

Chroniques génomiques

Une question de pigmentation

Bertrand Jordan



Parmi les caractères visibles humains, la couleur de la peau occupe une place prépondérante et est sans doute l'élément dont la perception influence le plus fortement notre impression initiale sur une personne. Comme les autres caractères morphologiques, elle est largement déterminée par la génétique : on devrait donc pouvoir, à partir d'un ADN humain, tracer un portrait-robot de son possesseur incluant, parmi d'autres, cette caractéristique. Mais l'on est encore loin du compte et ce passage du génotype au phénotype reste très approximatif quoiqu'en dise un récent article [1] émanant de l'entreprise *Human Longevity*, d'ailleurs immédiatement et sévèrement critiqué [2]. En fait, si l'on connaît maintenant assez bien les gènes qui déterminent la couleur des yeux et celle des cheveux (une dizaine dans chaque cas) [3], les données sont beaucoup plus fragmentaires pour la couleur de la peau. C'est notamment lié à une difficulté fondamentale, le fait que chacun des grands groupes géographiques (Africains, Européens, Asiatiques) est assez peu polymorphe pour ce caractère. Du coup si l'on restreint l'étude à un seul groupe, la gamme de pigmentation analysée est restreinte et peu informative ; si par contre on compare des individus que leur ascendance rattache à des groupes différents, les variations génétiques observées seront nombreuses mais liées à bien d'autres éléments que la couleur de la peau. L'article qui fait l'objet de cette chronique [4] constitue l'une des premières études approfondies concernant les populations africaines et apporte des données nouvelles grâce au choix de groupes présentant, au sein de ce continent, de nettes différences de pigmentation, et à des analyses génomiques portant sur un grand nombre de marqueurs snp (*single nucleotide polymorphism*).

Un caractère très sensible à la sélection

Rappelons d'abord les éléments de base sur la pigmentation de la peau chez les humains [5]. Nos ancêtres les plus lointains devaient avoir, comme les chimpanzés actuels, une peau très claire sous leur pelage. Ils ont perdu ce dernier il y a environ deux millions d'années et ont évolué par la suite vers un épiderme fortement pigmenté les protégeant des rayonnements ultra-violet et de leurs effets délétères, cancers cutanés et photolyse du folate. Cette évolution, qui a eu lieu bien avant que n'apparaisse l'homme moderne il y a environ 300 000 ans, a été suivie plus récemment (il y a moins de 30 000 ans) d'une dépigmentation pour les humains vivant sous des latitudes peu ensoleillées, là où la synthèse de la vitamine D3 au niveau de la peau



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université/EFS/CNRS ; CoReBio PACA, case 901, Parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.
brjordan@orange.fr

est critique. La pigmentation cutanée apparaît donc comme un caractère très adaptatif, soumis à une forte sélection et relativement labile [5].

Analyses GWAS, des Européens aux Africains

La plupart des études génétiques par balayage du génome (*GWAS, Genome Wide Association Studies*) ont jusqu'ici été pratiquées sur des populations d'origine européenne. La plus récente [6], effectuée par un consortium appelé *VisiGen (International Visible Trait Genetics Consortium)*, a porté au total sur 17 262 personnes provenant de plusieurs cohortes, et repose sur une évaluation semi-quantitative de la pigmentation (analyse d'images digitales) et sur l'emploi de puces repérant environ 600 000 snp. Elle a identifié de manière statistiquement significative cinq régions génomiques et précisé à l'aide d'expériences complémentaires l'identité des gènes en cause¹ [6]. Au total, les auteurs ont montré que l'on rend ainsi compte d'environ 16 % de la variance de la pigmentation dans la population considérée, ce qui est bien supérieur à ce que l'on observe pour l'analyse génétique de la taille (où des centaines de gènes sont impliqués [7]) (→) mais inférieur au cas de la couleur des yeux où dix locus génétiques expliquent 50 % de la variance [3]. Notons qu'il s'agit ici des gènes qui contribuent à la variation au sein de la population étudiée : le gène *SLC24A5 (Solute*

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 6-7, juin-juillet 2017, page 674

¹ Non indiqués ici pour ne pas alourdir l'exposé (voir [6]).

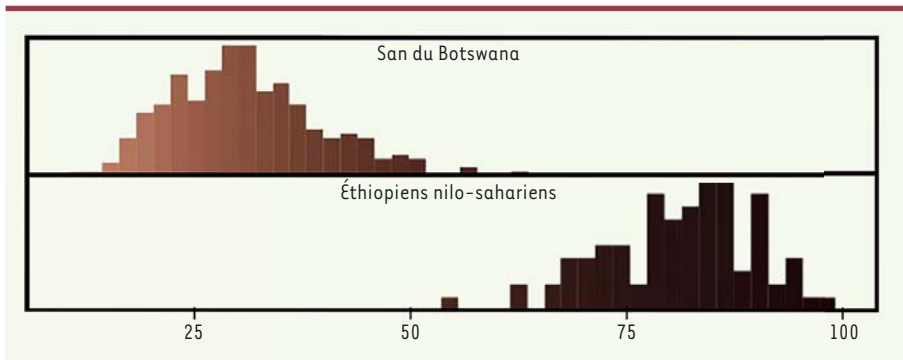


Figure 1. Histogrammes de l'abondance de mélanine (abscisse, en unités arbitraires) calculée à partir des données de colorimétrie (rouge, vert, bleu) pour tous les individus des deux populations extrêmes (San du Botswana et Éthiopiens nilo-sahariens). Les nuances représentées correspondent à la combinaison des différentes couleurs (extrait remanié de la figure 2 de [4]).

carrier family 24 member 5, chromosome 15), qui est un déterminant important de la peau claire des Européens [8], n'apparaît pas dans la liste car il n'est quasiment pas polymorphe au sein de cette population : la fréquence de l'allèle « clair » y est supérieure à 95 %. Je le mentionne ici car nous le retrouverons par la suite.

Venons-en à l'étude portant sur des populations africaines et publiée tout récemment par la revue *Science* [4]. Son effectif est relativement modeste (1 570 personnes), mais l'échantillon est très soigneusement choisi de manière à ce que la variation de pigmentation soit importante, et la méthodologie est assez sophistiquée. Les participants proviennent d'Éthiopie, de Tanzanie et du Botswana et peuvent être regroupés en dix populations dont la pigmentation (mesurée de manière quantitative à l'aide d'un colorimètre) varie d'une valeur de 30² à 85, avec un étalement de plus ou moins 15 unités. En pratique, la pigmentation de la peau la plus claire, celle des San du Botswana, ressemble à celle des Asiatiques, tandis que celle des Éthiopiens nilo-sahariens fait partie des plus sombres existant sur la terre (Figure 1). Les analyses GWAS sur cet ensemble ont été effectuées à l'aide d'une puce à ADN à très haute résolution (*Illumina Omni5M SNP array*) capable de relever environ 4,5 millions de snip, presque dix fois plus que dans l'étude rapportée précédemment [6]. Le *Manhattan plot*³ obtenu fait clairement ressortir quatre régions (Figure 2).

Un gène inattendu : *SLC24A5*...

Intéressons-nous d'abord au gène *SLC24A5*, déjà mentionné. C'est une surprise de le trouver ici puisque sous sa forme « clair » (un A en position rs1426654⁴) il est un des déterminants de la peau claire des Européens : on se serait attendu à ne trouver ici que l'allèle ancestral « foncé » (un G à la même position), et à ce qu'il soit ubiquitaire dans cette population. En réalité la fréquence de l'allèle « clair » est notable dans certaines populations africaines (Figure 3) – le gène est

donc polymorphe dans ce groupe humain et, en conséquence, repérable par l'analyse GWAS.

Différentes analyses pratiquées par ailleurs confirment que c'est bien l'allèle G (« foncé ») qui est ancestral, et que l'allèle A (« clair ») serait apparu il y a environ 30 000 ans. L'étude des snip situés à proximité de cet allèle chez les Africains (étude d'haplotypes) montre que cette région est identique à celle présente chez les Européens, indiquant donc que l'allèle A provient d'un flux génétique récent (5 à 10 000 ans) venant de l'Eurasie de l'ouest, donc d'un « retour en Afrique » de populations portant cet allèle. La fréquence relativement élevée qui est observée suggère qu'il puisse y avoir eu sélection de cet allèle après son introduction.

Et un nouveau « gène de pigmentation »

Le deuxième signal le plus net sur le *Manhattan plot* est celui qui correspond au gène *MSFD12* (*major facilitator superfamily domain containing 12*) sur le chromosome 19 (Figure 2). Une étude détaillée de la région et des polymorphismes qu'elle porte, complétée par des études d'expression, identifie différents allèles associés à une forte pigmentation, notamment l'allèle T en position rs10424065 (Figure 3). Tous ces allèles sont associés à une diminution de l'expression de *MSFD12*, et les auteurs montrent, dans différents modèles animaux, que cette réduction d'expression provoque une augmentation de la quantité d'eumélanine (la forme foncée de la mélanine, qui protège des ultra-violets, contrairement à la phéomélanine, jaune-rouge) dans les mélanocytes de la peau. On note (Figure 3) que cet allèle n'est pratiquement présent que chez les Africains ; par ailleurs, des analyses supplémentaires indiquent qu'il est probablement apparu il y a environ 600 000 ans, donc avant l'apparition de l'homme moderne, mais bien après la perte de leur pelage par nos lointains ancêtres.

² Valeur du *melanin index* déduit de la mesure à trois longueurs d'onde

³ Ainsi appelé en raison de sa ressemblance avec l'horizon d'une ville dont dépassent des gratte-ciels.

⁴ C'est la référence du snip correspondant dans les bases de données et notamment dans dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp).

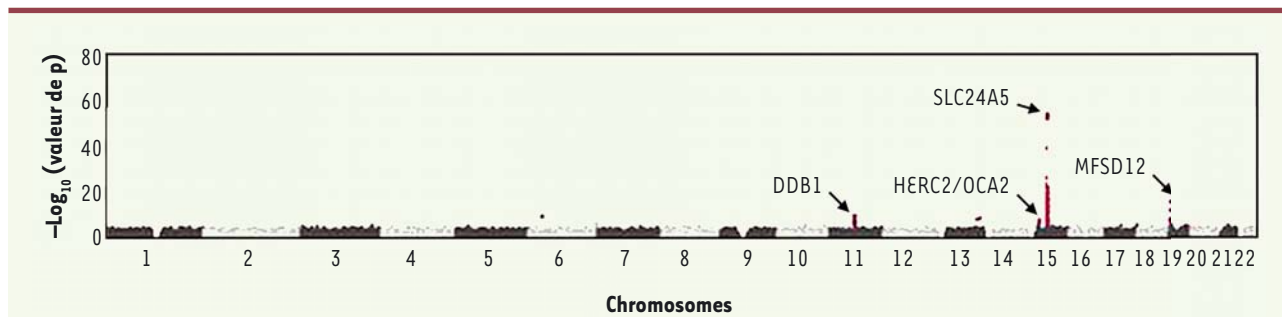


Figure 2. Analyse GWAS de la pigmentation sur des populations africaines. En abscisse, les chromosomes de 1 à 22 ; en ordonnée, une représentation de la probabilité que les associations observées ne soient pas dues au hasard ($p < 5 \times 10^{-8}$ compte tenu du potentiel de faux positifs) ; les points dépassant cette valeur sont figurés en rouge (extrait remanié de la figure 1 de [4]).

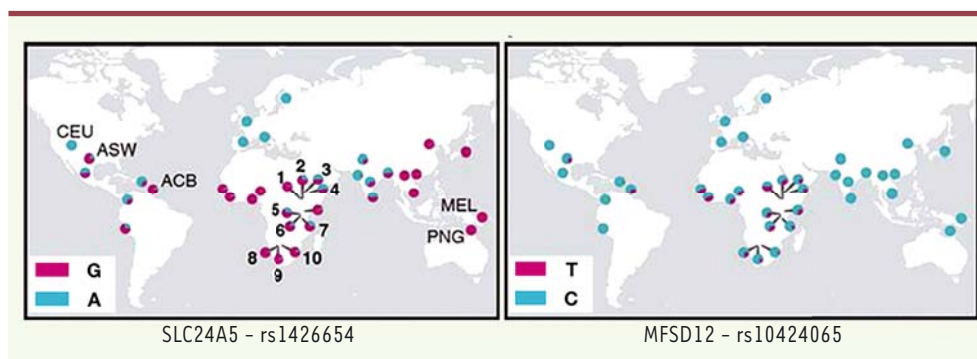


Figure 3. Fréquences alléliques au sein de différentes populations pour les deux allèles de *SLC24A5* (à gauche) et de *MFSD12* (à droite). Chaque population est représentée par un petit cercle au sein duquel les couleurs reflètent les proportions des deux allèles indiqués. On voit à gauche que l'allèle A (« clair ») de *SLC24A5*

domine en Europe mais est aussi présent chez certains Africains, et à droite que l'allèle T de *MFSD12* est présent en proportions variables chez la plupart des Africains et (presque) uniquement chez eux. Les chiffres 1 à 10 désignent les différentes populations africaines étudiées ; CEU : ascendance européenne ; ASW, Afro-Américains ; ACB, Africains des Caraïbes ; MEL : Mélanésiens, PNG : Papous de Nouvelle Guinée (extrait remanié de la figure 1 de [4]).

L'intérêt d'une étude large

J'arrêterai ici l'analyse des locus révélés par cette étude : l'article est très riche, mais il faudrait y consacrer plus qu'une chronique. Venons-en plutôt aux conclusions générales. D'une part, un seul locus (*HERC2/OCA2*, visible sur la Figure 2 mais non discuté en détail) sur les quatre détectés avait été repéré lors des derniers GWAS chez les Européens [6], ce qui souligne l'intérêt de changer de population pour révéler l'ensemble des gènes impliqués. D'autre part, l'estimation par les auteurs de la fraction de la variance expliquée, dans cette population, par les quatre locus repérés s'élève à environ 30 %, une proportion encore minoritaire mais plus importante que celle trouvée dans la population européenne pour les cinq locus majeurs (16 % au plus). La pigmentation de la peau est bien un caractère complexe, mais plus oligogénique que franchement multigénique (contrairement à la taille à l'âge adulte). Enfin, la plupart des allèles repérés sont anciens et datent d'avant l'apparition de l'homme moderne (à part l'allèle « clair » de *SLC24A5*). Au total, cette étude

souligne l'intérêt d'étudier ce caractère dans des populations diverses, révèle un nouveau gène jouant un rôle important dans la pigmentation (*MFSD12*), et montre comment une surprise (la présence de l'allèle « clair » de *SLC24A5* en Afrique) peut apporter des informations d'ordre anthropologique en indiquant un retour vers l'Afrique de populations moyen-orientales. ♦

NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Une étude sur les populations Khoe San d'Afrique du Sud vient de paraître dans la revue *Cell* [9] et identifie de nouveaux gènes intervenant dans la pigmentation de la peau, soulignant ainsi la complexité génétique de ce caractère et l'intérêt de travaux portant sur des populations africaines.

SUMMARY

A question of colour

GWAS analyses for skin colour performed on a series of diverse African groups reveal new loci involved in this phenotype and, surprisingly, the presence within several African populations of the "light" allele of the *SLC24A5* gene at significant frequency. This underlines the complexity of skin colour genetics and the interest of studying a wide range of populations. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lippert C, Sabatini R, Maher MC, et al. Identification of individuals by trait prediction using whole-genome sequencing data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : 10166-71.
2. Erlich Y. Major flaws in identification of individuals by trait prediction using whole-genome sequencing data. *BioRxiv* 2017. doi: <https://doi.org/10.1101/185330>.
3. Liu F, Wen B, Kayser M. Colorful DNA polymorphisms in humans. *Semin Cell Dev Biol* 2013 ; 24 : 562-75.
4. Crawford NG, Kelly DE, Hansen MEB, et al. Loci associated with skin pigmentation identified in African populations. *Science* 2017 ; pii: eaan8433. doi: 10.1126/science.aan8433.
5. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000 ; 39 : 57-106.
6. Liu F, Visser D, Duffy DL, et al. Genetics of skin color variation in Europeans: Genome-wide association studies with functional follow-up. *Hum Genet* 2015 ; 134 : 823-35.
7. Jordan B. Variants fréquents et rares, caractères multigéniques et héritabilité perdue. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 674-6.
8. Lamason RL, Mohideen MA, Mest JR, et al. SLC24A5, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans. *Science* 2005 ; 310 : 1782-6.
9. Martin AR, Lin M, Granka JM, et al. An unexpectedly complex architecture for skin pigmentation in Africans. *Cell* 2017 ; 171 : 1340-53.

TIRÉS À PART

B. Jordan



Créée en 2009,
l'Association Médecine/Pharmacie Sciences
(AMPS) a pour objectif principal de
rassembler les étudiant(e)s
des double cursus
médecine-sciences
et pharmacie-sciences de France

L'AMPS encourage les approches multidisciplinaires et permet aux étudiants des différentes facultés, ayant des compétences différentes, d'échanger leurs idées et d'interagir entre eux, via un groupe virtuel (sur les réseaux sociaux) performant, des dîners doubles cursus mensuels et un congrès annuel.

Nous comptons parmi nos membres des étudiants en master, des doctorants, des internes et des cliniciens. Cette formidable diversité permet de mettre en commun les différentes expertises scientifiques et cliniques. Elle permet également aux plus jeunes de bénéficier des conseils précieux de leurs aînés.

La *newsletter*, envoyée à tous les membres chaque mois, est un outil que chacun utilise au mieux.

<http://www.amps-asso.fr>

Groupe facebook : AMPS (Association Médecine Pharmacie Sciences)

Sur Twitter : @AssoAMPS



Tarifs d'abonnement **m/s** - 2018

Abonnez-vous
à **médecine/sciences**

> Grâce à **m/s**, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 98 dans ce numéro de **m/s**

