

Ковалевич А. В.

АКТИВНОСТЬ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ

Научный руководитель: доц. Наумов А. В.

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Основная масса поступившего с пищей триптофана (Трп) метаболизируется гидроксилированием, декарбокислированием, трансаминированием и кинурениновым путем. Наиболее важным в количественном отношении является кинурениновый путь (КП). Печеночный КП составляет ~95% от общего распада триптофана в организме и содержит полный набор ферментов, приводящих к синтезу никотинамида (витамина В3), НАД⁺, и полному окислению триптофана до СО₂ и воды. Вне печени КП широко распространен, но его вклад в распад триптофана при нормальных условиях невелик и значительно возрастает в условиях иммунной активации [Badawy А.2002].

КП контролируется главным образом *триптофан-2,3-диоксигеназой* (ТДО) и *индол-3-амин-2,3-диоксигеназой* (ИДО). ТДО осуществляет контроль КП при нормальных физиологических условиях, а ИДО при воспалительных процессах.

В печени КП начинается со взаимодействия пиррольного фрагмента L-Трп с ТДО, а в прочих тканях - со взаимодействия этого же фрагмента с ИДО. Далее продукт гидролизуется до кинуренина (К) *N-формилкинуренинформамидазой*. Кинуренин представляет собой гидроксилированный 3-гидроксикинуренин (3-ГК), который гидролизуется *кинурениназой* до 3-гидроксиантраиловой кислоты (3-ГАК). 3-ГАК превращается в хинолиновую кислоту (ХК) в результате неферментативной циклизации акролеиламинофумарата. ХК может превращаться в никотинамид с последующим превращением в НАД⁺. Кинуренин может быть преобразован в антраиловую кислоту *кинурениназой*. Путём трансаминирования К и 3-ГК могут превращаться в кинуреновую кислоту и ксантуреновую кислоту соответственно.

Большая часть Трп в плазме крови существует в связанной с альбумином форме. Только 5-10% Трп свободно и доступно для непосредственного поглощения тканями и органами. Следовательно, доступность Трп для КП определяется количеством свободного Трп в крови, поэтому важна подробная оценка этого параметра. Уровень свободного Трп (0,1 - 0,5 мМ) - лабильный параметр, на который могут влиять различные факторы: пищевые, гормональные, психологические и фармакологические [Badawy А.2017]. Его величина является основным фактором, определяющим образование метаболитов кинуренина. Дополнительная экспрессия ТДО и ИДО также увеличивают внутриклеточный уровень метаболитов кинуренина, но снижает уровень Трп в плазме крови, что сказывается на других Трп-зависимых процессах: синтезе серотонина и мелатонина в мозге. Многие лекарственные и химические вещества, способные ингибировать ТДО (аллопуринол, антидепрессанты, глюкоза и никотинамид), увеличивают уровень свободного Трп в плазме крови, чем повышают доступность Трп для внепеченочных тканей и, например, нормализуют статус биосинтеза серотонина и мелатонина при тяжелых депрессивных расстройствах.