

## Enzims del metabolisme de l'alcohol

Una sèrie de recerques van donar lloc a la hipòtesi que hi ha una predisposició genètica a l'alcoholisme. Aquest fet ha posat en marxa molts grups de treball arreu del món que la pretenen po-

sar a prova. La recerca tracta, en síntesi, dels mecanismes d'eliminació de l'alcohol i les bases bioquímiques dels seus efectes. En aquest treball es fa un resum de les principals investigacions

realitzades en aquest sentit, en particular sobre alguns dels enzims que catalitzen les reaccions més significatives en el metabolisme de l'alcohol.

Des de l'antiguitat, el consum de begudes alcohòliques ha sigut comú en moltes societats. Les peculiars propietats de l'alcohol, tals com les de ser fàcilment obtenible i ser capaç de modificar el comportament i estat d'ànim, varen ser aviat reconegudes. Des de llavors i fins avui l'alcohol ha sigut probablement la droga més àmpliament utilitzada. Encara que s'han descrit algunes propietats beneficioses de l'alcohol quan es pren en baixes dosis, la ingestió d'alcohol en quantitats que s'apropen —o l'excedeixen— a la capacitat de la seva eliminació metabòlica pot ser altament perjudicial.

L'alcohol provoca en molts casos dependència física i psíquica. L'alcoholisme és una malaltia cada cop més estesa, i un dels problemes sanitaris i socials més greus del món modern. És cada cop més acceptat que les influències del medi familiar, social i econòmic no són els únics factors responsables de l'alcoholisme i de la sensibilitat a l'alcohol. Els factors genètics semblen jugar-hi també un paper fonamental. Encara que no existeixen treballs definitius en aquest context, cal mencionar els del grup de Goodwin. Aquests investigadors varen estudiar a Dinamarca el comportament de 133 homes que havien sigut separats dels seus pares després del naixement i que posteriorment havien sigut adoptats. 55 provenien de pares alcohòlics i 78 de pares no alcohòlics. La freqüència de formes greus d'alcoholisme era quasi quatre cops superior en el grup en què els pares eren addictes a l'alcohol.

Aquesta observació i d'altres similars han reforçat la hipòtesi de l'existència d'una predisposició genètica a l'alcoholisme, que es podria manifestar entre altres coses en diferències en el metabolisme de l'etanol i acetaldehid, en una elevada susceptibilitat a la intoxicació i a la cirrosi hepàtica, diferències en la tole-

rància de l'alcohol per les cèl·lules cerebrals, etc...

La hipòtesi de la predisposició genètica ha estimulat la recerca sobre els mecanismes d'eliminació de l'alcohol i sobre les bases bioquímiques dels seus efectes, de tal manera que són molts els grups d'investigació que arreu del món treballen actualment en aquestes àrees. Intentarem resumir en aquest treball la informació que s'ha obtingut en els últims anys sobre alguns dels enzims que catalitzen les reaccions més significatives en el metabolisme de l'alcohol i com les característiques d'aquests enzims difereixen segons les poblacions estudiades.

### Metabolisme de l'alcohol

L'alcohol present en les begudes alcohòliques és majoritàriament etanol ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ ). Una vegada ingerit, l'etanol és ràpidament absorbit al llarg de tot el tub digestiu, però principalment en l'intestí prim. L'etanol passa a la sang i es distribueix en els diferents teixits en estreta proporcionalitat amb la quantitat d'aigua present en el teixit. Així, la concentració en sang serà una mica més elevada que la del múscul, fetge o cervell.

L'eliminació de l'etanol es fa en la seva major part a través de la seva oxidació i posterior metabolisme. Només d'un 3% a un 10% és excretat directament per l'orina i l'aire exhalat. El fetge és responsable d'un 75% a un 90% del metabolisme de l'etanol; altres teixits com l'estómac, intestins, ronyons, etc... eliminen també una petita quantitat de l'alcohol.

La via metabòlica que segueix l'etanol s'indica a la figura 1. L'etanol s'oxida primerament a acetaldehid per acció

principalment de l'enzim alcohol deshidrogenasa, que utilitza  $\text{NAD}^+$  com a cofactor. L'acetaldehid s'oxida a continuació a acetat per reacció catalitzada per l'enzim aldehid deshidrogenasa, que també utilitza  $\text{NAD}^+$ . Per acció de l'acetil-CoA sintetasa, l'acetat s'activa a acetil-CoA, que ja pot entrar en el cicle de Krebs, on es produirà l'oxidació completa de la molècula i s'obindrà energia metabòlica.

Els passos 1 i 2 de la via es realitzen majoritàriament en el fetge. Molt poc acetaldehid es deslliura a la circulació, però la majoria de l'acetat passa a la sang. L'acetat és utilitzable com a substrat en la majoria dels teixits per obtenir energia a través de la seva oxidació. Així si s'injecta etanol marcat radioactivament amb  $\text{C}^{14}$ , el 60% de la radioactivitat es recupera com a  $\text{C}^{14}\text{O}_2$  en menys de 8 hores. També s'ha estimat, en individus que ingereixen petites quantitats d'etanol, que més del 20% d'oxigen gastat pel cor és emprat en l'oxidació de l'acetat.

Dos compostos de la via d'oxidació de l'etanol s'han demostrat tòxics per a l'home i responsables dels trastorns de la intoxicació per alcohol: el mateix etanol i l'acetaldehid. La importància i duració dels efectes tòxics dependrà de la concentració d'aquests compostos en la sang i de la velocitat de la seva degradació en les reaccions 1 i 2 de la via metabòlica. Per altra part, aquestes reaccions produeixen elevades quantitats del cofactor reduït  $\text{NADH}$ , canviant el potencial d'oxidació-reducció de la cèl·lula hepàtica, el que comporta importants alteracions metabòliques. És doncs de gran interès aprofundir en l'estudi dels enzims que catalitzen aquestes dues reaccions de la via d'oxidació de l'etanol.

La rata ha sigut l'animal més utilitzat per estudiar el metabolisme de l'alcohol i els efectes d'aquesta droga. S'ha comprovat, però, que els sistemes enzimàtics

per Xavier Parès, Jaume Farrés, Pere Julià i Josep Lluís Ferré

Xavier Parès és doctor en ciències biològiques i professor adjunt en el departament de bioquímica, Facultat de Ciències de la Universitat Autònoma de Barcelona. Durant dos anys i mig ha sigut Researc Fellow a la Harvard Medical

School. És membre de l'Institut de Biologia Fonamental "Vicent Villar Palasí" de Barcelona.

Jaume Farrés, Pere Julià i Josep Lluís Ferré són llicenciats en ciències químiques, especialitat bioquímica, i estan

realitzant la tesi doctoral en el departament de bioquímica, Facultat de Ciències, Universitat Autònoma de Barcelona.

d'oxidació de l'alcohol varien considerablement entre les diferents espècies animals. Així, per exemple, l'alcohol deshidrogenasa de rata és un enzim relativament simple, que consta d'una sola forma molecular, codificada probablement per un sol gen, mentre que l'alcohol deshidrogenasa d'home presenta múltiples formes moleculars codificades probablement per més de tres gens. Els sistemes enzimàtics que descriurem a continuació són exclusivament humans, ja que és arriscat extrapolar a l'home les dades obtingudes en rata o en altres animals, sobretot essent l'home l'únic que pateix l'addicció a l'alcohol.

### Alcohol deshidrogenasa

És un enzim àmpliament distribuït en animals, plantes i microorganismes. En l'home és molt abundant en el fetge, essent l'enzim hepàtic més estudiat. S'ha detectat també una petita activitat alcohol deshidrogenasa en pràcticament tots els òrgans que s'han analitzat acuradament.

L'alcohol deshidrogenasa del fetge humà s'ha pogut purificar i caracteritzar gràcies als treballs de Vallee i col·laboradors de la Universitat de Harvard. L'enzim humà té característiques moleculars similars a les dels altres mamífers. Té un pes molecular de 80.000, dues subunitats de 40.000, i conté dos àtoms de Zn per subunitat que són imprescindibles per a l'activitat enzimàtica (figura 2). L'alcohol deshidrogenasa és un enzim capaç d'oxidar una àmplia sèrie d'alcohols de variades característiques (primaris, secundaris, cíclics, alifàtics, aromàtics, etc.). Es creu que l'alcohol deshidrogenasa té una funció general de desintoxicació i interconversió metabòlica d'alcohols i aldehids.

### Multiplicitat de formes moleculars de l'alcohol deshidrogenasa

L'alcohol deshidrogenasa humana presenta múltiples isoenzims. Els isoenzims són formes moleculars que catalitzen la mateixa reacció bioquímica i que presenten les mateixes propietats físico-químiques generals, però que difereixen en alguns aminoàcids de la seqüència proteica. Moltes vegades, aquestes variacions impliquen diferències en la càrrega elèctrica dels isoenzims, el que possibilita la seva separació i identificació per tècniques tals com electroforesi i cromatografia de bescanvi iònic. De 6 a 12 isoenzims de l'alcohol deshidrogenasa són normalment detectats en el fetge humà, mitjançant electroforesi en gel de midó (figura 3). El nombre i abundància relativa dels isoenzims varia d'individu a individu, segons la dotació genètica, edat i estat de salut. El grup de Harris i Hopkinson de l'University College London ha proposat un model genètic per explicar aquesta variabilitat. Tres diferents gens ( $ADH_1$ ,  $ADH_2$ , i  $ADH_3$ ) codificarien tres cadenes polipeptídiques diferents ( $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ ).  $ADH_2$  i  $ADH_3$  presenten diferents al·lèls en la població ( $ADH_2^1$ ,  $ADH_2^2$ ,  $ADH_3^1$ ), cadascun d'ells responsable de la síntesi de proteïnes específiques ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ). Ja que l'alcohol deshidrogenasa és un dímer (figura 2), els diferents isoenzims es formarien per unió no covalent de dues de les cadenes polipeptídiques, donant lloc a un elevat nombre de formes enzimàtiques diferents ( $\alpha\alpha$ ,  $\alpha\beta_1$ ,  $\alpha\gamma_1$ ,  $\beta_1\gamma_1$ , etc.). Cada individu tindrà una específica composició d'isoenzims que vindrà determinada pels al·lèls d' $ADH_2$  i  $ADH_3$  que presenti la seva dotació genètica (figura 3). Aquests isoenzims, coneguts des dels començaments dels anys 70, oxiden ràpidament l'etanol a baixes concentracions de substrat (1 mM). Són, doncs, ben actius

quan baixes quantitats de begudes alcohòliques són ingerides per l'individu. El 1975, Li i Magnés, a la Universitat d'Indianàpolis, varen descobrir un nou isoenzim, el  $\pi$ -ADH (figura 3), present en la majoria d'individus estudiats. Aquest isoenzim no sembla complir el model genètic del grup de Harris, i és poc actiu a baixes concentracions d'etanol. A altes concentracions d'alcohol, la seva activitat augmenta per sobre de l'activitat dels altres isoenzims. Es creu que  $\pi$ -ADH jugaria un paper important en l'oxidació de l'alcohol en persones que haguessin ingerit dosis intoxicants de la droga. En aquestes condicions, la concentració d'etanol en sang pot ser més gran de 30 mil·limolar (al voltant de 150 mg d'etanol/100 ml), els altres isoenzims estarien saturats, actuant al màxim de les seves possibilitats, i només  $\pi$ -ADH donaria una addicional capacitat a l'individu per oxidar etanol.

El 1980, Parès i Vallee, a Harvard, varen demostrar l'existència d'un nou isoenzim X-ADH de l'alcohol deshidrogenasa en fetge humà (figura 3). El X-ADH és el més peculiar dels isoenzims coneguts perquè és molt poc actiu envers l'etanol, fins i tot a altes concentracions de substrat. És específic per a alcohols de cadena més llarga, com pentanol, i podria intervenir en la desintoxicació d'alcohols d'aquestes característiques presents en petites quantitats en molts tipus de begudes alcohòliques. X-ADH s'ha detectat en tots els individus estudiats.

### Anàlisi poblacional dels isoenzims de l'alcohol deshidrogenasa

Estudis recents han demostrat que les formes més conegudes de l'alcohol deshidrogenasa i que varien segons la



dotació genètica, tals com  $\alpha\beta_1$ ,  $\alpha\beta_2$ ,  $\beta_1\beta_1$ ,  $\beta_2\beta_2$ , etc., difereixen entre si en la velocitat d'oxidació de l'etanol, en l'especificitat del substrat, en la sensibilitat davant d'inhibidors i en l'estabilitat.

S'ha comprovat també que diferents grups ètnics presenten marcades diferències en la seva composició d'isoenzims. Per tot això, equips d'investigació de diferents països han portat a terme anàlisis sistemàtiques de les poblacions respectives per tal de correlacionar la composició d'isoenzims, l'activitat alcohol deshidrogenasa dels teixits estudiats i les característiques peculiars de la població envers l'alcohol: sensibilitat, tolerància, addicció, reaccions fisiològiques, etc. Estudis de diversos investigadors a Suïssa, Anglaterra i Alemanya van detectar a començaments dels anys 70 que d'un 5% a un 20% de la població presentava l'al·lel  $ADH_2^2$  que codificava la cadena  $\beta_2$  de l'alcohol deshidrogenasa. Aquests individus presentaven un enzim hepàtic amb una activitat més de 6 vegades superior a la resta d'individus de la població, que només presentaven l'al·lel  $ADH_2^1$ , i per tant cadenes  $\beta_1$ . L'enzim amb formes  $\beta_2$  es va anomenar "atípic", mentre que el que solament presentava isoenzims amb  $\beta$  es va conèixer com a "típic". Uns anys més tard, Fukui, Harada i altres investigadors varen demostrar que en les poblacions orientals (Xina, Japó, Vietnam) el 85% dels individus presentaven l'alcohol deshidrogenasa "atípic". S'ha suggerit que aquesta característica de les poblacions orientals era la responsable de les reaccions fisiològiques detectades en molts dels individus d'aquestes poblacions quan ingereixen petites quantitats d'alcohol (vermellor facial, augment de la temperatura de la pell, vasodilatació perifèrica, acceleració del rítmic cardíac, nàusees, dolors d'estómac, etc.). Aquestes reaccions semblen relacionades amb la concentra-

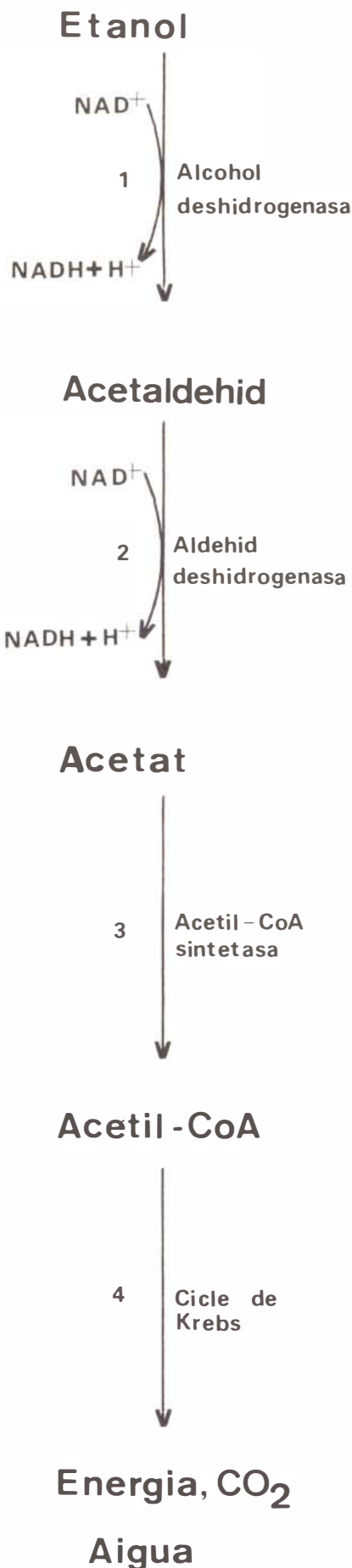


Figura 1

Via metabòlica d'oxidació de l'etanol en els mamífers. En els passos 1, 2 i 3 s'indiquen els enzims que catalitzen la reacció. En el pas 4 l'acetil-CoA entra en el cicle de Krebs, que l'oxidarà finalment a anhidrid carbonic i aigua. L'energia d'oxidació es podrà emmagatzemar en forma d'ATP.

ció d'acetaldehid en sang. La ràpida oxidació de l'etanol per l'alcohol deshidrogenasa "atípic" produiria una elevada concentració d'acetaldehid en l'organisme, que seria el responsable dels efectes fisiològics observats. Una explicació alternativa, en la qual s'implica l'aldehid deshidrogenasa, s'exposarà posteriorment.

Un altre tipus característic d'alcohol deshidrogenasa ha sigut descrit a Indianàpolis pel grup de Bosron i Li. L'anomenada  $ADH_{Indianapolis}$  sembla presentar un al·lel  $ADH_2^3$ , diferent dels  $ADH_2^1$  ("típic") i del  $ADH_2^2$  ("atípic"), que codificaria una cadena particular ( $\beta_{ind}$ ). Isoenzims amb cadenes  $\beta_{ind}$  han sigut detectats en el 28% dels individus negres, però en cap dels individus blancs de la mostra de població estudiada en aquella ciutat nord-americana. Tampoc no han sigut detectats aquests tipus d'isoenzims en les poblacions alemanya i japonesa.

El polimorfisme detectat en el locus  $ADH_3$  és similar en totes les poblacions estudiades. L'al·lel  $ADH_3^1$ , que codifica  $\gamma_2$ , es detecta en un 30-40%. La població brasilera n'és una de les excepcions, ja que la mostra de població estudiada presentava una freqüència del  $ADH_3^1$  del 86%. S'ha comprovat que l'activitat

Taula I  
Activitat alcohol deshidrogenasa de mostres de fetge d'individus nord-americans

Tipus d'al·lel	Cadenes proteiques	Activitat davant d'etanol* mUnitats/mg proteïna
$ADH_3^1$	$\gamma_1$	39 ± 22
$ADH_3^{2-1}$	$\gamma_1, \gamma_2$	47 ± 18
$ADH_3^2$	$\gamma_2$	71 ± 39

\* S'indica la mitjana ± desviació estàndard

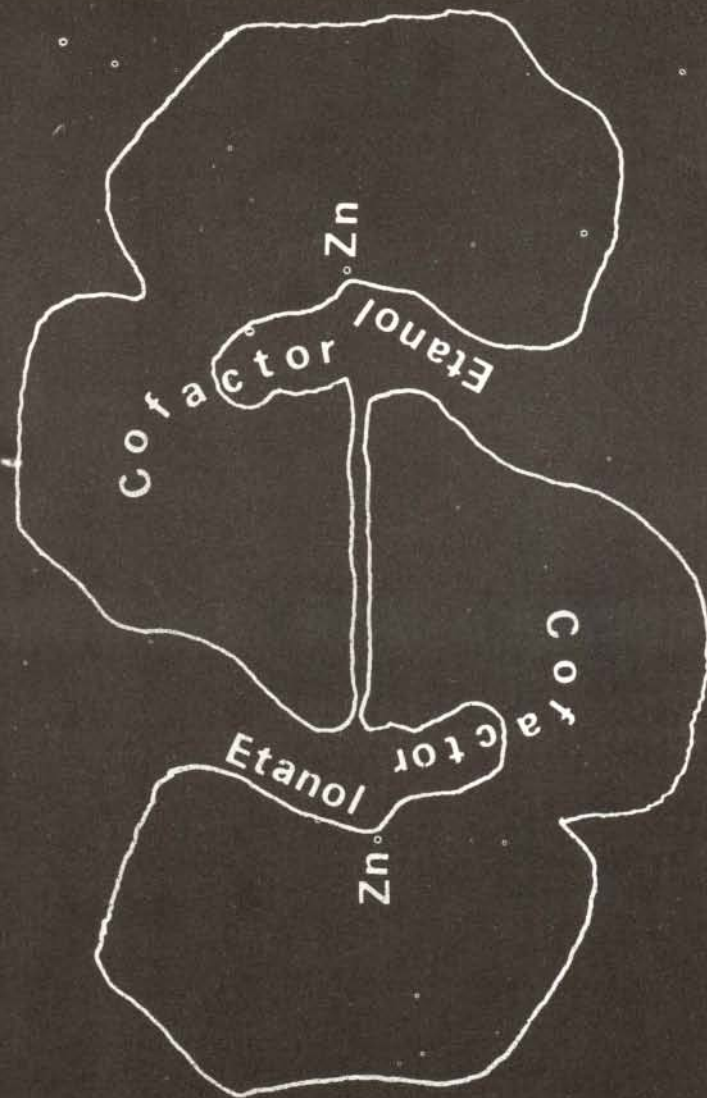


Figura 2

Esquema de la molècula de l'alcohol deshidrogenasa de mamífer. S'indiquen les dues subunitats, la localització de l'àtom de zinc que intervé en la catalisi, i la posició en el centre actiu de l'etanol i el cofactor ( $\text{NAD}^+$ ).

setembre 1983/Volum 3/485 29

alcohol deshidrogenasa hepàtica varia segons l'al·lel present en l'individu (taula I).

Quant a la comparació entre individus alcohòlics i no alcohòlics, estudis preliminars indiquen diferències quantitatives en l'activitat alcohol deshidrogenasa, però no s'han detectat variacions en la composició d'isoenzims. L'activitat en els alcohòlics sembla significativament més petita que en no alcohòlics.

### L'acetaldehid

S'estima que, l'acetaldehid, producte d'oxidació de l'etanol i present en certa quantitat en moltes begudes alcohòliques, és de 10 a 30 vegades més tòxic que l'etanol. Els seus efectes letals han sigut demostrats en administrar-lo a animals de laboratori.

Entre els nombrosos efectes fisiològics de l'acetaldehid, encara poc coneguts, podem esmentar una greu degeneració de les estructures cel·lulars, taquicàrdia, vasodilatació, cremor d'estómac i una sèrie de trastorns de tipus al·lèrgic que fins i tot poden desembocar en la mort. L'acetaldehid, transportat fins al cervell, pot reaccionar amb neurotransmissors, i

es produeixen compostos amb estructura molt semblant a la de les substàncies psicoactives o al·lucinògenes. Aquestes podrien intervenir en el desenvolupament de l'addicció i dependència a l'alcohol.

Els nivells d'acetaldehid en sang que es poden trobar en individus normals després de la ingestió de begudes alcohòliques són ínfims, de 0.1 a 0.56  $\mu\text{g/ml}$ , o sigui, uns 1.000 cops menys que els d'alcohol. Els alcohòlics crònics presenten nivells de 2 a 3 vegades més alts comparats amb els no alcohòlics per a una mateixa dosi d'alcohol. No es coneix amb certesa quina és la mínima concentració d'aldehid necessària per interferir en els processos biològics, però segurament és molt baixa. Per tant, cal un sistema d'eliminació de l'acetaldehid extraordinàriament eficient per tal de mantenir uns nivells mínims.

### L'aldehid deshidrogenasa

L'aldehid deshidrogenasa (ALDH) és l'enzim que oxida l'acetaldehid a acetat (figura 1). A diferència de l'alcohol deshidrogenasa, és un enzim poc estudiat. Té un pes molecular al voltant

de 230.000, amb 4 subunitats. Pot catalitzar l'oxidació de diversos aldehids, a més de l'acetaldehid, com el propanal o el benzaldehid, i posseeix en general una gran afinitat pel substrat. Els seus substrats fisiològics són probablement molècules més complexes, com aldehids derivats de compostos aminats del cervell, precursors dels àcids biliars o del colesterol.

L'aldehid deshidrogenasa és present pràcticament en tots els teixits del cos, de tal manera que l'acetaldehid pot ser eliminat ràpidament en tots els òrgans. Però allà on té lloc principalment l'oxidació d'aquest compost, produït en el metabolisme de l'etanol, és en el fetge. L'aldehid deshidrogenasa es presenta també en múltiples formes moleculars o isoenzims. Segons alguns autors, l'enzim hepàtic presentaria de 3 a 5 isoenzims separables per electroforesi en gel de midó (figura 4). Els dos primers, majoritaris (ALDH I i ALDH II), han sigut els més estudiats i es distingeixen per la seva diferent afinitat per l'acetaldehid. La coexistència en el fetge de diferents formes, algunes amb alta afinitat pel substrat, permet una oxidació immediata i quasi total de l'acetaldehid que prové de la reacció de l'alcohol deshidrogenasa, mantenint una baixa concentració d'aquest compost en sang. La ràpida eliminació de l'acetaldehid afavoreix la reacció de l'alcohol deshidrogenasa, i augmenta l'efectivitat de l'oxidació de l'etanol per eliminació del producte de la reacció.

Probablement, l'aldehid deshidrogenasa té altres funcions fisiològiques, encara desconegudes, a part de la desintoxicació d'aldehids. S'ha postulat que algun dels isoenzims podria participar en el metabolisme de neurotransmissors cerebrals. L'administració d'inhibidors específics de l'aldehid deshidrogenasa, com el disulfiram (Antabuse) o cianamida (Temposil), és un mètode emprat en clínica



Figura 3

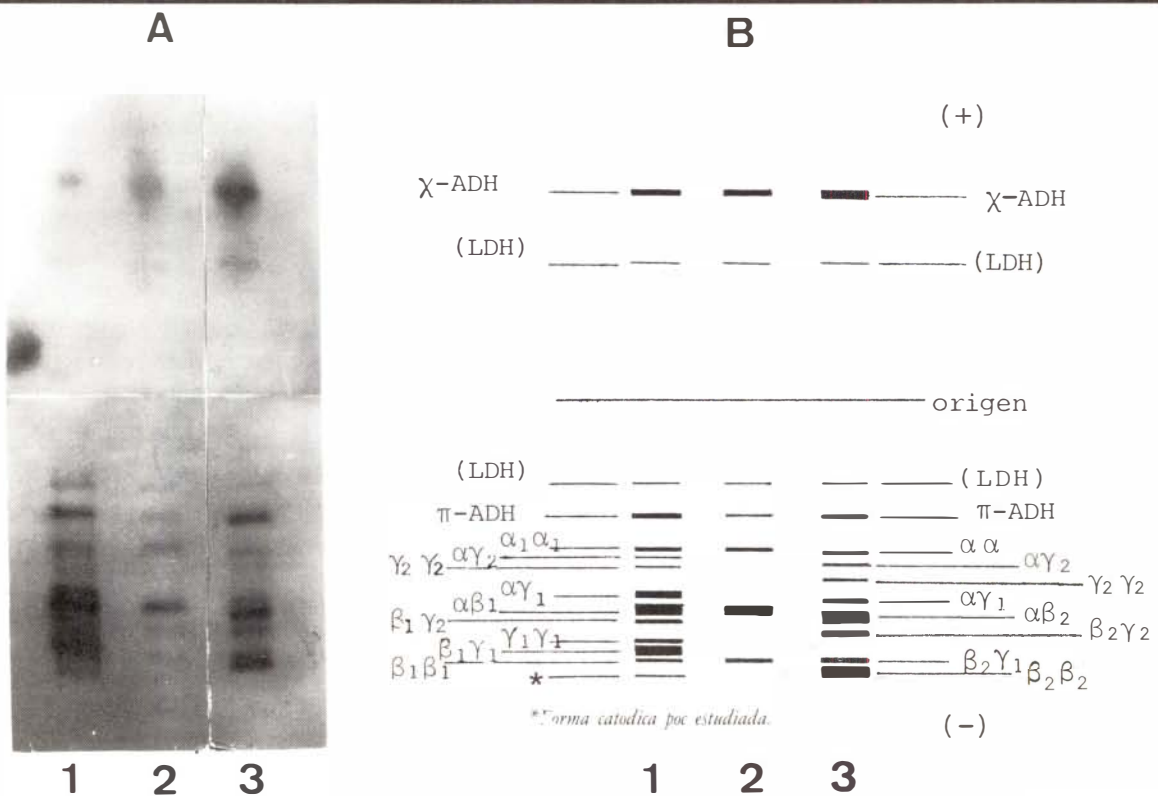
Electroforesi en gel de mido dels isoenzims hepàtics de l'alcohol deshidrogenasa humana. A) Revelat del gel per activitat alcohol deshidrogenasa. B) Esquema dels isoenzims.

1: Alcohol deshidrogenasa "típica" ( $ADH_2$  amb els isoenzims  $B_1 B_1$ ). El locus  $ADH_3$  presenta els dos al·lels ( $ADH_2$  i  $ADH_3$ ), i es detecten cadenes  $\gamma^1$  i  $\gamma^2$

2: Alcohol deshidrogenasa d'un infant d'un mes d'edat. Només s'expressen els locus  $ADH_1$  i  $ADH_2$  ( $\alpha, \beta$  i  $\beta$ ). L' $ADH_3$  comença a expressar-se a edats més avançades.

3: Alcohol deshidrogenasa "atípica" ( $ADH_1$  amb isoenzims  $A_1 A_1$ ). El locus  $ADH_3$  presenta solament l'al·lel  $ADH_1$ .

LDH: isoenzims de la lactat deshidrogenasa.



per al tractament de l'alcoholisme. La ingestió d'etanol, conjuntament amb disulfiram, provoca l'augment de la concentració d'acetaldehid en l'organisme, donant lloc a un procés tòxic d'efectes desagradables que facilita la teràpia d'avversió a l'etanol per part de l'individu.

### Anàlisi poblacional dels isoenzims de l'alcohol deshidrogenasa

**A**nàlisi dels isoenzims en diferents poblacions occidentals indiquen que la seva composició és pràcticament invariable. No obstant això, estudis recents en la població japonesa demostren que al voltant del 50% dels individus

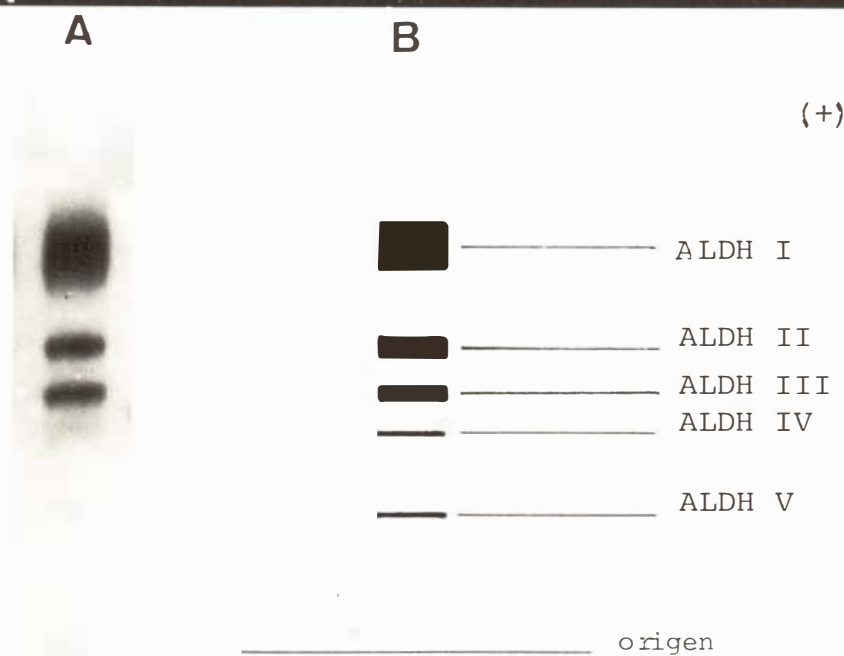
presenten una aldehid deshidrogenasa "no usual", que té unes 5 vegades menys d'activitat que la "usual". L'anàlisi dels isoenzims d'aquests individus revela l'absència d'una de les formes moleculars, probablement l'ALDH I de la figura 4, precisament la que té més activitat enzimàtica i més afinitat per a l'acetaldehid. Harada i col·laboradors afirmen que les anàlisis estadístiques en la població japonesa indiquen una estreta correlació entre els individus amb aldehid deshidrogenasa "no usual" i individus que pateixen la hipersensibilitat envers l'etanol anteriorment explicada. Segons aquests autors, l'acetaldehid produït per l'oxidació de l'etanol no podria ser eliminat amb suficient rapidesa en els individus amb aldehid deshidrogenasa "no usual", i s'acumularia i produint els

efectes tòxics descrits. Quan individus amb aldehid deshidrogenasa "no usual" presentessin simultàniament l'alcohol deshidrogenasa "atípica", els símptomes d'intoxicació serien especialment forts després de la ingestió d'alcohol.

### Conclusions i perspectives

**H**em exposat algunes de les característiques dels sistemes alcohol deshidrogenasa i aldehid deshidrogenasa. La seva situació estratègica en la via metabòlica de l'etanol i la seva heterogeneïtat molecular els fa bons candidats per ser factors responsables de les diferències individuals en la capacitat de metabolitzar l'alcohol i en les variacions

Figura 4.  
Electroforesi en gel de mido dels isoenzims hepàtics de l'aldehid deshidrogenasa humana. A) Revelat del gel per activitat aldehid deshidrogenasa. B) Esquema dels isoenzims.



plia especificitat de substrat, tant de l'alcohol deshidrogenasa com de l'aldehid deshidrogenasa, suggereix que aquests enzims intervenen en reaccions fisiològiques importants, transformant substrats endògens. Així, l'alcohol deshidrogenasa pot oxidar la vitamina A, i derivats d'hormones esteroides. L'etanol podria competir pels substrats naturals, interferint en vies metabòliques essencials de l'organisme i causant d'aquesta manera greus alteracions metabòliques. El coneixement precís de l'especificitat d'aquests enzims i de les vies metabòliques en què intervenen ajudarà a comprendre l'origen bioquímic d'alguns dels efectes tòxics de l'etanol.

Per finalitzar, agraïm a la CIRIT (Generalitat de Catalunya) els ajuts a la recerca atorgats, que han permès impulsar aquesta línia d'investigació en el nostre laboratori de la Universitat Autònoma de Barcelona.

X. Parés, J. Farrés, P. Julià i J. L. Ferré

poblacionals en la sensibilitat a aquesta droga.

La correlació entre composició d'isoenzims, capacitat de metabolitzar etanol i acetaldehid, i susceptibilitat a la droga semblen força evidents per explicar la hipersensibilitat dels individus orientals, però altres característiques, com les de tendència a l'addicció, no semblen poder-se correlacionar tan fàcilment.

El paper d'aquests sistemes enzimàtics com a determinants genètics de l'alcoholisme només es podrà concretar amb estudis acurats i sistemàtics de poblacions quantitativament importants, seguint les línies familiars d'individus alcohòlics i no alcohòlics. Aquests tipus d'estudis no són obvis si s'han de basar en anàlisis de biòpsies hepàtiques o mostres de fetge d'autòpsies. La recent in-

roducció de sensibles micromètodes, que permeten l'anàlisi de l'infima quantitat d'enzim present en l'arrel dels cabells o en biòpsies de pell, obre noves perspectives en els estudis poblacionals. Com ja s'ha exposat, un dels problemes en l'estudi del metabolisme de l'alcohol i dels seus efectes tòxics és aconseguir un apropiat animal d'experimentació. Recents treballs de Dafeldecker, Parés i Vallee indiquen que certs tipus de primats presenten un sistema alcohol deshidrogenasa de similars característiques a les del sistema humà. Estudis amb aquests animals permeten investigar aspectes tan interessants com la variació quantitativa de la composició d'isoenzims en funció del temps i de la quantitat d'alcohol ingerida.

Un altre aspecte a remarcar és que l'am-

## Material de lectura

T.-K. Li: *Enzymology of Human Alcohol Metabolism*. "Advances in Enzymology" Vol. 45, 1977, pp. 427-483.

H. W. Goedde i D. P. Agarwall: *Alkohol-metabolisierende Enzyme*. "Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry" Vol. 19, 1981, pp. 179-189.

Editors: E. Majchrowicz i E. P. Noble: *Biochemistry and Pharmacology of Ethanol*. New York, Plenum Press, Vol. 1 i 2, 1979.

Editors: H. Weiner i B. Wermut: *Enzymology of Carbonyl Metabolism: Aldehyde Dehydrogenase and Aldo/Keto Reductase*, New York, Alan R. Liss, 1982.

H. Harris: *The Principles of Human Biochemical Genetics*. Amsterdam, Elsevier/North-Holland, 3.<sup>a</sup> ed., 1980.

F. Freixa, P. A. Soler Insa i col·laboradors: *Toxicomanías. Un enfoque multidisciplinario*. Barcelona, Fontanella, 1981.