

© С. А. Боринская¹, А. А. Ким^{1,2},
Н. Р. Кальнина¹, В. И. Ширманов³,
В. А. Кошечкин³,
Н. К. Янковский^{1,4}

¹Институт общей генетики
им. Н. И. Вавилова РАН, Москва

²Московский физико-технический институт, Москва

³Российский институт дружбы народов, Москва

⁴Биологический факультет,
Московский государственный университет, Москва

✿ **Гены *ADH1B* и *ALDH2* кодируют ключевые ферменты метаболизма алкоголя. Оба гена полиморфны и имеют аллели (*ADH1B*Arg48His* и *ALDH2*504Lys*), ассоциированные с пониженным потреблением алкоголя. До последнего времени лишь для немногих российских популяций были известны частоты аллелей этих генов. В статье дан обзор исследований географического распределения частот аллелей этих генов *ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys* с обсуждением возможных факторов его формирования.**

✿ **Ключевые слова:**

алкогольдегидрогеназа;
альдегиддегидрогеназа;
географическое распределение частот аллелей; миграции; отбор.

ГЕНОГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Основным путем метаболизма экзогенного алкоголя является его окисление под действием ферментов печени алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АльдГ), которые окисляют до 80–90 % поступившего алкоголя (Островский, Садовник, 1984; Halej, Berndt, 1987; Лужников, 1994). У человека выявлено семь паралогов гена АДГ, локализованных на хромосоме 4 (4q21-q23) (Osier et al., 2002) и кодирующих ферменты с различающейся субстратной специфичностью (Edenberg, 2000). Окисление этанола осуществляется преимущественно АДГ класса I, которая состоит из гомо- или гетеродимерных молекул, формируемых субъединицами трех типов: альфа (кодируется геном *ADH1A*, *MIM103700*), бета (ген *ADH1B*, *MIM103720*) и гамма (ген *ADH1C*, *MIM 103730*). Эти гены обладают высоким уровнем сходства. В экзонах уровень сходства нуклеотидных последовательностей составляет 90 %, в интронах — 70 % (Edenberg, 2007). Гены паралоги различаются уровнем экспрессии в разных тканях в разные периоды жизни. Ген *ADH1A* активен в печени эмбриона, но малоактивен у взрослых. Ген *ADH1B* экспрессируется у взрослых в легких и печени, а также в почках. Ген *ADH1C* активен в кишечнике и почках эмбриона и в ранний постнатальный период, а у взрослых выявлен в желудке и печени (Smith et al., 1973). Функционально значимый полиморфный локус Arg48His гена *ADH1B* влияет на скорость работы фермента. Вариант с гистидином (аллель *ADH1B*48His*, ранее обозначавшийся без учета иницирующего метионина как *ADH1B*Arg47His* или как *ADH2*2*) в 100 раз более активен, чем вариант с аргинином (аллель *ADH1B*48Arg*, ранее обозначавшийся как *ADH1B*47Arg* или *ADH2*1*) (Jornvall et al., 1984; Matsuo et al., 1989).

Ацетальдегид, образующийся при действии АДГ на этанол, окисляется до ацетата под действием АльДГ. До 95 % ацетальдегида метаболизируется митохондриальной АльДГ (Goedde et al., 1987), активность, которой выявлена у взрослых в основном в печени, почках, мышцах и сердце (Stewart et al., 1996). Митохондриальная АльДГ кодируется геном *ALDH2* (12q24.2) (Hsu et al., 1988). В гене *ADLH2* выявлена точечная нуклеотидная замена *Glu504Lys* (прежнее обозначение аллелей — *ALDH2*1* и *ALDH2*2*). Аллель *ALDH2*504Lys* определяет синтез неактивного фермента. У гомозигот по данному аллелю фермент нефункционален. Так как АльДГ представляет собой гомотетрамер, в котором наличие даже одной нефункциональной субъединицы приводит к инактивации всего комплекса, то у гетерозигот активность составляет лишь около 6 % от уровня активности данного фермента у гомозигот по аллелю *504Glu* (Crabb et al., 1989).

Ацетат, полученный в результате окисления ацетальдегида, утилизируется в цикле трикарбоновых кислот с выделением конечных продуктов распада — углекислого газа и воды. При потреблении больших количеств экзогенного алкоголя последствия интоксикации определяются не столько токсичностью самого этанола, сколько чрезвычайно сильным влиянием продукта его окисления — ацетальдегида (Halej, Berndt, 1987).

Сочетание высокоактивной АДГ и неактивной АльДГ ведет к значительному повышению концентрации альдегида в крови после приема этанола (Chen et al., 1999). При этом прием даже небольших доз алкоголя ведет к

Поступила в редакцию 25.04.2011.
Принята к публикации 17.06.2011.

появлению головокружения, учащению сердцебиения, потоотделению, тошноте и покраснению кожи лица (наиболее характерное проявление, по которому весь симптомокомплекс получил название флэш-реакции (от англ. flush — прилив, приток крови; краска, румянец; также: прилив (о чувствах), упоение, безудержная радость). При проявлении флэш-реакции из-за сильной интоксикации человек не способен продолжать прием алкоголя (Wolff, 1972, 1973).

Частота аллеля *ALDH2*504Lys* снижена у алкоголиков, а гомозиготы по данному аллелю среди них крайне редки. Гетерозиготные носители аллеля *ALDH2*504Lys* потребляют меньше алкоголя, чем те индивиды, у которых аллель отсутствует (Wall et al., 2000; Kim et al., 2008).

Для аллеля *ADH1B*48His* данные более противоречивы. В ряде работ показано, что его носители потребляют меньшие количества спиртного (по данным опроса), чем соответствующие по возрасту индивиды, у которых данный аллель не представлен, однако в других работах такая ассоциация не была подтверждена (Osier et al., 1999; Muramatsu et al., 1995; Neumark et al., 1998). Тем не менее, при анализе больших выборок протективный эффект аллеля *ADH1B*48His* показан как в комбинации с аллелем *ALDH2*504Lys* (Matsuo et al., 2006; Kim et al., 2008), так и отдельно (Tolstrup et al., 2008; Sherva et al., 2009). Протективное в отношении алкоголизма действие аллелей *ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys* обусловило интерес к определению частот этих аллелей в различных популяциях.

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ *ADH1B*48His* И *ALDH*504Lys* В ПОПУЛЯЦИЯХ СТАРОГО СВЕТА

Уже первые исследования показали, что с максимальной частотой (60–70 % для *ADH1B*48His* и 30–35 % для *ALDH*504Lys*) оба аллеля встречаются у японцев и китайцев, тогда как у европейцев частота аллеля *ADH1B*48His* не превышала 8 %, а аллель *ALDH*504Lys* практически отсутствует (Roychoudhury, Nei, 1988; Goedde et al., 1992). Оба аллеля практически отсутствуют и у коренного населения Нового Света (Goedde et al., 1992; Osier et al., 2002).

Данные для российских популяций были приведены в обзоре М. И. Воеводы (Воевода и др., 1994). Они были немногочисленны: сибирские эскимосы (34 чел.), чукчи (51 чел.), буряты (30 чел.), алтайцы (17 чел.). Эти данные свидетельствовали, что частота аллеля *ADH1B*48His* у алтайцев и бурят (25–26 %) является промежуточной по сравнению с европейскими и восточноазиатскими популяциями. Аллель *ALDH*504Lys* был выявлен у одного индивида в бурятской выборке (частота 1,7 %) и отсутствовал у остальных (Воевода и др., 1994). В том же обзоре (Воевода и др., 1994) были приведены и данные

фенотипирования для якутов (частота *ADH2*2* — 19 %, *ALDH2*2* — 44 %, выборки размером 13 и 18 чел., соответственно (Кершенгольц, 1990). Эти данные выпадают из общей закономерности географического распределения частот аллелей и не соответствуют позже полученным данным для якутов (Osier et al., 2002; Borinskaya et al., 2009; Li et al., 2009) и, видимо, не могут считаться соответствующими частотам указанных аллелей в популяции якутов.

Для русских впервые частота аллеля *ADH1B*48His* была установлена в 2001 г. как 41 % (Ogurtsov et al., 2001) и для жителей Новосибирска 18 % (Belkovetz et al., 2001). Эти частоты значительно отличались от опубликованной годом позже частоты 6 % для русских Вологды (Osier et al., 2002). Анализ русского населения из различных регионов РФ (Кострома, Курск, Москва, Ростовская обл., Башкортостан, Сибирь, Чукотка, всего 1019 индивидов) показал, что частота данного аллеля колеблется от 1,9 % до 7,6 %, составляя в среднем 4,9 % (Марусин и др., 2004; Боринская и др., 2005; Borinskaya et al., 2009). Таким образом, русские не отличаются по частоте данного аллеля от других европейских популяций.

Популяционное исследование (Osier et al., 2002) показало, что, помимо максимума частот в Восточной Азии, частота аллеля *ADH1B*48His* повышена в популяциях Ближнего Востока — здесь она варьировала от 12,5 % у турков (Goedde et al., 1992) до 68 % у самаритян — изолированной этноконфессиональной группы на территории Израиля (Osier et al., 2002). Этому широкому интервалу частот соответствовали и частоты, позже установленные для популяций Ирана — персов-зороастрийцев (68 %), турков Северо-Западного Ирана (46 %) и туркмен Северо-Восточного Ирана (51 %) (Sepehr et al., 2004). На основе этих данных и данных о частоте аллеля *ADH1B*48His* и для 168 популяций мира, из более чем 40 публикаций, был сделан вывод о наличии двух географически изолированных максимумов частот в западной и восточной Азии, в каждом из которых частота аллеля достигает 70 % (Li et al., 2007).

Однако как было показано нами (рис. 1) (Боринская и др., 2005; Borinskaya et al., 2009), представления о высокой частоте аллеля *ADH1B*48His* в ближневосточных популяциях основано на ошибочных данных публикации (Sepehr et al., 2004). Согласно этому исследованию, частота аллеля *ADH1B*48His* составила в популяциях Ирана от 48 % для турков северо-западного Ирана (генотипы установлены для группы 108 чел.), 51 % для туркмен северного Ирана (107 чел.) и 68 % для персов-зороастрийцев из г. Тегерана (106 чел.). Однако в других исследованиях установлены значительно более низкие частоты для тех же или близких популяций: для турков Турции — 12,5 % (44 чел. (Goedde et al., 1992)) и 8,1 % (211 чел. (Kayaalti Z, Solemezoğlu, 2010)), для иранцев — 24,4 % (персы, луры, гилянцы и др. всего) 41 чел. (Боринская и др., 2005),

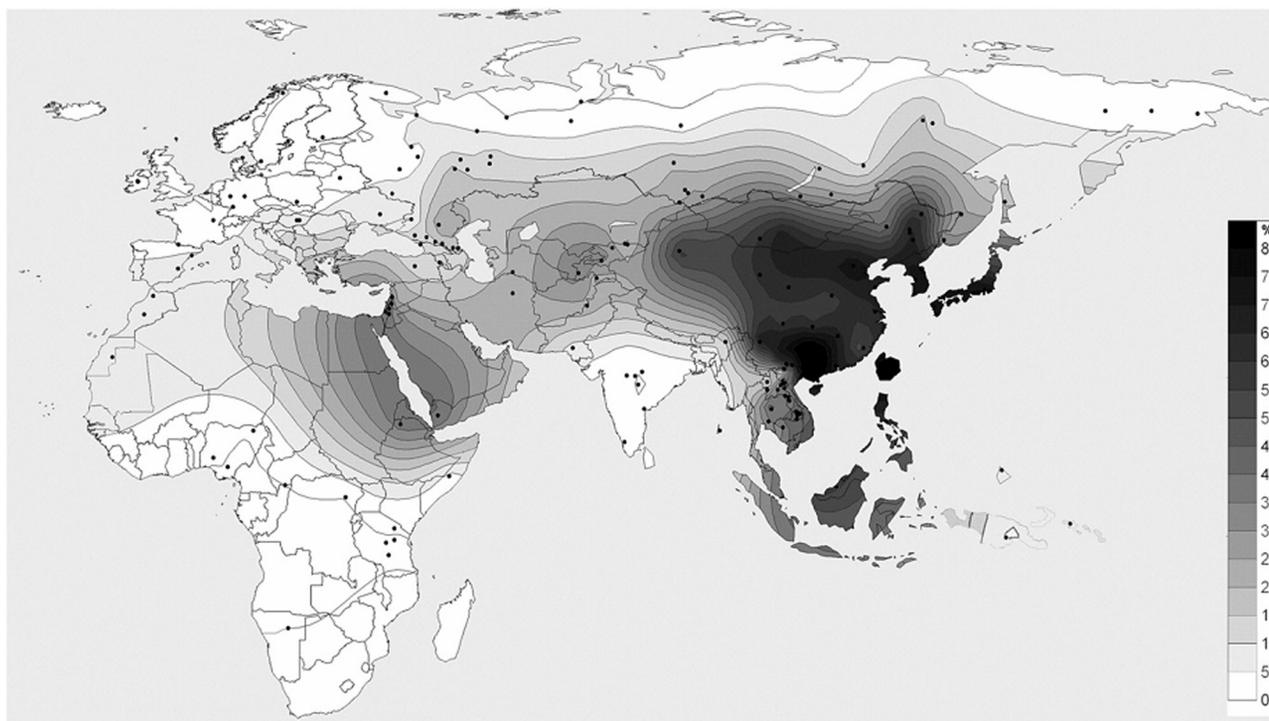


Рис. 1. Географическое распределение частот аллеля *ADH1B*48His* (Vorinskaya et al., 2009)

для туркмен — 20,4 % (54 чел., Южный Туркменистан на границе с Ираном) (Vorinskaya et al., 2009) и 23,7 % — для туркмен Ирана (253 чел. из провинции Голестан на северо-востоке Ирана) (Akbari et al., 2009).

Всего в 48 проанализированных нами к 2009 году публикациях, резко выпадающие из географического градиента частоты аллелей приведены в 4 статьях. В одной статье (Ma et al., 2005) для 15 популяций Китая перепутаны обозначения аллелей. Еще в трех можно предполагать ошибки генотипирования (Ogurtsov et al., 2001; Belkovetz et al., 2001; Sepehr et al., 2004). Помимо не соответствия географическому градиенту частот аллеля, на ошибки генотипирования в двух последних работах указывает значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга. Причиной ошибок генотипирования, более детально рассмотренных в статье (Боринская и др., 2005), могут быть методические трудности — амплификация участка, содержащего полиморфный локус, с матрицы не только целевого гена, но одновременно и с других генов-паралогов (*ADH1A*, *ADH1B* и *ADH1C*). Последовательности нуклеотидов для отжига праймеров, использованных в некоторых работах, оказались идентичными в генах паралогах, в результате чего каждый из двух наблюдаемых на электрофереграмме аллелей может соответствовать как исследуемому гену, так и одному из его паралогов. К сожалению, некорректные частоты для указанных популяций представлены без каких-либо комментариев и в базе данных частот аллелей *ALFRED*, в которой к началу 2011 года приведены частоты аллеля *ADH1B*48His* в 344 популяциях мира.

Таким образом, в большинстве ближневосточных популяций частота аллеля *ADH1B*48His* не превышает 40 %, и лишь у самаритян частота аллеля (68 %) значительно выше (Osier et al., 2002) (табл. 1). Это может объясняться тем, что самаритяне представляют собой этноконфессиональную группу, сохранявшую на протяжении многих веков строгую эндогамность и прошедшую через значительное сокращение численности (в начале XX века их оставалось лишь 146 человек). Численность этой группы увеличилась в XX веке после принятого решения о разрешении браков мужчин-самаритян с еврейками (Vonpe, 1963). В среднем частота аллеля в ближневосточных популяциях составляет 27 % (табл. 1). Для того, чтобы уточнить распределение аллеля *ADH1B*48His* в данном регионе мы исследовали немногочисленные выборки московских студентов, представляющих население арабских стран (собственные данные, табл. 2). В изученных нами группах арабского населения Ближнего Востока частота аллеля колеблется от 10 % до 31 %, тогда как для арабских стран Северной Африки составляет от 7,1 % до 16,7 % (табл. 2). Несмотря на небольшой объем изученных нами выборок, установленные частоты (16,7 % для палестинцев и 7,1 % для арабов Марокко) практически не отличаются от опубликованных данных для тех же групп — 15,7 % (Li, Kidd, 2009) и 8 % (Osier et al., 2002) соответственно. Для остальных изученных нами арабских стран данные ранее не публиковались.

Важно отметить, что у евреев-ашкеназов, мигрировавших с Ближнего Востока около 2000 лет назад и проживавших в диаспоре в Европе, частота аллеля

Таблица 1

Частота аллеля *ADH1B*48His* в популяциях Ближнего Востока

Популяция	N	Частота аллеля <i>ADH1B*48His</i>	Лит,
Турки (Турция)	44	12,5	Goedde et al. 1992
Турки (Турция)	211	8,1	Kayaalti Z, Solemezoğlu, 2010
Туркмены (Туркменистан)	54	20,4	Borinskaya et al., 2009
Туркмены (Иран)	253	21,0	Akbari et al., 2009
Иранцы (Иран)	41	24,4	Боринская и др., 2005
Арабы Палестины	70	15,7	Li, Kidd, 2009
Арабы Кувейта	16	9,4	Li, Kidd, 2009
Друзы (Израиль)	74	27,0	Osier et al., 2002
Самаритяне (Израиль)	34	68,0	Osier et al., 2002
Евреи ашкеназы (Израиль)	81	27,8	Li, Kidd, 2009
Евреи ашкеназы (Израиль)	23	20,0	Hasin et al., 2002
Евреи сефарды (Израиль)	25	41,0	Hasin et al., 2002
Йеменские евреи (Израиль)	38	42,1	Osier et al., 2002
Эфиопские евреи (Израиль)	30	40,8	Osier et al., 2002
Всего:	994	27,0	

Таблица 2

Частота аллеля *ADH1B*48His* у арабов (собственные данные)

Страна	N	Частота аллеля <i>ADH1B*48His</i> , % (доверительный интервал)
Сирия	23	13,0 (4,9–26,3)
Палестина	9	16,7 (3,6–41,4)
Ливан	19	15,8 (6,0–31,3)
Иордания	21	31,0 (17,6–47,1)
Ирак	8	25,0 (7,3–52,4)
Йемен и Оман	5	10,0 (0,05–19,5)
Египет	6	16,7 (2,1–48,4)
Судан	3	16,7 (0,05–31,9)
Алжир и Тунис	4	12,5 (0,09–34,1)
Марокко	7	7,1 (0,02–13,9)

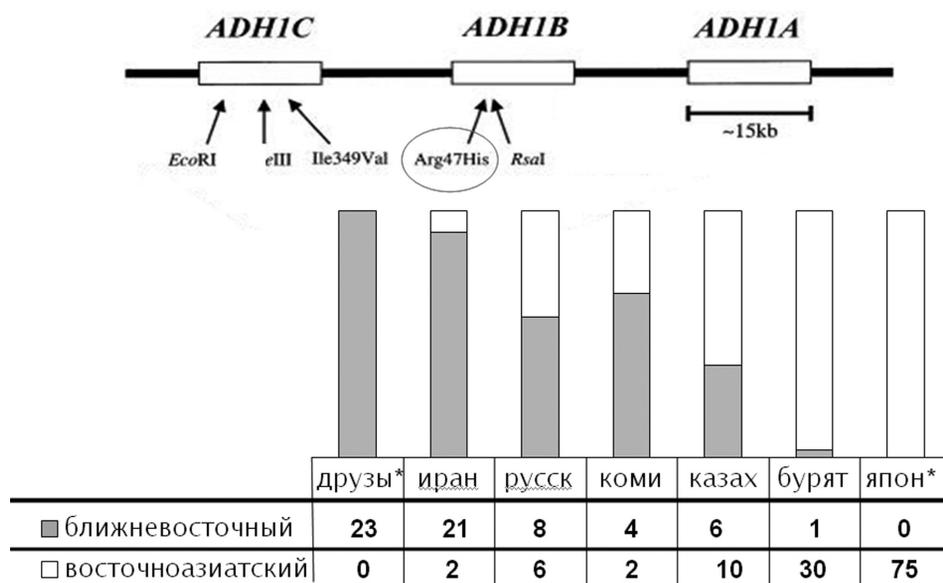
*ADH1B*48His* соответствует таковой в ближневосточных популяциях, а не в европейских (табл. 1). Это свидетельствует о том, что в период их выхода с Ближнего Востока в этом регионе частота *ADH1B*48His* была довольно высока и, вероятно, сравнима с современной.

Ранее опубликованные данные указывали на географическую изолированность максимумов частот аллеля *ADH1B*48His* на Ближнем Востоке и в Юго-Восточной Азии, в каждом из которых частота аллеля достигает 70 % (Li et al., 2007). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что локальный максимум в ближневосточных

популяциях (с частотой аллеля до 40 %) не изолирован от Юго-Восточного максимума с частотой аллеля 70 % и выше (рис. 1) (Borinskaya et al., 2009). Эти максимумы соединены между собой через популяции степного пояса, частота аллеля в которых составляет 20–30 %. Южнее этого пояса (в популяциях Индии) частота аллеля снижается до 10–12 % и ниже (Osier et al., 2002; Rao et al., 2007). Севернее и западнее степного пояса частота аллеля снижается до 10–16 % в популяциях Кавказа и Волго-Уральского региона. Единственным исключением является популяция калмыков, частота аллеля у которых составляет 26,3 % (Borinskaya et al., 2009). Калмыки происходят от племен монголов-ойратов, мигрировавших на Кавказ около 300 лет назад. Частота аллеля у них ближе к таковой у других монголоязычных групп (алтайцев, бурят и монголов), чем к частоте в кавказских популяциях и, вероятно, отражает относительно высокую частоту в их предковой группе.

Следует отметить, что в популяциях южной Сибири и юга Дальнего Востока (бурят, алтайцев, тувинцев, удэгейцев, нивхов, нанайцев) частоты аллеля *ADH1B*48His* составили 20–27 %, а в более северных популяциях (сибирские татары, якуты) – от 9 до 19 %. В популяциях субарктической зоны (саамы, ханты, кеты, чукчи) частота аллеля составляет 0,7–4 % (Borinskaya et al., 2009).

С учетом особенностей распределения гаплотипов, в составе которых встречается аллель *ADH1B*48His* (рис. 2), можно предполагать, что данный аллель возник в ближневосточных популяциях, и был принесен в Восточную Азию, где он встречается в составе позже возникшего рекомбинантного (по отношению к исход-



* для сравнения друзы и японцы - из Osier et al., 2002

Рис. 2. Соотношение частот ближневосточных и восточноазиатских гаплотипов, содержащих аллель *ADH1B*48His*. В верхней части рисунка приведена схема локуса ADH и указаны полиморфные сайты, которые были включены в анализ гаплотипов. «Ближневосточные» и «восточноазиатские» гаплотипы отличаются присутствием либо отсутствием сайта RsaI. Обозначения популяций: иран — иранцы, русск — русские, коми — коми-зыряне, казах — казахи, бурят — буряты (всего 318 индивидов из 5 популяций), собств. данные. * — частоты гаплотипов для друзов (Ближний Восток) и японцев (Восточная Азия) приведены по (Osier et al., 2002).

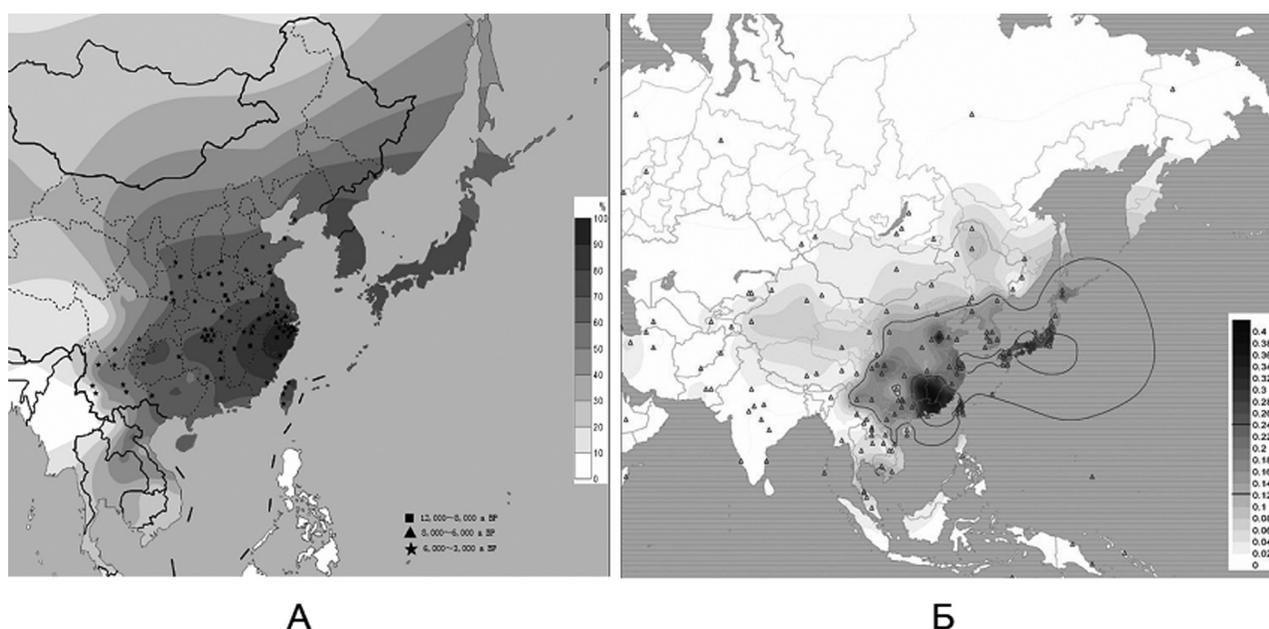


Рис. 3. Распределение частот аллелей *ADH1B*47His* и *ALDH2*504Lys* в регионе их максимальной концентрации. А — географическое распределение частот аллеля *ADH1B*47His* в популяциях Юго-Восточной Азии (Peng et al., 2010). Б — географическое распределение частот аллеля *ALDH2*504Lys* (Li et al., 2009).

ному ближневосточному) гаплотипа. Для того, чтобы определить, в каких популяциях и регионах произошло рекомбинационное событие, приведшее к образованию восточноазиатского гаплотипа, необходимы более ши-

рокие популяционные исследования (Osier et al., 2002; Oota et al., 2007 и собств. неопubl. данные).

По сравнению с аллелем *ADH1B*48His* аллель *ALDH2*504Lys* имеет гораздо более ограниченное

географическое распространение (рис. 3) (Li et al., 2009). Частота аллеля *ALDH2*504Lys* достигает максимума у населения южных провинций Китая (китайцы хакка — 40,9 %) и в центральной Японии (30 %), тогда как в популяциях северных и западных провинций Китая частота этого аллеля составляет 9–15 %. В популяциях Кореи частота аллеля *ALDH2*504Lys* составляет 15–26 %, во Вьетнаме, Лаосе и Камбодже не превышает 14–17 %. В Австралии и Океании частота этого аллеля не превышает нескольких процентов. В направлении на север и на запад от зоны максимума частота аллеля плавно снижается, достигая 1–3 % в популяциях Центральной Азии, Южной Сибири и Дальнего Востока. У русских частота аллеля *ALDH2*504Lys* составляет 0,5 % (собств. неопубл. данные). На Ближнем Востоке аллель практически отсутствует. Исходя из географического распределения частот аллеля *ALDH2*504Lys* с большой долей вероятности можно предполагать, что этот аллель возник именно в тех регионах, где сейчас его концентрация высока.

Северные и южные монголоиды значительно отличаются по частотам обоих рассматриваемых аллелей. Частота аллеля *ADH1B*48His* составляет 2 % у чукчей и до 70 % и выше в популяциях Китая, Тайваня и Японии. Аллель *ALDH2*504Lys* достигает частоты 40 % в юго-восточном Китае, снижаясь до 1–2 % в популяциях Южной Сибири и (буряты и тувинцы) и до 3,7 % (удэгейцы) на Дальнем Востоке (Li et al., 2009). Эти данные противоречат получившим распространение представлениям о том, что алкогольные проблемы населения Северной Азии обусловлены носительством тех же аллелей, которые характерны для населения Восточной Азии (и которые, на самом деле, встречаются среди алкоголиков не чаще, а, напротив, реже).

Эти представления, видимо, связаны с тем, что высокая частота аллелей *ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys* первоначально была выявлена у китайцев и японцев, которые сравнивались с популяциями европейского и африканского происхождения. При этом северные монголоидные популяции исследованы не были. Используемый в ряде публикаций 1980-х гг. (Impraim et al., 1982; Yoshida et al., 1983; Chan, 1986) термин *Oriental* (обозначает население Китая, Японии, Кореи и иногда Вьетнама и др. стран Юго-Восточной Азии), был неправомерно перенесен с монголоидного населения упомянутых стран (где частота аллеля действительно высока) на всех монголоидов. Так, обобщение данных одного из первых популяционных исследований сформулировано следующим образом «атипичная форма *ADH2* более часто встречается у японцев, китайцев и в других монголоидных популяциях, чем у европеоидов и негроидов» (Agarwal, Goedde, 1992). В другом исследовании тех же авторов утверждается «атипичный <вариант> гена *ALDH2* крайне редко

встречается у европеоидов, негроидов, австралийских аборигенов, папуасов Новой Гвинеи напротив, мутантный ген широко распространен среди монголоидов» (Goedde et al., 1992). Из северных монголоидов данные были получены только для эскимосов, но отсутствие атипичных аллелей у них на фоне высоких частот этих аллелей у большего количества изученных групп южных монголоидов (Goedde et al., 1992) не изменило характера обобщений. Полученные с участием группы М. И. Воеводы данные о низкой частоте аллеля *ADH1B*48His* у чукчей и сибирских эскимосов (2 % и 3 %, соответственно) в сочетании с отсутствием у них аллеля *ALDH2*504Lys* (Воевода и др., 1994) не цитировались в основных обзорах (Brennan et al., 2004; Li et al., 2007).

Приведенные данные указывают, что популяции северных монголоидов (чукчи, эскимосы, ханты, кеты) не отличаются по частотам аллелей *ADH1B*48His* и *ALDH2*Glu504Lys* от популяций европейского происхождения (Воевода и др., 1994; Borinskaya et al., 2009; Li et al., 2009). Учитывая это, следует отказаться от распространившейся идеи о связи предрасположенности коренных северян к употреблению алкоголя с особенностями метаболизма алкоголя, обусловленными носительством аллелей *ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys*. Если какие-либо генетические особенности, предрасполагающие северные народы к злоупотреблению спиртным, существуют, то они еще не известны.

ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕОГРАФИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ *ADH1B*47His* И *ALDH2*504Lys*

В ряде работ показано, что в популяциях Юго-Восточной Азии оба аллеля — *ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys* — достигли высокой частоты под действием отбора (Oota et al., 2004, 2007). Предположения о том, что частоты этих аллелей в популяциях Юго-Восточной Азии возросли под действием отбора, были выдвинуты вскоре после того, как было установлено, что различия между «типичными», *ADH1B*47Arg* и *ALDH2*504Glu* и «атипичными» (*ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys*) вариантами обусловлены единичными аминокислотными заменами, и что «атипичные» варианты являются эволюционно более поздними, чем распространенные у европеоидов «типичные» изоформы ферментов. Доводом в пользу отбора было то, что повышена частота производных аллелей расположенных на разных хромосомах генов, которые контролируют одно звено метаболизма, и оба атипичных варианта ферментов повышают концентрацию ацетальдегида (Ikuta et al., 1986). В качестве фактора отбора предполагались особенности диеты, в частности, потребление алкоголь-содержащих напит-

ков и пищи. При этом подразумевалось, что адаптивную ценность этим аллелям обеспечивался именно их протективный эффект в отношении развития алкоголизма (Ikuta et al., 1986).

Та же гипотеза рассматривается в недавней публикации китайских авторов, которые предполагают, что частота протективных в отношении алкоголизма «атипичных» аллелей возросла в Юго-Восточном Китае после одомашнивания риса, из которого получают алкоголь-содержащие напитки. Для доказательства этой гипотезы авторы установили генотипы по полиморфизму *ADH1B*Arg48His* представителей 38 популяций, преимущественно из ранее неизученных районов Китая (Peng et al., 2010). Полученные этими авторами данные о частотах аллеля в популяциях из различных регионов Китая позволили установить популяции, в которых частота *ADH1B*Arg48His* максимальна. Наибольшей частоты (98,5 %) аллель *ADH1B*48His* достигает в провинции Чжэцзян, расположенной на юго-востоке Китая (рис 2), в районе, в котором обнаружены самые ранние археологические свидетельства одомашнивания риса (Peng et al., 2010). В этом же районе максимальна частота аллеля *ALDH2*504Lys*. Авторы предполагают, что в регионе распространения риса, из которого получали алкогольные напитки, «атипичные» аллели были адаптивны. Однако совпадение максимальных частот аллелей с регионами распространения рисоводства не означает, что именно употребление алкоголь-содержащих напитков на основе риса было тем фактором, который вызывал повышение частот «атипичных» аллелей. Одомашнивание риса могло сказаться на эпидемиологической обстановке. В Юго-Восточной Азии, как и в некоторых других регионах, рис выращивается на заливных полях. Эти поля представляют очаги размножения moskitov, улиток и других переносчиков возбудителей тропических инфекций (Ohmae et al., 2003; Shenoj et al., 2005; Athari et al., 2006; Yasuoka, Levins, 2007).

Альтернативная гипотеза была выдвинута Дж. Лонгом (Long, 2002). Он предположил, что фактором отбора аллелей *ADH1B*48His* и *ALDH2*504Lys* могла быть какая-либо тропическая инфекция (аналогично малярии и серповидноклеточной анемии) (Long, 2002). Сходное предположение выдвинуто группой К. Кидда (Oota et al., 2004) и нами (Yankovsky, Vorinskaya, 2004). Можно предполагать, что поскольку аллель *ADH1B*48His* распространен, хотя и с меньшей частотой, в популяциях Ближнего Востока, факторы отбора в них могут быть сходными с таковыми в популяциях Восточной и Юго-Восточной Азии. Эти же факторы могут действовать и в Африке, где распространен другой аллель со сходным фенотипическим проявлением, *ADH1B*369Cys*. Частота *ADH1B*369Cys* составляет 20–30 % в Восточной и Центральной Африке и

достигает 30–38 % в Гане и некоторых районах Нигерии (Osier et al., 2002, *ALFRED* и собств. неопубл. данные). В Индии, где частота аллеля *ADH1B*48His* невысока, распространен аллель *ADH1C*349Val* (Rao et al., 2007), который также может быть рассмотрен в связи с проблемой предполагаемого действия отбора на фенотипическое проявление генов АДГ. Адаптивная ценность аллелей может быть связана не с их влиянием на потребление алкоголя, а с теми эндогенными субстратами, метаболизм которых может быть существенным для развития паразитов. Выяснение этих вопросов требует дальнейших популяционно-генетических исследований и детального анализа возможных факторов отбора.

Работа поддержана подпрограммой «Генофонды и генетическое разнообразие» Программы Президиума РАН «Биоразнообразие».

Использованные базы данных: ALFRED, <http://alfred.med.yale.edu/alfred/dbSNP>

Литература

1. Боринская С. А., Гасемианродсари Ф., Кальвина Н. Р., и др. 2005. // Полиморфизм гена алкогольдегидрогеназы *ADH1B* в восточнославянских и ираноязычных популяциях // Генетика, Т. 41, № 11, С. 1563–1566.
2. Воевода М. И., Авксентюк А. В., Иванова А. В., и др., 1994. Молекулярно-генетические исследования в популяции коренных жителей Чукотки. Анализ полиморфизма митохондриальной ДНК и генов алкогольметаболизирующих ферментов // Сибирский экологический журнал. С. 149–162.
3. Кершенгольц Б. М., 1990 Полиморфизм АДГ и АльДГ в основных популяциях населения Центральной Якутии // Проблемы современной наркологии. М.: изд. 2-го МОЛГМИ. С. 27–28.
4. Лужников Е. А., 1994, Клиническая токсикология. Москва: Медицина, 255 с.
5. Марусин А. В., Степанов В. А., Спиридонова М. Г., Пузырев В. П., 2004 Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназ в русских популяциях Сибирского региона // Мол. биология. Т. 38. № 4. С. 625–631.
6. Островский Ю. М., Садовник М. Н. 1984. Пути метаболизма этанола и их роль в развитии алкоголизма. Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Токсикология. М., Т. 13. С. 93–150.
7. Agarwal D. P., Goedde H. W., 1992 Pharmacogenetics of alcohol metabolism and alcoholism // Pharmacogenetics. V.2. P. 48–62.

8. Akbari M. R., Malekzadeh R., Shakeri et al., 2009. Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran // *Cancer Res.* Vol. 69. P.7994–8000.
9. Athari A., Gohar-Dehi S., Rostami-Jalilian M., 2006. Determination of definitive and intermediate hosts of cercarial dermatitis-producing agents in northern Iran // *Arch. Iran Med.* Vol. 9. P. 11–15.
10. Belkovets A., Kurilovich S., Avkenstyuk A., Agarwal D., 2001. Alcohol Drinking Habits and Genetic Polymorphism of Alcohol Metabolism Genes in West Siberia // *International Journal of Human Genetics.* P.165–170.
11. Bonne B. 1963. The Samaritans: a demographic study // *Hum. Biol.* Vol. 35. P.61–89.
12. Borinskaya S., Kal'ina N., Marusin A. et al., 2009. Distribution of the alcohol dehydrogenase *ADH1B*48His* allele in Eurasia // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 84. P.89–92.
13. Brennan P., Lewis S., Hashibe M. et al. 2004. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* Vol. 159. P. 1–16.
14. Chan A. W. 1986. Racial differences in alcohol sensitivity // *Alcohol.* Vol. 21. P.93–104.
15. Chen C. C., Lu R. B., Chen Y. C et al. 1999. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 65. P. 795–807.
16. Crabb D. W., Edenberg H. J., Bosron W. F., Li T. K., 1989 Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive *ALDH2(2)* allele is dominant // *J. Clin. Invest.* Vol. 83. P. 314–316.
17. Edenberg H. J., 2000. Regulation of the mammalian alcohol dehydrogenase genes // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* Vol. 64. P.295–341.
18. Edenberg H. J., 2007. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants // *Alcohol Res. Health.* Vol. 30. P.5–13.
19. Goedde H. W., Agarwal D. P., 1987. Aldehyde dehydrogenase polymorphism: molecular basis and phenotypic relationship to alcohol sensitivity // *Alcohol Alcohol Suppl.* Vol. 1. P.47–54.
21. Goedde H. W., Agarwal D. P., Fritze G. et al. Distribution of *ADH2* and *ALDH2* genotypes in different populations // *Hum. Genet.* Vol. 88. P. 344–346.
22. Halej T. J., Berndt W. O., 1987. Handbook of Toxicology USA. 365 P.
23. Hasin D., Aharonovich E., Liu X. et al., 2002. Alcohol and *ADH2* in Israel: Ashkenazis, Sephardics, and recent Russian immigrants // *Am. J. Psychiatry.* Vol. 159. P.1432–1434.
24. Hsu L. C., Bendel R. E., Yoshida A., 1988. Genomic structure of the human mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene // *Genomics.* Vol. 2. P.57–65.
25. Imprim, C., Wang, G., Yoshida, A., 1982. Structural mutation in a major human aldehyde dehydrogenase gene results in loss of enzyme activity // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 34. P.837–841.
26. Jorvall H., Hempel J., Vallee B. L et al., 1984. Human liver alcohol dehydrogenase: amino acid substitution in the beta-2 beta-2 Oriental isozyme explains functional properties, establishes an active site structure, and parallels mutational exchanges in the yeast enzyme // *Proc. Nat. Acad. Sci.* Vol. 81. P.3024–3028.
28. Kayaalti Z., Söylemezoğlu T., 2010. Distribution of *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1 *6*, and *CYP2E1 *7B* genotypes in Turkish population // *Alcohol.* Vol. 44. P. 415–423.
29. Kim D. J., Choi I. G., Park B. L et al., 2008. Major genetic components underlying alcoholism in Korean population // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 17. P. 854–858.
30. Li H., Mukherjee N., Soundararajan U et al., 2007. Geographically separate increases in the frequency of the derived *ADH1B*48His* allele in eastern and western Asia // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 81. P. 842–846.
31. Li H., Borinskaya S., Yoshimura K et al., 2009. Refined geographic distribution of the oriental *ALDH2*504Lys* (nee 487Lys) variant // *Ann. Hum. Genet.* Vol. 73. P.335–345.
32. Li H., Kidd K. K., 2009. Low allele frequency of *ADH1B*48His* in west China and different *ADH1B* haplotypes in western and eastern Asia. // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 84, P.92–949.
35. Long J. 2002. In: D.Liberles. SNP variation from genomes (Meeting report) // *Genome Biology* 2002. Vol. 3 (1). P. 4001.1–4001.3.
36. Ma L, Xue Y, Liu Y, Wang Z, Cui X, Li P, Fu S. 2005. Polymorphism study of seven SNPs at *ADH* genes in 15 Chinese populations. // *Hereditas.* Vol. 142. P.103–111.
37. Muramatsu T., Wang Z. C., Fang Y. R., et al., 1995. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai // *Hum. Genet.* Vol. 96. P. 151–154.
38. Matsuo Y., Yokoyama R., Yokoyama S. 1989. The genes for human alcohol dehydrogenases beta-1 and beta-2 differ by only one nucleotide. // *Europ. J. Biochem.* Vol. 183. P.317–320.
41. Matsuo K., Wakai K., Hirose K. et al., 2006. Alcohol dehydrogenase 2 His47Arg polymorphism influences drinking habit independently of aldehyde dehydrogenase 2 Glu487Lys polymorphism: analysis of 2,299 Japanese subjects // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Vol. 15 (5). P. 1009–1013.

42. Neumark Y. D., Friedlander Y., Thomasson H. R., Li T. K. et al., 1998. Association of the ADH2*2 allele with reduced ethanol consumption in Jewish men in Israel: a pilot study // *J. Stud. Alcohol*. Vol. 59. P. 133–139.
43. Ogurtsov P. P., Garmash I. V., Miandina G. I. et al., Alcohol dehydrogenase *ADH2-1* and *ADH2-2* allelic isoforms in the Russian population correlate with type of alcoholic disease // *Addict. Biol.* Vol. 6. P. 377–383.
44. Ohmae H., Iwanaga Y., Nara T. et al., 2003. Biological characteristics and control of intermediate snail host of *Schistosoma japonicum* // *Parasitol. Int.* Vol. 52. P. 409–417.
45. Oota H., Pakstis A. J., Bonne-Tamir B. et al., 2004. The evolution and population genetics of the *ALDH2* locus: random genetic drift, selection, and low levels of recombination // *Ann. Hum. Genet.* Vol. 68. P. 93–109.
46. Oota H., Dunn C. W., Speed W. C. et al., 2007. Conservative evolution in duplicated genes of the primate Class I ADH cluster // *Gene*. Vol. 392. P. 64–76.
47. Osier M., Pakstis A. J., Kidd J. R. et al., 1999 Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 64. P. 1147–1157.
48. Osier M. V., Pakstis A. J., Soodyall H. et al., 2002. A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 71. P. 84–99.
49. Peng Y., Shi H., Qi X. B. et al., 2010. The *ADH1B* Arg48His polymorphism in east Asian populations and expansion of rice domestication in history // *BMC. EVol. Biol.* Vol. 10. Paper ID: 15.
50. Rao V. R., Bhaskar L. V., Annapurna C. et al., 2007. Single nucleotide polymorphisms in alcohol dehydrogenase genes among some Indian populations // *Am. J. Hum. Biol.* Vol. 19. P. 338–344.
51. Roychoudhury A. K., Nei M. 1988. Human Polymorphic Genes: World Distribution. New York.: Oxford Univ. Press. 685 p.
52. Sepehr A., Kamangar F., Abnet C. C. et al., 2004. Genetic polymorphisms in three Iranian populations with different risks of esophageal cancer, an ecologic comparison // *Cancer Lett.* Vol. 213. P. 195–202.
53. Sheno S. D., Davis S. V., Rao S. et al., 2005. Dermatoses among paddy field workers — a descriptive, cross-sectional pilot study // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* Vol. 71. P. 254–258.
54. Sherva R., Rice J. P., Neuman R. J. et al., 2009. Associations and interactions between SNPs in the alcohol metabolizing genes and alcoholism phenotypes in European Americans // *Alcohol Clin Exp Res.* Vol. 33 (5): 848–57.
55. Smith M., Hopkinson D. A., Harris H., 1973 Studies on the properties of the human alcohol dehydrogenase isozymes determined by the different loci ADH1, ADH2, ADH3 // *Ann. Hum. Genet.* Vol. 37. P. 49–67.
56. Stewart M. J., Malek K., Crabb D. W., 1996. Distribution of messenger RNAs for aldehyde dehydrogenase 1, aldehyde dehydrogenase 2, and aldehydedehydrogenase 5 in human tissues. *J. Investig. Med.* Vol. 44. P. 42–46.
57. Tolstrup J. S., Nordestgaard B. G., Rasmussen S. et al., 2008. Alcoholism and alcohol drinking habits predicted from alcohol dehydrogenase genes // *Pharmacogenomics. J.* Vol. 8. P. 220–227.
58. Voevoda M. I., Avksentyuk A. V., Ivanova A. V., et al., 1994. Molecular genetic studies in the population of native inhabitants of Chukchee Peninsula. Analysis of polymorphism of mitochondrial DNA and of genes controlling alcohol metabolizing enzymes // *Sibirskii Ekolog.* Vol. 2. P. 139–151.
59. Wall T. L., Horn S. M., Johnson M. L. et al., 2000. Hangover symptoms in Asian Americans with variations in the aldehyde dehydrogenase (*ALDH2*) gene // *J. Stud. Alcohol.* Vol. 61. P. 13–17.
60. Wolff P. H., 1972 Ethnic differences in alcohol sensitivity // *Science.* Vol. 175. P. 449–450.
61. Wolff P. H., 1973. Vasomotor sensitivity to alcohol in diverse Mongoloid populations // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 25. P. 193–199.
62. Yankovsky N. K., Borinskaya S. A. 2004. Filaria as possible factor of positive selection for spreading of a variant of alcohol dehydrogenase gene (*ADH1B*47His* allele) causative for alcohol-sensitivity. Poster Abstracts of Human Genome Meeting 2004. Poster 387.
63. Yasuoka J., Levins R., 2007. Ecology of vector mosquitoes in Sri Lanka — suggestions for future mosquito control in rice ecosystems // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* Vol. 38. P. 646–657.
64. Yoshida A., 1983. Differences in the isozymes involved in alcohol metabolism between caucasians and orientals // *Isozymes. Curr. Top. Biol. Med. Res.* Vol. 8. P. 245–261

GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF ALLELE FREQUENCIES OF ALCOHOL METABOLISM GENES AND POSSIBLE DETERMINANTS OF INTER POPULATION DIVERSITY IN HUMAN

Borinskaya S. A., Kim A. A., Kal'ina N. R., Yankovsky N. K., Koshechkin V. A., Shirmanov V. I.

✳ **SUMMARY:** *ADH1B* and *ALDH2* genes are coding for key alcohol metabolism enzymes. Both allele *ADH1B*Arg48His* and

*ALDH2*504Lys* are associated with lower alcohol consumption level. The allele frequencies were determined for rather few populations of Russia. The article presents an updated review on the allele frequencies worldwide including the data for populations of Russia which were determined by our lab in recent years. Possible role of factors influencing the peculiarities of *ADH1B*48His* and *ALDH2*504Lys* allele frequencies geographic distribution are being discussed.

✿ **KEY WORDS:** alcohol dehydrogenase; aldehyde dehydrogenase; geographic distribution of allele frequency; migrations; selection.

✿ Информация об авторах

Боринская Светлана Александровна — к. б. н., в. н. с. лаборатории анализа генома Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН. 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3.
E-mail: borinskaya@vigg.ru.

Ким Анна Алексеевна — студентка Московского физико-технического института, лаборант лаб. анализа генома Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН. 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3. E-mail: a_kim@vigg.ru.

Кальина Нина Ромуальдовна — к. б. н., н. с. лаборатории анализа генома Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН. 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3.
E-mail: kaljina@vigg.ru.

Кошечкин Владимир Анатольевич — д. м. н., профессор. Заведующий кафедрой туберкулеза Российский университет дружбы народов (РУДН). л. Миклухо-Маклая, д. 8, 111198, Москва.
E-mail: asept@starnet.ru.

Ширманов Вячеслав Иванович — ассистент кафедры туберкулеза Российский университет дружбы народов (РУДН). Ул. Миклухо-Маклая, д. 8, 111198, Москва.
E-mail: asept@starnet.ru.

Янковский Николай Казимирович — д. б. н., проф., член-корр РАН, зав лабораторией анализа генома и директор Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН и Кафедра генетики Биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3.
E-mail: yankovsky@vigg.ru.

Borinskaya Svetlana Alexandrovna — PhD., leading scientists, laboratory of genome analysis, N. I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS. Gubkina st., 3, 119991, Moscow. E-mail: borinskaya@vigg.ru.

Kim Anns Alexeevna — undergraduate student, Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow and technical assistant in laboratory of genome analysis, N. I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS. Gubkina st., 3, 119991, Moscow. E-mail: a_kim@vigg.ru.

Kal'ina Nina Romualdovna — PhD, researcher, laboratory of genome analysis, N. I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS. Gubkina st., 3, 119991, Moscow. E-mail: kaljina@vigg.ru.

Koshechkin Vladimir Anatolevich — Doct. Med.Sci, professor. The head of Tuberculosis Department. Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya st., 8, 111198, Moscow, Russia.
E-mail: asept@starnet.ru.

Shirmanov Vyacheslav Ivanovich — Lecturer of Tuberculosis Department. Peoples' Friendship University of Russia Miklukho-Maklaya st., 8, 111198, Moscow, Russia.
E-mail: asept@starnet.ru.

Yankovsky Nikolay Kazimirovich — Doct Sci (Biol.), Prof. The head of laboratory of genome analysis and Director of N. I. Vavilov Institute of General Genetics, RAS, and Department of Genetics, Biology Division, Moscow State University. Gubkina st., 3, 119991, Moscow. E-mail: yankovsky@vigg.ru.