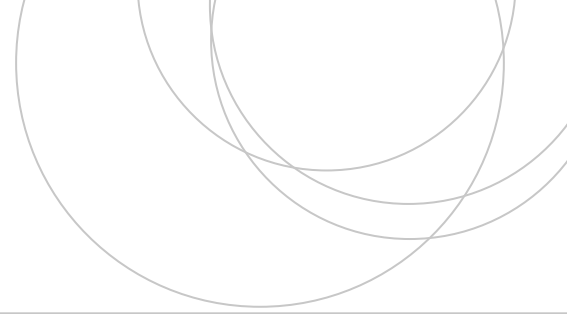




Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

ZIENTZIA
ETA TEKNOLOGIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Gradu Amaierako Lana
Biologiako Gradua

Leku altuetan bizi ahal izateko adaptazio fisiologikoak

Egilea:
Joane Aberasturi Akaiturri
Zuzendaria:
Juan Ignacio Perez Iglesias

AURKIBIDEA

Abstract	1
Laburpena	1
1. Sarrera	2
2. Helburuak	3
3. Metodologia	3
4. Emaidzak	4
4.1 Hipoxiarekiko adaptazioa.....	4
4.1.1 O ₂ eta eboluzioa.....	4
4.1.2 Adaptazioa.....	5
4.1.3 Goi-altueretako populazioak eta erantzun fisiologikoak.....	6
4.1.3.1 Biriken bolumena, difusio ahalmena eta gas-trukea.....	6
4.1.3.2 Aireztapena eta aireztapen bidezko erantzun hipoxikoa.....	7
4.1.3.3 Biriketako basokonstriktzio hipoxikoa.....	8
4.1.3.4 Bihotza, metabolismo kardiakoa eta energia ekoizpena.....	10
4.1.3.5 Hemoglobina.....	11
4.1.3.6 Oxigeno saturazioak.....	12
4.1.3.7 NO metabolismoa.....	13
4.1.3.8 Haurdunaldia eta utero-plazentako odol-fluxua.....	14
4.1.3.9 Muskulu eskeletikoaren egitura eta metabolismoa.....	15
4.1.3.10 Garuneko funtzioa.....	15
4.2 Genetika.....	17
4.2.1 HIF bidezidorra.....	17
4.2.2 Adaptazioaren oinarri genetikoa.....	17
4.3 Adaptazioa garapenean zehar.....	19
4.3.1 Aldi perinatale.....	19
4.3.2 Nerabezaroa.....	19
4.3.3 Helduaroa.....	20
5. Eztabaida eta ondorioak	21
6. Bibliografia	22

ABSTRACT

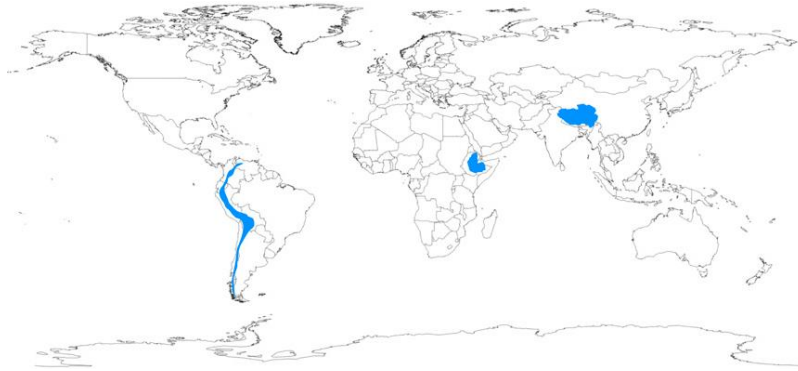
The most well-known human populations that have been capable of adapting to high-altitude are Andean and Tibetan. In the places of the upper height (>2.500m) as barometric pressure descends, there is an O₂ shortage in the atmospheric air resulting in a drop in the partial pressure of O₂ (PaO₂) and lower levels of O₂ in the blood. These natives who have lived in that situation for thousands of years, have developed some special physiological characteristics in order to offset hypoxia which enabled them to lead a successful way of life and reproduction. Therefore, it is believed that they are likely to have undergone natural selection towards a genotype and phenotype tending to offer beneficial adaptation. Firstly, research has been carried out as to study the physiological answers of inhabitants who have been living in high-altitude in the long term, the ones who have recently migrated and the ones who lived there for a short time. Special adaptation which have been developed by Andean and Tibetan in order to face the adaptive challenge during development have been also analysed. Surprisingly, great differences have been observed in many answers between the two native populations who have survived in the height for a long period. Hence, they have reached to adapted to the hypoxic conditions in different ways. On the other hand, it has been observed that the models of the genetic variations between Andeans and Tibetans are different since the positive selection which two groups have undergone does not have hardly any genetic compatibility. Consequently, it has been proved that the genetic variations associated with high-altitude adaptation arose independently.

LABURPENA

Altuera handietara adaptatzeko gai izan diren giza-populazio ezagunenak andetar eta tibetarrak dira. Goi-altuerako lekuetan (2.500m-tik gora) presio barometrikoa jaisten denez, aire atmosferikoan O₂ urritasuna ematen da O₂ presio partziala (PaO₂) murriztuz eta odoleko O₂ maila jaitsiz. Egoera horretan milaka urte bizi izan diren indigena hauek, hipoxia konpentsatzeko ezaugarri fisiologiko bereziak garatu izan dituzte bizimodu eta ugalketa arrakastatsua lortuz. Hori dela-eta, genotipo edo fenotipo jakin batean adaptazio onuragarria eskaintzen duen hautespen naturalaren eragina jaso izan dutela uste da. Lehenik, altueran epe luzean bizi izandako biztanle, bertara migratu berri duten eta epe laburreko biztanleen erantzun fisiologikoak aztertu dira ingurumen horretan. Andetar eta tibetarrek garapenaren aldi desberdinetan zehar gainditu behar dituzten oztopoak aztertu dira zehaztazun handiagoz. Modu harrigarrian, altueran epe luzean biziraun duten bi populazio indigenen moldapen anitzetan desberdintasun handiak behatu izan dira. Hala, hipoxiara era ezberdinean moldatu direla ondorioztatu da. Bestalde, andetar eta tibetarren arteko aldaketa genetikoen ereduak desberdinak direla behatu da, bi taldeek jasan duten hautespen positiboak ez baitu ia bateragarritasun genetikorik. Horrenbestez, goi-altuerako moldaketari lotutako bariazio genetikoak era independentean ematen direla frogatu da.

1. SARRERA

Historia demografikoan, gizakiek goi-altuerako bizileku anitz kolonizatu zituzten. Altuera handiez hitzegitean, 2500m-tik gorako bizilekuez ari gara, bertan hasten baita jaisten arterietako O₂ saturazio-maila. Horien artean, Asia erdialdeko Tibeteko, Hego Amerikako Andeetako eta Afrikako ekialdeko Etiopiako Semien mendietako goi-ordokiak daude (Beall *et al.*, 2013) (1.irudia). Horiez gain, Mendi Harritsuak deituriko Ipar Amerikako mendebaldeko mendi sisteman bizi eta europar arbasoak dituzten populazioa ere sartu daiteke talde horretan. Hala ere, eskualde horretan gizakia 150 urtetan zehar soilik bizi izan da. Gaur egun, 140 milioi indibiduo baino gehiago bizi dira 2.500m-tik gorako bizilekuetan (Hu *et al.*, 2017). Historian zehar, 1900 urtetik hasita, altueretara moldatzeko egokitzapen genetikoren baten bat dagoen aurkitzen saiatu izan dira hainbat antropologo eta fisiologo. Hain zuzen, gizakiek altueratako hipoxiari aurre egiteko garatzen dituzten adaptazioen inguruko lehen ikerketa zientifikoa 1890.urtean argitaratu zuen François Viaultek “Hego Amerikako goi-ordokietako biztanleen eritrozitoen emendio ikaragarria” izenburuarekin (Beall, 2006).



1. irudia. Goi-altueretara adaptatzeko gai izan diren gizakien bizilekuak kolore urdinez adierazita (ezkerretik eskuinera): Andeetako goi-ordokia, Semien mendietako goi-lautada eta Tibeteko goi-ordokia (Bigham, 2008).

Gai honen inguruko lehen ikerketak Andeetan egin ziren, non Aymara eta Quechua populazioetako gutxi gorabehera 6 milioi indigena bizi ziren. Andeetako biztanleak, duela 15 edo 16 mila urte Hego Amerika okupatu zuten lehen kolonoen ondorengoak dira. Kolono horietako batzuk, Ozeano Bareko kostalde eta eskualde andetarretara migratu zuten. Besteak, ordea, Ozeano Atlantikoko kostaldera mugitu ziren. Hori dela-eta, andetar eta ekialdeko populazioetako biztanleen artean gurutzaketa urriak egon direla behatu zen mitokondrioetako markatzaile genetiko autosomiko bidez. Horri esker, Hego Amerikako gainerako taldeengandik izandako isolamendua eta hortaz, andetarren jarraitasun genetikoa frogatu zen (Harris *et al.*, 2018).

Aipatutako hiru eskualdeetatik handi eta altuena goi-ordoki tibetarra da, Asia erdialdeko 1.5 milioi milia koadro hartzen baititu, 4900m-ko batezbestekoarekin. Duela 25 mila urte baino gehiago konkistatu zen (Beall, 2007). Asiako ekialdetik eratorritako tibetar-birmaniarren ondorengoak direla ondorioztatu zuten zenbait ikerketek. Horregatik, 500 belaunalditan zehar ingurune horretan bizi izanda, eguneroko hipoxia egoerari aurre egiteko ahalmena garatu behar izan dute (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014). Populazio honen

inguruko ikerketak beranduago hasi ziren, 1970. urtetik aurrera hain zuzen, andetarren hipoxia konpentsatzeko moldaketak beste populazio indigena guztiek garatzen zituzten frogatzeko (Beall, 2006).

2. HELBURUAK

Lan honetan goi-altuerako bi populazio ezagunenek, andetar eta tibetarrek, egoera hipoxikora moldatzeko historian zehar garatu izan dituzten mekanismo biologikoak aztertuko dira zehaztasunez. Bi populazio indigenen adaptazio fisiologikoak analizatuko dira, talde bakoitzeko aklimatatuaren erantzunekin alderatuz. Hala, andetar eta tibetarren moldaketa berdintasun eta desberdintasunak azpimarratuz. Horrez gain, adaptatzeko garatu dituzten erantzun bereizgarri horien eta genotipoaren arteko lotura ikertuko da. Azkenik, populazio indigenek garapen edo hazkuntzan zehar azaltzen dituzten adaptazio bereziak aztertuko dira.

3. METODOLOGIA

Tibetar eta andetarrak bezalako altuera handiko biztanleen fisiologian garrantzitsuak izan daitezkeen argitalpenak aurkitzeko, bilaketa estrategia zorrotza jarri zen martxan. Berrikuspen bibliografiko hau burutzeko, bilaketa zientifiko sistematiko bat egin da hurrengo datu-baseetan: PUBMED, PNAS eta DOAJ. Behin bilaketa bibliografikoa eginda, gaiarekin zerikusia duten eta interesgarriak diren artikuluko kopuru zehatz bat eskuratu da lan hau aurrera eramateko asmoz, 10 hain zuzen (1. taula). Iturri zuzen horietatik, bigarren mailako erreferentzietatik ere jaso da informazioa.

Bilaketa 2019ko abuztutik urrira burutu da datu base eta gako-hitz ezberdinak konbinatuz. Erabilitako gako-hitzak hurrengo hauek dira: hipoxia (“hypoxia”), aklimatazioa (“acclimatization”), Tibet, adaptazio tibetarra (“tibetan adaptation”), HIF, gaixotasun kronikoa (“chronic disease”), eboluzio biologikoa (“biological evolution”), eta Andeak (“Andes”). Gako-hitz horiek konbinatzeko erabilitako booleana “AND” izan da. Bestalde, zenbait filtro ezarri dira era desberdinean, taulan adierazten den bezala. Nahiz eta lan honetarako interesgarri eta baliagarriagoa izango litzatekeen ikerketa berriagoak aurkitzea, bilaketa gehienetan argitalpen data azken 10 urteko filtroa erabili behar izan da emaitza gehiago eskuratzeko helburuarekin, denbora-tarte horretan burutu baitzen honen inguruko ikerketa gehien.

Barneratze eta baztertze irizpideak helburu nagusiaren inguruan zehaztu dira. Hori dela-eta, hipoxia egoeran tibetar eta andetarren fisiologiaren inguruan hitz egitea eta erlazioa edukitzea nahitaezkoa izan da. Hala, genetika arloan gehiegi sakontzen duten artikulua baztertuz. Intereseko artikuluen hautaketa izenburua, laburpena eta erreferentziari erreparatuz egin zen. Bestalde, hizkuntza ulergarri batean idatzita egotea ere garrantzitsua da. Kasu honetan aukeratutako artikulua guztien hizkuntza ingeleza izan da.

1.taula. Bilaketa bibliografikoa.

Datu basea	Bilaketa estrategia	Filtroak	Artikuluak	Filtroak ezarrita	Aukeratuak
Pubmed	Hypoxia [MeSH Terms] AND acclimatization [MeSH Terms] AND tibet [MeSH Terms]	Testu osoa dohainik 10 urte Gizakietan	68	19	2
	Hypoxia [MeSH Terms] AND tibetan AND acclimatization [MeSH Terms] adaptation AND HIF	Testu osoa dohainik 10 urte Gizakietan	43	12	1
	Hypoxia [MeSH Terms] AND chronic disease [MeSH Terms] AND biological evolution [MeSH Terms]	Testu osoa dohainik 10 urte Gizakietan	15	6	1
	Hypoxia AND Andes AND Tibet	Testu osoa dohainik 5 urte Gizakietan	9	2	1
	Andean AND tibetan AND hypoxia	EZ	41	41	1
	Tibet AND hypobaric hypoxia	EZ	22	22	1
	PNAS	Andes AND Tibet AND hypoxia	EZ	24	24
DOAJ	Andes AND adaptation AND genetic	EZ	17	17	1
Guztira					10

4. EMAITZAK

4.1 Hipoxiarekiko adaptazioa

4.1.1 O_2 eta eboluzioa

O_2 Lurreko atmosferan duela ~2,5 bilioi urte hasi zen pilatzen. Oxigeno atmosferikoaren eskuragarritasun altuagoari esker, fosforilazio oxidatibo sistema efizienteagoa garatu zen. Glikolisi bidez soilik eskuratzen

den energiak ez bezala, mitokondrioetako arnasketan ekoizten den energia nahikoa da organismo plurizelularren mantenu eta garapenerako. Metazoo espezie primitiboan dimentsio txikien ondorioz, O₂ atmosferatik organismoko zelula guztietara difusio bidez garraiatzen zen. *Drosophila melanogaster* eulia bezalako espezieetan difusioaren bidezko hazkuntzaren mugaketak saihesteko, airea gorputzeko zeluletara garraiatzeko modua garatu zuten. Horrela, O₂ banaketa eraginkorra burutuz. Azkenik, ornodunetan arnasketa, zirkulazio eta nerbio-sistema konplexuen eboluzioari esker oxigenoa antzeman eta milioika zeluletara banatzeko sistema garatu zen (Semenza, 2012).

4.1.2 Adaptazioa

Adaptazioa organismo baten anatomia, fisiologia edo jarreraren aldaketa baten eraginez egokitzapen biologikoa fabortzeari deritzo (zentzu darwiniarrean). Aldaketa hori, egokitzapen hobea ahalbidetzen duen bariazio genetiko baten agerpenaren ondorioa da. Adaptazioek, prozesu ebolutiboetara eragiten dieten ugalkortasun (bizirik dauden ondorengo kantitatea) eta/edo hilkortasunean (ugalkortasunaldian biziraun dutenak) eragitearen bitartez. Adaptazioen efektu horiek ugalketa arrakasta baldintzatzen dute. Hala, hautespen naturala, ugalkortasun arrakasta emendatzen duten ezaugarri genetikoak denborarekin gailentzeari deritzo (Moore, 2017).

Adaptazioen inguruko ikerketak burutzeko ezinbestekoa da erantzun mota ezberdinak zehaztea. Alde batetik, aklimatazioak ematen dira, ordu gutxi batzuetatik aste batzuetaraino eman daitezkeen epe laburreko erantzunak. Bestetik, bizialdi guztian zehar ematen diren garapen-erantzunak ezagutzen dira. Horiez gain, denborarekiko independente mantendu eta genetiko bihurtu diren erantzunak ere daude. Hala, 1960. urtean sortutako migrazio modelo, aklimatazio, garapen-erantzunak eta genetikoak desberdintzeko erabili zen. Modelo hau, eskualdeen arteko migrazio-fluxu totala ulertzeko paradigma arruntena izan ohi da (Moore, 2017).

Ingurune berri batera moldatzearen adibide ezagunena, altituera handiko adaptazioa da. Goi-altuerako lekuetan (2.500m-tik gora) presio barometrikoa jaisten denez, airean O₂ urritasuna ematen da O₂ presio partziala (PaO₂) murriztuz (Moore, 2017). Hala, 4.000m-ko altueran arnastutako aireak oxigeno molekulen ~%60 du itsas-mailarekin alderatuz (Beall, 2007). Horrek, odoleko O₂ maila baxuak izatea eragiten du; hau da, hipoxia egoera sortaraztea. Gizakiok ez dugu oxigenoa metatzen, berehala eta era suntsitzailean erreakzionatzen baitu beste molekula batzuekin. Hori dela-eta, oxigeno hornidura etengabea ezinbestekoa da mitokondrio, zelula eta ehunetako O₂ menpeko erreakzioetan (Raymond eta Segre, 2006).

Horregatik, denboraldi laburrean zehar altitude handian bizi diren eta ingurumen horretara moldatuta ez dauden gizakiek, "garaiera gaitza" pairatzeko arrisku handia dute. Hala, biriketako edo garuneko edema. Altueran denboraldi luzea igaro ondoren, aldiz, biriketako hipertentsioa eta horri lotutako zailtasunak garatzen dituzte garaiera gaitz kronikoaren ondorioz (Moore et al., 2004).

Tibetar eta andetar populazioek hipoxia presio ebolutibo konstantean bizimodu eta ugalketa arrakastatsua izatea lortu dute ehunka belaunalditan zehar. Horrenbestez, genotipo edo fenotipo jakin batean, adaptazio onuragarria eskaintzen duen hautespen naturalaren eragina jaso izan dutela uste da. Goi-altueran bizi diren indibiduo osasuntsuen genotipo eta fenotipoen azterketak egitea, hipoxemia larria pairatzen duten gaixoentzat lagungarria izan daiteke eredutzat hartuta (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

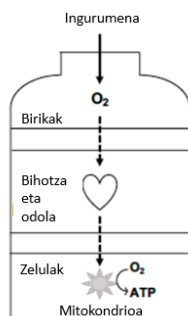
Populazio indigena horiek altuera handietara moldatzeko adaptazio genetikoak dituztela bermatzen duten bi informazio mota daude. Alde batetik, goi-altueran jaiotakoek O₂ garraio-sistema bakar eta bereizgarria dutela baieztatzen duten ikerketa fisiologikoak daude. Bestetik, gene eskualde jakin batzuetan hautespen natural positiboa jasan dutela frogatzen duten ikerketa genetikoak daude. Bi horien arteko erlazioa garrantzitsua da, hautespen naturalak ugalketa arrakastan eragina duten efektu fisiologikoak dituzten geneetan soilik jokatzen baitu (Moore, 2017). Hortaz, denbora luzean zehar altueran bizitako andetar eta tibetarren O₂ garraio-sistema eta honen osagarrien (arterietako O₂ edukia, banaketa eta erabilera) inguruko ikerketak egin ziren, aklimatatuekin konparatu eta hauen adaptaziorako mekanismo fisiologikoak eta genetikoak zehazteko asmoarekin (Julian eta Moore 2019).

4.1.3 Goi-altueretako populazioak eta erantzun fisiologikoak

Odoleko oxigeno eduki urri horri aurre egin eta O₂ homeostasia mantentzeko, gorputzak erantzun mota desberdinak garatzen ditu. Hala, altuerako epe luzeko biztanle, bertara migratu berri duten eta aldi baterako edo epe laburreko biztanleen erantzun fisiologikoak aztertu ziren ingurumen horretan. (Hornbein, 2001).

4.1.3.1 *Biriken bolumena, difusio ahalmena eta gas-trukea*

O₂ garraio-sistema bi ponpaz osatuta dago: birikak eta bihotza. Horrez gain, bi difusio mota desberdin ematen dira: albeoloetatik arteriako odolera eta kapilarretako odoletik zeluletara. Behin zelulan, mitokondrioetan O₂ kontsumitzen da energia kimikoa eskuratzeko adenosin trifosfato (ATP) modura. (2.irudia). Hipoxiako ezaugarri bereizgarrietako bat arterietako O₂ presio partziala (PaO₂) baxua da eta balio hau, albeolo-aireztapenak eta albeolo-arteria (A-a) O₂ gradientek zehazten dute (Julian eta Moore 2019).



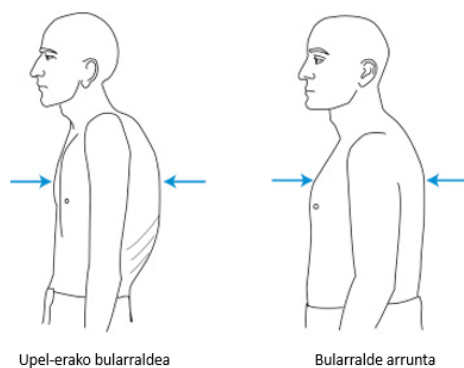
2. irudia. Oxigeno garraio-sistema.

Adin, altuera, pisu eta erretze historia berdina zuten tibetar eta Han txinatarrak (itsas-mailako biztanleak) aztertu eta konparatu ziren. Tibetarrek, papar zirkunferentzia, birika-edukiera osoa (TLC), edukiera bital (VC), hondar-bolumen (RV) eta bolumen arrunt (TV) balio altuagoak adierazi zituzten txinatarren aldean. Horrez gain, adin eta sexu bereko tibetar eta itsas-mailako zenbait biztanle konparatu ziren. Arnasa botatzeko fluxu gorena (PEF), arnasa botatzeko bolumen behartua segundo baten (FEV_1), edukiera bital behartua (FVC) eta FEV_1/FVC ratioaren balio altuagoak behatu ziren tibetarretan (Kapoor *et al.*, 2005).

Urte askotan zehar altueran bizi izatearen ondorioz, tibetarren morfologia eta arnasketa-mekanismoak ingurumen horretara moldatzen dira, arnasketa bolumenen emendioa gertatzen delarik. Horri esker, birika difusio ahalmena ere hobetzen da eta honen eraginez, gas truke prozesua ere. Halatan, denbora jakin batean xurgatu, garraiatu eta erabiltzen den oxigeno kantitate maximoa (V_{O2max}) ere altuagoa da. Gainera, albeolo-arteria O_2 gradiente txikiagoa adierazten dute tibetarrek (Brutsaert, 2008).

Andetar populazioen kasuan ere, TLC eta bereziki RV balio altuagoak behatu ziren. Hala, andetarren “upel-erako bularralde” morfologia bereizgarria garatuz (3.irudia) (Julian eta Moore, 2019). Andetarren arbaso eta altuerako biztanleen arteko elkarrekintzak bularraldearen dimentsio eta biriken bolumen emendioa eragin zezakeen. Hori dela-eta, itsas-mailakoekin alderatutako biriketako difusio gaitasun handiari esker, albeolo-arteria O_2 gradiente txikiagoa adierazten dute eta honen garraio hobea (Brutsaert, 2008).

Laburbilduz, bi populazioen birika bolumen handiak, gas-trukea ematen den tokiko gainazala emendatzen du. Horrela, A-a O_2 gradientea jaisten da arteriako O_2 saturazioa mantenduz eta O_2 garraio optimoa ahalbidetuz (Julian eta Moore, 2019).



3.irudia. Upel-erako deformazioa. Upel-erako bularralde adierazten duten indibiduoetako ezaugarri bereizgarriak: zifosi dorsala eta bularraldeko osoko dimentsioa eta sabelalde finaren arteko alde nabarmena dira (McGee, 2018).

4.3.1.2 Aireztapena eta aireztapen bidezko erantzun hipoxikoa

Itsas-mailako biztanleak goi-altuerara mugitzean, aireztapen bidezko erantzun hipoxikoa (HVR) burutzen dute gorputz karotidoek kontrolatutako berezko eta berehalako aireztapenaren emendioari esker (Bigham eta Lee., 2014). Altueran epe laburra igarotako indibiduoek garatzen duten erantzun bereizgarri hau ez da

epe luzean mantentzen. Hala, atsedendaldiko aireztapena itsas-mailako balioetara bueltatzen da egun batzuk igaro ondoren. Behin hilabete edo urte batzuk igarota maila arruntetan kokatzen dira (Beall, 2007).

Andetarren kasuan, ez dute atsedendaldiko aireztapen mailan emendiorik adierazten itsas-mailako balioen aldean. Horrez gain, andetarretan HVR balio baxuak behatu ziren. Populazio horren HVR balioak eta aireztapen erantzun ahula, Quechuako arbasoekin loturaren bat dutela uste da (Julian eta Moore, 2019).

Tibetarren HVR balioak aklimatatuta dauden itsas-mailako biztanleen balioekin parekatuta daudela behatu zen eta andetarren HVR batezbesteko balioen bikoitza adierazi zuten. Hau da, aireztapen erantzun bortitza (Moore *et al.*, 2011).

Aireztapen desberdintasunak behatu izan ziren populazioaren barnean eta hau bizilekuaren altueraren menpekoa delako gertatzen da. Tarteko altueran (2.000-3.000m) bizi diren tibetarrek, goi-altueran (4.000-4.700m) bizi diren tibetarrek baino ariketako aireztapen maximo eta HVR balio altuagoak dituzte. Aireztapen fenotipo desberdintasun horiek, eragin genetiko edo ingurumenaren influentziagatik izan daitezke. Hala, tibetarren %31-ak jasan izan du HVR balioan bariazioaren bat (Beall *et al.*, 1997).

Hala ere, hipoxiarekiko aireztapen erantzun “bortitz” zein “ahulak” beraien efektu negatibo edo kalteak dituzte. HVR balio altu edo erantzun bortitzei dagokionez, oxigenazioa suspertzeko hiper-aireztapena eragiten dira. Dena dela, honek energia erabileraren emendioa eta arterietako karbono dioxido presio partzialaren (P_{aCO_2}) jaitsiera dakar. Halatan, garuneko funtzioa kaltetzen da bertako odo-fluxua murriztuz. Bestalde, HVR balio txikiagoa dutenek energia kontserbatu arren, oxigenoaren presio partzialaren (P_{O_2}) jaitsiera ematen da eta hipoxiari lotutako patologien arriskua emendatzen da (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

4.3.1.3 Biriketako basokonstriktzio hipoxikoa

Biriketako basokonstriktzio hipoxikoaren (HPV) eraginez, biriketako hiper-aireztapena garatzen da, aireztapen-perfusio erlazioa (VQ) mantentzea erraztuz. Aireztapena (V) albeoloetara heltzen den airea da eta perfusioa (Q) kapilare bidez albeoloetara heltzen den odola da (Creagh-Brown *et al.*, 2009) (4a.irudia).

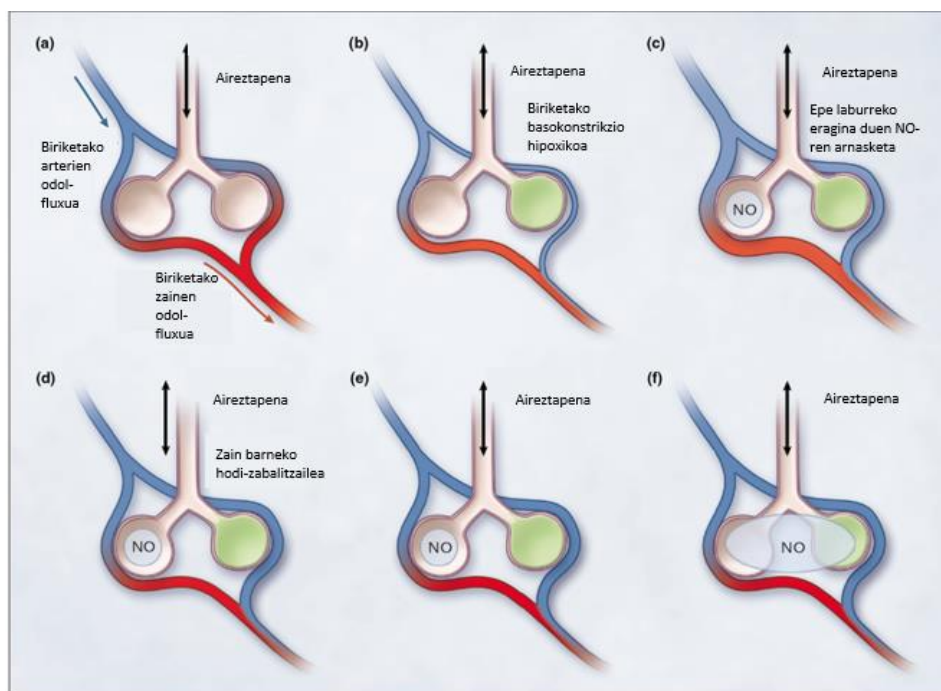
Itsas-mailako biztanleetan gaixotasunen batek eragindako lekuko eta momentuko hipoxia albeolarrak, biriketako arterien erresistentzia lokala emendatzen du, arterien paretetako muskulu leuna uzkihurtuz. Horrela, HPV bidez odol-fluxua oxigenatuago dauden birikako eskualdeetara bideratzen da arterietako oxigenazio maximoa mantentzeko (4b.irudia) (Beall, 2007).

Altueretan bizi diren indibiduoetan, birikak era uniformearen hipoxikoak direnez, HPV ez da lekukoa izaten, orokorra baino. Birika osoko O_2 urritasunak, odol-hodien uzkihurtura eragiten du biriketako odolaren presioa igoz (batzuetan hipertentsio mailetara). Hau, hiper-aireztapen bezala adierazten da (Beall, 2007).

Tibetarretan, esaterako, biriketako odol-fluxua eta arteria-presioak emendio minimoa pairatzen du, itsas-mailakoan balioen antzekoak adieraziz. Hala, hiper-aireztapen hipoxiko minimoa ere. Tibeteko biztanleen adaptazio hori histologikoki frogatu zen, biriketako arterietan muskulu-pareta estua eta hipertrofiaren seinalerik behatu ez zenean. Ahuldutako HPV-k, eskuineko bentrikuluko atzekarga murriztea eragiten du eta horri esker, tibetarrek gastu kardiako altuagoa mantentzen dute ariketan zehar aklimatatutako itsas-mailakoekin konparatuta (Moore et al., 1998).

Andetarretan, aldiz, biriketako hipertentsioa nabarigarria da haurtzaro eta helduaroan. Hau, arterietako hormen loditzea bezalako arterietako egitura aldaketaren ondorioa izan liteke (Bigham eta Lee, 2014).

Oxido nitrikoak, HPV-ren mekanismo fisiologiko arrunta emendatzen du eta aireztapen-perfusio eta oxigenazioa hobetzen ditu. Hipoxia egoera ez denean, aldiz, NO-ak oxigenazioan izan ditzakeen eragin onuragarriak mugatuta daude. Horrela, zain barneko basodilatatzailak oxigenazioa kaltetzen du HPV-ri aurre eginez (4def.irudia). Itsas-mailako biztanleak goi-altueretara mugitzean, NO sintesia negatiboki erregulatzen dute HPV erantzuna ahalbidetzeko (Beall, 2007).



4.irudia. Biriketako basokonstriktzio hipoxikoa (HPV). (a) aireztapen-perfusio erlazio arrunta mantentzen da (b) Biriketako unitateen artean aireztapen eta gas-truke aldaketak egon arren HPV-k VQ erlazioa mantentzen da. (c) Arnastutako NO-k VQ erlazioa hobetzea ahalbidetzen du aireztatutako albeoloetatik hurbil dauden odol-hodiak zabalduz. (d) HPV-ri aurre egiten dioten zain barneko hodi-zabalitzaileek oxigenazioa okertzen dute. (e) Biriketako baskularizazio erregulatu gabeko gaixotasunetan, HPV-ren akatsak oxigenazioa kaltetzen du. (f) NO aduktuen metaketak HPV-ren emendio efektua galtzea eragiten du (Creagh-Brown *et al.*, 2009)

4.1.3.4 Bihotza, metabolismo kardiakoa eta energia ekoizpena

Goi-altueran bizi diren tibetarrek, ariketa fisikoko maiztasun kardiako (HR) maximoa lortzeko gai dira altuera txikitako biztanleekin konparatuta. Altuera apaletara migratu arren, ez dute gaitasun hori galtzen. Hala ere, zenbat eta altitude handiagoan bizi, HR maximoa baxuagoa zutela frogatu zen. Lan kargaren emendioari aurre egiteaz gain, tibetarrek gastu kardiakoa (CO) eta maiztasun kardiakoa igotzeko gai dira ere. Aldi berean, bolumen sistolikoa mantendu eta esker bentrikuluko eiekzio denbora murrizteko ahalmena dutela ikusi zen. Han talde txinatarrak, aldiz, maiztasun kardiako emendio urria eta bolumen sistoliko eta gastu kardiakoaren beherapena adierazi zuen (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Ahalmen kardiako altuak, altuera handian ariketa gaitasuna erraztu dezake. Gainera, txinatarrekin alderatuta, tibetarrek eskuineko bentrikuluko hipertrofia (RVH) pairatzeko prebalentzia txikiagoa adierazi zuten elektrokardiograma bidezko azterketa batean. RVH maila zuzenki lotuta dago altueran igarotako denborarekin, tibetar eta Han gazteen artean ez baitzen desberdintasunik behatu.

Andetarren kasuan, lan-karga jakin batekiko gastu kardiako maila aklimatatuen antzekoak adierazten dituzte. Hala ere, ariketa maximoan bi talde horien balioak baxuagoak dira itsas-mailako biztanleen aldean (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Bihotzeko inerbazioaren kasuan, hipoxia egoera larrian, aklimatatuen nerbio-sistema sinpatikoaren estimulazioa nabarigarria da, zirkulazio periferikoak kontrolatzen baitu. Era berean, tibetarrek nerbio bagoaren (parasinpatikoaren) dominantzia esangarria adierazi dute ariketan eta altuera baxuetara migratu ondoren mantentzeko gai dira. Horrenbestez, Tibeteko biztanleek altuerara aklimatatutakoek bezala jokatzeko zutela ikusi zen hipoxiaren aurrean. Ezaugarri hori genetikoak zela ondorioztatu zen (Tymko *et al.*, 2017).

Ehunetara helarazitako oxigenoari esker, mitokondrioak metabolismoa aktibatu eta ATP erako energia kimikoa ekoizten ditu. ATP hori, erregai eta bidezidor alternatiboen bidez lortu daiteke eta batzuk besteak baino efizienteagoak dira. Glukosa edo glukogenoa bezalako karbohidratoen erabilerak, lipido edo gantz azidoak erabilita baino %25-50 ATP gehiago sortu daiteke kontsumitutako O₂ mol bakoitzeko (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014). Hala, bihotzaren energia beharra asetzea garrantzitsua da eta horretarako, atsedendian eta baraualdian dagoen muskulu kardiakoaren arnasketa burutzeko erregai egokienak normalean gantz azidoak dira. Hipoxia egoeran, aldiz, metabolismoa glukosatik abiatzen da (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Fosfokreatina (PCr), ADP-tik abiatuta ATP ekoizteko erabiltzen den molekula fosforilatu bat da. Hala, bere funtzioa muskuluan energia gordetzea da. Bihotzeko PCr/ATP ratioaren kontzentrazioei dagokionez, tibetarrek altuera baxuan itsas-mailako biztanleen balio erdia adierazi zuten. Honela, tibetarrek hipoxiari aurre egiteko adaptazio biokimikoa garatu zutela ondorioztatu zen, optimizazio metabolikoa burutuz; O₂ mol bakoitzeko %50-60ko ATP irabazia zutelarik. Horrez gain, itsas-mailako biztanleetan ere goi-altueratik bueltatzean miokardioko PCr/ATP ratio baxua behatu zen. Hauek, altuera handietan jaiotakoek

garatzen zituzten adaptazio metabolikoen analogoren bat eskuratu zutela ondorioztatu zen Dena dela, itsas-mailako natiboek PCr/ATP ratioa berreskuratu zuten desaklimatazioarekin. Tibetarrek, ordea, altuera baxuan 27 egun igaro ondoren ez zuten energia erreserba kardiakoetan emendiorik jasan (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Itsas-mailako biztanleekin konparatuta, tibetarretan O₂ erabileraren efizientzia altuagoa behatu izan da muskulu eskeletikoko gantz azidoen oxidazio gaitasun jaitsiera eta antioxidanteem ekoizpen emendioa ikusita (Horscroft *et al.*, 2017).

Gastu energetiko altua dela-eta, itsas-mailako biztanleek altitude handiko bizilekuetara mugitzean tasa metaboliko basala (BMR) emendatzen dute. Lehen asteetan emendioa ~%17-27-koa da eta gradualki itsas-mailako balioetara bueltatzen da. Tasa metaboliko basala, gorputzeko tenperaturaren erregulazioa edo arnasketa-tasa bezalako prozesuetan bizirauteko behar den energia minimoa da. Hala ere, andetar eta tibetarrek adin, sexu eta pisu jakin batekiko espero diren BMR balio arruntak adierazten dituzte (Beall, 2007).

Energia gastuarekin lotutako beste faktore bat V_{O₂max} edo gaitasun aerobiko maximoa da. Balio honek ariketa bitarteko O₂ kontsumo, banaketa eta erabilera maximoa adierazten du. Itsas-mailakoek ~% 20-30-ko jaitsiera pairatzen dute goi-altueran lehenengo asteetan eta apurka-apurka urte baten balio arruntak berreskuratzen dituzte. Populazio indigena bietan, ahalmen fisiko jakin baterako esperotako O₂ erabilera maximoa adierazten dute, itsas-mailako indibiduen oso antzekoa. Hortaz, goi-altuerako bizilekuetan O₂ banaketa bezalako jardueretan, itsas-mailakoen potentzial aerobiko berdina erabiltzeko gaitasuna dute. Egoera hipoxikora moldatzeko modu bereizgarria garatu izan dute (Beall, 2007).

4.1.3.5 Hemoglobina

Aldi baterako goi-altueran bizi diren indibiduoek dagokionez, altuera emendioarekin hematokritoa (globulu gorriez osatutako odol portzentajea) eta hemoglobina (eritrozitoetako oxigeno garraiatzailea) mailak emendatzen zazkie. Hau da, globulu gorrien ekoizpen bereizgarria burutzen da oxigeno garraioaren ahalmena igotzeko. Biztanle hauen antzera, andetarrek ere altueraren menpeko hemoglobina kontzentrazio (gm/dL) altuak adierazten dituzte (Beall, 2006).

Hala, andetarretan altuerarekin hemoglobina-mailak gora egiten du; plasmaren bolumenaren murrizketa eta ondorioz, globulu gorrien produkzioaren emendioa ematen baita. Kasu honetan, ez da desberdintasunik nabaritzen aklimatatu eta andetar osasuntsuen artean. Halatan, hemoglobinarekin eta eritrozitoen produkzioaren emendio xumea onuragarria dela kontsideratzen da hipoxia egoeran. Gehiegizko eritrozitosis, aldiz, adaptazio negatiboa da (Beall, 2006).

Tibetarren kasuan, ordea, [Hb] baxu samarra da eta ondorioz, erantzun eritropoietiko ahula adierazten dute hipoxiarekiko. Dena dela, altuerarekiko hemoglobina kontzentrazioaren ([Hb]) emendio ahul konstantea adierazten dute, itsas-mailako Han txinatarrekin alderatuta hazkundera askoz txikiagoa den

arren. 4.000m-ko altueratik gora, behatzen den tibetarren [Hg] emendioa nabarigarriagoa da. Hortaz, populazio honetako biztanleek estimulu biziagoa jaso behar dute erantzun nabarigarri bat burutzeko (Beall, 2006).

Andetarrek eta tibetarrek populazioek hemoglobina-mailekiko bariazio genetikoak adierazten dituzten arren, hauen artean desberdintasunak behatzen dira (Beall, 2007). Andetarrekin konparatuta, tibetarrek batezbesteko 3,5 g/dL hemoglobina gutxiago izaten dute. Eritropoiesia kontrolatzen duen glikoproteinen, eritropoietinaren, kontzentrazioak ere baxuagoak dira tibetarretan. Andetarretan oinarritutako eritropoiesiaren eredu klasikoa beste populazio indigenak aztertzean, bakarra zela ondorioztatu zen. Horregatik, hautespen naturalaren eraginez, bi populazioek bide desberdinak garatu izan dituztela uste da (Beall, 2006).

Heredagarritasuna (h^2), indibiduo baten bariazio fenotipikoen artean bariazio genetiko sortu direnen proportzioa da. Hala, ezaugarri batek ingurumen-faktore edo faktore genetikoren baten eragina jaso duen adierazten du. Kasu honetan, ezaugarri horien heredagarritasunaren balioak asko aldatzen dira populazio desberdinen artean. Hemoglobinarekin kontzentrazioari dagokionez, tibetar eta andetarretan h^2 balio altuak behatzen dira; 0,65 eta 0,89 hurrenez hurren. Horrela, talde bietan bariazio genetikoaren existentzia frogatuz (Beall, 2006).

Tibetean bizi diren indibiduen anemia erlatiboa, onuragarria izan zitekeela ondorioztatu zen. Hemoglobinarekin kontzentrazio igoerak, sistemako oxigeno edukia ere handitzea eragiten du. Bestalde, hematokrito maila altuak izanda odoleko biskositatea emendatzen da, gastu kardiakoa eta oxigeno banaketa murriztuz. Horrek guztiak, mendi-gaitz kronikoa, enbolia edo tronbosen bat jasateko arriskua igotzen du. Horregatik, tibetarrek adaptazio onuragarria garatu dute [Hb] eta eritropoiesi baxuak izanik (Beall *et al.*, 2002).

4.1.3.6 Oxigeno saturazioak

Arteriako oxigeno saturazioa edo oxigenoa garraiatzen duen hemoglobina portzentajea (SaO_2), oxigeno presio partzialaren (PaO_2) menpekkoa da (oxigeno disoziazio kurba). Hau da, itsas-mailako PaO_2 maila arruntak 80 eta 100mmHg bitartekoak izanda, oxigeno saturazioa %97-98koa da. Hipoxian, inguruneke oxigeno tentsioa jaisten denez, PaO_2 murrizten da eta ondorioz, SaO_2 ere (Moore, 2017). Hala ere, andetarrek SaO_2 balioa itsas-mailako edo aklimatatuen mailan mantentzeko gai dira A-a O_2 gradiente txikiari esker. Tibetarretan, SaO_2 balioak andetarrenak baino baxuagoak dira albeolo aireztapen altuagoa izan arren (Simonson *et al.*, 2015).

Arterietako oxigeno edukia (CaO_2 , mL O_2 /100mL odol) hemoglobina kontzentrazioa, hemoglobinari lotutako oxigeno kantitatea eta arteriako odolean disolbatutako oxigeno kantitatearen arteko konbinazioa da. Hau da, zuzenean CaO_2 balioa neurtu daitekeen arren, hemoglobinari lotutako oxigeno ($SaO_2 \times$ hemoglobina(g) \times 1,36) eta plasman disolbatutako oxigenoaren ($PaO_2 \times$ 0,0031) gehiketa bidez kalkulatu da. 1,36 balioa, oxigenoak hemoglobinar lotzeko duen gaitasuna da eta 0,0031 konstantea

PaO₂ jakin baten 100ml-ko plasman disolbatzen diren oxigeno mililitroak dira. Arteriako oxigeno edukiaren balio arruntak 16-20 mL O₂/100mL odol izaten dira (Moore, 2007).

Andetar populazioan arterietako oxigenoa (CaO₂), itsas-mailako biztanleena baino ~%16 altuagoa da. Hau, andetarrek hemoglobina maila altuak mantentzen dituztelako geratzen da (Beall, 2006). Tibetarren kasuan, hemoglobina kontzentrazio arruntak eta oxigeno saturazio balio baxuagoak dituztenez, arterietako O₂ mailak itsas-mailakoak baino %10 baxuagoa dira eta andetarrenak baino nahiko baxuagoak (Beall, 2006).

Oxigeno saturazioari dagokionez, andetarrek ez dute adierazi izan heredagarritasun esangarririk. Tibetarretan, aldiz, 0.40-ko heredagarritasuna behatu zen, gene nagusi baten presentzia frogatuz. Gene nagusi bat, lokus autosomiko jakin baten eragin kuantitatibo handia duen aleloa da. Tibeteko biztanleetan, “SaO₂ altua” alelo autosomiko gainartzailea identifikatu zen. SaO₂ altuagoa izatea ahalbidetzen duen gene nagusi hori ezagututa, gene horrekiko adierazten zituzten aleloen araberakoa zela odoleko oxigeno saturazio maila ondorioztatu zen. Alelo horren kopia bat edo bi dituzten indibiduoek, lokus horretan homozigoto azpirakorrak direnek baino hipoxia egoeran estres fisiologiko gutxiago jasaten dute: (aa: %83.6 (O₂ Sat), Aa: %87.6 (O₂ Sat) eta AA: %88.3 (O₂ Sat)) (Beall, 2006).

4000m-ko altueran bizi ziren tibetarretan, “SaO₂ altua” genotipoaren eramaile ziren amen ondorengoen heriotza gutxiago behatu ziren “SaO₂ baxua” zutenekin konparatuta. Horrela, gene honen hautespenean abantaila esangarria frogatu zen, oxigeno saturazio altuaren aleloa garraiatzen zuten emakumeen ondorengoek bizirauteko aukera altuagoa zutela frogatuz (Beall, 2006).

4.1.3.7 NO metabolismoa

NO rol asko jokaten dituen seinalizazio-molekula gaseoso garrantzitsu bat da. Plaketen agregazioaren inhibitzailea, antioxidantea, bitarteko metabolismoen erregulatzailerik eta mitokondrio bidezko zeluletako energia ekoizlea, erresistentzia makro eta mikrobaskularren erregulatzailerik eta ondorioz odol-fluxuaren erregulatzailerik den faktore endotelioal primarioetako bat da. Hori dela-eta, odol-hodietako endotelio zeluletan sintetizatzen den molekula hodi-zabaltzaile honek ahalmen garrantzitsua du hipoxiari aurre egiteko (Beall, 2007).

Behin endotelioak oxido nitrikoa sintetizatuta, NO-k berehala erreakzionatzen du odolean metabolismo eta zirkulazioan eragina duten beste produktu batzuk ekoizteko. Hala, nitrito, nitrato eta nitrosothiol proteinak. Tibetar eta andetarretan itsas-mailako biztanleen plasmako nitrito eta nitrato mailak neurtu zirenean, populazio indigenetako biztanleek kantitate altuak adierazi zituzten. Itsas-mailakoetan, ordea, ez zen ia produkturik behatu. Eritrozitoen barnean ere, nitroso proteinen kantitate handiak antzeman ziren itsas-mailakoen aldean (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

2001.urtean burututako ikerketa batean, tibetarrek 2 minututan zehar hankako oklusioa eta muskuluko iskemia jasan eta gero, odol-fluxuaren abiadura emendatzeko ahalmen nabarigarria adierazi zuten. Itsas-

mailako biztanleetan, aldiz, ez zen erantzun hori behatu. Desberdintasun esangarria hau, tibetarrek NO maila altuak edukitzearen ondorioa dela ikusi zen (Beall *et al.*, 2012). Beste esperimendu natural batean, tibetarrek itsas-mailako biztanleen eta andetarren alboan, besaurreko odol-fluxua bikoitza eta NO produktu bioaktiboen kontzentrazio 10 aldiz altuagoak erakutsi zituzten. NO produktuen formazioa kontrolatzen dituzten bidezidor metabolismoak Tibetean bizi diren indibiduoetan era desberdinean erregulatzen direla ondorioztatu zen (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Ondorioz, oxigeno eduki baxua konpentsatzeko mekanismoa litzateke (Beall, 2007). Goi-altuerak tibetarrek arterietako oxigeno eduki baxua izatea eragiten duen arren, oxigeno maila arruntak mantentzen dituzte oxigeno kontsumo maila basala eta maximoan adierazten den bezala. Hori dela-eta, hipoxia fisiologikoari aurre egiteko eta oxigeno banaketa egokia burutzeko gai dira odol fluxua emendatuz NO produktu bioaktiboen kantitatea handitzearen bidez (Beall, 2002).

NO gas egoeran ere neurtu zen. Hipoxia egoeran, 4.200m-ko altueran, tibetarrek arnastutako NO maila bikoitza zen itsas-mailakoen aldean. 4.700m-ko altueran, ordea, tibetarren NO mailak aurreko altueran baino baxuagoak zirela behatu zen. Kasu horretan hipoxia konpentsatzeko, oxigeno osagarria erabiltzen zutela ikusi zen. Oxigenoaren menpeko NO sintesiaren maila altuek, NO produkzioa ere emendatzen dute. Dena dela, NO produkzio maximoa oxigeno eskuragarritasunak mugatzen du (Beall *et al.*, 2012). Nahiz eta 4.700m-tara tibetarrek arnastutako NO mailak itsas-mailako biztanleek baino baxuagoak izan, arnasbideen hormetatik kanpo garraiatutako NO ratio altuagoa adierazi zuten. Moldaketa horrek, biriketako odol-hodien basodilatazioa, biriketako arterien presio murrizketa eta ondorioz, behar duten ehunetara oxigeno banaketa efizienteagoa ahalbidetzen du (Beall, 2007).

Endotelioko NO sintasa 3 genea (NOS3), NO produktuen sintesiaz arduratzen den isoentzimetako bat da. Hain zuzen, tibetarrek gene horrek bi aleloren gainespresio esangarria adierazten dute (Droma *et al.*, 2006).

4.1.3.8 Haurdunaldia eta utero-plazentako odol-fluxua

Andetar eta tibetarren behatutako zenbait aldaketa baskular haurdunaldi eta fetuaren hazkuntzarekin lotuta daude. Altuera handiak umetoki barruko hazkundearen atzerapena (IUGR) eragiten du eta ondorioz, umeen jaiotzako pisua murrizten da. IUGR goi-altuerako bizilekuetan igarotako denborarekin aldatzen dela kontutan hartuta, altitude handian belaunaldi askotan bizi direnek umeen jaiotzako pisuaren murrizketa gutxiago pairatzen dute. Hortaz, altitude handiekin erlazionatutako pisu galerarekiko babestuta daude andetar eta tibetarren ondorengoak (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Itsas-mailako haurdunaldietan ohikoak diren gastu kardiako, odol-bolumen, uteroko eta plazentako odol-hodien hazkuntzaren emendioa, hipoxia kronikoak murrizten egiten du. Ondorioz, altuera baxuetako biztanleek 1.000m igotzen dituzten heinean, 100g-ko aldea behatzen da umearen pisuan. Tibetar eta andetarrek, aldiz, ez dute jaiotzako pisuan aldaketarik adierazten altuera igotzen doan heinean. Andetarren arbasoen ehuneko jakin bat umeen jaiotzako pisuarekin zuzenki erlazionatuta dago. Ondorioz, fenotipo horrek eragin genetiko jasan izan du (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Fetuaren hazkunderako amaren arteriako oxigenazio egokia izatea ezinbestekoa da eta tibetarrek ez dute beste populazioetako biztanleek baino oxigeno eduki altuagoak adierazten. Hortaz, hori konpentsatu eta ingurura moldatzeko beste mekanismo bat garatu behar izan dute. Uteroko arterietan iliako primitiboaren odol-fluxu proportzioa emendatuta, utero-plazentako oxigenazioa ere emendatzen da. Horrela, plazetako bolumen altuagoak lortzen dituzte eta ondorioz, umetoki barruko hazkunderaren atzerapen gutxiago pairatuko dute (Moore, 2017).

Andetarren kasuan, aldiz, utero eta plazentako oxigenazio efizientea aireztapen emendio eta oxigeno saturazioari esker lortzen da. Horri esker, jaiotako umeetan ez da pisu murrizketarik behatzen (Beall, 2007). Populazio horretako emakume haurdunetan kortisol maila altuak behatu ziren, estimulazio sinpatikoaren murrizketa adieraziz (Moore, 2017). Utero eta plazentako zirkulazioa optimizatu eta O₂, egokia helarazteko, populazio indigena bi horietako emakumeek haurdunaldian pelbiseko odol-fluxuaren banaketa hobea adierazten dute itsas-mailakoen aldean (Julian *et al.*, 2009).

Bestalde, tibetarrek haurdunaldian zehar hipertentsio eta preeklampsia gutxiago pairatzen dute. Baita jaiotza goiztiar eta jaio aurreko eta osteko heriotza gutxiago ere. Erdiondoko hemorragien maiztasunean, aldiz, ez zen desberdintasun handirik behatu (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

4.1.3.9 Muskulu eskeletikoaren egitura eta metabolismoa

Xerpek, duela 500 urte Tibetetik Nepalera migratu zuten talde etnikoak, muskuluetan kapilare dentsitate altuagoa adierazten dute, andetar edo itsas-mailako biztanleekin konparatuta (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014). Honi esker, kapilare bakoitzak ehunaren zati txikiagoa hornitu beharko luke eta oxigenoaren difusioa distantzia txikiagoan emango litzateke. Tibeteko biztanleek, hortaz, arterietako oxigeno eduki baxuari aurre egiteko difusio ratioa emendatuko lukete (Beall, 2007).

Bestalde, tibetar eta andetarrek hankako muskuluetako ehunetan mitokondrio bolumen baxuagoa adierazten dute itsas-mailakoek itsas-mailan dutenekin alderatuta. Tibetarrek oxigeno kontsumo maximoa/bolumen mitokondrioal ratio altuagoa adierazten dute. Teorikoki, bolumen mitokondrial dentsitate baxuak, muskuluko potentzial oxidatiboa ahulduko luke. Horregatik, hori konpentsatzeko helburuarekin, substratu aldaketa, ATP arnasketa katearen efizientzia igoera edo ATP hornidura eta lotutako bidezidorren arteko akoplamendu hobea bezala mekanismoak jarriko lirateke martxan (Bigham eta Lee 2014).

4.1.3.10 Garuneko funtzioa

Garuneko odol-fluxua, bertako odol-hodi garrantzitsuenen (barne karotida-arteria, garun erdiko arteria eta orno arteriak) abiadura neurtuz aztertzen da. Tibetarretan karotida-arterien diametroa handiagoa da eta garun erdiko arteriako fluxuaren abiadura andetarrena baino %20 altuagoa da. Andetarren balioak itsas-mailakoenak baino baxuagoak dira oraindik. Hala ere, O₂ banaketa ez da kaltetzen hemoglobina altuari esker (Moore, 2017).

Muturreko altitudeko (>8000m) egonaldiaren ondoren hasierako egoerara bueltatzean, tibetarrek itsas-mailako biztanleekin alderatuta, sintoma psiko-neurologiko gutxiago (%14 vs %100) eta erresonantzia magnetiko bidezko irudigintzan aldaketa gutxiago (%14 vs %64) adierazi zituzten (Gilbert-Kawai et al., 2017). Adaptazio mekanismo horri, garuneko autorregulazio altua edo garun hipoxikora helarazten den oxigenoaren emendioa egon daitezke lotuta. 3.650m-ko “trantsizio zona”-tik gora, tibetar eta xerpek garuneko odol-fluxuaren autoerregulazioa mantentzeko gai dira. Garuneko odol-hodietako abiadura emendio horri esker, O₂ banaketa eta helarazte eraginkorragoa burutu dezakete oxigeno eskaera asetzeko (Xing *et al.*, 2019).

ATP erabilera eta O₂ kontsumoa murriztea, O₂ eskuragarritasun urriari aurre egiteko beste adaptazio mekanismo bat izan liteke. Hala ere, positroi-igorpenaren bidezko tomografian, xerpek itsas-mailako biztanleen antzeko garuneko glukosa metabolismo mailak zituztela behatu zen. Hori dela-eta, ingurune egoera hipoxikoa konpentsatzeko garuneko odol-fluxuaren abiaduraren emendioa nahikoa dela ondorioztatu zen (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Laburpen gisa, goi-altueretako bi populazioetan aztertutako erantzun fisiologikoak alderatzen dira aldagai bakoitzeko hurrengo taulan (2.taula).

2.taula. Goi-altuerako populazioen adaptazio fisiologikoak hipoxiarekiko.

Aldagaia	Andetar	Tibetar
A-aDO ₂ (mmHg)	Baxua	Baxua
Aireztapen erantzun hipoxikoa (%)	Baxua	Itsas-mailakoen antzekoa
Atsedendiko aireztapena (L/min)	Emendiorik ez	%50 altuagoa
Biriketako arteria-presioa (mmHg)	Altua	Emendiorik ez
Hemoglobina kontzentrazioa (g/dl)	Altua	Emendio minimoa
Arterietako oxigeno saturazioa (%)	Altua	Emendiorik ez
Oxido nitrikoa	Altua	Bereziki altua
Uteroko odol-fluxua (ml/min)	Altua	Altua
Jaiotzako pisua (g)	Altua	Altua
Garuneko odol-fluxu (cm/s)	Baxua	Altua

*Bigham eta Lee 2014 tik eta Moore 2017tik egokituta.

4.2 Genetika

Azken 50 urteetan, tibetar eta andetarren adaptazio erantzun eta genotipoaren arteko lotura aurkitzeko milaka esperimentu egin dira. Interes handia piztu izan du hautespen positiboan jarduten duten gizakion geneen identifikazioak. Izan ere, ingurumen berrietan gizakion martxan jartzen ditugun adaptazioen oinarri biologikoa azaltzeko baliagarria izan daiteke (Scheinfeldt eta Tishkoff, 2010).

Hala ere, bariazio genetikoaren ondorioz sortutako aldaketa funtzionalak ez daude argi oraindik. Nahiz eta hautespen naturalak goi-altuerako populazioen fenotipo abantailatsuen inguruan azalpenen bat eman dezakeen, epigenomak jasaten duen heziketaren efektu eta influentzia ere kontutan hartu behar da. Kasu honetan epigenetikaren inplikazioa ukazina da baina orain arte ez da identifikatu izan epigenetika eta andetar eta tibetarren populazioen arteko loturarik (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Azken urteotako ikerketen arabera, bi populazioen arteko aldaketa genetikoaren ereduak desberdinak dira. Dena dela, HIF bidezidorrako geneetan behatu zen seinale genetiko nabarigarria zen tibetar eta andetar populazioetan (Semenza *et al.*, 2012).

4.2.1 HIF bidezidorra

Zelulako hipoxiari aurre egiteko enbriogenezian, garapenean eta ehundaka gene aktibatzen dituen homeostasian parte hartzen hartzeaz gain, O₂ antzematen duen sistema konplexua bat da HIF bidezidorra (Bigman eta Lee 2014). Zelularen oxigeno hornidura urria denean, HIF mailen berehalako emendioa behatu izan da. Horri esker, oxigenoaren banaketa eta metabolismoaren efizientzia hobetzen da zenbait geneen transkripzioa ahalbidetuz (Beall *et al.*, 2007). Ondorioz, HIF bidezidorraren gene hautespena hipoxiari aurre egiteko onuragarria izanik (Gilbert-Kawai *et al.*, 2014).

Erantzun hipoxikoetan HIF transkripzio-erregulatzaile nagusia da. Konplexu proteiko hau β azpiunitate bakar batez (HIF- β) eta hiru α azpiunitatez (HIF-1 α , HIF-2 α eta HIF-3 α) osaturiko heterodimeroa da. Alfa azpiunitateek, oxigenoaren menpeko degradazioa duen C-muturra du. Hori dela-eta, oxigeno kontzentrazioaren erantzun modura kontrolatzen da HIF aktibitatea, alfa azpiunitateko prolil hidroxilazioa burutzen den eremu espezifikoren bitartez (Bigham eta Lee, 2014).

4.2.2 Adaptazioaren oinarri genetikoak

Duela zenbait urte, goi-altuerako populazioen hautespena ikusteko genoma osoko asoziazio azterketa egin zuten (Scheinfeldt eta Tishkoff, 2010). Andetarren genomaren hautespen positiboaren seinaleren bat antzemateko asmoz, 11.000 nukleo bakarreko polimorfismo (SNP) sorta erabili zen. Hautespen positiboaren itu diren HIF bidezidorrako lau gene identifikatu ziren: NOS2A (oxido nitriko sintasa 2), ADRA1b (alpha-1B-hartzaile andrenergikoa), EDN1 (endotelin 1) eta PHD3 (HIF-prolil hidroxilasa 3).

Urte batzuk geroago, Bigham et al., 2009 artikuluan azaldutako beste esperimendu bat egin zen 500.000 SNP sortarekin. Hemen, altitude handiko biztanle ziren 50 anetar eta altitude baxuan bizi ziren 50 biztanle amerikarrekin egin zen lan. Itu gene ugari identifikatu ziren eta horien artean, HIF bidezidorrarekin lotuta dauden geneen azpimultzoa: VEGF (endotelio baskularren hazkuntza-faktorea), TNC (tenaszin C), CDH1 (kaderina 1), PRKAA1 (AMPK, adenosin monofosfato kinasaren alfa-1 azpiunitate katalitiko, kodetzen du), NOS2A, ELF2 (E74 faktorea 2), CBS (zistationina beta-sintasa), eta PIK3CA (fosfoinositido-3-kinasa, katalitiko, alfa polipeptidoa). EGLN1 geneak, PDH2 bezala ere ezagutzen denak, HIF bidezidorra negatiboki erregulatzen du, eritrozitoen produkzioaren arduradun den EPO (eritropoietina) proteina barne (Bigham *et al.*, 2009).

Tibetarretan adaptazioan parte hartzen duten genomako eskualdeen identifikazioa ere egin zen (Simonson et al., 2010). Analisisian, 6 itu loci desberdin identifikatu ziren XP-EHH metodoarekin: EPAS1 (endotelio PAS domeinu proteina 1), CYP2E1 (a zitokromo P450 entzima), EDNRA (endotelin hartzailea A), ANGPTL4 (angiopoietin 4), CAMK2D (kaltzio/kalmodulin menpeko proteina kinasa II delta) eta EGLN1. Aipatutako bigarren testarekin, 5 loci identifikatu ziren: EGLN1, HMOX2 (heme oxigenasa 2), CYP17A1 (a zitokromo P450 entzima), PPARA (peroxisoma proliferatzaileak aktibatutako hartzaile alfa) eta PTEN (a fosfatasa). Bi testek identifikatu zuten lokus bakarra EGLN1 izan zen. (Scheinfeldt eta Tishkoff, 2010).

2010. urteko beste ikerketa batean, tibetarrek EPAS1 lokusean hautespen positiboaren seinalea behatu zutela adierazi zen. EPAS1 geneak hemoglobinarekin kontzentrazioarekin harreman esangarria zuela ere frogatu zen, enbrioien garapenean parte hartzen duen HIF bidezidorreko genea izanik. (Scheinfeldt eta Tishkoff, 2010).

Azken urteotan, 900.000 SNP-rekin 49 biztanle tibetar eta 49 anetarreko populazioei genoma osoko azterketa egin zitzaizen hautespenaren eragin desberdintasunak behatzeko (Bigham et al., 2010). Interesgarriena izan zen anetar eta tibetarren itu eskualde horien artean ez zela egon ia bateragarritasunik. Andetar populazioan hautespen positiboaren eragin gehien jasan zutenak PRKAA1 eta NOS2A izan ziren. Tibetarretan, EPAS1 genea izan zen bitartean. Bi populazioetan hautespena pairatzen zuen gene bakarra EGLN1 izan zen. Gene honek, hautespenaren helburu izan eta tibetarretan hemoglobina kontzentrazio baxuekin lotuta egoteaz gain, andetarretan ere adaptazioan parte hartzen du. Horrenbestez, genoma osoko asoziazio azterkari esker, tibetar eta andetarren altitude handietarako adaptaziori lotutako barietate genetikoak era independentean ematen direla frogatu zen, adaptazio konbergente baten ondorioz (Scheinfeldt *et al.*, 2010).

Aipatutako ikerketa multzoak, populazio indigena bien O₂ garraioaren ezaugarriak faktore genetikoek aldatzen dituztela eta horien genomatan hautespen naturala eman dela adierazten dute. Hori dela-eta, hautespen naturalak zein ezaugarri fisiologikotan eragin duen zehazki jakitea falta da. (Moore, 2017).

4.3 Adaptazioa garapenean zehar

Goi-altueran, ugalketa arrakasta aldakorra da denboran zehar. Aldi perinatalean edo haurdunalditik jaiotza osteko lehen astera arteko aldian, kluster erdiak jasaten du eragina. Gainerakoa, nerabezaroan eta helduaroan ematen da. Nerabezaroan, hazkuntza eta menarkia atzeratzen dira, ugalkortasun aldia murriztuz. Helduaroan, ariketa maximoaren errendimendu (V_{O2max}) jaitsiera eta garaiera gaitza ematen dira. Ugalkortasun aldia amaitzean, birika eta bihotz gaixotasun ere behatzen dira (Bernabé-Ortiz *et al.*, 2017).

- 4.3.1 Aldi perinatale

Altueran, ernaketatik jaiotzako lehen astera: sortzetiko malformazio, preeklampsia, jaiotzako pisu galera eta jaioberrien arazoei egin behar zaie aurre. Zailtasun horiei dagokionez, jaiotzako pisua jaitsi egiten da fetuaren hazkuntza atzeratuaren ondorioz. Hala ere, andetar eta tibetarrek pisu jaitsiera erdia adierazten dute itsas-mailakoen aldean. Hori, uteroko diametro eta odol-fluxuaren emendioaren ondorioz uteroplazentan ematen den oxigeno banaketari esker gertatzen da. Jaiotzako pisua jaisten duen beste faktore bat preeklampsia itzidentziaren altua da. Preeklampsia ez da soilik amatiar heriotzaren kausa nagusia, ondorengoaren heriotza-tasa ere igotzen du. Hau, aklimatatu zein populazio indigenetan gertatzen da. Dena dela, Tibetarren hipertentsio baxuago eta andetarren kortisol- maila baxu eta estriol maila altuek eragiten duten uteroko odol-fluxuaren emendioari esker horrekiko babestu daitezke (Moore, 2017).

Andetarrak, altuera handiak eragindako umetoki barruko hazkundearen atzerapena (IUGR) pairatzeaz babestuta egotea eta ondorioz jaiotzako pisua galera jaitea gene baten menpe egon daitekeela behatu zen. PRKAA1 altueran pisu emendio eta uteroko odol-hodien diametro handiekin lotuta dagoela ikusi zen. Odoleko zelula nukleobakarretan hautespena jasaten duen PRKAA1 genotipoak mTOR bidezidorreko geneen espresioan eragiten baitu. Bidezidor horrek, hipoxia, elikagai murrizketa eta fetuaren hazkundean rol garrantzitsua jokatzen du (Moore, 2017).

Osasun egoera lagungarrian, tibetarrek jaiotza aurreko eta osteko ugalkortasun galera gutxiago pairatzen dute aklimatatuaren aldean. Andeen kasuan ere, altuera handiekin lotutako perinatalen heriotza emendioa Peruko zenbait eskualdetan murriztagoa da non populazioak denbora luzean zehar bizi izan diren. Aireztapen kontrola ere garrantzitsua da haurtzaro eta nerabezaroan. (Niermeyer *et al.*, 2015).

- 4.3.2 Nerabezaroa

Aro honetan, arazo nabarmenena hazkuntzaren geldotasuna da. Altueretako natiboen birika bolumen handiagoa eta albeolo-arteria oxigeno gradiente txikiagoa izatea faktore genetiko eta garapenen menpekoa da. Bularraren hazkuntza azkarra, goi eta beheko gorputz-enborren hazkuntza murriztuarekin lotuta dago. Hori dela-eta, gorputz tamainarekiko birika bolumen handiagoak garatzen dira. Aldi honen bukaerako

andetarren hazkuntza geldoa, menarkia adin berantiarrekin lotuta dago Hala ere, andetarretan ez da ugalkortasun jaitsierarik behatzen (Moore, 2017).

- 4.3.3 Helduaroa

Helduaroan jasaten diren arazo nagusiak ariketa maximoaren errendimenduaren jaitsiera eta garaiera gaitza dira.

$V_{O_{2max}}$ -ri dagokionez, altueran aklimatatuak murrizketa nabarigarria pairatzen dute. Hala, 3.000m-4.000m-tara, ~%25-eko jaitsiera jasan dezakete. Tibetar eta andetarretan, aldiz, $V_{O_{2max}}$ jaitsiera baxuagoa behatzen da. Tibetarretan adierazten duten hemoglobina-maila baxu eta ondorioz odoleko biskositate urriari esker, $V_{O_{2max}}$ altuagoa da (Simonson *et al.*, 2015). Bestalde, karbohidratoen metabolismo, bihotz-maiztasun maximoa altuagoa, A-a O_2 gradiente txikiagoa, estimulazio sinpatiko gutxiago eta parasinpatiko gehiago bezalako faktoreek ere eragin dezakete (Brutsaert, 2008). Dena dela, ez da $V_{O_{2max}}$ eta ugalketa arrakastaren arteko loturarik aurkitu oraindik.

Garaiera gaitza (CMS), altitude handietan dauen indibiduoek jasaten duten moldaera ezinaren sindromea da. Gaixotasun hori duten pertsonak, hemoglobina maila altuak adierazten dituzte buxadurazko arnas gaixotasun kronikoa bezalako beste egoerarik jasan gabe. Horri, sintoma multzo batek jarraitzen dio: buruko mina, zorabioa, hatsanka, nekea, zianosi lokala, erredurak esku-hazpi eta oin-zolan, zailen dilatazioa, muskulu eta artikulazioetako mina, janguraren galera eta oroimen eta arreta falta. Kasu gehienetan, biriketako hipertentsio eta bihotzeko kalteak garatzen dira. Horiek eragindako heriotzak ugalketa aldiaren ondoren ematen dira. Hala, gaitz honekiko babes adaptazio bidez soilik lortu daitekeela ondorioztatu zen (Moore, 2017).

Gaixotasun honen prebalentzia aldatu egiten da eskualde desberdinetan. Andetarren 30 urtetik gorako gizonen ~%10, menopausia osteko emakume andetarren ~%10, Han txinatar migratzaileen ~%6 eta tibetarrek ~%1-ak pairatzen du CMS (Lorenzo *et al.*, 2014).

Lehendabizi, 20 urte inguruko gizonetan CMS prekliniko bezala hasten da, gehiegizko eritrozitosiarekin. Urteak igarota, polizitemia, sintomak eta hipoxemia larria agertzen dira. CMS kliniko edo prekliniko pairatzen duten indibiduoek hipoaireztapena eta HVR ahula adierazten dute aklimatatuaren aldean. Arnasketarekin lotutako loaldi asaldura ere ezaugarri bereizgarria da (Julian *et al.*, 2015). Loak arnasketari eragiteaz gain, garuneko erantzun baskularrak eraldatzen ditu. 3.600m-tara bizi diren Han talde osasuntsuetan, arnasketarekin lotutako loaldi asaldurak barne karotida-arteriako odol-fluxuaren abiadura emendatzen du. CMS pairatzen duen Han batean, ordea, apnea edo hipoapnea baten ondorioz fluxu abiaduraren murrizketa ematen da. Garaiera gaitza pairatzen dute andetar gizonezkoek NO produktuekiko garuneko arterien basodilatazio erantzun ahula adierazten dute (Moore, 2017).

Garaiera gaitzaren faktore genetikoei dagokionez, esan bezala EGLN1 eta EPAS1-ek tibetarrek hemoglobina mailekin lotuta daude babes eskainiz. 10 gizon gaixo eta osasuntsuen genoma osoaren sekuentziazioa egin zen eta 11 gene eskualde desberdindu ziren bi taldeen artean. Hipoxiak, CMS

gaixoen fibroblastoetan SENP1 eta ANP32D-ekiko (eritropoesia eta metabolismo zelularren erregulazioa kontrolatzen dute, aurrez aurre) transkripzio erantzuna aktibatzen du. Indibiduo osasuntsuetan, ordea, ez. Hala, *Drosophila melanogaster* eulian gene eskualde horiek inaktibatzean, hipoxia larriari aurre egiteko gaitasun hobea behatu zen. Lagin tamaina handiagoko esperimentu batean SENP1 eta CMS arteko lotura behatu zen (Moore 2017). SENP1-k HIF-1 α degradaziotik babesten duen proteasa kodetzen du eta eritropoietina hartzailearen mailak jaisten ditu, hala CMS-ekiko sentikortasun emendatuz (Villafuerte, 2015).

5. EZTABAIDA ETA ONDORIOAK

Goi-altueran milaka urte bizi izan diren andetar eta tibetarrek, hipoxia konpentsatzeko ezaugarri fisiologiko bereziak garatu izan dituzte bizimodu eta ugalketa arrakastatsua lortuz. Hala ere, ezaugarri horietako anitzetan desberdintasun handiak behatu izan dira bi populazio indigenen artean. Hori dela-eta, prozesu ebolutiboek modu ezberdinean eragin dietela eta beraien ondorengoetan eta oxigeno banaketa optimoa lortzeko bide desberdinak jarraitu dituztela ondorioztatu da. Hau da, altitude handian jaiotako bi populazioek hipoxiara era ezberdinean moldatu direla uste da.

Horren adibide argienetako bat, andetarrek altueran duten eritropoesia eredu klasikoa bakarra da. Andetarretan altuerarekin hemoglobina-mailak gora egiten du, globulu gorrien produkzioaren emendioa ematen baita. Globulu gorrien ekoizpen bereizgarriari esker oxigeno garraioaren ahalmena igotzen da. Ondorioz, arterietako oxigenoa (CaO₂) altuagoa izatea ere lortzen dute. Bestalde, bularraldearen dimentsio eta biriken bolumenaren emendioa eragin dezakeen “upel-erako bularralde” morfologia bereizgarria garatzen dute. Hori dela-eta, biriketako difusio gaitasun handiari esker, albeolo-arteria O₂ gradiente txikiagoa adierazten dute eta honen garraio hobea.

Tibetarren kasuan, hipoxia fisiologikoari aurre egiteko eta oxigeno banaketa egokia burutzeko garatu duten moldaketa berezienetako bat hurrengoa da: odol-fluxua emendatzaten dute NO produktu bioaktiboaren kantitatea handitzeari esker. NO produktuen formazioa kontrolatzen dituzten bidezidor metabolismoak Tibetean bizi diren indibiduoetan era bereizgarrian erregulatzen dira. Horrez agin, populazio honetako biztanleetan karotida-arterien diametroa handiagoa da eta garun erdiko arteriako fluxuaren abiadura andetarrena baino %20 altuagoa da. Horrela, odol-hodietako abiadura emendio horri esker O₂ banaketa eta helarazte eraginkorragoa burutu dezakete oxigeno eskaera asetuz.

Genetikari dagokionez, bi populazioetan HIF bidezidorreko geneetan behatu den seinale genetiko nabarigarria den arren, azken urteotako ikerketen arabera andetar eta tibetarren arteko aldaketa genetikoaren ereduak desberdinak direla behatu da.

Andetar eta tibetarrei genoma osoko azterketa egin zaie hautespenaren eragin desberdintasunak ikertzeko. Interesgarriena, bi populazioen itu eskualde horien artean ez dagoela ia bateragarritasunik behatzea izan da. Andetar populazioan hautespen positiboaren eragin gehien jasan duen geneak PRKAA1 eta NOS2A izan dira eta tibetarretan EPAS1 genea. Bi populazioetan hautespena pairatzen zuen gene bakarra EGLN1

da. Azken hau hemoglobina kontzentrazio baxuekin lotuta egoteaz gain, andetarretan ere adaptazioan parte hartzen du. Horrenbestez, genoma osoko asoziazio azterkari esker, tibetar eta andetarren altuera handietarako adaptaziori lotutako bariazio genetikoak era independentean ematen direla frogatu zen, adaptazio konbergente baten ondorioz.

6. BIBLIOGRAFIA

Iturri zuzenak:

Gilbert-Kawai, E. T., Milledge, J. S., Grocott, M. P., & Martin, D. S. (2014). King of the Mountains: Tibetan and Sherpa Physiological Adaptations for Life at High Altitude. *Physiology*, 29(6), 388–402.

Scheinfeldt, L. B., & Tishkoff, S. A. (2010). Living the high life: high-altitude adaptation. *Genome Biology*, 11(9), 133.

Bigham, A. W., & Lee, F. S. (2014). Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes & Development*, 28(20), 2189–2204. doi: 10.1101/gad.250167.114

Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell*, 148(3), 399–408.

Moore, L. G. (2017). Measuring high-altitude adaptation. *J Appl Physiol*, 123: 1371–1385.

Beall, C. M. (2006). Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative and Comparative Biology*, 46(1), 18–24

Xing, C.-Y., Serrador, J. M., Knox, A., Ren, L.-H., Zhao, P., Wang, H., & Liu, J. (2019). Cerebral Blood Flow, Oxygen Delivery, and Pulsatility Responses to Oxygen Inhalation at High Altitude: Highlanders vs. Lowlanders. *Frontiers in Physiology*, 10.

Beall, C. M., Cavalleri, G. L., Deng, L., Elston, R. C., Gao, Y., Knight, J., ... Zheng, Y. (2010). Natural selection on EPAS1 (HIF2) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(25), 11459–11464.

Beall, C. M. (2007). Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(Supplement 1), 8655–8660.

Julian, C. G., & Moore, L. G. (2019). Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *Genes*, 10(2), 150.

Bigarren mailako erreferentziak:

Beall, C. M. (2013). Human adaptability studies at high altitude: Research designs and major concepts during fifty years of discovery. *American Journal of Human Biology*, 25(2), 141–147.

- Beall, C. M., Decker, M. J., Brittenham, G. M., Kushner, I., Gebremedhin, A., & Strohl, K. P. (2002). An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(26), 17215–17218.
- Beall, C. M., Laskowski, D., & Erzurum, S. C. (2012). Nitric oxide in adaptation to altitude. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(7), 1123–1134.
- Beall, C. M., Strohl, K., Blangero, J., Williams-Blangero, S., Decker, M., Brittenham, G., & Goldstein, M. C. (1997). Quantitative Genetic Analysis of Arterial Oxygen Saturation in Tibetan Highlanders. *Human Biology*, 69(5), 597-604.
- Bernabé-Ortiz, A., Carrillo-Larco, R. M., Gilman, R. H., Checkley, W., Smeeth, L., Jaime Miranda. (2017). Impact of urbanisation and altitude on the incidence of, and risk factors for, hypertension. *Heart* 103:827-833.
- Bigham AW. (2008). Evidence for natural selection in high altitude human populations. PhD thesis. Pennsylvania State University. University Park, PA.
- Brutsaert, T. D. (2008). Do high-altitude natives have enhanced exercise performance at altitude? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33(3), 582–592.
- Creagh-Brown, B. C., Griffiths, M. J., & Evans, T. W. (2009). Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Critical Care*, 13(3), 221.
- Droma, Y., Hanaoka, M., Basnyat, B., Arjyal, A., Neupane, P., Pandit, A., ... Kubo, K. (2006). Genetic Contribution of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene to High Altitude Adaptation in Sherpas. *High Altitude Medicine & Biology*, 7(3), 209–220.
- Gilbert-Kawai, E., Coppel, J., Court, J., Kaaij, J. V. D., Vercueil, A., Feelisch, M., ... Martin, D. (2017). Sublingual microcirculatory blood flow and vessel density in Sherpas at high altitude. *Journal of Applied Physiology*, 122(4), 1011–1018.
- Harris, D. N., Song, W., Shetty, A. C., Levano, K. S., Cáceres, O., Padilla, C., ... Guio, H. (2018). Evolutionary genomic dynamics of Peruvians before, during, and after the Inca Empire. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(28).
- Hornbein, T. F. (2001). The high-altitude brain. *The Journal of Experimental Biology*, 204, 3129–3132.

- Horscroft, J. A., Kotwica, A. O., Laner, V., West, J. A., Hennis, P. J., Levett, D., ... Murray, A. J. (2017). Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114* (24), 6382-6387
- Hu, H., Petousi, N., Glusman, G., Yu, Y., Bohlender, R., Tashi T., ... Huff, C. D. (2017) Evolutionary history of Tibetans inferred from whole-genome sequencing. *PLoS Genet* *13*(4): e1006675.
- Julian, C. G., Gonzales, M., Rodriguez, A., Bellido, D., Salmon, C. S., Ladenburger, A., ... Moore, L. G. (2015). Perinatal hypoxia increases susceptibility to high-altitude polycythemia and attendant pulmonary vascular dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *309*(4).
- Julian, C. G., Wilson, M. J., Lopez, M., Yamashiro, H., Tellez, W., Rodriguez, A., ... Moore, L. G. (2009). Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *296*(5).
- Kapoor, S., & Kapoor, AK. (2005). Body structure and respiratory efficiency among high altitude Himalayan populations. *Coll Antropol* *29*: 37–43
- Lorenzo, F., Huff, C., Myllymäki, M., Olenchock, B., Swierczek, S., Tashi, T... Prchal, J. (2014). A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet* *46*, 951–956.
- McGee, S. (2018). In McGee S. (Ed.), *Chapter 28 - inspection of the chest*.
- Moore, L. G. (2017). Human genetic adaptation to high altitudes: Current status and future prospects. *Quaternary International*, *461*, 4–13.
- Moore, L. G., Charles, S. M., & Julian, C. G. (2011). Humans at high altitude: Hypoxia and fetal growth. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *178*(1), 181–190.
- Moore, L. G., Niermeyer, S., & Vargas, E. (2007). Does chronic mountain sickness (CMS) have perinatal origins? *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *158*(2-3), 180–189.
- Moore, L., Shriver, M., Bemis, L., Hickler, B., Wilson, M., Brutsaert, T., ... Vargas, E. (2004). Maternal Adaptation to High-altitude Pregnancy: An Experiment of Nature—A Review. *Placenta*, *25*.
- Niermeyer, S., Andrade, M.M., Vargas, E., Moore, L.G. (2015). Neonatal oxygenation, pulmonary hypertension, and evolutionary adaptation to high altitude (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*, *5*, 48–62.

Raymond, J., & Segrè, D. (2006). The Effect of Oxygen on Biochemical Networks and the Evolution of Complex Life. *Science*, 311(5768), 1764–1767.

Simonson, T. S., Wei, G., Wagner, H. E., Wuren, T., Qin, G., Yan, M., ... Ge, R. L. (2015). Low haemoglobin concentration in Tibetan males is associated with greater high-altitude exercise capacity. *The Journal of Physiology*, 593(14), 3207–3218.

Tymko, M. M., Tremblay, J. C., Hansen, A. B., Howe, C. A., Willie, C. K., Stembridge, M., ... Ainslie, P. N. (2017). The effect of α 1-adrenergic blockade on post-exercise brachial artery flow-mediated dilatation at sea level and high altitude. *The Journal of Physiology*, 595(5), 1671–1686.

Villafuerte, F. C. (2015). New genetic and physiological factors for excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *Journal of Applied Physiology*, 119(12), 1481–1486.