



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

Variantes genéticas asociadas a adaptación a altura en la vía HIF de respuesta a hipoxia: un estudio *in silico* de estructura-función en mamíferos tibetanos y andinos

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO DE BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN BIOLOGÍA

AUTOR

LUIS FELIPE LA CHIRA CHAVEZ

ASESOR

DRA. CLAUDIA INES GLORIA MACHICADO RIVERO

LIMA, PERÚ

2023

REVISORES


Revisor 1: Dra. Melisa Kiyamu Tsuchiya

Revisor 2: Dr. Francisco Carlos Villafuerte Castrillón

Feedback Studio - Google Chrome
ev.turnitin.com/app/carta/es/?lang=es&s=1&o=2705458015&u=1165482885&ro=103

1 de 1: Uigict FACI FAVEZ
Variantes genéticas asociadas a adaptación a altura en la v...

Similitud 8% Marcas de alerta



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

Variantes genéticas asociadas a adaptación a altura en la vía HIF de respuesta a hipoxia: un estudio *in silico* de estructura-función en mamíferos tibetanos y andinos

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO DE BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN BIOLOGÍA

AUTOR
LUIS FELIPE LA CHIRA CHAVEZ

ASESOR
DRA. CLAUDIA INES GLORIA MACHICADO RIVERO

LIMA, PERÚ
2023

Página 1 de 13 4010 palabras 106%

Informe estándar
Informe en inglés no disponible Más información

8% Similitud estándar Filtros
3 Exclusiones

Fuentes
Mostrar las fuentes solapadas

- 1 Internet hdl.handle.net 2%
7 bloques de texto 46 palabra que coinciden
- 2 Internet pidba.com.ar <1%
1 bloques de bloques 34 palabra que coinciden
- 3 Internet www.frontiersin.org <1%
2 bloques de texto 26 palabra que coinciden
- 4 Internet www.medintensiva.org <1%

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen.....	1
Abstract.....	2
I. Estado del Arte.....	3
1.1. Hábitat en altura: Los Andes y El Tíbet.....	3
1.2. Respuesta biológica a la hipoxia en la exposición a la altura.....	3
1.3. Fisiología de la adaptación en mamíferos.....	4
1.4. Mecanismos moleculares involucrados en la adaptación a la altura.....	4
1.5. Mecanismo molecular de HIF.....	5
1.6. Variantes genéticas asociadas a adaptación a la altura en animales.....	5
II. Problema de investigación.....	6
III. Metodología.....	7
IV. Referencias.....	8
Anexo.....	9

Resumen

Los ambientes de gran altura (>2500 m.s.n.m) son hostiles ya que presentan condiciones ambientales tales como una baja PO₂, un frío extremo y una mayor exposición a radiación UV. Sin embargo, en estos lugares habitan distintas especies de animales, cuya adaptación y la presencia de fenotipos especializados sería el resultado de una gran presión de selección. La adaptación al ambiente frecuentemente requiere de cambios evolutivos coordinados para mantener la adecuada función de los sistemas. Diversos estudios genómicos en humanos, que habitan en ambientes de gran altura como la zona andina o la meseta del Tíbet, han sentado las bases para comprender mejor la adaptación a la hipoxia crónica. La vía HIF se encarga de regular la homeostasis del O₂, proceso clave en la adaptación a altura. Si bien existen Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs) en distintos genes de la vía HIF, los más relevantes son los encontrados en *EPAS1* y están vinculados con múltiples efectos fisiológicos que incluyen la regulación del metabolismo, angiogénesis, y la producción de glóbulos rojos. Por otro lado, diversos estudios en mamíferos que habitan la meseta del Tíbet reportaron variantes en los genes mencionados anteriormente. Existen diferencias en los SNPs de *EPAS1* en caballos tibetanos y en caballos que habitan a menor altitud en la región del Tíbet. Dichas variantes tienen un impacto en la estructura y función del dominio PAS de *EPAS1*, brindándole una mayor estabilidad. Algo similar ocurre con el perro tibetano que presenta 4 variantes *missense* en el gen *EPAS1*.

Los fenotipos que subyacen a la adaptación a la altura son tema de estudio desde varias décadas. Sin embargo, existen pocos estudios *in silico* sobre estructura-función de variantes presentes en factores de la vía HIF en mamíferos andinos. Por ello, buscamos reconocer los cambios conformacionales ocurridos en la estructura 3D de los factores *EPAS1*(HIF2a) y *EGLN1* de la vía HIF ocasionados por los SNPs asociados a adaptación a altura, así como describir el impacto funcional a nivel proteico, distinguiendo los efectos entre especies de mamíferos tibetanos y andinos.

Palabras claves: Hipoxia, vía HIF, SNPs, Mamíferos

Abstract

High-altitude environments (>2500 m.a.s.l.) are hostile, as they present environmental conditions such as low partial oxygen pressure (PO_2), extreme cold, and increased exposure to UV radiation. Nevertheless, various animal species inhabit these regions, and their adaptation and presence of specialized phenotypes are likely the result of strong selective pressure. Adaptation to such environments often requires coordinated evolutionary changes to maintain proper system function. Several genomic studies in humans living in high-altitude areas, such as the Andean region or the Tibetan Plateau, have laid the foundation for a better understanding of adaptation to chronic hypoxia. The HIF pathway is responsible for regulating oxygen homeostasis, a key process in high-altitude adaptation. Although there are Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in various genes of the HIF pathway, the most relevant are those found in *EPAS1*, which are associated with multiple physiological effects including the regulation of metabolism, angiogenesis, and red blood cell production.

In addition, several studies in mammals inhabiting the Tibetan Plateau have reported variants in the aforementioned genes. Differences in *EPAS1* SNPs have been found between Tibetan horses and horses living at lower altitudes in the Tibetan region. These variants affect the structure and function of the PAS domain of *EPAS1*, granting it greater stability. A similar case is seen in the Tibetan dog, which presents four missense variants in the *EPAS1* gene.

The phenotypes underlying high-altitude adaptation have been studied for several decades. However, there are few *in silico* studies on the structure-function relationship of variants in HIF pathway factors in Andean mammals. Therefore, we aim to identify the conformational changes occurring in the 3D structure of the HIF pathway factors *EPAS1* (HIF-2 α) and *EGLN1* caused by SNPs associated with high-altitude adaptation, as well as describe their functional impact at the protein level, distinguishing the effects between Tibetan and Andean mammalian species.

Keywords: Hypoxia, HIF pathway, SNPs, Mammals

I. Estado del Arte

1.1. Hábitat en altura: Los Andes y El Tíbet

Las regiones de gran altitud han sido determinantes en la distribución y evolución de la biodiversidad, por un marcado gradiente ambiental que influye en las especies que lo habitan. (1). Son cuatro las regiones en altura en el planeta incluyendo el altiplano andino, la meseta del Himalaya, las montañas rocosas y las montañas etíopes, siendo las dos primeras las más estudiadas.

Estos ambientes de gran altura comparten ciertas características como el frío extremo y la disminución de la PO_2 (presión parcial de oxígeno) conforme aumenta el nivel de altitud. Además, los cambios abruptos en elevación y en relieve propios de los Andes propician la formación de nuevos hábitats, intensifican la existencia de gradientes ambientales, actúan como barreras que interrumpen el flujo génico entre poblaciones y fragmentan la continuidad de los rangos de distribución de las especies (1). Por otro lado, la meseta tibetana que se extiende a lo largo de una vasta área, con una elevación promedio superior a los 4500 m.s.n.m., se caracteriza por ser una región extremadamente árida. Además, la meseta del Tíbet ha sido reconocida como una isla con una biodiversidad endémica, la cual a lo largo de la edad geológica ha sufrido diversos cambios adaptativos (2,3).

1.2. Respuesta biológica a la hipoxia en la exposición a la altura

El reto que plantea la hipoxia es lograr una homeostasis energética ya que el O_2 es fundamental para la producción aeróbica de ATP. Así, a mayor altitud, la PO_2 ambiental reducida impone ciertas restricciones en el metabolismo aeróbico, afectando la capacidad para el ejercicio sostenido y termogénesis. Como consecuencia, menos oxígeno en el aire inspirado resulta en menos oxígeno para ser transportado en el torrente sanguíneo y su difusión hasta las mitocondrias (4).

En este sentido, todos los organismos desde bacterias hasta humanos poseen mecanismos para el mantenimiento de la homeostasis del oxígeno. Así, en los mamíferos superiores la respuesta a la hipoxia es compleja y requiere de adaptaciones de la función respiratoria y circulatoria para así compensar los efectos de la baja disponibilidad del O_2 ambiental (7). De igual forma, como los distintos filos animales evolucionaron para adaptarse a la disponibilidad de oxígeno (O_2) también lo hicieron vías claves de respuesta a la hipoxia para garantizar respuestas fisiológicas rápidas en dicha condición. Como consecuencia, se desarrolló el cuerpo carotídeo para monitorear los niveles de O_2 en la sangre periférica. Su frecuencia de descarga sensorial es baja en normoxia, pero se incrementa con la caída de la PO_2 arterial (PaO_2 .) Tanto la respuesta aguda como la crónica a la hipoxia depende de la capacidad de sensor el nivel de O_2 (5).

1.3. Fisiología de la adaptación en mamíferos

Lograr explicar la variación adaptativa en el desempeño de un organismo a la altura conlleva larga data de fisiología adaptativa (8). En las especies endotérmicas que viven en condiciones frías e hipóxicas a gran altitud, sus medidas ecológicamente importantes del rendimiento de todo el organismo, como la capacidad para el ejercicio sostenido y la termogénesis, están directamente relacionadas con el metabolismo aeróbico, el cual se ve limitado por la disminución de la disponibilidad de O₂ en los tejidos, propio en los ambientes de gran altitud (4). Por ello, los animales nativos de gran altitud presentan una oportunidad para diferenciar la plasticidad fenotípica de la evolución adaptativa.

Las poblaciones que habitan a gran altitud han desarrollado un conjunto distintivo de caracteres adaptativos que contribuyen a sobrellevar la vida en estas condiciones. La población tibetana, por ejemplo, presenta una baja concentración de hemoglobina ([Hb]) lo que disminuye la prevalencia de la eritrocitosis excesiva, el cual es un trastorno caracterizado por el incremento en el número de glóbulos rojos por volumen sanguíneo, y que se considera un marcador fisiológico de falta de adaptación (5).

Por otro lado, pequeños mamíferos como *Peromyscus maniculatus* (ratón ciervo) que habitan a gran altitud, mantienen altas tasas metabólicas que favorecen la termogénesis, además de aumentar su capacidad termogénica mediante ajustes metabólicos en los tejidos termogénicos en hipoxia (9). También, la oveja tibetana (*Ovis aries*), especie doméstica del ambiente tibetano, presenta una mayor temperatura, peso corporal y parámetros hematológicos, incluida la [Hb], comparándola con poblaciones de ovejas que habitan a menor altitud, esto debido a la selección de firmas genéticas (conjunto de genes y variantes genéticas relacionados con un carácter) de respuesta a hipoxia (10).

1.4. Mecanismos moleculares involucrados en la adaptación a la altura

En el trabajo de Azad et al (11) se destacan aquellos genes involucrados en distintas vías que permiten a los humanos adaptarse a la altura. Se determinó que la respuesta eritropoyética, cardiovascular y angiogénesis son claves como mecanismos de adaptación. Esto no significa que todos los genes sean iguales, sin embargo, la vía en la que actúan si es la misma, lo cual estaría influenciado por el factor ambiental, a través de cambios epigenéticos.

Un ejemplo es el caso del antílope tibetano (*Pantholops hodgsonii*), una especie endémica que vive en altura. En estas especies de bóvidos existen 2 isoformas de la Hb a lo largo de su vida, una con mayor afinidad por el oxígeno (forma juvenil) que la otra (forma adulta). El antílope tibetano permanece con la isoforma juvenil a lo largo de toda su vida, inclusive en la etapa adulta. Una delección en el gen de beta-globina en la isoforma adulta conlleva a la expresión exclusiva de la isoforma juvenil, aumentando así la afinidad por el O₂ y permitiéndole a esta especie adaptarse a la vida a gran altura (13)

Por otro lado, en el estudio de Witt (12), se utiliza el término **evolución convergente** para explicar cómo organismos que están lejanamente relacionados desarrollan adaptaciones genéticas similares que afectan al fenotipo de la misma manera. Un caso es el de ciertas poblaciones humanas y animales de diferentes regiones geográficas, las cuales han

desarrollado adaptaciones genéticas similares al vivir en altura. A pesar de ser de distinta especie, muestran mecanismos de adaptación en las mismas vías, un ejemplo es la vía del Factor Inducible por Hipoxia (HIF), involucrado de manera central en la homeostasis del oxígeno celular.

1.5. Mecanismo molecular de HIF

La transcripción de genes está regulada por factores de transcripción que pueden reconocer secuencias de ADN específicas. HIF es un factor de transcripción que regula la expresión de genes en la respuesta celular a la hipoxia (14). El factor HIF está compuesto por una de las tres subunidades de expresión inducibles por hipoxia HIF-1 α , HIF-2 α (EPAS1) o HIF-3 α y una subunidad β (HIF- β). La vía HIF se ejecuta a través de dos enzimas dependientes de O₂ que actúan sobre HIF- α .

La primera es la proteína 2 del dominio de prolil hidroxilasa (PHD2) codificada por el gen *EGNL1* que cataliza la hidroxilación del prolilo en el dominio ODD de HIF- α en condiciones de normoxia para su posterior degradación mediante la proteína von Hippel Lindau (VHL). Sin embargo, en condiciones hipóxicas, se previene la hidroxilación, se estabiliza la dimerización de HIF- α con HIF- β y se une a genes diana para iniciar la transcripción en respuesta a la hipoxia (15,16).

La segunda es la enzima de inhibición del factor HIF (FIH), que en normoxia cataliza la hidroxilación de asparaginilo en el dominio CTAD de HIF- α , esto bloquea la interacción de CTAD con la proteína de unión a CREB (CBP) que es un coactivador transcripcional. Mientras que en hipoxia se detiene la hidroxilación y ocurre la unión de CBP a HIF- α (16). Considerando que la vía HIF implica una red de factores reguladores que interactúan entre sí, es razonable pensar que ciertos polimorfismos puedan afectar la formación de complejos multiproteicos en esta ruta. Dado que la secuencia de aminoácidos determina la conformación 3D y ésta, a su vez, la función proteica, incluso la presencia de una variante individual podría cambiar la estructura y la función, incluyendo su afinidad por otras proteínas o factores.

1.6. Variantes genéticas asociadas a adaptación a la altura en animales

Los animales han desarrollado mecanismos específicos para hacer frente a la exposición (a corto plazo) al entorno de gran altitud, como resultado de la plasticidad fenotípica y de la vida a gran altitud (adaptación evolutiva). Los mecanismos tanto de aclimatación como de adaptación tienen un trasfondo genético y, por lo tanto, están vinculados entre sí (17).

Proyecto-García y col. (18) encontraron variantes asociadas con una mayor afinidad de la Hb-O₂ (hemoglobina-oxígeno) en colibrís andinos que habitan a gran altitud vs colibrís que habitan en zonas andinas, pero a una altura menor a los 2500 m.s.n.m. Dicha característica fue vinculada con la presencia de dos variantes aminoacídicas que son suficientes para cambiar la isoforma de la Hb y su afinidad por el O₂. Los mamíferos tibetanos son el grupo más estudiado en con respecto a la adaptación a altura y en quienes se han descrito numerosas variantes. Dentro de las especies investigadas en diversos estudios están el yak (19,20), el caballo tibetano (21), la marmota del himalaya (22) y el perro tibetano (23). Por ejemplo, el yak (*Bos grunniens*) presenta firmas de selección en distintos genes, entre los que se encuentran dos genes reguladores que aumentan la estabilidad de HIF-1 α , llamados

Adam17 y *Arg2*. En humanos, *Adam17* también se ha vinculado con la adaptación a altura. Así, los alelos de *Adam17* están presentes en frecuencias diferentes en personas tibetanas y habitantes de baja altitud, lo que sugiere su posible rol en la adaptación a la altitud (10, 20).

También se ha investigado la adaptación a altura en el caballo tibetano (*Equus Ferus*) y en la marmota del Himalaya (*Marmota himalayana*). El primero es una especie con ciertos rasgos que permiten tolerar la hipoxia, presenta 3 genes con selección positiva (*HBB*, *HBE* y *EPAS1*). Este último presenta 2 variantes aminoacídicas que le confieren una mayor estabilidad a la proteína al heterodimerizar (21). En la marmota del Himalaya, se reportó una variante en la proteína *Slc25a14* asociada con la adaptación a altura. Dicha proteína tiene una función neuroprotectora, así como de regulación mitocondrial y regulación en la producción de oxidantes (especies reactivas de oxígeno: ROS), algo común cuando se expone un organismo a concentraciones bajas de O₂. (22).

Siguiendo con el caso del ratón ciervo, una especie de roedor que habita en una gradiente altitudinal en Norteamérica, presenta una sustitución aminoacídica en *EPAS1* que es predominante en ratones ciervo que habitan a gran altitud. Dicho polimorfismo ocurre en un dominio funcional que vuelve defectuosa su interacción con CREB, alterando así su actividad transcripcional que ocurre en hipoxia. Ello le permite a este roedor adaptarse a una gradiente altitudinal, debido a la expresión de genes de síntesis de catecolaminas y aumento de la frecuencia cardíaca (9). Como último ejemplo presentamos al perro tibetano (*Canis lupus familiaris*), una especie doméstica que, con el ascenso del hombre a las tierras altas, migró con él. Esta especie presenta 4 variantes *missense* (cambio de aminoácido) en el gen *EPAS1*, siendo la más relevante la G305S (un cambio de glicina 305 por una serina). Esta variante le otorga una mejor heterodimerización con el translocador nuclear receptor de aril hidrocarburos ARNT (23), algo similar a lo observado en el caballo tibetano.

II. Problema de investigación

La presencia de polimorfismos es común en la naturaleza y ocurren por selección natural. Dichas variantes genéticas favorecen la biodiversidad, variación inter especies y adaptación. Puntualmente, las variaciones genéticas del tipo SNP, han sido determinantes para la adaptación de especies, permitiéndoles sobrevivir en condiciones poco favorables para otras especies, incluyendo los ambientes de gran altura en el Tíbet y en los Andes (1,2). Si bien los SNPs son determinantes para la adaptación, su asociación con el fenotipo es lo que permite saber en qué medida dicha variante influye en el rasgo adaptativo. Es así que, la asociación genotipo-fenotipo representa el primer paso en cualquier investigación en torno a los mecanismos adaptativos. A este tipo de estudios se les conoce como Estudios de asociación de genoma completo (GWAS).

En adaptación a altura, los estudios GWAS en humanos han revelado SNPs asociados con adaptación en la vía HIF, la cual es conocida por su importancia en distintos procesos y celulares, siendo el más saltante el de la homeostasis del O₂. Para ello, HIF funciona como un sensor que se activa con la disminución del oxígeno, desencadenando toda una maquinaria de transcripción de genes reguladores de la respuesta a la baja PO₂. Además, Dichas investigaciones revelaron asociaciones que involucran genes candidatos como *EPAS1* y *EGLN1* de la vía HIF (Anexo 1), las cuales pueden contribuir a la evolución adaptativa (24). Si bien las variantes genéticas son determinantes para la adaptación a altura,

dicho fenotipo obedece a cambios en la conformación (estructura 3D) y función de las proteínas reguladoras de la respuesta a hipoxia. Sin embargo, se desconoce en gran medida cuales son dichas modificaciones conformacionales y cómo impactan en la función de dichos reguladores. Más aún, no se han establecido las diferencias o similitudes en la estructura y función, presentes en dichos reguladores entre mamíferos tibetanos y andinos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es comparar las estructuras 3D de reguladores clave involucrados en la cascada de respuesta a la hipoxia (vía HIF), serán los genes EPAS1(HIF2a) y EGLN1. Se evaluará el impacto funcional de variantes de adaptación a altura, comparando dichas características entre mamíferos tibetanos-andinos y a su vez como un grupo control se tomarán a sus contrapartes a nivel del mar de cada una de las 2 regiones. Se tendrán en cuenta las variantes asociadas con adaptación a altura en genes de la vía HIF, reportadas en mamíferos tibetanos. Considerando que los mamíferos tibetanos y los andinos son especies que viven en condiciones ambientales similares, mas no iguales, surgen las siguientes preguntas: ¿Existen variantes comunes, en genes de la vía HIF, asociadas a adaptación a altura, tanto en mamíferos tibetanos como andinos? ¿Las estructuras 3D de los factores en la vía HIF, en mamíferos tibetanos adaptados a altura, son similares a sus homólogos en mamíferos andinos?

III. Metodología

Las especies de interés son animales que habitan el Tíbet y andes: incluyendo *Equus ferus* (caballo tibetano) *Equus ferus* (caballo andino). *Chinchilla chinchilla* (chinchilla) y *Ochotona himalayana* (pika). *Bos grunniens* (yak), *Bos Taurus* (raza mestiza). *Ovis Aries* (oveja tibetana). *Vicugna pacos* (vicuña), *Lama glama* (llama). Consideraremos las variantes en las especies actuales, no se considerarán variantes reportadas en sus antepasados.

Dividiremos las especies en 2 grupos, TIBET y ANDES, dentro de los cuales formaremos grupos taxonómicos emparentados - Artiodactyla, Equus y Rodentia. Nos enfocaremos en 3 genes de la vía HIF involucrados en hipoxia. Los nombres de los genes se encuentran en KEGG, **map 04066** (<https://www.genome.jp/pathway/map04066>). Luego se descargarán las secuencias de los genes de interés, en formato fasta, vía uniprot (<https://www.uniprot.org>). Para determinar la conservación de residuos, realizaremos alineamientos de pares de secuencias y alineamientos múltiples, entre especies de grupos taxonómicos emparentados, usando CLUSTAL X. Se construirá una matriz de conservación de residuos, por especie, que contendrá el residuo y naturaleza del mismo, poniendo particular interés en los residuos asociados con adaptación a altura descrito en especies del Tíbet, información obtenida tanto de la literatura como de bases de datos como Uniprot o Ensembl u otras. En los alineamientos, se tendrá en cuenta la secuencia del humano para determinar la conservación de los dominios con dicha especie. En caso se disponga de datos experimentales de función, estructura y estabilidad, se incorporarán a la matriz.

A continuación, se evaluará el impacto funcional de cada variante (neutral, pérdida o ganancia de función) usando 3 programas: PANTHER (<http://www.pantherdb.org>), CONDEL y SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg>). Luego se modelarán por homología las estructuras 3D de las proteínas de estudio (no resueltas), utilizando SwissModel (<https://swissmodel.expasy.org>). Se compararán las estructuras de las proteínas de mamíferos del Tíbet con sus homólogos de mamíferos andinos, para determinar el efecto de las variantes en la conformación 3D. Se calcularán y compararán las energías de estabilidad de cada variante consultando i-mutant

3.0 (<http://gpcr2.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant3.0/I-Mutant3.0.cgi>), alimentando así la matriz principal por especie. Finalmente, empleando HADDOCK se simulará el acoplamiento de algunos complejos proteína-proteína de la vía HIF, para luego compararlos entre aquellas de especies del Tíbet con mamíferos de los Andes.

IV. Referencias

1. Moore LG. Human Genetic Adaptation to High Altitudes: Current Status and Future Prospects. *Quat Int.*, 2016.
2. Favre, A. et al. The role of the uplift of the Qinghai-Tibetan Plateau for the evolution of Tibetan biotas, *Biol. Rev.*, 2015.
3. He J. et al. Geological and climatic histories likely shaped the origins of terrestrial vertebrates endemic to the Tibetan Plateau. *Global Ecol. Biogeogr.*, 2021.
4. Storz JF. High-Altitude Adaptation: Mechanistic Insights from Integrated Genomics and Physiology, *Molecular Biology and Evolution*, 2021.
5. Kumar P. et al. Peripheral Chemoreceptors: Function and plasticity of the Carotid Body. *Comprehensive physiology*, 2012.
6. Colleen GJ. et al. Human Genetic Adaptation to High Altitude: Evidence from the Andes. *MDPI*, 2019.
7. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *PNAS*, 2007.
8. Dalziel AC, et al. Linking genotypes to phenotypes and fitness: how mechanistic biology can inform molecular ecology. *Mol Ecol*. 2009.
9. Tate KB, et al. Coordinated changes across the O₂ transport pathway underlie adaptive increases in thermogenic capacity in high-altitude deer mice. *Proc Biol Sci*. 2020.
10. Liu J, et al. Genetic signatures of high-altitude adaptation and geographic distribution in Tibetan sheep. *Sci Rep*. 2020.
11. Azad P. et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol. Med.*, 2017.
12. Witt K. et al. Convergent evolution in human and domesticate adaptation to high-altitude environments. *Biological sciences*, 2019.
13. Storz J. et al. Physiological Genomics of Adaptation to High-Altitude Hypoxia, *Annual Review of Animal Biosciences*, 2021.
14. Yi L. et al. HIF-1 α genetic variants and protein expression confer the susceptibility and prognosis of gliomas. *Neuromolecular Med.*, 2014.
15. Strowitzki M. et al. Protein Hydroxylation by Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Hydroxylases: Unique or Ubiquitous? *Cells*, 2019.
16. Graham A. et al. Convergent evolution on the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway genes EGLN1 and EPAS1 in high-altitude ducks. *Heredity (Edinb)*, 2019.
17. Friedrich J. et al. Selection signatures for high-altitude adaptation in ruminants. *Anim. Genet.*, 2020.
18. Projecto-Garcia J. et al. Hemoglobin evolution in Andean hummingbirds. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013.
19. Qiu Q. et al. The yak genome and adaptation to life at high altitude. *Nat Genet.*, 2012.
20. Wondossen A. et al. Adaptation Mechanisms of Yak (*Bos Grunniens*) to High Altitude Environmental Stress. *MDPI*, 2021.

21. Liu X. et al. EPAS1 gain-of-function mutation contributes to high-altitude adaptation in Tibetan horses. *Mol Biol. Evol.*, 2019.
22. Bai L. et al. Hypoxic and Cold Adaptation Insights from the Himalayan Marmot Genome. *iScience*, 2019.
23. Gou X. et al. Whole-genome sequencing of six dog breeds from continuous altitudes reveals adaptation to high-altitude hypoxia. *Genome Res.*, 2014.
24. Tashi, T. et al. Gain-of-function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E:C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2 α) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *J Mol Med.*, 2017.
25. Xu S, Li S, Yang Y, Tan J, Lou H, Jin W, Yang L, Pan X, Wang J, Shen Y, Wu B, Wang H, Jin L. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Biol Evol.* 2011.

Anexo

Figura 1.

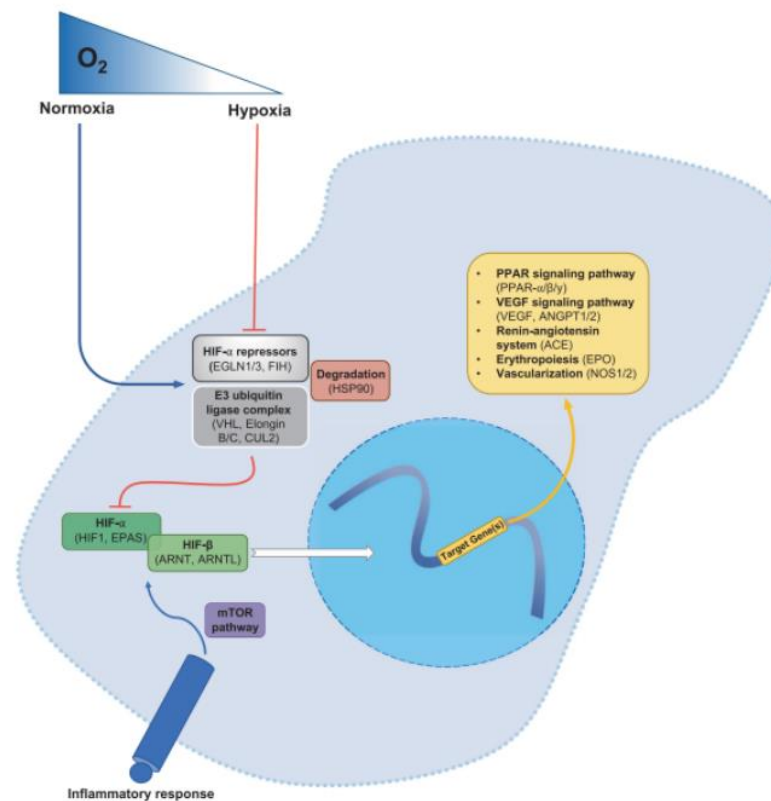


Fig. 1: Una versión simplificada de la vía HIF en una célula, con un enfoque en aspectos específicos (complejos represores, factores de transcripción HIF downstream de los genes diana) incluidos en los 26 genes analizados. Modificado de Graham et al. (16)