

Kırmızı Saç – İstlenen Bir Mutasyon mu?

RED HAIR – A DESIRABLE MUTATION?

Thomas H.A.* and Jonathan L. REES*

* Department of Dermatology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

© Ha T and Rees JL. Red Hair – A Desirable Mutation? Journal of Cosmetic Dermatology 2002, 1(2):62-65.

Özet

Kırmızı saç, insan saç renklendirmesinin en çarpıcı değişkenlerinden biridir ve tarihsel olarak da çok büyük önem taşımaktadır. Erkekteki kırmızı saç, gerçekte, pro-opiomelanokortin (POMC) geninin peptid ürünlerinden birinin, melanokortin-1 reseptör (MC1R, MIM 155555)'un fonksiyonel mutasyonlarının kaybına bağlıdır. Böylece fonksiyonel mutasyonlar, siyah-kahverengi ömelanın yokluğunda melanositin tercihan kırmızı-sarı feomelanin üretmesini kolaylaştırırlar. Bu yazı, tarihsel gelişimine uygun olarak, hayvan cilt renginin kontrolünde MC1R'ın keşfindeki yolu, insan fizyolojisinde MC1R'nin, bundan sonraki rolünü ve olasılıkla MC1R'nin insan cilt karsinogenezisi ve insan gelişimi üzerindeki geniş rolünü özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırmızı saç,
Pro-opiomelanokortin (POMC) geni,
Melanokortin-1 reseptörü, Feomelanin

T Klin Kozmetoloji 2002, 3:243-247

Summary

Red hair is one of the most striking variants of human hair coloration and has historically been of profound social importance. Red hair in man is due to certain loss of functional mutations of one of the peptide products of the pro-opiomelanocortin (POMC) gene, the melanocortin-1 receptor (MC1R, MIM 155555). Such functional mutations enable the melanocyte to produce red-yellow pheomelanin in preference to the default, black-brown eumelanin. This paper reviews the path of discovery of the MC1R in control of animal coat colour, the subsequent role of MC1R in human physiology and possibly wider role of MC1R in human skin carcinogenesis and human development through history.

Key Words: Red Hair,
Pro-opiomelanocortin (POMC) gene,
Melanocortin-1 receptor, Pheomelanin

T Klin J Cosmetol 2002, 3:243-247

İnsanların görünüşleriyle avantaj elde etmek için oynamaları isteği, belki de dünya üzerinde yaşamın başlaması kadar eskidir. Zebra kuşlarıyla, dış görünüş ve biyolojik uygunluk (1) arasında olasılıkla sinyalleşmeye yarayan doğal ve yapay özelliklerle eşlerin özel renklerine öncelik tanınması gibi kuşlar dünyasında çok yaygın örnekler vardır. Güç, güzellik ve statünün hepsi de birbirinden ayrılmaz şekilde bağlantılıdır. Romalı kadınlar kuzeyli esirlerin kırmızı saçlarından çok hoşlanırlar ve şap, odun külü ve sönmemiş kireç içeren mineral banyolarla taklit etmeye çalışırlardı (2). Thenard'ın 1812'de hidrojen peroksidi keşfetmesinden önce, Rönesans'ın Venedik'li ve Floransa'lı kadınları, "aqua bionda" ile günlük bir komplike saç yıkama uygulamasına başvurmuşlardı. Bu uy-

gulamalar, günümüze dek devam etmiştir ve bu "Journal"ın varlığı, uygulamaların önemini kanıtlamıştır. Bu klişeyi kullanmak için ne değiştiği ise, geçerli olan teknolojidir.

Cilt ve saç rengi insan eşlerinde en sık farklı olabilen özelliklerdendir, insanlık tarihindeki rolü belki de enfeksiyon hastalıklarından daha ağır basmaktadır. Kırmızı saç çarpıcı ve normalde görülmediğinden (en azından dünya çapında gözönünde tutulursa), insan değişikliği çalışmalarında primer odak noktası olarak gözükmektedir. Modern Moleküler Biyolojinin Mekke'si sayılan şimdilerde Cold Spring Harbour Laboratory'de Davenport 20.yüzyılın erken dönemlerinde kırmızı saçın kalıtımını çalışmıştır (3). İlk çalışmalarda, kalıtım örneklerinden bir sıra ileri sürülmüşse de,

Davenport ve sonraki çalışanlar, kırmızı saç kalıtımının hemen hemen otozomal resesif bir özelliklikle olduğunu göstermiştir.

Bununla beraber, bu keşiflerin zamanında, deneysel genetikler genel olarak insanlara uygulanmamıştır. Genetikçiler protein değişikliğini çalışabilecekken, kan grupları ve saç rengi gibi bazı büyük insan özelliklerinin, genlerinin veya lokuslarının hassas tanımlaması teknik olarak uygun değildi. 20. yüzyılın geç dönemine kadar önemli teknolojiler geliştirilmemişti. En azından profesyonel olarak, insanlardan başka meyva sineklerinin çiftleşmelerini gerçekleştiremeyecekti.

Fare Merakı

Davenport ve diğerleri insan genetiğinin ilk tanımlayıcı çalışmalarını yaparken, diğer profesyonel olmayan genetikçiler, modern tıp ve biyoloji ve özede pigment genetiğinin modern anlayışına göre değersizliği kanıtlanan bir teknoloji geliştirdiler (4).

19. yüzyılda “fare merakı” başladı. Çin ve Japon fare üreticileri ve sonradan da Avrupa ve Kuzey Amerika’dakiler, nadir cilt renkleri ve fiziksel özellikleri olan fareleri toplamaya başladılar (5,6). Özel üretme ve uygun çiftleşmelerle, çıplak gözle görülebilen bütün bir mutasyonlar envanteri geliştirildi. Bilinen ve rekombinan DNA teknolojisine tümüyle bağlı olmayan nedenler için geliştirilmiş, bu kaynağın evliliği, son 10 yıl boyunca, pigmentasyon ve cilt rengi genetiği anlayışında zengin ilerlemeler yol açmıştır.

Resesif E’den İnsan Kırmızısına

İnsanlardaki kırmızı saç geninin tanımlanması; büyüme (extension) loküsündeki mutasyonların özel bir grubundan kaynak almasına borçludur. Bu loküsteki mutasyonlarda, sarı saçlı fareler üretmek için ömelaninden ziyade feomelaninin üstünlüğü veya tam aksine koyu renklilerde dominant mutasyonlar (ömelaninin feomelanin üzerine olan üstünlüğü) gözleniyordu. Bu, hangi tip melaninin üretildiğini kararlaştıran anahtar kontrol noktası gibi özel bir genin hareket ettiği düşüncesini ortaya attı.

Sarı Fareler İçin Bir Gen

1996’da Roger Cone ve meslektaşları Oregon’da, büyüme loküsünün temelini oluşturan geni klonladılar. Bu, melanokortin 1 reseptörünü (MC1R) işaret ediyordu ve melanosit stimüle eden hormon veya diğer komşu peptidler için bir reseptör gibi hareket ediyordu. Fizyolojisini anlayışımız tam olmamasına rağmen (özellikle insanlarda) şu şekildeydi:

Propiomelanokortin (POMC), opioid aktiviteli ACTH, MSH ve peptidleri içeren; değişik biyolojik aktiviteli peptidlere ayrılmaktadır. MC1R, alfa MSH ile aktive edilirse, intrasellüler siklik AMP’deki artışı, öncelikli olarak feomelanine nazaran ömelanin üretimi izler. MC1R, ACTH reseptörüyle (ayrıca melanokortin 2 reseptörü olarak da bilinen) büyük benzerlikleri olan, yedi geçişli G çiftlenmiş reseptörüdür. MC1R’den MC5R’ye kadar numaralandırılmış, 5 yakın bağlantılı reseptörleri vardır ve dermatolojik açıdan MC1R ve MC5R da önemlidir. MC1R, tanımlandığı gibi, pigmentasyon kontrolünde anahtar bir rol oynar, ama MC5R’nin ayrıca sebum üretiminde bir rol oynadığı görülmektedir. Fareden en azından, eğer MC5R fonksiyonel değilse sebum üretimi büyük oranda yoktur.

Cone tarafından yayımlanan çalışma, bizi ve ortak çalışma arkadaşlarımızı MC1R’nin insanlardaki kırmızı saç için açıkça bir aday olduğu düşüncesine yöneltti (9,10). Tabii ki, birisi kırmızının sarıyla ne yapacağını soracaktır, bununla beraber biz Sydney Bremer’in Merak Etme Hipotezi [Don’t Worry Hypothesis (DWH)] ve Occam’ın Jileti (Rozor)’ine danışmayı tercih ettik. Bu kuralların birincisi, biyolojinin çok komplike olduğundan yeni teorilerin herşeyi açıklayamadığını böylece sizin rahatsızlıkları halı altına süpürüp, ileri bir tarihte onları ayıklamanız düşüncesine yönlendirir. Sonraki kural ise, en düşük tahmin için gereken tanımlamanın, olasılıkla en doğrusu olabileceğini kanıtlar.

İlk çalışmayı insanlarda, MC1R’deki sıralı farklılığı, pigmenter fenotipe bağlamaya kalkışarak ortaya koyduk. Çalışma İskoç İngiliz popülasyonunda gerçekleştirildi (11). Büyük ve beklenmeyen, göze çarpan bir bulgu, MC1R’deki

farklılık derecesiydi. Çalışmalarımız, popülasyonun yarıdan fazlasında, MC1R'deki bir veya daha fazla değişikliklerdi. Sonrakilerle beraber çalışmalar açıkça göstermektedir ki, kırmızı saçlı insanların çoğu ya homozigot veya sınırlı sayıdaki bir MC1R sıralı farklılık için bileşik heterozigottur. Böylece kırmızı saçlı insanların çoğunun mutasyonlarının homozigot fonksiyon kaybı olduğu, ama belki de %10 veya 20'sinin, bir kromozomda sadece bir değişikliği olabileceği belirgindir. Sıralı değişikliklere ek olarak (fonksiyonel olarak görünen); MC1R'de hiç veya çok az fonksiyonel etkiyle ortaya çıkan; çok sayıda diğer değişiklikler de vardır.

Kırmızı saçla beraber ortak sıra değişiklikleri Arg142His, Arg151Cys, Arg160Trp ve Asp294His'i içerir. Resesif bir özellik olarak görülen MC1R'deki mutasyonun, örneklerin çoğunda kırmızı saçın varlığını veya yokluğunu açıklayabileceği görülmektedir. DNA araştırmasına ve MC1R'nin sıralanmasını basitçe temel alarak herhangi birinin kırmızı saçının olup olmadığı ve bunun 10 üzerinden 8 ve 9 kere düzeltilebileceğini öngörmek olasıdır. Bu gerçek, adli tıp uzmanları için büyük önem taşımaktadır ve şu anki incelemelerin temelini oluşturmaktadır.

MC1R, cilt tipi ve cilt kanseri

MC1R'nin bir saç rengi belirleyici olarak verilmesiyle, MC1R sıralı farklılık ve cilt tipi arasında gösterilebileceğinin bir bağlantısı bulunabileceği çok şaşırtıcı değildi. MC1R'in mutasyonlarının fonksiyon kaybı olan homozigot bireylerin normal sırası olanlara (vahşi tip) ve sadece bir değişikliği-heterozigot-olan aradaki insana göre; daha düşük bir cilt fenotipine sahip olduğunu gösterdik (12). Belirgin bir dozaj etkisi vardır. MC1R'nin cilt kanser oranlarının önemli bir belirleyici olduğu ve bizim erken çalışmalarımızı izleyerek (13) bazı büyük çalışmalarla bunun olgu olduğu doğrulaması (14-17), önceden tahmin edilebilir. Anormal MC1R değişkenlerinin varlığı hem melanoma hem de melanoma dışı cilt kanseri riskini 2-4 kat artırır. Tekrardan; dozaj etkisi ve ilginç olarak bazı melanoma olgularının temelinde PIG loküsü gibi

şüpheli kanser genleri olarak bilinenlerle etkileşim olduğuna dair kanıt vardır (18). Avustralya'daki bu önemli çalışmada, Stern ve meslektaşları, bir veya daha fazla anormal MC1R alleli varlığında, PIG mutasyonlarını barındıran bireylerde melanomun ortaya çıkma yaşını düşürdüğünü gösterdi. Böylece MC1R beyaz derililerde melanomu da içeren bütün cilt kanserlilerde; oldukça fazla oranda şüpheli bir loküs olmaktadır.

Cilt renginin gelişimi

Cilt rengindeki değişikliğin genellikle, ultraviyole ışınının zarar verici etkilerine karşı korunma gereksinimiyle bağlı olduğu geleneksel bir görüştür. Örneğin standart bir doz UVB ile karşı karşıya gelindiğinde, kromatometre ve yansıtma spektrofotometresiyle cildin renk veya melanin indeksi değerlendirildiğinde, ayrı ayrı eritemdeki değişikliğin %35-60'lık bir oran olduğu, biz son zamanlarda doğruladık (yayımlanmamış veriler).

MC1R'deki zengin sıralı farklılığa duyulan artan çekicilik, insan gelişimi çalışmasında deneysel yaklaşımlara yol açar.

Biz cilt ve saç rengindeki değişikliği açıklamaya çalıştığımızı gözönünde tutma ihtiyacımız varken, teoriler ne yapar? Bir standart açıklama, riketse yol açarak Vitamin D'den yoksun diyetle kombine, çevreleyen düşük ultraviyole radyasyonla ve koyu deri nedeniyle Kuzey Avrupa'da soluk cilt gelişmesidir. Bu teoriye dayanarak, Eskimo halkı, daha pigmente ve yılın çoğunda örtünmesine rağmen, diyetleri Vitamin D'den zengin olduğu için (balık nedeniyle) rikets'den şikayet etmezler. Bu teori, Kuzey Avrupa'daki soluk cilt gelişmesindeki; gelişimsel basıncı da açıklayacaktır. Bu anlamda kırmızı-kafalı fenotip, "Afrika dışına" erken çıkarılmış insanlardaki cilt rengi değişikliklerinin ileri derecede bir değişkeni olarak olasılıkla sunulan, soluk cildin yaygınlığı safça görülebilir.

Bununla beraber, alternatif ve yarışan hipotezler de vardır. Bunlardan bir tanesi, "nötral teori" olarak gösterilir. Temel olarak, bu; özel biyolojik önem taşımayan randomize değişikliklerden büyük oranda ortaya çıkan genetik farklılık düşüncesini gösterir. Bu sözün gelişinde;

bu bakış açısı; cilt rengine karşı “doğanın aldırma zıtlığı” olarak da özetlenebilir. Son olarak; tabii ki bilinçli seçeneği içeren diğer alternatifler de vardır. Genetikçiler; bir grup farklı türlerde, özel bireylerin diğer bireylerle eşleşme şanslarının, fenotipten bağımsız olamayacağı (tabii ki genotipten de) olarak adlandırılan, sınıflandırılmış eşleşmeyi de anımsamaktadırlar. Birçok insan topluluğunda; kırmızı saç olgusunda kanıt isteme olmasına rağmen; bazı sınıflandırılmış eşleşmeyi hayal etmek zordur.

MC1R'deki sıralı farklılık, yarışan hipotezlerden bazılarını araştırmaya yöneltti. Oxford Üniversitesi'ndeki bir toplum genetikçisi Dr.Rosalind Harding'le beraber işbirliği yapmak ve dünya çevresinde bir sıra bireyi çalışmakla, kırmızı saçla beraber MC1R'deki değişikliklerin yaklaşık 50000-100000 yıl önce köken aldığını görmemize yol açtı (19). Bu tahminlerdeki, güvenilirlik sınırları oldukça geniştir, bununla beraber Afrika kıtasından hareket adı altında insan gelişimiyle ilgili ne biliyorsak uyumludur. Bununla beraber verilerimiz, Afrika'da MC1R üzerinde fonksiyonel sınırlamayı öne sürmektedir. Bunun anlamı ise, sıralı farklılığın-gelişim terimleriyle-tolere edilmediğidir. Basitçe, MC1R'de değişiklik gelişen insanlar yaşayamamışlardır. Tersine, sıralı farklılığın başladığı Afrika'dan ayrılan bireyler; özellikle Kuzey Avrupa'daki topluluklarda yaşamaktadırlar.

Çok sayıda yanlış anlamayı önleyen uyarı vardır. Sadece bir gen, yarışan teorilerin arasında; pigmentasyona katılan diğer genleri çalışma gereksinimi duyacak kadar kapsamlı çalışılmıştır. Ne yazık ki, bugüne kadar MC1R'in nedenini sormaktan ayrı olarak pigmenter durumdaki (Mendelyen bozukluklarla ortaya çıkan) normal değişiklik hakkında çok az şey biliyoruz. İkinci olarak, bu analizlerin uygulandığı bu yöntemde; nötral (şans) teorisinden ayrılmanın test edilmesi (istatistikî terimlerde) bu testin gücünün zayıf olduğu anlamına gelir.

Karar

Karar olarak; kırmızı saç biyoloji ve kültürün nasıl ayrı aktiviteler olmadığını ama kurtarılamaz şekilde de bağlı olduğunun örneğini sağlar. Roma

dünyasından klasik kaynaklar kırmızı saçlı insanlarla beraber relatif bir varlığın beraber olduğunu anımsatmaktadırlar. Kırmızı saçın; biyolojik pozisyondan, görünüş veya statüye dayalı bilinçli eş seçiminden veya bunların algılanmasından ne gibi yararlarının olabileceğinin; insan gelişiminde kanıtlanmış olması önemlidir. Biyoloji eş seçimini de belirleyecek bir vekalet olarak görünüşün biyolojik uygunluğun nasıl bir göstergesi olarak kullanılması örnekleriyle örtülüdür. İnsanların kırmızı saçlı benzer kuvvetlerin etkisi altında kalması; tamamen nedensizdir ve özel zamanlarda modaya uygun ve çekici cilt tipiyle beraberdir. İnsanlar, kendi görünüşlerinin ve diğerlerinin de bunu bildiğinin, şiddetle farkındadırlar. Gerçekten de yapay kosmesis'le büyüleme, biraz garip veya son fenomen veya özellikle bir gösterişin sonu olarak görünemeyecektir. Biyoloji; önemli olacak varsayılacak diğer özellikler için bir vekil gibi görünüşü kullanan, enerjiyi korkunç derecede yaygınlaştırmıştır. Eğer insanlar, bütün bilinçli seçim yetenekleriyle, gen havuzuyla oynamamaya ve diğer amaçlar için zor bağlamaya karar vermişlerse, sonuç kötü olacaktır. Kosmesis; ciddi çalışmayı hak eder.

KAYNAKLAR

1. Hunt S, Cuthill IC, Swaddle JP, Bennett ATD. Ultraviolet vision and band-colour preferences in female zebra finches, *Taeniopygia guttata*. *Anim Behav* 1997; 54:1383-92.
2. Bloch K. Blondes in Venetian Paintings, the Nine Banded Armadillo, and Other Essays in Biochemistry. New Haven, CT: Yale University Press, 1994.
3. Davenport GC, Davenport CB. Heredity of hair colour in man. *Science* 1907; 26:590-2.
4. Jackson IJ. Mouse coat colour mutations: a molecular genetic resource which spans the centuries. *Bioessays* 1991; 13:439-46.
5. Barsh GS. The genetics of pigmentation: from fancy genes to complex traits. *Trends Genet* 1996; 12:299-305.
6. Jackson IJ. Homologous pigmentation mutations in human, mouse and other model organisms. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1613-24.
7. Cone RD, Lu D, Koppula S, Vage DI, Klungland H, Boston B, et al. The melanocortin receptors: agonist, antagonists, and the hormonal control pigmentation. *Rec Prog Horm Res* 1996; 51:287-317.
8. Hatta N, Dixon C, Ray AJ, Phillips SR, Cunliffe WJ, Dale M, Todd C, Meggit S, Birch-Machin MA, Rees JL. Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor. *J Invest Dermatol* 2001; 116:564-70.

9. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nature Genetics* 1995; 11:328-30.
10. Flanagan N, Healy E, Ray A, Philips S, Todd C, Jackson IJ, et al. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Molec Genet* 2000; 9:2531-7.
11. Smith R, Healy E, Siuddiqui S, Flanagan N, Steijlen PM, Rosdahl I, et al. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol* 1998; 111:119-22.
12. Healy E, Flanagan N, Ray A, Todd C, Jackson IJ, Matthews JNS, et al. Melanocortin-1 receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet* 2000; 355:1072-3.
13. Valverde P, Healy E, Sikkink S, Haldane F, Thody AJ, Carothers A, Jackson IJ, Rees JL. The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1663-6.
14. Box NF, Duffy DL, Irving R, Russell A, Chen W, Griffiths LR, Parson PG, Green AC, Sturm RA. Melanocortin 1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2001; 116:224-9.
15. Kennedy C, terHuurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Melanocortin 1 Receptor (MC1R) Gene Variants are Associated with an Increased Risk for Cutaneous Melanoma Which is Largely Independent of Skin Type and Hair Color. *J Invest Dermatol* 2001; 117:294-300.
16. Bastiaens MT, Huurne JA, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bavinck JN. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 2001; 68:884-94.
17. Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF, O’Gorman LE, Green AC, Hayward NK, Martin NG, Sturm RA. Melanocortin-1 Receptor Polymorphisms and Risk of Melanoma: Is the Association Explained Solely by Pigmentation Phenotype? *Am J Hum Genet* 2000; 69:765-73.
18. Harding RM, Healy E, Ray A, Ellis NS, Flanagan N, Todd, et al. Evidence for variable selective pressures at the human pigmentation locus. MC1R. *AM J Hum Genet* 2000; 66:1351-61.

**Orijinal İngilizce şekilden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur. Blackwell Science Limited veya Society of Cosmetic Chemists sorumluluk kabul etmemektedir.*

Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Science Limited or the Society of Cosmetic Chemists.