

KRZYSZTOF KUMAŃSKI¹, AGNIESZKA KAMIŃSKA²

¹*Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień
Niciarniana 41, 92-320 Łódź*

²*Praktyka Lekarska
Mehoffera 160 J/1, 03-081 Warszawa
E-mail: mopitu@hot.pl*

RÓŻNE DROGI METABOLICZNE ALKOHOLU ETYLOWEGO W TKANKACH

WSTĘP

Dopiero w I połowie XX w. okazało się, że procesy przemian metabolicznych węglowodanów, tłuszczów i białek, jako substancji energetycznych, są bardzo podobne u wszystkich gatunków zwierząt i człowieka. Przemiany te odbywają się na podstawowych szlakach biochemicznych, mianowicie glikolizy, cyklu Krebsa, czyli cyklu kwasu cytrynowego, zwanego też cyklem kwasów trkarboksylowych, i fosforylacji oksydacyjnej.

Alkohol etylowy, jako produkt procesu fermentacji alkoholowej, może być naturalnym wytworem przemian glukozy, prowadzonych przez wiele gatunków mikroorganizmów, np. niektórych bakterii czy grzybów, szczególnie drożdży. Na szlaku fermentacji alkoholowej wytworzony w procesach glikolizy kwas pirogronowy zostaje przekształcony przez enzym dekarboksylazę pirogronową w aldehyd octowy, a ten przez kolejny enzym, dehydrogenazę alkoholową (ADH), w alkohol etylowy. Warto wspomnieć, że dehydrogenaza ta jest ciekawym enzymem, gdyż działa dwustronnie, a to oznacza, iż może utleniać etanol do aldehydu octowego i re-

dukować aldehyd octowy do etanolu, zależnie od okoliczności, przede wszystkim od obecności w środowisku NAD^+ czy NADH (dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego utlenionego lub zredukowanego).

Etanol może pojawić się w komórkach ludzi czy zwierząt także drogą zwykłego spożycia, jako składnik przyjmowanego napoju, żywności lub używek i musi w ich organizmach być metabolizowany. Przemiany te odbywają się także poprzez etap aldehydu octowego, a dehydrogenaza alkoholowa utlenia go do aldehydu octowego wykorzystując NAD^+ i wytwarzając NADH .

Powstający aldehyd octowy jest bardzo trudny do wykrycia w tkankach, gdyż w warunkach fizjologicznych ujawnia się on w bardzo niskich stężeniach. Dzieje się tak, między innymi dlatego, że grupa aldehydowa jest bardzo reaktywna chemicznie i wchodzi szybko w cały szereg reakcji, np. z wolnymi grupami aminowymi, grupami hydroksylowymi czy grupami sulfhydryłowymi różnych związków, przede wszystkim białek, a może też łączyć się z biogennymi aminami.

SZLAKI PRZEMIAN METABOLICZNYCH

Po wypiciu alkoholu etylowego, w tkankach i we krwi przyjmującego ten środek pacjenta powstaje nadmiar etanolu, a organizm musi „coś z nim zrobić”, aby jego trujące działanie zniwelować. O ile sam etanol nie jest tak niebezpieczny dla ustroju jako alko-

hol, to bardzo trujący dla komórek jest jego metabolit, aldehyd octowy.

Co się więc dzieje, gdy w organizmie i jego poszczególnych tkankach pojawi się znaczny nadmiar egzogenego alkoholu? Do złego prognozowania oddziaływania tego

ksenobiotyku przyczynia się jeszcze fakt, że etanol ma znakomitą łatwość przenikania przez błony komórkowe i już w jamie ustnej przekracza ich barierę dostając się do krwi (oznacza to, że można się upić nawet nie połykając alkoholu, ale przez dłuższy okres trzymając go po prostu w ustach). Jednakże główny szlak absorpcji przyjętego etanolu odbywa się w żołądku i jelitach.

Niektórzy sądzą (BIDZIŃSKI 1991, LUTNICKI i współaut. 2006), że nie przenika on stamtąd do krwi w całości. Jeśli jednak przyjmie się większą ilość alkoholu, np. wódki, albo w sposób długotrwały będzie się ten alkohol spożywać, to jego stężenie we krwi gwałtownie wzrasta i przyspiesza tempo utleniania do aldehydu octowego.

Jak wspomniano, głównym szlakiem przemian alkoholu etylowego jest odbywający się w wątrobie cykl przemian, w którym uczestniczą dehydrogenaza alkoholowa i dehydrogenaza aldehydowa, przekształcające etanol, poprzez aldehyd octowy, w kwas octowy. Równoległym szlakiem przemian, który otrzymał dawniej nazwę mikrosomalnego układu utleniania etanolu (ang. microsomal ethanol oxidizing system, MEOS), jest system, w którym uczestniczy mikrosomalny układ cytochromu P-450. Istnieją jeszcze dwie możliwości, choć o mniejszym znaczeniu, a mianowicie szlak, w którym udział bierze katalaza utleniająca etanol przy udziale nadtlenu wodoru H_2O_2 , i szlak tzw. nieoksydacyjny, polegający na „sprzęganiu” etanolu z kwasami, np. siarkowym czy glukuronowym, a także z wolnymi kwasami tłuszczowymi drogą ich estryfikacji.

W zasadzie szlaki przemian metabolicznych etanolu wyjaśnione zostały już ponad 30 lat temu, na podstawie badań opublikowanych głównie w okresie 1980–2000. Ich wnioski i wyniki obserwacji należy tu tylko przypomnieć.

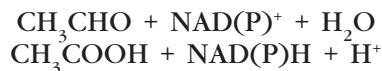
Jak wiadomo, podstawową rolę w katabolizmie alkoholu etylowego pełni szlak dehydrogenazy alkoholowej. Najważniejszym z kolei miejscem jej działania jest wątroba, uważana za główny obszar detoksykacji etanolu. Według BIDZIŃSKIEGO (1991), KOSTOWSKIEGO (1991), WALDA (1991) i innych badaczy logistykę tej drogi metabolicznej można przedstawić następująco:

W pierwszym etapie przemian tworzy się kompleks – dehydrogenaza alkoholowa/ NAD^+ . ADH zaliczana jest według BARTOSZA (2003) do grupy enzymów oznaczanej jako alkohol: NAD^+ oksydoreduktaza

(EC 1.1.1.2). Jest ona najważniejszym enzymem w katabolizmie etanolu i ma układ homo- i heterodimerów. Każdy z nich jest zbudowany z 374 aminokwasów o podjednostkach typu alfa, beta i gamma. Najważniejszymi miejscami struktury ADH są cysteina-46 i histydyna-67, które wiążą atom cynku (CHROSTEK 2004; JELSKI i współaut. 2006, 2007).

Kolejność zdarzeń opisała ciekawie CHROSTEK (2004). Gdy utworzy się już kompleks dehydrogenaza alkoholowa/ NAD^+ , centrum aktywne enzymu zbliżone do okolicy wiązania NAD^+ uwalnia atom wodoru. W następnym etapie cząsteczka etanolu jest wiązana w centrum aktywnym w ten sposób, że powstaje potrójny układ kompleksowy, enzym- NAD^+ -etanol. Teraz następuje właściwe utlenianie alkoholu, polegające na przemieszczaniu się jonu wodorowego (H^+) z alkoholu na koenzym, co umożliwi tworzenie się $NADH$ i jednocześnie powstawanie aldehydu octowego. Aldehyd octowy opuszcza centrum aktywne enzymu, a na jego miejsce przyłączana jest cząsteczka wody. W etapie końcowym odłącza się $NADH$, a enzym uzyskuje swą pierwotną konformację.

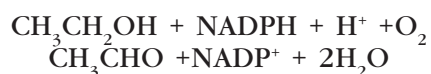
Powstający aldehyd octowy przekształca się w kwas octowy według reakcji:



Reakcję tę przeprowadza dehydrogenaza aldehydowa, czyli ALDH (aldehyd: NAD^+ oksydoreduktaza) ujawniająca, podobnie jak dehydrogenaza alkoholowa, wyraźny polimorfizm, gdyż jej izoenzymy różnią się liczbą aminokwasów (różna masa atomowa, szybkość katalizy, liczba podjednostek i miejsc występowania). Jaka jest logistyka działania tego enzymu? Według sugestii przedstawionej przez CHROSTEK (2004), przebiega ona w kilku etapach, podczas których NAD^+ „wchodzi” do centrum katalitycznego enzymu, którego grupa sulfhydrylowa cysteiny pozwala na połączenie się aldehydu octowego z enzymem, a następnie, dzięki wodzie wnikać do układu, grupa aldehydowa przyłącza atom tlenu stając się grupą karboksylową. Z centrum aktywnego enzymu przemieszcza się $NADH$, usuwając stamtąd swą molekułę. W ten sposób aldehyd octowy przechodzi w produkt finalny – kwas octowy, uzyskując zamiast grupy aldehydowej $-COH$, grupę karboksylową $-COOH$. Tworzący się kwas octowy może być przekształcany do koenzymu A i ostatecznie metabolizowany do CO_2 i H_2O .

Drugi układ przemian alkoholu etylowego, to wspomniany MEOS, opisany już w latach 1970–1990. Jest on zlokalizowany w siateczce śródplazmatycznej komórki i ma większe znaczenie w przypadkach, gdy organizm przyjmuje częściej lub większe niż sporadyczne dawki alkoholu albo czyni to przez dłuższy okres. Wtedy układ obu dehydrogenaz: alkoholowej i aldehydowej, staje się niewystarczający, by etanol „przerobić” na produkt ostateczny (czyli kwas octowy). Włącza się wtedy układ wspomagający cytochromu P-450. Przypisuje się mu utylizowanie alkoholu do około 6% dawki (MAŁKOWSKA i SZUTOWSKI 2009) Według LIEBERA i DE CARLI (1972), siateczka śródplazmatyczna w komórkach wątroby musi wtedy włączyć do przemian etanolu enzymy istniejące w mikrosomach. Działanie systemu MEOS może ujawniać się w postaci następujących po sobie reakcji opisanych przez CHROSTEK (2004), w których udział biorą: (i) cytochrom P-450 II E1, (ii) NADPH, a więc zredukowana forma fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, (iii) tlen w postaci cząsteczkowej i (iv) reduktaza NADPH/cytochrom c.

Opisuje to wzór (CHROSTEK 2004):

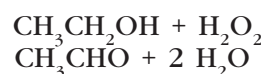


Zauważono, że układ MEOS ujawnia małą swoistość substratową, bierze bowiem udział także w metabolizmie alkoholu metylowego, będącego bardzo niebezpieczną trucizną, oraz kilku rodzajów innych alkoholi, mających cząsteczki dłuższe niż metanol i etanol. Na tej drodze przemian mogą tworzyć się jednak też wolne rodniki hydroksylowe (CHROSTEK 2004). BARTOSZ (2003) podaje, że alkohol etylowy jest utleniany na tej drodze „szczególnie sprawnie” przez izoenzym II E1 cytochromu P-450. Kilku badaczy stwierdziło już dawniej (JOLLY i współaut. 1977, KHAN 1981, KHAN i współaut. 1987), że obecność etanolu w tkance może indukować powstawanie specyficznych form cytochromu P-450.

Aktywność MEOS jest znacznie podwyższona w tzw. alkoholizmie przewlekłym, w tych bowiem warunkach zwiększa się we krwi alkoholików stężenie aldehydu octowego, jak i kwasu octowego. Układ MEOS działa też w mikrosomalnym układzie utleniania leków (BIDZIŃSKI 1991), bowiem cytochrom P-450 bierze udział w pewnej liczbie innych reakcji zachodzących w mikrosomach, podczas których może wytworzyć się cząsteczka wody utlenionej H_2O_2 . Udało się jednak wy-

izolować frakcje mikrosomalną, która ujawnia aktywność zespołu reakcji MEOS, a jest wolna od katalazy. Mimo że powinowactwo układu MEOS do substratu jakim jest etanol okazuje się znacznie niższe niż powinowactwo do etanolu wykazywane przez dehydrogenazę alkoholową, to cytochromowi P-450 przypisuje się jednak znaczące możliwości utleniania etanolu.

Trzeci układ mający znaczenie na szlaku metabolizmu etanolu, to układ biochemiczny oparty o enzym katalazę. Utlenia on alkohol przy pomocy nadtlenu wodoru w reakcji, którą można przedstawić jako addycję obu tych składników:



Katalaza jest hemoproteiną, katalizującą przede wszystkim rozkład nadtlenu wodoru do wody i tlenu. Może ona działać bardzo szybko, bo reagując z H_2O_2 , około 10 tysięcy razy szybciej niż niektóre peroksydazy u roślin, rozkłada w okresie sekundy około 200 tysięcy cząsteczek H_2O_2 . W kolejnych etapach tego utleniania bierze udział hem, jako koenzym molekuly enzymu, sam enzym jest zaś aktywny w dużym przedziale pH (5,0–10,5). Enzym jest złożony z czterech podjednostek, a każda z nich łączy się z 1 molekułą NADPH i występuje przede wszystkim w wątrobie, czerwonych krwinkach i w nerkach.

Reakcje katalazy związane z przemianą alkoholu ujawniają prawdopodobnie większą wydajność w żołądku niż w komórkach wątroby, gdzie dostępność nadtlenu wodoru jest mniejsza. Istnieją ciekawe doniesienia, mówiące że katalaza może wykazywać dużą aktywność w metabolizmie etanolu na terenie ośrodkowego układu nerwowego, gdzie aktywność samej dehydrogenazy alkoholowej nie jest specjalnie wysoka (BARTOSZ 2003). Sugeruje się więc, że osobnicy o wyższej aktywności katalazy w krwinkach mogą przyjmować etanol w ilościach znacznie wyższych niż przeciętna.

Reakcje nieoksydacyjne przemian etanolu mają stosunkowo najmniejsze znaczenie, choć w grę wchodzi tu estryfikacja kwasów tłuszczowych. Ten obszar przemian może być jednak w części odpowiedzialny za uszkodzenia przez etanol tzw. narządów mięsnych, głównie wątroby (LAPOSATA i LANGE 1986).

Podsumowując rozważania na temat możliwości metabolizowania etanolu należałoby wysnuć wniosek, że wszystkie trzy szla-

ki przemian prowadzą przez etap aldehydu octowego. Można też sugerować, że przyjęcie dużej dawki etanolu przez organizm wprowadza go w stres biochemiczny (KOŁATAJ 1993). W interesie ustroju jest zastosowanie wtedy możliwie szybko takich środków, by działającego obciążenia się pozbyć i przyjąć do komórek truciznę sprawnie rozłożyć lub unieszkodliwić.

Na pierwszy ogień walki z owym chemicznym obciążeniem wysuwa się, jak już wspomniano wątroba, uniwersalny gruczoł „do wszystkiego”. Wątroba jest pierwszym miejscem i jednocześnie „policją”, która przy ostrym zatruciu alkoholowym uruchamia swój układ dehydrogenaz alkoholowej i aldehydowej. Mobilizacja ustroju musi być adekwatna, a więc nieco inna przy ostrym, a nieco inna przy przewlekłym spożywaniu etanolu i systematycznym zatruwaniu tkanek, kiedy to można zaobserwować ujawnienie się z biegiem czasu pewnej tolerancji na rosnące dawki. Obszerniej zjawisko to opisuje KOSTOWSKI (1983, 1991). Zmiany adaptacyjne pojawiające się w tym wypadku zmierzają do zminimalizowania stopnia zaburzenia fizjologicznej i biochemicznej homeostazy organizmu. Zaczyna się „długofalowa” czynność ustroju, adaptująca etanol jako stały składnik pożywienia lub napojów, który wszak normalnym pożywieniem i napojem nie jest. Na początkowym etapie owej adaptacji, jakby wzmożonej czujności, jest „pogotowie NADH”. Czynności oksydacyjno-redukcyjne układu NAD/NADH, to przede wszystkim zwiększanie szybkości działania mitochondriów i zwiększenia ich udziału w obrocie metabolicznym, czyli zwiększenia ich wydajności pracy. Wzrasta tym samym sprawność mitochondrialnego łańcucha oddechowego oraz sprawność przesyłania „równoważników oksydacyjnych” do cytoplazmy. Aby zjawiska owe mogły się realizować, musi ujawnić się w większych ilościach kwas adenylozodifosforowy (ADP), który jest czynnikiem koniecznym, aby mogła zachodzić fosforylacja oksydacyjna. Ale aby zwiększyła się „podaż” ADP, musi ulec hydrolizie większa liczba cząsteczek ATP i wejść w odpowiednie reakcje podczas mitochondrialnej fosforyla-

cji oksydacyjnej. Można sądzić, że przy stałym, chronicznym wprowadzaniu etanolu do krwioobiegu i w następstwie do tkanek, reakcje zużywania się i odtwarzania ATP i ADP nie są tak zrównoważone, jak w normalnych, fizjologicznych warunkach tworzenia się odpowiednich metabolitów w komórce.

Już przed 20 laty BIDZIŃSKI (1991) przypuszczał, iż spalanie etanolu może przyspieszać także tempo metabolizmu fruktozy. Przemiany fruktozy mogą z kolei dostarczać ADP do procesów fosforylacji, a następnie do zwiększania poziomu fosfodihydroksyacetonu, który w dalszych etapach może sprzyjać regeneracji NAD⁺ w cytozolu. Należy podkreślić, że tak dzieje się zapewne przy długotrwałym spożywaniu dużych ilości alkoholu. Jednakże zaobserwowano też tzw. zjawisko SIAM (ang. swift increase alcohol metabolism), czyli szybkiego wzrostu tempa metabolizmu alkoholu, które według THURMANA i współaut. (1980) może być pod kontrolą genetyczną. Aczkolwiek mechanizmy tego zespołu przemian nie są dokładnie wyjaśnione, to można także przypuszczać, że są one związane z zahamowaniem tempa glikolizy. YUKI i THURMAN (1980) sugerowali, że tego rodzaju cykl przemian etanolu może być powiązany z fizjologiczną działalnością hormonów na osi przysadka mózgowa-nadnercza. Interpretacja tych zjawisk może być trudna, gdyż np. mechanizmy przeobrażeń metabolicznych alkoholu są jeśli nie analogiczne, to bardzo podobne, niezależnie od tego czy jest on pobierany przez organizm w sposób ostry czy przewlekły (CHEREN i współaut. 1984). Wynika z tych rozważań także przypuszczenie, że istnieją wśród ludzi osobnicy z systemem SIAM i bez tego systemu, co dowodzi, że szybkość rozkładania etanolu może być uzależniona od układu genetycznego. Ujawnienie u badanego pacjenta układu SIAM pozwalałoby na przyjmowanie przez niego istotnie wyższych dawek alkoholu niż przez ludzi z brakiem SIAM i jednocześnie na szybsze tempo jego przemian.

Reasumując wspomniane sugestie można dojść do wniosku, że w ogóle nie jest ważny model picia...ważny jest sam fakt picia...

WARTOŚCI ENERGETYCZNE

Wiadomo, że przewlekły alkoholizm wywołuje gromadzenie się tłuszczów w wątrobie pod postacią spichrzenia, wywołuje hiperlipidemię i doprowadza w koń-

cowym etapie do marskości wątroby (łac. *cirrhosis hepatis*). Nie jest jednak wyjaśnione dokładnie na jakiej drodze proces ten przebiega. Nie jest wiadome zwłaszcza

to, czy podczas długotrwałego przyjmowania alkoholu „mobilizują” się wolne kwasy tłuszczowe i w dodatkowej ilości ujawniają swoją gotowość do owego spichrzania tłuszczów. Udało się zaobserwować, iż toksyczna dawka etanolu, wprowadzona tylko jeden raz szczerowi doświadczalnemu, zwiększyła koncentrację wolnych kwasów tłuszczowych w jego krwi. Przypuszcza się, że zwiększona w tych warunkach ilość owych kwasów pochodzi raczej z własnej, endogennej syntezy w hepatocytach niż przechodzi do osocza z tkanki tłuszczowej.

Jest ciekawe, że długotrwale przyjmowany alkohol nie wywiera dużego wpływu na upośledzenie syntezy białka w wątrobie, jednakże wzmacnia on tempo syntezy w wątrobie triacylogliceroli, hamuje też tempo przemian cyklu kwasów trikarboksylowych, czyli cyklu Krebsa. To ostatnie zjawisko tłumaczy się utlenianiem etanolu przez dehydrogenazę alkoholową, której działalność na tym polu prowadzi do zwiększonego, a nawet nadmiernego wytwarzania NADH (LIEBER 1976, 1994, 2000).

Wiadomo, że metaboliczny rozkład 1 g glukozy daje 4,1 kcal, 1g białka – 4,3 kcal, 1g tłuszczów – 9,3 kcal, a 1 g alkoholu – 7,2 kcal. Długo dyskutowano, czy owe kalorie otrzymywane z przemian etanolu dają organizmowi korzyść energetyczną. Dokładnie, uwolniona energia w jednostkach kcal/g (kJ/g) ze skrobi wynosi 4,18 (17,49), z czystej glukozy 3,69 (15,44), z tłuszczu 9,35 (39,12), z białka 4,43 (18,52) i z alkoholu etylowego 7,11 (29,75). Współczynnik oddechowy (WO), czyli stosunek objętości wydzielanego CO₂ do objętości zużytego tlenu w procesie spalania jest najwyższy dla glukozy, gdyż wynosi 0,995, a najniższy właśnie dla alkoholu – 0,663. O ile wymienione składniki pokarmowe mają zawsze niższe współczynniki strawności od 1 (100%), np. węglowodany 98%, tłuszcze 95%, białka 92%, to alkohol jest rekordzistą nie do pobicia, bo ma wartość 1 czyli 100%. Oznacza to, że pobrany alkohol drogą *per os* wchłaniać się może w całości. Wiadomo jednak, że część spożytego alkoholu może być wydalana z wydychanym powietrzem, i to nawet do 7%, około 2–3% wraz z moczem i znikoma ilość, bo zaledwie 1%, z potem. Także niewielka ilość etanolu ulega metabolizowaniu na drodze nieoksydacyjnej i może tworzyć bezpośredni metabolit, etyloglukuronid (Et G) powstający w wątrobie. Pojawiający się w moczu

etyloglukuronid, w ilości zaledwie 0,02%, może być markerem spożycia alkoholu (MAŁKOWSKA i SZUTOWSKI 2009).

Tak więc można domniemywać, że organizm ma możliwość korzystania z energii zawartej w cząsteczce etanolu, jak sądzi BIDZIŃSKI (1991) nawet do 60% „dziennego zapotrzebowania na kalorie”. Dzieje się to jednak nie fizjologicznie, ale kosztem upośledzenia „normalnej” glikolizy i cyklu kwasów trikarboksylowych oraz innych szlaków metabolicznych. Dość częste mniemanie o tzw. „pustych kaloriach” alkoholowych powinno więc być poddane dogłębnej analizie. Za pozytywnymi „kaloriami alkoholowymi” może świadczyć fakt, że wytwarzający się podczas przemian etanolu aldehyd octowy staje się substratem dla kwasu octowego, który włącza się do „normalnych” przemian w dalszych cyklach metabolicznych. Stąd powstaje owa „korzystna” energia. Jednak, gdy kwas octowy tworzy się w nadmiarze, to blokuje inne, „fizjologiczne” źródła w przemianach cyklu Krebsa. No i ta, w tym wypadku hiperpraca wątroby!... Obszerniej zagadnienia te opisywane są zarówno w starszym, jak i nowym piśmiennictwie (HAWKINS i KALANT 1972; GRABOWSKA-HIBNER i współaut. 1979; LAPOSATA i LANGE 1986; LIEBER 2000; CRIDDLE i współaut. 2004; KRAWENTEK 2004; JELSKI i współaut. 2006, 2007; LUTNICKI i współaut. 2006). Wstępna konkluzja pozwala na przewrotne spostrzeżenie, że gdy wartość kaloryczna etanolu wynosi około 7,1–7,2 kcal/g; to spożycie około 250 g (a nawet 200 g, co stanowi objętość szklanki) alkoholu w okresie dnia (lub doby) może pokryć około połowy dziennego zapotrzebowania na kalorie, czyli około 1500 kcal/24 h. Ta dodatkowa „niefizjologiczna” energia stawać się może przyczyną stłuszczenia nie tylko wątroby, ale i tzw. otyłości alkoholowej w ogóle, może też doprowadzić do niedożywienia prawidłowymi składnikami pokarmu, a więc niedoborów żywieniowych (CICHOŹ-LACH i współaut. 2008, ORYWAL i współaut. 2009, BĄBAŁA i współaut. 2011).

Jest istotne to, że rocznie ukazuje się na temat alkoholu ponad 1500 publikacji. Prawie wszystkie zgadzają się z opinią, iż etanol jest trucizną, a w interesie zdrowia człowieka „pijącego” należy likwidować jego szkodliwe skutki jak najszybciej i najbardziej skutecznie.

RÓŻNE DROGI METABOLICZNE ALKOHOLU ETYLOWEGO W TKANKACH

Streszczenie

Alkohol etylowy po przyjęciu do ustroju wchłania się przede wszystkim w przewodzie pokarmowym i wraz z krwią dostaje się do wątroby, która jest głównym miejscem jego metabolizmu. Zdolność jego utleniania mają jednak prawie wszystkie tkanki.

Istnieją cztery drogi biochemicznych przemian etanolu: (1) utlenianie do aldehydu octowego przez enzym dehydrogenazę alkoholową a następnie aldehydu do octanu poprzez enzym dehydrogenazę aldehydową; (2) szlak MEOS, oparty o udział w utlenianiu przez mikrosomalny cytochrom P-450, zwłaszcza przy długotrwałym przyjmowaniu alkoholu; (3) szlak

katalazy, który utlenia alkohol przy pomocy H_2O_2 na drodze addycji tych dwóch składników; (4) szlaki nieoksydacyjne, np. sprzęgane z kwasami siarkowym, glukuronowym lub wolnymi kwasami tłuszczowymi poprzez ich estryfikację.

Pierwsze dwie drogi są najważniejsze pod względem szybkości i wydajności reakcji, a ich produktem i pierwszym metabolitem przemian jest aldehyd octowy.

Tempo przemian etanolu zależy od chronicznego lub sporadycznego jego przyjmowania oraz ilości i stężenia wypitego trunku.

THE DIFFERENT METABOLIC PATHWAYS OF ETHYL ALCOHOL IN THE TISSUES

Summary

Ethyl alcohol after drinking is absorbed in alimentary tract and by blood flow goes over to the liver, the main place of its metabolic conversions. However, the potential to its oxidation exhibit all the organism's tissues. There are four pathways of biochemical conversions of ethyl alcohol: (1) oxidation to acetaldehyde by the enzyme alcohol dehydrogenase, and then to acetic acid by the enzyme acetaldehyde dehydrogenase; (2) MEOS pathway, microsomal ethanol oxidizing system, involving microsomal P-450 cytochrom, particularly active during

long time drinking; (3) catalase pathway activated by H_2O_2 ; (4) nonoxidative pathways, for example coupling through esterification with sulphur acid, glucuronic acid or free fatty acids. The first and second pathways are the most important, because they are faster and more productive, and yield acetaldehyde as the first metabolic product. The rate of alcohol turnover depends on whether drinking is of chronic or sporadic character, and on the volume and concentration of consumed drinks.

LITERATURA

- BARTOSZ G., 2003. *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*. PWN, Warszawa.
- BĄBAŁA O., DZIAŁO J., DEPTUŁA W., 2011. *Alkohol a zdrowie*. Kosmos 60, 189-194.
- BIDZIŃSKI A., 1991. *Przemiany metaboliczne alkoholu etylowego*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., J. WALD J (red.). PWN, Warszawa, 22-35.
- CHEREN I., GLASSMAN E., THURMAN R. G., 1984. *The swift increase in alcohol metabolism in humans: Dose response realtions*. Alcohol 1, 168-178.
- CHROSTEK E., 2004. *Biochemia szampańskiej zabawy*. Articles wiki [http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/particles/Chrostek 07? action=print](http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/particles/Chrostek%2007?action=print).
- CICHOŻ-LACH H., GRZYB M., CELIŃSKI K., SŁOMKA M., 2008. *Nadużywanie alkoholu a alkoholowa choroba wątroby*. Alcohol Nark. 21, 55-62.
- CRIDDLE D. N., RARATY M. G., NEOPTOLEMOS J. P., TEPKIN A. V., PETERSEN O. H., SUTTON R., 2004. *Ethanol toxicity in pancreatic cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 10738-10746.
- GRABOWSKA-HIBER J., STIASNA I., SZUKALSKI B., 1979. *Biochemiczne aspekty alkoholizmu. I Metabolizm etanolu i jego wpływ na przemianę węglowodanów*. Post. Med. Dośw. 33, 179-219.
- HAWKINS R. D., KALANT H., 1972. *The metabolism of ethanol and its metabolic effects*. Pharmacol. Rev. 21,67-157.
- JELSKI W., CHROSTEK L., SZMITKOWSKI M., 2006. *Biochemiczne podstawy alkoholowego uszkodzenia wątroby*. Pol. Merk. Lek. 124, 376-380.
- JELSKI W., GROCHOWSKA-SKIBA B., SZMITKOWSKI M., 2007. *Dehydrogenaza alkoholowa i metabolizm alkoholu etylowego w mózgu*. Post. Hig. Med. Dośw. 61, 226-230.
- JOLLY J. G., VILLENEUVE J. P., MAVIER P., 1977. *Chronic ethanol administration induces a form of cytochrome P-450 with specific spectral and catalytic properties*. Alcohol Clin. Exp. Res. 1, 17-21.
- KHAN A. R., 1981. *Influence of ethanol and acetaldehyde on electromechanical coupling of skeletal muscle fibres*. Acta Physiol. Scand. 111, 236-430.
- KHAN S. C., ZAPHIROPOULOS P. G., FUJITA V. S., PORTER T. D., KOOP D. R., COON M. J., 1987. *cDNA and derived amino acid sequence of ethanol-inducible rabbit liver cytochrome P-450 isozyme 3a (P450 alc)*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 638-642.
- KOŁATAJ A., 1993. *Pochwała stresu*. Wydawnictwo Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Kielcach, Kielce.
- KOSTOWSKI W., 1983. *Mechanizmy tolerancji i zależności alkoholowej*. Psychiatria Pol. 17, 341-359.
- KOSTOWSKI W., 1991. *Podstawowe mechanizmy tolerancji i zależności alkoholowej*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., WALD I. (red.), PWN, Warszawa, 36-71.
- KRAWENTEK M., 2004. *Zgubne skutki picia wódki – co alkohol robi z mózgiem*. <http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Krawentek06?>
- LAPOSATA E. A., LANGE L. G., 1986. *Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse*. Science 231, 497-499.

- LIEBER C. S., 1976. *The metabolism of alcohol*. Science 234,25-33.
- LIEBER C. S., 1994. *Mechanisms of ethanol-drug-nutrition interactions*. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 32, 631-681.
- LIEBER C. S., 2000. *Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients*. Ann. Rev. Nutrition 20, 395-430.
- LIEBER C. S., DE CARLI L. M., 1972. *The role of hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo*. J. Biol. Chem. 245, 2505-2512.
- LUTNICKI K., SZPRINGER E., MARCINIAK A., 2006. *Zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej u szczurów wywołane działaniem etanolu*. Med. Wet. 62, 683-685.
- MAŁKOWSKA A., SZUTOWSKI M., 2009. *Wartość diagnostyczna etyloglukuronidu (EtG) jako wskaźnika konsumpcji alkoholu*. Alkoholizm Narkomania 22, 189-201.
- ORYWAŁ K., JELSKI W., SZMITKOWSKI M., 2009. *Udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów*. Pol. Merk. Lek. 27, 68-74.
- THURMAN R. G., YUKI T., BRADFORD B. U., BLEYMAN M. A., 1980. *Genetic model to study the adaptive increase in ethanol metabolism due to prior exposure to ethanol in the rat*. [W:] ERIKSOON E., SINCLAIR J.D., KUANMAA K. (red.). Academic Press, London, 63-70.
- WALD I., 1991. *Czynniki genetyczne związane z działaniem alkoholu*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., J. WALD J. (red.). PWN, Warszawa, 22-35.
- YUKI T., THURMAN R.G., 1980. *Effects of hormones on the swift increase in alcohol metabolism in the rat*. Pharmacol. Biochem. Behav. 13, 67-71.