

Received: 2006.10.10
Accepted: 2007.04.05
Published: 2007.04.24

Dehydrogenaza alkoholowa i metabolizm alkoholu etylowego w mózgu

Alcohol dehydrogenase and the metabolism of ethanol in the brain

Wojciech Jelski, Barbara Grochowska-Skiba, Maciej Szmitkowski

Zakład Diagnostyki Biochemicznej Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

W mózgu człowieka występują trzy klasy izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej (ADH): klasa I, III i IV. Izoenzymy te uczestniczą w przemianach wielu istotnych substancji biologicznych, takich jak retinol czy serotonina. ADH jest odpowiedzialna także za metabolizm etanolu, ale w mózgu nie wykazano jej znaczącej roli w tym procesie. W mózgu umiejscowiona jest także katalaza oraz cytochrom P450 2E1, które mogą katalizować utlenianie etanolu do aldehydu octowego. Po incydentalnym nadużyciu alkoholu jest on metabolizowany głównie przez ADH i katalazę, a w wyniku długotrwałego spożywania alkoholu wzrasta rola cytochromu P450 2E1.

Słowa kluczowe:

dehydrogenaza alkoholowa • metabolizm etanolu • mózg

Summary

The human brain contains three classes of alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes: classes I, III, and IV. These isoenzymes of ADH participate in the metabolism of many biological substances, such as retinol or serotonin. ADH is responsible for the metabolism of ethanol, but it has not been definitively demonstrated to play a significant role in the brain. Catalase and cytochrome P450 2E1 are distributed throughout the brain and these systems can oxidize ethanol to acetaldehyde. After incidental abuse of alcohol, it is metabolized mainly by ADH and catalase, but chronic alcohol consumption results in an increased the role of cytochrome P450 2E1.

Key words:

alcohol dehydrogenase • metabolism of ethanol • brain

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10403.pdf

Word count:

2159

Tables:

1

Figures:

–

References:

32

Adres autora:

dr n. med. Wojciech Jelski, Zakład Diagnostyki Biochemicznej AM, ul. Waszyngtona 15a, 15-269 Białystok;
e-mail: wjelski@amb.edu.pl

WSTĘP

Dehydrogenaza alkoholowa (ADH, alkohol: NAD⁺ oksydoreduktaza, EC 1.1.1.1.) jest głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie alkoholu etylowego katalizującą odwracalną reakcję utleniania etanolu do aldehydu octowego. Dotychczas stwierdzono istnienie kilkunastu izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej, które podzielono na sześć głównych klas różniących się między sobą sekwencją aminokwasów w cząsteczce, ruchliwością elektroforetyczną, właściwościami kinetycznymi i immunologicznymi, ruchliwością elektroforetyczną, swoistością substratową, wrażliwością na inhibitory oraz lokalizacją narządową w organizmie człowieka. ADH jest kodowane przez 7 genów zlokalizowanych na 4 chromosomie [1,24]. Dehydrogenaza alkoholowa jest dimerem podjednostek, z których każda składa się z 374 reszt aminokwasowych zawierających atom cynku. Podjednostki polipeptydowe są różnego typu (α , β , γ , π , χ , μ , δ). Homo- i heterodimery łańcuchów α , β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$), γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$) wchodzi w skład izoenzymów klasy I ADH. Izoenzymy ADH II są zbudowane z dwóch podjednostek typu π . Łańcuchy π tworzą tylko postaci homodimeryczne. ADH klasy III składa się z dwóch podjednostek typu χ . Izoenzym ten ma identyczną strukturę oraz właściwości kinetyczne jak dehydrogenaza formaldehydowa zależna od glutationu [24]. Nowsze badania doprowadziły do wykrycia dodatkowego *locus* genu dehydrogenazy alkoholowej *ADH-6* oraz białka enzymatycznego w błonie śluzowej żołądka, powstałego w wyniku ekspresji tego genu. Izoenzym ten zbudowany z dwóch podjednostek μ został zakwalifikowany jako klasa IV ADH [13]. Klasę V stanowią homodimeryczne izoenzymy kodowane przez gen *ADH-7*. Duże podobieństwo (67%) do izoenzymów tej klasy wykazuje dehydrogenaza alkoholowa klasy VI opisana niedawno u szczurów przez Hööga i wsp. [14]. Strukturalnie ważne różnice w budowie występują w regionie przyległym do cysteiny w pozycji 46. Cysteina w tym miejscu oraz histydyna w pozycji 67 wiążą katalityczny atom cynku. Ponadto aminokwas z pozycji 47 wchodzi w interakcje z grupą pirofosforanową koenzymu. W łańcuchu α jest to następująca sekwencja aminokwasów cysteina-glicyna-treonina, w łańcuchu $\beta 1$ cysteina-arginina-treonina, w łańcuchu $\beta 2$ cysteina-histydyna-treonina a w γ cysteina-arginina-seryna [1].

Najbogatszym źródłem aktywności klasy I i II jest wątroba. Z tego narządu pochodzi 95% aktywności izoenzymów klasy I. Nieznaczną aktywność ADH I stwierdzono także w płucach, nerkach i przewodzie pokarmowym. Dehydrogenaza alkoholowa klasy II jest umiejscowiona jedynie w wątrobie, podczas gdy obecność ADH III stwierdza się we wszystkich narządach [20]. Izoenzym klasy IV jest uznawany za swoisty tkankowo dla żołądka, ale występuje także w górnych odcinkach przewodu pokarmowego, obejmujących przełyk, dziąsła i język [29]. W wątrobie i w nabłonku błony śluzowej żołądka stwierdzono obecność izoenzymu klasy V ADH. Izoenzymu klasy VI natomiast dotychczas nie znaleziono u człowieka, ale wykryto u szczurów w wątrobie i w minimalnej ilości w nerkach [14]. Występowanie niektórych izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej stwierdzono także w tkance mózgowej człowieka. Umiejscowienie ADH w poszczególnych regionach mózgowia odzwierciedla nasilenie metabolizmu alkoholu etylowego w mózgu i może się przyczynić do wy-

jaśnienia wpływu etanolu na ośrodkowy układ nerwowy. Należy jednak pamiętać, że w mózgu znajdują się oprócz ADH dwa inne systemy utleniające etanol: cytochrom P450 2E1 i katalaza [30]. Dehydrogenaza alkoholowa odgrywa także znaczącą rolę w przemianach innych istotnych dla funkcjonowania mózgu związków biologicznych, takich jak retinol czy serotonina [25,26].

LOKALIZACJA ADH W MÓZGU

Tkanki organizmu człowieka charakteryzują się różną aktywnością ADH. Porządkując je od aktywności najwyższej do najniższej otrzymujemy następującą kolejność: wątroba, jelita, serce, śledziona, mózg, mięśnie szkieletowe [21]. Lokalizacja dehydrogenazy alkoholowej w mózgu była badana głównie metodami immunochemicznymi z wykorzystaniem poliklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiej wątrobowej ADH. Wcześniej wykazano bowiem, że u szczurów dehydrogenaza alkoholowa w wątrobie i białko enzymatyczne w mózgu mają wspólne właściwości antygenowe [17]. ADH w komórkach mózgowych jest obecna w cytoplazmie i jądrach przy jednoczesnym jej braku w mikrosomach i mitochondriach. Największa aktywność dehydrogenazy alkoholowej wykazano w komórkach Purkiniego mózdzku, neuronach ruchowych, cholinergicznym i neuronach aminergicznym pnia mózgu [10]. We wszystkich badanych regionach mózgu występowanie ADH stwierdzono tylko w ograniczonej liczbie neuronów ośrodkowego układu nerwowego. Może to wyjaśnić trudności w wykazaniu enzymu w homogenacie całej tkanki mózgowej, w której ADH jest bardzo mało. W ludzkim mózgu w znaczącej ilości występuje dehydrogenaza alkoholowa klasy III. Ten izoenzym został wyizolowany z mózgu i scharakteryzowany jako postać o właściwościach identycznych jak postać wątrobowa [11]. ADH III ma bardzo małe powinowactwo do alkoholu etylowego i raczej ograniczoną zdolność jego utleniania. Stała Michaelisa (K_m) ADH III dla etanolu wynosi 2,5 mol/l. ADH klasy III całkowicie przypomina dehydrogenazę ω -hydroksy kwasów tłuszczowych. Jedną z głównych potencjalnych funkcji mózgowej ADH jest utlenianie tych kwasów [13]. Obecność w ośrodkowym układzie nerwowym dehydrogenazy alkoholowej klasy III mającej właściwości glutationozależnej dehydrogenazy formaldehydowej może także sugerować jej udział w usuwaniu aldehydu mrówkowego z mózgu [5]. Szczególnie dużą aktywność ADH klasy III wykryto w neuronach jądra czerwiennego, a umiarkowaną w komórkach hipokampa, piramid oraz neuronach dopaminowych substancji czarnej. Dzięki zastosowaniu metody ogniskowania immunochemicznego i Western-blotu zauważono, że ADH III koncentruje się głównie w warstwie podwyściółkowej i w obszarze okołonaczyniowym różnych regionów mózgu [10]. Dane dotyczące umiejscowienia i aktywności różnych klas ADH w mózgu są częściowo sprzeczne. Jedne badania sugerują, że w mózgu jest obecna tylko klasa III [11], a inne np. przeprowadzone z użyciem metody hybrydyzacji *in situ* wykazują ekspresję genów izoenzymów dehydrogenazy alkoholowej klasy I i IV. Izoenzymy te znajdowano w większości tych samych regionów mózgu co ADH III [19]. Aktywność ADH I wykryto w komórkach ziarnistych i komórkach Purkiniego mózdzku i w tworze hipokampa, natomiast ekspresję mRNA ADH IV wykazano w komórkach Purkiniego i w istocie białej mózdzku,

Tabela 1. Umiejscowienie ADH w mózgu [10,19]

| Region | Struktura | ADH I | ADH III | ADH IV |
|-------------------------------|------------------------------|-------|---------|--------|
| Mózdzek | wewnętrzna warstwa ziarnista | + | + | - |
| | komórki Purkiniego | + | + | + |
| | zewnątrzna warstwa drobinowa | - | + | + |
| | istota biała | - | + | + |
| Śródmózgowie | wzgórek dolny | - | + | - |
| | wzgórek górny | - | + | - |
| | jądro czerwienne | - | + | - |
| | istota czarna | - | + | - |
| Rdzeń przedłużony | piramidy | - | + | - |
| Jądro szwu | pole hipokampa | - | + | - |
| Twór hipokampa | zakręt zębaty | + | + | + |
| | wnęka zakrętu zębatego | + | + | + |
| | | + | + | + |
| | | - | + | - |
| Jądra wzgórza Kora mózgowa | płat czołowy | - | - | + |
| | płat ciemieniowy | + | - | + |
| | płat skroniowy | + | - | + |
| | płat potyliczny | + | - | + |
| | ciało modzelowate | + | - | + |
| | opony miękkie | - | + | - |
| | splot naczyniowy | + | - | + |
| | wyściółka epitelialna | + | - | + |
| Naczynia i układ naczyniowy | naczynia mózgowe | + | - | + |

hipokampie i korze mózgowej wszystkich płatów mózgu. Stwierdzono również występowanie ADH I i IV w komorach mózgu i układzie naczyniowym (splot naczyniówkowy, wyściółka ścian komór i naczyń) związanym z tkanką nerwową, sugerując, iż enzymy te pełnią rolę bariery metabolicznej [19]. Izoenzymy te oprócz metabolizowania etanolu, katalizują także przemiany innych substancji ważnych biologicznie. W eksperymentach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że zarówno ADH I, jak i ADH IV znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym mogą brać udział w utlenianiu retinolu do retinalu, który następnie ulega oksydacji do kwasu retinowego [2]. Składniki warunkujące homeostazę kwasu retinowego, jego metabolizm i funkcje (białko komórkowe wiążące retinoidy, swoiste receptory kwasu retinowego, enzymy uczestniczące w utlenianiu retinalu) są umiejscowione w tych samych populacjach komórek tkanki naczyniowej i nerwowej ośrodkowego układu nerwowego, w których odkryto ekspresję mRNA ADH I i ADH IV [28]. Kwas retinowy w mózgu dorosłego człowieka warunkuje wrażliwość synaps, bierze udział w autokrynnej regulacji wytwarzania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz neurogenezie. ADH działając jako dehydrogenaza retinolowa pośrednio oddziałuje na te funkcje retinoidów [9]. Ponadto ADH w mikronaczyniach mózgowych może modulować wzrost i różnicowanie nabłonka naczyń. Badania na myszach pozbawionych ADH I lub ADH IV wykazały w obu przypadkach spadek wytwarzania kwasu retinowego po podaniu retinolu. Stwierdzono także, że zwierzęta bez ADH IV w mózgu i z deficytem witaminy A podczas ciąży wykazują trzykrotnie niższy wskaźnik żywych urodzeń [8]. W badaniach *in vitro* wykazano, że etanol konkuruje z retinolem o utlenianie przez dehydrogenazę alkoholową, co powoduje spadek poziomu kwasu retinowego i zaburzenia funkcji regulowanych przez ten kwas [16].

METABOLIZM ETANOLU W MÓZGU

Zdolność mózgu do metabolizowania alkoholu etylowego jest ciągle tematem dyskusji. Mózg dorosłych ssaków zawiera trzy układy utleniające etanol: dehydrogenazę alkoholową, cytochrom P450 2E1 oraz katalazę. W organizmie człowieka najbardziej aktywnym, odpowiedzialnym za metabolizowanie największej ilości alkoholu enzymem jest ADH. Jednak nie wykazano definitywnie jej dominującej roli w przemianach etanolu w mózgu. Wiele badań wykazało obecność izoenzymów klasy I, III i IV ADH w różnych regionach mózgu [10]. Właściwości kinetyczne ADH I ($K_m = 1,4 \text{ mM}$; $k_{cat}/K_m = 28 \text{ mM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) wskazują, że izoenzym ten może brać udział w oksydacji etanolu występującego w mózgu w małych stężeniach po doustnym spożyciu [15]. W tych samych komórkach co ADH I wykryto obecność dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), głównego enzymu utleniającego aldehyd octowy. Wspólna lokalizacja obu enzymów w neuronach kory mózgowej, mózdzku i w hipokampie sugeruje, że alkohol etylowy jest metabolizowany w tych regionach mózgu [32]. Obecna w tych miejscach ADH IV także może katalizować przemiany etanolu, ale ze względu na właściwości kinetyczne ($K_m = 37 \text{ mM}$; $k_{cat}/K_m = 41 \text{ mM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) w dużo mniejszym stopniu niż ADH I [29]. ADH III ma niewielkie powinowactwo do etanolu i raczej nie uczestniczy w jego metabolizmie w mózgu o czym wspomniano już w poprzednim rozdziale. Pewne ilości acetaldehydu, powstałego podczas intoksykacji alkoholem, gromadzą się w komórkach ośrodkowego układu nerwowego bogatego w ADH. Miejscowe gromadzenie się aldehydu octowego, mimo aktywności ALDH może następnie odgrywać główną rolę w neurotoksycznym działaniu alkoholu, zarówno bezpośrednio, jak i poprzez interferencję z metabolizmem biogennych aldehydów. Należy jednak pamię-

tać, że mózgową ADH może działać jako enzym redukujący wytwarzany przez cytochrom P450 2E1 lub katalazę acetaldehyd, eliminując go w komórkach o małej aktywności dehydrogenazy aldehydowej [6].

Wiele badań nie potwierdziło znaczącego udziału ADH I i ADH IV w mózgowym metabolizmie etanolu, wskazując jednocześnie na główną rolę katalazy oraz cytochromu P450 2E1 [30].

Obecność cytochromu P450 w mózgu wykazali po raz pierwszy Sasame i wsp. w 1977 r. [23]. Badania immunohistochemiczne potwierdziły obecność kilku postaci tego cytochromu w licznych populacjach zwojów i komórek nerwowych różnych regionów mózgu. Poszczególne komórki mogą zawierać znaczące ilości tego enzymu, który występuje wspólnie z NADPH – zależną reduktazą CYP 450 stanowiącą niezbędny składnik układu oksydacyjnego cytochromu P450. Etanol utleniany jest przez swoistą postać CYP 450 2E1 umiejscowioną we wszystkich typach komórek neuroglejowych oraz naczyniach krwionośnych. Największą immunoreaktywność CYP 2E1 wykryto w neuronach piramidalnych kory czołowej, hipokampie, neuronach substancji czarnej, jądrach mostu i tworze siatkowatym [12]. Przewlekłe picie alkoholu prowadzi do wytwarzania cytochromu P450 i kilkukrotnego wzrostu jego zawartości i aktywności w mózgu. Po jednokrotnej dawce etanolu (0,8 ml/kg m.c.) podanej śródtrzewnowo ilość CYP 450 w mózgu szczura wzrosła z 62 do 230 pmol/g tkanki. Szczególnie duży wzrost obserwowano w płacie węchowym i w okolicy blaszki czworaczej podwzgórza [27]. Indukcja cytochromu P450 pod wpływem etanolu jest związana z przyspieszeniem peroksydacji lipidów i zmianami w błonach komórkowych neuronów. CYP 450 2E1 pośredniczy w neurotoksycznym działaniu etanolu, ale jego rola w metabolizmie alkoholu w mózgu pozostaje wciąż niepewna. Dużo większy udział w przemianach alkoholu etylowego przypisuje się katalazie występującej w mikroperoksydomach komórek ośrodkowego układu nerwowego [31]. W głównych obszarach mózgu rozmieszczenie katalazy jest równomierne. Wykazano, że różnice w poziomie aktywności między jedenastoma regionami mózgu szczura sięgają zaledwie 50% najwyższej znalezionej wartości. Jednak badania histochemiczne wykazały znaczącą heterogenność rozmieszczenia katalazy wśród mikroregionów i różnych typów komórek. Duża aktywność katalazy występuje głównie w neuronach noradrenergicznych, dopaminergicznych i serotonergicznych. Ponadto jest wykrywana także w neuronach aminergicznych i komórkach neurogleju. Maksymalną aktywność katalazy stwierdzono w rejonie jądra pasma samotnego, w pobliżu pola tylnego, gdzie znajdują się neurony noradrenergiczne z grupy A2 i neurony adrenergiczne grupy C2 oraz w komórkach jądra grzbietowego i jądra łukowatego podwzgórza. W tych regionach ponad połowa neuronów jest katalazododatnia, a gęstość ziarnistości enzymatycznych jest większa niż w hepatocytach [31]. Jednak komórki zawierające katalazę stanowią małą część całego mózgu, co tłumaczy małą, trudną do oznaczenia aktywność tego enzymu w homogenacie. Mimo to, wielu badaczy uznaje dominującą rolę katalazy w przemianach etanolu w mózgu. Stwierdzili oni, że metyrapon (inhibitor CYP 450) lub pirazol (inhibitor ADH) nie wpływają na powstawanie al-

dehydu octowego z etanolu, podczas gdy obecność inhibitorów katalazy (3-amino-1,2,4-triazoli, cyjanków lub azydków sodu) obniża w znaczącym stopniu wytwarzanie acetaldehydu w homogenacie mózgu [3,22]. Porównując ilość powstałego aldehydu w mózgu zawierającym katalazę i pozbawionym tego enzymu obserwuje się 20-krotny spadek stężenia acetaldehydu w warunkach niedoboru katalazy. Czynnikiem ograniczającym utlenianie etanolu przez katalazę mózgową jest poziom endogennego nadtlenu wodoru [4]. Może on powstawać w procesie oksydacyjnej deaminacji amin biogennych pod wpływem oksydazy monoaminowej. Zdolność wytwarzania H_2O_2 ma także syntaza tlenu azotu oraz kwas askorbinowy, występujący w dużym stężeniu w mózgu. Wydajność syntezy nadtlenu wodoru na tych szlakach jest różna. Jego źródłem mogą być również anionorodniki nadtlenkowe powstające z udziałem dysmutazy nadtlenkowej, mitochondrialnego łańcucha transportującego elektrony lub cytochromu P450. Ponadto wykazano, że dodatek egzogenego nadtlenu wodoru lub układu magazynującego nadtlenuki zwiększa tworzenie aldehydu [4]. Znaczenie mózgowej katalazy w ogólnym działaniu alkoholu, mimo małej aktywności może być uwarunkowane dużą heterogennością i lokalizacją enzymu w ośrodkowym układzie nerwowym, a także wysokim poziomem jego aktywności w fizjologicznie ważnych strukturach, takich jak neurony aminergiczne. Neurony te cechują się stosunkowo małą aktywnością dehydrogenazy aldehydowej, w związku z czym mają małą zdolność enzymatycznego usuwania acetaldehydu powstałego pod wpływem katalazy. Dlatego po spożyciu etanolu następuje lokalne nagromadzenie tego związku i jego psychofarmakologiczne działanie na organizm człowieka [7].

Stwierdzono ponadto, że mózg człowieka potrafi także metabolizować etanol nieoksydacyjnie. Powstają wówczas estry etylowe kwasów tłuszczowych (FAEE) [18]. Proces ten zachodzi głównie dzięki aktywności syntazy estrów etylowych kwasów tłuszczowych, zlokalizowanej w cytoplazmie lub związanej z błonami komórkowymi neuronów istoty szarej mózgu. Stężenie FAEE w mózgu osób spożywających nadmierne ilości alkoholu jest kilkukrotnie wyższe niż u osób niepijących. Estry etylowe kwasów tłuszczowych upośledzają funkcje mitochondriów oraz uszkadzają błony komórkowe pośrednicząc w ten sposób w toksycznym działaniu alkoholu na mózg [18].

PODSUMOWANIE

Metabolizm alkoholu etylowego w organizmie człowieka zachodzi głównie w wątrobie, ale może też zachodzić w mózgu. W ludzkim mózgu występują trzy układy utleniające etanol do aldehydu octowego: dehydrogenaza alkoholowa, cytochrom P450 2E1 oraz katalaza. Otwartym pozostaje pytanie, który z tych układów odgrywa dominującą rolę w przemianach alkoholu etylowego w mózgu w warunkach fizjologicznych, jak i w przypadkach nadmiernego spożycia napojów alkoholowych. Po incydentalnym nadużyciu etanolu w mózgu metabolizowany jest głównie przez ADH i katalazę. Natomiast w wyniku długotrwałego, systematycznego podawania dużych dawek alkoholu dominującą rolę w procesie oksydacji przejmuje cytochrom P 450 2E1

PIŚMIENICTWO

- [1] Agarwal D.P.: Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol. Biol.*, 2001; 49: 703–709
- [2] Allali-Hassani A., Peralba J.M., Martras S., Farres J., Pares X.: Retinoids, ω -hydroxyfatty acids and cytotoxic aldehydes as physiological substrates and H2-receptor antagonists as pharmacological inhibitors of human class IV alcohol dehydrogenase. *FEBS Lett.*, 1998; 426: 362–366
- [3] Aragon C.M., Amit Z.: The effect of 3-amino-1,2,4-triazole on voluntary ethanol consumption: evidence for brain catalase involvement in the mechanism of action. *Neuropharmacology*, 1992; 31: 709–712
- [4] Aragon C.M., Stotland L.M., Amit Z.: Studies on ethanol-brain catalase interaction: evidence for central ethanol oxidation. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1991; 15: 165–169
- [5] Beisswenger T.B., Holmquist B., Vallee B.L.: chi-ADH is the sole alcohol dehydrogenase isozyme of mammalian brains: implications and inferences. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985; 82: 8369–8373
- [6] Boleda M.D., Saubi N., Farres J., Pares X.: Physiological substrates for rat alcohol dehydrogenase classes: aldehydes of lipid peroxidation, ω -hydroxyfatty acids, and retinoids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1993; 307: 85–90
- [7] Correa M., Sanchis-Segura C., Aragon C.M.: Brain catalase activity is highly correlated with ethanol-induced locomotor activity in mice. *Physiol. Behav.*, 2001; 73: 641–647
- [8] Deltour L., Foglio M.H., Duester G.: Impaired retinal utilization in Adh4 alcohol dehydrogenase mutant mice. *Dev. Genet.*, 1999; 25: 1–10
- [9] Duester G.: Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: production of visual pigment and retinoic acid. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 4315–4324
- [10] Galter D., Carmine A., Buervenich S., Duester G., Olson L.: Distribution of class I, III and IV alcohol dehydrogenase mRNAs in the adult rat, mouse and human brain. *Eur. J. Biochem.*, 2003; 270: 1316–1326
- [11] Giri P.R., Linnoila M., O'Neill J.B., Goldman D.: Distribution and possible metabolic role of class III alcohol dehydrogenase in the human brain. *Brain Res.*, 1989; 481: 131–141
- [12] Hansson T., Tindberg N., Ingelman-Sundberg M., Kohler C.: Regional distribution of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE1 in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 1990 34, 451–463
- [13] Holmes R.S.: Alcohol dehydrogenases: a family of isozymes with differential functions. *Alcohol Alcohol. Suppl.*, 1994; 2: 127–130
- [14] Hoog J., Brandt M., Hedberg J.J., Stromberg P.: Mammalian alcohol dehydrogenase of higher classes: analyses of human ADH5 and rat ADH6. *Chem. Biol. Interact.*, 2001; 130: 395–404
- [15] Julia P., Farres J., Pares X.: Characterization of three isoenzymes of rat alcohol dehydrogenase. Tissue distribution and physical and enzymatic properties. *Eur. J. Biochem.*, 1987; 162: 179–189
- [16] Kedishvili N.Y., Gough W.H., Davis W.I., Parsons S., Li T.K., Bosron W.F.: Effect of cellular retinal-binding protein on retinal oxidation by human class IV retinal/alcohol dehydrogenase and inhibition by ethanol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 249: 191–196
- [17] Kerr J.T., Maxwell D.S., Crabb D.W.: Immunocytochemistry of alcohol dehydrogenase in the rat central nervous system. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1989; 13: 730–736
- [18] Laposata E.A., Scherrer D.E., Mazow C., Lange L.G.: Metabolism of ethanol by human brain to fatty acid ethyl esters. *J. Biol. Chem.*, 1987; 262: 4653–4657
- [19] Martinez S.E., Vaglenova J., Sabria J., Martinez M.C., Farres J., Pares X.: Distribution of alcohol dehydrogenase mRNA in the rat central nervous system. Consequences for brain alcohol and retinoid metabolism. *Eur. J. Biochem.*, 2001; 268: 5045–5056
- [20] Matsushima T.: Alcohol dehydrogenase (ADH). *Nippon Rinsho*, 2004; 62(Suppl.11): 438–441
- [21] Saleem M.M., Al-Tamer Y.Y., Skursky L., Al-Habbal Z.: Alcohol dehydrogenase activity in human tissues. *Biochem. Med.*, 1984; 31: 1–9
- [22] Sanchis-Segura C., Miquel M., Correa M., Aragon C.M.: The catalase inhibitor sodium azide reduces ethanol-induced locomotor activity. *Alcohol*, 1999; 19: 37–42
- [23] Sasame H.A., Ames M.M., Nelson S.D.: Cytochrome P-450 and NADPH cytochrome c reductase in rat brain: formation of catechols and reactive catechol metabolites. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1977; 78: 919–926
- [24] Strydom D.J., Vallee B.L.: Characterization of human alcohol dehydrogenase isozymes by high-performance liquid chromatographic peptide mapping. *Anal. Biochem.*, 1982; 123: 422–429
- [25] Svensson S., Some M., Lundsjo A., Helander A., Cronholm T., Hoog J.O.: Activities of human alcohol dehydrogenase in the metabolic pathways of ethanol and serotonin. *Eur. J. Biochem.*, 1999; 262: 324–329
- [26] Takahashi J., Palmer T.D., Gage F.H.: Retinoic acid and neurotrophins collaborate to regulate neurogenesis in adult-derived neural stem cell cultures. *J. Neurobiol.*, 1999; 38: 65–81
- [27] Warner M., Gustafsson J.A.: Effect of ethanol on cytochrome P 450 in the rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 1019–1023
- [28] Yamamoto M., Drager U.C., Ong D.E., McCaffery P.: Retinoid-binding proteins in the cerebellum and choroid plexus and their relationship to regionalized retinoic acid synthesis and degradation. *Eur. J. Biochem.*, 1998; 257: 344–350
- [29] Yin S.J., Chou C.F., Lai C.L., Lee S.L., Han C.L.: Human class IV alcohol dehydrogenase: kinetic mechanism, functional roles and medical relevance. *Chem. Biol. Interact.*, 2003; 143-144: 219–227
- [30] Zimatkin S.M., Deitrich R.A.: Ethanol metabolism in the brain. *Addict Biol.*, 1997; 2: 387–399
- [31] Zimatkin S.M., Lindros K.O.: Distribution of catalase in rat brain: aminergic neurons as possible targets for ethanol effects. *Alcohol Alcohol.*, 1996; 31: 167–174
- [32] Zimatkin S.M., Rout U.K., Koivusalo M., Buhler R., Lindros K.O.: Regional distribution of low-Km mitochondrial aldehyde dehydrogenase in the rat central nervous system. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1992; 16: 1162–1167