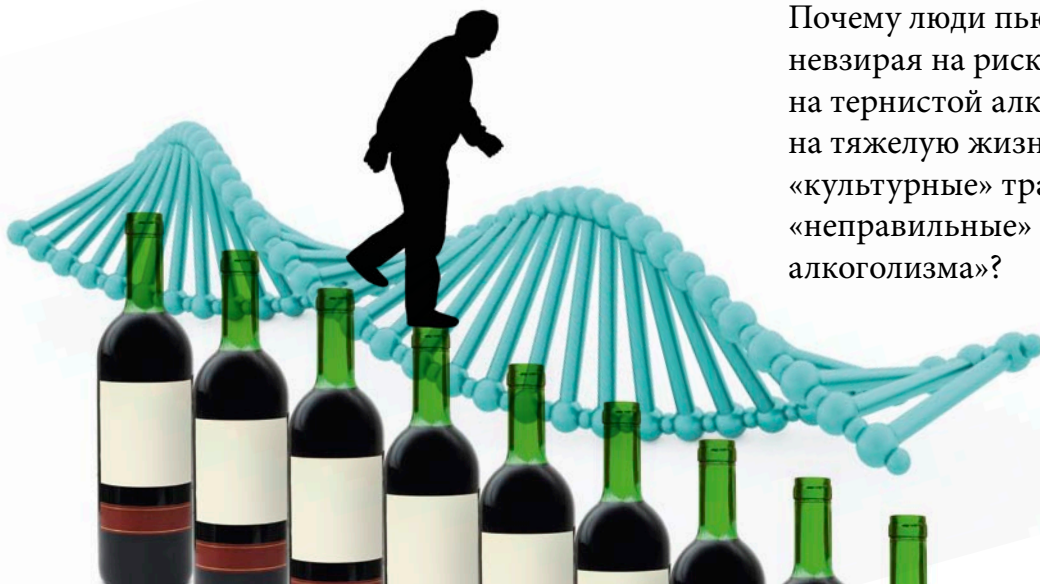


Генетическая подоплека алкоголизма



Почему люди пьют спиртные напитки, невзирая на риски, которые их подстерегают на тернистой алкогольной стезе? Одни сетуют на тяжелую жизнь, другие ссылаются на «культурные» традиции, а кое-кто обвиняет «неправильные» гены. Существуют ли «гены алкоголизма»?

ИЗВЕЧНЫЙ СПУТНИК ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

Теоретически человек может совсем обойтись без алкоголя, поскольку этанол не относится к жизненно необходимым веществам. Более того, алкоголь и вправду является настоящим ядом для нашего организма, причем в самом буквальном смысле этого слова. Однако наличие в нашем метаболизме отдельной системы обезвреживания этилового спирта свидетельствует о том, что человечество давно идет рука об руку с этим коварным токсином. И причин тому несколько. Спиртовое брожение — один из самых древних способов консервации питательных веществ, распространенный в природе. Спирт используют для дезинфекции, поэтому до изобретения эффективных способов обеззараживания воды алкогольные напитки были «безопасной» альтернативой протухшей питьевой воде из сомнительных источников. Кроме того, алкоголь воздействует на определенные зоны мозга, продуцирующие дофамин и прочие «молекулы вознаграждения», которые вызывают расслабленность, отрешенность от проблем, эйфорию и даже физиологическое удовольствие. Мезолимбическая система нашего мозга по достоинству оценила это «полезное» эволюционное приспособление и закрепила его в качестве легкого способа получения положительных эмоций. К тому же алкоголь служит классическим средством предотвращения пагубных последствий стресса. Роль алкоголя в истории человечества весьма неприглядная, но еще более отталкивающим выглядит механизм его воздействия на человеческий организм.

ПРЕВРАЩЕНИЯ АЛКОГОЛЯ В ОРГАНИЗМЕ

Активное всасывание алкоголя начинается еще в ротовой полости и его концентрация в крови сразу же начинает нарастать.

Утилизация этанола тоже начинается сразу и протекает в желудке и печени. В гепатоцитах находится знаменитый фермент алкогольдегидрогеназа (ADH), которая превращает этиловый спирт в уксусный (ацет-) альдегид. Если алкоголя поступает больше, чем под силу переварить ADH, подключается резервный фермент каталаза, содержащаяся в пероксиосомах, которых особенно много в нейронах головного мозга. А если неугомонный «организм» все еще продолжает пить, тогда включается «микросомальное окисление» и задействуется печеночный цитохром 2E1 или P450. Когда ферменты превращают этиловый спирт в альдегид, приятные ощущения уступают место неприятным последствиям. Высокая концентрация ацетальдегида в крови вызывает прилив крови к голове, головокружение, тремор, тошноту. Токсичный альдегид необходимо немедленно обезвредить, поэтому на сцене появляется альдегиддегидрогеназа (ALDH), превращающая ацетальдегид в уксусную кислоту. Именно от активности этого спасительного фермента зависит, станет ли перепившему человеку лучше. По мере того как ALDH выполняет свою работу, выраженность сопутствующих алкогольному отравлению симптомов уменьшается. Уксусная кислота благополучно вписывается в основные метаболические пути нашего организма, например,



Склонность к алкоголизму непосредственно связана с активностью ферментов ADH и ALDH. Человек, у которого спирт медленно преобразуется в ацетальдегид (низкая активность ADH), способен выпить много, получая отсроченный платеж за злоупотребление алкоголем

из клетки попадает в кровоток, где участвует в образовании ацетил-коэнзима А, и в таком виде уходит в цикл Кребса, распадаясь на воду и углекислый газ.

АНТИАЛКОГОЛЬНЫЕ АЛЛЕЛИ

Алкогольдегидрогеназы — группа ферментов, которые катализируют превращение различных спиртов в альдегиды или кетоны. Фермент ADH кодируется геном ADH1B, для которого известны два различных аллеля — «типичный» ADH1B*48Arg и «альтернативный» ADH1B*48His.

Первый вариант более широко распространен, а во втором заменена всего одна «буква» генетического кода, поэтому белок, кодируемый типичным геном в 48-й позиции, содержит аминокислоту аргинин, а у альтернативного белка на этом месте находится гистидин. Это крошечное изменение приводит к драматическим последствиям. Активность такого фермента значительно повышена по сравнению с «типичным», поэтому у человека с геном ADH1B*48His гораздо меньше шансов стать алкоголиком, о чем сообщается во многочисленных исследованиях. Максимальное количество алкоголя за год выпивают люди в возрасте до 35 лет с генотипом Arg/Arg по полиморфизму ADH1B*Arg48His. У счастливых обладателей Arg/His склонность к пьянству менее выражена и более равномерно распределена во всех возрастных категориях.

В гене альдегиддегидрогеназы (ALDH2) тоже есть важная однонуклеотидная замена Glu504Lys, то есть остаток глутаминовой кислоты в 504-м положении заменен на остаток лизина. Фермент с лизиновой «опечаткой» не способен расщеплять токсичный альдегид, поэтому у людей с такой мутацией генетически предопределена переносимость алкоголя.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ И АЛКОГОЛЬНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

Склонность к алкоголизму непосредственно связана с активностью ферментов ADH и ALDH. Человек, у которого спирт медленно преобразуется в ацетальдегид (низкая активность ADH), способен выпить много, получая отсроченный платеж за злоупотребление алкоголем. Расплата его непременно настигнет, поскольку никакие излишества не проходят без последствий для организма, а при неблагоприятных сопутствующих обстоятельствах такой человек быстрее станет запойным алкоголиком. Люди с повышенной активностью ADH могут выпить много, но продукты метаболизма этанола незамедлительно обеспечат им болезненный букет алкогольной интоксикации. Войти в запой такому человеку трудно, но если он «преодолеет трудности» и станет пить регулярно и подолгу, то вероятность серьезных проблем со здоровьем для него будет выше, чем для прочих. Хуже всего переносят алкоголь люди с низкой активностью ALDH, поэтому у них в крови долго содержится ацетальдегид в высокой концентрации со всеми вытекающими последствиями. Одно радует — такие люди крайне редко становятся алкоголиками.

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Ферменты ADH и ALDH зависят от этнической принадлежности человека. Именно активность альдегиддегидрогеназы понижена у некоторых представителей монголоидной расы. При этом сибирскими народностями (чукчам, ненцам, кетам) с ALDH «повезло» и они могут запросто злоупотреблять алкоголем. А вот у японцев переносимость алкоголя очень распространена. Частота «лизинового» (неактивного) аллеля ALDH2 в популяциях Восточной Азии достигает 40%, но уже в Средней Азии составляет всего 1–2%, а в европейских популяциях он крайне редок. Гетерозиготные носители гена «лизиновой» ALDH потребляют меньше спиртных напитков и реже становятся алкоголиками. Аналогичный, хотя и более



ТЕОРЕТИЧЕСКИ ЧЕЛОВЕК МОЖЕТ СОВСЕМ ОБОЙТИСЬ БЕЗ АЛКОГОЛЯ, ПОСКОЛЬКУ ЭТАНОЛ НЕ ОТНОСИТСЯ К ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫМ ВЕЩЕСТВАМ

слабый эффект дает ген «гистидиновой» ADH как у японцев и корейцев, так и у европеоидных этнических групп. «Гистидиновый» вариант ADH1B*48His также распространен в Восточной Азии (70%), а в Европе его частота может составлять и менее 1%, и 8–10%. «Медленная» («европейская») ADH перерабатывает в среднем 110 мг этанола на 1 кг массы тела в 1 ч, а «быстрая» («монголоидная») — около 130 мг. У людей с первым вариантом ADH дольше сохраняется состояние опьянения, во втором случае оно быстрее переходит в стадию неприятных последствий. У человека с «быстрой» ADH эйфорическая стадия очень короткая, а последствия — длительные и разнообразные. Если при этом у него еще и неактивная ALDH2, то смысл в алкоголе пропадает полностью, поскольку даже после небольших доз спиртного у него развивается тяжелое похмелье. Но при этом биохимические особенности организма защищают такого человека от алкоголизма. А «счастливицу» с «медленной» ADH и работающей на полную мощь ALDH2 спиртное только в радость, поэтому у него есть все шансы стать алкоголиком.

АЛКОГОЛИЗМ БЕЗ ГРАНИЦ!

Американские исследователи обнаружили связь между генетическими вариациями в рецепторе GABRA2 и риском развития алкоголизма. При этом структура и частотность таких вариаций оказались практически идентичными как для россиян, так и для американцев. Ген GABRA2 является одним из рецепторов гамма-аминобутировой (или гамма-аминомасляной) кислоты. Алкоголь высвобождает нейротрансмиттер GABA, который главным образом и вызывает состояние эйфории. Избыток GABA может нарушать мышечный контроль и замедлять реакцию, поэтому в ответ на избыток GABA мозг вырабатывает стимулятор глутамат. Когда воздействие алкоголя заканчивается, уровень глутамата остается высоким и может вызывать раздражительность и дискомфорт. Чтобы ослабить эти ощущения, мозг требует выпить еще. По мере выделения GABA и глутамата структура клеток мозга перестраивается в соответствии с повышенным уровнем этих веществ. Так что при отказе от алкоголя человек страдает — эмоционально и физически. Но, несмотря на установившуюся связь между генами и алкоголизмом, наличие «плохого» гена GABRA2 вовсе не означает, что человек обязательно станет алкоголиком. Просто было установлено, что ген GABRA2 влияет на риск возникновения алкоголизма независимо от различий в факторах окружающей среды и условиях жизни. Эту зависимость наблюдали в исследовании образцов крови у 113 жителей Петербурга, страдающих алкоголизмом. Правда, в качестве контрольной группы были использованы образцы крови российских военных, поскольку на Западе наивно полагают, что военные алкоголиками быть не могут в силу своей ответственной профессии. Зато у США и России наконец-то появилось нечто объединяющее — общие гены у русских и американских алкоголиков!

Татьяна Кривомаз, канд. биол. наук