

Человек рожден пьющим

Человек разумный далеко не единственный вид, который потребляет этанол. Многие млекопитающие, птицы и даже насекомые знакомы с дурманящим эффектом перезревших фруктов. Но наш вид относится к числу тех, кто довольно хорошо переносит этанол и, более того, имеет мотивацию к его потреблению.



Соотношение между активностью ADH и ALDH определяет степень опьянения и похмельного синдрома при употреблении фиксированных доз алкоголя. Носители более активных форм ADH быстро превращают этанол в токсичный ацетальдегид, и приятный хмель у них очень скоро сменяется отрезвляющим дискомфортом нарастающей интоксикации. Если же индивиду совсем не повезло и вместе с сильной ADH он является обладателем слабой ALDH, токсическое действие ацетальдегида будет продолжительным и оставит о себе самые неприятные воспоминания. На этом эффекте основано действие дисульфирама — блокатора ALDH, которым «кодируют» лиц с алкогольной зависимостью.

По понятным причинам мутации, ассоциированные с повышением активности ADH и снижением активности ALDH, снижают риск развития алкоголизма. Самый значимый эффект в этом отношении имеет мутация ALDH, приводящая к замене лизина на глутамат в положении 504 (аллель ALDH2*2). Носители такой мутации имеют практически неактивный фермент, и даже самые малые дозы алкоголя приводят к развитию тяжелой веисалгии, сравнимой с той, которая возникает на фоне дисульфирама. В мире нет зарегистрированных случаев, когда гомозиготному обладателю такой мутации (получившему ее и от отца, и от матери) поставили бы диагноз алкогольной зависимости.

Есть еще два фермента, которые очень важны для расщепления этанола, — цитохром р450 2E1 (CYP2E1) и каталаза (CAT). В отличие от ADH, их функция реализуется в первую очередь не в печени,

а в мозге. Такая стратегическая локализация компенсирует маленький суммарный вклад в общий метаболизм этанола, поэтому неудивительно, что полиморфизм генов CYP2E1 и CAT также связан с риском и тяжестью алкогольной зависимости.

В ряду чемпионов по метаболизму алкоголя наши предки оказались около 10 млн лет назад, когда резкое изменение климата привело к дефициту источников питания. Им пришлось стать менее разборчивыми и собирать с земли упавшие плоды не первой свежести. Плоды были вполне съедобными, но повышенное в результате ферментации содержание этанола в них влекло довольно неприятные последствия. По данным эволюционных генетиков, примерно в это время естественным отбором была поддержана мутация, которая привела к увеличению активности алкогольдегидрогеназы (ADH) — фермента, ответственного за первый этап метаболизма этанола. Общий предок людей, шимпанзе и горилл развил версию ADH в 40 раз более эффективную при метаболизме этанола.

Метаболизм этанола и генетика похмелья

Метаболизм этанола — довольно сложный процесс и идет несколькими путями. Главный путь заключается в расщеплении этанола ADH с образованием ацетальдегида, токсичного продукта, ответственного за синдром веисалгии (похмелья). Ацетальдегид, в свою очередь, расщепляется альдегиддегидрогеназой (ALDH) до уксусной кислоты, которую клетка хорошо умеет превращать в воду и углекислый газ. Оба фермента имеют сложную структуру и несколько изоформ. Разные изоформы ALDH кодируют два гена, а ADH — целых семь. Для каждого из этих генов и их сочетаний описаны более активные и менее активные варианты.

Археологические данные указывают, что приготовление и употребление алкоголя возникло не позднее неолита — когда человек перешел от собирательства к земледелию

Долгое время считалось, что именно среди коренных американцев снижена частота встречаемости защитных аллелей.

Эта гипотеза берет начало из истории о стремительной алкоголизации индейцев, после того как европейцы завезли на американский континент «огненную воду». Однако популяционная генетика не подтвердила эти данные

Разрушение мифа об «огненной воде»

Защитные аллели ADH значительно более распространены среди жителей Восточной Азии. В этой связи дисульфирамоподобная реакция на спиртные напитки даже получила название «азиатский прилив». До сих пор нет точных сведений, объясняющих такой генетический фон азиатов, но доказано, что широкое распространение мутаций, усиливающих ADH, произошло относительно недавно.

Еще одна мутация со схожим эффектом (аллель ADH1B*3) распространена только среди афроамериканцев и в некоторых индейских племенах. Кстати, долгое время считалось, что именно среди коренных американцев снижена частота встречаемости защитных от алкоголизма аллелей. Эта гипотеза берет начало из истории о стремительной алкоголизации индейцев, после того как европейцы завезли на американский континент «огненную воду». Однако популяционная генетика не подтвердила эти данные, сейчас стало понятно, что дело скорее в том, что у индейцев до колонизации отсутствовала культура потребления крепких напитков.