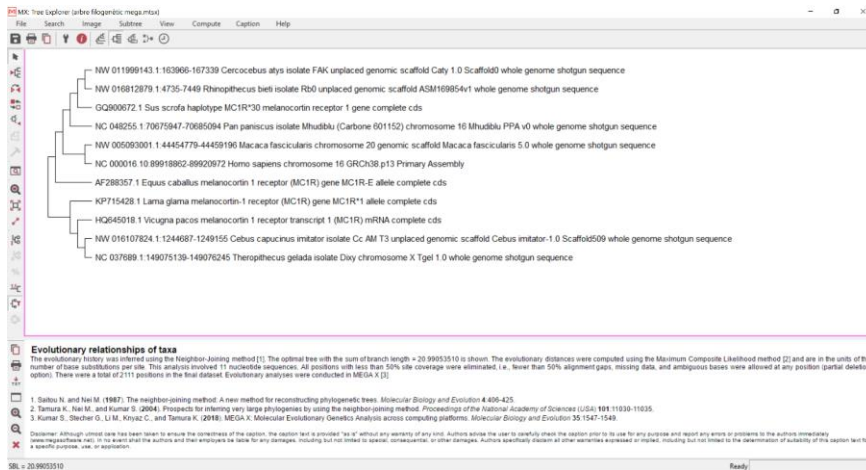
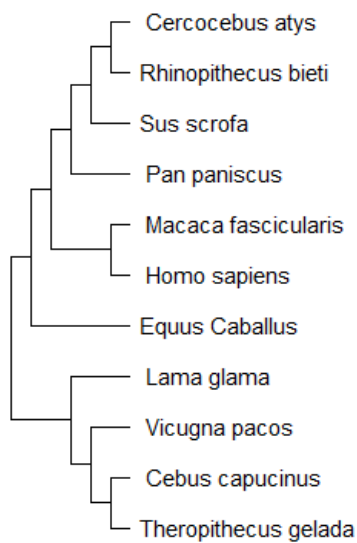


Figura 33: Arbre amb les seqüències amb els noms complets.

### Per què soc pèl-roja?

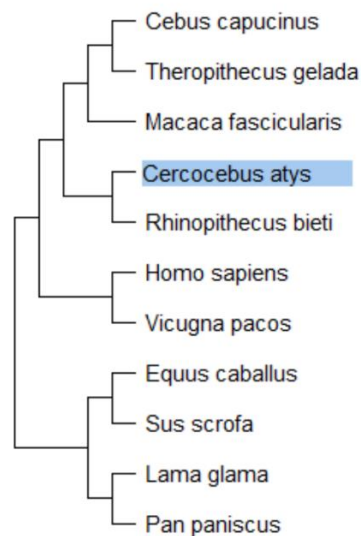
Amb l'arbre ja construït, per tal de poder analitzar d'una manera més clara els resultats, canvio els noms que m'apareixen deixant únicament el nom de les espècies.

#### 4.1.4. Resultats dels arbres filogenètics



**Figura 34:** Arbre filogenètic 1 amb l'algoritme *Neighbor-Joining*.

Font: Elaboració pròpia



**Figura 35:** Arbre filogenètic 2 amb l'algoritme *Maximum Likelihood*.

Font: Elaboració pròpia

Podem observar que, tot i utilitzar les mateixes seqüències en el procediment de la construcció dels dos arbres, un canvi d'algoritme suposa un canvi en els resultats. Si analitzem el *Query Cover* de les seqüències, podem observar com les que tenen els gens homòlegs més semblants al gen MC1R dels humans són aquelles que formen part del grup dels primats ja que estan al voltant del 90% i del 100%. Així doncs, són aquestes les que s'haurien de trobar més properes al



### Per què soc pèl-roja?

gen en els arbres mentre que les que són inferiors a un 60%, és a dir, les dels mamífers, s'haurien de trobar més separades del gen dels humans.

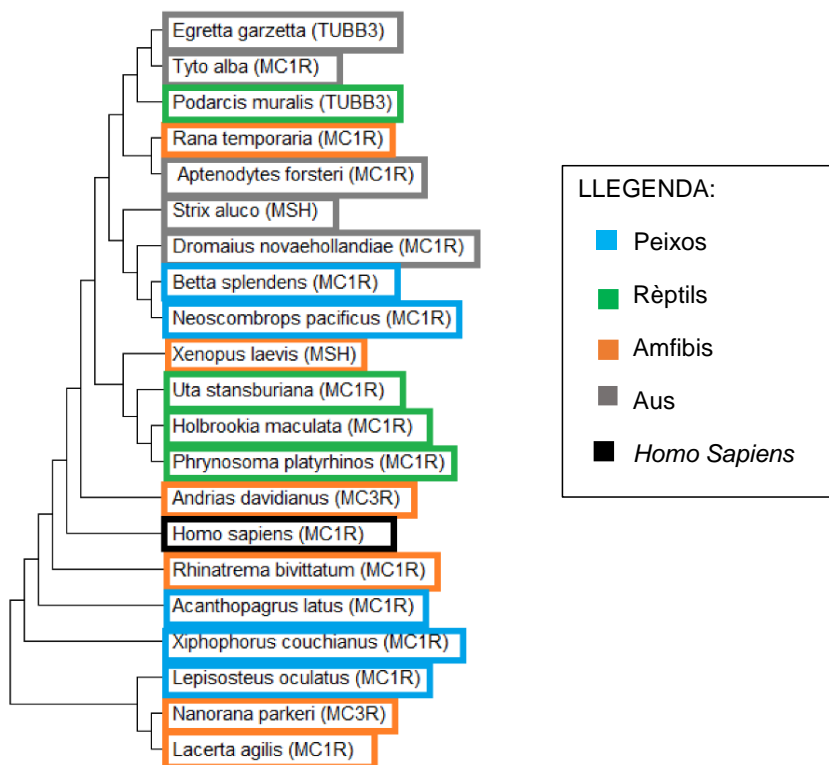
No obstant, en els dos arbres trobem les espècies de primats i dels altres mamífers mesclades. En un principi, en l'arbre 2 sí que observem com, en general, els éssers més propers al gen són els primats que ens han sortit en els dos primers resultats a excepció de l'espècie *Pan paniscus*. Així doncs, en l'arbre 2, els resultats sí s'assemblen als que podíem esperar però, contràriament, en l'arbre 1, hi surten totes les espècies mesclades sense que s'observi cap diferència entre les espècies del grup dels primats i del grup d'altres mamífers.

A més, en l'arbre 2 també hi trobem una contrarietat degut a que el gen homòleg més proper al dels humans és el que es troba en l'espècie *Vicugna pacos* o alpaca, que no forma part dels primats i té un *Query Cover* d'un 59%. Aquest resultat no té sentit si considerem que hi havia espècies amb un percentatge de 100%.

Tot i que els resultats no siguin els esperats, sí que podem determinar que, en un principi, el gen MC1R es trobava igual o de manera molt semblant en tots els mamífers i exercint la mateixa funció degut a que són animals amb pèl.

Per què soc pèl-roja?

Seguidament, es pot observar el tercer arbre filogenètic que, com he mencionat anteriorment, conté les espècies de rèptils, amfibis, aus, peixos i la seqüència del gen MC1R en *Homo Sapiens*.



**Figura 36:** Arbre filogenètic 3 amb l'algoritme *Maximum Likelihood*.

### Per què soc pèl-roja?

El que podríem esperar que hagués sortit com a resultat en l'arbre és que, per exemple, cada grup (cada color) es trobés en posicions molt properes conjuntament. Tot i això, observem una dispersió entre totes les espècies d'un mateix grup i no es veu cada grup classificat. D'altra banda, també podríem esperar que els humans es trobessin en una zona propera als rèptils degut a que, evolutivament, són més propers. No obstant, en l'arbre podem observar com el gen dels humans es troba més proper al gen d'algunes espècies de peixos i amfibis.

Això és degut a que aquest algoritme, en la construcció de l'arbre, compara la semblança de les seqüències basant-se únicament en la zona de la seqüència que representa el *Query Cover*. Aquesta també és la raó per la qual en els dos primers arbres tampoc no acaba de concordar el percentatge de *Query Cover* amb la proximitat de les espècies en l'arbre.

Finalment, podríem deduir que, pel que fa al gen MC1R, aquest ha pogut evolucionar de manera diferent en cada espècie dins d'un mateix grup degut a la pressió de la selecció natural determinada per les condicions ambientals en un moment determinat que són diferents per cada espècie. També, podem deduir que va sorgir fa aproximadament 550 milions d'anys, quan van aparèixer per primer cop els animals vertebrats en la Terra. Els primers animals vertebrats van ser els peixos, així doncs, podria ser que el gen MC1R sorgís per primer cop en alguna espècie de peixos.

## 4.2. Conclusions

En aquest apartat, he pogut arribar a les següents conclusions:

- El gen MC1R es troba en altres espècies de mamífers i aus on els gens homòlegs compleixen una funció molt semblant degut a que són animals amb pèl, en el cas dels mamífers, i plomes, en el cas de les aus. En aus i mamífers, el gen és un dels encarregats en el control de la producció de melanina i actua en els melanosomes.
- Es troba també situat en els melanòfors dels rèptils, amfibis i peixos i complint una funció important pel que fa a la pigmentació d'aquests animals i a la determinació del color que reflecteixen sota llum blanca.

### Per què soc pèl-roja?

- Es troba en invertebrats però en un grau d'homologia molt baix. Ho sabem degut a que, tot i que el percentatge de *Percent Identity* es trobi entre un 75% i un 90%, el *Query Cover* es troba entre un 1% i un 5%. Això significa que, de tota la seqüència, només tenen entre un 1% i 5% de zona igual amb el gen.
- En la recerca es pot observar que, a mesura que m'he anat allunyant evolutivament dels humans, el percentatge de *Query Cover* ha anat disminuint i, per tant, el grau d'homologia també.
- El gen MC1R es troba en molts animals vertebrats. Els primers animals vertebrats van ser els peixos que van aparèixer fa 550 milions d'anys aproximadament. El gen que tenim els humans avui en dia podria haver aparegut per primer cop fa al voltant de 550 milions d'anys en alguna espècie de peixos exercint la funció esmentada anteriorment.

Per què soc pèl-roja?

## **5. RESPOSTA DES DEL PUNT DE VISTA DE LA GENÈTICA DE POBLACIONS**

### OBJECTIUS

En aquest apartat, intentaré donar resposta a la pregunta pel que fa a la genètica de poblacions. S'intentarà trobar quins són els altres beneficis i perjudicis de tenir una variació en el gen, com actua la selecció natural amb el gen i es calcularà la freqüència del gen en Alcarràs utilitzant dues dades diferents que ens ajudaran a determinar la influència dels moviments migratoris. Altrament, compararé les freqüència en latituds diferents amb la finalitat d'analitzar si la selecció natural exerceix pressió o no sobre els individus amb el gen variat.

### **5.1. Quins són els beneficis i perjudicis de ser pèl-roja?**

En aquest apartat del treball, analitzaré quines són les conseqüències tant positives com negatives de tenir variacions en el gen MC1R així com la pressió que realitza la selecció natural respecte aquestes característiques i com influència en la freqüència de l'al·lel.

Una variació en el gen MC1R va més enllà dels cabells pèl-rojos. La nostra pell és un dels òrgans més importants que tenim els humans. Així doncs, degut a que una de les funcions de la pell és protegir-nos dels rajos UV del Sol, el fet que en algunes zones la radiació solar sigui més o menys intensa, pot prendre un paper important en la distribució de persones pèl-roges amb pell clara en la Terra.

Per una banda, per persones que visquin en zones de latitud alta on les temperatures són molt baixes i la llum solar és escassa, el fet de tenir un canvi en el gen que fa que la pell sigui més vulnerable a la radiació ultraviolada i aquesta sigui millor absorbida, pot fer que la selecció natural actuï a favor d'aquest caràcter mutat. Això provoca que aquests individus tinguin menys probabilitats de patir problemes de salut relacionats amb la vitamina D com el raquitisme, tenir els ossos dèbils i adolorits, etc.

### Per què soc pèl-roja?

D'altra banda, en persones que visquin en latituds baixes on les temperatures són molt altes i la llum solar és més intensa, el fet de tenir una variació en el gen MC1R i tenir la pell clara significa que es troben més desprotegides dels intensos rajos UV en aquests ambients i la seva pell absorbeix massa les radiacions UV del Sol. En conseqüència, aquests individus tenen més probabilitats de cremar-se per exposició al Sol i d'acabar patint malalties de la pell com el melanoma, el carcinoma<sup>2</sup>, la neoplàsia, l'albinisme, etc.

En aquest cas, el fet de tenir una variant en el gen, fa que aquests individus posseïxin una condició desavantajosa respecte els altres individus de la seva mateixa espècie i que la selecció natural actuï pressionant negativament i fent que la seva supervivència sigui més difícil.

Com podem observar, en aquest gen, la selecció natural compleix un paper força important en la determinació de la freqüència de l'al·lel. Mentre que per una banda, en zones de latituds molt altes el fet de ser pèl-roig i tenir la pell clara és una condició beneficiosa i favorable i fa que aquests individus siguin més abundants degut a que tenen més probabilitat de sobreviure. Per l'altra, en latituds més baixes, el fet de ser pèl-roig i tenir la pell clara suposa tenir una característica no beneficiosa i fa que aquests individus tinguin més dificultats per sobreviure i siguin menys abundants.

Però, aleshores, què passaria en les zones properes a l'equador? En aquelles zones, la distribució de la mutació dependria de la deriva genètica i quedaria en mans de l'atzar. Això és degut a que la variació del gen no acaba de ser ni beneficiosa ni desfavorable pels individus pèl-rojos i pell clara.

---

<sup>2</sup> Carcinoma: consisteix en un tumor cancerigen que apareix en les cèl·lules epitelials i que es pot propagar per altres teixits o òrgans.<sup>40</sup>

Per què soc pèl-roja?

## 5.2. Càlcul de la freqüència de l'al·lel en Alcarràs

En aquest apartat, realitzaré un petit estudi sobre el percentatge de persones que poden portar el gen a Alcarràs mitjançant càlculs que ens informaran sobre la freqüència del gen. Per tal de calcular la freqüència al·lèlica d'un gen en una població determinada, cal utilitzar diverses fórmules que ens permetin descobrir, a partir del nombre de persones totals i el nombre de persones aproximat que tenen el gen recessiu, la freqüència de l'al·lel.

Primerament, anomenarem  $p$  a la freqüència de l'al·lel dominant  $R$ , mentre que anomenarem  $q$  a la freqüència de l'al·lel recessiu  $r$ , que és la que volem descobrir. La freqüència dels al·lells es calcula sobre 1, així doncs, es compleix que  $p + q = 1$ .

He d'investigar sobre el nombre de persones que tenen el gen homozigot en Alcarràs. Degut a que es tracta d'un al·lel recessiu, no puc saber exactament el nombre de persones que contenen l'al·lel ja que, per exemple, no puc saber si una persona amb els cabells castanys té el genotip heterozigot "Rr" o homozigot "RR" perquè el fenotip de totes dues serà cabells castanys.

No obstant, sí que puc saber quantes persones del municipi aproximadament tenen el genotip "rr" perquè ho manifestaran en el fenotip i seran pèl-roges. Així doncs, he de començar per comptar les persones pèl-roges en el municipi. Aproximadament, a Alcarràs, hi ha unes 24 persones, amb una franja d'error on hi poden haver 3 o 4 persones més. Cal aclarir, però, que el nombre de persones pèl-roges és un nombre aproximat que he extret mitjançant les persones del poble que conec i mitjançant ajuda que m'han aportat familiars i amics.

Un cop ja sabem quantes persones pèl-roges hi ha en el poble i també sabem que cadascuna d'aquestes persones té el genotip "rr", he d'investigar sobre el nombre de persones que hi ha en total en Alcarràs. Segons l'Institut d'Estadística de Catalunya, el 2019, hi havia 9514 persones en total<sup>35</sup>.

Els fluxos migratoris consisteixen en un dels factors que intervenen en les variacions de les freqüències al·lèliques i gèniques en les poblacions. Així doncs, per tal d'investigar el paper que prenen els fluxos migratoris en la freqüència de l'al·lel, la calcularem primerament descartant aquelles persones que provenen

Per què soc pèl-roja?

d'altres zones geogràfiques, que fa relativament poc temps que es troben en el poble i no han arribat a compartir un intercanvi genètic amb la població i, seguidament, no descartant-les.

Població total: 9514 (a considerar en el segon estudi de la freqüència de l'al·lel)

Població immigrant: 2876

Població total – Població immigrant = 9514 – 2876 = 6638 (a considerar en el primer estudi de la freqüència de l'al·lel)

- Primer estudi:

Hem de considerar que la freqüència genotípica del genotip “rr” serà  $q^2$ , la freqüència genotípica del genotip “RR” serà  $p^2$  i la freqüència genotípica del genotip heterozigot “Rr” serà  $2pq$ . Així doncs, per tal de calcular la freqüència al·lèlica, primer cal dur a terme el primer càlcul:

$$q^2 = \frac{n^\circ \text{ persones pèl - roges}}{n^\circ \text{ persones totals}} = \frac{28}{6638} = 4,21 \cdot 10^{-3}$$

Degut a que aquest càlcul ha estat de l'al·lel elevat al quadrat, és a dir, de  $q^2$ , he de fer una arrel quadrada per tal de calcular la freqüència real de l'al·lel r.

$$q = \sqrt{q^2} = \sqrt{4,21 \cdot 10^{-3}} = 0,065$$

A continuació, aplicant la fórmula  $p + q = 1$  i aïllant-ne la p, obtindríem la freqüència de l'al·lel R.

$$p = 1 - q$$

$$p = 1 - 0,065 = 0,935$$

Els resultats d'aquest primer estudi ens indiquen que, de cada 100 persones d'Alcarràs, 94 no contindrien la variació del gen MC1R i 6 persones sí el contindrien.

**Comentado [cm4]:** Podria calcular quantes persones tenen l'al·lel al poble.



Per què soc pèl-roja?

- Segon estudi:

$$q^2 = \frac{n^\circ \text{ persones pèl - roges}}{n^\circ \text{ persones totals}} = \frac{28}{9514} = 2,94 \cdot 10^{-3}$$

$$q = \sqrt{q^2} = \sqrt{2,94 \cdot 10^{-3}} = 0,054$$

En aquest segon estudi observem que, de cada 100 habitants d'Alcarràs, 5 contindrien l'al·lel mentre que 95 no el contindrien.

Mentre que considerant tota la població ens ha sortit una freqüència de l'al·lel d'un 0'054, no considerant a les persones immigrants ha sortit una freqüència d'un 0,065. Els fluxos migratoris fan que les característiques al·lèliques d'una població determinada variïn i això queda demostrat pels estudis anteriors. Si observem concretament el cas d'aquest al·lel, considerant que és un gen ja poc freqüent en Alcarràs, no varia molt significativament tot i que sí s'observa cert canvi. En el poble, els moviments migratoris fan que aquest gen sigui menys freqüent i, consegüentment, poden fer que disminueixi la freqüència de persones pèl-roges en un futur.

Per què soc pèl-roja?

### 5.3. Comparació de la freqüència del gen en diferents latituds

A continuació, es realitzarà un gràfic amb les dades de freqüència dels al·lels en diferents zones amb l'objectiu de poder determinar si, com he explicat anteriorment, la selecció natural pressiona sobre els individus amb una variació en el gen i hi ha una correlació entre la freqüència al·lèlica en una població i la latitud d'aquella zona.

Primerament, realitzaré una taula amb les freqüències al·lèliques en les diferents latituds intentant prendre com a mostra 2 o 3 països de latituds baixes, mitjanes i altes depenent de les dades disponibles que trobi.<sup>36-38</sup> Degut a que en la majoria de pàgines web només ens informen sobre el percentatge de pèl-rojos, he hagut de fer una arrel quadrada per tal de determinar únicament la freqüència de l'al·lel. A continuació, es mostra la taula amb les latituds de cada país o zona, la freqüència de pèl-rojos trobada i la freqüència de l'al·lel calculada.

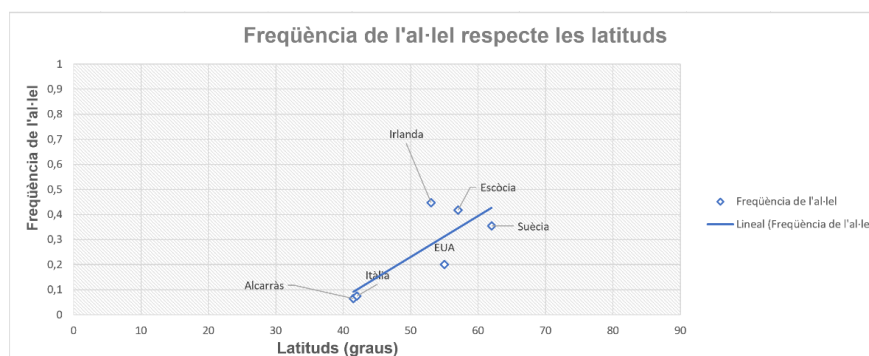
Latituds	Països/Zones	Freqüència de pèl-rojos (sobre 1)	Freqüència de l'al·lel (sobre 1)
53°	Irlanda	0,2	0,447
57°	Escòcia	0,175	0,418
62°	Suècia	0,125	0,354
42°	Itàlia	$5,7 \cdot 10^{-3}$	0,075
41,5°	Alcarràs	$4,3 \cdot 10^{-3}$	0,054/0,065
55°	EUA	0,04	0,2

**Taula 2:** Països, latituds i freqüències dels pèl-rojos i de l'al·lel.

### Per què soc pèl-roja?

En la taula, la latitud dels EUA no és la corresponent amb la latitud del país perquè les persones que viuen en els EUA són persones provinents de diferents zones geogràfiques que hi van emigrar. En el cas de les persones pèl-roges que viuen en els EUA, aquestes provenen de països localitzats en les zones del centre-nord d'Europa com Irlanda i Escòcia. Així, he escollit una latitud que es trobi al voltant de la d'aquesta zona ja que la latitud dels EUA no ha intervingut en aquest cas en que la freqüència sigui superior o inferior sinó que hi ha influït la migració i, teòricament, la latitud del país d'origen.

El següent pas és la construcció d'un gràfic de punts amb Excel amb les dades de les freqüències al·lèliques i les diferents latituds. Així mateix, faré que l'Excel inclogui una línia de tendència que mostri la inclinació aproximada que tenen els punts del gràfic per observar si, realment, en allunyar-nos de l'equador, la freqüència de l'al·lel augmenta.



**Figura 37:** Freqüència de l'al·lel respecte les latituds.

En el gràfic anterior, observem que en les zones amb latituds més altes com Irlanda, Escòcia i Suècia, la freqüència és més alta que en zones de latituds baixes com Itàlia i, en aquest cas, Alcarràs. Així mateix, observem com la línia de tendència, efectivament, té una pendent positiva que indica que, a mesura que els països es troben en climes més freds i latituds més altes, la freqüència de l'al·lel augmenta. Així, podríem dir que, com havíem suposat, la freqüència de l'al·lel varia segons la latitud en la qual cada país es troba. Tot i això, faltarien

Per què soc pèl-roja?

algunes dades de països amb latituds més baixes per acaba de confirmar la teoria.

## 5.4. Conclusions

En aquest apartat, s'ha pogut arribar a les següents conclusions:

- Una variant en el gen suposa un risc elevat d'algunes malalties com el melanoma i el carcinoma. Així mateix, suposa un benefici en individus que viuen en latituds altes i un perjudici en persones que habiten en latituds més baixes.
- La freqüència de l'al·lel en la població d'Alcarràs (entre 0,065 i 0,054) concorda amb la freqüència d'Itàlia (0,075), país amb el qual comparteixen una latitud semblant.
- Els moviments migratoris provoquen canvis en les freqüències al·lèliques en les poblacions.
- La freqüència de l'al·lel varia segons la pressió que exerceix la selecció natural sobre els individus que fa que la variant en el gen sigui beneficiosa, perjudicial o ninguna de les dues.
- En zones de latitud alta, on la intensitat del Sol és més baixa, la freqüència és superior que en zones de latitud mitjana i baixa, on la intensitat del Sol és més elevada. Com més ens allunyem de l'equador, més freqüent és l'al·lel.

Per què soc pèl-roja?

## 6. CONCLUSIONS

En aquest treball, he pogut resoldre la pregunta proposada a l'inici d'aquest projecte des de diferents punts de vista: genètica mendeliana, genètica molecular, evolució i genètica de poblacions i n'he extret les següents conclusions:

1. La pigmentació en els éssers humans és una característica poligènica tot i que el gen MC1R és un dels més importants en la determinació del color dels cabells.
2. Soc pèl-roja degut a que continc el gen MC1R, recessiu i no lligat al sexe, amb una variant al·lèlica determinada que podria ser una de les següents: p.D84E, p.R142H, p.R151C, p.R160W i p.D294H.
3. Els meus pares són portadors d'aquest gen tot i no expressar-lo.
4. Es tracta d'un gen introns que es troba en el cromosoma 16.
5. El gen MC1R, amb una zona codificant de 957 nucleòtids, sintetitza una proteïna GPCR de 317 aminoàcids.
6. Aquesta proteïna regula una de les rutes de senyalització de la síntesi de melanina. Segons la senyal rebuda, en els melanòcits se sintetitzarà eumelanina o feomelanina.
7. Els meus melanòcits sintetitzen més feomelanina que eumelanina i, també per aquesta raó soc pèl-roja.
8. El gen MC1R té gens homòlegs en altres espècies de mamífers, rèptils, amfibis, aus i peixos.
9. En mamífers, rèptils, amfibis, peixos i aus compleix una funció important en la determinació de la pigmentació. En mamífers i aus es troba en els melanosomes on determinen la producció de melanina mentre que en la resta, es troba en els melanòfors on determina el color que reflecteixen aquests animals sota llum blanca.
10. En evolucionar, el canvi en la seqüència del gen va suposar un canvi en la funció d'aquest. Enlloc d'actuar sobre els melanòfors dels rèptils, amfibis i peixos, va passar a actuar en el color dels cabells dels mamífers i, posteriorment, els humans.
11. A mesura que les espècies són de grups evolutivament més llunyans, el grau d'homologia del gen disminueix.

**Comentado [u5]:** Intenta concretar la variant al·lèlica

**Comentado [u6]:** Enlloc de saltar directament dels peixos als mamífers, podries esmentar també la funció del gen en els grups que evolutivament estan entre ells, els amfibis, i rèptils

### Per què soc pèl-roja?

12. Degut a que la construcció dels arbres filogenètics es basa en únicament la part de la seqüència que pertany al *Query Cover*, els resultats no han estat els esperats pel que fa al grau d'homologia entre les espècies i la seva distància en els arbres.
13. Segons els arbres, podria haver sorgit fa al voltant de 550 milions d'anys enrere, quan van aparèixer els animals vertebrats.
14. Una variant en el gen no tan sols suposa un canvi de color en la pell i en els cabells, sinó que també té com a conseqüència un risc elevat en algunes malalties de la pell.
15. Una major quantitat de feomelanina en la pell, fa que aquesta absorbeixi més els rajos UV del Sol.
16. Aquest fet ocasiona que, segons la intensitat del Sol d'una zona determinada, la variant pugui suposar un avantatge o un desavantatge sobre els individus i que la selecció natural pressioni favorablement o desfavorablement sobre aquests.
17. En Alcarràs, el fet de tenir una variant en el gen no afecta ni favorablement ni desfavorablement com en la majoria de zones properes a l'equador.
18. La freqüència de l'al·lel en aquestes zones depèn de l'atzar. Aquesta, en Alcarràs es troba entre el 0,065 o 0,054.
19. La freqüència d'un al·lel en les poblacions es veu afectada pels fluxos migratoris i la recombinació genètica.
20. S'ha comprovat que en països amb latituds altes la freqüència al·lèlica és superior a la freqüència en països amb latituds baixes o mitjanes. Per tant, la freqüència al·lèlica d'aquest gen està relacionada amb la latitud i depèn del factor de la radiació solar.

Per què soc pèl-roja?

### DIFICULTATS

Al llarg del treball, m'he trobat amb algunes dificultats pel que fa a la recerca d'informació i a la utilització dels programes bioinformàtics. Al no ser un assumpte gaire popular de manera aprofundida, la majoria d'estudis els he trobat en anglès, fet que ha causat alguna dificultat per comprendre el vocabulari tècnic. Així mateix, les bases de dades, sovint, són laberints pels quals és molt fàcil perdre's.

Pel que fa als programes bioinformàtics, ha estat més difícil la comprensió de com utilitzar-los i les eines que contenen que la posada en pràctica en si mateixa. Tot i això, aquestes petites dificultats m'han ensenyat a ser més eficient en qualsevol recerca i a utilitzar aquest tipus de programes en un possible futur. Una altra dificultat ha estat també el temps, que no m'ha permès continuar amb la recerca i ampliar-la i perfeccionar-la el màxim possible.

### QÜESTIONS QUE HAN QUEDAT PER RESOLDRE

A continuació, esmentaré aquelles preguntes que han quedat obertes i que deixen oberta una línia de continuació en aquest treball d'investigació. No s'ha pogut acabar de resoldre per quina raó exacta els resultats dels arbres filogenètics difereixen en utilitzar diferents algoritmes (*Maximum Likelihood* i *Neighbor-Joining*). Així mateix, tot i que en invertebrats es trobi en un grau d'homologia molt baix, es podria investigar sobre en quina possible espècie d'invertebrats va aparèixer el gen en primer lloc.

Per què soc pèl-roja?

## 7. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. (No Title). [http://www.antonioacasella.eu/nume/Orozco\\_2012.pdf](http://www.antonioacasella.eu/nume/Orozco_2012.pdf). Accessed July 22, 2020.
2. Paul Strode. La biología del color de la piel. <https://www.biointeractive.org/sites/default/files/SkinColor-EducatorGuide-Spanish-film.pdf>. Accessed June 15, 2020.
3. The Genetics of Sun Sensitivity in Humans - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707637823>. Accessed June 15, 2020.
4. MC1R gene - Genetics Home Reference - NIH. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MC1R>. Published August 2018. Accessed April 20, 2020.
5. Rees JL. Genetics of Hair and Skin Color. *Annu Rev Genet*. 2003;37(1):67-90. doi:10.1146/annurev.genet.37.110801.143233
6. Genes, colores y pelirrojos - Gen-Ética. <https://montoliu.naukas.com/2018/12/18/genes-colores-y-pelirrojos/>. Accessed June 16, 2020.
7. Raimondi S, Sera F, Gandini S, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2753-2760. doi:10.1002/ijc.23396
8. melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene | Human Molecular Genetics | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/hmg/article/10/16/1701/582138>. Accessed May 29, 2020.
9. Melanocortin 1 receptor - Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Melanocortin\\_1\\_receptor](https://en.wikipedia.org/wiki/Melanocortin_1_receptor). Accessed June 18, 2020.
10. Human Gene MC1R (ENST00000555147.1) Description and Page Index. <https://genome.ucsc.edu/cgi->



Per què soc pèl-roja?

bin/hgGene?hgg\_gene=ENST00000555147.1&hgg\_prot=uc002fpe.4&hgg\_chrom=chr16&hgg\_start=89917878&hgg\_end=89920977&hgg\_type=knownGene&db=hg38&hgsid=847080365\_xEOqLcbzsjDRjZX9sdAQqDU TWEA&c=chr16&l=89919258&r=89920212. Accessed June 17, 2020.

11. (PDF) Sequence Characterization of Promoter Region at the Melanocortin-1 Receptor MC1R Gene in Karakul Sheep Breed. [https://www.researchgate.net/publication/280988959\\_Sequence\\_Characterization\\_of\\_Promoter\\_Region\\_at\\_the\\_Melanocortin-1\\_Receptor\\_MC1R\\_Gene\\_in\\_Karakul\\_Sheep\\_Breed](https://www.researchgate.net/publication/280988959_Sequence_Characterization_of_Promoter_Region_at_the_Melanocortin-1_Receptor_MC1R_Gene_in_Karakul_Sheep_Breed). Accessed June 18, 2020.
12. Medicina F DE, Melanocortinas D, Mahogunina  $\beta$ -AY, Abrisqueta González M. *UNIVERSIDAD DE MURCIA Memoria Presentada Por*.
13. Espècies reactives de l'oxigen - Viquipèdia, l'enciclopèdia lliure. [https://ca.wikipedia.org/wiki/Espècies\\_reactives\\_de\\_l%27oxigen](https://ca.wikipedia.org/wiki/Espècies_reactives_de_l%27oxigen). Accessed June 16, 2020.
14. Proteomics DB. [https://www.proteomicsdb.org/proteomicsdb/#protein/search/query?protein\\_name=MC1R](https://www.proteomicsdb.org/proteomicsdb/#protein/search/query?protein_name=MC1R). Accessed June 16, 2020.
15. BindingDB PrimarySearch\_ki. [http://www.bindingdb.org/jsp/dbsearch/PrimarySearch\\_ki.jsp?polymerid=6547&tag=pol&target=UNIPROT:Q01726&accession\\_number=Q01726&submit=Search](http://www.bindingdb.org/jsp/dbsearch/PrimarySearch_ki.jsp?polymerid=6547&tag=pol&target=UNIPROT:Q01726&accession_number=Q01726&submit=Search). Accessed June 18, 2020.
16. GPCR | Learn Science at Scitable. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gpcr-14047471/>. Accessed April 21, 2020.
17. RCSB PDB - 2Ziy: Crystal structure of squid rhodopsin. <https://www.rcsb.org/3d-view/2ziy>. Accessed June 17, 2020.
18. Orozco YR. *FDP:"Forensic DNA Phenotyping"*.
19. OMIM Entry - \* 600201 - AGOUTI SIGNALING PROTEIN; ASIP.

Per què soc pèl-roja?

- <https://omim.org/entry/600201#0001>. Accessed April 22, 2020.
20. BLAST - Viquipèdia, l'enciclopèdia lliure.  
<https://ca.wikipedia.org/wiki/BLAST#Blastn>. Accessed August 2, 2020.
  21. (No Title). [http://www.cs.us.es/cursos/bt-2016/temas/T7\\_BLAST.pdf](http://www.cs.us.es/cursos/bt-2016/temas/T7_BLAST.pdf).  
Accessed August 2, 2020.
  22. BLAST® Command Line Applications User Manual. 2008.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279690/>. Accessed December 16, 2020.
  23. Crepaldi P, Fornarelli F, Marilli M. *MC1R Gene: Comparison between Different Farm Animal Species*. Vol 4.; 2005.
  24. Corso J, Gonçalves GL, de Freitas TRO. Sequence variation in the melanocortin-1 receptor (MC1R) pigmentation gene and its role in the cryptic coloration of two South American sand lizards. *Genet Mol Biol*. 2012;35(1):81-87. doi:10.1590/S1415-47572012005000015
  25. Schwochow-Thalmann D. *Molecular Identification of Colour Pattern Genes in Birds.*; 2018. <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02942119>.  
Accessed December 4, 2020.
  26. Mundy NI. A window on the genetics of evolution: MC1R and plumage colouration in birds. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2005;272(1573):1633-1640. doi:10.1098/rspb.2005.3107
  27. (PDF) Fish pigmentation and the melanocortin system.  
[https://www.researchgate.net/publication/317392634\\_Fish\\_pigmentation\\_and\\_the\\_melanocortin\\_system](https://www.researchgate.net/publication/317392634_Fish_pigmentation_and_the_melanocortin_system). Accessed December 4, 2020.
  28. Chromatophore.  
<https://www.cs.mcgill.ca/~rwest/wikispeedia/wpcd/wp/c/Chromatophore.htm>. Accessed December 4, 2020.
  29. Sequence alignment - Wikipedia.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Sequence\\_alignment](https://en.wikipedia.org/wiki/Sequence_alignment). Accessed December 6, 2020.

Per què soc pèl-roja?

30. Filogenias — Bioinformatics at COMAV 0.1 documentation.  
[https://bioinf.comav.upv.es/courses/intro\\_bioinf/filogenias.html](https://bioinf.comav.upv.es/courses/intro_bioinf/filogenias.html). Accessed December 14, 2020.
31. Frost P, Kleisner K, Flegr J. Health status by gender, hair color, and eye color: Red-haired women are the most divergent. *PLoS One*. 2017;12(12). doi:10.1371/journal.pone.0190238
32. 160 diseases associated with MC1R - Open Targets Platform.  
[https://www.targetvalidation.org/target/ENSG00000258839/associations?facts=datatype:genetic\\_association&view=t:tree](https://www.targetvalidation.org/target/ENSG00000258839/associations?facts=datatype:genetic_association&view=t:tree). Accessed November 13, 2020.
33. Andresen T, Lunden D, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Pain sensitivity and experimentally induced sensitisation in red haired females. *Scand J Pain*. 2011;2(1):3-6. doi:10.1016/j.sjpain.2010.08.005
34. Liem EB, Joiner T V., Tsueda K, Sessler DI. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. In: *Anesthesiology*. Vol 102. Anesthesiology; 2005:509-514. doi:10.1097/00000542-200503000-00006
35. Idescat. Població estrangera per municipis. Catalunya.  
<https://www.idescat.cat/poblacioestrangera/?b=6>. Accessed November 7, 2020.
36. List of countries by latitude - Wikipedia.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_countries\\_by\\_latitude](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_latitude). Accessed December 15, 2020.
37. Red Hair - Conservapedia.  
[https://www.conservapedia.com/Red\\_Hair#Americas.2C\\_Oceania\\_and\\_Sub-Saharan\\_Africa](https://www.conservapedia.com/Red_Hair#Americas.2C_Oceania_and_Sub-Saharan_Africa). Accessed December 15, 2020.
38. Maciamo. Eupedia.  
[https://www.eupedia.com/genetics/origenes\\_del\\_cabello\\_rojo.shtml](https://www.eupedia.com/genetics/origenes_del_cabello_rojo.shtml). Accessed December 10, 2020.

Per què soc pèl-roja?

39. Smith AG, Box NF, Marks LH, et al. The human melanocortin-1 receptor locus: Analysis of transcription unit, locus polymorphism and haplotype evolution. *Gene*. 2001;281(1-2):81-94. doi:10.1016/S0378-1119(01)00791-0
40. Glosario: Carcinoma.  
<https://www.greenfacts.org/es/glosario/abc/carcinoma.htm>. Accessed December 16, 2020.
41. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(5). doi:10.1002/14651858.CD001019.pub3

Per què soc pèl-roja?

## 8. ANNEX

>16 dna:chromosome chromosome:GRCh38:16:89911519:89921577:1

CAGGATCTGGGCACGGGTGGAGAAGGGGCCCCACGGGGTCTTCAGTGCA  
GGTCCCTGCTGAATGCCAAGGCCCTGGGTGCACGTCCTCCTGAACTTGC  
TGTGGAGTTCGTCAACAGAGCTGCGTGCCTTGTGGTAGAGGGTCTCAGG  
GCAGGGCTGGAGCAGAGAGGCCCTATGTGGCAGCCGGCCTTCAGTCTT  
GTTCTCCAAGCAAGTGGGGTGGAGATGTTGGGGTCTTTGGCTGGATGC  
CACTATCTGTTGAATCTGACAAAATAATTTCTTTTTTTTTTTGAGACAAGA  
GTCTACTGTGTGCGCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCAGTCTCGGCTCA  
CTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCC  
GAGTAGCTGGGGCTACAGGCACCCGCCACCACGCCTGGCTAATGTTTGT  
TTTTAGTAGAGACGGGGTCCACCATGTTGGCCAGGATGCTCTCAATCTC  
TTGACCTCATGATCCGCCCGCCTTGGCCCCCACAGTGTGGGGTTACAG  
CTGTGAGCCACCGCGCCTGGCTCTGCCAAAATAATTTATTAGAGAACTG  
AGGGCAGTGCCCAGAATTGAAGGCGAAGCCCCAGAAGCATGTTTTGCAGA  
GAAGTGCCAGGGAAGCTCTGAGGGCCCATGTAGCAAAGATCAGGGGAT  
AGTCGGTCTGAGGGTGAATGGGCCACTCGGACCAAGACCCCAGTCTTGG  
GGGAGGGCTTAGCTGGAGCAGGTCCTGGCACAGTTGACTGATGGTGCAC  
AGAACCCGTGCATCCCACGGCCCCACGGTGTGCAGCTGCAGGAGGGGGC  
GGAGGCTGCAGCCAGACAGCATCAGAAGCCAGCGTGGTTCTGGAAGGAT  
CGAGAACACCAAGGTGTTAGGGCTGCAGCAGGGGTCTGTCCCCTGGCA  
CCCCTCACCGCCCTAATCTTTACCCTTAGGAGGCAGCAGACACGAGGGG  
CTGCCCGAGGCTCTAGGGCGGCCAGTGAGGCAGGAAACATGTTCCAGCC  
CCAGCTAGGTAAGTGGTCCGTGGACCCACCTCCCAGAAAGCCCATCACTGT  
GTAATCGTCTAACCTGGGGCTCGCCGAGGCCTGTGAGTTCATCCTTTTGG  
CAGTTCCTGGTGTCTCCTTACTCTGCTCAGCATTTCCTGGGCGGGAGCTTA  
GGGTGCAGGACCCTCCCCAGGACGACGAGGGCCCCAGTGTCCATGACAAG  
AGTTGGCCCGAGGGCTGAGCCACGTGTGCCCATCTCAGACGTGGGCCTG  
AGGGTGCAGCCCTGGCCCTGTGCTGGCCATTTCTAGGAGCGGTGCCCTG  
AGGTCCAGCTGTGATAGCCCCACGCTCTGCAGGAAGAGATCATGGGGG  
CGGGGAGTTGGTGTGCGGCCTCGTTCCTCTCTGCAGTGAGTGAACGAT  
GTTTGTGGTTCAGCAGGAGCCTGTGGGGAGCACAGGCTGGTCCCTCCTGGT  
GTCCACCCACCCCTTTTTCCATGGGGGATCTGCACTCATCTCCAGGGAA  
GATGGTTGGGAGATAACCCCAGTCTGCTCTAGGTCCCCACCCTCCACAGC  
CAGGGTGGTCCGTGGTGTGAGCTTCAGCCATCGAGATGCGGGAGTCTGCTA  
GAGTCTTCAGGGTCTTTTCTCTGAAAATGACAGGCTAGCAAGGAGACCTG

Per què soc pèl-roja?

GGTCCCCTGCCTCTTCCATTCCAGATGCCTTGAGTCCACCCAAATAGGGG  
ATGTGATGTTTGGAGCTGCAGCAGCCGCCCTACGGTTGGGAGTCAGAGAA  
GAGCCGGTGTTCAGGGACAATGCAGCAGAGGCTGAGCCCAGGCCTGCT  
GTCCTGAGAGGTGGCTGGATCACTGACACTTTGGCAGTGGTGTGGGGTT  
TATGTCATGACCTGCAGCTGAGCCTACTTCCAATGACCGTGAGATCTGAAA  
GACTGTTTTGAGGGCGTAGCCTCTGCCATGATTGTGGGAATGCTGTCTT  
GTTTCTCCCTTGGCCCTGCTCAGCCCAGCGAGAGGCTGAGGGCGCACGT  
GGCTCCCCGGGTGCCACAGGCAGCGTGGCTCACCAGCCGGGCCCTTTT  
CCACTGAGCCAGAACCCCCCAAAGCCTTCAATGCAGGCACCACGGTGAG  
CCCACGAGAAACCCTGCTTGCCACCTCCCACACCCCCACCCCAAGTTCA  
AAGGAAATGGTCCCTGAACCAAGGGCTGAGATCAGCTGTGGGTCCAGCTG  
TCCTGGGGAGCTGTACTGGAGCCCACCACGGTGGGACTGTTGGTCCGGC  
GGTGACCCCCACCTCCATGTCTGTGGCCGCAGCTGGACAGGCCACTCCC  
TGGGCCACAGAGATGTTTTACCTCTCGCAGCCCTCGGGCACACATTGAGC  
AGATGTGTGTGTGTGCGTGTGTGGGTGGGTGCGCATTTGTGTGTGCCT  
GTGTGTGTGCGCATGTGGTGTGGGTGCACGTGTGTGCACGTGTGTGGGT  
AAACATTGTGTGTGCGCATACGTGTGTGGGTAACATTTGTATGTGCACGC  
GTGTGTGGGTAACCGTGTGTGCGCACGTATGTATGTGTGTACATTTGTATG  
TGTGTACATTTGTATGCATGTGTGCCTGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGG  
GTGCACATTTGTGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGTGTGCACGTATGTA  
TGTGTGCACACTTGTATGCATGTGTGCCTGTGTGTGTGGGTGCACATTTGT  
GTGTGTGTGCCTGTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGGGTGCACAT  
TTGTGTGTGTGTGCGCCTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGCCT  
GTGTGTGTGCCTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGCCTCTGTGTG  
TGTGCCTGTGTGTGGGGTGCACATTTGTGTGTGCGCCTGTGTGTGGGG  
GTGCACATTTGTGTGTGCGCCTGTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGT  
GTGCGCCTGTGTGTGTGGGTGCCTGTGTGTGTGTGGGGCACATTTGTGTG  
TGTGTGTGTGCCTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGCCTGTGTGTG  
TGTGCCTGTGTGTGGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTG  
GGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGTGGGTGCACATTTG  
TGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGCCTG  
TGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGTGGGTGCA  
CATTTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGCCTGT  
GTGTGTGTGCCTGTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGTGCCTGT  
GTGTGTGGGTGCACATTTGTGTGTGTGTGTGCCTGTGTGTGTGTTGCA  
GGCCCTGGATGCCAGACACTGAATAAACGCAGGAAGACGTCTGTCTTCAT

Per què soc pèl-roja?

TCTCCTCGTGGGTCGCTGGTCCAGAAACACCTGGATGGAAAAGTGCTCTGC  
AGGAACGGTGCCTCTGCCTGTGGCGGGGACCCTGGTGAGCGGATGGGC  
CAGCCCCACGTGTCTCCGGCCACTCAGCATGCAGTGTTCAGGGGCAC  
TAAGAGACCAAAATCGAGATATGATTAGCTGTAGGATGTCATCTAATCACA  
GATCATCCCGAGGCTAATTTATCTCCCCATGACCATAACACATCAAAAAG  
TTGACTTTTTGCAGCTCGGCTGTGCCTCATCTCCACGAAGCCCCGACA  
GGCACATCCAGTGAGGAACCACAGTGGGAGTCCTGTGGCAGGGTCACCC  
CACTTCCGATGCCCTCCAGCTGCATCTTGGCACGAAAAAGGCTGCCAGT  
TCTCATGCCCTTCAAGTCCCGGGCTGGGGGGTAGCAGTGGAGGCTGGG  
GTTAACCGCCGTCCGTCTCAAAGGCCTCATTGTGGAGCTGCAAACACGAA  
CGTCTTGAAATGTGAGGGGACAGTGTCTGGGGCAGGGGGCTGCTCACT  
GGTTCATGGCCAGAGGTGAGCGGGCTCTGGGTCTGGGTCTGTGAGGTGC  
TGTGGACGTGGGGGTGCTCCTGGGGCAGGGACACAGCCACGGCCCTCA  
CACCAGTGGAGCCGTCTCCTTCCCGAGGCAGAGGCTTGGCCTTCTCACA  
CCTTGGGACCCTTCTCTCCCTGTGCTCATGCTGGAAGCACAGCGTGAGG  
GGGCAAAGGTCATGGGAGGCAAAAAGGCTGGGCTGAGGCCGAGGCTCTGT  
GGCTGTGGCCGGATACCAGGTCTGTGGTGGTGTGGGCAGGGCGCGCTC  
TCTCCTCTGAGCAGCCTGGGGCTGCGTGTGTGAACAGAAACAGGCCTGC  
CGATTTGAAGATGGTTTGACCAAGTCTCCCAAAGCTGAAGAGAGGTCCCT  
GCCCATGTCCCCGGGTGGCAATCCACAGACGCACCTGTGTCCATCAGAC  
GGTATCGTTGATAGGGAGTCTGAAGCCACCCAGACGTGGTCTGTTACAGC  
CGTGGACACCACGGTCTGAGGCAGACGGTTACAGCCACCCGGCATAGGGC  
AATCTCAGCCAGAGAGAGTGAACCTGGGACACCAATTCACGTGATGGCCAG  
ATGGGCTGGCAGCGGCTCGCTGGAGCCGTCCGGGTGGGAACGCTGTGTC  
TGTGGTCTGGTGCTGCTTATGTGGCTGGTTCAGGTCTGTCATCCGTCAAC  
CTGCATATTTATCACTGGTGCATTTTCATGTATGTTGTACCTCAATTA AAC  
ATTTAGGGCCGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTGTGG  
GAGGCGGAGGCGGGAGGATCATGAGGTCAGGAGATCAAGACCGTCCCTGG  
CCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAAAATACAAAAATTTGCCGG  
GTGTGGCGGCACGCGCCTGTAGTTCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGTAT  
GAGAATTA CTGAAACCCAGTAGGCAGAGGCTACCGTGAGCCAAGATCATG  
CCACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGTGAGACTTCGTCTCAAAAAAAAAA  
AAAAAAAAAATTAAGCAGATGGGGTGTGGGGCTCATCCCTGTAATCTCA  
GCATTTTGGGAGGCTGAGGCGGACCGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCAA  
GACCAGCCTGGTCAACATGGTGAACCTCATCTCTACAAAAAATACAAAAA  
ATAGCCAGGTGTGGTAGTGGGTGCCGTAGTCCCAGCTAGTTGGGAGGCT  
GAGGCATAAGTATTGCTTGAATCCAGAAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCAA





Per què soc pèl-roja?

GCACGCCGCTGGTGGCAGGCCGGGCCATGGTGGGTGCTCACGCCCC  
GGCATGTG GCCGCCCTCAGTGGGAGGGGCTCTGAGAACGACTTTTAAAA  
CGCAGAGAAAAGCTCCATTCTTCCCAGGACCTCAGCGCAGCCCTGGCCCA  
GGAAGGCAGGAGACAGAGGCCAGGACGGTCCAGAGGTGTCGAAATGTCC  
TGGGGACCTGAGCAGCAGCCACCAGGGAAGAGGCAGGGAGGGAGCTGA  
GGACCAGGCTTGGTTGTGAGAATCCCTGAGCCCAGGCGGTAGATGCCAG  
GAGGTGTCTGGACTGGCTGGGCCATGCCTGGGCTGACCTGTCCAGCCAG  
GGAGAGGGTGTGAGGGCAGATCTGGGGGTGCCAGATGGAAGGAGGCA  
GGCATGGGGGACACCCAAGGCCCCCTGGCAGCACCATGAACTAAGCAGG  
ACACCTGGAGGGGAAGAAGTGTGGGGACCTGGAGGCCTCCAACGACTCC  
TTCTGCTTCTGGACAGGACTATGGCTGTGCAGGGATCCAGAGAAGA  
CTTCTGGGCTCCCTCAACTCCACCCACAGCCATCCCCAGCTGGGGC  
TGCTGCCAACAGACAGGAGCCCGGTGCTGAGGTGTCCATCTCTGA  
CGGGCTCTCCTCAGCCTGGGCTGGTGTGAGCTTGGTGGAGAACGCGCTG  
GTGGTGCCACCATCGCCAAGAACCGGAACCTGCACTCACCCATGTACT  
GCTTCATCTGCTGCCTGGCTTGTGGAACCTGCTGGTGTGAGCGGGAGCAA  
CGTGTGGAGACGGCGGTATCCTCCTGCTGGAGGCGGTGCACTGGTG  
GCCCGGGCTGCGGTGCTGCAAGCAGCTGGACAATGTATGACGTGATCA  
CCTGCACTCCATGCTGTCCAGCCTCTGCTTCTGGGCGCCATCGCCGT  
GGACCGCTACATCTCCATCTTCTAAGCACTGCGCTACCAAGCATCGTG  
ACCCTGCCGCGGGCGCGAGCCGTGCGGCCATCTGGGTGGCCAGT  
GTCGTCTTCAAGCAGCTCTTCAAGCACTAAGCAAGTGGCCGTCTT  
GCTGTGCTCGTGGTCTTCTTCTGGCTATGCTGGTGTGCTCATGGCCGTGC  
TGACGTCCACATGCTGGCCCGGGCTGCCAGCACGCCAGGGCATCG  
CCCGGCTCCACAAAGAGGCAAGCCCGGTCCACCAAGGGCTTGGCCTTA  
AAGGCGCTGTACCCTCACCATCCTGCTGGGCATTTCTTCTCTGCTGG  
GGCCCTTCTTCTGCACTCAGACTCATCGTCTCTGCCCCGAGCACCC  
CACGTGCGGCTGCATCTTCAAGAACTTCAACCTCTTCTCGCCCTCATCA  
TCTGCAATGCCATCATCGACCCCTCATCTAAGCCTTCCACAGCCAGGA  
GCTCCG CAGGACGCTCAAGGAGGTGCTGACATGCTCCTGAGCGCG  
GTGCACGCGGCTTAAAGTGTGCTGGGCAGAGGGAGGTGGTGATATTGTGT  
GGTCTGGTTCCTGTGTGACCCTGGGCAGTTCCTTACCTCCCTGGTCCCG  
TTTGTCAAAGAGGATGGACTAAATGATCTCTGAAAGTGTGAAGCGCGGAC  
CCTTCTGGGTCCAGGGAGGGGTCCCTGCAAACTCCAGGCAGGACTTCTC  
ACCAGCAGTCTGGGGAACGGAGGAGGACATGGGGAGGTGTGGGGCC  
TCAGGCTCCGGGCACCAGGGGCAACCTCAGGCTCCTAAAGAGACATTT  
CCGCCACTCCTGGGACACTCCGTCTGCTCCAATGACTGAGCAGCATCCA

Per què soc pèl-roja?

CCCCACCCCATCTTTGCTGCCAGCTCTCAGGACCGTGCCCTCGTCAGCTG  
GGATGTGAAGTCTCTGGGTGGAAGTGTGTGCCAAGAGCTACTCCCACAGC  
AGCCCCAGGAGAAGGGGCTTTGTGACCAGAAAGCTTCATCCACAGCCTTG  
CAGCGGCTCCTGCAAAAAGGAGGTGAAATCCCTGCCTCAGGCCAAGGGAC  
CAGGTTTGCAGGAGCCCCCTAGTGGTATGGGGCTGAGCCCTCCTGAGG  
GCCGGTTCTAAGGCTCAGACTGGGCACTGGGGCCTCAGCCTGCTTTCCTG  
CAGCAGTCGCCAAGCAGACAGCCCTGGCAAATGCCTGACTCAGTGACCA  
GTGCCTGTGAGCATGGGGCCAGGAAAGTCTGGTAATAAATGTGACTCAGC  
ATCACCCACCTTAGCCCCCTCCAGAAAGTGCTTGAAGTTTGCGGGTGGAG  
GGATGGGGGAGGGGAAGGTGGGCAGGGGTGAGAGTCGAGAGGGGAAGAA  
AGGAGTCCCGAAAACGTGGCTGCCTCCCCAGGTGAGGAAGCCACAGCC  
CCAGAGGCCCCAAATGCCTGGGGAGTGTGGAGGTCCCAACCAGGCTTGC  
GCTGACCCTGCTTCTCGGTTTTCTCTCCGTGCTGACAAACCCACGCCTAG  
AGGAAGGACGAGCAGGTGCAGCAGGGCCCCAGTCCCCTCCACTCTTGAC  
GCTGTCCCTAGCTGCAGAAGAGGCGGGTCCCAGCCTTCCCTGTGACCACA  
TGTGACCTCAGCCGGGACACATCCCTTTGCTGGCCCTGGCCCTGAGTCCC  
TCCAGCCATGATGAGCCGTGAATGGGACCATCCCTGTCCACTCTGAGATG  
CCTGGAAGGGGGCTCAGTGCAGGTGGGCTGGGGGCTGGGTCTGCTGTCT  
GCCAGCACTGCCATTCTGGGAGTAGGCAGGTGGGGAAGGGGTCTGGGG  
GTGGAGGGTCTGTGTTCCAGCCAGTCCTGGGAAATGCTTGATGTGAGGCTT  
CTGAAGATGGCAGTGAGGCAG

En la seqüència, hi observem en vermell les zones del gen que no es codifiquen i l'únic exó que hi ha en el gen. Així doncs, el gen no té cap intró que hagi de ser eliminat com s'ha explicat en l'apartat 2.4. D'altra banda, observem els codons del gen marcats així com el E-box en color blau i el TATA box en color groc.<sup>39</sup>