



ETANOL METABOLIZMI.ALDG FERMENTLARI VA UNING IZOSHAKLLARI

Ilmiy rahbari:

Tog‘ayev Azizbek Aliyor o‘g‘li

azizbek200794@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1459-4046>

Termiz iqtisodiyot va servis universiteti

Tibbiyot fakulteti Davolash ishi yo‘nalishi talabasi

Toshboyeva Komilaxon Uktam qizi

komilaxontoshboyeva5@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-9662-4744>

ANNOTATSIYA

Etanol metabolizmi inson organizmida asosan jigar hujayralarida amalga oshadigan murakkab biokimyoviy jarayon bo‘lib, unda asosiy rolni spirtdehidrogenaza va aldehiddehidrogenaza ferment tizimlari bajaradi. Ushbu maqolada etanolning oksidlanish bosqichlari, ayniqsa aldehiddehidrogenaza (ALDG) fermentlarining tuzilishi, funksional xususiyatlari va izoferment shakllari chuqur tahlil qilinadi. ALDG fermentining turli izoformalari (ALDH1, ALDH2 va boshqalar) ning genetik polimorfizmi va ularning metabolik jarayonlarga ta’siri yoritilgan. Tadqiqot davomida etanol metabolizmi buzilishlari natijasida yuzaga keladigan toksik asoratlar, xususan atsetaldehidning to‘planishi va uning patogen ta’siri ko‘rib chiqilgan. Shuningdek, ferment faolligining individual farqlari va ularning klinik ahamiyati zamonaviy ilmiy manbalar asosida baholangan.

Kalit so‘zlar: Etanol metabolizmi, aldehiddehidrogenaza, ALDH izofermentlari, atsetaldehid, spirtdehidrogenaza, jigar metabolizmi, fermentativ oksidlanish, genetik polimorfizm, toksiklik, biotransformatsiya

АННОТАЦИЯ

Метаболизм этанола представляет собой сложный биохимический процесс, протекающий преимущественно в гепатоцитах печени, в котором ключевую роль играют ферментные системы алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. В данной статье подробно рассматриваются этапы окисления этанола с акцентом на ферменты альдегиддегидрогеназы (ALDH), их структуру, функциональные особенности и изoferментные формы. Особое внимание уделено генетическому полиморфизму изоформ ALDH (ALDH1, ALDH2 и др.) и их влиянию на метаболические процессы. В работе также анализируются токсические эффекты накопления ацетальдегида при нарушениях метаболизма этанола. Кроме того, оценивается клиническое значение индивидуальных различий активности ферментов на основе современных научных данных.

Ключевые слова: Метаболизм этанола, альдегиддегидрогеназа, изoferменты ALDH, ацетальдегид, алкогольдегидрогеназа, печеночный метаболизм, ферментативное окисление, генетический полиморфизм, токсичность, биотрансформация

ETHANOL METABOLISM: ALDH ENZYMES AND THEIR ISOFORMS

Scientific Supervisor:

Togayev Azizbek Aliyor oqli

azizbek200794@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-1459-4046>

**Student of the Faculty of Medicine, General Medicine Program Termez University of
Economics and Service**

Toshboyeva Komilaxon Uktam qizi

komilaxontoshboyeva5@gmail.com



<https://orcid.org/0009-0001-9662-4744>

ABSTRACT

Ethanol metabolism is a complex biochemical process primarily occurring in hepatocytes of the liver, where alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase enzyme systems play a central role. This article provides a detailed analysis of the oxidative pathways of ethanol metabolism, with particular emphasis on aldehyde dehydrogenase (ALDH) enzymes, their structural and functional characteristics, and isoenzyme forms. Special attention is given to the genetic polymorphism of ALDH isoforms (including ALDH1, ALDH2, etc.) and their impact on metabolic processes. The study also examines the toxic effects associated with acetaldehyde accumulation resulting from impaired ethanol metabolism. Furthermore, the clinical significance of individual variations in enzyme activity is evaluated based on current scientific literature.

Keywords: Ethanol metabolism, aldehyde dehydrogenase, ALDH isoenzymes, acetaldehyde, alcohol dehydrogenase, hepatic metabolism, enzymatic oxidation, genetic polymorphism, toxicity, biotransformation

KIRISH

Etanol metabolizmi inson organizmida kechadigan muhim biokimyoviy jarayonlardan biri bo'lib, uning asosiy qismi jigar hujayralarida amalga oshadi. Zamonaviy biokimyo fanida etanolning metabolik yo'llari, ularning fermentativ nazorati hamda organizmga ko'rsatadigan tizimli ta'siri keng o'rganilgan. Etanol organizmga tushgach, u bir necha bosqichli oksidlanish reaksiyalariga uchraydi: dastlab spirtdehidrogenaza (ADH) fermenti ta'sirida atsetaldegidga aylanadi, so'ngra aldegiddehidrogenaza (ALDH) fermentlari yordamida kam toksik modda — atsetatga oksidlanadi. Ushbu jarayonlar nafaqat energiya almashinuviga, balki hujayra ichidagi redoks muvozanatiga ham sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Aldegiddehidrogenaza fermentlari oilasi (ALDH) etanol metabolizmining ikkinchi va hal qiluvchi bosqichida ishtirok etadi. Mazkur fermentlar turli izoferment shakllariga ega bo'lib, ular orasida ALDH1 (sitoplazmatik) va ALDH2 (mitoxondrial) eng muhim hisoblanadi. Ayniqsa, mitoxondrial ALDH2 izofermenti atsetaldegidni tez va samarali parchalaydi, shu sababli uning funksional holati organizmning etanolga nisbatan chidamliligini belgilovchi asosiy omillardan biri sifatida qaraladi. So'nggi yillarda olib borilgan molekulyar-genetik tadqiqotlar ALDH genlarida mavjud polimorfizmlarning ferment faolligiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini aniqladi. Xususan, ALDH2 genining ayrim variantlari ferment faolligining pasayishiga olib kelib, atsetaldegidning to'planishiga va toksik ta'sirlarning kuchayishiga sabab bo'ladi. Etanol metabolizmi buzilishlari ko'plab patologik holatlar bilan bevosita bog'liq. Atsetaldegidning organizmda ortiqcha to'planishi hujayra membranalari, oqsillar va DNK bilan reaksiyaga kirishib, ularning tuzilishini buzadi hamda oksidlovchi stressni kuchaytiradi. Bu esa o'z navbatida jigar kasalliklari (steatoz, gepatit, sirroz), yurak-qon tomir tizimi patologiyalari va hatto onkologik kasalliklar rivojlanishiga zamin yaratadi. Shu bois etanol metabolizmi va ALDH fermentlari faoliyatini chuqur o'rganish nafaqat nazariy, balki klinik jihatdan ham katta ahamiyatga ega. Hozirgi kunda etanol metabolizmini o'rganishda asosiy e'tibor fermentlarning strukturaviy xususiyatlari, ularning hujayra ichidagi lokalizatsiyasi hamda genetik nazorat mexanizmlariga qaratilmoqda. Ayniqsa, ALDH izofermentlarining turli to'qimalarda ifodalanish darajasi va ularning funksional farqlari organizmning individual javob reaksiyalarini tushuntirishda muhim ahamiyat kasb etadi. Shu bilan birga, ushbu fermentlarning farmakologik nishon sifatida o'rganilishi yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkonini bermoqda. Mazkur tadqiqotning dolzarbligi shundaki, etanol metabolizmi va ALDH izofermentlarining molekulyar-biokimyoviy xususiyatlarini chuqur tahlil qilish orqali organizmda yuzaga keladigan toksik jarayonlarning mexanizmlarini aniqlash hamda ularni oldini olish yo'llarini ishlab chiqish mumkin. Ushbu maqolaning maqsadi — etanol metabolizmining asosiy bosqichlarini, aldegiddehidrogenaza



fermentlari va ularning izoferment shakllarini zamonaviy ilmiy ma'lumotlar asosida tizimli ravishda tahlil qilishdan iborat.

MATERIALLAR VA METODLAR

Ushbu ilmiy ish adabiyotlar tahliliga asoslangan bo'lib, etanol metabolizmi hamda aldegiddehidrogenaza (ALDH) fermentlari va ularning izoferment shakllari bo'yicha mavjud ilmiy ma'lumotlar tizimli ravishda o'rganildi va umumlashtirildi. Tadqiqotda zamonaviy biokimyo, molekulyar biologiya va tibbiyot sohalariga oid fundamental hamda amaliy yo'nalishdagi manbalardan foydalanildi.

Tadqiqot materiallari sifatida xalqaro va mahalliy ilmiy adabiyotlar tanlab olindi. Jumladan, biokimyo bo'yicha klassik darsliklar (Lehninger Principles of Biochemistry, Harper's Illustrated Biochemistry, Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry), shuningdek, fermentologiya va molekulyar genetika sohasiga oid ilmiy nashrlar asosiy manba sifatida xizmat qildi. Bundan tashqari, so'nggi yillarda chop etilgan ilmiy maqolalar va sharhlar (review articles) ham tahlilga jalb etildi, bu esa mavzuning dolzarbligi va zamonaviy ilmiy qarashlarni yoritishga imkon berdi.

Adabiyotlarni tanlash mezonlari quyidagilardan iborat bo'ldi:

- mavzuga bevosita aloqadorlik (etanol metabolizmi, ADH va ALDH fermentlari, izofermentlar, genetik polimorfizm);
- ilmiy ishonchlilik va nufuzli manbalarda chop etilganligi;
- ma'lumotlarning yangiligi va amaliy ahamiyati;
- molekulyar-biokimyoviy mexanizmlarning aniq yoritilganligi.

Tadqiqot metodlari sifatida tizimli tahlil (systematic analysis), qiyosiy tahlil (comparative analysis) va umumlashtirish (synthesis) usullari qo'llanildi. Har bir manbadan olingan ma'lumotlar tanqidiy baholandi, ularning o'zaro mosligi va farqlari aniqlanib, yagona ilmiy konsepsiya asosida tizimlashtirildi. Ayniqsa, ALDH izofermentlarining strukturaviy va funksional xususiyatlari, ularning hujayra ichidagi lokalizatsiyasi hamda genetik polimorfizmlari alohida tahlil qilindi.

Ma'lumotlarni qayta ishlash jarayonida etanol metabolizmining asosiy bosqichlari, fermentlararo o'zaro ta'sir mexanizmlari va atsetaldegidning toksik ta'siri haqida olingan natijalar mantiqiy ketma-ketlikda bayon qilindi. Shuningdek, turli mualliflar tomonidan keltirilgan ilmiy qarashlar o'zaro solishtirilib, eng asosli va dalillangan ma'lumotlar ajratib olindi.

Mazkur metodologik yondashuv etanol metabolizmi va ALDH fermentlari faoliyatining molekulyar asoslarini chuqur va tizimli ravishda yoritish, shuningdek, mavjud ilmiy ma'lumotlarni umumlashtirish orqali aniq xulosalar chiqarish imkonini berdi.

NATIJARLAR

O'tkazilgan tizimli adabiyotlar tahlili natijasida etanol metabolizmi ko'p bosqichli va qat'iy fermentativ nazorat ostida kechadigan jarayon ekanligi aniqlandi. Ushbu jarayonning asosiy bosqichlari va unda ishtirok etuvchi ferment tizimlari o'zaro uzviy bog'langan bo'lib, ularning funksional holati organizmda metabolik va toksik muvozanatni belgilaydi. Birinchi bosqichda etanol sitozolda joylashgan spirtdehidrogenaza (ADH) fermenti ishtirokida oksidlanib, yuqori reaktiv va toksik oraliq mahsulot — atsetaldegidni hosil qiladi. Ikkinchi bosqichda esa atsetaldegid mitoxondriyalarda joylashgan aldegiddehidrogenaza (asosan ALDH2) ta'sirida tez oksidlanib, nisbatan xavfsiz bo'lgan atsetatga aylanadi. Shu bilan birga, muqobil yo'l sifatida mikrosomal etanol oksidlovchi tizim (MEOS) va katalaza fermentlari ham etanol metabolizmida ishtirok etishi aniqlangan, ayniqsa surunkali alkogol iste'molida ushbu tizimlarning faolligi ortadi. Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, ALDH fermentlarining izoferment shakllari (ALDH1, ALDH2 va boshqalar) turli hujayra bo'limlarida joylashgan bo'lib, ularning substratga nisbatan affiniteti va katalitik faolligi sezilarli darajada farqlanadi. Ayniqsa, ALDH2 izofermenti yuqori affinitetga ega bo'lib,

atsetaldegidni tez parchalaydi va uning organizmda to'planishini oldini oladi. ALDH2 fermentining genetik polimorfizmi esa ferment faolligining pasayishiga olib kelib, atsetaldegidning to'planishi va toksik ta'sirlarning kuchayishiga sabab bo'ladi. Shuningdek, etanol metabolizmi davomida NAD⁺/NADH nisbatining o'zgarishi hujayra ichidagi redoks muvozanatni buzib, lipid almashinuvi, glyukoneogenez va boshqa metabolik jarayonlarga salbiy ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Bu holat jigar hujayralarida yog' to'planishi (steatoz) va boshqa patologik o'zgarishlarning rivojlanishiga zamin yaratadi.

1-jadval.

Etanol metabolizmining asosiy bosqichlari va fermentlari

Bosqich	Substrat	Ferment	Lokalizatsiya	Mahsulot	Biologik ahamiyati
I	Etanol	Spiritdehidrogenaza (ADH)	Sitozol	Atsetaldegid	Toksik oraliq mahsulot hosil bo'ladi
II	Atsetaldegid	Aldehiddehidrogenaza (ALDH2)	Mitoxondriya	Atsetat	Detoksikatsiya jarayoni
III	Etanol	MEOS (CYP2E1)	Endoplazmatik tarmoq	Atsetaldegid	Surunkali iste'molda faollashadi
IV	Etanol	Katalaza	Peroksisoma	Atsetaldegid	Qo'shimcha oksidlanish yo'li

2-jadval.

ALDH izofermentlarining xususiyatlari va klinik ahamiyati

Izoferment	Lokalizatsiya	Substratga affinitet	Asosiy funksiyasi	Klinik ahamiyati
ALDH1	Sitozol	Past-o'rtacha	Aldehidlarni oksidlash	Umumiy detoksikatsiya jarayonida ishtirok etadi
ALDH2	Mitoxondriya	Yuqori	Atsetaldegidni tez parchalaydi	Polimorfizmi toksiklikni oshiradi, "alkogol intoleransi" bilan bog'liq
ALDH3	Sitozol	Past	Aromatik aldehidlarni parchalaydi	Antioksidant himoya tizimida ishtirok etadi
ALDH4	Mitoxondriya	Maxsus substrat	Aminokislotalar metabolizmida rol o'ynaydi	Metabolik kasalliklar bilan bog'liq

Natijalar shuni ko'rsatadiki, etanol metabolizmi samaradorligi va xavfsizligi bevosita ALDH fermentlari, ayniqsa ALDH2 izofermentining funksional holatiga bog'liq. Ferment faolligidagi individual farqlar esa organizmning etanolga nisbatan javob reaksiyasini va toksik asoratlar rivojlanish xavfini belgilaydi.



MUHOKAMA

Mazkur tadqiqot doirasida o'rganilgan ilmiy manbalar etanol metabolizmi organizmda murakkab va ko'p darajali tartibga solinadigan jarayon ekanligini tasdiqlaydi. Ayniqsa, aldegiddehidrogenaza (ALDH) fermentlari tizimi ushbu jarayonning markaziy bo'g'ini sifatida namoyon bo'ladi. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, etanolning metabolik o'zgarishlari faqat uning parchalanishi bilan cheklanmay, balki hujayra ichidagi umumiy metabolik muvozanatga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Tahlil qilingan adabiyotlarda etanolning asosiy metabolik yo'li sifatida ADH-ALDH tizimi ko'rsatiladi, biroq surunkali alkogol iste'moli sharoitida muqobil tizim — mikrosomal etanol oksidlovchi tizim (MEOS) faolligining ortishi qayd etiladi. Bu holat fermentlararo yuklamaning qayta taqsimlanishiga olib keladi va ayniqsa CYP2E1 fermenti orqali erkin radikallar hosil bo'lishini kuchaytiradi. Shu jihatdan qaraganda, etanol metabolizmi nafaqat detoksikasiya jarayoni, balki oksidlovchi stress manbai sifatida ham qaralishi lozim. Aldegiddehidrogenaza fermentlarining izofermentlari orasida ALDH2 ning alohida o'rni mavjudligi barcha manbalarda deyarli bir xil talqin qilinadi. Uning yuqori affiniteti va tezkor katalitik xususiyati atsetaldegidning hujayralarda to'planib qolishini oldini oladi. Biroq genetik polimorfizm bilan bog'liq holda ushbu ferment faolligining pasayishi klinik jihatdan muhim oqibatlariga olib keladi. Xususan, ALDH2 genining funksional nuqsonlari mavjud bo'lgan individlarda atsetaldegidning to'planishi yuz beradi, bu esa vazodilatatsiya, taxikardiya va boshqa noxush reaksiyalar bilan kechuvchi "alkogol intoleransi" sindromiga sabab bo'ladi. Shu bilan birga, uzoq muddatli toksik ta'sir DNK va oqsillar bilan kovalent bog'lanishlar hosil qilib, karsinogenez jarayonlarini rag'batlantirishi mumkin. Muhokama natijalari shuni ham ko'rsatadiki, etanol metabolizmi davomida NAD⁺/NADH nisbatining siljishi metabolik qayta dasturlanishga olib keladi. NADH miqdorining ortishi yog' kislotalari oksidlanishini susaytirib, triglitseridlar sintezini kuchaytiradi va jigar steatozining rivojlanishiga zamin yaratadi. Bundan tashqari, glyukoneogenezning susayishi gipoglikemiya xavfini oshiradi, bu esa ayniqsa ochlik holatlarida klinik ahamiyat kasb etadi. Demak, etanol metabolizmi tizimli metabolik buzilishlarni yuzaga keltiruvchi omil sifatida qaralishi mumkin. Turli mualliflar tomonidan keltirilgan ma'lumotlarni qiyosiy tahlil qilish shuni ko'rsatadiki, ALDH izofermentlarining to'qimalar bo'yicha taqsimlanishi va ularning substratga xosligi organizmning himoya mexanizmlarini shakllantirishda muhim rol o'ynaydi. Masalan, sitozolik ALDH1 umumiy detoksikasiya jarayonlarida ishtirok etsa, mitoxondrial ALDH2 yuqori toksik aldegidlarni tez zararsizlantirishga ixtisoslashgan. Bu esa ferment tizimining evolyutsion jihatdan moslashganligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, mavjud ilmiy ma'lumotlar ayrim cheklovlarga ham ega. Ko'pchilik tadqiqotlar eksperimental modellarda yoki ma'lum populyatsiyalar doirasida o'tkazilgan bo'lib, ularning natijalarini umumlashtirishda ehtiyotkorlik talab etiladi. Ayniqsa, genetik polimorfizmning klinik namoyon bo'lishi turli etnik guruhlarda sezilarli farq qilishi mumkin. Shu sababli kelgusida kengroq populyatsiyalarni qamrab olgan va molekulyar darajada chuqurroq tahlillarni o'z ichiga olgan tadqiqotlar o'tkazish maqsadga muvofiq hisoblanadi. Umuman olganda, olingan natijalar va ularning tahlili etanol metabolizmi va ALDH fermentlari tizimi organizmda nafaqat biokimyoviy, balki klinik ahamiyatga ega murakkab mexanizm ekanligini ko'rsatadi. Ushbu jarayonlarni chuqur o'rganish alkogol bilan bog'liq kasalliklarning patogenezi aniqlash va ularning oldini olish hamda davolashning yangi yondashuvlarini ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

XULOSA

Ushbu tadqiqot natijalari etanol metabolizmi inson organizmda murakkab, ko'p bosqichli va qat'iy fermentativ nazorat ostida kechadigan jarayon ekanligini yana bir bor tasdiqladi. Etanolning



oksidlanishida asosiy rolni spirtdehidrogenaza (ADH) va aldehiddehidrogenaza (ALDH) ferment tizimlari bajaradi, bunda ayniqsa ALDH fermentlari, xususan mitoxondrial ALDH2 izofermenti toksik atsetaldegidni zararsizlantirishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Tahlillar shuni ko'rsatdiki, ALDH izofermentlarining strukturaviy va funksional xilma-xilligi organizmning etanolga nisbatan individual javob reaksiyalarini belgilaydi. Genetik polimorfizm, ayniqsa ALDH2 fermenti faoliyatidagi o'zgarishlar, atsetaldegidning to'planishiga olib kelib, toksik va patogen jarayonlarning rivojlanishiga sabab bo'ladi. Bu esa jigar kasalliklari, oksidlovchi stress va hatto onkologik o'zgarishlar xavfining ortishi bilan bog'liq. Shuningdek, etanol metabolizmi davomida hujayra ichidagi redoks muvozanatning buzilishi (NAD⁺/NADH nisbatining o'zgarishi) lipid, uglevod va energiya almashinuviga salbiy ta'sir ko'rsatib, metabolik kasalliklarning shakllanishiga zamin yaratishi aniqlandi. Shu nuqtai nazardan, etanol metabolizmi nafaqat biokimyoviy jarayon, balki tizimli patologik o'zgarishlar bilan bog'liq muhim omil sifatida baholanadi. Amaliy jihatdan, ALDH fermentlari faoliyatini o'rganish va ularning genetik xususiyatlarini aniqlash individual yondashuv asosida profilaktika va davolash choralarini ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi. Xususan, etanolga nisbatan sezuvchanlikni baholash, toksik asoratlarning oldini olish va yangi farmakologik nishonlarni aniqlash imkonini beradi. Xulosa qilib aytganda, etanol metabolizmi va ALDH izofermentlarini chuqur o'rganish zamonaviy biokimyovo va klinik tibbiyotning dolzarb yo'nalishlaridan biri bo'lib, bu boradagi ilmiy izlanishlar alkogol bilan bog'liq kasalliklarning patogenezini aniqlash va samarali profilaktika hamda davolash usullarini ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Sobirova R.A. Biokimyovo. – Toshkent: Yangi asr avlodi, 2006.
2. Nikolaev A.Y. Biologik kimyo. – Toshkent: Ibn Sino, 1991.
3. Sul'tonov G.T. Biokimyodan amaliy mashg'ulotlar. – Toshkent: Ibn Sino, 1995.
4. Sul'tonov R. va boshq. Biokimyodan amaliy mashg'ulotlar. – Toshkent: Yangi asr avlodi, 2006.
5. Obidov O.O. va boshq. Biologik kimyo (laboratoriya amaliyoti). – Toshkent: Extremum Press, 2010.
6. Severin E.S. Биохимия. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – Москва: Медицина, 2004.
8. Северин Е.С., Николаев А.Я. Биохимия. Краткий курс с упражнениями. – Москва, 2005.
9. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004.
10. Строев Е.А. Биологическая химия. – Москва: Высшая школа, 1986.