

KATARZYNA WALCZAK

NOWE ASPEKTY AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ KWASU
KYNURENINOWEGO, PRODUKTU KATABOLIZMU TRYPTOFANU

*NEW ASPECTS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF KYNURENIC ACID,
PRODUCT OF TRYPTOPHAN CATABOLISM*

*НОВЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИНУРЕНОВОЙ
КИСЛОТЫ, ПРОДУКТА КАТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА*

*НОВІ АСПЕКТИ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КІНУРЕНОВОЇ КИСЛОТИ,
ПРОДУКТУ КАТАБОЛІЗМУ ТРИПТОФАНУ*

Z Zakładu Biologii Medycznej
Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie
Kierownik zakładu: Doc. dr hab. W. R z e s k i
Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. L W d o w i a k

W artykule przedstawiono mechanizm działania szlaku kynureninowego, jak i rolę jaką odgrywa on w organizmie w procesach fizjologicznych i patologii. Omówiono także właściwości i funkcje jednego z głównych metabolitów tego szlaku, kwasu kynureninowego.

SŁOWA KLUCZOWE: szlak kynureninowy, kwas kynureninowy (KYNA), GPR35.

KEY WORDS: kynurenic pathway, kynurenic acid (KYNA), GPR35.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кинурениновый путь, кинуреновая кислота (KYNA), GPR35.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кінуреніновий шлях, кінуренова кислота (KYNA), GPR35.

Ostatnie dziesięciolecia przyniosły wiele innowacyjnych metod leczenia, jak również spektakularnych odkryć środków terapeutycznych, znacząco poprawiających efekty terapii wielu chorób nękających człowieka. Mimo, że dużą pulę nowych leków stanowią substancje otrzymanywane w drodze syntezy chemicznej, to obecnie można zauważyć wzrost zainteresowania znanymi od lat produktami naturalnymi, np. pochodzenia pszczelego czy roślinnego. Chociaż dobroczynne działanie tych produktów znane jest od dawna, to dopiero dziś poznawany jest ich dokładny skład chemiczny. Jednakże, mimo stosowania zaawansowanych technik badawczych, mechanizm działania wielu związków o właściwościach leczniczych czy chemoprewencyjnych nadal pozostaje niejasny.

Jedną z substancji, występującą zarówno w produktach pochodzenia pszczelego jak i roślinach jest kwas kynureninowy (KYNA). Jest on jednym

z produktów katabolizmu tryptofanu powstającym w wyniku sekwencji przemian biochemicznych określanych mianem szlaku kynureninowego. Od wielu lat, kwas kynureninowy jest badany w kontekście aktywności neuroprotektoryjnej w ośrodkowym układzie nerwowym. Natomiast jego rola na obwodzie ciągle pozostaje niejasna. Wykrycie KYNA w moczu, płynie owodniowym, płynie maziowym, ślinie, jak również w świetle jelita u szczurów [11] pozwala postawić hipotezę o znacznie szerszym zakresie działania tej substancji w organizmie.

Celem tej pracy jest charakterystyka szlaku kynureninowego, ze szczególnym uwzględnieniem jednego z głównych jego produktów, jakim jest kwas kynureninowy.

METABOLIZM TRYPTOFANU

Tryptofan jest egzogennym aminokwasem aromatycznym niezbędnym dla funkcjonowania organizmu. W diecie człowieka występuje średnio 600-900 mg tryptofanu. W warunkach fizjologicznych katabolizm białek jest zrównoważony przez syntezę nowych, dlatego też około 30% spożywanego tryptofanu jest wykorzystywane do budowy polipeptydów [1].

Pozostała pula tryptofanu w komórkach ssaczych jest degradowana głównie w kaskadzie enzymatycznych przemian - szlaku kynureninowym. Powstające metabolity tego szlaku przemian niebiałkowych, zbiorczo nazwane kynureninami, są zaangażowane w wiele przeciwstawnych fizjologicznych i patologicznych procesów [24].

Pozostałe 1% tryptofanu biorącego udział w przemianach niebiałkowych ulega w mózgu przekształceniu w serotoninę (5-hydroksytryptaminę, 5-HT) i melatoninę, ważne hormony tkankowe pełniące rolę neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest to główny szlak przemian niebiałkowych tryptofanu w ośrodkowym układzie nerwowym.

SZLAK KYNURENINOWY

Początkowo zainteresowanie badaczy obejmowało głównie przemiany niebiałkowe tryptofanu prowadzące do syntezy 5-hydroksytryptaminy i melatoniny. Jednak około 99% przyjmowanego wraz z dietą tryptofanu, który jest przekształcany w dalszych przemianach biochemicznych w inne składniki, jest metabolizowany w szlaku kynureninowym [28].

Cykl przemian prowadzi początkowo do rozszczepienia pierścienia indolowego tryptofanu i utworzenia L-kynureniny (L-KYN) poprzez formę N-formylokynureniny. L-KYN może być dalej przekształcana do kwasu chinolinowego poprzez produkcję 3-hydroksykynureniny (3-HK) i kwasu 3-hydroksyantranilowego (3-HAA). Kwas chinolinowy jest dalej metabolizowany do nikotynamidu i kwasu nikotynowego, które są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. 3-HK może być substratem dla dalszych przemian biochemicznych do kwasu ksanturenowego (XA).

W bocznych odgałęzieniach szlaku z L-KYN powstaje kwas kynureninowy (KYNA) lub kwas antranilowy (AA) [23].

Do lat 80 XX wieku grupy badawcze ograniczały obszar swych zainteresowań do syntezy kwasu nikotynowego, który jest niezbędny do powstawania nikotynamidu oraz podstawowego kofaktora reakcji enzymatycznych – NAD [26]. Jednak w 1981 roku odkryto, że jeden z metabolitów szlaku, kwas chinolinowy, może pobudzać neurony w ośrodkowym układzie nerwowym będąc agonistą NMDA-wrażliwej populacji receptorów glutaminergicznych. Odkrycie to zasugerowało, że szlak może być zaangażowany w różne zjawiska w ośrodkowym układzie nerwowym, włączając w to plastyczność synaptyczną czy procesy neurodegeneracyjne. Hipotezę tę potwierdziło odkrycie innego członka grupy kynurenin, KYNA, który jest antagonistą receptorów glutaminergicznych [25].

Szlak kynureninowy cieszy się coraz większym zainteresowaniem środowisk badawczych nie tylko ze względu na jego powiązanie z różnymi zaburzeniami neurologicznymi, ale także dlatego, iż metabolity szlaku posiadają przeciwstawne właściwości biologiczne, m.in. mogą pełnić funkcje regulatorów anti- i prooksydantów. Intensywne badania tego szlaku pomagają zrozumieć mechanizm zaburzeń wynikających z ekscytotoksyczności, procesów oksydacyjnych czy procesów zapalnych [19]. Czynniki aktywującymi metabolizm tryptofanu są: stan zapalny wywołany przez infekcję wirusową, bakteryjny lipopolisacharyd czy interferon gamma. Aktywację metabolizmu tryptofanu można prześledzić na podstawie zmian stężenia składników szlaku kynureninowego (np. KYNA) [28].

W badaniach wykazano, że w szlaku kynureninowym powstają liczne związki neuroaktywne pełniące rolę agonistów lub antagonistów receptorów dla neuroprzekaźników, a także związki o właściwościach przeciwutleniających, immunomodulujących czy kancerogennych. Metabolity szlaku kynureninowego spełniają ważną funkcję w regulacji proliferacji i różnicowania się komórek. Natomiast zaburzenia przemian szlaku prowadzą często do rozwoju stanów chorobowych [2, 18, 24].

Kynureniny są zaangażowane w szereg zaburzeń takich jak: demencja HIV, choroba Huntingtona, choroba Alzheimera, uszkodzenia mózgu po okresie niedokrwienia czy niedotlenienia. Zmiany w metabolizmie kynurenin odnotowano także w pewnym stopniu w chorobie Parkinsona, epilepsji, zespole wysokiego ciśnienia neurologicznego, dystonii, atrofii mostowo-mózdkowej, stwardnieniu rozsianym, syndromie Tourette'a, encefalopatii wątrobowej, toczeniu układowym, analgezji oraz zaburzeniach odżywiania, stanach niepokoju, depresji i schizofrenii [21, 24]. Biorąc pod uwagę rolę w odporności organizmu oraz w ośrodkowym układzie nerwowym, szlak kynureninowy jest postrzegany jako atrakcyjny punkt wyjścia do badań nad nowymi sposobami terapii [28].

SZLAK KYNURENINOWY A PROLIFERACJA KOMÓREK

Enzymy katalizujące pierwsze etapy szlaku kynureninowego, przekształcające tryptofan przez formę N-formylokynureniny do L-kynureniny, są specyficzne tkankowo. 2,3-dioksygenaza tryptofanu (TDO) występuje głównie w wątrobie, natomiast 2,3-dioksygenaza indolowa (IDO) – w większości innych tkanek, łącznie z ośrodkowym układem nerwowym. IDO jest odpowiedzialna za oksydacyjny metabolizm tryptofanu, wykorzystując anionorodnik ponadtlenkowy jako substrat. Dzięki temu pełni rolę jednego z głównych czynników antyoksydacyjnych w komórkach. IDO jest ważnym regulatorem wzrostu, co początkowo potwierdzono na przykładzie *Chlamydia spp.* i *Toxoplasma spp.*, a następnie obserwacje te rozszerzono także na inne drobnoustroje m.in. wirusa cytomegalii, *Rickettsia conorii*, wiele bakterii oraz komórki nowotworowe.

Obecnie zjawisko hamowania wzrostu komórek nowotworowych przez interferon przypisuje się częściowo aktywacji IDO, co prowadzi do obniżenia poziomu tryptofanu, który jest niezbędny dla procesów komórkowych [24]. Co więcej, wiele typów komórek nowotworowych posiada na swej powierzchni receptory glutaminergiczne, a antagoniści tych receptorów hamują wzrost i proliferację, żywotność, a także inwazję tkanek [22]. Warty uwagi jest również fakt, że szlak kynureninowy jest pobudzany w komórkach układu immunologicznego otaczających guz, a zmiany równowagi między kwasem chinolinowym a kynureninowym mogą mieć znaczący wpływ na lokalny wzrost guza i jego inwazyjność [24].

Wykazano również, że niektóre metabolity szlaku kynureninowego mają wpływ na proliferację komórek nowotworowych. Antyproliferacyjne właściwości KYNA potwierdzono między innymi w stosunku do synowocytów ludzkich [17]. Co więcej, jak wynika z nieopublikowanych dotychczas danych, kwas kynureninowy hamuje także proliferację nowotworowych linii gruczolakoraka jelita grubego HT-29, LS-180 oraz Caco-2 (własne obserwacje).

SZLAK KYNURENINOWY, A ODPOWIEDŹ IMMULOGICZNA

Układ immunologiczny utrzymuje nieustannie równowagę pomiędzy reakcją na wnikające patogeny, a tolerancją nieszkodliwych dla ustroju antygenów. Mechanizm tego procesu nie jest dobrze poznany, jednak ostatnie badania wskazują na zaangażowanie szlaku kynureninowego jako jednego z czynników uczestniczących w utrzymywaniu tej równowagi [4].

W warunkach fizjologicznych, tryptofan jest rozkładany głównie przez 2,3-dioksygenazę tryptofanu (TDO). L-tryptofan i jego analogi mogą zwiększać aktywność tego enzymu szlaku kynureninowego, natomiast hamująco wpływają niektóre powszechnie występujące indolaminy, jak na przykład tryptamina. Co więcej, także niektóre leki immunosupresyjne i przeciwzapalne, przykładowo kortykosteroidy, indukują aktywność TDO [4].

Aktywacja układu odpornościowego prowadzi natomiast do wzrostu

aktywności innego enzymu szlaku kynureninowego jakim jest 2,3-dioksygenaza indolowa (IDO). Jest ona obecna w makrofagach i komórkach dendrytycznych, a jej głównym stymulatorem jest interferon gamma oraz inne cytokiny prozapalne takie jak IFN- α , IFN- β , IL-2 czy TNF- α [4]. Zahamowanie aktywności tego enzymu może doprowadzić do poronienia płodu allogenicznego, co sugeruje, że obniżenie poziomu tryptofanu jest niezbędne do utrzymania stanu tolerancji immunologicznej [12].

Jedna z teorii zakłada, iż niedobór niezbędnego egzogenego aminokwasu - tryptofanu hamuje proliferację limfocytów T. Inna hipoteza sugeruje natomiast, że metabolity pośrednie szlaku kynureninowego mogą być odpowiedzialne za supresję niektórych komórek układu immunologicznego, działając prawdopodobnie poprzez mechanizmy proapoptotyczne [16]. Aktywność IDO chroni organizm przed reakcjami autoimmunologicznymi [5], alergią [8] oraz pełni funkcję kontrolną w procesach zapalnych [3].

Z drugiej strony, wiele typów komórek nowotworowych wykazuje konstytutywną ekspresję IDO. Nadekspresja tego immunosupresyjnego enzymu może być jednym z mechanizmów ucieczki immunologicznej. Dlatego pacjenci z IDO-pozytywnymi nowotworami jajników, macicy, jelita grubego oraz przełyku źle rokują [13, 14, 20].

W warunkach utrzymującego się pobudzenia układu immunologicznego wzrasta także stężenie produktów pośrednich szlaku kynureninowego takich jak QUIN, 3-HK, 3-HAA czy KYNA. Jednakże do tej pory nie znaleziono jasnego wytłumaczenia tej korelacji [9].

KWAS KYNURENINOWY (KYNA) – WŁAŚCIWOŚCI I FUNKCJE

KYNA jest syntetyzowany z L-kynureniny przy udziale aminotransferaz kynureninowych: KAT I, KAT II i KAT III, które różnią się specyficznością substratową oraz optimum pH działania [24]. KYNA pełni funkcję antagonisty o szerokim spektrum wszystkich typów jonotropowych receptorów glutaminergicznych, preferencyjnie działając jako kompetytywny inhibitor niezależnego od strychniny miejsca glicynowego receptora NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy), niekompetytywny antagonist α -7 nikotynowego receptora acetylocholinoergicznego i receptora AMPA (kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy). Wang i wsp. zidentyfikowali ostatnio nowy mechanizm działania KYNA, który może regulować peryferyjną odpowiedź komórkową poprzez aktywację receptorów związanych z białkami G – GPR35 (G-protein coupled receptor). Odkrycie KYNA jako endogenego ligandu dla GPR35 sugeruje zaangażowanie katabolizmu tryptofanu w regulację wielu procesów biologicznych [28].

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania aktywnością KYNA poza ośrodkowym układem nerwowym. Potwierdzono bowiem występowanie tej substancji w moczu [10], płynie owodniowym [15], płynie maziowym [17], ślinie [27], a także w świetle jelita u szczurów [11]. Wydaje się bardzo

prawdopodobne, że zmiany w lokalnym stężeniu kynurenin mogą modulować aktywność albo poprzez aktywację (QUIN) albo blokowanie (KYNA) receptorów glutaminergicznych [24]. Są one bowiem obecne w rdzeniu nadnerczy, nabłonku płuc, zwojach jelitowych, trzustkowych komórkach β , keratynocytach, osteocytach i mięśniu sercowym.

KWAS KYNURENINOWY W PRZEWODZIE POKARMOWYM

Zarówno funkcja jak i produkcja KYNA w przewodzie pokarmowym nie jest dobrze zbadana. Nie znaleziono jednak jak dotąd dowodów, że KYNA jest produkowany przez ścianę jelita i wydzielany do jego światła. Z badań wynika, iż stężenie tego kwasu w świetle jelita u szczurów wynosi 16 μM , chociaż jego stężenie w ścianie jelita nie przekracza 0,3 μM . Stąd sugerowany jest znaczący udział mikroflory jelitowej w produkcji KYNA w jelicie [11]. Hipotezę tą potwierdza fakt obecności u *E. coli* enzymu o aktywności aminotransferazy kynureninowej i transaminazy K [7].

KYNA może być także dostarczany organizmowi z pożywienia. Stosunkowo wysokie stężenie tej substancji wykryto w produktach pochodzenia pszczelego (propolis – 8,6 nmol/g; miód gryczany – 0,96 nmol/g), które są powszechnie stosowane przy produkcji żywności, napojów czy w medycynie ludowej. Stosunkowo wysoką zawartość KYNA potwierdzono także w świeżych warzywach takich jak brokuły (2,2 nmol/g) czy ziemniaki (0,68 nmol/g) [27].

Badania na szczurach wykazały, że KYNA jest absorbowany z jelita do krwi i transportowany dalej do wątroby i nerek, a obserwowany efekt jest dawko- i czasozależny. Co ważne, po podaniu dawki 250 mg/kg masy ciała stężenie kwasu we krwi osiągało poziom mikromolarny, pozwalający na oddziaływanie z receptorami GPR35, NMDA oraz α -7 nikotynowymi receptorami acetylocholinoergicznymi [27, 28]. Receptory GPR35 występują na powierzchni dwunastnicy, jelita czczego, krętego, kątnicy, okrężnicy i odbytnicy, a także monocytach, limfocytach T, neutrofilach, komórkach dendrytycznych i w mniejszej ilości na limfocytach B, eozynofilach, bazofilach i płytkach krwi. Warto podkreślić, że ekspresja tego receptora jest wysoka w kryptach Lieberkuhn'a jelita, gdzie znajdują się aktywne proliferacyjnie komórki macierzyste oraz komórki progenitorowe niezbędne dla samoodnowy nabłonka przewodu pokarmowego [28]. Sugeruje się zaangażowanie receptorów GPR35 w modulację odpowiedzi immunologicznej przewodu pokarmowego oraz proces regeneracji nabłonka [11]. KYNA jako agonista powoduje aktywację receptorów GPR35 co prowadzi do mobilizacji wapnia oraz produkcji fosfatydyloinozytolu [24]. Jednak rola jaką odgrywa GPR35 zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych pozostaje niejasna [6].

Powszechne występowanie kwasu kynureninowego w wielu produktach roślinnych oraz pochodzenia pszczelego, jak również jego korzystne właściwości biologiczne pozwalają wiązać nadzieję z wykorzystaniem tej substancji jako suplementu diety czy składnika żywności funkcjonalnej.

PODSUMOWANIE

Rosnące w ostatnich latach zainteresowanie aktywnością KYNA poza ośrodkowym układem nerwowym jest niewątpliwie związane z potwierdzeniem występowania tej substancji w wielu płynach ustrojowych. Obecnie prowadzone są intensywne badania dotyczące antyproliferacyjnych właściwości KYNA oraz jego zaangażowania w takie procesy jak modulacja szlaków przekazywania sygnałów, wzrost, różnicowanie czy apoptoza. Pomimo, iż właściwości antyproliferacyjne KYNA nie dorównują działaniu innych chemioterapeutyków, mogą przemawiać za włączeniem tej substancji do grupy związków chemoprewencyjnych. Biorąc pod uwagę obecność KYNA w innych wydzielinach oraz zdolności do jego adsorbowania z jelita, nie można zapominać o potencjalnym długofalowym jego wpływie na cały organizm. Niezbędne są zatem bardziej zaawansowane długofalowe badania *in vivo*, które pozwoliłyby na zapoznanie się z ogólnoustrojową reakcją na KYNA.

STRESZCZENIE

Główną drogę niebiałkowych przemian tryptofanu stanowi szlak kynureninowy. Przez wiele lat zainteresowanie tym szlakiem ograniczało się do syntezy kwasu nikotynowego, który jest substratem dla podstawowego kofaktora reakcji enzymatycznych – NAD. Jednak ważną rolę w organizmie pełnią także metabolity pośrednie szlaku kynureninowego, które mają wpływ na takie procesy i zjawiska jak: proliferacja komórek, tolerancja immunologiczna, regulacja anty- i pro oksydantów, ekscytotoksyczność, neurodegeneracja czy procesy zapalne.

Jednym z metabolitów szlaku kynureninowego jest kwas kynureninowy. Pełni on rolę antagonisty wszystkich typów receptorów glutaminergicznych, a także może regulować peryferyjną odpowiedź komórkową poprzez aktywację receptorów GPR35. Jego rola poza ośrodkowym układem nerwowym pozostaje niejasna, mimo że potwierdzono jego obecność w wielu płynach ustrojowych. Został wykryty także w świetle jelita, gdzie jego głównym producentem wydaje się być mikroflora jelitowa. KYNA występuje także w wielu produktach żywnościowych i może być wchłaniany z przewodu pokarmowego do krwioobiegu.

K. Walczak

NEW ASPECTS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF KYNURENIC ACID, PRODUCT OF TRYPTOPHAN CATABOLISM

Summary

Kynurenic pathway is the main non-protein route of the conversion of tryptophan. For many years, an interest in this pathway was limited to the synthesis of the nicotinic acid, which is a substrate for the basic enzymatic reaction cofactor – NAD. However, indirect metabolites of the kynurenic pathway are also important, which exert an effect on such processes

and phenomena as: proliferation of cells, regulation of anti- and pro-oxidants, excitotoxicity, neurodegradation or inflammatory processes. One of the metabolites of the kynurenic pathway is kynurenic acid. This acts as an antagonist towards all types of glutomineralgic receptors, and may also regulate peripheral cellular response by the activation of GPR35 receptors. Its role outside the nervous system remains unclear, despite the fact that its presence was observed in many body fluids. It was also detected in the lumen of the intestine, where intestinal bacterial flora seems to be its main producer. KYNA also occurs in many food products and may be absorbed from the alimentary tract into bloodstream.

К. Вальчак

НОВЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИНУРЕНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПРОДУКТА КАТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА

Аннотация

Основной дорогой небелковых изменений триптофана является кинурениновый путь. На протяжении многих лет, интерес к этому пути был ограничен синтезом никотиновой кислоты, который является субстратом для основного кофактора ферментативной реакции - NAD. Тем не менее, важную роль в организме выполняют также косвенные метаболиты кинуренинового пути, которые оказывают влияние на процессы и явления, такие как: пролиферация клеток, иммунологическая толерантность, регулирование анти- и прооксидантов, эксайтотоксичность, нейродегенеративность и воспалительные процессы. Один из метаболитов кинуренинового пути является кинуреновая кислота. Она выступает в качестве антагониста всех типов глутаминергических рецепторов, а также может регулировать периферийный клеточный ответ путем активации рецепторов GPR35. Ее роль за пределами центральной нервной системы, остается неясной, несмотря на то, что ее присутствие подтверждено в различных биологических жидкостях. Она была также обнаружена в просвете кишки, где ее основным производителем, скорее всего, является кишечная микрофлора. KYNA также содержится во многих продуктах питания и может быть впитана из желудочно-кишечного тракта в кровообращение.

К. Вальчак

НОВІ АСПЕКТИ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КІНУРЕНОВОЇ КИСЛОТИ, ПРОДУКТУ КАТАБОЛІЗМУ ТРИПТОФАНА

Анотація

Основною дорогою небілкових змін триптофану є кінуреніновий шлях. Впродовж багатьох років, інтерес до цього шляху був обмежений синтезом нікотинової кислоти, який є субстратом для основного кофактора ферментативної реакції, - NAD. Проте, важливу роль в організмі виконують також непрямі метаболіти кінуренінового шляху, які мають вплив на процеси і явища, такі як: проліферація кліток, імунологічна толерантність, регулювання анти- і прооксидантів, ексайтотоксичність, нейродегенеративність і запальні процеси. Один з метаболітів кінуренінового шляху є кінуренова кислота. Вона виступає, як антагоніст усіх типів глутамінергічних рецепторів, а також може регулювати периферійну клітинну відповідь шляхом активації рецепторів GPR35. Її роль за межами центральної нервової системи, залишається неясною, не дивлячись на те, що її присутність підтверджена в різних біологічних рідинах. Вона була також виявлена в просвіті кишки, де її основним виробником, швидше за все, є кишкова мікрофлора. KYNA також міститься в багатьох продуктах живлення і може бути ввібрана з шлунково-кишкового тракту в кровообіг.

PIŚMIENNICTWO

1. Allegri G, Costa CV, Bertazzo A, Biasiolo M, Ragazzi E.: Enzyme activities of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway in various species of animals. *Farmacol.*, 2003, 58, 829-836.

2. Baran H, Staniek K, Kepplinger B, Stur J, Draxler M, Nohl H.: Kynurenines and the respiratory parameters of rat heart mitochondria. *Life Sciences* 2003, 72, 1103-1115.

3. Bozza S, Fallarino F, Pitzurra L, Zelante T, Montagnoli C, Bellocchio S, Mosci P, Vacca C, Puccetti P, Romani L.: A crucial role for tryptophan catabolism at the host/*Candida albicans* interface. *J Immunol.* 2005, 174, 2910-2918.

4. Clarke G, Fitzgerald P, Cryan JF, Cassidy EM, Quigley EM, Dinan TG.: Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort. *BMC Gastroenterol.* 2009, 9, 6.

5. Grohmann U, Fallarino F, Bianchi R, Orabona C, Vacca C, Fioretti MC, Puccetti P.: A defect in tryptophan catabolism impairs tolerance in nonobese diabetic mice. *J Exp Med.* 2003, 198, 153-160.

6. Guo J, Williams DJ, Puhl HL 3rd, Ikeda SR.: Inhibition of N-type calcium channels by activation of GPR35, an orphan receptor, heterologously expressed in rat sympathetic neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008, 324, 342-351.

7. Han Q, Fang J, Li J.: Kynurenine aminotransferase and glutamine transaminase K of *Escherichia coli*: identity with aspartate aminotransferase. *Biochem J* 2001, 360, 617-623.

8. Hayashi T, Beck L, Rossetto C, Gong X, Takikawa O, Takabayashi K, Broide DH, Carson DA, Raz E.: Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest.* 2004, 114, 270-279.

9. Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M, Dilling LA, Elia J, Kruesi MJ, Lackner A.: Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain.* 1992, 115, 1249-1273.

10. Kazda H, Taylor N, Healy D, Walker D.: Maternal, umbilical, and amniotic fluid concentrations of tryptophan and kynurenine after labor or cesarean section. *Pediatr Res* 1998, 44, 368-373.

11. Kuc D, Zgrajka W, Parada-Turska J, Urbanik-Sypniewska T, Turski WA.: Micromolar concentration of kynurenic acid in rat small intestine. *Amino Acids* 2008, 35, 503-505.

12. Kudo Y, Boyd CA, Sargent IL, Redman CW.: Tryptophan degradation by human placental indoleamine 2,3-dioxygenase regulates lymphocyte proliferation. *J Physiol.* 2001, 535, 207-215.

13. Löb S, Königsrainer A.: Is IDO a key enzyme bridging the gap between tumor escape and tolerance induction? *Langenbecks Arch Surg.* 2008, 393, 995-1003.

14. Mellor AL, Munn DH.: IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol.* 2004, 4, 762-774.

15. Milart P, Urbanska EM, Turski WA, Paszkowski T, Sikorski R.: Kynurenine aminotransferase I activity in human placenta. *Placenta* 2001, 22, 259-261.

16. Moffett JR, Namboodiri MA.: Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol.* 2003, 81, 247-265.

17. Parada-Turska J, Rzeski W, Zgrajka W, Majdan M, Kandefer-Szerszen M, Turski W.: Kynurenic acid, an endogenous constituent of rheumatoid arthritis synovial fluid, inhibits proliferation of synoviocytes in vitro. *Rheumatol Int* 2006, 26, 422-426.

18. Pawlak D, Pawlak K, Malyszko J, Mysliwiec M, Buczek W.: Accumulation of toxic

products degradation of kynurenine in hemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol.* 2001, 33, 399-404.

19. Pérez-De La Cruz V, Königsberg M, Santamaría A.: Kynurenine pathway and disease: an overview. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007, 6, 398-410.

20. Riesenberger R, Weiler C, Spring O, Eder M, Buchner A, Popp T, Castro M, Kammerer R, Takikawa O, Hatz RA, Stief CG, Hofstetter A, Zimmermann W.: Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007, 13, 6993-7002.

21. Russo M, Tedesco I, Iacomino G, Palumbo R, Galano G, Russo GL.: Dietary phytochemicals in chemoprevention of cancer. *Curr. Med. Chem. – Immun.* 2005, 5, 61-72.

22. Rzeski, W., Turski, L. Ikonomidou, C.: Glutamate antagonists limit tumour growth. *Proc. Natl Acad. Sci USA* 2001, 98, 6372–6377.

23. Smith AJ, Stone TW, Smith RA.: Neurotoxicity of tryptophan metabolites. *Biochem Soc Trans.* 2007, 35, 1287-1299.

24. Stone TW, Darlington LG.: Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2002, 1, 609-620.

25. Stone TW.: Development and therapeutic potential of kynurenic acid and kynurenine derivatives for neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci.* 2000, 21, 149-154.

26. Stone TW.: Inhibitors of the kynurenine pathway. *Eur J Med Chem* 2000, 35, 179-186.

27. Turski MP, Turska M, Zgrajka W, Kuc D, Turski WA.: Presence of kynurenic acid in food and honeybee products. *Amino Acids* 2009, 36, 75-80.

28. Wang J, Simonavicius N, Wu X, Swaminath G, Reagan J, Tian H, Ling L.: Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem.* 2006, 281, 22021-22028.

Data otrzymania: 26.06.2009.

Adres Autorki: 20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 2, Zakład Biologii Medycznej, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie.