

O gene *ALDH2* e o metabolismo do álcool



Jheneffer Sonara Aguiar Ramos¹, Daniela de Melo e Silva²

¹ Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Goiânia, GO

² Departamento de Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Goiânia, GO

Autor para correspondência: jheneffer.ramos@gmail.com



O álcool etílico, quando ingerido, é absorvido e eliminado através de uma série de processos metabólicos pelo organismo humano. O gene *ALDH2* (*aldeído desidrogenase 2*) apresenta um papel importante no metabolismo do álcool, pois atua como catalisador no processo de oxidação do acetaldeído (substância tóxica resultante da metabolização do etanol) para acetato, diminuindo a concentração e os efeitos tóxicos do acetaldeído. O artigo apresenta o gene *ALDH2*, seu papel no metabolismo do álcool e sua importância no caso de dependência alcoólica.

O álcool ou etanol é uma substância psicoativa com propriedades que podem levar à dependência e que, ao longo dos séculos, tem sido amplamente utilizada em diversas culturas. O efeito da ingestão deste composto em diferentes órgãos depende de sua concentração e de sua duração no organismo, as quais são afetadas pela absorção pela corrente sanguínea e pelo metabolismo do etanol. A principal via de metabolismo do etanol envolve a oxidação do **acetaldeído**, uma reação que é mediada por enzimas conhecidas como álcool desidrogenases (ADHs). Em uma segunda reação, catalisada por enzimas aldeído desidrogenases (ALDH), o acetaldeído é **oxidado** ao **acetato**.

Acetato - produto atóxico da oxidação do acetaldeído pela enzima aldeído desidrogenase 2 e que não provoca efeitos negativos para o organismo.

Acetaldeído - É uma substância tóxica, produzida na metabolização do etanol pela enzima álcool desidrogenase, que ocorre principalmente no fígado.

Oxidado - quando um átomo perde um ou mais elétrons.

O METABOLISMO DO ÁLCOOL

O etanol ou álcool etílico (C₂H₅OH) é uma molécula de baixo peso molecular e componente principal de bebidas alcoólicas, podendo ser obtido através do processo de fermentação de açúcares (sacarose, maltose, glicose ou frutose). Oitenta por cento do álcool ingerido é absorvido no intestino delgado superior e vinte por cento é absorvido no estômago. A absorção do etanol ocorre no trato gastrointestinal de forma rápida por difusão passiva simples e não sofre processos de digestão. Cerca de 2-10% do etanol administrado via oral é absorvido e excretado de forma inalterada através dos pulmões, pele e rins. O etanol restante absorvido entra no fígado através da veia porta para então ser oxidado em acetaldeído e deste em acetato que, posteriormente, será convertido a **acetil-CoA**. Várias reações que ocorrem nos hepatócitos participam da biotransformação do etanol, principalmente **reações de oxidação/redução** envolvendo várias enzimas e resultando em produtos que podem ter toxicidade maior ou não em relação ao composto original e que podem interagir com moléculas-alvo (DNA, RNA, proteínas).

Acetil-CoA - pequena molécula, hidrossolúvel que consiste em um grupo acetila ligado à coenzima A (CoA). O grupamento acetila é transferido para o citrato no ciclo do ácido cítrico e utilizado como fonte de carbono na síntese dos ácidos graxos, esteroides e outras moléculas.

Reações de oxidação/redução - reações que envolvem uma alteração na configuração eletrônica dos reagentes e que envolvem perda ou ganho de elétrons.

Catalase - é uma enzima intracelular, encontrada na maioria dos organismos, que decompõe o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em água e oxigênio (2H₂O₂ → 2H₂O + O₂).

A oxidação do álcool nos hepatócitos ocorre através de três sistemas enzimáticos distintos que geram produtos específicos entre os quais está o acetaldeído, uma substância tóxica ao organismo humano, altamente reativa e que pode contribuir para uma lesão tecidual. As três vias enzimáticas de oxidação são: via desidrogenase alcoólica, **sistema microssomal** de oxidação do etanol (MEOS) e **catalase** (Figura 1). O acetaldeído produzido é oxidado para acetato predominantemente por ação da enzima aldeído desidrogenase-2 (ALDH2) que está localizada principalmente na mitocôndria hepática.

MEOS (Sistema microssomal de oxidação do etanol) - Sistema enzimático, localizado no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, que é a principal via hepática para a oxidação do etanol em alcoólatras, cuja atividade é desempenhada pela citocromo P450 isoforma 2E1.

Em indivíduos cujo consumo de álcool ocorre em um nível moderado e/ou ocasional, grande parte do álcool ingerido é quebrado pela enzima álcool desidrogenase (ADH) e convertido em acetaldeído. Durante esta reação, um próton de hidrogênio (H⁺) é removido do álcool e transferido para uma molécula chamada nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) que, por sua vez, é reduzida a NADH (nico-

tinamida adenina dinucleotídeo reduzida). Esta reação fornece um alto valor energético proveniente da NADH que também participa de outras reações metabólicas passando o H^+ para outros compostos. O sistema microsomal de oxidação do etanol, do inglês *Microsomal Ethanol Oxidation System* (MEOS), assume um papel importante no metabolismo do álcool, particularmente quando os níveis de consumo são elevados e de forma crônica. A principal componente do MEOS é a enzima citocromo P450 (CYP2E1), que converte o álcool em acetaldeído, porém à custa de gasto de energia (ATP).

Na reação mediada pela enzima citocromo P450 ocorre a conversão de NADPH, um próton e oxigênio em $NADP^+$ e água. Estas reações geram como bioprodutos moléculas contendo oxigênio, chamadas de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio (ROS) que contribuem para o estresse oxidativo

observado após o consumo de álcool. As ROS podem interagir com lipídios, proteínas e DNA em um processo chamado de peroxidação, que pode ter consequências nocivas como a inativação de proteínas e danos no DNA levando à morte celular.

Outra via de metabolização do etanol é mediada pela enzima catalase que, sob condições fisiológicas, é responsável por menos de 2% do metabolismo do etanol ingerido. A participação deste sistema na oxidação do etanol ocorre com o consumo de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), posteriormente transformado em água e assim como no MEOS, não há formação de ATP (adenosina trifosfato). Na fase final do metabolismo do etanol, o acetato é convertido em acetil coenzima A (acetil CoA) com o desdobramento de ATP para AMP (adenosina monofosfato). A acetil CoA poderá entrar no ciclo do ácido cítrico (Ciclo de Krebs) transformando-se em dióxido de carbono e água.

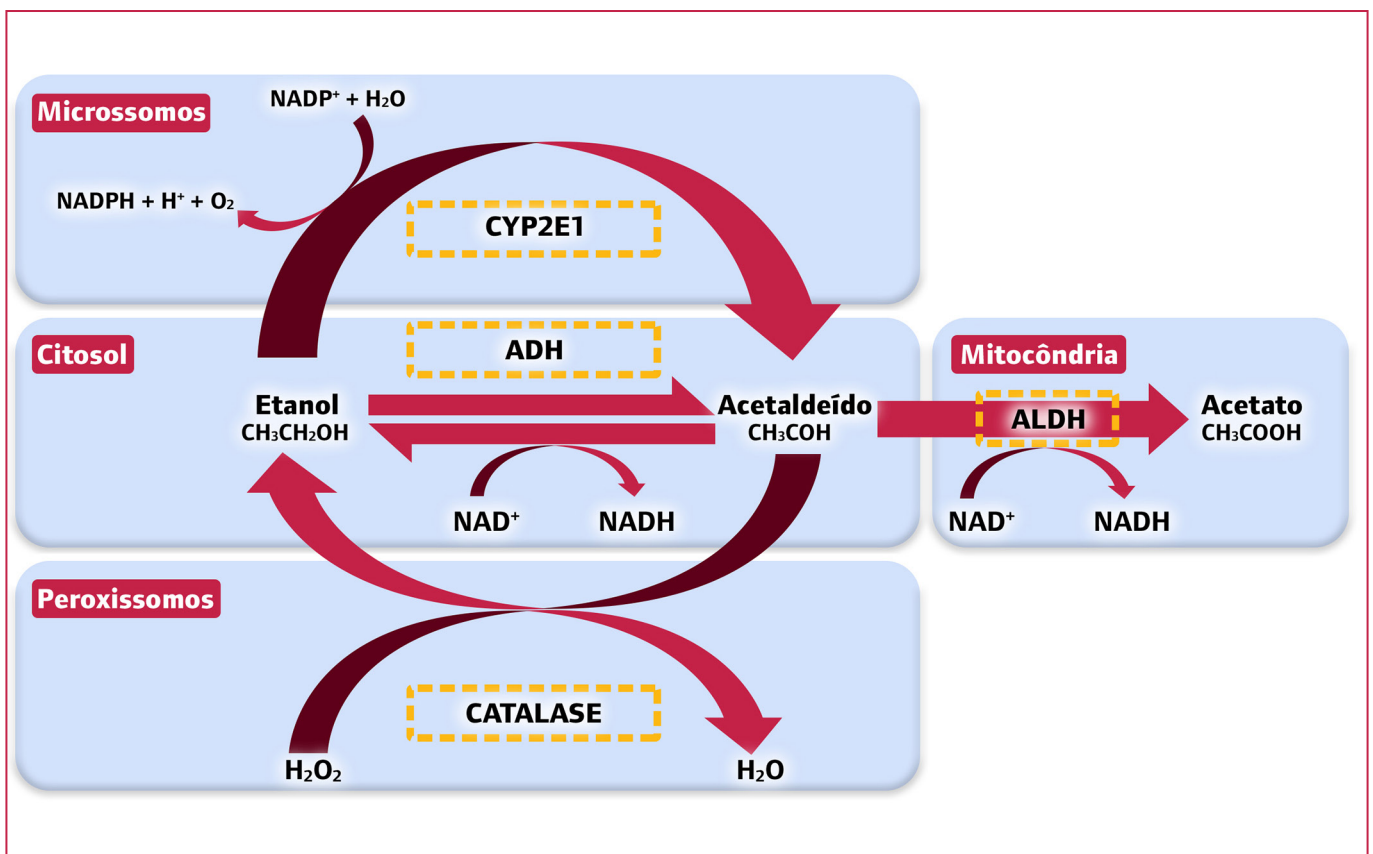


Figura 1.
Representação esquemática das vias oxidativas do metabolismo do etanol.

O GENE *ALDH2* E A ENZIMA ALDH2

O gene *aldeído desidrogenase 2 (ALDH2)*, responsável pela oxidação do acetaldeído, produzido durante o metabolismo do álcool pela álcool desidrogenase, está localizado no

braço longo do cromossomo 12 (12q24.12) nos seres humanos (Figura 2). O gene *ALDH2* estende-se por uma região aproximadamente 43 Kb, contém treze éxons, doze íntrons e codifica a enzima (homotetramérica) mitocondrial ALDH2 que possui 517 peptídeos.

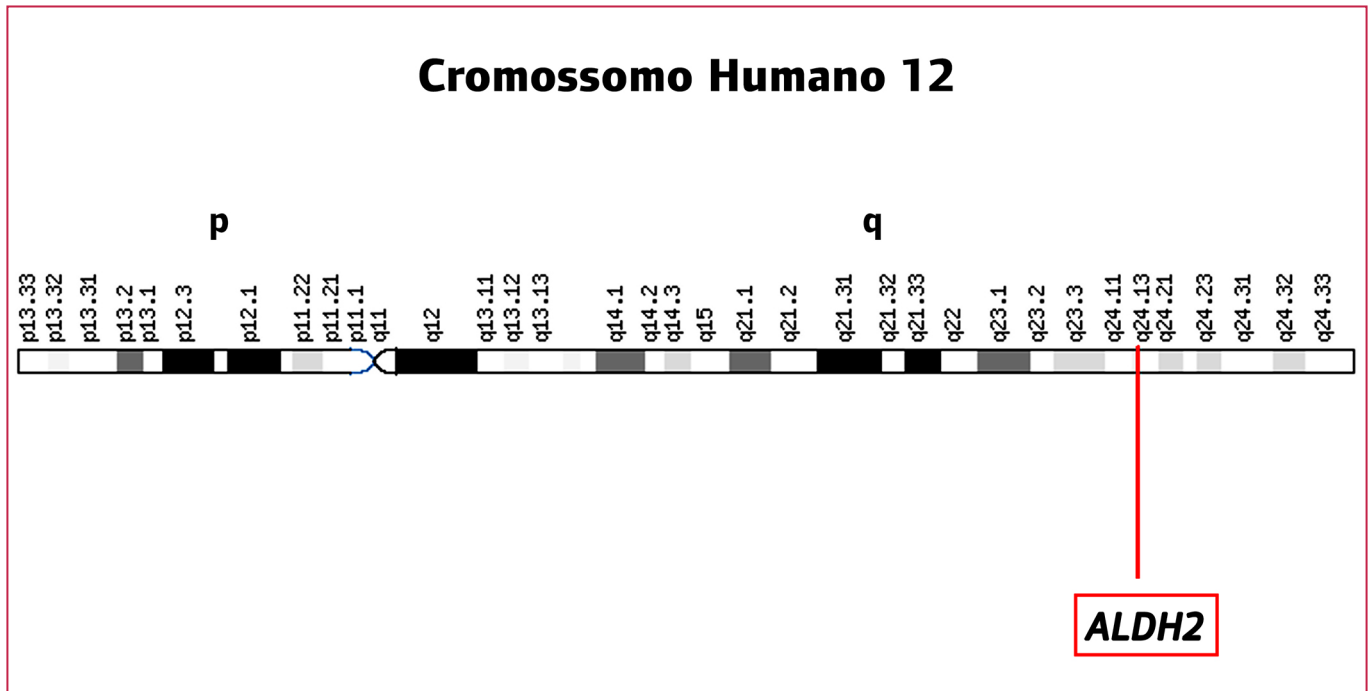


Figura 2. Representação esquemática da posição do gene *aldeído desidrogenase 2 (ALDH2)* no braço longo do cromossomo 12. Adaptado de http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ALDH2#genomic_location.

A ALDH2 é expressa em locais como o fígado, pulmões e rins e também é expressa em órgãos que requerem uma elevada capacidade mitocondrial para a produção de ATP, tais como o coração e o cérebro. Depois de codificada, a enzima é transportada para a matriz mitocondrial em um processo que depende do peptídeo sinal localizado na porção N-terminal. Na matriz mitocondrial ocorre a clivagem do peptídeo sinal (17 peptídeos), permitindo a maturação completa da enzima, com 500 peptídeos. Cada subunidade da enzima é composta por três domínios: um domínio catalítico (formado por três resíduos de cisteína: Cys 301, 302 e 303); um domínio de ligação da coenzima NAD⁺; e um domínio de oligomerização

(complexos proteicos formados a partir da ligação de duas ou mais cadeias peptídicas, idênticas ou não).

O gene *ALDH2* é **polimórfico** e suas variações codificam proteínas de diferentes atividades enzimáticas. O polimorfismo *ALDH2* Glu504Lys codifica 2 tipos de **isoenzimas**, o ALDH2*1 com alta atividade e o ALDH2*2, que está associada com baixa atividade específica e, portanto, a oxidação do acetaldeído é menos eficiente, gerando a acumulação deste metabólito. O polimorfismo *ALDH2* Glu504Lys é decorrente de uma substituição pontual de nucleotídeos guanina para adenina no éxon 12, que resulta na substituição de um glutamato (Glu) por uma lisina (Lys) na posição 504 da

Polimórfico - Presença de dois ou mais alelos em uma população, em que o alelo menos comum ocorre em uma frequência não inferior a 1%.

Isoenzimas – São enzimas que catalisam a mesma reação e, devido a diferenças geneticamente determinadas, são expressas em locais intracelulares (compartimentos subcelulares) diferentes ou em tecidos diferentes.

ALDH2. Esta mutação está sendo constantemente estudada, pois tem sido considerada como um fator de proteção contra o desenvolvimento do alcoolismo (dependência do álcool) e pode explicar hábitos distintos do consumo de álcool em diferentes populações. O polimorfismo ALDH2*2 é caracterizada pela síndrome de intolerância ao consumo de álcool pois os portadores da mutação, ao consumirem baixas doses de álcool, apresentam rubor facial, palpitações e náuseas. Esses sintomas ocorrem devido ao acúmulo de acetaldeído devido à perda da atividade enzimática ocasionada pelo polimorfismo que promove uma alteração na estrutura tridimensional da enzima e resulta na desestabilização do sítio de ligação do cofator NAD^+ . Alguns estudos retratam o polimorfismo (substituição pontual do glutamato por uma lisina) na região 487 da enzima ALDH2 por não levar em consideração o peptídeo sinal da porção N-terminal. Essa mutação afeta cerca de 8% da população mundial (aproximadamente 560 milhões de pessoas) e está presente em 40% da população asiática.

DEPENDÊNCIA DO ÁLCOOL

O alcoolismo é uma doença complexa, com contribuições genéticas significativas para seu desenvolvimento. Com os recentes avanços das técnicas em biologia molecular, novos métodos vêm sendo in-

corporados ao estudo da etiologia do alcoolismo. A força dos achados de estudos epidemiológicos, que comprovam a existência da participação genética nos transtornos de dependência alcoólica, faz com que pesquisadores invistam nos estudos moleculares para identificar a etiologia do uso crônico e da dependência ao álcool. Variações genéticas nas enzimas que atuam no metabolismo do álcool, como a aldeído desidrogenase 2 (ALDH2), determinam diferenças interpopulacionais na prevalência do alcoolismo, e constituem os únicos genes que possuem um papel confirmado na susceptibilidade ou resistência ao alcoolismo. Estas variações genéticas, denominadas polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), estão associados a mudanças na atividade das enzimas e, conseqüentemente, afetam a produção e a remoção do acetaldeído. O acúmulo do acetaldeído após o consumo do álcool causa sintomas que incluem rubor, tontura, sudorese, náuseas, vômitos, taquicardia, hipotensão, dispnéia e dor de cabeça, além de influenciar na prevalência de dano tecidual induzida pelo álcool. As respostas fisiológicas negativas ao álcool, decorrentes do aumento dos níveis de acetaldeído após o consumo de etanol pela deficiência da enzima ALDH2, poderiam levar a uma ingestão de álcool em níveis mais baixos, protegendo, assim, um indivíduo de desenvolver a dependência alcoólica. A identificação de genes específicos que contribuem para a suscetibilidade do desenvolvimento da dependência do álcool é importante para a criação de estratégias de prevenção e de tratamento para essa doença.

REFERÊNCIAS

- CEDERBAUM, A. I. Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease*, v. 16, n. 4, p. 667–685, 2012.
- EDENBERG H. The genetics of alcohol metabolism. *Alcohol Res. and Health.*, v. 30, p. 5–13, 2007.
- RAMCHANDANI, V. A.; BOSTRON, W. F.; LI, T. K. Research advances in ethanol metabolism. *Pathol. Biol.*, v. 49, p. 676–682, 2001.
- ZAKHARI, S. Overview: How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res and Health.*, v. 29, p. 245–254, 2006.

