

酒精代谢及其相关基因遗传多态性

郭坤亮,季克良*,王昌禄*

(天津科技大学食品科学与生物技术学院,天津 300222)

摘要: 人体内酒精代谢的重要酶有乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)和乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)。乙醇代谢途径为:乙醇氧化为乙醛,乙醛再氧化为乙酸。ADH 基因多态性由 ADH₁, ADH₂₍₁₎, ADH₂₍₂₎, ADH₂₍₃₎, ADH₃₍₁₎和 ADH₃₍₂₎组成;ALDH 多态性由 ALDH₁, ALDH₂, ALDH₃和 ALDH₄组成。(孙悟)

关键词: 酒精代谢; 基因; 多态性

中图分类号:Q591 R318.02 Q78 文献标识码:B 文章编号:1001-9286(2005)07-0036-03

Alcohol Metabolism & the Relative Genetic Polymorphism

GUO Kun-liang, JI Ke-liang and WANG Chang-lu

(Food Science & Biotech College of Tianjin Science & Technology University, Tianjin 300222, China)

Abstract: The important enzymes for alcohol metabolism included alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH). The metabolic pathways of alcohol were as follows: alcohol oxidized into aldehyde, and then aldehyde oxidized into acetic acid. The genetic polymorphism of ADH was composed of ADH₁, ADH₂₍₁₎, ADH₂₍₂₎, ADH₂₍₃₎, ADH₃₍₁₎ and ADH₃₍₂₎. The genetic polymorphism of ALDH was composed of ALDH₁, ALDH₂, ALDH₃ and ALDH₄. (Tran. by YUE Yang)

Key words: alcohol metabolism; gene; polymorphism

人类基因组大规模测序,揭示基因组结构的同时,还显示了基因数量的有限性、结构的相对稳定性和遗传的多态性,对人体酒精代谢基因的研究已取得惊人的进展。乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)和乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH),先后产生氧化作用,将乙醇氧化成乙醛和乙酸,承担了大部分酒精代谢任务,是人体内最重要的酒精代谢。本文对人体酒精代谢及其基因的遗传多态性进行介绍。

1 酒精在体内的代谢

1.1 代谢速度

酒精化学名称为乙醇(C₂H₅OH, ethyl alcohol),是一种极性小分子物质,饮酒后酒精很快经口腔、食道、胃、肠等,在消化道内不需要机械作用而直接通过生物膜进入血液循环,整个消化道对酒精都有吸收作用,主要通过胃肠黏膜的扩散后通过血液循环均匀、迅速运输到全

身各组织器官进行代谢利用;肝脏是酒精代谢最主要的器官,胃和肠道吸收的酒精经静脉系统进入肝脏,有 80%~90%酒精在肝脏代谢,有 10%~15%在肾脏和肌肉及其他组织器官中代谢。90%~98%的酒精在体内完全被氧化成二氧化碳和水排出体外,同时放出能量(30 J/g),成人(按 60 kg 计算)平均每小时氧化 10 mL 酒精,一天最多可氧化酒精 380 mL;人体对酒精的氧化速度较为恒定 0.148 g 酒精/(kg 体重·h),不受血中酒精浓度的影响,大量饮酒超过人体对酒精的氧化速度,大量酒精就在体内蓄积而导致酒精中毒。

1.2 代谢过程

1.2.1 乙醇氧化为乙醛

乙醇氧化为乙醛由两个独立的代谢系统来完成,即为 ADH 氧化系统和非 ADH 乙醇氧化系统。ADH 氧化途径在 ADH 的作用下进行;非 ADH 乙醇氧化途径不需

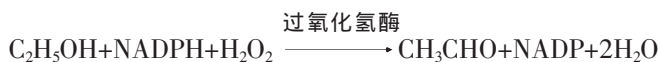
收稿日期 2005-03-14

作者简介:郭坤亮,男,贵州省仁怀市人,医学科学博士,我国白酒行业第一位发酵工程学博士后,贵州酒文化博物馆兼职研究员,天津科技大学副教授,硕士研究生导师,中国微量元素研究会委员,贵州省仁怀市第一、二届政协委员。中国贵州茅台酒股份公司制酒三车间工艺员,出版《饮酒与健康》专著一部,发表学术论文 20 余篇。

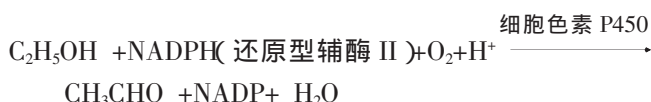
* 博士后指导教师。

要 ADH 参与。当血液中酒精浓度不高时,主要是 ADH 系统起作用;当酒精浓度过高时两者共同发挥作用。非 ADH 乙醇氧化途径包括 3 个氧化系统:

过氧化氢(H_2O_2)氧化酶系统:通过微粒体 H_2O_2 酶对酒精进行氧化,其反应式如下:



微粒体乙醇氧化系统(MEOS):通过细胞滑面内质网上的微粒体酶把酒精代谢为乙醛,其反应式如下:



膜结合离子转送系统:细胞膜上的钠钾 ATP 酶使 ATP 水平增高,促进线粒体呼吸加快,通过 ADH 系统促进乙醇代谢。

1.2.2 乙醛氧化为乙酸

乙醛氧化成乙酸的反应主要在线粒体内进行,酒精的代谢速度决定于呼吸链再氧化 NADH 的速率,依靠此途径,乙醇被代谢成乙醛后,再经 ALDH 作用使其氧化成乙酸。

1.2.3 乙酸彻底氧化

NAD 分子还原,最后乙酸参与柠檬酸循环,生成 ATP、水、二氧化碳等终产物,较少部分通过柠檬酸循环生成脂肪、蛋白质等被人体利用。

2 酒精代谢基因遗传多态性

ADH 系统的第一步主要是在 ADH 作用下乙醇生成乙醛,80% 的酒精氧化是在肝脏中通过该途径进行的;第二步,乙醛在 ALDH 的作用下生成对身体无毒理作用的乙酸,饮酒后血液中的乙醛浓度主要由 ALDH 决定的。肝细胞内的 ADH 和 ALDH 在辅酶 I(NAD^+)参与下对酒精正常生理代谢共同发挥重要作用,多年来一直是人们研究的焦点^[1]。但是人体内 ADH 和 ALDH 含量有限,当大量饮酒时,不能及时代谢大量的酒精,引起酒醉。此外,ADH 和 ALDH 基因呈多态性,个体差异大,导致有的想喝酒的人但不能喝,喝醉的人却不能及时醒酒。

2.1 ADH 多态性

ADH 是一种含金属酶^[2],经寡核苷酸多态(Single nucleotide polymorphism SNP)技术分析,目前已鉴定出的人体 ADH 编码基因至少有 6 种,它们在肝脏表达最高,也有在肺、消化道、大脑和角膜等器官组织不同程度的表达,结构基因定位于染色体 4q21~25,这 6 种基因可分为 4 种类型。第一类型的同工酶分别是由 α 、 β 和 γ 亚单位组成的同源或异源二聚体分别组成 ADH₁,ADH₂

和 ADH₃,这些同工酶对底物都有较低的米氏常数(K_m),是酒精代谢最重要的酶,其中 ADH₁ 作用最广,除了对酒精代谢外,还对其他物质也有作用,因此专一性不高;ADH₂ 和 ADH₃ 具有遗传多态性。ADH₂ 同工酶有 3 种不同的亚单位(β_1 , β_2 和 β_3),分别由 ADH₂₍₁₎ 第 143 核苷酸为 G,第 1107 核苷酸为 C;ADH₂₍₂₎ 第 143 核苷酸为 T;ADH₂₍₃₎ 第 1107 核苷酸为 T 等位基因编码^[3]。它们之间彼此只有一个氨基酸的差异,但活性差别很大, $\beta_1\beta_1$ 同工酶对酒精有很低的 K_m 和相对低的最大清除率(V_{max}),多见于白种人, $\beta_2\beta_2$ 同工酶对酒精有很低的 K_m ,但最大清除率(V_{max})是 $\beta_1\beta_1$ 的 40 倍,多见于亚洲人, $\beta_1\beta_2$ 介于两者之间, $\beta_3\beta_3$ 的 K_m 和 V_{max} 都高,仅见于部分非洲人。ADH₃ 位点有两个等位基因,即 ADH₃₍₁₎ 和 ADH₃₍₂₎,编码分别为 γ_1 和 γ_2 ,彼此之间有两个氨基酸不同。纯合二聚体 $\gamma_1\gamma_1$ 比 $\gamma_2\gamma_2$ 同工酶有 2 倍的 V_{max} ,但都为低 K_m ^[4]。由于这种多态性在动力学特性方面的差异较小,ADH₂ 在酒精代谢中的意义亦比 ADH₃ 小。ADH₃ 的最大清除率(V_{max})是 ADH₃₍₁₎ 的 20 倍^[5]。通过对不同 ADH 编码基因亚基的比较,ADH₂₍₂₎ 编码为高活性亚基,对人体健康提供保护作用^[6], K_m 低, V_{max} 高,在肝细胞表达量高,结构和功能研究较为清楚,但目前未见 ADH₂₍₂₎ 克隆表达的报道^[7]。

2.2 ALDH 多态性

目前在人体肝脏中鉴定出的 ALDH 有 4 种,为同源四聚体,编码基因定位于第 12 染色体,它们负责大部分乙醛的氧化。ALDH₁ 存在于细胞浆中;ALDH₂,ALDH₃ 和 ALDH₄ 分别存在于不同的细胞器中。其中 ALDH₂ 虽然研究较多,但具有遗传多态性,等位基因 ALDH₂ 外显子 12 发生一个碱基替换,引起 ALDH₂ 失活。突变基因 ALDH₂₍₂₎ 对野生型 ALDH₂₍₁₎ 为显性,这样的 ALDH₂₍₂₎ 纯合子和杂合子携带者的 ALDH₂ 均无活性,多见于亚洲人种。这种人饮酒后乙醛不能及时代谢,引起面红、头痛和恶心等不愉快反应而不易酗酒,有力地保护了 ALDH₂₍₂₎ 携带者。相反,ALDH₃₍₁₎ 能及时代谢血中乙醛,饮酒出现轻松愉快感,易成为酗酒人群。

主要 ADH 和 ALDH 的遗传多态性见表 1。

表 1 主要 ADH 和 ALDH 的遗传多态性

基因定位	等位基因	蛋白产物	酶学特性
ADH ₂	ADH ₂₍₁₎	β_1	K_m 低, V_{max} 低
	ADH ₂₍₂₎	β_2	K_m 低, V_{max} 高
	ADH ₂₍₃₎	β_3	K_m 高, V_{max} 高
ADH ₃	ADH ₃₍₁₎	γ_1	K_m 低, V_{max} 高
	ADH ₃₍₂₎	γ_2	K_m 低, V_{max} 低
ALDH ₂	ALDH ₂₍₁₎	ALDH-E	有活性
	ALDH ₂₍₂₎	ALDH-K	无活性

3 展望

3.1 通过上述 ADH 和 ALDH 的遗传多态性分析知道 , 酒量大小主要取决于酒精代谢基因的遗传多态性 , 不同的人酒量有大小 , 喝酒不能强人所难 , 为提倡科学、文明、健康的酒德酒风提供了科学依据。

3.2 利用 ADH 和 ALDH 基因多态性信息 , 研制检测酒精代谢基因的快速检测试剂盒 , 对饮酒与健康的相对风险性进行更好的预测 , 减少过量饮酒的风险因素 , 必要时进行医学干预。并可用于遗传咨询、群体筛查和寻找酒精依耐的高危人群 , 有助于保护酒类消费者的合法权益^[8]。

3.3 基因组时代为人类研究打下坚实基础 , 后基因时代已经来临。ADH 和 ALDH 基因多态性是一对宝贵的基因资源 , 克隆高活的酒精代谢基因 , 选择合适的高效表达系统 , 构建生产 ADH 和 ALDH 的功能菌株 , 生产强有效的“解酒药” , 将对减少饮酒对人体健康的损害和对社会带来的不良影响 , 促进酒类行业的健康发展起到良好的作用^[9]。

参考文献 :

[1] Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes: roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease[J]. Prog Liver Dis ,

1995 (13)151-172.

[2] Kimura E, Kikuta E. Why zinc in zinc enzymes? From biological roles to DNA base-selective recognition[J] J Biol Inorg Chem 2000 5 (2):139-155.

[3] Xu YL, Carr LG, Bosron WF, et al. Genotyping of human alcohol dehydrogenases at the ADH2 and ADH3 loci following DNA sequence amplification[J] Genomics ,1988;2(3): 209-214.

[4] Ehrig T, Bosron WF, Li TK. Alcohol and aldehyde dehydrogenase[J]. Alcohol 1990;25(2-3):105-116.

[5] Thomasson HR, Beard JD, Li TK. ADH2 gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics[J]. Alcohol Clin Exp Res ,1995 Dec;19(6):1494-1499.

[6] Chen CC, Lu RB, Chen YC, et al. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism[J]. Am J Hum Genet ,1999 Sep;65(3):795-807.

[7] Duester G, Farres J, Felder MR, et al. Recommended nomenclature for the vertebrate alcohol dehydrogenase gene family[J]. Biochem Pharmacol ,1999 58(3):389-395.

[8] 汪家政 , 范明. 蛋白技术手册(第 1 版) [M] 北京 : 科学出版社 ,2001.38-41.

[9] A. 亚当斯 , 等著 , 刘子铎译. 酵母遗传方法实验指南(第 1 版) [M]. 北京 : 科学出版社 ,2000.110.

《中国白酒的嗅觉味觉科学及实践》出版发行

陈益钊教授所著《中国白酒的嗅觉味觉科学及实践》一书 , 已由四川大学出版社出版(书号 ISBN—5614—1300—9/TQ·4)。该书以全新的视觉较为系统地讨论了适用于不同香型白酒 , 从半成品酒到成品酒的各个工艺技术环节的相关基本原理、基本技术、基本操作要领和存在的一些问题 , 较为详细地介绍了作者十多年来在白酒研究方面所取得的一系列创新性重要成果及其在生产中应用推广的新经验。该书具有理论和实用并重的特点。该书还对中国蒸馏白酒的研究课题及发展方向中的一些重要问题提出了一些见解。该书可供国内不同香型蒸馏白酒生产厂、酿酒行业有关的科研院(所)、糖酒公司等专业研究人员、勾兑调味技术人员使用 , 也可作有关大中专院校的教材或教学参考书。该书章目如下 :

- 1. 中国白酒的构成
- 2. 论白酒的复杂成分
- 3. 协调成分论
- 4. 论组合
- 5. 白酒味觉转变论
- 6. 白酒“调味”论
- 7. 白酒的“调味”
- 8. 38~44 度白酒的几个基本问题
- 9. 白酒香气成分的嗅阈值
- 10. 白酒的味觉现象
- 11. 白酒的不正常味感
- 12. 酿酒用粮食的香气
- 13. 白酒生产中不同类别的变化
- 14. 酒体
- 15. 浓香型曲酒的“陈味”

- 16. 关于我国成品白酒的近似性问题
- 17. 过滤
- 18. 贮存
- 19. 白酒老熟化的基本原理
- 20. 酒类添加剂
- 21. 串蒸的作用和基本意义
- 22. 固液结合白酒的生产实践

该书每本定价 45 元 , 邮挂包装等费 5 元 , 共 50 元。

欲购书者请汇款至 :

1. 邮汇 : 成都一环路西一段(菊乐路口) 嘉宇大厦七楼 , 四川嘉宇房地产开发建设有限公司 , 关向南收 , 邮编 : 610041 , 电话 : (028)85065684 , 85080394
联系人 : 何燮清 电 话 : (028)85261337
地 址 : 成都二环路南二段十五号中国人民银行成都分行(610041)