

알코올의 대사적 영향

정 병 선

부산대학교 의과대학 생화학교실

Metabolic Effects of Alcohol

Byung-Sun Jung

Dept. of Medical Biochemistry, College of Medicine, Pusan University

I. 서 론

Alcohol(ethanol)이 인체에 미치는 영향은 매우 다양하고 광범위하다고 알려져 있다.

Ethanol은 ethanol 대사의 주요 장기인 간을 비롯하여 거의 모든 장기들에 직접, 간접적인 영향을 미쳐서 대사작용들의 변화 및 기질적인 변화를 일으킨다. 이러한 변화는 급성의 과량섭취나 만성적인 섭취시에 주로 일어나며 경우에 따라 심각한 상태에까지 이르기도 한다.

여기서는 ethanol의 대사와 ethanol이 여러 가지 다른 대사과정에 미치는 영향에 대하여 요약하여 다루고자 한다.

Ethanol이 다른 대사과정에 대한 영향은 ethanol과 그 대사산물의 직접적인 작용과 ethanol 대사과정에서 생기는 redox state(NADH/NAD⁺ 비)의 변화에 의한 영향으로 요약할 수 있으며, 그 대사적 영향은 영양인자들에 의하여 달라지기도 한다¹⁾.

II. Ethanol의 대사

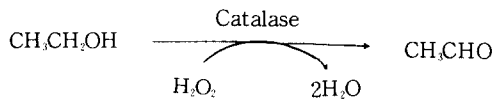
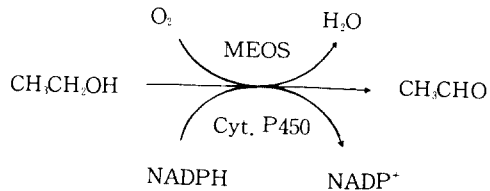
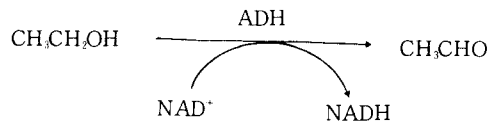
섭취된 ethanol은 위와 소장의 상부에서 확산작용에 의하여 흡수되는데 흡수속도는 알콜음료의 ethanol 함량, 첨가물질의 성분 및 농도와 식품섭취 등의 영향을 받으며 섭취후 20~120분 사이에 최고 혈중 농도에 도달하며 섭취된 ethanol은 거의 완전히 흡수되어 각 조직으로 분포된다.

흡수된 ethanol의 일부(~10%)는 대사되지 않은채

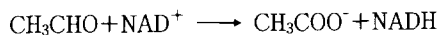
폐를 통하여, 또는 소변 및 땀으로 배설되고 나머지는 주로 간에서 산화되어 제거된다²⁾.

Ethanol은 지방산이나 포도당 및 아미노산보다 우선적으로 산화된다.

Ethanol 대사의 첫 단계는 ethanol이 acetaldehyde로 산화되는 것으로 *in vitro*에서는 alcohol dehydrogenase (ADH), microsomal ethanol-oxidizing system(MEOS) 및 catalase등의 3가지 효소제가 각각 다음의 반응식으로 ethanol을 산화한다고 알려져 있다³⁾.



이들 산화 반응에서 생성된 acetaldehyde의 일부는 혈액으로 유리되고 나머지는 aldehyde dehydrogenase에 의하여 acetate로 산화된다.



이 acetate의 일부는 acetate thickenase에 의하여 acetyl CoA로 전환되어 citric acid cycle에서 산화되거나 지방산 합성 등에 쓰이고, 일부는 혈액을 통하여 다른 조직에 운반되어 역시 비슷한 경로로 대사되는 것으로 알려져 있다.

Ethanol대사의 주 효소는 dimeric효소인 alcohol dehydrogenase이며 active site에 Zn을 함유하여 촉매 특성 등이 서로 다른 몇 가지의 isozymes이 존재한다^{4~6)}.

MEOS는 대사되는 ethanol의 10~20%정도를 처리하는 것으로 알려져 있으며, *in vivo*에서의 catalase의 ethanol대사에 대한 기여도는 아직 확실치 않다^{1,7,8)}.

Alcohol dehydrogenase와 MEOS의 ethanol에 대한 K_m 은 각각 1 mM 및 10 mM 정도이므로 낮은 ethanol 농도에서는 주로 alcohol dehydrogenase가 작용하며, MEOS는 높은 농도에서 그 역할이 클 것으로 생각하고 있다^{1,2,9)}.

그러나 ethanol대사의 rate-limiting 인자로는 간 alcohol dehydrogenase활성도라기보다 NADH의 재산화 능력이 더 중요할 것으로 제시되고 있다¹⁰⁾. Ethanol을 자주 섭취하면 ethanol에 대한 대사적 내성이

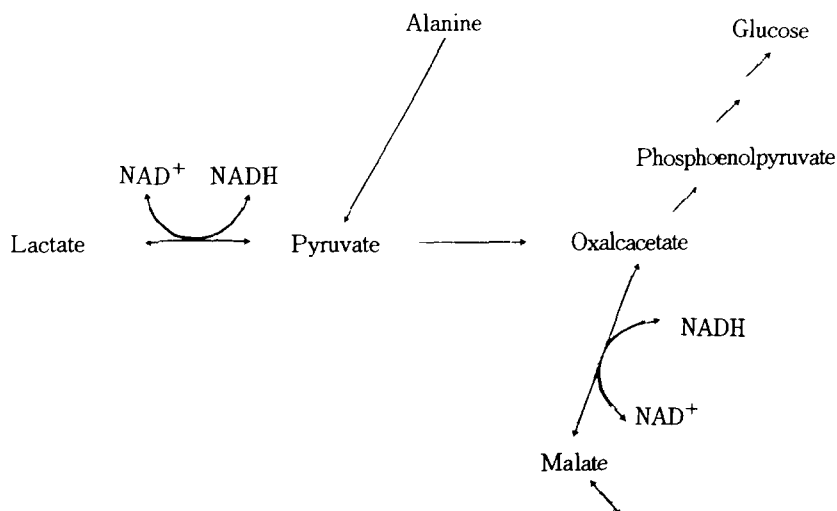
증가하게 되는데 그 기전은 NADH의 재산화능이 어느 정도 증가되고, 또 MEOS가 3배까지 증가되므로 내성이 증가한다^{2,3,9)}.

간 이외의 다른 조직에서도 ethanol의 일부가 대사된다고 알려져 있다. 즉 여러 조직들에서 alcohol dehydrogenase isozymes의 존재가 확인되고 있으나 위장관 외의 조직에 존재하는 효소형은 ethanol에 대한 K_m 이 너무 높아 *in vivo*에서는 ethanol을 대사할 수 없으나 위장관에서는 간에 비하여는 그 활성도가 낮지만 일부 ethanol이 대사된다. 그러므로 경구적으로 섭취된 ethanol은 위장관에서 대사되는 만큼 감소되어 혈액으로 들어가게 된다^{11,12,13)}.

또 최근에 산화적인 대사 외에 비산화적인 ethanol 대사가 알려지고 있다. 간을 비롯한 여러 조직에서 비산화적 대사의 존재가 확인되고 있으며 그 대사산물은 fatty acid ethyl ester로, 이 물질이 acetaldehyde와 더불어 만성적인 ethanol섭취에 의한 조직 손상에 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다^{14~16)}.

III. 당질대사에 대한 ethanol의 영향

Ethanol이 여러 대사과정에 미치는 영향은 ethanol이나 acetaldehyde의 직접적인 작용과 ethanol 대사과



정에서 생성된 NADH/NAD⁺비의 증가에 기인하며 그 영향은 복잡하고 다양하다.

Ethanol은 주요 당질대사인 포도당 대사와 glycogen 대사에 주로 영향을 미치므로 간의 glycogen 저장상태에 따라서 고혈당 또는 저혈당이 생길 수 있다. 간에 glycogen이 저장된 상태(well nourished state)에서는 급성 ethanol섭취에 의하여 고혈당이 유발될 수 있다^{2,17,18}).

Ethanol에 의한 말초조직 세포내로의 포도당 이동의 억제로 인한 포도당 이용 감소와, ethanol에 의한 간 glycogen phosphorylase의 활성화로 glycogen의 분해는 증가되고 합성은 감소되어 혈당이 높아지게 되며, 또 ethanol대사로 NADH/NAD⁺비가 높아진 결과 glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase에 의한 단계가 억제되어 glycolysis가 감소되는 등이 고혈당의 주요 기전들로 알려져 있다.

그러나 단식 및 심한 근육 활동 등으로 glycogen이 소모되어 혈당이 낮아진 상태에서는 ethanol-induced 저혈당이 일어날 수 있다^{19,20}. 이때의 혈당 유지는 포도당 신생에 의존하는데 ethanol에 의하여 간의 포도당 신생이 억제된다.

Ethanol대사로 인한 NADH/NAD⁺비의 증가가 그 주요 원인이다.

포도당 신생의 주요 전구물질은 alanine, pyruvate 및 lactate 등인데, oxaloacetate를 거쳐 포도당 합성에 쓰여야 할 pyruvate가 NADH/NAD⁺비의 증가로 인하여 오히려 lactate쪽으로 환원되므로 결국 포도당 합성이 억제되어 저혈당이 된다. Lactate이 생성이 증가되므로 lactic acidosis도 수반된다.

IV. 지질대사에 대한 영향

Ethanol은 간의 triacylglycerol의 합성을 증가시켜서 lipoproteins(주로 very-low density lipoproteins)으로 혈액으로의 유리를 증가시키므로 ethanol섭취시 혈장의 triacylglycerol농도가 증가된다¹).

Ethanol을 지방함유식품과 함께 섭취하면 혈장 triacylglycerol의 증가는 더욱 촉진된다.

이러한 현상은 간의 지방산 흡수 및 합성과 지방

합성에 대한 ethanol의 자극 효과와 지방산 산화에 대한 저해에 기인한다^{17,21,22}. 즉 NADH/NAD⁺비의 증가와 지방산의 산화 장소인 mitochondria로의 지방산 수송을 매개하는 carnitine palmitoyltransferase I에 대한 ethanol의 저해 등으로 간에서의 지방산 산화는 억제되고 지방산의 합성과 지방합성은 증가된다. 간의 지방 합성 증가는 높은 NADH/NAD⁺비에 의한 glycerol phosphate의 증가와 지방합성 효소인 diacylglycerol acyltransferase 및 phosphatidate phosphohydrolase활성도가 ethanol에 의하여 증가되기 때문이다.

만성적인 ethanol섭취에서도 지방산 합성은 촉진되고 분해는 억제되므로 결국 간에 지방이 계속 축적되어 ethanol-induced fatty liver을 일으킨다. Ethanol 섭취시 ketoacidosis가 수반되기도 하는데, 이것 역시 NADH/NAD⁺의 증가로 citric acid cycle level이 감소되어 ketone bodies의 생성이 증가하기 때문이다. 만성 ethanol섭취시 혈청의 low density lipoprotein (LDL) 농도는 감소된다고 한다. Ethanol대사 중간물질인 acetaldehyde가 LDL의 apoprotein에 결합하여 LDL의 acetaldehyde adducts를 생성하므로 이 변형된 LDL이 보다 빠르게 처리되기 때문이라고 보고되어 있다²³).

V. 단백질대사에 대한 영향

급성 ethanol섭취는 간의 export protein인 albumin 및 transferrin 등의 합성을 억제한다²⁴).

만성의 ethanol섭취로 albumin합성은 적응에 의하여 회복되나 total hepatic protein과 glycoproteins의 합성은 저하된다.

그러나 albumin, transferrin 및 glycoproteins같은 단백질이 간에 축적된다. 이런 단백질들의 축적은 합성속도의 변화에 의한 것이 아니라 간으로부터 혈액으로의 분비가 감소되기 때문이다²⁵. 즉 이들 단백질은 microtubules을 통하여 분비되며 이 microtubule은 tubulin이 중합되어 형성되는데 ethanol대사 중간물질인 acetaldehyde가 이 중합을 저해하므로 microtubule을 통한 분비가 감소되어 축적이 증가된다.

Glycoprotein의 경우는 ethanol 및 acetaldehyde에 의하여 glycosylation과정이 저해되므로 분비가 감소되기도 한다¹⁾. 이와 더불어 간세포질에 지방산 결합 단백질도 생성되어 축적된다²⁶⁾.

또 일부 간단단백질들은 lysosome에서 분해되는데 ethanol은 이들 단백질의 lysosome내로의 이동을 저해하므로서 단백질의 분해도 억제된다²⁷⁾.

그러므로 만성 ethanol섭취시 지방 및 단백질이 축적되므로 간이 비대해지게 된다. 만성 ethanol섭취시 혈장의 α -amino-n-butyric acid(AANB)의 농도가 증가되는데²⁴⁾ 그 기전은 간에서 methionine, serine 및 threonine 등의 amino산이 대사되는 과정에 α -ketobutylate가 생성되고 이것이 NAD^+ 에 의하여 산화되어 계속 대사되는데, $NADH/NAD^+$ 비의 증가로 이 단계가 저하되어 α -ketobutylate가 축적되면 transamination에 의하여 AANB로 전환되어 혈액으로 유리된다. 이 AANB는 알콜중독의 biologic marker의 하나로 이용되고 있다.

그러나 단백질 섭취의 부족시에는 증가되지 않는다. 간이나 혈장의 alanine농도는 감소된다.

Ethanol섭취로 간에서 alanine으로부터의 포도당 합성은 억제되는데도 불구하고 alanine농도가 감소되는 것은 alanine이 pyruvate를 거쳐 lactate로의 전환이 증가되기 때문이다¹⁾.

VI. 기타의 대사에 대한 영향

Ethanol은 vitamin의 대사에도 영향을 미친다^{1,25)}. Ethanol은 장에서 thiamine의 흡수를 억제하며, 또 만성알콜중독의 경우 종종 간 장애가 수반되므로 간에서 그 활성형인 thiamine pyrophosphate로의 전환이 감소되어 결국 thiamine 결핍을 일으키기 쉬우며, folate로 ethanol에 의하여 혈액내의 농도가 감소된다.

Ethanol은 혈액내의 pyridoxal phosphate의 농도도 감소시키는데 이것은 acetaldehyde에 의하여 pyridoxal phosphate의 분해가 촉진되기 때문이다. 만성알콜 중독의 경우 간의 vitamin A 농도가 크게 감소된다. 만성적인 ethanol 섭취시에는 microsome이 크게 증가하게 되므로 그 결과 microsome에서의 vitamin A 분해

가 증가된다.

Ethanol은 혈액의 UHC acid농도로 증가시키므로 ethanol-induced hyperuricemia를 유발한다. 즉 ethanol은 adenine nucleotide의 분해를 촉진시키는데 그 기전으로는 ethanol대사산물인 acetate가 acetyl CoA로 전환되는 반응에서 AMP가 생성되는데 이 AMP의 일부는 회수경로에 의하여 ATP로 전환되지 못하고 결국 대사되어 UHC acid로 전환된다고 제시되고 있다²⁸⁾. Ethanol은 mitochondria의 cytochrome oxidase를 저해하여 산화적 인산화 반응을 억제한다²⁹⁾.

Ethanol대사 중간물질인 acetaldehyde는 반응성이 크므로 단백질들과 결합하여 acetaldehyde-protein adduct를 형성하여 여러가지 손상을 야기시킨다. 즉 생체 면역반응의 손상, 효소의 불활성화, DNA수선의 저해 등을 야기시킨다. 또 acetaldehyde는 glutathione의 분해를 촉진하여 glutathione농도를 감소시키며, oxygen radicals의 생산, lipid peroxidation 및 간 collagen합성을 촉진하며 발암물질의 발암성을 증가시키는 등 다양한 영향을 인체에 미친다³⁰⁻³⁵⁾.

VII. 결 론

알콜은 주로 간에서 지방이나 포도당보다 우선적으로 대사되는데, 주요 대사 경로는 alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase에 의하여 acetate를 거쳐 acetyl CoA로 전환되는 경로이며 일부는 MEOS에 의하여 대사된다. 알콜대사로 간 내의 $NADH/NAD^+$ 비가 증가하며 그 결과 여러 가지 대사 경로가 영향을 받게 되는데, 특히 포도당대사나 지방대사가 많은 영향을 받게 되며 그 정도는 영양상태와 알콜 섭취량에 따라 다르다.

이러한 대사 작용에 대한 영향 뿐만 아니라 ethanol이나 그 대사산물들은 plasma 및 mitochondria 등 많은 생체성분에 직접 작용하므로서 그 기능을 변화시키거나 기질적인 변화를 야기하여 alcohol-induced organ damage를 일으킨다.

VIII. 참고문헌

1. Mezey, E. : *Federation Proc.* **44**, 134(1985)
2. Von Warturg, J.P. and Buhler, R. : *Lab. Invest.* **50**, 5(1984)
3. Smith, L.H. : *Medical disorders of alcoholism*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Vol. xxii, p. 1-42(1982)
4. Wagner, F.W., Burger, A.R. and Vallee, B.L. : *Biochemistry*, **22**, 1857(1983)
5. Jornvall, H. et al : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **84**, 2580 (1987)
6. Keung, W.M. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **174**, 701(1991)
7. Kato, S., Alderman, J. and Lieber, C.S. : *Arch. Biochem. Biophys.*, **254**, 586(1987)
8. Handler, J.A. and Thurman, R.G. : *Eur. J. Biochem.*, **176**, 477(1988)
9. Alderman, J., Kato, S. and Lieber, C.S. : *Arch. Biochem. Biophys.*, **271**, 33(1989)
10. Zorzano, A. and Herrera, E. : *Life Science*, **46**, 223 (1990)
11. Julkunen, R.J.K., Padova, C.D. and Lieber, C.S. : *Life Science*, **37**, 567(1985)
12. Caballeria, J., Baraona, E. and Lieber, C.S. : *Life Science*, **41**, 1021(1987)
13. Boleda, M.D., Julia, P., Moreno, A. and Pares, X. : *Arch. Biochem. Biophys.*, **274**, 74(1989)
14. Lange, L.G., Bergmann, S.R. and Sobel, B. E. : *J. Biol. Chem.*, **256**, 12968(1981)
15. Laposata, E.A. and Lange, L.G. : *Science*, **231**, 479(1986)
16. Hamamoto, T., Yamata, S., Murawaki, Y. and Kawasaki, H. : *Biochem. Pharmacol.* **42**, 1148(1991)
17. Shelmet, J.J. et al : *J. Clin. Invest.*, **81**, 1137 (1988)
18. Hoek, J.B., Rubin, R. and Thomas, H.P. : *Biochem. J.*, **251**, 865(1988)
19. Freinkel, N., et al : *J. Clin. Invest.* **42**, 1112 (1963)
20. Madison, L.L., Lochney, A. and Wulff, J. : *Diabetes*, **16**, 252(1967)
21. Lilian, B. et al : *Arch. Biochem. Biophys.* **267**, 568 (1988)
22. Guzman, M. and Geelen, M.J.H. : *Arch. Biochem. Biophys.* **267**, 580(1988)
23. Savolainen, M.J., Baraona, E. and Lieber, L. S. : *Life science*, **40**, 841(1987)
24. Lieber, C.S. : *Gastroenterology*, **79**, 373(1980)
25. Epstein, F.H. : *N. Engl. J. Med.*, **319**, 1639 (1988)
26. Pignon, J.P., Bailey, N.C., Baraona, E., and Lieber, C.S. : *Hepatology*, **7**, 865(1987)
27. Poso, A.R. and Hirsimäki, P. : *Biochem. J.*, **273**, 149(1991)
28. Faller, J. and Fox, I.H. : *N. Engl. J. Med.*, **307**, 1598(1982)
29. Thayer, W.S. and Rubin, E. : *J. Biol. Chem.*, **254**, 7717(1979)
30. Fernandez-Checa, J.C., Olkhtens, M. and Kaplowitz, N. : *J. Clin. Invest.* **80**, 57(1987)
31. Altomare, E., Vendemiole, G. and Albano, O. : *Life Sciences*, **43**, 991(1988)
32. Puntaralo, S. and Cederbaum, A.I. : *Biochem. J.* **251**, 787(1988)
33. MacGregor, R.R. : *JAMA*, **256**, 1474(1986)
34. Fraenkel-Conrat, H. and Singer, B. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85**, 3758(1988)
35. Bora, P.S., Spilburg, C.A. and Lange, L.G. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **86**, 4470(1989)