



Разобраться в генетике алкоголизма очень сложно, потому что в него вовлечено множество генов, и вклад каждого может быть очень мал. Специалисты признают, что до сих пор плохо понимают, как влияет на работу нервных клеток этиловый спирт. Поэтому неизвестная ранее мутация, повышающая потребление алкоголя и чувствительность к его эффекту, вызвала у ученых особый интерес. Ведь она действует на нейроны напрямую. Дэвид Спека (David J. Spaca) и его коллеги из филиалов Калифорнийского университета (University of California) в Сан-Франциско, Беркли и Дэвисе получили мутацию, воздействуя на мышей N-этил-N-нитрозомочевинной. Это мощный мутаген, который сейчас используют по всему миру в исследовательских целях. Ученые картировали все генетические изменения, связанные с повышенной двигательной активностью мышей. Но оказалось, что животные, несущие точечную мутацию в определенном месте 12-й хромосомы, отличаются не только гиперактивностью. Они весят меньше, чем обычные мыши (в среднем 23 грамма против нормы в 27), хотя едят много. Но больше всего ученых заинтересовала их реакция на алкоголь.

Мутацию назвали *Lightweight* («легкий вес»). Она поражала мышинный ген, гомологичный гену *unc-79* круглого червя *C.elegans*. А у червя, как было показано ранее, повреждение данного гена усиливает чувствительность к алкоголю: мутантные черви под действием этанола находились без движения дольше, чем обычные. Собственно, мутация состоит в замене всего одного азотистого основания на другое (гуанина на тимин), но из-за этого синтез белка *unc-79* наталкивается на так называемый «стоп-кодон», не несущий информации об аминокислоте, и останавливается. Надо сказать, что мыши – гомозиготы по данной мутации (несущие ее на обеих парных хромосомах) погибали через 1–2 дня после рождения, так что ученые работали только с гетерозиготами, у которых один ген мутантный, а другой нормальный.

Инъекция этанола на мышей действовала так же, как бутылка водки на человека – они падали и валялись без движения. Через какое-то время мыши приходили в чувство и начинали подниматься. Ученые измеряли время «отключки» как показатель их чувствительности к острому введению этанола. Мутантные мыши валялись без движения вдвое дольше, чем контрольные. При меньшей дозе этанола мутанты лежали в течение 50 минут, а контрольные – 22 минуты, при большей дозе – 120 минут и 65

минут соответственно.

Мутанты предпочитали крепкие напитки

В следующем эксперименте мышам предлагали употреблять алкоголь добровольно. Четыре дня подряд им давали на выбор две бутылки: с водой и с раствором этанола разной концентрации (от 3% до 20%). Слабенький раствор все мыши предпочитают воде, так же, как и обезьяны. Но 20–процентный этанол предпочло вдвое больше мутантных мышей, чем контрольных. А по объему мутанты выпили в три раза больше крепкого алкоголя. На всякий случай биологи проверили, не изменилась ли у них вкусовая чувствительность. Но тесты с раствором сахара и с горьким хинином показали, что со вкусом у мутантов все в порядке.

Наконец, мышей помещали в камеру из двух отсеков: белого и черного. В черном они получали укол с физиологическим раствором, а в белом – с этанолом. При проверке мутантные мыши предпочитали находиться в белом отсеке, ожидая дозы алкоголя, несмотря на естественное стремление всех грызунов в темноту.

Канал воздействия на нейроны

клетка

ионные каналы

Белки или комплексы белков, с помощью которых ионы перемещаются по электрохимическим градиентам через мембрану клетки. Поддерживают разность потенциалов между внутренней и внешней сторонами мембраны. Через них проходят ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ . Из-за открывания и закрывания ионных каналов меняется концентрация ионов по разные стороны мембраны и происходит сдвиг мембранного потенциала.

Ген *unc-79* экспрессируется в нервной системе повсюду. Ученые показали, что белок *unc-79* связан с ионными каналами *NALCN*, пропускающими через мембрану ионы  $\text{Na}^+$ . Благодаря этому поддерживается мембранный потенциал и возможно проведение нервного импульса. Полагают, что именно через белки этих каналов этанол действует на нейроны, а значит, повышенная чувствительность к алкоголю – результат неправильной работы каналов.

Если мутацию гена *unc-79* найдут у человека, то, по словам ученых, будет расшифрован еще один неизвестный ранее генетический механизм пристрастия к алкоголю.