

Les difficultés liées à la vie en haute altitude... et l'origine génétique de l'adaptation des Tibétains

D'après l'article de Huerta-Sanchez et al. « Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA », Nature, 512 : 194-197 (2014).

F. Bonhomme¹, V. Cilia-Watrin², M. Groussac-Jamin³, E. Martyn⁴

1. Institut des sciences de l'évolution, Université de Montpellier, CNRS, IRD, EPHE 2. Collège La Gardonnenque, Brignon 3. Lycée général et technologique P. Lamour, Nîmes 4. Lycée polyvalent G. De Gaulle-Anthonioz, Milhaud

L'origine de l'adaptation à l'altitude est génétique

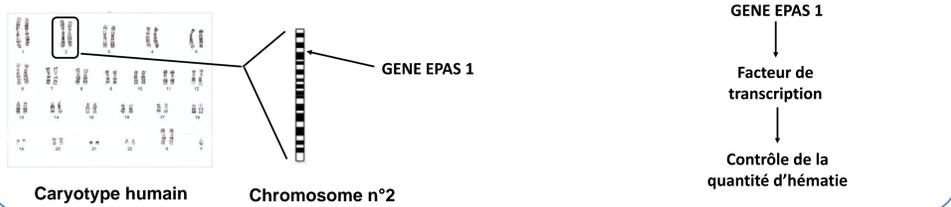
Il ne suffit pas de vivre en haute altitude pour s'y adapter. A cause de la faible pression en dioxygène, les individus originaires de basse altitude souffrent de différents maux. Ceci n'est pas une simple question d'accoutumance, car l'augmentation de la quantité d'hématies circulantes constatée lors de l'acclimatation à l'altitude entraîne de nombreuses complications. Ce n'est pas le cas des Tibétains qui montrent des quantités de globules rouges normales malgré l'altitude. Ils possèdent donc un patrimoine génétique qui permet cette adaptation.

Sur quel(s) gène(s) est basée cette adaptation ?

Cette adaptation repose sur un allèle particulier du gène EPAS1

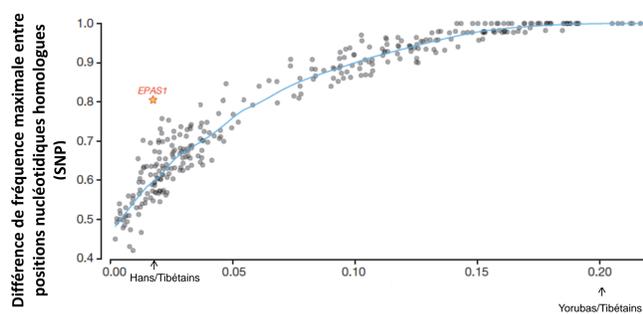
Le gène **EPAS1** contrôle la quantité d'hématies via un facteur de transcription impliqué dans la production des cellules sanguines (figure 1).

Figure 1. Localisation dans le génome et fonction du gène EPAS1



Les chercheurs ont entièrement séquencé ce gène chez 50 Tibétains vivant à une altitude de 4300 mètres et 40 Hans originaires de Pékin (à une altitude de moins de 50 mètres). Ils ont constaté que ces Tibétains étaient très différents pour ce gène, tant des populations Hans, qui leur sont par ailleurs génétiquement très proches, que des populations humaines du reste du monde. Ceci se voit sur la figure 2, qui montre que le gène EPAS1 s'écarte largement de la moyenne des autres gènes chez les Tibétains alors qu'il n'existe pas d'écart comparable dans les autres populations humaines.

Figure 2. Comparaison deux à deux des génomes des 26 populations étudiées

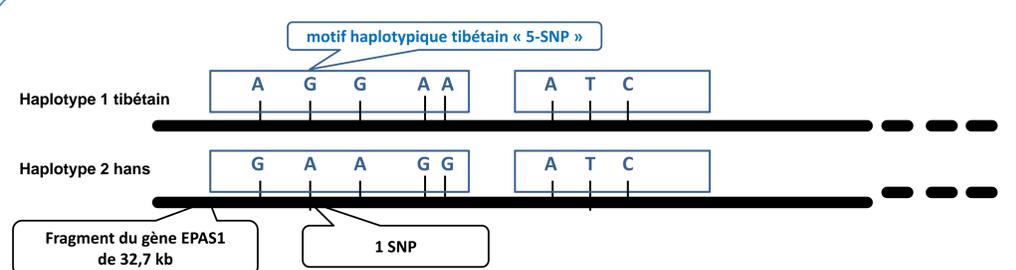


Différenciation maximale sur l'ensemble du génome pour 325 paires de populations (Fst = 0 pour des populations où les fréquences des polymorphismes SNP seraient identiques et 1 pour des populations qui seraient fixées à chaque position SNP pour des nucléotides différents)

Une région de 32,7 kb du gène EPAS1 contient la majeure partie des SNP (single nucleotide polymorphism) qui différencient les Tibétains et les Hans.

Dans cette région génomique, les Tibétains montrent des haplotypes (ou allèles) spécifiques comme présentés sur la figure 3.

Figure 3. Haplotypes du gène EPAS1



Un motif haplotypique de 5 SNP « AGGAA » (dans une sous-région de 2,5 kb) semble spécifique à une majorité de Tibétains alors que les Hans relativement proches des Tibétains possèdent quant à eux un motif différent « GAAGG » (figures 3 et 4).

Figure 4. Fréquence du motif haplotypique « 5-SNP » dans différentes populations



ASW : Afro-américains du Sud-Ouest ; CEU : résidents de l'Utah ayant pour ancêtres des Européens du Nord et de l'Ouest ; CHB et HAN : Chinois Hans de Pékin ; CHS : Chinois Hans du Sud ; CLM : Colombiens ; FIN : Finlandais ; GBR : Britanniques ; IBS : Espagnols ; JPT : Japonais ; MXL : Mexicains ; PUR : Portoricains, LWK : Luhyas ; TSI : Italiens ; TIB : Tibétains ; YRI : Yorubas.

Quelle origine pour cet haplotype particulier aux Tibétains ?

Les modèles théoriques montrent que la probabilité d'obtenir 5 SNP regroupés sur le même haplotype sous l'effet des mutations, de la dérive génétique et de la sélection naturelle s'exerçant à l'intérieur d'une population de taille limitée, est quasi nulle.

En revanche quand on analyse la distribution des variants SNP tout au long du gène, on s'aperçoit que les Tibétains partagent 31 positions dites « dérivées » avec l'haplotype d'un Homme archaïque (figure 5) dont le génome a été séquencé à partir d'une phalange trouvée dans la grotte de Denisova en Sibérie.

Figure 5. Haplotypes comparés des 40 Tibétains, 40 chinois Hans et de Denisova

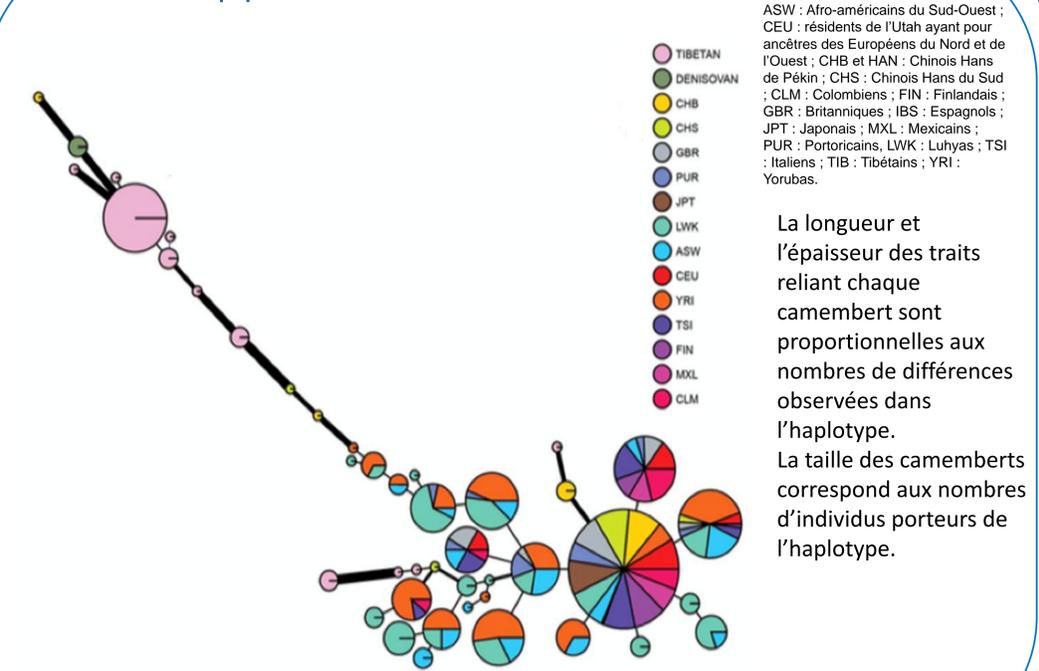


La comparaison porte sur 95 positions nucléotidiques (SNP) dans la région de 32,7 kb du gène EPAS1. Pour chaque position, on a déterminé si le nucléotide est ancestral (carré blanc) ou dérivé (carré noir). Les 5 premiers nucléotides marqués par les flèches bleues correspondent au motif « 5-SNP » AGGAA. Toutes les astérisques indiquent les positions dérivées communes aux Tibétains et à Denisova.

HRT : haplotypes recombinés tibétains
HRH : haplotypes recombinés hans

Les haplotypes tibétains et Denisoviens ont donc une origine commune. Cette proximité génétique se retrouve clairement dans l'arbre qui décrit la fréquence des différents haplotypes présents dans l'ensemble des populations humaines (figure 6).

Figure 6. Relations de parenté entre haplotypes EPAS1 présents dans différentes populations



ASW : Afro-américains du Sud-Ouest ; CEU : résidents de l'Utah ayant pour ancêtres des Européens du Nord et de l'Ouest ; CHB et HAN : Chinois Hans de Pékin ; CHS : Chinois Hans du Sud ; CLM : Colombiens ; FIN : Finlandais ; GBR : Britanniques ; IBS : Espagnols ; JPT : Japonais ; MXL : Mexicains ; PUR : Portoricains, LWK : Luhyas ; TSI : Italiens ; TIB : Tibétains ; YRI : Yorubas.

La longueur et l'épaisseur des traits reliant chaque camembert sont proportionnelles aux nombres de différences observées dans l'haplotype. La taille des camemberts correspond aux nombres d'individus porteurs de l'haplotype.

Il apparaît donc qu'un haplotype dont l'origine n'est pas à chercher dans les populations d'Homme moderne confère un avantage sélectif à certaines populations de haute altitude. On ne sait rien de sa fonction initiale dans les populations ancestrales où il est originellement apparu. Néanmoins dans son contexte génomique actuel, cet haplotype, que la sélection naturelle a élevé en très forte fréquence chez les Tibétains, contribue à leur adaptation à la haute altitude.

Conclusion

Certains haplotypes de populations d'Hommes archaïques ont contribué à la diversité génétique des Hommes modernes. Il y a donc eu des flux de gènes du fait des nombreuses migrations humaines qui se sont échelonnées tout au long de l'histoire de l'espèce, comme il y en a encore à l'heure actuelle.

D'autres exemples existent pour les gènes de pigmentation de la peau dont les formes eurasiatiques codant pour des peaux claires seraient héritées de Neandertal, un autre Homme archaïque ayant peuplé l'Eurasie. Ce peut être aussi le cas pour les mécanismes de thermorégulation chez les esquimaux Inuits. Mais beaucoup de choses restent encore probablement à découvrir dans ce domaine.

Ces recherches illustrent la puissance de l'analyse génomique moderne pour retracer l'histoire évolutive de nos gènes et de nos adaptations et soulignent l'importance des contacts entre populations, qui permettent la diffusion de gènes favorables à tout ou partie de l'espèce.