



LE GÈNE E_1^a DE LA PSEUDO-CHOLINESTÉrase SÉRIQUE (A.C.A.H.) CHEZ LES AMÉRINDIENS

H. VERGNES et J.C. QUILICI

Département d'Enzymologie du Centre d'Hématologie du
CNRS, CHU de Purpan, 31-Toulouse (France), R.C.P. n° 87.
et
Institut Bolivien de Biologie d'Altitude, La Paz (Bolivie).

L'Acylcholine-Acylhydrolase (3.1.1.8. d'après la Commission Internationale de Biochimie) ou Pseudo-cholinestérase sérique est une enzyme qui présente un polymorphisme génétique bien connu dont l'étude s'est révélée du plus haut intérêt en Anthropobiologie (Kalow, 1959 [6], Harris, 1960 [4], Goedde, 1963 [2], Kattamis, 1962 [7], Lisker, 1962 [8], Szeinberg, 1966 [14], Omoto, 1965 [11], Walter, 1965 [17], Arends [1], Lisker, 1967 [9], Tashian, 1967 [15], Vergnes, 1968 [16]). On sait que la biosynthèse de ce facteur est sous la dépendance de deux loci autosomiques indépendants : le locus E_1 et le locus E_2 .

Au locus E_1 plusieurs gènes allèles déterminent les variantes biochimiques de cette enzyme : le gène E_1^u (usuel), E_1^a (atypique), E_1^s (silencieux) et peut-être un autre allèle E_1^r (résistance au fluorure) dont l'existence est encore contestée. Ces trois gènes donnent lieu aux phénotypes suivants : tableau I.

D'après l'ensemble des recherches effectuées sur la transmission génétique de ce caractère, il semble que le locus E_1 contrôle la synthèse et la régulation du taux d'enzymes dans l'organisme (gènes structuraux et conditionnels). A côté de ce locus classique, on a décrit l'existence d'un locus E_2 indépendant du précédent qui contrôlerait également la structure de la molécule enzymatique. Il est possible de mettre en évidence par la méthode électrophorétique en gel d'amidon, des variations dans le diagramme de ce caractère. Les sujets sont de 2 types : C_5+ ou C_5- . L'existence de la fraction C_5+ est sous la dépendance étroite du locus E_2 .

Nous avons recherché dans ce travail les variations de la fréquence du gène E_1^a dans les groupes d'amérindiens que nous avons eu l'occasion d'étudier au cours des différentes missions du Centre d'hématologie effectuées dans le cadre de la R.C.P. 87 (C.N.R.S.).

Nous avons ensuite tenté de dresser la carte actuelle de la répartition de la pseudo-cholinestérase sur le

TABLEAU I
TABLEAU DE CONCORDANCE DES PHÉNOTYPES ET DES GÉNOTYPES
DE L'A.C.A.H. SÉRIQUE AVEC LES TROIS ALLÈLES E_1^u , E_1^a , E_1^s

Génotypes	Phénotypes
$E_1^u E_1^u$	Usuel
$E_1^u E_1^a$	Intermédiaire
$E_1^u E_1^s$	Usuel, silencieux
$E_1^a E_1^s$	Atypique
$E_1^a E_1^a$	Atypique
$E_1^s E_1^s$	Silencieux

continent américain en tenant compte des résultats obtenus par les différents auteurs qui ont également étudié ce caractère dans les populations amérindiennes.

GROUPES ÉTUDIÉS

Nos échantillons personnels ont fait ou feront l'objet de diverses publications où nous discutons de leur choix. Nous n'avons retenu pour cette étude que les individus de race pure chez lesquels aucun métissage ne peut être soupçonné. Ils appartiennent à cinq groupes répartis géographiquement de la façon suivante :

— en Amérique du Nord : lot de 115 esquimaux de la Côte Ouest du Groenland (*);

— en Amérique Centrale : lot de 197 Mayas prélevés dans la région de Peto, au cœur du Yucatan mexicain [13];

— en Amérique du Sud : 44 Chipayas (paléo-amérindiens) localisés dans le Sud de l'Altiplano-bolivien (*);

— 287 Aymaras et Quechuas des Andes (néo-amérindiens) prélevés au Pérou au Nord du Lac Titicaca (*);

(*) Travail en cours.

TABLEAU II
FRÉQUENCE DE L'ALLÈLE E_1^a DANS LES GROUPES AMÉRINDIENS

Races	Lieu	Nombre	Phénotypes			Fréquence génique E_1^a
			U	I	A	
Indiens Mayas	Yucatan	197	184	11	2	0,038
Aymaras-Quechuas	Pérou	287	285	2	0	0,0035
Chaquenos	Chaco argentin	288	287	1	0	0,002
Chipayas	Bolivie	44	44	0	0	0
Esquimaux	Groenland	115	115	0	0	0

Races	Lieu	Nombre	Auteurs	Fréquence génique E_1^a
Esquimaux	Nord de l'Alaska	122	Gutsche	0
Athabascans	Canada	142	Gutsche	0
Esquimaux Hooper bay	Sud Alaska	379	Gutsche	0
Esquimaux mountain Village	Sud Alaska	322	Gutsche	0
Aleoutiens	Alaska	58	Gutsche	0,0086
Nahuas, Mixteque	Mexique	377	Lisker	0,0092
Motilon	Venezuela	70	Arends	0
Warrau	Venezuela	131	Arends	0
Xavantes	Brésil	285	Tashian	0
Aymara	Pillapi, Pérou	45	Arends	0
Quechua	Pérou	45	Arends	0

— enfin 288 Indiens du Chaco argentin (Mataco et Chorote) [12].

Nous avons groupé Aymaras-Quechuas d'une part, Mataco-Chorote de l'autre étant donné leur étroite parenté biologique.

MÉTHODE ANALYTIQUE UTILISÉE

La recherche des variantes de l'Acylcholine Acylhydrolase a été entreprise sur le sérum de ces sujets à l'aide de deux méthodes biochimiques.

a) La technique spectrophotométrique UV de Kalow et Genest [5] avec la Benzoylcholine comme substrat et la Dibucaine (*) comme inhibiteur de la réaction enzymatique.

b) La technique colorimétrique de Morrow et Motulsky [10] qui fait appel à l'alpha-Naphtyl Acetate comme substrat et au R.O. 2 0683 (**) Roche (diméthylcarbamate du bromure de 2 hydroxy 5 phénylbenzyl triméthylammonium) comme substance inhibitrice.

RÉSULTATS

Ils sont indiqués dans le tableau II où les sujets sont rassemblés par groupes ethniques. Nous avons égale-

(*) Dibucaine CIBA gracieusement fournie par les laboratoires Ciba de Paris et de Londres que nous devons remercier.

(**) Nous tenons à remercier aussi le Département Recherche des Laboratoires Roche à Paris qui nous a très aimablement fourni le produit nécessaire à nos recherches.

ment indiqué les variations de fréquence de l'allèle E_1^a dans d'autres populations amérindiennes étudiées par différents auteurs.

Plusieurs faits méritent d'être soulignés :

1) Le groupe des Indiens Mayas s'isole nettement des autres Amérindiens. On avait en effet décrit antérieurement (Arends 1967, [1]) l'absence ou l'extrême rareté des variantes de la pseudocholinestérase chez les Amérindiens en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. Des résultats publiés par Lisker [8] en 1962 sur des tribus indiennes du Centre du Mexique (Nahuas, Mixtecos) montraient une fréquence très basse du gène E_1^a dans ces communautés ($E_1^a = 0,0092$). Le nombre d'individus porteurs de ce gène chez les Mayas est relativement élevé et pose un problème particulier. En effet d'après les enquêtes réalisées à ce jour dans les autres populations mondiales, il apparaît que la mutation atypique de l'A.C.A.H. est exceptionnelle. Les chiffres les plus élevés ont été trouvés chez des Israélites d'Europe centrale en Tchécoslovaquie (Goedde 1963, [2]) chez lesquels la fréquence du gène atypique atteint 0,0333. Or le taux présenté par les Mayas ne diffère pas significativement de ce chiffre.

Il est difficile de fournir à l'heure actuelle une explication satisfaisante de ces phénomènes. On peut envisager l'intervention soit de la dérive génique, soit d'un avantage sélectif en relation avec l'environnement qu'il n'est guère possible de prévoir dans l'ignorance où nous sommes du rôle exact de cette enzyme dans le métabolisme. On sait seulement que la mutation E_1^a confère aux porteurs une sensibilité à diverses drogues ou à certains dérivés médicamenteux (type suxamethonium) peut-être même à certains végétaux.

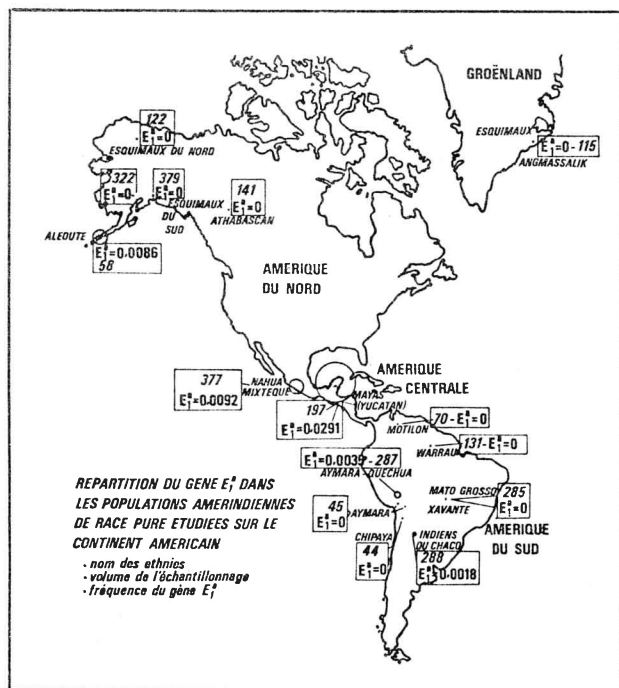


FIG. 1

2) Le gène E_1^a semble pratiquement absent dans les autres groupes d'Amérindiens étudiés, en particulier chez les Paléo-Amérindiens (Chipayas) et chez les Esquimaux. Ces résultats sont en accord avec ceux de Arends [1] et de Tashian [15] pour les communautés indiennes d'Amérique du Sud et de Gutsche [3] pour les esquimaux de l'Alaska.

3) Signalons enfin que nous n'avons rencontré dans notre enquête aucun sujet présentant un déficit en A.C.A.H. porteur de l'allèle silencieux E_1^s . Il convient de mentionner ici la fréquence importante de ces déficits chez les Esquimaux du Sud de l'Alaska décrite par Gutsche où la fréquence du gène E_1^s atteint 0,120. C'est le taux le plus élevé trouvé jusqu'à maintenant dans les populations mondiales.

4) Il était intéressant de comparer l'ensemble des résultats effectivement publiés sur le Continent Américain. Nous avons déjà porté dans le tableau II l'ensemble des résultats donnés par différents auteurs pour ce caractère. Nous les complétons avec la carte de la figure 1.

Nous n'avons retenu ici que les chiffres relatifs aux tribus Amérindiennes de race pure à l'exclusion des métis. Il convient d'éliminer en particulier les métis d'Amérindiens et de Blancs ou issus du métissage négroïde. Comme nous l'avons déjà signalé, il semble peu probable que ce dernier type de métissage introduise de nombreux gènes, en raison de l'uniformité de ces groupes, tout au moins en Afrique Occidentale et Centrale pour ce caractère.

5) Les Mayas exceptés, les fréquences géniques les plus élevées pour l'allèle E_1^a se rencontrent en Amérique du Nord (Aleoutes) et en Amérique centrale chez les Indiens Mexicains étudiés par Lisker [8, 9]. Tous ces groupes se localisent dans des régions géographiques assez voisines de l'Océan Pacifique. Cependant bien des inconnues persistent encore pour compléter ces données en particulier en Amérique du Nord : le long des Montagnes Rocheuses ainsi qu'en Amérique du Sud. Sur cette partie du Continent Américain, il conviendrait d'étudier la zone Nord et Centrale des Andes (Venezuela, Colombie, Equateur) ce que nous espérons réaliser dans un proche avenir.

CONCLUSION

La carte de la répartition mondiale du polymorphisme de l'A.C.A.H. chez l'homme s'est progressivement enrichie au cours des dernières années. Mais nos connaissances sont encore très fragmentaires. Le contraste offert par certains groupes humains pose des problèmes génétiques et adaptatifs non encore résolus. A cet égard, les résultats trouvés chez les Amérindiens sont évocateurs. Dans ce rameau humain dont les sous-groupes sont échelonnés dans des aires géographiques extrêmement variées, dans des conditions d'environnement très différentes (régions arctiques, forêt tropicale humide, zone désertique, prairie, haute montagne) on observe une homogénéité assez frappante pour la majorité des communautés étudiées pour ce caractère. Cependant des groupes isolés, occupant des zones géographiques limitées, échappent à cette règle :

1) Les Mayas du Yucatan Mexicain, chez lesquels on note la présence de l'allèle E_1^a à l'état homozygote avec une fréquence remarquablement élevée (1 % des sujets).

2) Quelques Esquimaux du Sud de l'Alaska possèdent la fréquence de déficit en pseudocholinestérase la plus forte du monde (12 % des individus).

On ignore pour le moment la cause du maintien de ces gènes mutants à un taux relativement fort ainsi que le devenir de cette mutation. Il est probable qu'il en sera ainsi tant que la signification biochimique précise de cette enzyme ne nous sera pas connue. Par contre une étude analytique basée sur « la dissection moléculaire » de l'A.C.A.H. nous permettra de savoir s'il s'agit de mutations propres à ces groupes raciaux (gène marqueur) ou au contraire d'un facteur identique à celui déjà rencontré dans d'autres groupes humains.

RÉSUMÉ

La répartition des variantes de la pseudocholinestérase sérique a été étudiée dans différents groupes d'Amérindiens de race pure. Toutes les communautés étudiées montrent une absence presque totale de variantes de cette enzyme. Les Mayas du Yucatan mexicain font exception : ils s'isolent nettement des autres Amérindiens par une fréquence élevée de l'allèle E₁^a(0,038), un des chiffres les plus importants relevés jusqu'à ce jour dans les populations mondiales.

Une comparaison avec d'autres résultats publiés sur le Continent Américain est donnée dans ce travail.

SUMMARY

The distribution of serum cholinesterase variants has been studied in various pure races of American Indians. All populations showed an almost complete absence of enzyme variants. The Mayas of Yucatan were an exception. They showed a high frequency of the E₁^a allele (0,038), one of the highest frequencies ever reported.

A comparison is made with other gene frequencies reported from the American continent.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARENDS T., DAPHNE A., DAVIES, LEHMANN H., 1967. — Absence of variants of usual serum pseudocholinesterase (Acylcholine Acylhydrolase) in South American Indian. *Acta genet. (Basel)*, **17**, 13-16.
2. GOEDDE H.W., ALTLAND K., 1963. — Pseudocholinesterase variants in Germany and Czechoslovakia. *Nature (Lond.)*, **198**, 1203-1204.
3. GUTSCHE B.B., SCOTT E.M., WRIGHT R.C., 1967. — Hereditary deficiency of Pseudocholinesterase in Eskimos. *Nature (Lond.)*, **215**, 322-323.
4. HARRIS H., WHITTAKER M., LEHMANN H., 1960. — The pseudocholinesterase variants. Esterase levels and dibucaïne numbers in families selected through suxamethonium sensitive individuals. *Acta Genet. (Basel)*, **10**, 1.
5. KALOW W., GENEST K., 1957. — A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of Dibucaïne numbers. *Canad. J. Biochem.*, **35**, 339-346.
6. KALOW W., GUNN D.R., 1959. — Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Amer. J. hum. Genet.*, **23**, 239-250.
7. KATTAMIS C., ZANNOS-MARIOLEA L., FRANCO A.P., LIDDELL J., LEHMANN H., DAVIES D., 1962. — Frequency of atypical pseudocholinesterase in British and mediterranean populations. *Nature (Lond.)*, **196**, 599-600.
8. LISKER R., DEL MORAL C., LORIA A., 1962. — Frequency of the atypical pseudocholinesterase in four Indian (Mexican) tribes. *Nature (Lond.)*, **202**, 815.
9. LISKER R., ZARATE G., RODRIGUEZ E., 1967. — Studies on several genetic haematological traits of the Mexican population. XIV-Serum polymorphism in several Indian tribes. *Amer. J. Phys. Anthropol.*, **27**, 1, 27-31.
10. MORROW A.C., MOTULSKY A.G., 1968. — Rapid screening method for the common atypical pseudocholinesterase variants. *J. Lab. clin. Med.*, **71**, 350-356.
11. OMOTO K., GOEDDE H.W., 1965. — Pseudocholinesterase variants in Japan. *Nature (Lond.)*, **205**, 726.
12. QUILICI J.C. — Etude hémotypologique des Indiens du Chaco argentin (à paraître).
13. RUFFIE J., CARLRE-TROCHAIN E., QUILICI J.C., BOULOUX C., 1969. — Etude hémotypologique et épidémiologique des Mayas de la région de Peto (Yucatan Mexicain). *Bull. Soc. Anthropologie* **4**, 281-294.
14. SZEINBERG A., PIPANO S., OSTFELD E., 1966. — Frequency of atypical pseudocholinesterase in different population groups in Israël. *Acta anaesth. scand.* suppl. 24, 199.
15. TASHIAN R.E., BREWER G.J., LEHMANN H., DAVIES D.A., RUCKNAGEL D.L., 1967. — Further studies on the Xavante Indians. V-Genetic variability in Some serum and erythrocyte enzymes, hemoglobin and the urinary excretion of β Aminoisobutyric acid. *Amer. J. hum. Genet.*, **19**, 525-531.
16. VERGNES H., LEFEVRE-WITIER Ph., CLERC A., 1968. — Study of some enzymatic characters of North Saharian populations. Com. VIIIth Int. Cong. Ethn. and Anthropol. Sci., Tokyo, Human Genetics.
17. WALTER H., NEUMANN S., BACKHAUSZ R., NEMESKERI J., 1965. — Populations genetische untersuchungen über die Pseudocholinesterase - Varianten bei Ungarn und Deutschen. *Human Genetik*, **1**, 551-556.