

ЭНДОГЕННЫЙ ЭТАНОЛ И АЦЕТАЛЬДЕГИД, ИХ БИОМЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (Обзор литературы)

Ю.А. Тарасов, к.б.н., с.н.с.; В.В. Лелевич, д.м.н., профессор

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре представлены литературные данные о метаболизме эндогенного этанола и ацетальдегида в организме, а также их биологическом значении.

Ключевые слова: эндогенный этанол, ацетальдегид, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, пируватдегидрогеназа.

The review presents the literature data on the metabolism of endogenous ethanol and acetaldehyde in the organism, as well as their biological value.

Key words: endogenous ethanol, acetaldehyde, alcohol dehydrogenase, acetaldehyde dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase.

Характеризуя биологическую активность этанола и его метаболита – ацетальдегида, следует подчеркнуть два аспекта проблемы. Во-первых, когда речь идет об этих соединениях, как естественных метаболитах, постоянно (эндогенно) присутствующих в организме в физиологических концентрациях [11]. Во-вторых, когда возникает ситуация с экзогенным поступлением алкоголя в организм, то есть, формирование состояний острой или хронической алкогольной интоксикации [3, 7].

Этанол и его метаболиты – естественные компоненты обмена веществ, являющиеся незаменимыми участниками гомеостатических механизмов [22]. Для оценки метаболической значимости эндогенного этанола, следует сопоставить его уровень в крови и тканях с содержанием известных субстратов – участников обмена веществ в организме человека и животных (см. таблицу). Это дает возможность убедиться, что с учетом относительно малой молекулярной массы этанола, он легко помещается в один ряд с промежуточными продуктами углеводного и белкового обмена. Из представленных в таблице данных следует, что на несколько порядков ниже, чем эндогенный этанол, в этом ряду находится концентрация нейромедиатора. Но с ней вполне сопоставимо содержание ацетальдегида, постоянно присутствующего в организме в равновесных (1:100) с этанолом соотношениях. Это позволяет полагать, что роль пары этанол/ацетальдегид в поддержании гомеостатических функций обмена веществ подобна той, которую выполняют в организме отношения глюкоза/глюкозо-6-фосфат и лактат/пируват в контроле реакций гликолиза и стабилизации уровней интермедиатов гликолиза [8].

Количество пирувата в тканях на 2–3 порядка ниже, чем лактата, но сам пируват, как и ацетальдегид, высоко реакционноспособен. При меняющихся метаболических ситуациях уровень пирувата смещается в значительно

меньшей степени, чем уровень лактата, что, несомненно, отражает большую значимость в обмене веществ первого, а не второго соединения. Поэтому лактат рассценивается как буферный метаболический тупик, нивелирующий колебания пирувата. С таких же позиций система этанол/ацетальдегид – аналогичный контрольный пункт для двууглеродных соединений и самого ацетальдегида. Такая оценка взаимоотношений этанол/ацетальдегид вполне удовлетворительно объясняет лабильность уровня эндогенного этанола при самых различных воздействиях. Таким образом, эндогенный этанол выполняет роль буфера, находящегося в равновесных динамических отношениях со своим весьма активным предшественником – ацетальдегидом. Рассматриваемая пара – этанол/ацетальдегид (см. рисунок) выполняет сходные функции буферного пула в отношении очень активного, особенно в отношении нейроромонов, метаболита – ацетальдегида. Этанол работает в этой системе как буферный резерв для ацетальдегида, нивелируя колебания, которые неизбежно возникают в связи с синусоидальным характером течения многозвеньевых цепных реакций в обмене веществ [22].

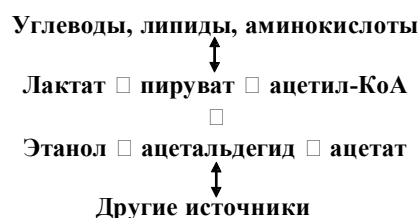


Рисунок – Лактат и этанол как метаболические «тупики» в обмене пирувата и ацетальдегида

Неоднотипность функций эндогенного этанола, которые могут быть самыми разными – источник энергии, предшественник ацетальдегида, участвующего в синтезе эндогенных морфиноподобных соединений [17], и являющегося сильнейшим модификатором аминных и сульфгидрильных групп в белках [4]. Ацетальдегид как мощнейший модификатор белков, изменяет не только их реактивность, но и пространственные характеристики, т.е. параметры, наиболее важные для эффективного связывания нейромедиаторов рецепторными белками. Дифильная природа этанола и ацетальдегида играет значимую роль в поддержании определенной гидрофобности белков [14] и нужной функциональной текучести последних [16].

Таблица – Содержание некоторых соединений и эндогенного этанола в крови и печени

Соединение	Кровь (моль/л)	Печень (моль/кг)
Глюкоза	$5 - 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-4}$
Глюкозо-6-фосфат		$2 \cdot 10^{-4}$
Фруктозо-6-фосфат		10^{-4}
Фосфодиоксиацетон		$10^{-4} - 10^{-3}$
Аминокислоты	$10^{-5} - 10^{-4}$	10^{-4}
Этанол	10^{-4}	10^{-4}
Адреналин	10^{-9}	

Оба соединения рассматриваются как двууглеродные радикалы, способные конкурентно взаимодействовать с множеством других двууглеродных молекул на уровне активных центров ферментов, транспортных белков и специфических рецепторов [15]. Мембранотропность этанола функционально важна в патогенезе проявлений алкогольной болезни, поскольку различные диолы, причем, не образующие ацетальдегид, способны снять проявления синдрома отмены этанола [10]. Особое значение пара этанол/ацетальдегид может иметь во взаимоотношениях с содержащими гидроксильную или карбонильную группировки нейромедиаторами, гормонами, их предшественниками и метаболитами, поскольку концентрация этих биорегуляторов значительно ниже концентрации эндогенного этанола и ацетальдегида.

Количество эндогенно образующегося и метаболизируемого ацетальдегида и этанола, таким образом, следует рассматривать как фактор, контролирующей значительную часть гомеостатических механизмов, формирующих в конечном итоге состояние, к которому любой организм стремится всегда – к «метаболическому комфорту» [8].

Многочисленные повторенные в разные сезонные периоды года, отборы животных по их отношению к потреблению растворов этанола [9], всегда давали возможность выделения из общей популяции крыс, предпочитающих воду (ПВ) или этанол (ПЭ). ПЭ составляли примерно по 5-10% от всех животных, проходивших тестирование. Отличительной особенностью ПЭ особей являлось то, что содержание эндогенного этанола в крови, а, особенно, в печени, у них всегда было в 2-3 раза ниже, чем у ПВ. В свою очередь, обнаруженные обратные корреляционные взаимоотношения между уровнем эндогенного этанола и добровольным потреблением алкоголя, по существу, повторяют патогенетическую ситуацию: значение эндогенного этанола и ацетальдегида является таковым, что при их дефиците в организме простейшим способом самокоррекции становится дополнительный прием алкоголя. В свою очередь, экстраполяция данных взаимоотношений на механизмы патогенеза алкоголизма дает возможность полагать, что длительное избыточное потребление алкоголя, принудительное в эксперименте на животных и добровольное или социально-мотивированное у людей, замещающая в итоге выработку эндогенного этанола и ацетальдегида, приводит вначале к торможению, а затем и к деградации систем эндогенного синтеза этих соединений. Т.е. к ситуации, когда внешнее поступление алкоголя в организм становится уже необходимым. В значительной мере, естественно, упрощенно, без учета наркоманического фактора в патогенезе, такими взаимоотношениями могут быть объяснены феномен физической зависимости, а также понимание того, почему при делириозных состояниях самым лучшим и простым средством для их купирования является введение больному самого алкоголя [8].

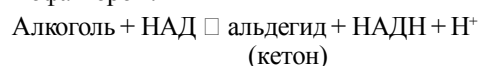
Связь алкогольной мотивации с уровнем эндогенного этанола прослеживается и в других экспериментальных ситуациях. Так, различные факторы, влияющие на потребление алкоголя животными или лекарственные средства, используемые для лечения, по влиянию на уровень эндогенного этанола в крови и печени разделились на две диаметрально противоположные группы. Все воздействия, усиливающие алкогольную мотивацию, такие как: стресс, голодание, окситиамин, ипрониазид, тетрагидроизохинолины – снижают, а ослабляющие алкогольную мотивацию (тиамин, тиаминдифосфат, рибофлавин, диэтилдитиокарбамат, глутамин, хлористый литий) – по-

вышают уровень эндогенного этанола [11]. Эти данные дополняются исследованиями других авторов в отношении транквилизаторов [3], кастрации [5, 6] и опытами, в которых крысы, различающиеся по наркологическому действию этанола, отличались также и по уровню эндогенного этанола [2]. Определение уровня эндогенного этанола используется в наркологических клиниках Польши для динамического контроля применяемого терапевтического лечения больных алкогольной болезнью [19, 20]. В клинике терапии алкогольной зависимости Петербургского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева успешно используется метод лечения алкоголизма, базирующийся на восстановлении гомеостаза эндогенного этанола в организме пациентов [21].

Следует отметить, что перечисленные варианты проявления активности этанола и ацетальдегида имеют значение не только при острой и хронической алкогольной интоксикации, но, что является первостепенным, в естественных условиях, при эндогеннофономом функционировании соединений. При этом в оценке биологической активности этанола различают два варианта: метаболический и токсикологический. В первом случае во главе стоит эндогенный этанол – как естественный метаболит обмена веществ. Во втором – избыточно поступающий в организм этанол выступает уже как мощный токсикологический агент и фактор метаболической дезинтеграции обмена веществ. Как в одном, так и в другом случае работают практически одни и те же системы, метаболизирующие алкоголь и альдегид, а в процессы метаболизма этих соединений включены все основные системы организма [22]. Алкоголь, поступающий в организм, на 75-95% окисляется в печени. Другие органы обладают значительно меньшей способностью метаболизировать этанол. Кроме этого, небольшие его количества выделяются из организма с мочой и выдыхаемым воздухом [12].

Основные алкогольметаболизирующие системы:

Алкогольдегидрогеназа (АДГ, К.Ф.1.1.1.1) – фермент, широко распространенный в животных тканях и растениях. АДГ катализирует обратимое превращение алкоголя в соответствующие альдегиды и кетоны с НАД как кофактором:



Следует подчеркнуть, что при физиологических рН восстановление альдегидов или кетонов протекает в десятки раз быстрее, чем окисление алкоголя. Только при многократном (в 100–1000 раз) увеличении концентрации этанола, как это происходит при нагрузках организма алкоголем, фермент функционирует в обратном направлении [18]. Субстратами для АДГ служат первичные и вторичные алифатические спирты и альдегиды, ретинол, другие полиеновые спирты, диолы, пантотеновый спирт, стероиды, α -окислительные кислоты, 5-оксиэтилтиазол и другие. Причем, следует отметить, что этанол и ацетальдегид – это не лучшие субстраты для АДГ. Изучение внутриклеточного распределения АДГ в печени показало, что фермент локализован в цитозоле гепатоцитов, но не в купферовских клетках. Большое функциональное значение АДГ подтверждают изменения активности фермента в органах и тканях при различных патологических состояниях. Естественной функцией АДГ, в огромных количествах присутствующей в печени человека и животных, является то, что фермент образует, а не потребляет эндогенный этанол и, таким образом, активно регулирует его уровень и обеспечивает гомеостаз эндогенного ацетальдегида [8].

Микросомальная этанолюкисляющая система (МЭОС). Окисление этанола микросомами протекает согласно следующему уравнению:



Оптимум рН этой реакции лежит в физиологической области, К_м для этанола составляет 7-10 Мм, что намного выше, чем для АДГ. МЭОС отличается от АДГ и каталазы по чувствительности к ингибиторам, а также по ряду других свойств. Она нечувствительна к действию пирозола и азида натрия. Активируют МЭОС пропилтиоурацил и тиреоидные гормоны. Считается, что МЭОС идентична с неспецифическими оксидазами, осуществляющими детоксикацию лекарств в печени, и что именно через МЭОС проходит АДГ-независимый путь окисления этанола в организме млекопитающих. МЭОС, со всей очевидностью, функционирует независимо от АДГ и каталазы, причем её вклад в окисление этанола в норме составляет около 10%, но значительно возрастает при алкогольной интоксикации.

Каталаза (К.Ф.1.11.1.6) в присутствии перекиси водорода способна окислять этанол в ацетальдегид согласно уравнению:



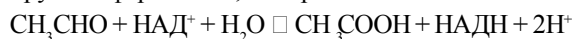
Фермент функционирует в широком спектре животных тканей, причем имеет как видовые, так и индивидуальные колебания своей активности. Источниками перекиси водорода являются реакции, катализируемые глюкозооксидазой, ксантинооксидазой, НАДФН-оксидазой. Максимальная активность каталазы проявляется при физиологических рН. Скорость каталазной реакции зависит от концентрации этанола и скорости образования перекиси водорода. В организме имеется значительное количество систем, генерирующих перекись водорода и локализованных в пероксисомах, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, цитозоле и создающих концентрацию перекиси водорода в пределах 10^{-8} – 10^{-6} М. Как и МЭОС, каталазный путь окисления этанола относятся к минорным, приобретающим определенное значение только при высоких концентрациях этанола в организме или в условиях ингибирования АДГ.

Показана возможность окисления этанола путем перевода его молекулы в \square -гидроксиэтильный радикал, что может происходить при передаче электронов синтазой окиси азота, которая способна к образованию супероксидного радикала, а также перекиси водорода. Исследователи выражают мнение, что синтаза окиси азота по уровню окисления этанола является не менее существенной, чем цитохром Р-450 при условии наличия L-аргинина в качестве основного субстрата [23].

Одним из источников эндогенного этанола в животном организме является микрофлора кишечника. В опытах на ангиостомированных животных, путем одновременного забора крови из воротной вены и периферического венозного русла, показано, что оттекающая от кишечника кровь содержит больше этанола, чем оттекающая от печени [15].

При оценке балансовых отношений в обмене этанола, таким образом, следует считать с двумя его источниками и главной, решающей ролью печеночной алкогольдегидрогеназы в регуляции уровня алкоголемии [9].

Окисление альдегидов в организме млекопитающих происходит преимущественно неспецифической **альдегиддегидрогеназой (АльдГ, К.Ф.1.2.1.3)**. Реакция, катализируемая ферментом, необратима:



Альдегиддегидрогеназы печени представлены двумя ферментами: с низким (высокой К_м) и высоким (низкой К_м) сродством к ацетальдегиду, предпочтительно использующих алифатические субстраты и НАД как кофермент или ароматические альдегиды и НАДФ в качестве кофермента. АльДГ существует во множественных молекулярных формах, различающихся по структуре, каталитическим характеристикам и субклеточной локализации. У млекопитающих изоферменты АльДГ классифицируются в пять разных классов. Каждый класс имеет специфическую клеточную локализацию, которая преобладает у различных видов, что предполагает очень раннюю дивергенцию в эволюции АльДГ. Кроме дегидрогеназной, АльДГ печени обладает эстеразной активностью. Активность АльДГ обнаружена в митохондриях, микросомах и цитозоле [10].

Известны, но менее изучены, и другие ферменты, принимающие участие в превращениях ацетальдегида, такие как: альдегидредуктаза, альдегидоксидаза и ксантинооксидаза. Но, как уже отмечалось выше, восстановление ацетальдегида в организме осуществляется главным образом АльДГ и до настоящего времени единственным известным предшественником эндогенного этанола считается ацетальдегид.

Для животных тканей известны следующие ферменты, принимающие участие в наработке ацетальдегида:

– **Пируватдегидрогеназа (К.Ф.1.2.4.1)**, обычно катализирует окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА. При этом декарбоксилирующий компонент этого полиферментного комплекса способен освободить в ходе реакции и свободный ацетальдегид. Последний или окисляется АльДГ в митохондриях до ацетата, или в цитоплазме восстанавливается АДГ до этанола.

– **О-фосфорилэтанолминфосфолиаза (К.Ф.4.2.99.7)** – фермент, расщепляющий фосфоэтанолмин до ацетальдегида, аммиака и неорганического фосфата.

– **Треонинальдолаза (К.Ф.4.1.2.5)** – катализирует реакцию расщепления треонина до глицина и ацетальдегида.

– **Альдолаза (К.Ф.4.1.2.7)** животных тканей обладает специфичностью только в связывании диоксиацетонфосфата и использует в качестве второго субстрата любые альдегиды. В свою очередь, в обращенной реакции таким путем образуется ацетальдегид.

В последнее время показано, что уменьшению концентрации ацетальдегида в животных тканях, в условиях избирательного угнетения активности пируватдегидрогеназы, может противостоять инверсивный характер изменений активности фосфоэтанолминлиазы и треонинальдолазы [13].

Известно также, что при распаде \square -аланина – продукта деградации пиримидиновых азотистых оснований, вначале образуется малоновый альдегид, а затем ацетальдегид [10].

У микроорганизмов, населяющих кишечник млекопитающих, главным источником ацетальдегида является завершающий этап гликолиза – неокислительное декарбоксилирование пирувата. Только у бактерий и некоторых простейших, паразитирующих в кишечнике, происходит дезаминирование этаноламина с образованием ацетальдегида [11].

Заключая анализ литературных данных, следует отметить, что в организме человека и животных эндогенный этанол постоянно присутствует в концентрациях, сопоставимых с уровнями других естественных интерме-

диатов обмена веществ. Уровень эндогенного этанола в крови и тканях модулируется разнообразными соединениями (гормонами, витаминами, антимагнетитами, аминокислотами и их производными, солями лития, дисульфидом, цинамидом) и изменяется при различных функциональных состояниях организма (стрессе, голодании, старении), механизм действия которых явно неоднотипен [11]. Само равновесие в системе эндогенный этанол/ацетальдегид, обеспечиваемое АДГ и другими ферментами, нарабатывающими и потребляющими ацетальдегид, со всей очевидностью, контролирует и обмен двухуглеродных и синтез морфиноподобных соединений, регулирует активность некоторых нейротрансмиттеров, пептидов и белков. В свою очередь, изменения активности алкоголь- и альдегидметаболизирующих систем как при их физиологических, так и в измененных алкогольными нагрузками условиях, по сути своей, являются адаптивными, обеспечивающими соответствующий функциональный и метаболический гомеостаз [22].

Обзор посвящен светлой памяти Учителя, академика Юрия Михайловича Островского, внесшего значительный вклад в понимание механизмов регуляции метаболизма эндогенного этанола и ацетальдегида, их биомедицинского значения и биохимии развития алкогольной болезни.

Литература

1. Андрианова, Л.Е. Обезвреживание токсических веществ в организме / Л.Е. Андрианова, С.Н. Сидянов а // Биохимия – 5 изд.; под ред. Е.С. Северина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 619–623.
2. Андропова, Л.И. Особенности самостимуляции и эндогенный этанол у крыс разного пола / Л.И. Андропова, Р.В. Кудрявцев, М.А. Константинопольский, А.В. Станишевская // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1984. – Т. 97, № 6. – С. 688–690.
3. Буров, Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Н.Н. Ведерникова – М.: Медицина, 1985. – 238 с.
4. Заводник, И.Б. Изучение взаимодействия ацетальдегида с белками и биологически активными соединениями / И.Б. Заводник, Н.С. Семуха, И.И. Степура, В.Ю. Островский // Биохимия алкоголизма; под ред. Ю.М. Островского. – Минск: Наука и техника, 1980. – С. 68.
5. Лакоза, Г.Н. Уровень эндогенного этанола и нарушения тестостерон-зависимых систем при экспериментальном алкоголизме самцов белых крыс / Г.Н. Лакоза, Н.В. Тюрина, Р.В. Кудрявцев, Н.К. Барков // I Моск. научно-практ. конференция психиатров-наркологов / Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольных заболеваний. – М., 1984. – С. 66–68.
6. Лакоза, Г.Н. О значении центральной регуляции полового поведения при экспериментальном алкоголизме самцов белых крыс / Г.Н. Лакоза, А.В. Котов, А.Ф. Мещеряков, Н.К. Барков // Фармакол. и токсикол. – 1985. – Т. 4, № 3. – С. 95–98.
7. Лелевич, В.В. Состояние пула свободных аминокислот крови и печени при хронической алкогольной интоксикации / В.В. Лелевич, О.В. Артемова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 2. – С. 16–19.
8. Островский, Ю.М. Метаболическая концепция генеза алкоголизма / Ю.М. Островский // Этанол и обмен веществ; под ред. Ю.М. Островского – Минск: Наука и техника, 1982. – С. 6–41.
9. Островский, Ю.М. Уровень эндогенного этанола и его связь с добровольным потреблением алкоголя крысами / Ю.М. Островский, М.Н. Садовник, А.А. Баньковский, В.П. Обидин // Доклады АН БССР. – 1983. – Т. 27, № 3. – С. 272–275.
10. Островский, Ю.М. Пути метаболизма этанола и их роль в развитии алкоголизма / Ю.М. Островский, М.Н. Садовник // Итоги науки и техники. Токсикология. – М.: ВИНТИ, 1984. – Вып. 13. – С. 93–150.
11. Островский, Ю.М. Биологический компонент в генезисе алкоголизма / Ю.М. Островский, М.Н. Садовник, В.И. Сатановская; под ред. Ю.М. Островского – Минск: Наука и техника, 1986. – 95 с.
12. Островский, Ю.М. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Ю.М. Островский, В.И. Сатановская, С.Ю. Островский, М.И. Селевич, В.В. Лелевич; под ред. Ю.М. Островского – Минск: Наука и техника, 1988. – 263 с.
13. Пыжик, Т.Н. Пути синтеза ацетальдегида в условиях избирательного ингибирования пируватдегидрогеназы окитиамином / Т.Н. Пыжик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 3. – С. 87–88.
14. Солодунов, А.А. Исследование действия спиртов на связывание лигандов сывороточным альбумином / А.А. Солодунов, Т.П. Гайко, А.Н. Арцукевич // Биохимия алкоголизма; под ред. Ю.М. Островского. – Минск: Наука и техника, 1980. – С. 132.
15. Blomstand, R. Observation on the formation of ethanol in the intestinal tract in man / R. Blomstand // Life Sci. – 1971. – Vol. 10. – P. 575–582.
16. Chin, J.H. Increased cholesterol content of erythrocyte and brain membranes in ethanol-tolerant mice / J.H. Chin, L.M. Parsons, D.B. Goldstein // Biochim. Biophys. Acta. – 1978. – Vol. 513. – P. 358–363.
17. Collins, M.A. Tetraisoquinolines in vivo. Rat brain formation of salsolinol, a product of dopamine and acetaldehyde under certain conditions during ethanol intoxication / M.A. Collins, M.G. Bigdell // Life Sci. – 1975. – Vol. 16. – P. 585–602.
18. Higgins, J.J. Biochemistry and pharmacology of ethanol / J.J. Higgins // New York-London, 1979. – P. 531–539.
19. Kopczyńska, T. The influence of alcohol dependence on oxidative stress parameters / T. Kopczyńska, L. Torlinski, M. Ziolkowski // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2001. – Vol. 55, № 1. – P. 95–111.
20. Lukaszewicz, A. The comparison of concentration of endogenous ethanol blood serum in alcoholics and in non-alcoholics at different stages of abstinence / A. Lukaszewicz, T. Markowski, D. Pawlak // Psychiatr. Pol. – 1997. – Vol. 31, – P. 183–187.
21. Nikolaenko, V.N. Maintenance of homeostasis of endogenous ethanol as a method for the therapy of alcoholism / V.N. Nikolaenko // Bull. Exp. Biol. Med. – 2001. – Vol. 131, № 3. – P. 231–233.
22. Ostrovsky, Yu.M. Endogenous ethanol – its metabolic, behavioral and biomedical significance / Yu.M. Ostrovsky // Alcohol. – 1986. – Vol. 3. – P. 239–247.
23. Porasuphatana, S. Inducible nitric oxide synthetase catalyzes ethanol oxidation to alpha-hydroxyethyl radical and acetaldehyde / S. Porasuphatana, J. Weaver, G.M. Rosen // Toxicology. – 2006. – Vol. 323. – P. 167–174.

Поступила 18.03.2011