

BOŻENA WITEK¹, EWA KWIECIEŃ-BŁOŃSKA¹, SZYMON ZMORZYŃSKI²

¹*Zakład Fizjologii Zwierząt,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Świętokrzyska 15, Kielce 25-406*

²*Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Radziwiłłowska 11, 20-950 Lublin
E-mail: b.witek@ujk.edu.pl
s.zmorzynski@gmail.com*

ALKOHOL A NIEKTÓRE ENZYMY

Alkohol etylowy (etanol) jest związkiem lipofilnym, co sprawia, że szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i bez trudu przenika przez błony komórkowe przedostając się do krwioobiegu. Jest substancją, która po spożyciu wywiera na organizm człowieka określone działania fizjologiczne i farmakologiczne. Można je zaobserwować już na etapie błony śluzowej jamy ustnej, ale przede wszystkim żołądka, dwunastnicy i jelita cienkiego (SCOTT i BERRY 1989).

Jak wiadomo, w warunkach fizjologicznych istnieje dynamiczna równowaga pomiędzy procesami biosyntezy i degradacji białek, warunkująca stałą ich zawartość w komórce. Zaburzenie jej prowadzić może do nadmiernego nagromadzenia lub obniżenia ich poziomu. Zarówno biosynteza, jak i degradacja białek są procesami wieloetapowymi, zależnymi od integralności struktur komórkowych, stężenia substratów, aktywności określonych enzymów, obecności aktywatorów i inhibitorów oraz działania czynników regulujących. Najbardziej intensywna biosynteza białek zachodzi w wątrobie i właśnie ten organ jest najbardziej narażony na toksyczne działanie alkoholu etylowego i jego metabolitów, szczególnie nasilone w sytuacjach nadmiernego jego spożycia, ponieważ detoksykacja etanolu odbywa się głównie w wątrobie.

Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego, to właśnie w hepatocytach blisko 90% etanolu ulega enzymatycznemu utlenianiu do

aldehydu octowego, a następnie do kwasu octowego, a tylko około 1–2% przyjętej dawki jest usuwane z organizmu w niezmięnionej postaci, przede wszystkim przez nerki, z potem lub wydychanym powietrzem (LIEBER i DE CARLI 1970).

Aparat biosyntetyzujący białka komórek wątroby narażony jest na toksyczne działanie etanolu zarówno w zatruciu ostrym, jak i przewlekłym. Ostre zatrucie etanolem hamuje wyraźnie tempo biosyntezy niektórych enzymów, m.in. aminotransferazy tyrozynowej i dekarboksylazy ornitynowej. W zatruciu etanolem dochodzi poza tym do stymulacji biosyntezy oksygenazy tryptofanu, w której biorą udział kortykosteroidy. Wykazano, że etanol zwiększa sekrecję tych hormonów (SKRZYDLEWSKA i współaut. 1992a, 1992b).

Zatrucie etanolem prowadzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych w lizosomach, w których zachodzi około 95% wewnątrzkomórkowej proteolizy. Ostre zatrucie alkoholem etylowym zwiększa przepuszczalność błon lizosomowych, w wyniku uszkodzenia struktur lipidowo-białkowych tych błon. Spowodowane jest ono peroksydacją lipidów błonowych przez aldehyd octowy i wolne rodniki tlenowe przez niego generowane oraz wiązaniem się aldehydu octowego z grupami funkcyjnymi reszt aminokwasowych białek. Przyczyną zwiększonej przepuszczalności błon lizosomowych jest też wywołany przez etanol niedo-

bór związków wysokoenergetycznych w komórce. Zwiększenie przepuszczalności błon lizosomowych i uwalnianie proteinaz z lizosomów powodowane jest nie tylko poprzez sam etanol, ale także przez aldehyd octowy. W warunkach *in vitro* etanol i octan etylu nie hamowały aktywności katepsyn A, B, C, D i E, hamowało ją jedynie wysokie stężenie aldehydu octowego (DONOHUE 2009). W przypadku długotrwałego spożywania etanolu, zwiększonej przepuszczalności błon towarzyszy powstawanie wielopęcherzykowych patologicznych lizosomów, czego skutkiem są zmiany w rozmieszczeniu enzymów lizosomowych w komórce (KOLL i współaut. 2002).

W ostrym i przewlekłym zatruciu etanolem podwyższeniu ulega nie tylko aktywność proteaz lizosomowych, takich jak katepsyna D i H, ale także aktywność enzymów w cytosolu komórek wątroby. Enzymy lizosomowe przedostawać się mogą także do przestrzeni pozakomórkowej i do krwi.

Utlennianie alkoholu etylowego w hepatocytach odbywa się na trzech niezależnych szlakach metabolicznych, przy udziale enzymów w nich zlokalizowanych. Należą do nich obecna w cytosolu dehydrogenaza alkoholowa (ADH), mikrosomalny system utleniania alkoholu związany z cytochromem P450 (ang. Microsomal Ethanol Oxidizing System, MEOS), zlokalizowany w siateczce śródplazmatycznej oraz występująca w peroksisomach katalaza.

To właśnie niska lub wysoka aktywność ADH w tkankach ma decydujący wpływ na indywidualną osobniczą odporność w związku z ujawnieniem się stanu upojenia alkoholowego. Osoby z dużą aktywnością dehydrogenazy alkoholowej wykazują większą odporność na działanie alkoholu etylowego. Ze względu na to, że proces utleniania etanolu prowadzi do powstania aldehydu octowego, który jest bardziej toksyczny od samego etanolu, osoby bardziej odporne na działanie alkoholu etylowego są jednocześnie bardziej narażone na ryzyko wystąpienia u nich marskości wątroby oraz uzależnienia.

Dehydrogenaza alkoholowa używa dwóch molekularnych „narzędzi” do przeprowadzania reakcji „na swoim substracie”. Pierwszym z nich jest znajdujący się w centrum katalitycznym jej cząsteczki atom cynku, wykorzystywany do przytrzymywania i odpowiedniego ustawienia grupy alkoholowej w etanolu jako swoistym substracie. Drugim jest powstały z przekształcenia

niacyny, kofaktor NAD⁺, który przeprowadza reakcję. Dehydrogenaza alkoholowa zapewnia ochronę przed obecnymi w środowisku niektórymi toksynami, modyfikuje też strukturę innych alkoholi.

Wątroba odgrywa podstawową rolę nie tylko w tlenowym metabolizmie etanolu, lecz jednocześnie jest organem najbardziej narażonym na toksyczne działanie jego metabolitów. W odróżnieniu od układu mikrosomalnego MEOS i ADH żołądkowej (CHROSTEK i współaut. 2001), dehydrogenaza wątrobowa wykazuje bardziej stabilną aktywność.

MEZEY i współaut. (2001) wykazali, że aktywność wątrobowej ADH jest wyższa u samic myszy i szczurów, a kastracja prowadzi do wzrostu jej aktywności u samców. Dowodzi to, że zakres i tempo metabolizmu tlenowego alkoholu pozostaje pod pewnym wpływem hormonów płciowych. Hamujący wpływ androgenów na metabolizm etanolu polega prawdopodobnie na pewnej interakcji ADH z testosteronem, prowadzącej do uwalniania proteolitycznych enzymów lizosomowych, oraz pobudzania procesu ubiquitynacji, polegającego na koniugacji białek z ubiquityną, zanim zostaną poddane degradacji przy udziale cytoplazmatycznego kompleksu proteasomowego 26S. Proteasom 26S reprezentuje pozalizosomowy proteolityczny system selektywnej degradacji białek, który wraz z endopeptydazami i egzopeptydazami cytosolowymi uczestniczy w degradacji białek przy udziale ubiquityny. Do tej pory nie wiadomo, co decyduje o wejściu ubiquitynowanego białka na określony szlak przemian metabolicznych (WÓJCIK 2001). Niektóre badania wskazują, że niepodlegające proteolizie koniugaty, takie jak, np. histony H2A, H2B, czy H3, albo niektóre receptory w błonie komórkowej, zawierają jedną lub kilka pojedynczo podstawionych cząsteczkami ubiquityny reszt lizynowych (JÄÄSKELÄINEN i współaut. 2012).

Odmienny wpływ na aktywność ADH ma -estradiol. Wyższa aktywność wątrobowej ADH u kobiet jest odpowiedzialna za nadprodukcję aldehydu octowego. Zjawisko to tłumaczy niższy próg hepatotoksyczności alkoholu u kobiet niż u mężczyzn. W przeciwieństwie do wątrobowej ADH, aktywność ADH znajdującej się w żołądku jest ponad dwukrotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet (PARLESÁK i współaut. 2002). Mimo że żołądkowa ADH stanowi zaledwie 0,3–0,4% zasobów wątrobowych, to strategicznie

ważna lokalizacja izoenzymu żołądkowego decyduje także o jego istotnym znaczeniu biologicznym. Obecność ADH w śluzówce żołądka ma prawdopodobnie także znaczenie hepatoprotekcyjne.

Dehydrogenaza alkoholowa człowieka występuje w postaci kilkunastu izoenzymów, podzielonych na pięć klas, według ich ruchliwości elektroforetycznej, właściwości kinetycznych i immunologicznych, specyficzności substratowej oraz wrażliwości na inhibitory (PARES i współaut. 1994, AGARWAL 2001). Najbogatszym źródłem izoenzymów klasy I ADH jest wątroba, ale ich aktywność wykazano także w płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. ADH klasy II występuje jedynie w wątrobie, wykazuje wysoką aktywność enzymatyczną przy utlenianiu alkoholi alifatycznych o długich łańcuchach węglowych oraz alkoholi aromatycznych. ADH klasy III bierze udział w utlenianiu etanolu i retinolu (CZECH i HARTLEB 2003). Jej obecność stwierdzono we wszystkich narządach. ADH klasy IV uznawana jest za specyficzną tkankowo dla żołądka, ale jej aktywność stwierdza się także w przelyku, w niewielkich ilościach w skórze, ścianach naczyń krwionośnych oraz u mężczyzn w jądrach i najądrzach. W śluzówce trzonu żołądka aktywność ADH klasy IV jest u mężczyzn ponad 100-krotnie wyższa od aktywności ADH klasy I i 400-krotnie od aktywności ADH klasy II (JELSKI i współaut. 2002). ADH klasy V jest izoenzymem odkrytym stosunkowo niedawno, a jego obecność wykazano w wątrobie i nabłonku błony śluzowej żołądka (CZECH i HARTLEB 2003). Obecności ADH klasy VI u człowieka nie wykryto, u szczurów występuje ona przede wszystkim w wątrobie i w niewielkiej aktywności w nerkach.

Aktywność dehydrogenazy alkoholowej zależy od dawki spożytego etanolu. Najwyższą aktywność tego enzymu obserwuje się u osób niepijących po przyjęciu niewielkiej ilości etanolu, a zwiększenie jego dawki powoduje obniżenie aktywności tego enzymu. Również długotrwałe spożywanie etanolu powoduje obniżenie aktywności dehydrogenazy alkoholowej. Dzięki temu, że aktywność dehydrogenazy aldehydowej jest istotnie wyższa niż aktywność dehydrogenazy alkoholowej, stężenie aldehydu octowego we krwi jest około kilkaset razy mniejsze od stężenia etanolu. U osób nałogowo spożywających alkohol obserwuje się obniżenie aktywności dehydrogenazy aldehydowej. Aktywność ADH obniżają także leki przeciwalkoholowe, co

powoduje wzrost stężenia acetaldehydu we krwi do 0,4–0,5 mM (SKRZYDLEWSKA i współaut. 1992a).

Etanol wpływa na zmiany stosunku NADH_2 do NAD w wątrobie, co powoduje zwiększenie tempa wytwarzania mleczanu oraz zmniejszenie jego utylizacji w wątrobie. Podwyższone stężenie kwasu mlekowego powoduje zmniejszenie wychwyty glukozy w mięśniach szkieletowych oraz w mięśniu sercowym (ORYWAL i współaut. 2009). W przebiegu alkoholowego uszkodzenia wątroby następuje nadmierne gromadzenie się w niej lipidów, prowadzące do jej stłuszczenia. Przyczyną zwiększonego tempa powstawania wolnych kwasów tłuszczowych są zaburzenia ich β -oksydacji, spowodowane zmniejszeniem aktywności przemian cyklu Krebsa, co jest wynikiem zmian czynnościowych w mitochondriach. Nadmiar triacylogliceroli wnika wtedy do gładkiej siateczki śródplazmatycznej i powoduje aktywację znajdujących się tam enzymów (JELSKI i współaut. 2011).

Zaburzenia metaboliczne w wątrobie spowodowane nadużywaniem alkoholu mogą być związane także z uaktywnieniem enzymów mikrosomowych, zwłaszcza izoenzymu 2E1 cytochromu P450 (ORYWAL i współaut. 2009). Z kolei enzym CYP2E1 cytochromu P450 wykazuje związek z metabolizmem alkoholu, ponieważ etanol indukuje jego aktywność (ZUBER i współaut. 2002, MACIEJEWSKA i współaut. 2008).

Pierwotne uszkodzenie przez etanol komórek trzustkowych doprowadza do indukcji przewlekłego procesu zapalnego oraz zwłóknienia z odkładaniem się złogów wapniowych w przewodach trzustkowych (APTE i współaut. 2010).

Spośród różnych izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej występujących w trzustce, izoenzym klasy III wykazuje najwyższą aktywność w stanach zapalenia tego narządu, natomiast aktywność całkowita dehydrogenazy aldehydowej u osób z zapaleniem trzustki jest niższa niż w grupie osób zdrowych (RIVEROS-ROSAS i współaut. 1997, CHROSTEK i współaut. 2003). Metabolizm etanolu przy udziale cytochromu może mieć związek z patogenezą przewlekłego alkoholowego zapalenia trzustki, indukując stres oksydacyjny w jej komórkach wydzielniczych β . Metabolizm nieoksydacyjny w trzustce prowadzi do syntezy estrów etylowych kwasów tłuszczowych (ang. fatty acid ethyl esters, FAEE) (ORYWAL i współaut. 2009).

Przewlekłe spożywanie alkoholu etylowego wpływa więc na aktywność tych enzymów trzustkowych, które odgrywają rolę w patogenezie alkoholowego uszkodzenia trzustki. Następstwem nadużywania alkoholu są uszkodzenia struktury zymogenu, w którym znajdują się enzymy wytwarzane przez komórki nabłonkowe pęcherzyków trzustki. Z kolei katepsyny aktywują enzymy pokarmowe zawarte w ziarnistościach zymogenu, umożliwiając w ten sposób proces samotrąwienia trzustki. U osób nadużywających alkoholu dochodzi też w trzustce do zwiększenia aktywności lipazy oraz zmniejszenia aktywności amylazy (VINOKUROVA i współaut. 2003, JELSKI i współaut. 2011). Zwiększona aktywność lipazy oraz podwyższone stężenie cholesterolu we krwi zwiększają tempo syntezy estrów cholesterolu, które z kolei odkładają się w nabłonku komórek gruczołowych trzustki (WILSON i współaut. 1992).

Może się też ujawniać interakcja etanolu z histaminą na drogach ich wspólnego metabolizmu (AMBROZIAK i PIETRUSZKO 1987). Dotyczy to przede wszystkim dwóch enzymów, a mianowicie dehydrogenazy aldehydowej (ALDH) i oksydazy aldehydowej (ang. aldehyde oxidase, ALO). Pierwsza z nich to oksydacja, podczas której histamina ulega deaminacji pod wpływem oksydazy diaminy (ang. diamine oxidase, DAO) do aldehydu imidazolooctowego, a następnie aldehyd imidazolooctowy pod wpływem ALDH, ALO i oksydazy ksantynowej (ang. xanthine oxidase, XO) jest utleniany do kwasu imidazolooctowego (ang. imidazoleacetic acid, IAA) (THOMAS i PRELL 1995, CHROSTEK i współaut. 2007). Kwas ten jest wydalany z moczem.

Konsekwencją wspólnych przemian etanolu z histaminą może być interferencja acetaldehydu z aldehydami powstającymi w wyniku degradacji histaminy. Są to, wspomniany już, aldehyd imidazolooctowy i telemetyloimidazolooctowy. Udokumentowana jest konkurencja acetaldehydu z aldehydem imidazolooctowym o wiązanie ALDH (AMBROZIAK i PIETRUSZKO 1991). W obecności acetaldehydu dochodzi do kumulacji aldehydu imidazolooctowego i w rezultacie do zahamowania metabolizmu histaminy, a więc do kumulacji efektów biologicznego działania histaminy (CHROSTEK i współaut. 2007).

Alkohol etylowy wchodzi także w interakcje z antagonistami receptora histaminowego H₂. Ten typ interakcji wywodzi się z obserwacji, że leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu choroby wrzodowej

żołądka i dwunastnicy, wpływają na metabolizm etanolu w żołądku, czego dowodem jest różnica stężenia etanolu we krwi po podaniu doustnym i dożylnym takiej samej jego dawki (CHROSTEK i współaut. 2007). Nazwano go metabolizmem pierwszego przejścia etanolu (ang. first-pass metabolism of etanol, FPM). W wyniku tego szlaku metabolicznego stężenie etanolu we krwi po podaniu doustnym jest niższe niż po podaniu dożylnym. Obecność żołądkowej dehydrogenazy alkoholowej, a więc enzymu odpowiedzialnego za metabolizm etanolu w żołądku, wykazano dopiero w 1990 r., po wcześniejszym odkryciu FPM w tym narządzie (YIN i współaut. 1990). Na tempo metabolizmu etanolu w żołądku wpływają m.in. leki stosowane w leczeniu jego choroby wrzodowej i choroby wrzodowej dwunastnicy. Leki te są agonistami receptorów histaminowych H₂, znajdujących się w komórkach okładzinowych żołądka. Hamują one wydzielanie kwasu solnego. Ich wpływ na metabolizm alkoholu polega na hamowaniu aktywności ADH w żołądku (ALLALI-HASSANI i współaut. 1998). W wyniku hamowania utleniania etanolu w żołądku przez agonistów receptora H₂ dochodzi do zwiększenia stężenia etanolu we krwi u osób pijących alkohol, a leczonych środkami przeciwhistaminowymi. Ostra i przewlekła intoksykacja etanolowa nie wpływa na aktywność N-metylotransferazy histaminy i izoenzymu oksydazy monoaminowej typu A (ang. monoamine oxidase, MAO) w różnych obszarach mózgu, podczas gdy hamuje aktywność izoenzymu oksydazy monoaminowej typu B. Ten ostatni efekt jest prawdopodobnie odpowiedzialny za reakcje nietolerancji wywołane przez histaminę pochodzącą z pożywienia, która w warunkach fizjologicznych jest szybko metabolizowana przez enzym występujący w przewodzie pokarmowym (CHROSTEK i współaut. 2007).

Wykazano, że etanol hamuje nie tylko aktywację pepsynogenu, ale także oddziaływanie pepsyny na białka oraz syntetyczne drobnocząsteczkowe substraty. W żołądku etanol osiąga stężenie 5% i wyższe, może więc w tym odcinku przewodu pokarmowego upośledzać degradację białek pokarmowych. Wpływ etanolu na syntezę i wydzielanie pepsynogenu zależy od ilości, stężenia i czasu spożywania tego związku. Krótkotrwale nadużywanie etanolu stymuluje wydzielanie pepsynogenu, natomiast przewlekłe obniża jego wydzielanie. Wiadomo, że aktywacja pepsynogenu i aktywność pepsyny warunko-

wane są kwaśnym pH środowiska, które jest także niezbędne do optymalnego działania katepsyny D, enzymu o właściwościach proteolitycznych występującego w błonie śluzowej żołądka. Enzym ten odgrywa istotną rolę w destrukcji błony śluzowej żołądka, gdyż w odróżnieniu od pepsyny wykazuje małą wrażliwość na działanie etanolu, a to właśnie etanol powoduje uwalnianie katepsyny D i innych hydrolaz z przestrzeni lizosomowej. Enzymy te działają destrukcyjnie, zarówno w obrębie warstwy błony śluzowej żołądka, jak i na jej powierzchni. Błone śluzową żołądka przed szkodliwym działaniem etanolu chroni podawanie, między innymi prostaglandyn, poliamidów i związków sulfhydrylowych (SKRZYDLEWSKA i współaut. 1992b).

W niskich stężeniach, nie przekraczających 5%, etanol stymuluje wydzielanie kwasu solnego, ale wyższe stężenia działają hamująco na tę jego czynność. W ostrym zatruciu etanolem zwiększone wydzielanie pepsynogenu i kwasu solnego wywołuje zmiany krwotoczne, zapalne i martwicze błony śluzowej żołądka, których przyczyną jest destrukcyjne działanie nadmiaru pepsyny i kwasu solnego uszkadzające ochronną warstwę śluzu żołądkowego. Wiadomo, że głównym składnikiem śluzu żołądkowego są glikoproteiny, a etanol

hamuje biosyntezę glikoprotein i innych białek w obrębie błony śluzowej żołądka. Syntetyzowane w obecności etanolu glikoproteiny są intensywniej degradowane przez pepsynę. Spowodowane jest to zmniejszeniem stężenia lipidów i kwasów tłuszczowych, tworzących kompleksy z glikoproteinami, które chronią te białka przed degradacją.

Alkohol etylowy i produkty jego metabolizmu wywierają zarówno bezpośrednie i pośrednie działanie hepatotoksyczne, powodujące ogólnoustrojowe i miejscowe zaburzenia metaboliczne prowadzące do wielonarządowych zmian morfologicznych (GUO i REN 2010). Działanie bezpośrednie wynika z chemicznej reaktywności etanolu, a zwłaszcza jego metabolitu, aldehydu octowego (KENDRICK i współaut. 2010), działanie pośrednie natomiast jest efektem generowania wolnych rodników tlenowych oraz uszkadzającego wpływu etanolu na barierę jelitową. Współczesny stan wiedzy oraz lepsze poznanie i zrozumienie metabolizmu etanolu (MOONEY i MILLER 2010, SUBRAMANIAN i współaut. 2010), zaburzeń metabolicznych indukowanych alkoholem etylowym oraz ich następstw, przyczynić się mogą do wskazania kierunków terapii i działań profilaktycznych w chorobie alkoholowej.

ALKOHOL A ENZYMY

Streszczenie

Alkohol etylowy może zmieniać funkcje poszczególnych organów i układów wewnętrznych a także strukturę i funkcje komórek. Organem najbardziej narażonym na toksyczne jego działanie jest wątroba. W hepatocytach 90% etanolu ulega enzymatycznemu utlenieniu do aldehydu octowego a następnie do kwasu octowego. Ostre i przewlekłe zatrucie

etanolem prowadzi do nadmiernego nagromadzenia tam lipidów i do stłuszczenia wątroby. Alkoholowe zaburzenia metaboliczne wątroby i trzustki wywierają zróżnicowany wpływ na aktywność enzymów w tych narządach, w zależności od rodzaju enzymu i czasu trwania zatrucia etanolem.

ALCOHOL AND ENZYMES

Summary

Ethyl alcohol may affect the structure and functions of cells, organs and whole organisms. The organ most strongly exposed to toxic ethanol expression is liver. In hepatocytes 90% of ethanol undergoes enzymatic oxidation to acetaldehyde, and then to acetic acid. Acute and chronic ethanol intoxication inhibits

the biosynthesis of many enzymes, causes excessive accumulation of lipids in the liver, and in consequence its fatty degeneration. Alcoholic metabolic disorders in the liver and pancreas affect differently activity of enzymes in these organs, in dependence on the enzyme type and duration of ethanol intoxication.

LITERATURA

AGARWAL D., 2001. *Genetic polymorphism of alcohol metabolizing enzymes*. *Pathol. Biol.* 49, 703-709.

ALLALI-HASSANI A., PERALBA J. M., MARTRAS S., FARRÉS J., PARES X., 1998. *Retinoids, omega-hydroxy fatty*

- 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.
- AMBROZIAK W., PIETRUSZKO R., 1987. *Human aldehyde dehydrogenase: metabolism of putrescine and histamine.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 11, 528-532.
- AMBROZIAK W., PIETRUSZKO R., 1991. *Human aldehyde dehydrogenase. Activity with aldehyde metabolites of monoamines, diamines, and polyamines.* J. Biol. Chem. 266,13011-13018.
- APTE M. V., PIROLA R. C., WILSON J. S., 2010. *Mechanisms of alcoholic pancreatitis.* J. Gastroenterol. Hepatol. 25, 1816-1826.
- CHROSTEK L., SZCZEPURA D., SZMITOWSKI M., JELSKI W., WIERZCHOWSKI J., 2001. *Alcohol and aldehyde dehydrogenase activity in the stomach and small intestine of rats poisoned with methanol.* Hum. Exp. Toxicol. 20, 255-258.
- CHROSTEK L., JELSKI W., SZMITOWSKI M., PUCHALSKI Z., 2003. *Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the human pancreas.* Dig. Dis. Sci. 48, 1230-1233.
- CHROSTEK L., CYWLIK B., SZMITOWSKI M., 2007. *Interakcje etanolu z histaminą.* Pol. Merk. Lek. 23, 225-230.
- CZECH E., HARTLEB M., 2003. *Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy alkoholowej – znaczenie patofizjologiczne.* Adv. Clin. Exp. Med. 12, 801-809.
- DONOHUE T. M., JR., 2009. *Autophagy and ethanol-induced liver injury.* World J. Gastroenterol. 15, 1178-1185.
- GUO R., REN J., 2010. *Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway.* Public Libr. Sci. 5, 8757.
- JÄÄSKELÄINEN T., MAKKONEN H., VISAKORPI T., KIM J., ROEDER R. G., PALVIMO J. J., 2012. *Histone h2b ubiquitin ligases rnf20 and rnf40 in androgene signaling and prosatate cancer cell growth.* Mol. Cell Endocrinol. 350, 87-98.
- JELSKI W., CHROSTEK L., SZMITOWSKI M., LASZEWICZ W., 2002. *Activity of class I, II, III and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes in human gastric mucosa.* Dig. Dis. Sci. 47, 1554-1557.
- JELSKI W., KUTYLÓWSKA E., LANIEWSKA-DUNAJ M., ORYWAL K., LASZEWICZ W., SZMITOWSKI M., 2011. *Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with acute and chronic pancreatitis.* Exp. Mol. Pathol. 91, 631-635.
- KENDRICK S. F., O'BOYLE G., MASNN J., ZEYBEL M., PALMER J., JONES D. E., DAY C. P., 2010. *Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis.* Hepatology 51, 1988-1997.
- KOLL M., AHMED S., MANTLE D., DONOHUE T. M., PALMER T. N., SIMANOWSKI U. A., SELTZ H. K., PETERS T. J., PREEDY V. R., 2002. *Effect of acute and chronic alcohol treatment and their superimposition on lysosomal, cytoplasmic, and proteosomal protease activities in rat skeletal muscle in vivo.* Metabolism. 51, 97-104.
- LIEBER C. W., DE CARLI L. M., 1970. *Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system: in vitro characteristics and adaptive properties in vivo.* J. Biol. Chem. 245, 2505-2512.
- MACIEJEWSKA M., BOGACZ A., MROZIKIEWICZ P. M., 2008. *Zmiany aktywności wybranych enzymów z rodziny cytochromu P-450 w interakcji leku roślinnego z lekiem syntetycznym.* Herba Polonica 54, 57-67.
- MEZEY E., RENNIE-TANKERSLEY L., POTTER., 2001. *Liver alcohol dehydrogenase is degraded by the ubiquitin-proteasome pathway.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 285, 644-648.
- MOONEY S. M., MILLER M. W., 2010. *Prenatal exposure to ethanol affects postnatal neurogenesis in thalamus.* Exp. Neurol. 223, 566-573.
- ORYWAL K., JELSKI W., SZMITOWSKI M., 2009. *Udział alkoholu etylowego w powstawaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów.* Pol. Merk. Lek. 157, 68-71.
- PARES X., CEDERLUND E., MOREO A., HJELMQVIST L., FARRÉS J., JONWALL H., 1994. *Mammalian class IV alcohol dehydrogenase (stomach alcohol dehydrogenase): structure, origin and correlation with enzymology.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1893-1897.
- PARLESKAK A., BILLINGER M., BODE C., BODE J., 2002. *Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, sex, alcohol consumption and smoking in a Caucasian population.* Alcohol Alcohol. 4, 388-393.
- RIVEROS-ROSAS H., JULIAN-SANCHEZ A., PINA E., 1997. *Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals.* Arch. Med. Res. 28, 453-471.
- SCOTT J., BERRY M. R., 1989. *The effects of chronic ethanol administration on stimulated parotid V secretion in the rat.* Alcohol Alcohol. 24, 145-152.
- SKRZYDLEWSKA E., WOROWSKI K., ROSZKOWSKA-JAKMIEC W., 1992a. *Metabolizm białek wątroby w zatruciu etanolem.* Post. Hig. Med. Dośw. 46, 117-130.
- SKRZYDLEWSKA E., WOROWSKI K., ROSZKOWSKA-JAKMIEC W., 1992b. *Enzymy proteolityczne przewodu pokarmowego w zatruciu etanolem.* Post. Hig. Med. Dośw. 46, 159-172.
- SUBRAMANIAN V. S., SUBRAMANYA S. B., TSUKAMOTO H., SAID H. M., 2010. *Effect of chronic alcohol feeding on physiological and molecular parameters of renal thiamin transport.* Am. J. Physiol. Renal Physiol. 299, F28-F34.
- THOMAS B., PRELL G. D., 1995. *Imidazole acetic acid, a γ -aminobutyric acid receptor agonist can be formed in rat brain by oxidation of histamine.* J. Neurochem. 65, 818-826.
- VINOKUROVA L. A., ASTAF'ÉVA O. V., BANIFATOV P. V., 2003. *Changes in indicators of external and internal secretion of the pancreas during treatment of chronic pancreatitis of alcoholic etiology with somatostatin.* J. Ter. Arkh. 75, 48-50.
- WILSON J. S., APTE M. V., THOMAS M. C., HABER P. S., PIROLA R. C., 1992. *Effects of ethanol, acetaldehyde and cholesteryl esters on pancreatic lysosomes.* Gut 33, 1099-1104.
- WÓJCIK C., 2001. *Ubiquitin – more than just a signal for protein degradation.* Trends Cell Biol. 11, 397-399.
- YIN S. J., WANG M. F., LIAO C. S., 1990. *Identification of a human stomach alcohol dehydrogenase with distinctive properties.* Biochem. Int. 22, 829-835.
- ZUBER R., ANZENBACHEROVA E., ANZENBACHER P., 2002. *Cytochromes P-450 and experimental models of drug metabolism.* J. Cell. Mol. Med. 6, 189-198.