

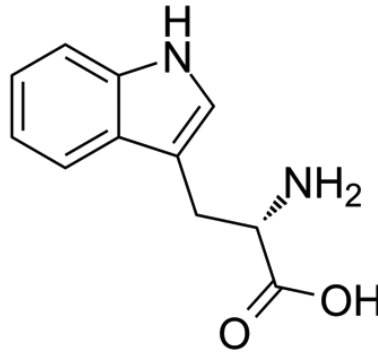
Bölüm 8

KİNÜRENİN YOLAĞI

Emine Feyza YURT¹

GİRİŞ

Triptofan (Trp), proteinlerin biosentezinde kullanılan bir alfa amino asittir. Şekil 1'de kimyasal yapısı gösterilen triptofan, bir alfa amino grubu, bir alfa karboksilik asit grubu ile yan zincirinde indol grubu içerir ve bu onu polar olmayan bir aromatik amino asit yapar. Trp, mantar, bakteri ve bitkiler tarafından sentezlenen, insanlar ve bütün hayvanlar için esansiyel olan bir amino asittir. Protein sentezi için gerekli bir bileşen olmasının yanı sıra, bazı önemli biyoaktif maddelerin üretimi için de zorunlu bir substrattır (1).



Şekil 1. Triptofanın kimyasal yapısı

Diyet ile alınan Trp'nin sadece %1'inden daha az bir kısmı protein sentezi için kullanılır. Geri kalan kısmı ise Tablo 1'de gösterilen 4 farklı yolak ile metabolize edilerek yıkılır (2). Bu aşamada fizyolojik olarak önemli metabolitler sentezlenir. Bu yolların en önemlisi Trp degradasyonunun %95'ini sağlayan kinürenin yolağıdır. Kinürenin yolağında pek çok biyolojik olarak aktif olan metabolit sentezlenir. Bu metabolitler şunlardır:

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID iD: 0000-0001-5686-7576, eminefeyzayurt@gmail.com.

sentezlenir. Kinürenin yolağı ve metabolitleri, insan sağlığında ve hastalıklarda, özellikle de immün disfonksiyon ve merkezi sinir sistemi bozukluklarında oynadığı önemli rollerin keşfedilmesi ile son yıllarda büyük ilgi görmektedir.

Kinürenin yolağı temel olarak karaciğerde Trp 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimi ile gerçekleşir. Kinürenin yolağı indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enzimi ile ekstrahepatik olarak da gerçekleştirilir, fakat Trp degradasyonuna katkısı minimaldir (%5-%10). Bununla beraber, immün aktivasyon gibi bazı durumlarda, proenflamatuvar sitokinler ve uyarılar aracılığıyla bu yolak aktivitesini artırarak ön plana çıkar. IDO ekstrahepatik kinürenin yolağının hız kısıtlayıcı basamağıdır. IDO aktivitesi, interferon gama (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinler tarafından arttırılırken, interlökin-4 (IL-4) gibi antiinflamatuvar sitokinler tarafından inhibe edilir. IDO dendritik hücrelerde, monositlerde ve makrofajlarda ekspresyone edilerek, esansiyel bir amino asit olan triptofan katabolizması üzerinden T hücrelerini modüle eder. T-hücre modülasyonu ve anlatılan diğer mekanizmalar sayesinde, IDO'nun anti-mikrobiyal, anti-karsinojenik, antioksidan aktivite, immünregülasyon, otoimmünitenin baskılanması ve nöropatoloji gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir.

Kinürenin Trp oranı (K/Trp) yani TDO ve IDO'nun ilk ürününün konsantrasyonunun substrat konsantrasyonuna oranı, Trp degradasyonun göstergesidir. Trp yıkımının TDO yerine IDO aktivasyonundan kaynaklandığını doğrulamak için, eşlik eden bağışıklık sistemi aktivasyonunun gösterilmesi gerekir. Plazmadaki Kyn ve Trp konsantrasyonunu belirlemek için birçok HPLC yöntemi geliştirilmiştir (UV veya kolorimetrik saptama). Fakat bu HPLC yöntemleri genellikle seçicilikten yoksundur ve nispeten uzun bir çalışma süresine sahiptir. Son yıllarda, plazma örneklerinde Trp ve K analiz etmek için LC-MS / MS yöntemleri de rapor edilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 8;10:158. doi: 10.3389/fendo.2019.00158. PMID: 31024440; PMCID: PMC6463810.
2. Badawy AA. Tryptophan metabolism, disposition and utilization in pregnancy. *Biosci Rep*. 2015 Sep 17;35(5):e00261. doi: 10.1042/BSR20150197. PMID: 26381576; PMCID: PMC4626867.
3. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017 Mar 15;10:1178646917691938. doi: 10.1177/1178646917691938. PMID: 28469468; PMCID: PMC5398323.
4. Kim YK, Myint AM, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication-naïve and medication-free schizoph-

- renic patients. *Neuropsychobiology*. 2009;59(2):123-9. doi: 10.1159/000213565. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19390223.
5. Sugimoto H, Oda S, Otsuki T, Hino T, Yoshida T, Shiro Y. Crystal structure of human indoleamine 2,3-dioxygenase: catalytic mechanism of O₂ incorporation by a heme-containing dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 21;103(8):2611-6. doi: 10.1073/pnas.0508996103. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16477023; PMCID: PMC1413787.
 6. Mbongue JC, Nicholas DA, Torrez TW, Kim NS, Firek AF, Langridge WH. The Role of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase in Immune Suppression and Autoimmunity. *Vaccines (Basel)*. 2015 Sep 10;3(3):703-29. doi: 10.3390/vaccines3030703. PMID: 26378585; PMCID: PMC4586474.
 7. Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, Mellor AL. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 2005 May;22(5):633-42. doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.013. PMID: 15894280.
 8. Opitz CA, Wick W, Steinman L, Platten M. Tryptophan degradation in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Oct;64(19-20):2542-63. doi: 10.1007/s00018-007-7140-9. PMID: 17611712.
 9. Terness P, Chuang JJ, Opelz G. The immunoregulatory role of IDO-producing human dendritic cells revisited. *Trends Immunol*. 2006 Feb;27(2):68-73. doi: 10.1016/j.it.2005.12.006. Epub 2006 Jan 10. PMID: 16406698.
 10. Moffett JR, Namboodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol*. 2003 Aug;81(4):247-65. doi: 10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01177.x. PMID: 12848846.
 11. Groseclose EE, Frank L. The activity of pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase in rats and mice is not altered by oxygen exposure. *Biochim Biophys Acta*. 1982 Aug 10;705(3):341-7. doi: 10.1016/0167-4838(82)90256-4. PMID: 6289901.
 12. Mellor AL, Chandler P, Lee GK, Johnson T, Keskin DB, Lee J, Munn DH. Indoleamine 2,3-dioxygenase, immunosuppression and pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):143-50. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00040-2. PMID: 12385839.
 13. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998 Aug 21;281(5380):1191-3. doi: 10.1126/science.281.5380.1191. PMID: 9712583.
 14. Brandacher G, Cakar F, Winkler C, Schneeberger S, Obrist P, Bösmüller C, Werner-Felmayer G, Werner ER, Bonatti H, Margreiter R, Fuchs D. Non-invasive monitoring of kidney allograft rejection through IDO metabolism evaluation. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):60-7. doi: 10.1038/sj.ki.5002023. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17136028.
 15. Su J, Chen X, Huang Y, Li W, Li J, Cao K, Cao G, Zhang L, Li F, Roberts AI, Kang H, Yu P, Ren G, Ji W, Wang Y, Shi Y. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ*. 2014 Mar;21(3):388-96. doi: 10.1038/cdd.2013.149. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24162664; PMCID: PMC3921585.
 16. Shi Y, Su J, Roberts AI, Shou P, Rabson AB, Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol*. 2012 Mar;33(3):136-43. doi: 10.1016/j.it.2011.11.004. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22227317; PMCID: PMC3412175.

17. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4619-21. doi: 10.1182/blood-2003-11-3909. Epub 2004 Mar 4. PMID: 15001472.
18. Adam R, Rüssing D, Adams O, Ailyati A, Sik Kim K, Schrotten H, Däubener W. Role of human brain microvascular endothelial cells during central nervous system infection. Significance of indoleamine 2,3-dioxygenase in antimicrobial defence and immunoregulation. *Thromb Haemost*. 2005 Aug;94(2):341-6. doi: 10.1160/TH05-01-0053. PMID: 16113824.
19. Kwidzinski E, Bechmann I. IDO expression in the brain: a double-edged sword. *J Mol Med (Berl)*. 2007 Dec;85(12):1351-9. doi: 10.1007/s00109-007-0229-7. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17594069.
20. Liu H, Liu L, Liu K, Bizargity P, Hancock WW, Visner GA. Reduced cytotoxic function of effector CD8+ T cells is responsible for indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent immune suppression. *J Immunol*. 2009 Jul 15;183(2):1022-31. doi: 10.4049/jimmunol.0900408. Epub 2009 Jun 29. PMID: 19564344.
21. Liu WL, Lin YH, Xiao H, Xing S, Chen H, Chi PD, Zhang G. Epstein-Barr virus infection induces indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocyte-derived macrophages through p38/mitogen-activated protein kinase and NF- κ B pathways: impairment in T cell functions. *J Virol*. 2014 Jun;88(12):6660-71. doi: 10.1128/JVI.03678-13. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24696473; PMCID: PMC4054364.
22. Grant RS, Naif H, Thuruthyl SJ, Nasr N, Littlejohn T, Takikawa O, Kapoor V. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in primary human macrophages by human immunodeficiency virus type 1 is strain dependent. *J Virol*. 2000 May;74(9):4110-5. doi: 10.1128/jvi.74.9.4110-4115.2000. PMID: 10756023; PMCID: PMC111925.
23. Boasso A, Herbeuval JP, Hardy AW, Anderson SA, Dolan MJ, Fuchs D, Shearer GM. HIV inhibits CD4+ T-cell proliferation by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase in plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3351-9. doi: 10.1182/blood-2006-07-034785. Epub 2006 Dec 7. PMID: 17158233; PMCID: PMC1852248.
24. Cunningham AL, Donaghy H, Harman AN, Kim M, Turville SG. Manipulation of dendritic cell function by viruses. *Curr Opin Microbiol*. 2010 Aug;13(4):524-9. doi: 10.1016/j.mib.2010.06.002. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598938.
25. Fuchs D, Forsman A, Hagberg L, Larsson M, Norkrans G, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Immune activation and decreased tryptophan in patients with HIV-1 infection. *J Interferon Res*. 1990 Dec;10(6):599-603. doi: 10.1089/jir.1990.10.599. PMID: 2128302.
26. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 1;124(7):654-63. doi: 10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00006. PMID: 8607594.
27. Linde A. Diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1996;100:83-8. PMID: 8860358.
28. Tugizov S, Herrera R, Veluppillai P, Greenspan J, Greenspan D, Palefsky JM. Epstein-Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. *J Virol*. 2007 Jun;81(11):5484-96. doi: 10.1128/JVI.00171-07. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17376918; PMCID: PMC1900306.

29. Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res.* 2012 Nov 1;72(21):5435-40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0569. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23090118.
30. Schroecksadel K, Winkler C, Duftner C, Wirleitner B, Schirmer M, Fuchs D. Tryptophan degradation increases with stage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25(3):334-7. doi: 10.1007/s10067-005-0056-6. Epub 2005 Nov 1. PMID: 16261283.
31. Widner B, Sepp N, Kowald E, Ortner U, Wirleitner B, Fritsch P, Baier-Bitterlich G, Fuchs D. Enhanced tryptophan degradation in systemic lupus erythematosus. *Immunobiology.* 2000 Apr;201(5):621-30. doi: 10.1016/S0171-2985(00)80079-0. PMID: 10834318.
32. Pertovaara M, Raitala A, Uusitalo H, Pukander J, Helin H, Oja SS, Hurme M. Mechanisms dependent on tryptophan catabolism regulate immune responses in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2005 Oct;142(1):155-61. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02889.x. PMID: 16178870; PMCID: PMC1809473.
33. Schröcksadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta.* 2006 Feb;364(1-2):82-90. doi: 10.1016/j.cca.2005.06.013. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16139256.
34. Huang Y, Louie A, Yang Q, Massenkoff N, Xu C, Hunt PW, Gee W. A simple LC-MS/MS method for determination of kynurenine and tryptophan concentrations in human plasma from HIV-infected patients. *Bioanalysis.* 2013 Jun;5(11):1397-407. doi: 10.4155/bio.13.74. Erratum in: *Bioanalysis.* 2013 Jun;5(12):1602. PMID: 23742309; PMCID: PMC3830928.