

Analisis Tinjauan Sistematis Kesan Iklim dan Altitud Tinggi terhadap Variasi DNA Nuklear dan Mitokondria Manusia

(Systematic Review Analysis of the Effect of Climate and High Altitude on Human Nuclear and Mitochondrial DNA Variations)

SHAHRUL HISHAM BIN ZAINAL ARIFFIN^{1,*}, LIM KOON SEANG¹, INTAN ZARINA ZAINOL ABIDIN², ROHAYA MEGAT ABDUL WAHAB³ & RAMZAH DAMBUL⁴

¹*School of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Science and Technology, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 UKM Bangi, Selangor, Malaysia*

²*Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Cyberjaya, 63000 Cyberjaya, Selangor, Malaysia*

³*Department of Orthodontics, Faculty Dentistry, Universiti Kebangsaan Malaysia, 50300 Kuala Lumpur, Malaysia*

⁴*Faculty of Humanities, Arts and Heritage, Universiti Malaysia Sabah, 88400 Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia*

Diserahkan: 4 Jun 2024/Diterima: 12 Ogos 2024

ABSTRAK

Mutasi membolehkan manusia beradaptasi dengan perubahan persekitaran melalui proses pemilihan semula jadi, seterusnya menghasilkan variasi genetik. Perubahan iklim merupakan salah satu penyumbang penting dalam adaptasi dan evolusi manusia. Penyelidikan ini bertujuan untuk menilai secara tinjauan sistematik penemuan terkini mengenai kesan pelbagai faktor iklim ke atas variasi genetik manusia. Analisis tinjauan sistematik dijalankan mengikut garis panduan PRISMA dengan pencarian melibatkan kesemua artikel yang diterbitkan antara tahun 2014 hingga 2024 dari lima pangkalan data elektronik utama iaitu PubMed, Web of Science, Medline, Scopus dan ScienceDirect. Hasil tinjauan mendapati 15 artikel telah memenuhi kesemua kriteria dan dimasukkan dalam kajian ini. Hasil tinjauan juga menunjukkan faktor persekitaran seperti iklim sejuk (suhu -71.2 °C hingga 8.5 °C), iklim tropika, iklim sederhana dan altitud yang tinggi (>2500 m dari aras laut) telah membentuk variasi genetik dalam populasi manusia. Termoregulasi merupakan mekanisme penyesuaian utama dalam kajian melibatkan kesan iklim dan altitud tinggi terhadap genetik manusia. Terdapat 10 gen nuklear iaitu *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *DIO2*, *FTO*, *PPARG*, *PPARGCIA*, *CIDEA*, *LEPR* dan *PRDM16* dikaitkan dengan termoregulasi, manakala 5 gen mitokondria seperti *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6*, dan *MT-ND5* terlibat dalam kajian penyesuaian iklim sejuk dan altitud tinggi. Gen *UCP1* sering dilaporkan beradaptasi dengan iklim sejuk melalui termoregulasi, sementara 5 gen mitokondria (*MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* dan *MT-ND5*) pula beradaptasi dengan kedua-dua iklim sejuk dan altitud tinggi. Gen ini berpotensi untuk diaplikasikan dalam memahami mekanisme penyesuaian genetik manusia terhadap iklim.

Kata kunci: Adaptasi; DNA; genetik manusia; iklim

ABSTRACT

Mutations enable humans to adapt to environmental changes through natural selection, resulting in genetic variation. Climate change is a significant driver of human adaptation and evolution. This study aims to systematically review recent findings on the impact of various climatic factors on human genetic variation. A systematic review analysis followed PRISMA guidelines, searching for all articles published between 2014 and 2024 in five major electronic databases: PubMed, Web of Science, Medline, Scopus, and ScienceDirect. The search yielded fifteen articles meeting all criteria and were included in this study. The findings indicate that environmental factors such as cold climates (temperatures ranging from -71.2 °C to 8.5 °C), tropical climates, temperate climates, and high altitudes (>2500 m above sea level) have shaped genetic variation in human populations. Thermoregulation emerged as a key adaptation mechanism in studies examining the effects of climate and high altitude on human genetics. 10 nuclear genes- *UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *DIO2*, *FTO*, *PPARG*, *PPARGCIA*, *CIDEA*, *LEPR*, and *PRDM16* were associated with thermoregulation, while 5 mitochondrial genes- *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* and *MT-ND5* were involved in adaptation to cold climates and high altitudes. *UCP1* gene is frequently reported to adapt to cold climates through thermoregulation. In contrast, 5 mitochondrial genes (*MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6*, and *MT-ND5*) adapt to both cold climates and high altitudes. These genes have potential applications in understanding the mechanisms of human genetic adaptation to climate.

Keywords: Adaptation; climate; DNA; human genetics

PENGENALAN

Perubahan iklim merupakan salah satu cabaran terbesar yang dihadapi oleh manusia pada abad ke-21. Penyesuaian genetik memainkan peranan penting bagi membolehkan populasi manusia beradaptasi dengan perubahan persekitaran yang drastik, termasuk perubahan iklim (Blair & Feldman 2015; Quagliariello et al. 2017). Variasi dalam gen yang berkait dengan proses fisiologi seperti termoregulasi, tapak jalan metabolisme tenaga, fungsi sistem imuniti, ketinggian, pigmentasi kulit dan tekanan darah telah terbentuk hasil daripada penyesuaian terhadap keadaan iklim yang berbeza di seluruh dunia (Deng et al. 2014; Kalyakulina et al. 2020; Nishimura & Watanuki 2014). Walau bagaimanapun, penyelidikan terkini melibatkan perubahan iklim menunjukkan wujudnya kesan negatif terhadap kesihatan manusia melalui peningkatan penyakit genetik dan gangguan kesihatan yang berkaitan dengan iklim (Augustin et al. 2008; Smith et al. 2014).

Analisis DNA mitokondria (mtDNA) merupakan salah satu kaedah yang digunakan dalam penentuan keturunan apabila mengkaji spesimen purba yang tidak lengkap (Rus Dina et al. 2014). Terdapat variasi yang sama pada jujukan mtDNA pada populasi membentuk kumpulan haplo seperti kumpulan haplo F1a (Rus Dina & Shahrul Hisham 2022; Sahidan et al. 2014) yang boleh dikaitkan dengan iklim dan penyesuaian setempat. Selain itu, kajian oleh Rus Dina et al. (2019) telah menunjukkan bahawa terdapat perbezaan dalam ciri gigi dan hubungannya dengan umur antara populasi Malaysia dan populasi serta iklim lain yang telah dikaji sebelum ini seperti India dan Sepanyol. Ini menyokong keperluan untuk membangunkan model khusus mengikut populasi dan iklim, di samping dapat mengesahkan kepentingan mengkaji variasi biologi (termasuk DNA) dalam konteks persekitaran yang khusus untuk setiap populasi. Memandangkan pemahaman tentang variasi gen yang terlibat dan interaksi gen-persekitaran hasil perbezaan iklim dan altitud (Benton et al. 2021) masih tidak lengkap; analisis tinjauan sistematik ini dilakukan bertujuan untuk mengenal pasti gen yang cenderung mengalami variasi sebagai tindak balas penyesuaian terhadap iklim dan altitud. Hasil kajian ini dijangka dapat menyumbang kepada pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme penyesuaian manusia pada peringkat genetik terhadap perubahan iklim dan membuka jalan penyelidikan baharu yang boleh digunakan untuk menambah baik strategi penjagaan kesihatan dalam menghadapi cabaran iklim pada masa hadapan.

BAHAN DAN KAEDAH

STRATEGI CARIAN

Kata kunci seperti ‘*adaptation*’, ‘*climate*’, ‘*DNA*’ dan ‘*human genetics*’ digabungkan untuk mendapatkan artikel

yang berkaitan daripada lima pangkalan data elektronik iaitu i) Pubmed, ii) Web of Science, iii) Medline, iv) Scopus dan v) ScienceDirect.

KRITERIA KELAYAKAN DAN PENGEKSTRAKAN DATA

Hanya artikel asli berbahasa Inggeris dan Bahasa Melayu serta ‘*open access*’ yang diterbitkan pada tahun 2014-2024 dipertimbangkan. Artikel berbentuk ulasan, abstrak, majalah, bab dalam buku, serta bukan teks penuh telah dikecualikan. Seterusnya artikel yang mengkaji kesan iklim, genetik manusia, penyesuaian pada subjek manusia serta memenuhi kriteria kelayakan diambil (Jadual 1). Artikel yang telah disaring seterusnya mengalami pengekstrakan data berdasarkan variasi gen atau jujukan DNA yang dikaji, dan iklim yang terlibat.

PENILAIAN RISIKO BIAS

Alat ‘*Quality of Genetic Association Studies (Q-Genie)*’ digunakan untuk menilai kualiti kajian genetik yang diterbitkan. Q-Genie mengandungi 11 item yang dinilai pada skala Likert 7 mata, merangkumi tema-tema iaitu 1) rasional kajian, 2) pemilihan dan definisi hasil kajian yang diminati, 3) pemilihan dan perbandingan kumpulan, 4) pengelasan pendedahan teknikal, 5) pengelasan bukan pendedahan teknikal, 6) sumber bias, 7) saiz sampel, 8) perancangan analisis kajian, 9) kaedah statistik dan kawalan pemboleh ubah, 10) pengujian andaian dan inferens untuk analisis genetik dan 11) kesesuaian kesimpulan yang dibuat daripada hasil kajian (Sohani et al. 2015).

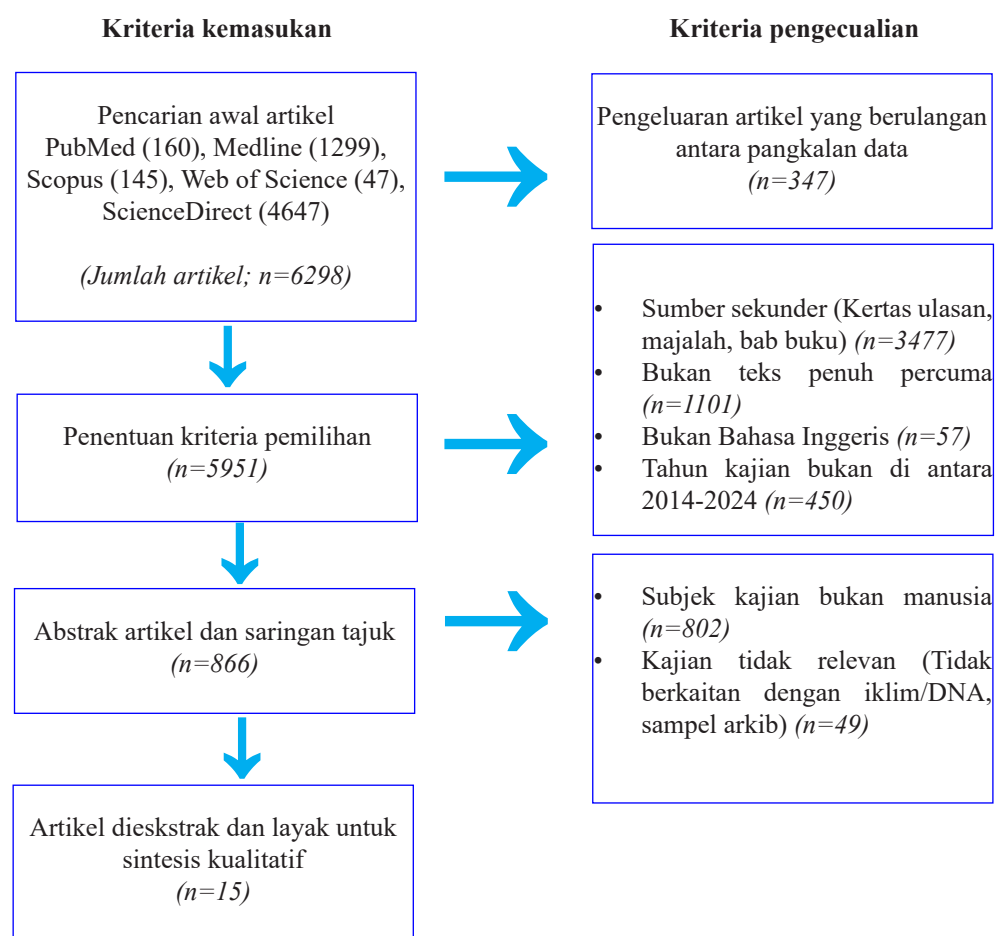
KEPUTUSAN DAN PERBINCANGAN

PENGEKSTRAKAN DATA

Carian menggunakan empat kata kunci dalam lima pangkalan data elektronik berkaitan kesan iklim terhadap genetik manusia menghasilkan sejumlah 6298 artikel. Namun, tidak ada artikel berbahasa Melayu yang dijumpai daripada lima pangkalan data elektronik. Selepas pengeluaran artikel berulang, masih terdapat 5951 artikel. Seterusnya, pemilihan artikel dilakukan mengikut kriteria kelayakan menghasilkan sebanyak 866 artikel. Setelah mengeluarkan artikel yang tidak menggunakan manusia sebagai subjek kajian, tidak berkaitan dengan iklim atau DNA, serta melibatkan sampel arkib; terdapat sebanyak 15 artikel yang diterbitkan antara 2014 dan 2024 telah layak untuk analisis kualitatif. Rajah 1 menunjukkan carta alir proses pemilihan artikel dan bilangan artikel yang terlibat.

JADUAL 1: Kriteria kelayakan

Kriteria Kemasukan	Kriteria Pengecualian
Sumber primer (Artikel asli)	Sumber sekunder (Ulasan, abstrak, majalah, bab buku), artikel bukan teks penuh
Tahun 2014-2024	Bahasa digunakan selain Bahasa Inggeris dan Bahasa Melayu
Artikel "open access"	Sampel arkib
Artikel berkaitan dengan iklim, genetik manusia, adaptasi	Subjek kajian bukan manusia (mikroorganisma, haiwan, tumbuhan)
Subjek kajian manusia	Artikel yang berulang antara pangkalan data



RAJAH 1: Proses pemilihan artikel. Pangkalan data elektronik: i) Pubmed, ii) Web of Science, iii) Medline, iv) Scopus, dan v) ScienceDirect

PENILAIAN KUALITI ARTIKEL HASIL TINJAUAN SISTEMATIK

Penggunaan alat Q-Genie membolehkan penilaian risiko bias yang komprehensif dan sistematik, sekali gus meningkatkan keyakinan terhadap bukti yang dijanakan

daripada kajian yang dijalankan (Sohani et al. 2015). Berdasarkan penilaian risiko bias menggunakan Q-Genie, kesemua 15 artikel yang dianalisis menunjukkan kualiti yang baik dengan jumlah markah melebihi 40 (Jadual 2). Julat jumlah markah kualiti menggunakan Q-Genie melibatkan kesemua 15 artikel adalah antara 54 hingga 64

JADUAL 2: Penilaian Risiko Bias.

Rujukan	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Jumlah Markah
Quagliariello et al. (2017)	5	5	6	5	5	5	6	6	6	6	6	56
Blair et al. (2015)	6	6	4	5	5	5	4	5	5	5	6	56
Nishimura et al. (2014)	5	5	4	6	5	5	5	6	5	5	5	56
Kalyakulina et al. (2020)	5	5	4	5	4	5	4	5	6	6	6	55
Deng et al. (2014)	6	6	6	6	6	5	6	5	6	6	6	64
Nikanorova et al. (2021)	5	5	4	5	6	5	6	4	5	6	6	57
Cardona et al. (2014)	5	5	5	5	5	5	6	5	6	6	6	59
Hallmark. et al. (2019)	5	6	5	5	6	4	6	5	6	5	6	59
Key et al. (2018)	6	5	6	5	5	5	6	5	6	6	6	61
Sazzini et al. (2014)	6	6	5	5	6	5	6	5	6	6	6	62
Chen et al. (2020)	6	6	5	5	6	5	6	5	6	6	6	62
Igoshin et al. (2019)	5	4	5	5	5	5	6	5	5	5	6	56
Nishimura et al. (2017)	5	5	4	5	6	5	6	5	6	6	6	59
Motoi et al. (2016)	5	4	5	5	6	5	5	5	6	6	6	58
Wang et al. (2022)	5	5	5	5	6	5	6	5	5	5	6	58

Komponen 1-rasional kajian, 2-pemilihan dan definisi hasil kajian yang diminati, 3-pemilihan dan perbandingan kumpulan, 4-klasifikasi pendedahan teknikal, 5-klasifikasi bukan pendedahan teknikal, 6-sumber bias, 7-saiz sampel, 8-perancangan analisis kajian, 9-kaedah statistik dan kawalan pembolehubah, 10-pengujian andaian dan inferens untuk analisis genetik, dan 11-kesesuaian kesimpulan yang dibuat daripada hasil kajian. Markah diberikan berdasarkan skala likert 7 mata (Buruk-1, baik-3, sangat baik-5, cemerlang-7). Jumlah markah ≤ 32 menunjukkan kajian berkualiti rendah, >32 dan ≤ 40 menunjukkan kajian kualiti sederhana, dan >40 menunjukkan kajian berkualiti baik.

dengan purata markah dan sisihan piawaian (SD) sebanyak 58.53 ± 2.70 mata. Secara keseluruhan, kajian daripada 15 artikel yang disaringkan mempunyai rasional yang jelas, definisi hasil kajian yang sesuai, pemilihan kumpulan perbandingan yang baik, pengelasan pendedahan genetik yang tepat, perbincangan tentang sumber bias, saiz sampel yang mencukupi, perancangan analisis yang terperinci, penggunaan kaedah statistik yang sesuai, pengujian andaian yang sesuai dan kesimpulan yang disokong oleh hasil kajian. Penilaian risiko bias menunjukkan bahawa kajian daripada 15 artikel yang telah disaring mempunyai kualiti yang baik dan seterusnya sesuai untuk analisis tinjauan sistematik.

REKA BENTUK KAJIAN

JENIS IKLIM

Iklm bumi adalah sistem yang kompleks dipengaruhi oleh pelbagai faktor, termasuk komposisi atmosfera, arus laut, sinaran suria dan sifat permukaan bumi. Sistem pengelasan iklim Köppen-Geiger mengkategorikan iklim dunia kepada lima jenis utama: tropika, gersang, sederhana, benua dan kutub. Iklim tropika dicirikan oleh suhu tinggi dan hujan

yang banyak sepanjang tahun, manakala iklim gersang dicirikan oleh hujan yang rendah dengan kadar penyejatan yang tinggi. Iklim sederhana pula mengalami suhu dan hujan sederhana dengan variasi musim yang berbeza. Iklim benua atau iklim sejuk dicirikan oleh musim sejuk yang lebih sejuk, salji tahan lebih lama dan musim untuk tumbuhan bertumbuh yang lebih pendek, manakala iklim kutub pula mengalami suhu rendah dan hujan terhad sepanjang tahun (Peel, Finlayson & McMahon 2007). Sementara itu, altitud yang tinggi biasanya dikaitkan dengan tekanan udara yang rendah, hipoksia (kekurangan oksigen), radiasi matahari yang kuat dan suhu yang rendah memberikan tekanan besar terhadap kelangsungan hidup penduduk tempatan (Sharma, Varshney & Sethy 2022). Dalam tinjauan analisis sistematik ini, semua 15 artikel yang telah melalui saringan kriteria kelayakan hanya dikelaskan kepada 4 kategori iaitu iklim sejuk yang mewakili iklim benua, iklim tropika, iklim sederhana dan altitud yang tinggi. Daripada 15 kajian yang disertakan, iklim sejuk mempunyai jumlah artikel yang tertinggi melibatkan kajian penerokaan bahan pewarisan manusia, iaitu 10 artikel. Ini diikuti dengan altitud tinggi yang merekodkan sebanyak 3 artikel dan satu artikel bagi setiap satu iklim tropika dan iklim sederhana (Rajah 2(a)).

JENIS BAHAN PEWARISAN

Genom manusia terdiri daripada DNA nuklear yang terletak di dalam organel nukleus dan DNA mitokondria pula di dalam organel mitokondria. DNA nuklear mengandungi sebahagian besar maklumat genetik yang mengawal pelbagai ciri, seperti ciri fizikal dan kerentanan terhadap penyakit (Dos Santos & Toseland 2021). DNA nuklear juga boleh melibatkan penentuan molekul kepada jantina lelaki atau perempuan melalui kehadiran gen *AMELX* dan *AMELY* yang masing-masing terletak di kromosom X dan Y (Shahrul Hisham et al. 2009). Sementara itu, DNA mitokondria mempunyai corak pewarisan maternal (organel mitokondria hanya diwarisi daripada ibu). Mitokondria pada peringkat sel memainkan peranan penting dalam pengeluaran tenaga serta pelbagai proses biologi seperti kitar asid trikarboksilik (TCA), oksidasi asid lemak, dan pengawalan kalsium (Yan et al. 2019). Analisis tinjauan sistematik terhadap artikel yang memberi tumpuan kepada kesan iklim mendapati daripada 15 artikel yang dianalisis, 10 artikel melibatkan hanya DNA nuklear, 4 artikel menggunakan hanya DNA mitokondria, manakala satu artikel mengkaji kedua-dua bahan perwarisan iaitu DNA nuklear dan mitokondria (Rajah 2(b)).

MEKANISME PENYESUAIAN

Analisis yang dijalankan mendapati bahawa penyesuaian gen dalam mekanisme termoregulasi adalah fokus utama bagi kebanyakan kajian, iaitu sebanyak 10 artikel. Ini diikuti oleh tapak jalan metabolisme tenaga mitokondria (3 artikel), sistem imuniti (2 artikel), ketinggian (satu artikel), pigmentasi kulit (satu artikel) dan tekanan darah (satu artikel) (Rajah 3). Sebanyak 10 daripada 15 artikel adalah mengenai penyesuaian iklim melalui mekanisme termoregulasi kerana mengawal atur suhu badan adalah komponen asas fisiologi manusia bagi memastikan suhu dalaman kekal stabil walaupun menghadapi perubahan persekitaran (Cardona et al. 2014; Hallmark et al. 2019; Igoshin et al. 2019; Kalyakulina et al. 2020; Key et al. 2018; Nikanorova et al. 2021; Nishimura et al. 2017, 2014; Quagliariello et al. 2017; Sazzini et al. 2014). Antara fenomena yang penting semasa termoregulasi dalam mengawal suhu badan adalah pengecutan salur darah, menggigil dan termogenesis tanpa menggigil bagi persekitaran suhu sejuk, manakala pelebaran salur darah dan perpeluhan berlaku pada persekitaran suhu panas (Daanen & Van Marken Lichtenbelt 2016).

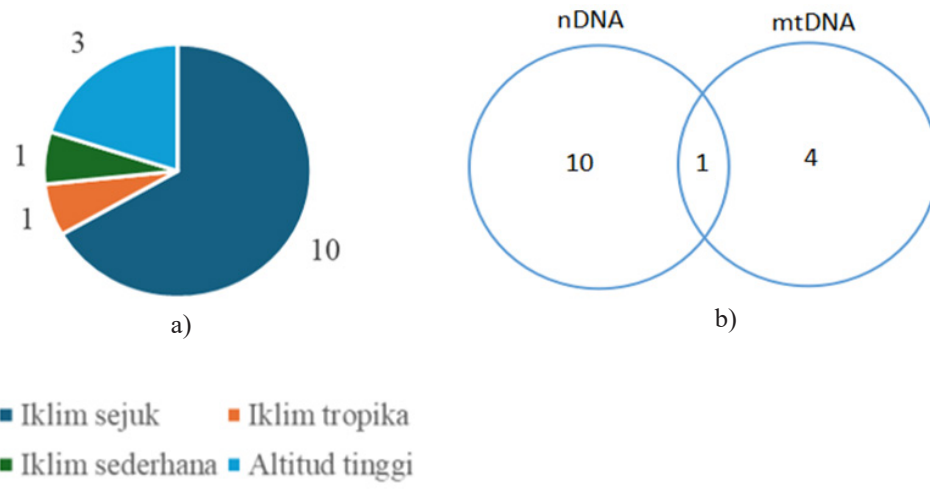
Sebagai tindak balas terhadap suhu sejuk, pengecutan salur darah berupaya mengurangkan kehilangan haba dengan mengurangkan aliran darah ke kulit, manakala termogenesis menggigil dan termogenesis tanpa menggigil meningkatkan penghasilan haba. Termogenesis menggigil menghasilkan haba melalui pengecutan berulang otot rangka dengan sebahagian tenaga kimia yang terhasil

daripada penguraian ATP akan menghasilkan haba. Manakala, termogenesis tanpa menggigil pula melibatkan aktiviti enzim Ca^{2+} -ATPase (SERCA) yang terletak di dalam retikulum sarkoplasmik otot rangka menyebabkan pembebasan haba semasa pengangkutan kalsium ataupun boleh juga berlaku dalam tisu adipos coklat (BAT) dengan kehadiran protein UCP1 yang akan menyebabkan kebocoran ion proton untuk merentasi membran dalaman mitokondria bagi menghasilkan haba tanpa memerlukan ATP (Nowack et al. 2017). Sebaliknya, dalam persekitaran panas, pelebaran salur darah akan meningkatkan aliran darah ke kulit untuk memudahkan pelepasan haba, serta peluhan untuk penyejukan atau penurunan suhu melalui proses penyejukan (Hanna & Tait 2015). Kesemua 10 artikel yang mengkaji penyesuaian melalui mekanisme termoregulasi tertumpu kepada termogenesis tanpa menggigil kerana ia merupakan cara paling berkesan untuk menyesuaikan diri dengan persekitaran sejuk.

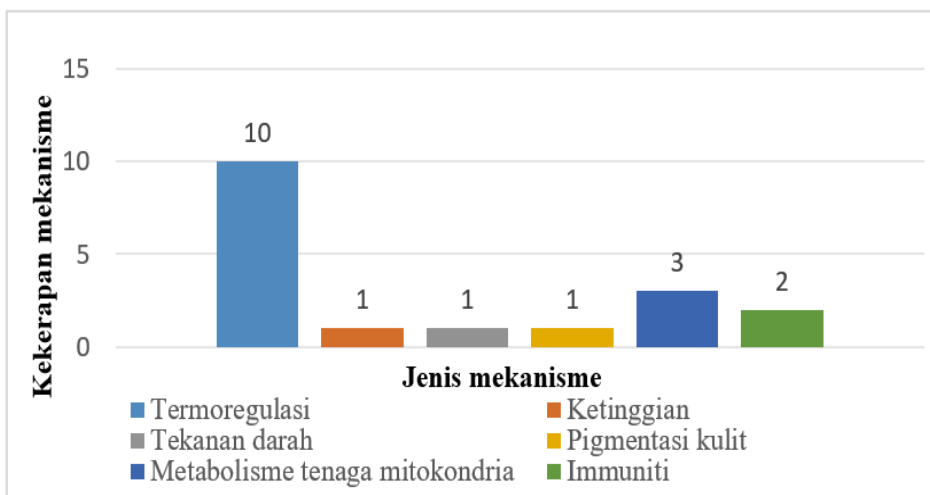
Selain itu, tapak jalan metabolisme tenaga mitokondria memainkan peranan penting dalam adaptasi manusia terhadap keadaan iklim yang berbeza (Chen et al. 2020; Motoi et al. 2016; Wang et al. 2022). Tapak jalan ini melibatkan tindak balas biokimia yang kompleks seperti proses penyahgandingan fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP di dalam mitokondria, yang mengawal penghasilan, penyimpanan serta penggunaan tenaga di dalam badan (Sazzini et al. 2014).

Sistem imuniti juga dikaji secara meluas kerana perubahan iklim didapati mempengaruhi sistem imun manusia melalui pelbagai pendedahan berkaitan iklim, seperti pencemaran udara, haba yang melampau, kebakaran hutan dan keadaan cuaca ekstrem (Blair & Feldman 2015; Deng et al. 2014). Ini dapat melemahkan sistem imun pertahanan barisan pertama iaitu sel epitelium dan merangsang sistem imun secara berlebihan serta mempengaruhi imuniti adaptif. Kegagalan penyesuaian imun boleh mencetuskan penyakit tidak berjangkit seperti alahan, penyakit pernafasan dan penyakit metabolik (Skevaki et al. 2024).

Bagi mekanisme melibatkan ketinggian pula, iklim juga akan mempengaruhi ketinggian dan saiz badan manusia (Deng et al. 2014). Di kawasan yang lebih panas, manusia cenderung bertubuh lebih kecil dengan anggota badan yang secara relatif lebih panjang, manakala di kawasan yang lebih sejuk, saiz badan cenderung lebih besar dengan tubuh badan yang lebih lebar dan anggota badan yang secara relatif lebih pendek. Ini berlaku kerana adaptasi terhadap persekitaran untuk mengurangkan kehilangan haba badan di kawasan sejuk dengan mengurangkan nisbah luas permukaan kepada isi padu badan, manakala di kawasan panas dan lembap, pengurangan pengeluaran haba metabolik melalui jisim badan yang lebih kecil mungkin menjadi mekanisme utama bagi menghadkan tekanan haba (Pomeroy, Stock & Wells 2021; Stibel 2023).



RAJAH 2: Kekerapan pembolehubah iklim yang dikaji. 10 artikel tertumpu pada iklim suhu sejuk, 1 pada iklim tropika, 1 pada iklim sederhana, dan 3 pada altitud tinggi (a). Daripadanya, 11 artikel mengkaji impak iklim terhadap DNA nuklear (nDNA) dan 5 artikel mengkaji DNA mitokondria (mtDNA), di mana terdapat satu artikel yang mengkaji kedua-dua nDNA dan mtDNA (b).



RAJAH 3: Mekanisme penyesuaian iklim dan altitud tinggi. Kekerapan mekanisme penyesuaian yang dikaji dalam artikel melibatkan 6 mekanisme penyesuaian iaitu termoregulasi, tekanan darah, metabolisme tenaga mitokondria, ketinggian, pigmentasi kulit dan imuniti.

Pigmentasi kulit adalah aspek penting dalam adaptasi manusia terhadap pelbagai keadaan iklim (Deng et al. 2014). Variasi warna kulit dalam kalangan populasi manusia ditentukan oleh jenis, jumlah dan taburan pigmen melanin pada kulit. Melanin bertindak sebagai pelindung semula jadi yang melindungi kulit daripada radiasi sinaran ultraungu (UVR) (Jablonski & Chaplin 2017). Pigmentasi kulit telah terbentuk disebabkan oleh keseimbangan antara keperluan perlindungan UVR dan keperluan untuk mensintesis vitamin D (Jablonski & Chaplin 2017).

Akhir sekali, variasi bermusim dalam suhu persekitaran berupaya mempengaruhi tekanan darah (BP) (Deng et al. 2014). Suhu sejuk akan meningkatkan BP, manakala suhu panas menurunkan BP pada siang hari tetapi meningkatkan BP pada waktu malam. Ini berlaku kerana pendedahan kepada suhu sejuk meningkatkan pengaktifan sistem saraf simpatetik dan vasokonstriksi serta mengurangkan fungsi endotelium, manakala suhu panas mengurangkan pengeluaran haba metabolik melalui jisim badan yang lebih kecil. Perubahan iklim semasa mungkin memberi kesan mendalam terhadap epidemiologi hipertensi dan penyakit kardiovaskular, terutamanya dalam kalangan mereka yang berisiko tinggi kepada penyakit kardiovaskular dan warga tua (Park et al. 2020). Secara keseluruhannya, kebanyakan kajian didapati lebih tertumpu kepada mekanisme termoregulasi untuk mengkaji kesan iklim terhadap genetik manusia.

TABURAN GEN MANUSIA DALAM KAJIAN PERUBAHAN IKLIM

Dari segi taburan gen yang dikaji, didapati 1 gen nuklear telah digunakan oleh 5 artikel, manakala 2 gen melibatkan 4 artikel dan 7 gen telah digunakan oleh 3 artikel (Rajah 4(a)). Manakala, sebanyak 17 dan 67 gen nuklear masing-masing telah dirujuk sebanyak dua kali dan sekali. Sebaliknya bagi gen mitokondria pula sebanyak 7 gen mitokondria dirujuk oleh tiga artikel diikuti dengan 3 gen (2 artikel) dan 5 gen dirujuk oleh satu artikel (Rajah 4(b)).

Dari segi kekerapan gen yang dirujuk pula, gen *UCP1* merupakan gen nuklear yang paling kerap dikaji, iaitu sebanyak 5 artikel daripada 15 artikel yang diperolehi, diikuti oleh gen *UCP2* dan *UCP3* (4 artikel). Seterusnya, gen nuklear *DIO2*, *FTO*, *PPARG*, *PPARGCIA*, *CIDEA*, *LEPR* dan *PRDM16*, masing-masing dinyatakan oleh 3 artikel (Rajah 5(a)). *UCP1*, *UCP2* dan *UCP3* sering dikaji kerana peranannya dalam mekanisme termoregulasi. Gen *UCP1*, *UCP2* dan *UCP3* didapati mengawal penghasilan haba dan metabolisme tenaga melalui mekanisme termogenesis tanpa menggigil dengan mengekodkan protein penyahgandingan (UCP).

UCP1 mengekodkan protein *uncoupling 1* atau dikenali sebagai protein Termogenin yang terletak di dalam organel mitokondria sel lemak. Dalam persekitaran sejuk Termogenin membantu sel lemak menghasilkan haba melalui proses termogenesis tanpa menggigil (*non-*

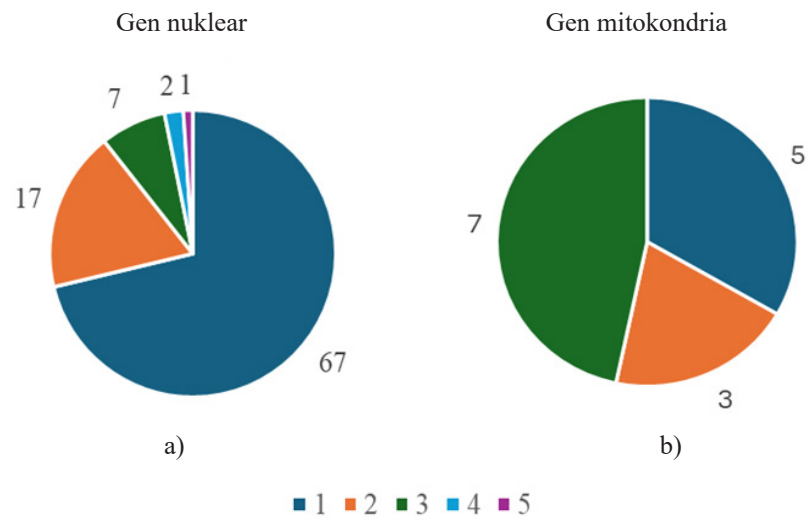
shivering thermogenesis) tanpa memerlukan penggunaan tenaga daripada ATP (Kalyakulina et al. 2020; Nikanorova et al. 2021; Nishimura et al. 2017; Quagliariello et al. 2017; Sazzini et al. 2014). Daripada 5 artikel tersebut, 2 artikel melaporkan tanda-tanda penyesuaian gen *UCP1* terhadap iklim sejuk (Jadual 4). Gen *UCP2* mengekodkan protein *uncoupling II* yang terlibat dalam metabolisme lipid serta terletak di dalam organel mitokondria dan mempengaruhi mekanisme termoregulasi. Sementara itu, *UCP3* mengekodkan protein *uncoupling III* pula diperlukan untuk mengekodkan tindak balas termogenik yang lebih berpanjangan dalam otot rangka dan BAT (Kalyakulina et al. 2020; Nikanorova et al. 2021; Quagliariello et al. 2017; Sazzini et al. 2014). Walaupun gen *UCP2* dan *UCP3* disebut sebanyak 4 kali dalam 15 artikel yang disertakan, hanya satu artikel mencatatkan tanda penyesuaian iklim atau altitud tinggi iaitu gen *UCP2*, manakala tiada artikel melaporkan tanda penyesuaian iklim atau altitud tinggi bagi gen *UCP3*.

Selanjutnya, gen nuklear lain yang terlibat dengan sebutan gen dalam 3 artikel adalah *DIO2* (meningkatkan pengekspresan *UCP1*), *FTO* (dikaitkan dengan jisim lemak dan obesiti), *PPARG* (mengawal pembezaan adiposit), *PRDM16* (mengaruh pembezaan BAT), *LEPR* (mengawal penyimpanan lemak), *CIDEA* (menyekat aktiviti *UCP1*) dan *PPARGCIA* (mengawal pembezaan adiposit) turut dinyatakan dan didapati terlibat secara langsung dalam metabolisme pada tisu BAT dan juga penghasilan haba melalui proses termogenesis tidak menggigil (Nikanorova et al. 2021; Quagliariello et al. 2017; Sazzini et al. 2014). Walaupun gen nuklear ini dirujuk oleh tiga artikel, gen *FTO*, *PRDM16* dan *LEPR* hanya dilaporkan sekali melibatkan penyesuaian terhadap iklim sejuk.

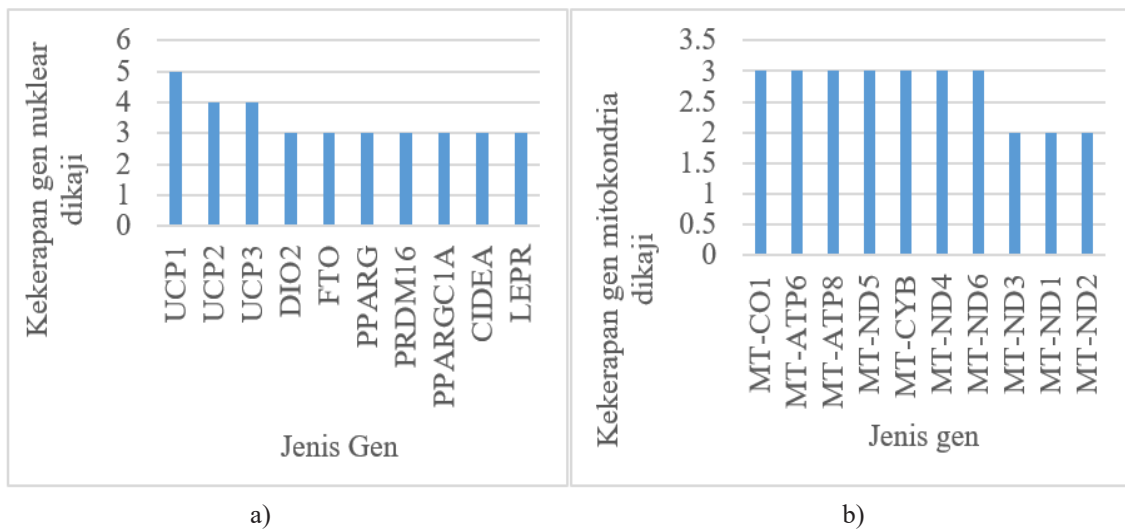
Gen mitokondria *MT-CO1* (aktiviti oksidase sitokrome c), *MT-ATP6* (aktiviti sintase ATP), *MT-ATP8* (aktiviti sintase ATP), *MT-ND5* (pengangkutan elektron mitokondria), *MT-CYB* (pengekodan komponen sitokrome b), *MT-ND4* (pengangkutan elektron mitokondria), dan *MT-ND6* (aktiviti dehidrogenase NADH) pula telah dirujuk oleh 3 artikel (Chen et al. 2020; Kalyakulina et al. 2020; Wang et al. 2022). Manakala *MT-ND3* (aktiviti dehidrogenase NADH), *MT-ND1* (aktiviti dehidrogenase NADH) dan *MT-ND2* (aktiviti dehidrogenase NADH) disebut sebanyak 2 kali (Chen et al. 2020; Kalyakulina et al. 2020) (Rajah 5(b)). Daripadanya, gen *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* dan *MT-ND5* telah dilaporkan sebanyak 2 kali terlibat dalam penyesuaian terhadap kedua-dua iklim sejuk dan altitud tinggi (Jadual 4). Manakala *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND6*, *MT-CO1* dan *MT-ATP8* dilaporkan hanya sekali dalam penyesuaian terhadap altitud tinggi.

GEN PADA IKLIM BERLAINAN DAN ALTITUD TINGGI

Penemuan daripada analisis tinjauan sistematik ini mencadangkan bahawa pelbagai faktor persekitaran seperti



RAJAH 4: Bilangan dan kekerapan kajian gen bagi DNA nuklear dan DNA mitokondria. Gen nuklear dan kekerapan dirujuk oleh artikel saringan (a). Gen mitokondria dan kekerapan dirujuk oleh artikel (b).



RAJAH 5: Gen terlibat dalam penyesuaian iklim dan altitud tinggi. Kekerapan gen nuklear yang dirujuk lebih tiga kali daripada 15 artikel yang disertakan (a). Kekerapan gen mitokondria yang dirujuk lebih dua kali daripada 15 artikel yang disertakan (b).

iklim suhu sejuk, iklim tropika, iklim sederhana dan altitud tinggi telah membentuk variasi genetik dalam populasi di seluruh dunia. Berdasarkan Jadual 3 dan Rajah 6, gen yang mengalami penyesuaian kepada iklim tertentu dapat diperhatikan.

Dalam iklim sejuk (Dfc, Dfd, Dfa, Dfb, Dwc, Dwd, Dsc) iaitu di kawasan Siberia dan Eurasia Utara, gen nuklear seperti *UCP1*, *PLIN1*, *CPTIA*, *LRP5*, *THADA*, *PRKG1*, *BDNF*, *PLA2G2A*, *PRDM16*, *TRPM8*, *UCP2*, *HOXA1*, *FTO*, *LEPF* dan *ANGPTL8*, serta gen mitokondria seperti *MT-CYB*, *MT-ATP6*, *MT-ND2*, *MT-ND1* dan *MT-ND5* didapati mengalami pemilihan positif dan memainkan peranan penting dalam penyesuaian yang melibatkan mekanisme termoregulasi melalui termogenesis tanpa menggigil (Nikanorova et al. 2021; Nishimura et al. 2017).

Bagi kawasan tropika (Af, Am, Aw) seperti Semenanjung Malaysia pula (Jadual 3 & Rajah 6); gen *SYN3* dan *PNPT1* yang berkaitan dengan ketinggian, gen *RUNX1* yang terlibat dalam tindak balas imun, serta gen *SLC45A2* dan *SLC24A5* yang terlibat dalam pigmentasi kulit, menunjukkan tanda-tanda penyesuaian tempatan. Ketinggian badan yang rendah pada suku kaum Negrito mungkin lebih sesuai untuk persekitaran tropika panas, kerana menghasilkan termoregulasi yang lebih baik, keperluan kalori yang lebih rendah dan mobiliti yang lebih tinggi (Deng et al. 2014). Gen *CDH13* dan *PAX5* juga menunjukkan tanda-tanda pemilihan semula jadi dalam populasi Negrito. *CDH13* mengekodkan protein cadherin yang melindungi sel endotelium vaskular daripada tekanan oksidatif dan dikaitkan dengan rintangan aterosklerosis, manakala *PAX5* mengekodkan faktor transkripsi yang penting dalam pembezaan sel- β . Variasi gen *CDH13* and *PAX5* ini didapati berkaitan dengan tekanan darah tinggi (Deng et al. 2014).

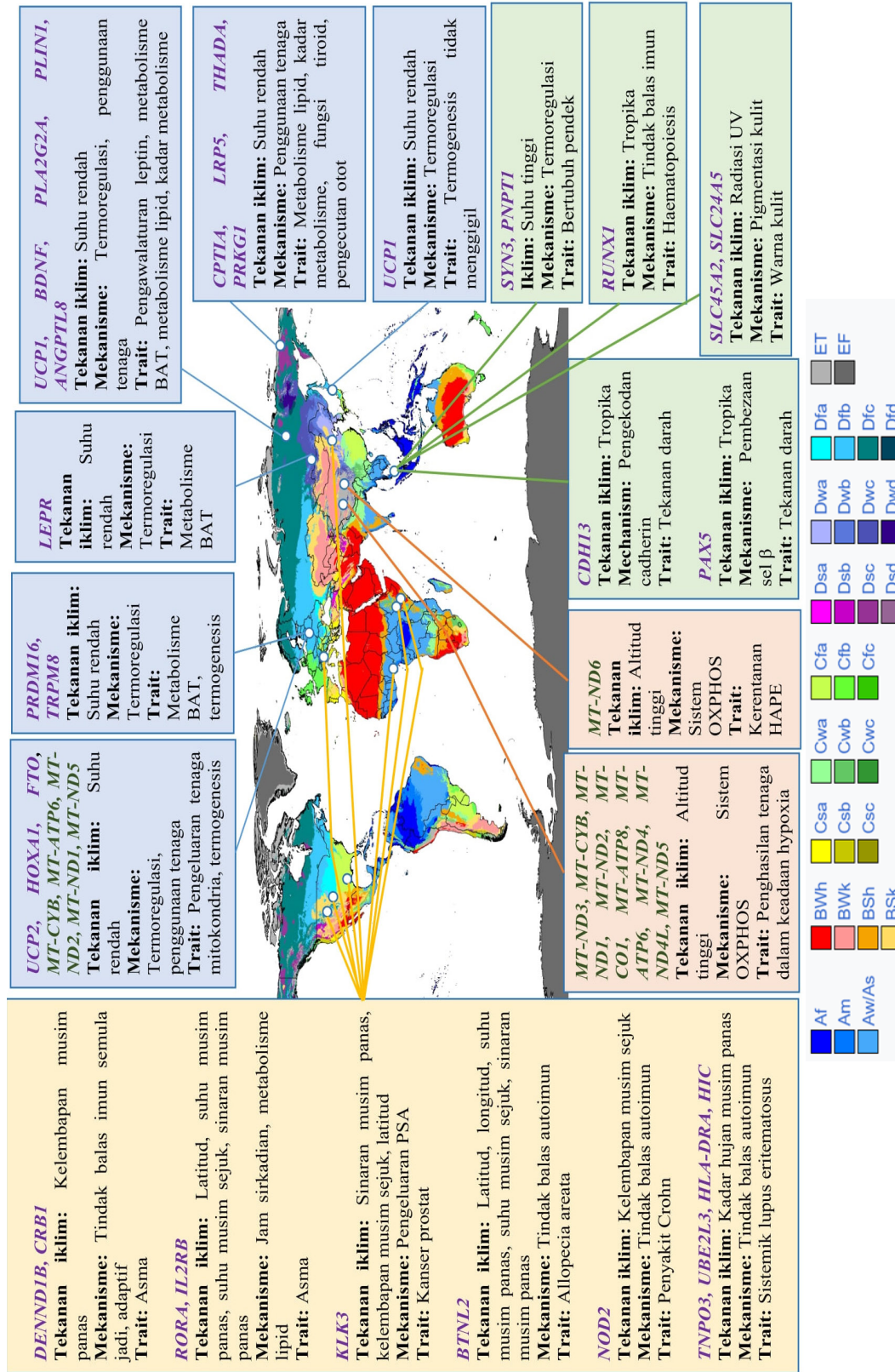
Di samping itu, iklim sederhana pula mencatat beberapa gen yang menunjukkan isyarat adaptasi persekitaran yang baik melalui analisis Bayenv dan korelasi dengan persekitaran mempunyai fungsi berkaitan

sistem imun (Jadual 3 & Rajah 6). Mutasi melibatkan gen *BTNL2* untuk penyakit *alopecia areata* yang berkaitan dengan latitud, longitud, suhu musim panas dan sejuk, serta sinaran musim panas, manakala gen *NOD2* untuk penyakit Crohn yang berkaitan dengan kelembapan musim sejuk; gen *TNPO3*, *UBE2L3*, *HLA-DRA* dan *HIC* untuk penyakit lupus eritematosus sistemik yang berkaitan dengan kadar hujan musim panas. Gen *KLK3* untuk kanser prostat yang berkaitan dengan sinaran musim panas, kelembapan musim sejuk dan latitud; serta SNP berhampiran gen *DENND1B*, *CRB1*, *RORA* dan *IL2RB* yang penting untuk asma dan berkaitan dengan kelembapan musim panas, fluks sinaran musim panas, latitud, serta suhu musim panas dan sejuk (Blair & Feldman 2015). Protein DENND1B pula memainkan peranan penting dalam tindak balas imun semula jadi dan adaptif, manakala RORA pula berkaitan dengan jam sirkadian mamalia dan juga terlibat dalam metabolisme lipoprotein serta homeostasis lipid dalam sel otot. Oleh itu, variasi dalam gen *DENND1B* dan *RORA* sebagai hasil penyesuaian terhadap suhu musim panas dan musim sejuk boleh dikaitkan dengan kes asma tahap sederhana hingga teruk (Blair & Feldman 2015). Ini menunjukkan tekanan iklim sederhana telah menyebabkan berlakunya variasi terhadap gen yang terlibat dalam fungsi sistem imun yang seterusnya menyumbang kepada pengekodan protein bagi penyakit autoimun, kanser dan alahan.

Di kawasan altitud tinggi (ET) seperti Tibet, gen mitokondria seperti *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND4*, *MT-ND5*, *MT-ND6*, *MT-CYB*, *MT-CO1*, *MT-ATP6* dan *MT-ATP8* dikenal pasti memainkan peranan dalam penyesuaian terhadap keadaan hipoksia (Chen et al. 2020; Motoi et al. 2016) (Jadual 3 & Rajah 6). Secara keseluruhan, taburan gen yang berbeza merentas rantau geografi dan iklim mencerminkan penyesuaian manusia terhadap persekitaran tempatan sepanjang sejarah evolusi, yang akhirnya membentuk kepelbagaian genetik dalam populasi manusia (Benton et al. 2021).

JADUAL 3: Gen-gen nuklear dan mitokondria yang beradaptasi dengan pelbagai jenis iklim dan altitud tinggi.

Jenis iklim	Gen nuklear	Gen mitokondria
Iklim sejuk	<i>UCP2</i> , <i>HOXA1</i> , <i>FTO</i> , <i>PRDM16</i> , <i>TRPM8</i> , <i>UCP1</i> , <i>BDNF</i> , <i>PLA2G2A</i> , <i>PLIN1</i> , <i>ANGPTL8</i> , <i>CPTIA</i> , <i>LRP5</i> , <i>THADA</i> , <i>PRKG1</i> , <i>LEPR</i>	<i>MT-CYB</i> , <i>MT-ATP6</i> , <i>MT-ND2</i> , <i>MT-ND1</i> , <i>MT-ND5</i> .
Iklim tropika	<i>SYN3</i> , <i>PNPT1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SLC45A2</i> , <i>SLC24A5</i> , <i>CDH13</i> , <i>PAX5</i>	-
Iklim sederhana	<i>DENND1B</i> , <i>CRB1</i> , <i>RORA</i> , <i>IL2RB</i> , <i>KLK3</i> , <i>BTNL2</i> , <i>NOD2</i> , <i>TNPO3</i> , <i>UBE2L3</i> , <i>HLA-DRA</i> , <i>HIC</i>	-
Altitud tinggi	-	<i>MT-ND6</i> , <i>MT-ND3</i> , <i>MT-CYB</i> , <i>MT-ND1</i> , <i>MT-ND2</i> , <i>MT-CO1</i> , <i>MT-ATP8</i> , <i>MT-ATP6</i> , <i>MT-ND4</i> , <i>MT-ND4L</i> , <i>MT-ND5</i> ,



RAJAH 6. Gen menunjukkan penyesuaian kepada iklim yang sepadan (Beck et al. 2023). Sistem pengelasan iklim Köppen-Geiger (1991-2020) membahagikan iklim dunia kepada lima kumpulan utama: A (tropika), B (gersang), C (sederhana), D (benua) dan E (kutub). Huruf kedua menunjukkan jenis hujan bermusim (f-rimba hujan, m-monsun, w-musim kering, s-musim panas kering, W-gurun, S-separa gersang, f-tanpa musim kering), manakala huruf ketiga menunjukkan tahap haba (h-panas, k-sejuk, a-panas musim panas, b-musim panas sederhana, c-musim panas sejuk, d-musim sejuk sangat sejuk, T-tundra, F-salji). Titik-titik pada peta pengelasan iklim menunjukkan penyesuaian tempatan pada lokasi tertentu

VARIASI GEN MANUSIA DALAM KAJIAN PERUBAHAN IKLIM

Daripada 15 artikel yang disertakan, gen *UCPI* adalah yang paling kerap (2 kali) dilaporkan menunjukkan tanda-tanda penyesuaian dengan iklim sejuk melalui mekanisme termoregulasi. Sementara itu, lima gen mitokondria (*MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* dan *MT-ND5*) sering dilaporkan (2 kali) beradaptasi dengan kedua-dua iklim sejuk dan altitud yang tinggi melalui penyesuaian pada termoregulasi, metabolisme tenaga dan tindak balas terhadap tekanan persekitaran altitud tinggi (Jadual 4).

Variasi bagi gen *UCPI* melibatkan varian rs3811787, rs1800592, rs3113195 dan rs1250572 menunjukkan pemilihan positif dan berkesan dalam membantu penyesuaian manusia terhadap iklim sejuk (Nikanorova et al. 2021; Nishimura et al. 2017). Varian pada gen ini mencadangkan penglibatan *UCPI* melibatkan mekanisme

termoregulasi yang dikawal atur oleh leptin (Nikanorova et al. 2021). Selain gen nuklear *UCPI*, gen mitokondria *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* dan *MT-ATP5* dilaporkan menunjukkan kesan penyesuaian dalam populasi dan lokasi geografi yang berbeza (Jadual 3).

Bagi gen mitokondria *MT-ND2*, varian 4769G didapati mengalami pemilihan positif dan berperanan dalam adaptasi terhadap altitud tinggi sama seperti gen varian *MT-CYB* (14783C, 15043A, 15301A, 15326G), *MT-ATP6* (8655T, 8860G), *MT-ND5* (13105G, 13276G, 13506T, 13650T) dan *MT-ND1* (3594T, 4104G) yang juga menyumbang kepada adaptasi altitud tinggi. Manakala, gen pada DNA mitokondria melibatkan varian *MT-CYB*, *MT-ATP6* (9066), *MT-ND5* (12618) dan *MT-ND1* menunjukkan peranan dalam pembentukan adaptasi terhadap iklim sejuk (Chen et al. 2020; Kalyakulina et al. 2020).

JADUAL 4: Variasi gen beradaptasi dengan iklim.

Gen	Rujukan	SNP/Varian	Iklim terlibat	
<i>UCPI</i>	Nikanorova et al. (2021)	rs3811787	Iklim sejuk	
	Nishimura et al. (2017)	rs1800592 rs3113195 rs1250572	Iklim sejuk	
<i>MT-ND2</i>	Kalyakulina et al. (2020)	-	Iklim sejuk	
	Chen et al. (2020)	4769G	Altitud tinggi	
<i>MT-CYB</i>	Kalyakulina et al. (2020)	-	Iklim sejuk	
	Chen et al. (2020)	14783C 15043A 15301A 15326G	Altitud tinggi	
	<i>MT-ATP6</i>	Kalyakulina et al. (2020)	9066	Iklim sejuk
		Chen et al. (2020)	8655T 8860G	Altitud tinggi
<i>MT-ND5</i>	Kalyakulina et al. (2020)	12618	Iklim sejuk	
	Chen et al. (2020)	13105G 13276G 13506T 13650T	Altitud tinggi	
	<i>MT-ND1</i>	Kalyakulina et al. (2020)	-	Iklim sejuk
		Chen et al. (2020)	3594T 4104G	Altitud tinggi

Setiap varian gen diidentifikasi menggunakan kod unik rsID (nombor rs diikuti nombor) yang merujuk kepada SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Mutasi ditandakan dengan nombor menunjukkan lokasi nukleotida yang berubah, diikuti oleh nukleotida asal A/T/C/G.

Secara keseluruhannya, analisis tinjauan sistematik ini mendapati gen *UCP1* dilaporkan memainkan peranan penting dalam mekanisme termoregulasi melalui termogenesis tanpa menggigil bagi penyesuaian terhadap iklim sejuk. Manakala gen mitokondria *MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* dan *MT-ND5* pula terlibat dalam pelbagai mekanisme penyesuaian seperti termoregulasi, metabolisme tenaga dan tindak balas terhadap tekanan persekitaran seperti altitud tinggi. Penemuan ini menunjukkan interaksi dinamik antara DNA nuklear (nDNA) dan DNA mitokondria (mtDNA) dalam membolehkan manusia menyesuaikan diri dengan pelbagai persekitaran yang mencabar.

KESIMPULAN

Kajian analisis tinjauan sistematik ini telah menunjukkan bahawa iklim dan altitud tinggi memainkan peranan penting dalam membentuk variasi genetik dalam populasi manusia. Iklim sejuk, iklim tropika, iklim sederhana dan altitud tinggi telah menghasilkan penyesuaian gen yang berbeza dalam populasi manusia di seluruh dunia. Termoregulasi merupakan mekanisme yang paling kerap digunakan dalam kajian penyesuaian genetik terhadap iklim dan altitud tinggi kerana berupaya mengawal suhu badan bagi kelangsungan hidup, penyesuaian diri dan ketahanan terhadap variasi iklim, khususnya dalam iklim sejuk (suhu rendah) dan tropika (suhu panas). Gen *UCP1* didapati paling kerap dilaporkan untuk tanda-tanda penyesuaian terhadap iklim sejuk melalui mekanisme termoregulasi sementara lima gen mitokondria (*MT-ND1*, *MT-ND2*, *MT-CYB*, *MT-ATP6* dan *MT-ND5*) dilaporkan beradaptasi dengan kedua-dua iklim sejuk dan altitud tinggi. Oleh itu, gen-gen ini berpotensi untuk digunakan sebagai penanda biologi peringkat molekul bagi mengenal pasti mekanisme penyesuaian manusia dalam kepelbagaian iklim dan altitud tinggi.

PENGHARGAAN

Penyelidikan ini dibiayai oleh geran daripada Kementerian Pengajian Tinggi (KPT) (FRGS/1/2018/STG05/CUCMS/02/1) Universiti Kebangsaan Malaysia: GP-K007744 dan Universiti Cyberjaya: CRGS/URGS/2023_05.

RUJUKAN

Augustin, J., Franzke, N., Augustin, M. & Kappas, M. 2008. Does climate change affect the incidence of skin and allergic diseases in Germany? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 6(8): 632-638. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06676.x>

- Beck, H.E., McVicar, T.R., Vergopolan, N., Berg, A., Lutsko, N.J., Dufour, A., Zeng, Z., Jiang, X., van Dijk, A.I.J.M. & Miralles, D.G. 2023. High-resolution (1 km) Köppen-Geiger maps for 1901-2099 based on constrained CMIP6 projections. *Scientific Data* 10(1): 724. <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02549-6>
- Benton, M.L., Abraham, A., LaBella, A.L., Abbot, P., Rokas, A. & Capra, J.A. 2021. The influence of evolutionary history on human health and disease. *Nature Reviews Genetics* 22(5): 269-283. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00305-9>
- Blair, L.M. & Feldman, M.W. 2015. The role of climate and out-of-Africa migration in the frequencies of risk alleles for 21 human diseases. *BMC Genetics* 16: 81. <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0239-3>
- Cardona, A., Pagani, L., Antao, T., Lawson, D.J., Eichstaedt, C.A., Yngvadottir, B., Shwe, M.T., Wee, J., Romero, I.G., Raj, S., Metspalu, M., Villems, R., Willerslev, E., Tyler-Smith, C., Malyarchuk, B.A., Derenko, M.V. & Kivisild, T. 2014. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS ONE* 9(5): e98076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
- Chen, Y., Gong, L., Liu, X., Chen, X., Yang, S. & Luo, Y. 2020. Mitochondrial DNA genomes revealed different patterns of high-altitude adaptation in high-altitude Tajiks compared with Tibetans and Sherpas. *Scientific Reports* 10(1): 10592. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67519-z>
- Daanen, H.A. & Van Marken Lichtenbelt, W.D. 2016. Human whole body cold adaptation. *Temperature (Austin)* 3(1): 104-118. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1135688>
- Deng, L., Hoh, B.P., Lu, D., Fu, R., Phipps, M.E., Li, S., Nur-Shafawati, A.R., Hatin, W.I., Ismail, E., Mokhtar, S.S., Jin, L., Zilfalil, B.A., Marshall, C.R., Scherer, S.W., Al-Mulla, F. & Xu, S. 2014. The population genomic landscape of human genetic structure, admixture history and local adaptation in Peninsular Malaysia. *Human Genetics* 133(9): 1169-1185. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1459-8>
- Dos Santos, Á. & Toseland, C.P. 2021. Regulation of nuclear mechanics and the impact on DNA damage. *International Journal of Molecular Sciences* 22(6): 3178. <https://doi.org/10.3390/ijms22063178>
- Hallmark, B., Karafet, T.M., Hsieh, P., Osipova, L.P., Watkins, J.C. & Hammer, M.F. 2019. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians. *Molecular Biology and Evolution* 36(2): 315-327. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy211>

- Hanna, E.G. & Tait, P.W. 2015. Limitations to thermoregulation and acclimatization challenge human adaptation to global warming. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12(7): 8034-8074. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708034>
- Igoshin, A.V., Gunbin, K.V., Yudin, N.S. & Voevoda, M.I. 2019. Searching for signatures of cold climate adaptation in TRPM8 gene in populations of East Asian ancestry. *Frontiers in Genetics* 10: 759. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00759>
- Jablonski, N.G. & Chaplin, G. 2017. The colours of humanity: The evolution of pigmentation in the human lineage. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 372(1724): 20160349. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0349>
- Kalyakulina, A., Iannuzzi, V., Sazzini, M., Garagnani, P., Jalan, S., Franceschi, C., Ivanchenko, M. & Giuliani, C. 2020. Investigating mitonuclear genetic interactions through machine learning: A case study on cold adaptation genes in human populations from different European climate regions. *Frontiers in Physiology* 11: 575968. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.575968>
- Key, F.M., Abdul-Aziz, M.A., Mundry, R., Peter, B.M., Sekar, A., D'Amato, M., Dennis, M.Y., Schmidt, J.M. & Andrés, A.M. 2018. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS Genetics* 14(5): e1007298. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007298>
- Motoi, M., Nishimura, T., Egashira, Y., Kishida, F. & Watanuki, S. 2016. Relationship between mitochondrial haplogroup and physiological responses to hypobaric hypoxia. *Journal of Physiological Anthropology* 35: 12. <https://doi.org/10.1186/s40101-016-0094-6>
- Nikanorova, A.A., Barashkov, N.A., Pshennikova, V.G., Nakhodkin, S.S., Gotovtsev, N.N., Romanov, G.P., Solovyev, A.V., Kuzmina, S.S., Sazonov, N.N. & Fedorova, S.A. 2021. The role of nonshivering thermogenesis genes on leptin levels regulation in residents of the coldest region of Siberia. *International Journal of Molecular Sciences* 22(9): 4657. <https://doi.org/10.3390/ijms22094657>
- Nishimura, T. & Watanuki, S. 2014. Relationship between mitochondrial haplogroup and seasonal changes of physiological responses to cold. *Journal of Physiological Anthropology* 33(1): 27. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-27>
- Nishimura, T., Katsumura, T., Motoi, M., Oota, H. & Watanuki, S. 2017. Experimental evidence reveals the UCP1 genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans. *Scientific Reports* 7(1): 5570. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05766-3>
- Nowack, J., Giroud, S., Arnold, W. & Ruf, T. 2017. Muscle non-shivering thermogenesis and its role in the evolution of endothermy. *Frontiers in Physiology* 8: 889. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00889>
- Park, S., Kario, K., Chia, Y.C., Turana, Y., Chen, C.H., Buranakitjaroen, P., Nailes, J., Hoshide, S., Siddique, S., Sison, J., Soenarta, A.A., Sogunuru, G.P., Tay, J.C., Teo, B.W., Zhang, Y.Q., Shin, J., Van Minh, H., Tomitani, N., Kabutoya, T., Sukonthasarn, A., Verma, N., Wang, T.D., Wang, J.G.; HOPE Asia Network. 2020. The influence of the ambient temperature on blood pressure and how it will affect the epidemiology of hypertension in Asia. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 22(3): 438-444. <https://doi.org/10.1111/jch.13762>
- Peel, M.C., Finlayson, B.L. & McMahon, T.A. 2007. Updated world map of the Köppen-Geiger climate classification. *Hydrology and Earth System Sciences* 11(5): 1633-1644.
- Pomeroy, E., Stock, J.T. & Wells, J.C.K. 2021. Population history and ecology, in addition to climate, influence human stature and body proportions. *Sci. Rep.* 11: 274. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79501-w>
- Quagliariello, A., De Fanti, S., Giuliani, C., Abondio, P., Serventi, P., Sarno, S., Sazzini, M., & Luiselli, D. 2017. Multiple selective events at the PRDM16 functional pathway shaped adaptation of western European populations to different climate conditions. *Journal of Anthropological Sciences* 95: 235-247. <https://doi.org/10.4436/JASS.95011>
- Rus Dina Rus Din, Shahrul Hisham Zainal Ariffin, Sahidan Senafi, Rohaya Megat Abdul Wahab & Intan Zarina Zainol Abidin. 2014. Molecular mitochondrial DNA and radiographic approaches for human archaeology identification. *Sains Malaysiana* 43(10): 1523-1535.
- Rus Dina Rus Din & Shahrul Hisham Zainal Ariffin. 2022. *Tulang Purba Kapal Karam Wanli*. Bangi: Penerbit Universiti Kebangsaan Malaysia.
- Rus Dina Rus Din, Siti Nur Zahidah Zahari, Rohaya Megat Abdul Wahab, Zaidah Zainal Ariffin, Liew Yi Ying & Shahrul Hisham Zainal Ariffin. 2019. Penentuan umur manusia menggunakan rongga pulpa gigi pramolar pertama melalui pendekatan Cameriere. *Sains Malaysiana* 48(9): 1855-1865. <http://dx.doi.org/10.17576/jsm-2019-4809-06>
- Sahidan Senafi, Shahrul Hisham Zainal Ariffin, Rus Dina Rus Din, Rohaya Megat Abdul Wahab, Intan Zarina Zainol Abidin & Zaidah Zainal Ariffin. 2014. Haplogroup determination using hypervariable region 1 and 2 of human mitochondrial DNA. *Journal of Applied Sciences* 14: 197-200.

- Sazzini, M., Schiavo, G., De Fanti, S., Martelli, P.L., Casadio, R. & Luiselli, D. 2014. Searching for signatures of cold adaptations in modern and archaic humans: Hints from the brown adipose tissue genes. *Heredity* 113(3): 259-267. <https://doi.org/10.1038/hdy.2014.24>
- Shahrul Hisham, Z., Sahidan, S., Rohaya, M.A., Afeefah, M.S., Zarina, Z.I., Hidayah, J.N., Nadiah, R.M. & Zaidah, Z.A. 2009. Molecular gender determination of ancient human from Malay Peninsular. *American Journal of Applied Sciences* 6(10): 1770-1775.
- Sharma, V., Varshney, R. & Sethy, N.K. 2022. Human adaptation to high altitude: A review of convergence between genomic and proteomic signatures. *Human Genomics* 16(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00395-y>
- Skevaki, C., Nadeau, K.C., Rothenberg, M.E., Alahmad, B., Mmbaga, B.T., Masenga, G.G., Sampath, V., Christiani, D.C., Haahtela, T. & Renz, H. 2024. Impact of climate change on immune responses and barrier defense. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153(5): 1194-1205. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.01.016>
- Smith, K.R., Woodward, A., Campbell-Lendrum, D., Chadee, D.D., Honda, Y., Liu, Q. 2014. Human health: impacts, adaptation and co-benefits. In: *Climate Change 2014: Impacts, Adaptation, and Vulnerability Part A: Global and Sectoral Aspects Contribution of Working Group II to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Field CB, Barros VR, Dokken DJ, Mach KJ, Mastrandrea MD, Bilir TE, et al. eds. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Sohani, Z.N., Meyre, D., de Souza, R.J., Joseph, P.G., Gandhi, M., Dennis, B.B., Norman, G. & Anand, S.S. 2015. Assessing the quality of published genetic association studies in meta-analyses: The quality of genetic studies (Q-Genie) tool. *BMC Genetics* 16: 50. <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0211-2>
- Stibel, J.M. 2023. Climate change predictive of body size and proportionality in humans. *Evol. Biol.* 50: 461-475. <https://doi.org/10.1007/s11692-023-09616-1>
- Wang, Y., Huang, X., Peng, F., Han, H., Gu, Y., Liu, X. & Feng, Z. 2022. Association of variants m.T16172C and m.T16519C in whole mtDNA sequences with high altitude pulmonary edema in Han Chinese lowlanders. *BMC Pulm. Med.* 22(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01791-1>
- Yan, C., Duanmu, X., Zeng, L., Liu, B. & Song, Z. 2019. Mitochondrial DNA: Distribution, mutations, and elimination. *Cells* 8(4): 379.

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: hisham@ukm.edu.my