

KRZYSZTOF KUMAŃSKI<sup>1</sup>, AGNIESZKA KAMIŃSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień  
ul. Niciarniana 41, 92-320 Łódź

<sup>2</sup>Praktyka Lekarska  
ul Mehoffera 160 J/1, 03-081 Warszawa  
E-mail: mopitu@hotmail.pl

## OBIEKTYWNE SPOJRZENIE NA ZŁY ALDEHYD OCTOWY

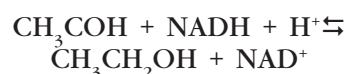
Łańcuch beztlenowych przemian biochemicznych glukozy, zwany glikolizą, jest bardzo wczesnym ewolucyjnie szlakiem energetycznym, gdyż ujawnia się u wszystkich gatunków organizmów żywych, od bakterii do człowieka. W każdej komórce jest jeśli nie identyczny, to bardzo podobny, a jego końcowym produktem jest kwas pirogronowy. W przeciwieństwie do tego jednorodnego ciągu reakcji etapowych, zachodzących aż w dziesięciu kolejnych przemianach, późniejszy los wytworzonego pirogronianu może być różny. Może więc nastąpić: (1) przekształcenie pirogronianu do alkoholu etylowego, zwane fermentacją alkoholową, (2) przekształcenie pirogronianu do kwasu mlekowego (mleczanu) i (3) przekształcenie w warunkach tlenowych pirogronianu do acetylokoenzymu A (acetylo CoA), który wędruje do cyklu Krebsa (kwasów trikarboksylowych) lub staje się prekursorem do syntezy kwasów tłuszczowych.

W warunkach braku dostępu tlenu pirogronian przekształca się w aldehyd octowy, a następnie w etanol. Dzieje się tak dlatego, że biorący udział w tych reakcjach NADH (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy zredukowany) odtwarza się do formy NAD<sup>+</sup>. Odnawianie się NAD<sup>+</sup> pozwala na zachowanie ciągłości glikolizy i prawidłowy jej przebieg.

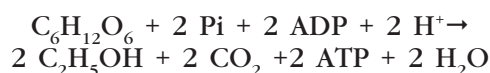
W pierwszym etapie przemian pirogronian przechodzi więc w aldehyd octowy przy pomocy enzymu dekarboksylazy pirogronianowej, w drugim etapie aldehyd octowy przekształcany jest do etanolu poprzez swoją redukcję, przy jednoczesnym utlenia-

niu się właśnie NADH do NAD<sup>+</sup> dzięki dehydrogenazie alkoholowej (ADH).

Powstaje ostatecznie aldehyd octowy, który jako substrat dla dalszych przemian może się redukować do alkoholu etylowego, według odwracalnej reakcji (STRYER 1999):



Warto podkreślić, że jeżeli glukoza jest przekształcana w etanol podczas fermentacji alkoholowej (glukoza a nie kwas pirogronowy), to aldehyd octowy nie ujawnia się jako pośredni produkt tej reakcji, gdyż przebiega ona według wzoru:



Tak więc, fermentacja alkoholowa, to zespół reakcji przekształcających cząsteczkę glukozy w dwie cząsteczki etanolu.

Z pirogronianu może być też tworzony mleczan, jak dzieje się to w mięśniach szkieletowych podczas gwałtownego wysiłku, gdy pracują one przy niedoborze tlenu, np. u szybkobiegacza, który pokonuje dystans 100 m prawie na bezdechu. Reakcję przeprowadzenia pirogronianu do mleczanu katalizuje dehydrogenaza mleczanowa, według wzoru:



Podobnie jak w przypadku przejścia aldehydu octowego do etanolu, tak i tu NADH utlenia się do NAD<sup>+</sup>, a jon wodorowy działaniem dehydrogenazy mleczanowej redukuje

je pirogronian do mleczanu. W ten sposób  $\text{NAD}^+$  jest też regenerowany podczas przekształcania się pirogronianu w mleczan.

Według STRYERA (1999),  $\text{NADH}$  tworzy się dopiero na drodze utleniania aldehydu 3-fosfoglicerynowego, więc w dalszych etapach glikolizy. Widać zatem, że  $\text{NAD}^+$  jest regenerowany na drodze redukcji pirogronianu do mleczanu albo też redukcji aldehydu octowego do etanolu, tak aby cząsteczki  $\text{NAD}^+$  i  $\text{NADH}$  stale mogły być zabezpieczane i odtwarzane przez kolejne serie reakcji.

Podczas beztlenowego przekształcenia się glukozy w mleczan lub etanol powstaje bardzo mała ilość energii, bo znaczna jej część, uwięziona w cząsteczce glukozy, wyzwala się dopiero podczas przemian w warunkach tlenowych cyklu Krebsa. Na drogę tego cyklu, czyli cyklu kwasów trikarboksylowych, składa się szereg następujących po sobie reakcji polegających na wprowadzaniu acetylo CoA do dalszych przemian energetycznych. Zachodzi on już w mitochondriach dzięki dekarboksylacji pirogronianu, według reakcji:



Tworzy się acetylokoenzym A, dwutlenek węgla i regeneruje się  $\text{NADH}$ .

Wspomniano już, że w ramach przemian alkoholu etylowego, odbywających się w komórkach człowieka i zwierząt, najważniejsze okazały się trzy szlaki metaboliczne: (1) przy udziale dehydrogenazy alkoholowej, (2) przy udziale cytochromu P-450 w tzw. układzie MEOS (mikrosomalny system utleniania etanolu) oraz (3) przy udziale katalazy. Etapem pośrednim jest zawsze aldehyd octowy. Jak się okazuje, właśnie on czyni najwięcej spustoszenia i szkód biochemicznych w tkankach, przewyższając znacznie pod tym względem sam etanol. Istnieje również czwarty szlak przemian, ale o znacznie mniejszym znaczeniu, mianowicie droga nieoksydacyjna (sprzęgania z kwasem siarkowym, glukuronowym lub wolnymi kwasami tłuszczowymi).

W wielu organach, ale przede wszystkim w wątrobie, wytworzony aldehyd octowy jest poddawany działaniu enzymu, dehydrogenazy aldehydowej (ALDH). Tylko w niewielkim stopniu działa tu także oksydaza ksantynowa (oksydoreduktaza ksantynowa: tlen, EC 1.2.3.2) Według TOPELA (1985), ma on jednak znacznie mniejsze powinowactwo do substratu jakim jest aldehyd octowy. ALDH umiejscowiona jest w błonie mitochondriów i ich matriks, a także w mikrosomach i cytozolu hepatocytów.

Przemiany aldehydu octowego, aby odbywały się w sposób możliwie sprawny, zwłaszcza w komórkach wątroby, muszą być sprzężone z układem właściwych dehydrogenaz i układem  $\text{NAD}$  w łańcuchu oddechowym, gdyż zależą od regeneracji  $\text{NAD}^+$ . Według licznych badaczy (LIEBER i współaut. 1975a, KHANNA i ISRAEL 1980, TOPEL 1985), stężenie aldehydu octowego nie powinno przekraczać 1,5 mmol/L, nawet przy przyjmowaniu dużych dawek alkoholu. Ale jest też prawdą, że chroniczne picie etanolu hamuje działanie albo wręcz uszkadza reoksydację  $\text{NADH}$  i bardzo zmniejsza „możliwości biochemiczne” systemu utleniania. Warto przypomnieć, że gdy aldehyd gromadzi się w znacznie większej ilości niż spodziewana, to jeszcze w większym stopniu uszkadza struktury komórkowe niż wtedy, gdy jego poziom można uznać jako konsekwencję normalnego „drinka”. Już przed czterdziestu laty obserwowano to zjawisko u osób uzależnionych (TRUITT 1971; LIEBER i współaut. 1975b, 1987; SCHUCKITT i RAYES 1979; LINDROS 1978, 1983; LINDROS i współaut. 1980). Obniża się też wtedy przeciętna wartość aktywności ALDH.

Dane te pozwalają na sugestie, że organizm ma możliwości zabezpieczania się przed zbyt wysokim stężeniem i zbyt długim okresem obecności aldehydu we krwi i tkankach. Nadmiar ten, jak obliczono, nie powinien w stosunku do powstającej ilości aldehydu z normalnych biochemicznych przemian, przekraczać 1% (LINDROS 1978, 1983), gdyż przy wyższej koncentracji jego toksyczność wzrasta.

Dehydrogenaza aldehydowa ujawnia się pod postacią kilku izoenzymów (DURITZ i TRUITT 1966). Szczególnie interesujący okazał się izoenzym ALDH 1, który wykazuje dużą aktywność, zwłaszcza przy małych stężeniach aldehydu octowego. Wyraźnie, genetycznie uwarunkowany niedobór tego izoenzymu jest spotykany wśród około 50% populacji ludności orientalnej (HARADA i współaut. 1983). U osobników tej grupy wzrasta koncentracja aldehydu bardzo szybko po wypiciu etanolu, powstają nasilone objawy toksyczne i uczucie „zniechęcenia do picia dalszego” lub wręcz uczucie „odstręczające” (WARTBURG i współaut. 1982, TOPEL 1985). Niedobór tego izoenzymu ogranicza więc „chęć” do picia etanolu lub predyspozycje ludzi tych do uzależnienia. U ludzi uzależnionych, np. na terenie Japonii, niedobór izoenzymu ALDH1 pojawia się jednak rzadko (GOEDE i WARTBURG 1982).

Jest ciekawe, że nawet wtedy, gdy koncentracja aldehydu octowego we krwi jest wysoka, to stosunkowo mało znajduje się go w mózgowiu. Według TOPELA (1985) jest to zapewne rezultatem jego bardzo szybkiego rozkładu oraz bariery krew-mózg, broniącej mózg przed różnymi ksenobiotykami. U myszy pochodzących z różnych szczepów zaobserwowano jednak pewne różnice osobnicze w stopniu owego „zniechęcenia” (TABAKOFF i współaut. 1976, TOPEL 1985). Może to wynikać z różnej aktywności enzymatycznej ALDH w wątrobie tych zwierząt.

Aldehyd octowy podany specyficznie do komórek mózgu zwierząt pobudzał je do spontanicznego picia etanolu (DURITZ i TRUITT 1966, MEYERS i VEALE 1969, LATHI i MAJCHROWICZ 1974, AMIT i współaut. 1980). Nie jest jednak jasne jaki jest mechanizm tego zjawiska. Sugeruje się, że było ono powiązane z większym tempem uwalniania noradrenaliny z odpowiednich neuronów.

Wpływ aldehydu octowego na tkanki powinien być więc interpretowany wielokierunkowo (BREIN i LOOMIS 1983), gdyż z jednej strony może on działać awersyjnie, z drugiej, wchodzić w pewne reakcje biochemiczne z innymi biologicznie czynnymi związkami w strukturach komórkowych i pośrednio przyczyniać się do zaburzeń wielu różnych funkcji psychicznych. Objawy takich reakcji zależą od ilości aldehydu octowego obecnego we krwi i tkankach oraz możliwości detoksykacyjnych organizmu. Szczególnie ciekawe wydaje się wyjaśnienie wspomnianego awersyjnego efektu aldehydu octowego w stosunku do przyjmowanego etanolu. Wprowadzanie do ustroju samego aldehydu octowego, jak również przyjmowanie inhibitorów dehydrogenazy aldehydowej, nie wpływało istotnie na powstanie zespołu abstynenckiego (TOPEL 1985), co oznacza, że wysoki poziom tego aldehydu we krwi nie jest zasadniczym powodem ujawniania się wspomnianego syndromu.

Jak wspomniano, aldehyd octowy jest utleniany do kwasu octowego przez dehydrogenazę aldehydową, ale proces ten może być katalizowany także, choć w mniejszym stopniu, przez oksydazę ksantynową (EC 1.2.3.2). Enzym ten prowadzi wiele reakcji, np. utlenianie ksantyny do kwasu moczowego, utlenianie puryny do hipoksantyny, utlenianie hipoksantyny do ksantyny czy utlenianie odpowiednich aldehydów do odpowiednich kwasów karboksylowych. Jest ciekawe, że oba enzymy zawierają w cząsteczce atom

molibdenu i nukleotyd flawinowy oraz że przyczyniają się do wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT) (BARTOSZ 2003). Trujące działanie aldehydu octowego powstałego z etanolu można łagodzić podaniem zmiatacza wolnych rodników, np. zredukowanego glutationu, cysteiny czy kwasu askorbinowego. Dehydrogenaza aldehydowa może przyczyniać się do utleniania, poza aldehydem octowym, także innych ksenobiotyków, np. aldehydu benzylowego, który powstaje na drodze przemian toluenu (BONDY 1992, BARTOSZ 2003).

Stwierdzono, iż aldehyd octowy podczas swoich przemian może wchodzić w interakcje z różnymi rodzajami alkaloidów. Jest ciekawe, że w tkankach człowieka alkaloidy mogą pojawiać się, gdy znajduje się w nich podwyższona koncentracja aldehydu. Dotyczy to zwłaszcza alkaloidów z tzw. grupy TiQ (tetrahydroizochinoliny), a więc kodeiny czy morfiny. Można przypuszczać, że dzieje się tak wtedy, gdy do ustroju wprowadzi się nadmiar alkoholu, a ten podwyższa z kolei w tkankach stężenie aldehydu octowego, co dla rdzenia nadnerczy wykazał TOPEL (1985), a COHEN (1979) dla neuronów, które ujawniają obecność dopaminy i noradrenaliny. Alkaloidy grupy TiQ mogą być syntetyzowane z aldehydów pochodzących z endogennych przemian ustroju. Istnieć tu może jednak pewna konkurencja do substratu jakim po wypiciu alkoholu staje się aldehyd octowy, dotycząca głównie dehydrogenazy aldehydowej, która wszak „używa” aldehydu jako substratu do wytwarzania późniejszego kwasu octowego (DAVIS i WALSH 1970). Alkaloidy TiQ mogą być pobierane przez dopaminowe i noradrenalinowe neurony w mózgu i neurony układu sympatycznego (specyficzny wychwyty), a ich biologiczne działanie może być „zamieszane” w układ uzależnienia od alkoholu i układy współpracujące z działaniem opioidów (MEYERS i VEALE 1969; BROWMAN i RAND 1980; BROWN i współaut. 1980; BUCHHOLTZ 1980; INOUE i współaut. 1981; KOSTOWSKI 1983, 1991; TOPEL 1985; JELSKI i współaut. 2007).

Od dawna prowadzona jest dyskusja na temat interakcji produktów przemiany alkoholu etylowego z szeregiem hormonów i amin biogennych, co może wskazywać na podobieństwo ich szlaków metabolicznych (przebieg, udział enzymów katalitycznych). Na plan pierwszy wysuwa się aldehyd octowy, który konkuruje w dostępie do centrum aktywnego dehydrogenazy aldehydowej z

naturalnymi substratami pochodzącymi od przemian amin biogennych. Zagadnienia te omawiali MAŚLIŃSKI i współaut. (1991), GORKIN (1973), TURNER i współaut. (1974) oraz KORSTEN i współaut. (1975).

Możliwość, iż nadużywanie alkoholu daje negatywne efekty dotyczące pracy mięśni szkieletowych i pracy mięśnia serca jest analizowana od dawna (RUBIN 1979; BROWN i współaut. 1993, 1999; REN i współaut. 1997; OBA i współaut. 2005). Ujawniające się miopatie w postaci klinicznie charakterystycznego osłabienia mięśni poprzecznie prążkowanych, powracającego drżenia mięśniowego czy powolnego tempa chodzenia były obserwowane szczególnie wyraźnie, zwłaszcza u ponad 66% chronicznych alkoholików. Objawami miopatii mogą być też pozaalkoholowe uszkodzenia błon komórkowych, zaburzenia w metabolizmie białek, a także w ekspresji adekwatnych genów. Procesy te nie zostały do końca wyjaśnione, mimo szerokiej, współczesnej wiedzy o miopatiach.

SCHREIBER (1989) opisał natomiast bardzo obszernie kardiomiopatie, między innymi, jako hipertroficzny lub pogrubiony typ komór sercowych z mniejszymi niż normalnie przestrzeniami, łącznie z nekrozą miocytów i odpowiedzią zapalną mięśnia sercowego. Wskazuje on ponadto na aldehyd octowy jako truciznę i toksynę powstającą w wyniku metabolizmu etanolu, przede wszystkim w wątrobie. YAMASHITA (1971) prowadząc badania na szczurach traktowanych etanolem opisał kilka innych zmian kardiomiopacyjnych.

Jakkolwiek aldehyd octowy jest utleniany szybko do kwasu octowego przez ALDH, to istnieje on u alkoholików we krwi, choć w bardzo małej, niekiedy trudnej do zmierzenia koncentracji. Rodzi się przypuszczenie, że właśnie to bardzo niewielkie stężenie aldehydu octowego wywołuje wspomniane objawy miopatii, zarówno ogólnomięśniowej, jak i mięśnia sercowego.

OBA i współaut. (2005) podali schemat metabolicznych ścieżek przemian etanolu i pojawiania się reaktywnych form tlenu. Najważniejszym etapem przemian jest utlenianie alkoholu do aldehydu octowego przez ADH i potem gwałtowne utlenianie powstającego aldehydu do kwasu octowego przy pomocy ALDH. Przy tej okazji aldehyd octowy wytwarza wspomniane już reaktywne formy tlenu, między innymi  $\cdot\text{OH}$  (rodnik hydroksylowy) i inne. Tworzy się również nadtlenek wodoru, który jest ostatecznie rozkładany do tlenu i wody przez katalazę albo w układzie gluta-

tion zredukowany (GSH)/glutation utleniony (GSSG) przez glutationową reduktazę (GR), czy glutationową peroksydazę (GPX).

Dehydrogenaza aldehydowa jest w swym działaniu około pięć razy „szybsza” niż dehydrogenaza alkoholowa, tak że aldehyd octowy zostaje utleniany prawie natychmiast, gdy się pojawi. Stąd obserwuje się bardzo niskie stężenie aldehydu octowego we krwi przede wszystkim u pacjentów używających etanolu w sposób umiarkowany. Należy powtórzyć, że u zdrowych, sporadycznie przyjmujących alkohol mężczyźni stężenie tego aldehydu we krwi jest po przemianie alkoholu mniejsze niż  $1\mu\text{M}$  (LINDROS 1983, NUTINEN i współaut. 1983, LIEBER i współaut. 1987, SARKOLA i współaut. 2002). U zdrowych kobiet ta wartość wzrasta do około  $2\mu\text{M}$ , ale po wypiciu  $0,34\text{--}1,02\text{ g/kg}$  etanolu (FUKUNAGA i współaut. 1993), a to spostrzeżenie sprzyjałoby między innymi wyjaśnieniu, dlaczego u kobiet alkohol może okazywać się bardziej niebezpieczny niż u mężczyzn. U chronicznych alkoholików poziom aldehydu jest stale wyższy i dochodzi do ponad  $2\mu\text{M}$ , a powodem tego może być inhibicja dehydrogenazy aldehydowej w wątrobie (LIEBER i współaut. 1987). Trzeba jednakże podkreślić, że tak u alkoholików, jak i u osób niepijących defekt tego rodzaju może mieć podłoże genetyczne. Dotyczy to zwłaszcza populacji Kaukazu i Japonii (HARADA i współaut. 1983, LINDROS 1983, EMOTO i współaut. 1991, YOSHIDA 1992). Niektórzy autorzy donoszą jednak, że koncentracja aldehydu we krwi może być wyjątkowo niska zarówno u ludzi zdrowych, jak i u alkoholików, chociaż znaleziono i bardzo wysokie jego stężenia (także u zwierząt) (KORSTEN i współaut. 1975, JANKALA i współaut. 2000, HINTZ i współaut. 2003). Natomiast TRUITT (1971) postulował, że podobnie jak etanol, aldehyd octowy może gwałtownie penetrować błony komórkowe, ze względu na swoją bardzo wysoką reaktywność. Tak więc, przeważa coraz powszechniej opinia, że aldehyd octowy we krwi jest silnie toksyczną trucizną, mogącą wywoływać liczne dysfunkcje czynności i uszkodzenia struktury nie tylko mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego, ale i innych narządów.

KHAN (1981) sugeruje, że wystawione na chroniczne oddziaływanie aldehydu octowego, w stężeniu  $0,9\text{--}1,8\text{ mM}$ , wyosobnione włókna z mięśnia szkieletowego, zmieniły znacznie swój potencjał, ale bez zmianą szczytowego wskaźnika skurczu też-

cowego. Kiedy tę koncentrację powiększono do nienormalnie wysokiej (18 mM), zahamowaniu ulegała i siła skurczu tężcowego i czas ujawniania się skurczu. Okazało się ponadto, że aldehyd octowy już w stężeniu znacznie mniejszym, bo 50-400  $\mu\text{M}$ , zmienia wyraźnie funkcje mięśni. Na tym polu konieczne są dalsze obserwacje, np. w układzie *in vitro* mięśni ludzkich, zwłaszcza w populacji mieszkańców Azji i Afryki, gdyż mogą oni wykazywać różnice genetyczne w tempie metabolizowania alkoholu etylowego i aldehydu octowego (OBA i współaut. 2005).

Szkodliwy wpływ obu czynników na pracę serca i na mięśni szkieletowych jest niezaprzeczalny (RUBIN 1979, PETERS 2001, OBA i współaut. 2005). Prowadzi się również badania zmian wywoływanych przez nie w mięśni sercowym.

Przeprowadzono także szereg obserwacji nad wpływem aldehydu octowego na działalność mięśni włosowatych (SAVAGE i współaut. 1995), które ujawniły jego negatywne efekty izotropowe i utrudniony przepływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , hamowanie kanałów wapniowych (MORALES i współaut. 1997), zaburzenia w potencjałach włókien Purkiniego (WILLIAMS i współaut. 1980) oraz na innych polach jego fizjologicznego oddziaływania (ESPINET i ARGILES 1984, LIANG i współaut. 1999, DUAN i współaut. 2002, LI i współaut. 2004).

ESPINET i ARGILES (1984) po podaniu szczyrom odpowiedniego stężenia alkoholu etylowego zaobserwowali w ich krwi i tkankach wysoką koncentrację aldehydu octowego i stwierdzili, że może on zaburzać funkcję mięśnia sercowego przy niższej koncentracji we krwi, niż czynić to może w odniesieniu do mięśni szkieletowych. LIANG i współaut. (1999), używając transgenicznej dehydrogenazy alkoholowej (AOH) (tzw. nadekspresyjnej) zasugerowali, że istnieje pewna różnica między kliniczną dawką aldehydu octowego a indukowaną przez ten aldehyd kardiomiopatią. Gdy ADH była „nadekspresyjna” owe „transgeniczne” serca, w porównaniu do kontrolnych serc mysich typu „dzikiego”, zawierały dużą ilość aldehydu octowego, a owe transgeniczne myszy ujawniły hipertroficzny przerost serca. LI i współaut. (2004) sugerowali istnienie silnej interakcji między oddziaływaniem aldehydu octowego a niebezpieczeństwem uszkodzenia komórki. DUAN i współaut. (2002), badając wpływ aldehydu octowego na własności kurczliwe miocytów komory serca w związku z działa-

niem dehydrogenazy alkoholowej stwierdzili, że chroniczne przyjmowanie etanolu przez zwierzęta kontrolne w ilości 240-260 mg/dl zmniejszało wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia i hamowało skracanie się miocytów, zależnie od ilości spożywanej dawki. Tego rodzaju efekty były znacząco powiększone w porównaniu do wyników eksponowania transgenicznych myszy jedynie na dawki 80 mg/ml etanolu.

HINTZ i współaut. (2003) traktowali etanolem transgeniczne myszy ADH (z „nadekspresyjną” dehydrogenazą alkoholową) na poziomie 4% alkoholu w okresie 8 tygodni i zaobserwowali u nich powiększenie stężenia aldehydu octowego z 7  $\mu\text{M}$ , przed podaniem alkoholu, do 214  $\mu\text{M}$  po podaniu oraz mechaniczne upośledzenia skurczu mięśniowego i zaburzenia w ilości wewnątrzkomórkowego poziomu  $\text{Ca}^{2+}$ , w porównaniu do myszy kontrolnych.

Aldehyd octowy w dozach klinicznych odgrywa decydującą rolę w rozwoju alkoholowej kardiomiopatii, ale mechanizm tego działania jest nadal nieznan. Według DUANA i współaut. (2002) może się on realizować na kilku drogach, np. poprzez wytwarzanie białkowych adduktów przez aldehyd octowy, zmian w układzie oksydo-redukcyjnym odpowiednich komórek czy osłabienie funkcji wewnątrzkomórkowych jonów wapniowych poprzez inhibicję napięcia w kanałach wapniowych.

STEVENS i współaut. (1981) sugerowali, że aldehyd octowy, nawet już przy bardzo niskich koncentracjach, może dezorganizować normalną komórkową homeostazę przez wytwarzanie specyficznych białek jako tzw. adduktów dotlenionych, a ISRAEL i współaut. (1986) i HARCOCOME i współaut. (1995) uzyskali od pacjentów z alkoholową chorobą mięśnia sercowego przeciwciała na te białka. OBA i współaut. (2005) badając zarówno ludzi, jak i myszy doświadczalne, twierdzą jednak, że zjawisko generowania takich przeciwciał przez aldehyd octowy jest nadal niejasne, a interpretacji zarówno kardiologicznych, jak i immunologicznych może być wiele. Omawiają oni także problem udziału aldehydu octowego w zmianach statusu antyoksydacyjnego komórki. Status ten winien być fizjologiczny ze względu na wydajność skurczów mięśnia sercowego, a w chorobie alkoholowej ulega wyraźnemu zaburzeniu. Aldehyd octowy przyspiesza tworzenie się wolnych rodników tlenowych, łącznie z anionami nad-

tlenków,  $H_2O_2$  czy jonem hydroksylowym. W detoksykacji tych rodników główną rolę odgrywa glutation zredukowany (UYSAL i współaut. 1989, HWANG i współaut. 1992, ŚWIDERSKA-KOŁACZ i współaut. 2004, WITEK i KOŁATAJ 1999, FRONCZYK 2009, KLUSEK 2009, KUMAŃSKI 2009, KUMAŃSKI i współaut. 2010, KAMIŃSKA 2011). Zaobserwowano, że wzrastające tempo oksydacji GSH do GSSG (glutationu utlenionego) prowadzi do stresu oksydacyjnego, szczególnie w wątrobie i w mózgu szczurów przyjmujących doświadczalnie alkohol (VINA i współaut. 1980, UYSAL i współaut. 1989). Również w sercu przemiany metaboliczne aldehydu octowego wydają się grać ważną rolę w odniesieniu do generowania stresu oksydacyjnego i mogą być według OEI i współaut. (1986) oraz ABERLE i REN (2003) jednym z głównych mechanizmów wpływających na zaburzenia pracy serca u alkoholików.

MORALES i współaut. (1997), REN i BROWN (2000), REN i współaut. (2000) sądzą, że aldehyd octowy może hamować na obszarze siateczki śródplazmatycznej mobilizację jonów  $Ca^{2+}$  i zmniejszać napięcie kanałów wapniowych. Nadmierny poziom aldehydu octowego może też obniżać stężenie wapnia w komórce (BROWN i współaut. 1999, REN i BROWN 2000), choć nie udało się potwierdzić klinicznie, by aldehyd octowy uwalniał jony wapnia z siateczki śródplazmatycznej. Są też doniesienia o wpływie aldehydu octowego na aktywność kanałów RyR (receptora ryanodynowego), obserwowanego na modelu mięśnia sercowego i mięśniach szkieletowych u królika (OBA i współaut. 2005). Okazało się, iż działanie aldehydu octowego może ujawniać odmienne skutki w mięśniu sercowym w porównaniu do mięśni szkieletowych.

Efekty wpływu alkoholu na funkcje serca, a więc i aldehydu octowego jako jego głównego pierwszego metabolitu, były także badane u szczurów diabetycznych, choć nadal nie są w pełni poznane (SAVAGE i współaut. 1995). Wypływa z nich wniosek, że miokardium u diabetyków może być szczególnie wrażliwe na działanie alkoholu, a więc i aldehydu octowego. Obserwacje te wydają się ważne z uwagi na ich wydźwięk społeczny, gdyż liczba osób chorych na cukrzycę stale wzrasta we wszystkich krajach świata.

Reasumując, można przyjąć, że u zdrowych ludzi koncentracja aldehydu octowego w plazmie krwi jest po wypiciu alkoholu

mniej niż  $2 \mu M$ , a aldehyd octowy jako metabolit przemian alkoholu może poważnie zakłócać pracę wielu organów, szczególnie serca, w odniesieniu do różnych jego czynności, jak siły i wielkości skurczu, poziomu jonów wapniowych w miocytach, funkcjonowania kanałów wapniowych itp., a więc w różnych formach kardiomiopatii.

Rozwijane są również badania nad wpływem aldehydu octowego na proces biosyntezy białka, metabolizm tłuszczowców i cukrowców, a także w odniesieniu do szlaków przemiany energetycznej w różnych narządach i układach zwierząt modelowych i człowieka.

Jest oczywiste, że po wypiciu etanolu w tkankach i we krwi pijącego pacjenta powstaje nadmiar rodnika etylowego (JULKUNEN i współaut. 1985). Organizm musi się zabezpieczyć przed jego szkodliwym działaniem. Wspomniano już, że bardzo trujący dla komórek jest aldehyd octowy. Należy przypomnieć, że w większości komórek znajduje się układ enzymów, ADH i ALDH, biorących udział w jego przemianach. Gdy komórka zostaje w stanie fizjologicznym, reakcja katalizowana przez dehydrogenazę alkoholową pozwala na przekształcenie etanolu do aldehydu octowego, dehydrogenaza aldehydowa zaś dopiero wtedy katalizuje przemianę utleniania aldehydu do kwasu octowego. Dzięki temu komórka ma możliwość (BIDZIŃSKI 1991) regulacji swego statusu oksydacyjnego, zakłóconego obecnością w jej cytoplazmie etanolu.

O dehydrogenazie alkoholowej wypowiada się wielu badaczy, wydaje się jednak, iż jest to na tyle ciekawy enzym, by poświęcić mu nieco więcej uwagi. Wspomniano już, że dehydrogenaza alkoholowa zaliczana jest do oksyreduktaz [ $NAD^+$  oksyreduktaza (EC 1.1.1.1)] i opisana jako główny enzym biorący udział w metabolizmie etanolu, katalizujący odwracalną reakcję utleniania alkoholu etylowego do aldehydu octowego. Znane są izoenzymy tego enzymu, które zostały zestawione w sześciu klasach (WARTBURG i współaut. 1965, GOEDDE i VON WARTBURG 1982, GOEDDE i AGARWAL 1987, KOSTOWSKI 1991, AGARWAL 2001). Klasy te obejmują izoenzymy różniące się między sobą sekwencją aminokwasów w swych molekułach, ruchliwością elektroforetyczną, cechami immunologicznymi i niektórymi własnościami kinetycznymi, a także wrażliwością na inhibitory i obecnością w różnych danych organach człowieka

(JELSKI i współaut. 2007). Odkryto także, że dehydrogenaza ADH jest kodowana przez 7 genów zlokalizowanych w 4 chromosomie genomu człowieka (STRYDOM i VALLEE 1982, AGARWAL 2001). Dehydrogenaza ta jest dimerem siedmiu podjednostek, złożonych z 374 reszt aminokwasowych każda i zawiera atom cynku. Owe polipeptydowe podjednostki to  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ ,  $\chi$ ,  $\mu$  i  $\delta$ .

W skład izoenzymów klasy I ADH wchodzi homodimery i heterodimery łańcuchów  $\alpha$ ,  $\beta$ , ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) i  $\gamma$  ( $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ), w skład ADH II wchodzi dimery złożone z dwóch podjednostek typu  $\omega$ , ale tylko w postaci łańcuchów homodimerycznych. Klasa III ADH to dwie podjednostki typu  $\chi$ . STRYDOM i VALLEE (1982) stwierdzili, że ten właśnie izoenzym ma taką samą strukturę i własności kinetyczne jak dehydrogenaza formaldehydowa (aldehydu mrówkowego) zależna od glutationu. Doniesiono też o wykryciu genu *ADH6* i białka enzymatycznego w błonie śluzowej żołądka jako produktu tego genu. To izoenzymatyczne białko, zbudowane z dwóch podjednostek  $\mu$ , zakwalifikowano do klasy ADH IV (HOLMES 1994). Do klasy V należą także homodimeryczne enzymy (izoenzymy), które są kodowane przez gen *ADH7*. Do izoenzymu klasy V jest bardzo podobny enzym ADH klasy VI (HÖÖG i współaut. 2001), różniący się w regionie cysteiny, w 46 pozycji.

Dehydrogenaza alkoholowa wykazuje największe aktywności w wątrobie, głównym swoim miejscu lokalizacji, przede wszystkim dla izoenzymów klasy I i II. Tu można zaobserwować około 95% aktywności izoenzymów klasy I (JELSKI i współaut. 2006) i tu zachodzi utlenianie alkoholu do aldehydu octowego w sposób najbardziej intensywny, choć przebiega ono również, w mniejszym nieco stopniu, w nerkach i mięśniach szkieletowych i innych tkankach. Pewna aktywność ADH ujawnia się też w mózgu, a niewielką aktywność ADH I zaobserwowano w samym przewodzie pokarmowym. Na przykład izoenzym klasy IV spotykany jest w żołądku, przełyku, a także w języku i dziąsłach. W wątrobie i błonie śluzowej żołądka występuje też izoenzym klasy V. Izoenzymu klasy VI nie wykryto u człowieka, jedynie u szczurów, w ich wątrobie i śladowo w nerkach (HÖÖG i współaut. 2001).

O ile lokalizacja dehydrogenazy alkoholowej w postaci izoenzymów w hepatocytach jest na ogół dobrze poznana, to jej występowanie w mózgu zasługuje na szczególną

uwagę z tego powodu, że umiejscowienie jej zależy od obszaru strukturalnego mózgu.

Jeśli uszeregujemy organy pod kątem aktywności występujących w nich izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej analizowanej sumarycznie, to na pierwszym miejscu znajdzie się wątroba, później jelita, serce, śledziona, mózg i mięśnie szkieletowe (SALEEM i współaut. 1984, BIDZIŃSKI 1991, JELSKI i współaut. 2007). Ciekawa wydaje się ich lokalizacja w mózgu, o czym sygnalizowali JELSKI i współaut. (2006, 2007). Badania na szczurach były prowadzone głównie metodami immunochemicznymi (KERR i współaut. 1989) i wykazały, że ADH w neuronach ujawnia się w cytoplazmie i jądrach komórkowych, a nie można jej stwierdzić w mitochondriach i mikrozmach. Największą aktywność tego enzymu zaobserwowano w mózdzku, zwłaszcza w komórkach Purkiniego, następnie neuronach ruchowych oraz aminoergicznych i cholinergicznymi komórkach pnia mózgu (GALTER i współaut. 2003). Jest ciekawe, że obecność i aktywność ADH odkryto nie we wszystkich neuronach danych obszarów mózgu, ale tylko w pewnej ich części. Podstawowym izoenzymem w mózgu jest dehydrogenaza klasy III, mająca małe powinowactwo do etanolu. Okazało się, że jedną z możliwości działania mózgowej dehydrogenazy alkoholowej jest utlenianie niektórych rodzajów kwasów tłuszczowych (HOLMES 1994). Przypuszcza się (BEISSWENGER i współaut. 1985), że izoenzym ADH III, mający też własności glutationo-zależnej dehydrogenazy aldehydu mrówkowego, może rozkładać aldehyd octowy w mózgu. Ma on dużą aktywność w neuronach jądra czerwienego, nieco mniejszą w neuronach hipokampa, neuronach piramid i substancji czarnej, zwłaszcza w jej neuronach dopaminowych (JELSKI i współaut. 2007). Dane na ten temat nie są jednoznaczne. Pewne badania ujawniają, iż w mózgu jest tylko ADH klasy III (GIRI i współaut. 1989), a inne, że ADH I i IV. ADH I wykryto w komórkach ziarnistych i komórkach Purkiniego w mózdzku, a ekspresję genów (mRNA) ADH IV (JELSKI i współaut. 2007) także w istocie białej mózdzku, hipokampie i korze mózgowej i to we wszystkich czterech płatach tej kory. Ujawniono też obecność ADH I i ADH IV w komorach mózgu i w spoiwie naczyniówkowym. Okazało się, raczej nieoczekiwanie, że oba te izoenzymy odkryte w ośrodkowym układzie nerwo-

wym biorą udział w utlenianiu retinolu do retinalu, a więc mogą być aktywne w przemianach metabolicznych witaminy A (JELSKI i współaut. 2007). Retinal ulega oksydacji do kwasu retinolowego (MOSZCZYŃSKI i PYĆ 1999, KUMAŃSKI i współaut. 2010). Szczegółowe dane na temat tego zagadnienia opublikowali ALLALI-HASSANI i współaut. (1998), YAMAMOTO i współaut. (1998), DELTOUR i współaut. (1999) i DUESTER (2000). Z danych tych wynika, że albo etanol jest tu konkurentem substratowym wobec retinolu albo retinol wobec alkoholu etylowego. Dalszy wniosek też nasuwa się sam – alkohol etylowy zaburza prawidłowy układ metabolizmu witaminy A, a u alkoholików może mieć to istotne znaczenie (KEDISHVILI i współaut. 1998).

Obecnie jest bezdyskusyjne to, iż aldehyd octowy ujawnia się prawie we wszystkich komórkach jako substancja toksyczna i wysoce szkodliwa, a jej koncentracja we krwi i tkankach (przede wszystkim w wątrobie) powiększa się znacznie przy intensywnym spożywaniu alkoholu. Oprócz toksyczności, aldehyd octowy może oddziaływać także jako substancja mutagenna i karcinogenna na szlakach syntezy i mechanizmów naprawczych DNA.

Jak wiadomo, aldehydy są bardzo aktywnymi związkami organicznymi, gdyż mają karbonylową grupę funkcyjną. Są one otrzymywane z jednej strony przez utlenianie alkoholi, z drugiej, przez redukcję kwasów organicznych. Wchodzą w reakcje różnego rodzaju, głównie addycji i kondensacji, ale też polimeryzują. Jednymi z najważniejszych ich rodzajów są aldehyd benzoesowy, glicerynowy, mrówkowy i octowy. Aldehyd octowy ma największe znaczenie, gdyż z niego wyrabia się syntetycznie kwas octowy, modyfikowany m.in. następnie na ocet handlowy i konsumpcyjny. Jest to płyn bezbarwny, bardzo lotny o przykrym zapachu i toksycznym działaniu, bardzo reaktywny i dający specyficzne produkty podczas polimeryzacji. Aldehyd octowy można też otrzymać podczas reakcji acetyleny z wodą lub poprzez katalizowaną reakcję utleniania etylenu, ma więc pod tym względem znaczenie przemysłowe.

Problem aldehydu octowego zawsze powraca w odniesieniu do ludzi chronicznie spożywających alkohol, a w związku z tym wiąże się z aktywnością i powinowactwem różnych form izoenzymatycznych enzymu dehydrogenazy aldehydowej. Przy tej okazji można wspomnieć, że reoksydacja NADH

zależy od aktywności dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej, a aktywność ta zależy z kolei od reaktywności ich różnych form izoenzymatycznych, gdyż mają one różne powinowactwo do substratów. Dehydrogenaza alkoholowa wykazuje także zdolności katalityczne w stosunku do innych reakcji, np. dysmutacji, izomeryzacji czy transhydrogenacji i jest enzymem wykazującym długi szereg izoenzymów. Okazało się, iż forma  $\alpha$  dehydrogenazy alkoholowej (WARTBURG i współaut. 1965) współpracuje z dehydrogenazą aldehydową na swoistych zasadach. Gdy aktywność ALDH jest niższa, tworzy się bardzo wysoka koncentracja aldehydu octowego we krwi, nawet pięciokrotnie wyższa w porównaniu do niewielkiego spożycia alkoholu (BIDZIŃSKI 1991). Taka koncentracja ujawnia szybko swe własności toksyczne. WEINER (1979) podaje, że po niewielkim przyjęciu alkoholu stężenie aldehydu octowego we krwi wynosi 25–250  $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ , ale przede wszystkim pojawia się w tej dużej wysokości w wątrobie, w innych organach jest ono znacznie mniejsze i waha się na poziomie 1–100  $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ .

Warto przypomnieć, że wyodrębniono cztery podstawowe izoenzymy dehydrogenazy aldehydowej ALDH (HARADA i współaut. 1980). W wątrobie występuje forma mitochondrialna ALDH1 i cytoplazmatyczna ALDH2. Ta pierwsza jest ważniejsza, bo to ona głównie usuwa aldehyd. Jednak chroniczne przyjmowanie alkoholu uszkadza stopniowo strukturę mitochondriów poprzez oddziaływanie aldehydu octowego, a więc upośledza i działanie ALDH1. Prowadzi to w dalszych etapach metabolicznych do wzrostu stężenia aldehydu. Wzrasta wtedy znaczenie izoenzymu formy ALDH2, która ma wprawdzie niższe powinowactwo do substratu, ale musi „wkraczać do akcji”, bo w tkankach powstają zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej. U pewnych grup ludzi można spotkać tzw. deficytową aktywność enzymu ALDH1, według niektórych przypuszczeń kontrolowaną genetycznie. U tych osobników, u których istnieje nieadekwatna forma izoenzymatyczna dochodzić może do tak wysokich stężeń aldehydu octowego, że staje się on silną trucizną, nawet po przyjęciu dość małej dawki alkoholu. Taka „nieodpowiednia” forma tego enzymu jest spotykana, według pewnych ocen, u 85% ludności azjatyckiej i u 20% ludności Europy (HARADA i współaut. 1983, BIDZIŃSKI 1991). WALD (1991) informuje, że ALDH1 to izoenzym o dużym powi-



nowactwie do aldehydu octowego, a więc niskim współczynnikiem  $K_m$ , a ALDH2 to izoenzym o małym powinowactwie do tego substratu, czyli o wysokiej wartości  $K_m$ . U ludzi zamieszkujących Europę spotyka się, jeśli nie wyłącznie, to w większości enzym ALDH1. W populacjach wschodnich i u Indian południowoamerykańskich dominuje natomiast enzym ALDH2, na poziomie od 20–53%. Według WALDA (1991) tego rodzaju polimorfizm ALDH jest odpowiedzialny za większą wrażliwość na alkohol ludzi Azji i Ameryki Południowej, ujawniającą się po jego przyjęciu kołataniem serca, osłabieniem, częstoskurczem, zaczerwienieniem twarzy czy uczucia gorąca. Tematyka polimorfizmu w wybranych populacjach ludzkich była też przedmiotem badań GOEDDE i WARTBURG (1982), GOEDDE i współpracowników (1983), GOEDE i AGARWAL (1987).

Jak wspomniano, oprócz układu dehydrogenaza alkoholowa/dehydrogenaza aldehydowa, w metabolicznych przemianach etanolu bierze udział MEOS, zwłaszcza gdy alkohol ten przyjmowany jest w sposób chroniczny. Włącza się wtedy układ cytochromu P-450, bo w tych warunkach następuje jego swoista indukcja w mikrosomach. PETERSON i ATKINSON (1980) sądzą, że stopień tej indukcji jest pod kontrolą genetyczną. To „włączanie” może być według BIDZIŃSKIEGO (1991) korzystne w sytuacjach, gdy pacjent przyjął alkohol metylowy lub glikol etylowy. Obie te formy związków, szczególnie alkohol metylowy, stają się także substratami dla dehydrogenazy alkoholowej i dla MEOS. Są one bardzo toksyczne dla organizmu, wytwarzając kwas mrówkowy i w konsekwencji aldehyd mrówkowy, a także kwas szczawiowy. Gdy człowiekowi zatrutemu metanolem poda się duże dawki etanolu, można go uratować, gdyż etanol konkurencyjnie wchodzi w reakcję, zarówno z układem dehydrogenaza alkoholowa/dehydrogenaza aldehydowa, jak i MEOS, i w ten sposób może inhibować przemianę metanolu, doprowadzając go do opuszczenia ustroju przez nerki w swej niezmienionej postaci.

Chociaż włączanie się układu MEOS przyspiesza tempo utleniania alkoholu etylowego do aldehydu, to prowadzi do dodatkowych zadań mitochondrialnej ALDH. Niewydolność mitochondriów zmniejsza tempo utleniania NADH, a więc i tempo działania dehydrogenazy alkoholowej. Gdy wzrośnie aktywność MEOS, to ilość aldehydu octowego się zwiększy i równocześnie powiększy się niewydolność mitochondriów, co według BIDZIŃSKIE-

GO (1991) można nazwać czymś w rodzaju „błędnego koła”. Ma to znaczenie w alkoholowym uszkodzeniu wątroby. PIROLA i LIEBER (1976) przedstawili hipotezę, że etanol, gdy staje się substratem dla MEOS, traci swe znaczenie jako substrat energetyczny, a przekształca się w substrat energochłonny. Według BIDZIŃSKIEGO (1991) aktywność systemu MEOS może przyczyniać się do wyrównania ewentualnych zaburzeń potencjału redukcyjno-oksydacyjnego w komórce, gdyż tworzący się w ramach tego szlaku  $NAD^+$  może zostać przeznaczony do utleniania NADH. Pojawiły się sugestie, że aktywacja układu MEOS może ujawniać się już po paru godzinach od początku ostrego obciążenia alkoholem, ponieważ alkohol w komórce działa bezpośrednio na siedlisko MEOS, czyli mikrosomy i działa na siateczkę śródplazmatyczną, a nie tylko indukuje enzymy systemu dehydrogenaz ADH/ALDH. Już od ponad 20 lat zaczęto bardziej szczegółowo analizować znaczenie MEOS w ramach komórkowego metabolizmu alkoholu etylowego (TESCHEKE i GELLERT 1986).

Gdy pacjent przyjmuje alkohol przez dłuższy okres mogą do metabolizmu etanolu włączać się też nieoksydacyjne drogi przemian, mające znacznie mniejszą wydajność w konkurencji z trzema pozostałymi (ADH/ALDH, MEOS, katalaza), np. układy sprzęgania z kwasem glukuronowym i/lub kwasem siarkowym, może również włączyć się szlak estryfikacji kwasów tłuszczowych. Rozważano takie możliwości, zwłaszcza w mózgowiu i śledzionie (LAPOSATA i LANGE 1986, LUTNICKI i współpracownicy 2001).

Tak więc, głównymi szlakami reakcji metabolicznych etanolu są dwa układy, a mianowicie dehydrogenazy ADH i ALDH oraz MEOS. Ten drugi nabiera intensywności przy chronicznym przyjmowaniu alkoholu w dużych dawkach. Nie należy nie doceniać też trzeciego układu, mianowicie katalazy, kiedy to wzrasta koncentracja  $H_2O_2$ , a wraz z nadtlenkiem wodoru i liczbą wolnych rodników. Te szlaki metaboliczne doprowadzają w efekcie do powstawania aldehydu octowego, a powiększona koncentracja tego aldehydu zakłóca stopniowo tempo jego utleniania w mitochondriach. A więc, przyjmowanie etanolu w długim okresie i w dużych dawkach powiększa w krwiobiegu i tkankach stężenie zarówno alkoholu, jak i aldehydu octowego. Tempo ostatecznego rozkładu etanolu do  $CO_2$  i  $H_2O$  zależy od wielu torów przemian i ich wzajemnej interakcji.

Należy zwrócić także uwagę na to, że alkohol etylowy jako ksenobiotyki, oddziałuje poprzez swe drogi metaboliczne na przemiany różnych substancji energetycznych, zarówno węglowodanów, jak białek i tłuszczów. Dzieje się tak, między innymi dlatego, że etanol wpływa na kształtowanie się stosunku NADH do NAD, przede wszystkim w wątrobie. Różne wartości tego stosunku mogą przyczynić się do zwiększenia tempa wytwarzania mlecza, ale jednocześnie do zmniejszenia tempa jego wykorzystania. Gdy w wątrobie ujawnia się więcej kwasu mlekowego, to zmniejsza się wychwytywanie glukozy w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, a także w przeponie (VETTOR i współaut. 1997). Są również sugestie, że spożywanie alkoholu w stopniu umiarkowanym może być korzystne np. w cukrzycy, gdyż u cukrzyków zwiększa wrażliwość na powstawanie kwasicy mlekowej, a więc i kwasicy ketonowej. Z drugiej strony, abstynencja może u tych chorych poprawiać hormonalną działalność trzustki (BELL 1996).

Metabolizm alkoholu etylowego jest obecnie tematem wielu opracowań. Wszystkie one są w zasadzie zgodne co do tego, że u człowieka szlak jego przemian prowadzi z zasadniczym stopniem przez aldehyd octowy,

a następnie kwas octowy. Zostały wysunięte różne hipotezy dotyczące oddziaływania wytwarzanego z etanolu aldehydu octowego i różnicującego wpływu tego ostatniego na szereg układów i organów, zwłaszcza wątroby i ośrodkowego układu nerwowego. Dyskutowane są w szczególności różne możliwe drogi działania aldehydu na szlakach przemian substratów energetycznych i interakcji z metabolitami różnych substancji, ulegających przemianom w różnego pochodzenia komórkach. Ale wszyscy badacze, mimo różnic, zgadzają się z wnioskiem, że alkohol etylowy jest toksyczny głównie poprzez oddziaływanie jego bezpośredniego produktu utleniania, czyli aldehydu octowego.

Metabolizm alkoholu etylowego doczekał się wielu szczegółowych analiz i interpretacji (AKANASI 2009, BELL i współaut. 2009, HAILE i KOSTEN 2009, NAGATA 2009, AZORIN i współaut. 2010, BONNET i współaut. 2010, CHUDZIŃSKA 2010, DUNLAP i współaut. 2010, LOWERY i THIELE 2010, MASON i HEYSER 2010, NIEMAN i współaut. 2010, OLIVER 2010, PAUTASSI i współaut. 2010). Następne lata przyniosą nowe dyskusje na temat jego oddziaływania na organizmy żywe i pozwolą na zastosowanie bardziej skutecznych metod w walce przeciw alkoholizmowi.

## OBIEKTYWNE SPOJRZENIE NA „ZŁY” ALDEHYD OCTOWY

### Streszczenie

Gdy w organizmie pojawi się znaczna ilość egzogenego alkoholu włącza się w jego przemiany główna ścieżka metaboliczna realizująca się poprzez utlenianie go do aldehydu octowego. Układ dehydrogenaza alkoholowa/dehydrogenaza aldehydowa gra tu główną rolę poza zespołem MEOS, katalazy i degradacji nieoksydacyjnej. Aldehyd octowy jest znacznie

bardziej szkodliwy od samego etanolu, szybkość jego degradacji zależy więc i od ilości wypitego alkoholu i od okresu trwania chronicznego go przyjmowania. Zarówno dehydrogenaza alkoholowa (ADH) jak i aldehydowa (ALDH) ujawniają polimorfizm zależny od rodzaju organu ujawniają też różną intensywność metabolizowania etanolu.

## THE OBJECTIVE LOOK ON „BAD” ACETALDEHYDE

### Summary

High content of ethyl alcohol in the organism turns on the main catabolic pathway of ethanol leading to its oxidation to acetaldehyde. In this process, an important role is played by the complex: alcohol dehydrogenase/acetaldehyde dehydrogenase (ADH/ADLH), apart from MEOS (microsomal ethanol oxidizing system), catalase activity and nonoxidative degradation processes. The acetaldehyde is

considerable more adverse for tissues than ethanol oneself. Thus, its decomposition reaction should be fast but dependent on the amount of drunk and length of its consumption. The both dehydrogenases reveal some polymorphism connected with different metabolic intensity, dependent upon the kind of tissue or organ.

## LITERATURA

- ABERLE N., REN J., 2003. *Short-term acetaldehyde exposure depressed ventricular myocyte contraction role of cytochrome P450 oxidase, xanthine oxidase, and lipid peroxidation.* Alcoholism Clin. Exp. Res. 27, 577-583.
- AGARWAL D. P., 2001. *Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes.* Pathol. Biol. 49, 703-709.
- AKANASI T., 2009. *Therapy for alcohol abuse.* Seishin Shinkeigaku Zasshi 111, 875-880.
- ALLALI-HASSANI A., PERALBA J. M., MARTRAS S., FARRÉS J., PARES X., 1998. *Retinoids, omega-hydroxyfatty acids and cytotoxic aldehydes as physiological substrates and H2-receptor antagonists as pharmacological inhibitors of human class IV alcohol dehydrogenase.* FEBS Lett. 426, 362-366.
- AMIT Z., BROWN A., ROCKMAN G. E., SMITH B., AMIR S., 1980. *A positive mediating ethanol consumption.* [W:] *Biological Effects of Alcohol.* BEGLEITER H. (red.). Plenum Press, New York, 413-423.
- AZORIN J. M., BOWDEN C. L., GARAY R. P., PERUGI G., VIETA E., YOUNG A. H., 2010. *Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism.* Neuropsychiatr. Dis. Treat. 24, 37-46.
- BARTOSZ G., 2003. *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie.* PWN, Warszawa.
- BEISSWENGER T. B., HOLMQUIST B., VALLEE B. L., 1985. *chi-ADH is the sole alcohol dehydrogenase isozyme of mammalian brains: implications and inferences.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 8369-8373.
- BELL D. S., 1996. *Alcohol and the NIDDM patient.* Diabetes Care 19, 509-513.
- BELL R. L., EILER B. J. 2<sup>ND</sup>, COOK J. B., RAHMAN S., 2009. *Nicotinic receptor ligands reduce ethanol intake by high alcohol-drinking HAD-2 rats.* Alcohol 43, 581-592.
- BIDZIŃSKI A., 1991. *Przemiany metaboliczne alkoholu etylowego.* [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego.* W. KOSTOWSKI W., WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 22-35.
- BONDY S. C., 1992. *Ethanol toxicity and oxidative stress.* Toxicol. Lett. 63, 231-241.
- BONNET U., HAMZAVI-ABEDI R., SPEC M., WILTFANG J., LIEB B., SCHERBAUM N., 2010. *An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using oral loading protocol.* Alcohol Alcoholism 45, 143-145.
- BREIN J.F., LOOMIS C.W., 1983. *Pharmacology of acetaldehyde.* Can. J. Physiol. Pharmacol. 62, 1-22.
- BROWMAN W. C., RAND M. J., 1980. *Textbook of Pharmacology.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, London.
- BROWN Z. W., AMIT Z., SMITH B., 1980. *Examination of the role of tetrahydroisoquinoline alkaloids in the mediation of ethanol consumption in rats.* [W:] *Biological Effects of Alcohol.* BEGLEITER H. (red.). Plenum Press, New York, 103-120.
- BROWN R.A.Y., ROBINSON E., DUNBAR J.C., 1993. *Inotropic effects of ethanol on the isolated papillary muscle of the diabetic rat.* Alcohol 10, 231-235.
- BROWN R.A., JEFFERSON L., SUDAN N., LLOYD T. C., REN J., 1999. *Acetaldehyde depresses myocardial contraction and cardiac myocyte shortening in spontaneously hypertensive rats: role of intracellular Ca<sup>2+</sup>.* Cell. Mol. Biol. 45, 453-465.
- BUCHHOLTZ N.S., 1980. *Neurobiology of tetrahydro-β-carbolines.* Life Sci. 27, 893-903.
- CHUDZIŃSKA B., 2010. *Krótką historią alkoholu.* Świat Zdrowia, 1-3. <http://www.swiatzdrowia.pl>
- COHEN D., 1979. *Interaction of catecholamines with acetaldehyde to form tetrahydroisoquinoline neurotransmitters.* [W:] *Membrane and Mechanism of Drugs of Abuse.* SHARP W., ABOOD L. (red.). Alan R. Liss, New York, 73-90.
- DAVIS V. E., WALSH M. J., 1970. *Alcohol, amines and alkaloids: possible biochemical basis for alcohol addiction.* Science 167, 1005-1007.
- DELTOUR L., FOGGIO M. H., DUESTER G., 1999. *Impaired retinal utilization in Adh4 alcohol dehydrogenase mutant mice.* Dev. Genet. 25, 1-10.
- DUAN J., MCFADDEN G. E., BORGERDING A. J., NORBY F. L., REN B.H.I., YE G., EPSTEIN P. N., REN J., 2002. *Overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates ethanol-induced contractile defect in cardiac myocytes.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 282, H1216-H1222.
- DUESTER G., 2000. *Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: production of visual pigment and retinoic acid.* Eur. J. Biochem. 267, 4315-4324.
- DUNLAP L. J., ZARKIN G. A., BRAY J. W., MILLS M., KIVLAHAN D. R., MCKAY J. R., LATHAM P., TONIGAN J. S., 2010. *Revisiting the cost-effectiveness of the combine study for alcohol dependent patients: the patient perspective.* Medical Care 48, 306-313.
- DURITZ G., TRUITT E. B. JR., 1966. *Importance of acetaldehyde in the action of the ethanol on brain norepinephrine and 5-hydroxytryptamine.* Biochem. Pharmacol. 15, 711-721.
- EMOTO N., TAKASE S., YASHUARA M., TAKADA A., 1991. *Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes.* Alcoholism Clin. Exp. Res. 15, 141-144.
- ESPINET C., ARGILES J. M., 1984. *Ethanol and acetaldehyde levels in rat blood and tissue after an acute ethanol administration.* IRCM Med. Sci. 12, 830-840.
- FRONCZYK W., 2009. *Wpływ glutationu zredukowanego (GSH) na aktywność enzymów lizosomowych w subfrakcjach komórkowych wątroby myszy pozostających na zróżnicowanym poziomie żywienia białkowego.* Praca doktorska. Biblioteka Uniwersytetu Pedagogicznego w Krakowie.
- FUKUNAGA T., SILANAUKEE P., ERIKSSON C. J., 1993. *Occurrence of blood acetaldehyde in women during ethanol intoxication: preliminary findings.* Alcoholism Clin. Exp. Res. 17, 1198-1200.
- GALTER D., CARMINE A., BUERVENICH S., DUESTER G., OLSON L., 2003. *Distribution of class I, III and IV alcohol dehydrogenase mRNAs in the adult rat, mouse and human brain.* Eur. J. Biochem. 270, 1316-1326.
- GIRI P. R., LINNOILA M., O'NEILL J. B., GOLDMAN D., 1989. *Distribution and possible metabolic role of class III alcohol dehydrogenase in the human brain.* Brain Res. 481, 131-141.
- GOEDDE H. V., VON WARTBURG J. P., 1982. *Alcoholism in human and its isoenzymes.* Alcoholism Clin. Exp. Res. 6, 426-438.
- GOEDDE H. W., AGARWAL D. P., 1987. *Aldehyde dehydrogenase polymorphism: molecular basis and phenotypic relationship to alcohol (c) sensitivity.* Alcohol Alcoholism 1 (Suppl.), 47-54.
- GOEDDE H. W., AGARWAL D. P., HARADA S., 1983. *The role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes in alcohol metabolism, alcohol sensitivity and alcoholism.* [W:] *Isozymes: Current topics in biological and medical research. Vol 8: Cellular localization, metabo-*

- lism and physiology*. ALLAN R. (red.). Liss Inc., New York, 175-193.
- GORKIN V. Z., 1973. *Monoamine oxidase: versatility of catalytic properties and possible biological functions*. *Adv. Pharmacol. Chemiotherap.* 11, 1-50.
- HAILE C. N., KOSTEN T. R., 2009. *The potential of pharmacogenomics to treat drug addiction*. *Pharmacogenomics* 10, 1883-1886.
- HARADA S., AGARWAL D. P., GOEDDE H. W., 1980. *Electrochemical and biochemical studies of human aldehyde dehydrogenase isozymes in variation tissues*. *Life Sci.* 26, 1771-1780.
- HARADA S., AGARWAL D. P., GOEDDE H. W., TAKAGI S., 1983. *Blood ethanol and acetaldehyde levels in Japanese alcoholics and controls*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18, 139-140.
- HARCOMBE A. A., RAMSAY L., KENNA J. G., KOKINAS J., WHY H. J., RICHARDSON P. J., WEISSBERG P. L., ALEXANDER G. J., 1995. *Circulating antibodies to cardiac protein-acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease*. *Clinical Sci.* 88, 263-268.
- HINTZ K. K., RELLING D. P., SAARI J. T., BORGERDING A. J., DUAN J., REN B. H., KATO K., EPSTEIN P. N., REN J., 2003. *Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates cardiac contra dysfunction, lipid peroxidation, and protein damage after chronic ethanol ingestion*. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 27, 1090-1098.
- HOLMES R. S., 1994. *Alcohol dehydrogenases, a family of isozymes with differential functions*. *Alcohol Alcoholism* 2 (Suppl.), 127-130.
- HÖÖG J., BRANDT M., HADBERG J. J., STROMBERG P., 2001. *Mammalian alcohol dehydrogenase of higher classes: analyses of human ADDH 5 and rat ADH 6*. *Chem. Biol. Interaction* 130, 395-404.
- HWANG C., SINSKEY A. J., LODISH H. F., 1992. *Oxidised redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum*. *Science* 257, 1496-1592.
- INOUE K., RUSI M., LINDROS K. O., 1981. *Brain aldehyde dehydrogenase activity in rats strains with high and low ethanol preferences*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14, 107-111.
- ISRAEL Y., HURWITZ E., NIEMELA O., AMON R., 1986. *Monoclonal and polyclonal antibodies against acetaldehyde-containing epitopes in acetaldehyde-protein adducts*. *Proc. Natl. Acad. Sci. the USA* 83, 7923-7927.
- JANKALA H., ERIKSSON C. J. P., PERESEN N. E., HARKONEN M., MAKI T., 2000. *Role of acetaldehyde in the induction of heart left ventricular atrial natriuretic peptide gene expression in rats*. *Alcohol Alcoholism* 35, 331-335.
- 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.
- JULKUNEN R. J. K., DI PADOVA C., LIEBER C. S., 1985. *First pass metabolism of ethanol – a gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol*. *Life Sci.* 37, 567-573.
- KAMIŃSKA A., 2011. *Glutation – dyskretny związek biologiczny*. *Salubritas* 2, 69-87.
- KEDISHVILI N. Y., GOUGH W. H., DAVIS W. I., PARSONS S., LI T. K., BOSRON W. F., 1998. *Effect of cellular retinal-binding protein on retinal oxidation by human class IV retinal/alcohol dehydrogenase and inhibition by ethanol*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 249, 191-196.
- KERR J. T., MAXWELL D. S., CRABB D. W., 1989. *Immunocytochemistry of alcohol dehydrogenase in the rat central nervous system*. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 13, 730-736.
- KHAN A. R., 1981. *Influence of ethanol and acetaldehyde on electromechanical coupling of skeletal muscle fibres*. *Acta Physiol. Scand.* 111, 236-430.
- KHANNA J. M., ISRAEL Y., 1980. *Ethanol metabolism*. [W:] *Livier and Bilary Tract Physiology*. JAVITT N.B. (red.). University Park Press Baltimore, 5-85.
- KLUSEK J., 2009. *Poziom triacylogliceroli i cholesterolu w wybranych organach myszy modulowany wpływem antyoksydantów i poziomem białka w diecie oraz wpływ selekcji na ilościowe zmiany kwasów tłuszczowych*. *Rozprawa doktorska*. Wyd. Uniw. Human. Przyrod. Jana Kochanowskiego w Kielcach, 7-131.
- KORSTEN M. A., MATSUZAKI S., FEINMAN L., LIEBER C. S., 1975. *High blood acetaldehyde levels after ethanol administration. Difference between alcoholic and nonalcoholic subjects*. *New England J. Med.* 292, 386-389.
- KOSTOWSKI W., 1983. *Mechanizmy tolerancji i zależności alkoholowej*. *Psych. Pol.* 17, 341-350.
- KOSTOWSKI W., 1991. *Podstawowe mechanizmy tolerancji i zależności alkoholowej*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 36-71.
- KUMAŃSKI K., 2009. *Influence of vitamin A and restricted protein in food on lysosomal enzyme activity in the mouse liver and kidney*. *Wyd. SGGW, Warszawa*, 9-7.
- KUMAŃSKI K., JÓŻWIK A., JĘDRAS M., 2010. *Modelowanie aktywności wybranych enzymów lizosomalnych w wątrobie i nerce myszy doświadczalnych suplementacją witaminy E i różnym poziomem białka w dietach pokarmowych*. *Wyd. SGGW, Warszawa*, 7-14.
- LAPOSATA E. A., LANGE L. G., 1986. *Presence of mono-oxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse*. *Science* 231, 497-499.
- LATHI R., MAJCHROWICZ E., 1974. *Ethanol and acetaldehyde effects on metabolism and binding of biogenic amines*. *Quart. J. Studies Alcohol* 35, 1-14.
- LI S.-Y., GOMELSKY M. G., DUAN J., ZHANG Z., GOMELSKY L., ZHANG X., EPSTEIN P. N., REN J., 2004. *Overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH<sub>2</sub>) transgene prevents acetaldehyde-induced cell injury in human umbilical vein endothelial cells. Role of erk and p38 mitogen-activated protein kinase*. *J. Biol. Chem.* 279, 11244-11252.
- LIANG Q., CARLSON E. C., BORGERDING A. J., EPSTEIN P. N., 1999. *A transgenic model of acetaldehyde overproduction accelerates alcohol cardiomyopathy*. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 291, 766-772.
- LIEBER C. S., HASUMURA Y., TESCHKE R., MATZUSAKI S., KORSTEN M., 1975a. *The effects of chronic ethanol on acetaldehyde metabolism*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 23, 83-104.
- LIEBER C. S., DECARLI L. M., FEINMANN L., HASUMURA Y., KORSTEN M., TESCHKE R., 1975b. *Effects of chronic alcohol consumption on ethanol and acetaldehyde metabolism*. [W:] *Alcohol Intoxication and Withdrawal. Vol II*. GROSS M. M. (red.). Plenum Press, New York, 185-228.
- LIEBER C. S., BARONA E., LEO M., GARRO A., 1987. *Effect of chronic alcohol consumption on the metabolism of ethanol*. *Prog. Clin. Biochem. Res.* 241, 161-172.
- LINDROS K. O., 1978. *Acetaldehyde – its metabolism and role in the actions of alcohol*. [W:] *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. ISRAEL Y. (red.). Plenum Press, New York, 111-176.

- LINDROS K. O., 1983. *Human blood acetaldehyde levels: with improved methods, a clearer picture emerges*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 7, 70-75.
- LINDROS K., STOWELL A., PIKKARAINEN P., SALASPURO M., 1980. *Elevated blood acetaldehyde in alcoholics with accelerated ethanol elimination*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1 (Suppl.), 119-124.
- LOWERY E. G., THIELE T. E., 2010. *Pre-clinical evidence that corticotrophin-releasing factor (CRF) receptor antagonists are promising targets for pharmacological treatment of alcoholism*. CNS Neurol. Disorders Drug Targets 9, 77-86.
- LUTNICKI K., SZPRINGER E., CZERNY K., LEDWOŻYW A., 2001. *Effects of ethanol and arachidonic acid pathway inhibitors on the effectiveness of gastric mucosa cytoprotection*. Folia Morphol. 60, 47-56.
- MASON B. J., HEYSER C. J., 2010. *The neurobiology, clinical efficacy and safety of acamprostate in the treatment of alcohol dependence*. Expert Opin. Drug Safety 9, 177-188.
- MAŚLIŃSKI CZ., KIERSKA D., AMBROZIAK W., 1991. *Produkty sprzężania aldehydów z aminami biogennymi*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., I.WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 128-166.
- MEYERS R. D., VEALE W. L., 1969. *Alterations in volitional alcohol intake produced on rats by chronic intraventricular infusion of acetaldehyde paraldehyde or methanol*. Arch. Int. Pharmacol. 180, 100-113.
- MORALES J. A., RAM J. L., SONG J., BROWN R. A., 1997. *Acetaldehyde inhibits current through voltage-dependent calcium channels*. Toxicol. Appl. Pharm. 143, 70-74.
- MOSZCZYŃSKI P., PYC R., 1999. *Biochemia witamin. Cz.II*. PWN, Warszawa 35-49.
- NAGATA T., 2009. *Alcoholism associated with anxiety disorders*. Seishin Shinkeigaku Zasshi 111, 837-842.
- NIEMAN T., ERB S., OTT H. W., 2010. *Confusion, gait ataxia and ophthalm-3.opelgia in a patient with chronic alcohol consumption*. Praxis (Bern) 99, 311-313.
- NUUTINEN H., LINDORS K. O., SALASPURO M., 1983. *Determination of blood acetaldehyde level during ethanol oxidation in chronic alcoholics*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 7, 163-168.
- OBA T., MAENO Y., ISHIDA K., 2005. *Differential contribution of clinical amounts of acetaldehyde to skeletal and cardiac dysfunction in alcoholic myopathy*. Curr. Pharm. Des. 11, 791-800.
- OEI H. H., ZOGANAS H. C., MCCORD J. M., SCHAEFFER S. W., 1986. *Role of acetaldehyde and xanthine oxidase in ethanol-induced oxidative stress*. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 51, 195-203.
- OLIVER M.F., 2010. *Pharmacotherapies for alcoholism: the old and new*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 1, 2-4.
- PAUTASSI R.M., CAMARINI R., QUADROS I. M., MILCZEK K. A., ISRAEL Y., 2010. *Genetic and environmental influences on ethanol consumption: perspective from preclinical research*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 34, 976-987.
- PETERS T. J., 2001. *Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis*. Eur. J. Neurology 8, 677-687.
- PETERSON D. R., ATKINSON N., 1980. *Genetically mediated responses of microsomal ethanol oxidation in mice*. [W:] *Alcohol and aldehyde metabolizing systems Vol. IV*. THURMAN R. G (red.). Plenum Press, New York, 117-128.
- PIROLA R. C., LIEBER C. S., 1976. *Hypothesis: energy wastage in alcoholism and drug abuse: Possible role of hepatic microsomal enzymes*. Am. J. Clin. Nutr. 29, 90-93.
- REN J., DAVIDOFF A. J., BROWN R. A., 1997. *Acetaldehyde depresses shortening and intracellular Ca<sup>2+</sup> transients in adult rat ventricular myocytes*. Cell Mol. Biol., 43, 825-834.
- REN J., BROWN R. A., 2000. *Influence of chronic alcohol ingestion on acetaldehyde-induced depression of rat cardiac contractile function*. Alcoholism 35, 554-560.
- REN J., WOLD L.E., EPSTEIN P. N., 2000. *Diabetes enhances acetaldehyde-induced depression of cardiac myocyte contraction*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 269, 697-703.
- RUBIN E., 1979. *Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle*. New Engl. J. Med. 301, 28-33.
- SALEEM M. M., AL-TAMER Y. Y., SKURSKY L., AL-HABBAL Z., 1984. *Alcohol dehydrogenase activity in human tissues*. Biochem. Medicine 31, 1-9.
- SARKOLA T., ILES M.R., KHOLENBERG-MULLER K., ERIKSSON C. J., 2002. *Ethanol, acetaldehyde, acetate, and lactate levels after alcohol intake in white men and women: effect of 4-methylprazole*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 26, 239-245.
- SAVAGE A. O., DUNBAR J. C., BROWN R. A., 1995. *Effects of acetaldehyde on the isolated papillary muscle of diabetic rats*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 26, 251-258.
- SCHREIBER S. S., 1989. *Ethanol, Acetaldehyde And Cardiac Protein Synthesis: The Relation To Cardiomyopathy*. Brit. J. Addiction 84, 133-139.
- SCHUCKITT M. S., RAYES V., 1979. *Ethanol ingestion: differences in blood acetaldehyde concentration in relatives to alcoholics and control*. Science 203, 54-55.
- STEVENS V. J., FANTL W. J., NEWMAN C. B., SIMS R. V., CERAMI A., PETERSON C. M., 1981. *Acetaldehyde adducts with hemoglobin*. J. Clin. Investigat. 67, 361-369.
- STRYDOM D. J., VALLEE B. L., 1982. *Characterization of human dehydrogenase isoenzymes by high performance liquid chromatographic peptide mapping*. Ann. Biochem. 123, 422-429.
- STRYER L., 1999. *Biochemia*. PWN, Warszawa.
- ŚWIDERSKA-KOŁACZ G., KOŁATAJ A., KLUSEK J., 2004. *The effect of ethanol on glutathione level and glutathione enzyme activity in some organs in mice*. Acta Biol. Cracov. Ser. Zool. 46, 69-74.
- TABAKOFF B., ANDERSON R., RITZMAN R. F., 1976. *Brain acetaldehyde after ethanol administration*. Biochem. Pharmacol. 25, 1305-1309.
- TESCHEKE R., GELLERT J., 1986. *Hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS): Metabolic aspects and clinical implications*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 10 (Suppl.), 20S-32S.
- TOPEL H., 1985. *Biochemical basic of alcoholism research: Statements and hypothesis of present research*. Alcohol 2, 711-788.
- TRUITT E. B. JR., 1971. *Blood acetaldehyde levels after alcohol consumption by alcoholics and nonalcoholic subjects*. [W:] *Biological Aspects of Alcohol. Advances in Mental Science. Vol. III*. ROACH M. R. (red.). Austin, Univ. Texas Press, 212-223.
- TURNER A. J., ILLINGWORTH J. A., TIPTON K.F., 1974. *Simulation of biogenic amines metabolism in brain*. Biochem. J. 144, 353-360.
- UYSAL M., KUTALP G., OZDEMIRLER G., AYKAC G., 1989. *Ethanol-induced changes in lipid peroxidation and glutathione content in rat brain*. Drug Alcohol Depend. 23, 227-230.
- VETTOR R., LOMBARDI A. M., FABRIS R., 1997. *Lactate infusion in anesthetized rats produces insulin resistance in heart and skeletal muscles*. Metabolism 46, 684-690.
- VINA J., ESTRELA J. M., GUERRI C., ROMERO F. J., 1980. *Effect of ethanol on glutathione concentration*

- in isolated hepatocytes*. *Biochem. J.* 188, 549-552.
- WALD I., 1991. *Czynniki genetyczne związane z działaniem alkoholu*. [W:] *Działanie biologiczne alkoholu etylowego*. KOSTOWSKI W., I. WALD I. (red.). PWN, Warszawa, 262-277.
- WARTBURG J. P., PAPENBERG J., AEBI H., 1965. *An atypical human alcohol dehydrogenase*. *Can. J. Biochem.* 43, 889-898.
- WARTBURG J. P., VON BUBLER R., MARING J. A., PESTALOZZI D., 1982. *The polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenase and their significance for acetaldehyde toxicity*. I Congress Int. Soc. Biomed. Res. Alcoholism, Munich.
- WEINER H., 1979. *Acetaldehyde metabolism*. [W:] *Biochemistry and pharmacology of ethanol*. Vol. I. MAJCHROWICZ E., NOBLE E.P. (red.). Plenum Press, New York, 125-144.
- WILLIAMS E. S., MIRRO M. J., BAILEY J. C., 1980. *Electrophysiological effects of ethanol, acetaldehyde, and acetate on cardiac tissue from dog and guinea pig*. *Circulation Res.* 47, 473-478.
- WITEK B., KOŁATAJ A., 1999. *Effect of ethanol administration on activities of some lysosomal hydrolases in the mouse*. *Gen. Pharm.* 32, 163-168.
- YAMAMOTO M., DRAGER U. C., ONG D. E., MCCAFFERY P., 1998. *Retinoid-binding proteins in the cerebellum and choroid plexus and their relationship to regionalized retinoic acid synthesis and degradation*. *Eur. J. Biochem.* 257, 344-350.
- YAMASHITA S., 1971. *Effect of alcohol on normal rat's heart*. *Jap. Heart J.* 12, 242-251.
- YOSHIDA A., 1992. *Molecular genetics of human aldehyde dehydrogenase*. *Pharmacogenetics* 2, 139-147.