

Miejsce kwasu kynureninowego w procesach rozrodu

The significance of kynurenic acid in procreation

© GinPolMedProject 1 (15) 2010

Artykuł poglądowy/Review article

PAWEŁ MILART

Pracownia Technik Diagnostycznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
p.o. Kierownika: dr hab. med. Paweł Milart

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Paweł Milart

III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

tel: +48 81 7244681, fax: +48 81 7244847; e-mail: pmilart@gmail.com

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1487/1569

Tabele/Tables 1

Ryciny/Figures 2

Piśmiennictwo/References 49

Received: 28.09.2009

Accepted: 05.01.2010

Published: 10.03.2010

Streszczenie

W pracy przedstawiono metabolizm i znaczenie kwasu kynureninowego w procesach rozrodu. Dotychczas, duże zainteresowanie budziła rola kwasu kynureninowego w ośrodkowym układzie nerwowym, z tego powodu, że jest on jedyną, znaną do tej pory, występującą fizjologicznie substancją hamującą miejsca glicynowe receptorów NMDA komórek nerwowych, posiadającą właściwości niespecyficznego hamowania receptorów aminokwasów pobudzających. Badania ostatnich lat coraz częściej dotyczą znaczenia kwasu kynureninowego poza ośrodkowym układem nerwowym.

Słowa kluczowe: kwas kynureninowy, prokreacja

Summary

This paper presents the metabolism and significance of kynurenic acid in the processes of procreation. Until now, the importance of kynurenic acid in the central nervous system (CNS) has been emphasized due to the fact that it is the only one known substance which inhibits NMDA receptors glycine places in nervous cells, thus having a potential possibility of inhibiting excitatory aminoacids receptors. The studies carried out recently regard the significance of the kynurenic acid outside the CNS.

Key words: kynurenic acid, procreation

WSTĘP

W ostatnich latach, szczególnie zainteresowanie badaczy z dziedziny medycyny rozrodu oraz perinatologii budzi zagadnienie przemiany tryptofanu (TRP) w kierunku kwasu kynureninowego (KYNA). Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań stwierdzono, że przyczyną odpornościowego paradoksu polegającego na przeżyciu płodu, jako przeszczepu allogenicznego może być aktywność indolamino 2,3-dwuoksygenazy (IDO) w syncytiotrofoblastie. Enzym ten katalizuje przemianę tryptofanu do kynureniny (KYN) – biologicznego prekursora kwasu kynureninowego [1]. Transformacja tryptofanu do kynureniny zachodzi dzięki obecności indolamino 2,3-dwuoksygenazy w kosmkach łożyska [2] przyczyniając się do fizjologicznego spadku poziomu tryptofanu w czasie ciąży [3].

Przeprowadzone na modelu zwierzęcym doświadczenie, które miało potwierdzić opisaną powyżej hipotezę polegało na wybiórczym hamowaniu aktywności indolamino 2,3-dwuoksygenazy, w następstwie czego w siódmym dniu po koncepcji dochodziło do znacznego zmniejszenia ilości zarodków allogenicznym w porównaniu do syngenicznym [4]. W ósmym dniu po koncepcji, u wszystkich pozostałych zarodków allogenicznym dochodziło do zmian zapalnych i progresywnej degeneracji. U myszy poddanych działaniu inhibitora indolamino 2,3-dwuoksygenazy żaden allogeniczny zarodek nie przeżył 9. doby życia płodowego. W innych badaniach stwierdzono, że syncytiotrofoblast płodu hamuje proliferację limfocytów T *in vitro* poprzez szybki katabolizm tryptofanu, którego obecność warunkuje ich prawidłowy rozwój [5,6]. W ten sposób dochodzi do zmniejszenia populacji matczyńskich limfocytów T odpowiedzialnych za odrzucenie przeszczepu. Późniejsze badania komórek łożyska ludzkiego przeprowadzone *in vitro* pozwoliły ustalić, że aktywność indolamino 2,3-dwuoksygenazy zlokalizowanej w cytoplazmie syncytiotrofoblastu ludzkiego, może być również hamowana poprzez podanie odpowiednich inhibitorów, co pozwoliło sformułować hipotezę o istnieniu opisanych wyżej mechanizmów także w przypadku ciąży u człowieka [4].

Istotne znaczenie miało odkrycie, że substancje hamujące receptory N-metylo D-asparaginowe (NMDA) i zapobiegające tym samym toksycznemu pobudzeniu komórek nerwowych i następującym później procesom neurodegeneracji w mózgu dorosłego osobnika, w okresie synaptogenezy mogą rozpoczynać maszyną reakcję apoptotyczną i przez to powodować obumieranie komórek nerwowych. W przypadku człowieka okres ten przypada na trzeci trymestr ciąży i trwa kilka lat po urodzeniu. Zagadnienie to posiada szczególne znaczenie ponieważ nadużywanie niektórych inhibitorów receptorów NMDA (np. alkoholu etylowego) jest obecnie szeroko rozpowszechnione, a wiele spośród tych substancji, jak benzodiazepiny, barbiturany, podtlenek azotu, etamina, czy halotan używane są w medycynie perinatalnej i pediatricznej, jako środki uspokajające

INTRODUCTION

A special attention in reproductive medicine is paid recently to metabolism of tryptophan (TRP) to kynurenic acid (KYNA). Based on already done studies, a paradox of survival of a fetus referred to as allogenic graft can rely on activity of indoleamino-2,3-dioxygenase (IDO) in syncytiotrophoblast. This particular enzyme transforms tryptophan to kynurenine (KYN) – a biologic precursor of kynurenic acid [1]. The transformation is possible in presence of indoleamino-2,3-dioxygenase in placental villi [2] and finally results in physiologic reduction of tryptophan concentration during pregnancy [3].

The presented hypothesis was tested in animal model, where after a selective inhibition of indoleamino-2,3-dioxygenase, a significant reduction of allogenic embryos, compared to syngenic ones, occurred on 7th day post conception [4]. On the 8th day after conception in all remaining allogenic embryos inflammatory changes and progressive degeneration developed. None of allogenic embryos survived 9th day after conception in mice after selective inhibition of indoleamino-2,3-dioxygenase. In other studies, syncytiotrophoblast blocked proliferation of lymphocytes T *in vitro* through a fast metabolism of tryptophan, which is indispensable for their correct development [5,6]. Maternal population of lymphocytes T, responsible for graft rejection, is thus reduced. Further *in vitro* studies of the human placental cells showed a possibility of selective inhibition of indoleamino-2,3-dioxygenase in the cytoplasm of human syncytiotrophoblast cells. These results gave funds to form a hypothesis on existence of such mechanisms in human pregnancy [4].

Discovery of major importance was, that inhibiting agents of N-methyl,D-asparagin receptors (NMDA) – protecting the neurocytes against toxic excitation and subsequent neurodegradation of adult brains – can however trigger off massive apoptotic reactions during synaptogenesis and cause neurons' death. In humans the period of synaptogenesis lasts from third trimester of pregnancy to few years after birth. This is an essential fact, since abuse of some NMDA inhibitors (like ethyl alcohol) is common while other substances, like benzodiazepine, barbiturates, N₂O, etamine or halothane are used in perinatal and pediatric medicine as tranquilizers or anesthetic drugs [7-9].

lub anestezjologiczne [7-9]. Wydaje się, że na podstawie wyników przeprowadzonych badań doświadczalnych można wyjaśnić przyczynę zmniejszonej masy mózgu i zaburzeń behawioralnych u dzieci urodzonych z objawami zespołu alkoholizowanego płodu [10,11]. Tak więc neuroprotektoryjne działanie blokerów receptorów NMDA w mózgu dorosłego człowieka może mieć całkiem odwrotne działanie w rozwijającym się mózgu w okresie synaptogenezy. Jedyną znaną do tej pory, występującą fizjologicznie substancją hamującą miejsca glicynowe receptorów NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym człowieka jest kwas kynureninowy, endogeny związek, posiadający właściwości niespecyficznego hamowania receptorów aminokwasów pobudzających [12-14].

METABOLIZM TRYPTOFANU

Normalna dieta dostarcza do organizmu człowieka dziennie od 600 do 900mg tryptofanu. Około 30% dostarczonego tryptofanu zostaje zużyte do budowy białek. Pozostała część jest przekształcana enzymatycznie w istotne dla organizmu związki [15]. Ścieżkę metaboliczną, na której metabolizowane jest od 80 do 90% tryptofanu [16-18] w kierunku kynureniny i jej pochodnych (między innymi kwasu kynureninowego), rozpoczyna przemiana L-tryptofanu do N'-formylkynureniny. Związek ten może być następnie szybko przekształcany do L-kynureniny.

METABOLIZM L-KYNURENINY

L-Kynurenina w organizmie może być przekształcana w trzech kierunkach. Pod wpływem hydrolazy kynureninowej (E.C. 3.7.1.3) L-kynurenina metabolizowana jest do kwasu antralinowego; a poddana działaniu hydroksylazy kynureninowej (EC 1.14.16.3) do 3-hydroksykynureniny (3-OHKYN). Enzymy z grupy aminotransferaz kynureninowych przekształcają L-kynureninę do kwasu kynureninowego [19-21]. Schemat metabolizmu tryptofanu na szlaku kynureninowym przedstawiono graficznie na rycinie 1.

WYSTĘPOWANIE KWASU KYNURENINOWEGO W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Obecność KYNA (ryc. 2.) u ludzi została wykryta po raz pierwszy w mózgu w 1988 roku [22,23]. Stężenia kwasu kynureninowego stwierdzone w poszczególnych tkankach przedstawia tabela 1.

KWAS KYNURENINOWY W ANTYKONCEPCJI DOUSTNEJ

Poziom kwasu kynureninowego i innych metabolitów kynureninowej ścieżki metabolicznej tryptofanu w moczu był badany w grupie kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne. U tych kobiet stwierdzono niższe niż w grupie kontrolnej (nie stosujących doustnej antykoncepcji) stężenia metabolitów kynureniny w tym także kwasu kynureninowego [32].

Based on the experimental studies, it seems right to explain lower brain mass and behavioral problems in children born with FAS in that way [10,11]. Therefore, neuroprotective activity of NMDA receptor inhibitors in adults may possess quite opposite value in a developing brain during synaptogenesis. The only known physiologic inhibitor of Glycine/NMDA receptor in human central nervous system is kynurenic acid, an endogenous chemical, potent of non-specific inhibition of the receptors for excitatory amino acid ligands [12-14].

METABOLISM OF TRYPTOPHAN

A daily dose of tryptophan in a normal diet is between 600-900mg. About 30% of the daily dose is used for production of proteins. The remaining portion is enzymatically metabolized to other important chemical compounds [15]. The metabolic path of 80-90% of tryptophan [16-18] to kynurenine and its derivatives (including kynurenic acid) begins with conversion of L-tryptophan to N'-formylkynurenine, which can be rapidly turned into L-kynurenine.

METABOLISM OF L-KYNURENINE

Three metabolic paths are possible for L-kynurenine. With kynurenine hydrolase (E.C. 3.7.1.3), L-kynurenine is transformed to anthranilic acid, while with kynurenine hydroxylase (E.C. 1.14.16.3) to 3-hydroxykynurenine (3-OHKYN). Kynurenine aminotransferase group of enzymes turn L-kynurenine to kynurenic acid [19-21]. A scheme of L-tryptophan metabolism to kynurenic acid is presented in Figure1.

DISTRIBUTION OF KYNURETIC ACID IN HUMANS

In humans KYNA (Fig. 2) was discovered in brain in 1988 [22,23]. The concentrations of KYNA in tissues are given in Tab.1.

KYNURETIC ACID IN ORAL CONTRACEPTION

Concentrations of KYNA and other metabolites of this metabolic path of tryptophan were tested in urine of the women using oral contraception. When compared to the control group (not using oral contraception), the concentrations of kynurenine metabolites were lower in the studied group [32].

Ryc. 1. Przemiana tryptofanu na szlaku kynureninowym

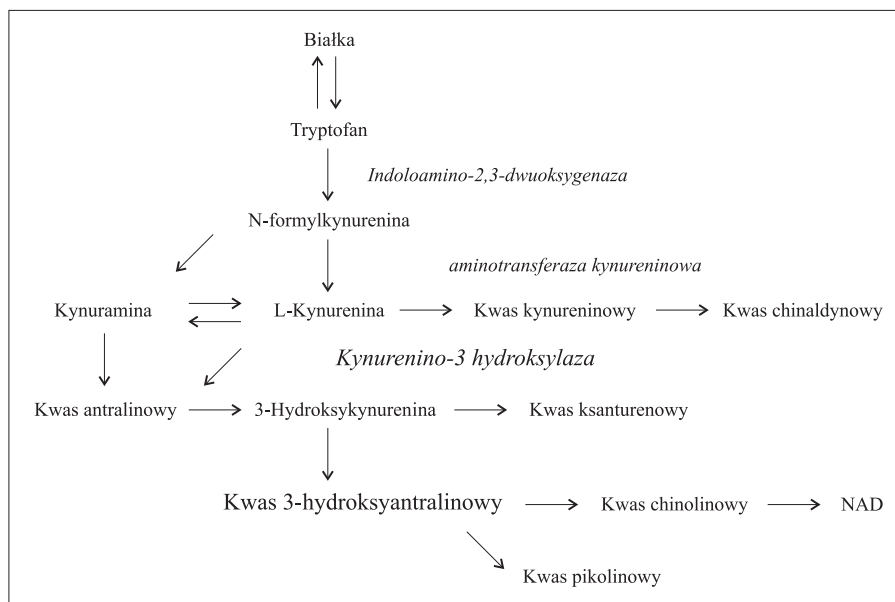
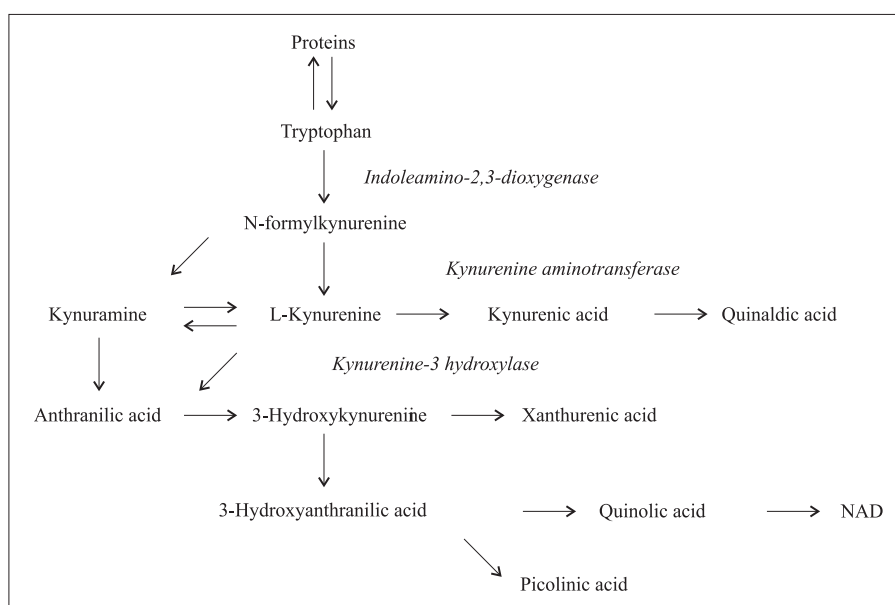
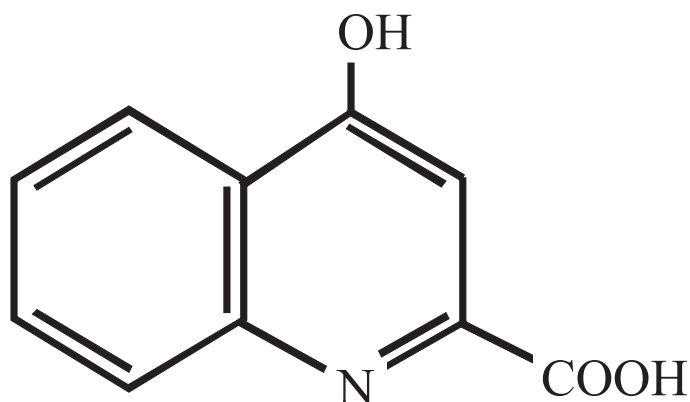


Fig. 1. Kynurenic pathway of tryptophan



Ryc. 2. Wzór chemiczny kwasu kynureninowego

Fig. 2. Chemical formula of kynurenic acid



KWAS KYNURENINOWY W PRZEBIEGU CIĄŻY I PORODU

Niekiedy w czasie ciąży obserwuje się zaburzoną przemianę tryptofanu do kwasu kynureninowego [20]. Dzieje się tak dlatego, że podczas ciąży u większości kobiet występuje różnego stopnia niedobór witaminy B₆ o nieznanym etiologii [33-35]. Fosforan pirydoksalu jest koenzymem aminotransferaz kynureninowych, niezbęd-

KYNURETIC ACID IN PREGNANCY AND BIRTH

Sometimes an impaired conversion of tryptophan to KYNA in pregnancy is observed [20]. The main reason is deficit of B6 vitamin of various stage and unknown etiology [33-35]. Pirydoxal phosphate is a coenzyme for kynurenine aminotransferases, necessary for their activity [36]. Minor B6 hypovitaminosis in

Tab. 1. Stężenia KYNA w badanych tkankach ludzkich (przegląd literatury przedmiotu)

Badana tkanka	KYNA [pmol/mg mokrej tkanki]	Źródło
Mózg – gałka biała	0,98±0,27	23
Mózg – jądro ogoniaste	1,58±0,43	23
Mózg – kora (lokalizacja nie podana)	0,15±0,03	22
Mózg – kora część czołowa	0,29±0,03	23
Mózg – kora, część ciemieniowa	0,39±0,12	23
Mózg – hipokamp	0,42±0,11	23
Mózg – wzgórze	1,11±0,34	23
Móźdzek	0,14±0,02	23
<i>KYNA [pmol/mg białka]</i>		
Mózg – kora (lokalizacja nie podana)	2,23±0,15	24
Mózg – przedmurze	3,05±0,33	24
Serce	67,5±21,4	25
<i>KYNA [pmol/μl]</i>		
Mocz	9,08	26
Mocz noworodków	Stwierdzono obecność KYNA	27
Płyn mózgowo-rdzeniowy	0,0036;	28
	0,0014±0,0008;	29
	<0,01	26
Płyn owodniowy	Stężenia oznaczalne	30
Surowica krwi	0,023;	31
	0,03	26

Tab. 1. KYNA concentration in studied human tissues (literature review)

Tissue	KYNA [pmol/mg of wet tissue]	Source
Brain – Globus pallidus	0,98±0,27	23
Brain – Caudate nucleus	1,58±0,43	23
Brain – cortex (not specified)	0,15±0,03	22
Brain – frontal cortex	0,29±0,03	23
Brain – parietal cortex	0,39±0,12	23
Brain – hippocampus	0,42±0,11	23
Brain – thalamus	1,11±0,34	23
Cerebellum	0,14±0,02	23
<i>KYNA [pmol/mg of protein]</i>		
Brain – cortex (not specified)	2,23±0,15	24
Brain – Claustrum	3,05±0,33	24
Heart	67,5±21,4	25
<i>KYNA [pmol/μl]</i>		
Urine	9,08	26
Neonatal urine	KYNA found	27
Cerebrospinal fluid	0,0036;	28
	0,0014±0,0008;	29
	<0,01	26
Amniotic fluid	Determinable concentration	30
Blood serum	0,023;	31
	0,03	26

nym dla ich aktywności [36]. Niewielki niedobór witaminy B₆ podczas prawidłowej ciąży, może się znacznie pogłębiać w przebiegu preeklampsji/eklampsjii [37]. Brophy i Siiteri (1974) opisali mniejsze o 25% stężenie witaminy B₆ w grupie kobiet, u których rozpoznano preeklampsję w porównaniu z grupą kobiet bez jej objawów. Różnica w zakresie stężeń witaminy B₆ była jeszcze większa we krwi pępowinowej – stężenie witaminy B₆ w krwi pępowinowej noworodków urodzonych przez matki zagrożone eklampsją było istotnie statystycznie mniejsze ($p < 0,001$) w porównaniu do jej poziomu we krwi u noworodków urodzonych przez matki zdrowe.

Podczas fizjologicznej ciąży witamina B₆ osiąga wartości stężenia prawie 7 razy większe w krwi pępowinowej noworodków niż w krwi żyłnej matek, natomiast w grupie zagrożonej drgawkami współczynnik krew pępowinowa/krew matczyzna jest prawie dwukrotnie niższy i wynosi 3,7 [37]. Istnieje prawdopodobieństwo, że obniżone stężenie witaminy B₆ w krwi, prowadząc do zmniejszenia aktywności aminotransferaz kynureninowych jest przyczyną obniżenia stężenia kwasu kynureninowego w organizmie. Obniżenie aktywności kwasu kynureninowego może prowadzić do nadmiernej stymulacji receptorów NMDA. W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że zaprzestanie hamowania receptorów NMDA neuronów hipokampa szczura w hodowli komórkowej prowadzi do ich nadmiernej aktywności z następowym obumieraniem komórek [38].

Nadmierna aktywacja receptorów aminokwasów pobudzających u zwierząt laboratoryjnych wywołana eksperymentalnie przez domózgowe podanie 20 µg NMDA prowadziła do występowania drgawek, skutecznie hamowanych przez obwodowe podawanie siarczana magnezu [39]. Stosowanie siarczana magnezu stanowi jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu preeklampsji/eklampsjii. Wykazano, że siarczan magnezu przynajmniej częściowo może działać ośrodkowo poprzez supresję receptorów NMDA. Receptory aminokwasów pobudzających stanowią kanały jonowe dla jonów sodowych i potasowych [40,41]. Receptory NMDA, jako jedyne spośród nich, stanowią nie tylko kanały jonowe dla sodu i potasu, ale także kanały wapniowe. Jednym z rozważanych mechanizmów, w przebiegu których związki magnezu mogą hamować receptory NMDA jest blokowanie kanałów wapniowych i w ten sposób modelowanie ich aktywności [42,43]. Innym mechanizmem może być współzawodnictwo jonów magnezu z jonami wapnia we wchłanianiu presynaptycznym, przez co zredukowane jest uwalnianie neuroprzekazników zależnych od jonów wapnia [44].

Kazda i wsp. (1998) badali zawartość kynureniny w próbkach krwi żyłnej matek oraz krwi pępowinowej i płynu owodniowego. Wykazali, że stężenie kynureniny w krwi pępowinowej żyłnej około 4-krotnie przewyższało jej zawartość w krwi żyłnej matek pobranej

a normal pregnancy can strongly engrave in preeclampsia/eclampsia [37]. A reduced by 25% concentration of vit. B₆ was stated by Brophy and Siiteri (1974) in women with preeclampsia, when compared to asymptomatic patients. The difference in concentration became even bigger, when umbilical blood was tested – concentration of vit. B₆ was significantly lower ($p < 0,001$) in newborns from patients in preeclampsia than in healthy mothers' ones.

The concentration of vit. B₆ in umbilical blood in normal pregnancy is seven times higher than in maternal venous blood, while in threatened by eclamptic seizures umbilical/maternal blood concentration rate is twice as low (3,7) [37]. It seems possible that reduced concentration of vit. B₆ in the blood results in lower activity of kynurenine aminotransferases and leads to reduced KYNA concentration in organism. Such a reduced concentration of KYNA may lead to NMDA receptors over-excitation. As discovered in experimental studies, aborted inhibition of NMDA receptors in cultured neurons of rat's hippocampus evokes their hyperactivity with subsequent death of the cells [38].

Over-activation of excitatory amino acids receptors in laboratory animals through brain injections of 20 µg NMDA evoked seizures, effectively managed with peripheral injections of magnesium sulphate [39]. Application of MgSO₄ is an option in managing preeclampsia/eclampsia. As stated, Magnesium sulphate can at least partially act on central nervous system by suppression of NMDA receptors. Receptors for excitatory amino acids are Sodium and Kalium ionic channels [40,41]. However NMDA receptors are the only ones of them known for both Sodium/Kalium and Calcium channels related. One of the considered mechanisms of Magnesium compounds' activity on NMDA receptors is blocking of Ca channels and modeling of receptors activity [42,43]. Another possibility is competition between Mg and Ca ions in presynaptic absorption, thus reducing release of Calcium-dependent neurotransmitters [44].

w chwili porodu. Stężenia kynureniny w płynie owodniowym były zbliżone do jej poziomów we krwi pępowinowej i różniły się w zależności od drogi porodu. Poziomy kynureniny w krwi pępowinowej żylniej i płynie owodniowym nie zależały od stężenia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla, kwasowości i zawartości elektrolitów we krwi pępowinowej [45].

Interesujących danych dostarczają prace dotyczące zmian w stężeniach kynureniny i kwasu kynureninowego oraz aktywności aminotransferaz kynureninowych w okresie perinatalnym u zwierząt doświadczalnych. Ocena zawartości kwasu kynureninowego w mózgu płodów zwierząt laboratoryjnych dowiodła, że stosunkowo wysokie jego stężenia w okresie prenatalnym spadają gwałtownie po porodzie, nie podnosząc się już nigdy do poziomu z okresu rozwoju wewnątrzmacicznego. Zjawisko to zostało opisane u małp [46], owiec [47] oraz szczurów [48]. Stężenie kwasu kynureninowego w mózgu matek pozostaje bez zmian w stosunku do jego poziomu sprzed porodu, natomiast obserwuje się istotne statystycznie obniżenie stężenia tego związku w surowicy krwi samic szczura już w pierwszym dniu po porodzie [48].

Ceresoli-Borroni i wsp. wykazali, że aktywność *ex vivo* aminotransferazy kynureninowej I w mózgu płodu szczura oceniana ilością wyprodukowanego kwasu kynureninowego na godzinę przez 1 mg białka wahała się w granicach od 5 do 7,5 pikomoli i nie zmieniała się znacząco w przebiegu kilku ostatnich dni ciąży, podczas porodu i w okresie wczesnego rozwoju pozalonnego, wzrastając statystycznie dopiero u dojrzałych szczurów. Inaczej zachowywała się aktywność *ex vivo* aminotransferazy kynureninowej II. Obserwowano minimalną, bliską zeru aktywność tego enzymu przed porodem, w czasie porodu i w pierwszych 7 dniach po porodzie. Zaczynała ona wzrastać dopiero w 14 dniu po porodzie, osiągając istotnie wyższy poziom w 28 dniu życia pozalonnego w porównaniu do okresu perinatalnego. Natomiast w okresie dojrzałości osiągała prawie taki sam poziom, jak aktywność aminotransferazy kynureninowej I [48].

Kazda i wsp. przeprowadzili badania, które wykazały, że stężenie kynureniny w krwi pępowinowej i płynie owodniowym było tym większe im dłużej trwał drugi okres porodu. Natomiast u noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego jej stężenia zarówno w krwi pępowinowej, jak i w płynie owodniowym były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do stwierdzonych u dzieci urodzonych drogami natury [45].

Na podstawie swoich badań autorzy zasugerowali, że przezłożyskowy transport tryptofanu od matki do płodu oraz płodowa produkcja kynureniny zwiększają się podczas niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego zachodzącego w czasie porodu drogami natury. Założenie to zostało doświadczalnie zweryfikowane u owiec poprzez zmniejszenie ilości dostarczanego do płodu tlenu przez częściową embolizację łożyska w czasie ciąży [47]. Badania te wykazały, że przewle-

Concentrations of kynurenine in maternal venous blood, umbilical blood and amniotic fluid were tested by Kazda et al (1998). The studies revealed a four times greater concentration of kynurenine in umbilical venous vs maternal venous blood in the moment of birth. The concentrations in amniotic fluid and umbilical blood were comparable and varied according to route of delivery. The concentrations of kynurenine in umbilical venous blood and amniotic fluid were independent from PaO₂ and PaCO₂, acidity, electrolytes' composition [45].

Interesting data were obtained from animal models on variability of kynurenine and KYNA concentrations and activity of kynurenine aminotransferases in perinatal period. Evaluation of KYNA concentrations in animal brains proved, that its relatively high perinatal concentrations dramatically fall after birth, never after reaching such great levels in individual life. This observation refers to monkeys [46], sheep [47], rats [48]. Maternal brain concentration remains unchanged when compared to pre-delivery time, whereas a statistically significant fall in concentration of KYNA in blood serum of female rats is observed a day after delivery [48].

In the studies by Ceresoli-Borroni et al., *ex vivo* activity of kynurenine aminotransferase I in brains of fetus rats, estimated in the amount of produced KYNA per hour, per 1 mg of protein varied between 5-7,5 pmol and did not change significantly through the last few days of pregnancy, during labour and in early individual life and rose significantly in adult rats. The *ex vivo* pattern of activity of kynurenine aminotransferase II was different. A minimal, almost none activity was observed antenatally, during the labour and within first 7 days of life. It started to grow from 14th day of life, reaching a statistically significant level in 28th day of individual life when compared to perinatal period. In adolescence it reached a comparable level of activity to kynurenine aminotransferase I [48].

According to studies of Kazda et al., concentration of kynurenine in umbilical blood and in amniotic fluid was higher in longer lasting second stages of births. While in neonates from cesarean sections, was significantly lower both in blood and amniotic fluid in comparison to vaginal deliveries [45].

Based on these results authors suggested that transplacental transportation of tryptophan from maternal to fetal circulation and fetal synthesis of kynurenine increase during hypoxia of central nervous system developing in vaginal delivery. The hypothesis was tested in experimental model on pregnant sheep exposed to reduced placental oxygen availability through partial embolisation of placenta [47]. As shown in the study, chronic (20 days) hypoxia of the central nervous system resulting from altered placental circulation was linked with lower concentration of kynurenine in blood serum of sheep fetuses as well as with reduced concentration of its direct metabolite – KYNA in certain parts

kłe (20 dniowe) niedotlenienie ośrodkowego układu nerwowego spowodowane ograniczeniem krążenia łożyskowego związane było z mniejszą zawartością kynureniny w surowicy krwi płodów owiec oraz mniejszym stężeniem jej bezpośredniego metabolitu – kwasu kynureninowego w niektórych częściach mózgu. Mniejszy poziom kynureniny we krwi powodował najprawdopodobniej niższą zawartość kwasu kynureninowego w podwzgórzu i hipokampie. W związku z jego działaniem ochronnym w stosunku do komórek nerwowych autorzy doszli do wniosku, że u płodów narażonych podczas ciąży na niedotlenienie związane z zaburzeniami krążenia łożyskowego zmniejszony jest potencjał neuroprotekcyny zależny od kwasu kynureninowego. Odwrotne wyniki przedstawili Ceresoli-Borroni i wsp. Wywołane przez nich doświadczalnie krótkotrwałe (15 minutowe) niedotlenienie u płodów szczura [48] powodowało istotny statystycznie wzrost stężenia kwasu kynureninowego w mózgu, który był obserwowany zaraz po porodzie. Różnica w stężeniach kwasu kynureninowego w mózgu płodów niedotlenionych i kontrolnych zacierała się w przeciągu pierwszej doby życia.

Ostatnio wykazano aktywność aminotransferaz kynureninowych w łożysku ludzkim oraz obecność kwasu kynureninowego w krwi płodowej [49].

of their brains. Low levels of seryl kynurenine probably led to lower content of KYNA in hypothalamus and hippocampus. Considering its protective activity for neurons, authors concluded, that in fetuses exposed to hypoxia resulting from altered placental circulation, the KYNA-related neuroprotective potential is reduced. Opposite results were presented by Ceresoli-Borroni et al. Experimental short-term (15 min.) hypoxia of rat fetuses [48] resulted in significant increases of brain KYNA concentrations observed right after the birth. The differences in concentrations of KYNA in hypoxic rats and normal controls vanished in first day of life.

Recently activity of kynurenine aminotransferases in human placenta and KYNA in fetal blood were discovered [49].

Piśmiennictwo / References:

1. Munn DH, Zhou M, Attwood JT et al. Prevention of allogenic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281:1191-3.
2. Yamazaki F, Kuroiwa T, Takikawa O et al. Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme. *Biochem J* 1985;230:635-8.
3. Schröcksnadel H, Baier-Bitterlich G, Dapunt O et al. Decreased plasma tryptophan in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:47-50.
4. Kudo Y, Boyd CAR. Human placental indoleamine 2,3-dioxygenase: Cellular localization and characterization of an enzyme preventing fetal rejection. *BBA* 2000;1500:119-24.
5. Munn DH, Armstrong E. Cytokine regulation of human monocyte differentiation in vitro: the tumor-cytotoxic phenotype induced by macrophage colony-stimulating factor is developmentally regulated by gamma-interferon. *Cancer Res* 1993;53:2603-13.
6. Munn DH, Pressey J, Beall AC et al. Selective activation-induced apoptosis of peripheral T cells imposed by macrophages. A potential mechanism of antigen-specific peripheral lymphocyte deletion. *J Immunol* 1996;156:523-32.
7. Olney JW, Labruyere J, Wang G et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science* 1991;254:1515-8.
8. Ishimaru M, Fukamauchi F, Olney JW. Halothane prevents MK801 neurotoxicity in the rat cingulate cortex. *Neurosci Lett* 1995;193:1-4.
9. Jevtovic-Todorovic V, Kirby CO, Olney JW. Isoflurane and propofol block neurotoxicity caused by MK801 in the rat posterior cingulate/retrosplenial cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:168-74.
10. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M et al. Blockade of glutamate receptors triggers apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283:70-4.
11. Olney JW, Farber NB, Wozniak DF et al. Environmental agents that have the potential to trigger massive apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Environ Health Perspect* 2000;108(suppl 3):383-8.
12. Perkins MN, Stone TW. An ionophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interactions with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res* 1982;247:184-7.

13. **Foster AC, Collines JF, Schwarcz R.** On the excitotoxic properties of quinolinic acid, 2,3-piperidine dicarboxylic acids and structurally related compounds. *Neuropharmacology* 1983;22:1331-42.
14. **Moroni F, Lombardi G, Carlí V et al.** The excitotoxin quinolinic acid is present and unevenly distributed in the rat brain. *Brain Res* 1984;295:352-5.
15. **Allegrì G, Costa CVL, Bertazzo A et al.** Enzyme activities of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway in various species of animals. *Il Farmaco* 2003;58:829-36.
16. **Fernstrom JD.** Role of precursor availability in the control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev* 1983;63:484-546.
17. **Peters JC.** Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. *Adv Exp Med Biol* 1991;294:345-58.
18. **Wolf H.** Studies on tryptophan metabolism in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;136S:1-186.
19. **Schmidt W, Guidetti P, Okuno E et al.** Characterization of human brain kynurenine aminotransferases using [³H] kynurenine as a substrate. *Neuroscience* 1993;55:177-84.
20. **van de Kamp JL, Smolen A.** Response of kynurenine pathway enzymes to pregnancy and dietary level of vitamin B-6. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;51:753-8.
21. **Guidetti P, Okuno E, Schwarcz R.** Characterization of rat brain kynurenine aminotransferases I and II. *J Neurosci Res* 1997;50:457-65.
22. **Moroni F, Russi P, Lombardi G et al.** Presence of kynurenic acid in the mammalian brain. *J Neurochem* 1988;51:177-80.
23. **Turski WA, Nakamura M, Todd WP et al.** Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res* 1988;454:164-9.
24. **Swartz KJ, Matson WR, MacGarvey U et al.** Measurement of kynurenic acid in mammalian brain extracts and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with fluorometric and colometric electrode array detection. *Anal Biochem* 1990;185:363-76.
25. **Baran H, Amann G, Lubec B et al.** Kynurenic acid and kynurenine transaminase in heart. *Pediatr Res* 1997;41:404-10.
26. **Schwarcz R, Whetsell WO, Turski WA.** Kynurenines and nerve cell death. W: Nappi G (red): *Neurodegenerative Disorders: The Role Played by Endotoxins and Xenobiotics*, Raven Press, Nowy Jork, 1988, s. 7-21.
27. **Vassella F, Hellström B.** On the excretion of tryptophan metabolites in human "fetal" and neonatal urine. *Biol Neonat* 1962;4:102-12.
28. **Heyes MP, Quearry BJ.** Quantification of kynurenic acid in cerebrospinal fluid: effects of systemic and central L-kynurenine administration. *J Chromat* 1990;530:108-15.
29. **Matsuo S, Inoue F, Takeuchi Y et al.** Efficacy of tryptophan for the treatment of nonketotic hyperglycinaemia: a new therapeutic approach for modulating the N-methyl-D-aspartate receptor. *Pediatrics* 1995;95:142.
30. **Morita I, Kawamoto M, Yoshida H.** Difference in the concentration of tryptophan metabolites between maternal and umbilical foetal blood. *J Chromat* 1992;576:334-9.
31. **Hervé C, Beyne P, Jamault H et al.** Determination of tryptophan and its kynurenine pathway metabolites in human serum by high-performance liquid chromatography with simultaneous ultraviolet and fluorimetric detection. *J Chromat B* 1996;675:157-61.
32. **El-Zoghby SM, El-Kholy ZA, Saad AA et al.** The effect of environment on tryptophan metabolism "via kynurenine" in oral contraceptives users. *Acta Vitaminol Enzymol* 1978;32:167-75.
33. **Brin M.** Abnormal tryptophan metabolism in pregnancy and with the oral contraceptive pill. II. Relative levels of vitamin B6 vitamers in cord and maternal blood. *Am J Clin Nutr* 1971;24:704-8.
34. **Cleary RE, Lument L, Li T-K.** Maternal and fetal plasma levels of pyridoxal phosphate at term: Adequacy of vitamin B6 supplementation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:25-8.
35. **Lumeng L, Cleary RE, Wagner R et al.** Adequacy of vitamin supplementation during pregnancy: A prospective study. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1376-83.
36. **Brown RR, Rose DP, Price JM et al.** Tryptophan metabolism as affected by anovulatory agents. *Ann NY Acad Sci* 1969;166:44-56.
37. **Brophy MH, Siiteri PK.** Pyridoxal phosphate and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;121:1075-9.
38. **Furshpan EJ, Potter DD.** Seizure-like activity and cellular damage in rat hippocampal neurons in cell culture. *Neuron* 1989;3:199-207.
39. **Cotton DB, Hallak M, Janusz C et al.** Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:974-8.
40. **MacDonald JF, Nowak LM.** Mechanisms of blockade of excitatory amino acid receptor channels. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:167-72.
41. **Farooqui AA, Horrocks LA.** Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Rev* 1991;16:171-91.
42. **Mayer ML, Westbrook GL.** Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid channels by divalent cations in mouse cultured central neurons. *J Physiol (Lond)* 1987;394:501-27.
43. **Asher P, Nowak L.** The role of divalent cations and the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurons in culture. *J Physiol (Lond)* 1988;399:247-66.
44. **Katz B, Miledi R.** Tetrodotoxin-resistant electric activity in presynaptic terminals. *J Physiol (Lond)* 1969;203:459-87.
45. **Kazda H, Taylor N, Healy D et al.** Maternal, umbilical and amniotic fluid concentrations of tryptophan and kynurenine after labor or cesarean section. *Pediatr Res* 1998;44:368-73.
46. **Beal MF, Swartz KJ, Isacson O.** Developmental changes in brain kynurenic acid concentrations. *Dev Brain Res* 1992;68:136-9.
47. **Walker DW, Curtis B, Lacey B et al.** Kynurenic acid in brain and cerebrospinal fluid of fetal, newborn, and adult sheep and effects of placental embolization. *Pediatr Res* 1999;45:820-6.
48. **Ceresoli-Borroni G, Schwarcz R.** Perinatal kynurenine pathway metabolism in the normal and asphyctic rat brain. *Amino Acids* 2000;19:311-23.
49. **Milart P.** Metabolizm kwasu kynureninowego w jednostce maczyno-łożyskowo-płodowej w przebiegu ciąży fizjologicznej i wybranych stanach patologii położniczej. Praca habilitacyjna. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 2007.