

Kwas kynureninowy – metabolizm i regulacja przemian szlaku kynureninowego

Kynurenine acid - metabolism and regulation of kynurenine pathway

Magdalena Kozłowska¹, Piotr Kozłowski²

¹ Katedra i Klinika Neurologii, UM w Lublinie

² Katedra Anatomii Człowieka, Zakład Anatomii Prawidłowej, UM w Lublinie

**Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. W. Chodźki 1, 20-093 Lublin
e-mail: piotr7176@gmail.com**

Streszczenie

Kwas kynureninowy (KYNA) po raz pierwszy został wyizolowany z moczu psa w 1853 roku przez niemieckiego chemika Justusa von Liebiga. KYNA odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych. Jego podwyższone stężenie w strukturach mózgu czy też w płynie mózgowo- rdzeniowym stwierdzono m.in. w schizofrenii, w chorobie afektywnej dwubiegunowej, chorobie Alzheimera, w zapaleniu opon mózgowo- rdzeniowych, w chorobach autoimmunologicznych, w procesach zapalnych oraz w zaburzeniach pamięci i uczenia się. Zmniejszone stężenie KYNA charakterystyczne jest m.in. dla stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona, choroby Huntingtona oraz padaczką. W patogenezie większości wyżej wymienionych jednostek chorobowych, stwierdza się nadmierną aktywację receptorów dla aminokwasów pobudzających, dla których KYNA jest antagonistą. Kwas kynureninowy jest związkiem organicznym, naturalnie występującym w przyrodzie. Aminokwas ten należy do grupy aminokwasów egzogennych, samodzielnie syntezować mogą go jedynie niektóre rośliny i bakterie. Największa ilość tryptofanu około 95% metabolizowana jest na drodze szlaku kynureninowego. Zaledwie 1% tryptofanu dostarczanego w diecie służy do produkcji serotoniny w mózgu. Proces regulacji syntezy KYNA zarówno w OUN jak i na obwodzie jest zjawiskiem skomplikowanym. obwodzie jest zjawiskiem skomplikowanym, na którego wpływ ma wiele czynników.

Słowa kluczowe: kwas kynureninowy, szlak kynureninowy, tryptofan

Abstract

Kynurenic acid (KYNA) was first isolated from the dog's urine in 1853 by german chemist Justus von Liebig. KYNA probably plays an important role in the pathogenesis of

many neurodegenerative and psychiatric diseases. Its elevated concentration were found in the brain (*post mortem*) or in the cerebrospinal fluid patients with schizophrenia, bipolar disorder, Alzheimer's disease, meningitis, autoimmune diseases, inflammatory processes and memory and learning disorders. The reduced KYNA concentration is characteristic for multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's disease and epilepsy. KYNA is an organic compound naturally occurring in nature. This amino acid belongs to the group of exogenous amino acids and can be synthesized by plants and bacteria alone. The largest amount of tryptophan about 95% is metabolised by the kynurenine pathway. Only 1% of tryptophan supplied in the diet serves to produce serotonin in the brain. The process of regulation of KYNA synthesis in both the CNS and the periphery is complicated.

Key words: kynurenine acid, kynurenine pathway, tryptophan

Kwas kynureninowy

Kwas kynureninowy (KYNA) po raz pierwszy został wyizolowany z moczu psa w 1853 roku przez niemieckiego chemika Justusa von Liebiga [1] i otrzymał swoją nazwę od greckiego słowa – kynos (pies) [28]. W 1914 roku jego strukturę molekularną opisał Homer [29]. Przez wiele lat KYNA postrzegany był jako produkt uboczny przemian enzymatycznych tryptofanu, który nie wykazuje funkcji biologicznych [2]. W drugiej połowie XX wieku KYNA został wyizolowany z wielu tkanek, wydalin i wydzielin ludzkich. Jednak nadal nie przypisywano mu wpływu na organizm ludzki. Dopiero w 1982 roku wykazano, że KYNA hamuje aktywność neuronów w mózgu szczurów [3]. Początkowo badania dotyczące roli KYNA ograniczono do wpływu na OUN. W 1988 roku wykazano, że KYNA występuje w różnych częściach ludzkiego mózgu w różnych stężeniach [4]. Syntezę KYNA oraz występowanie aminotransferaz kynureninowych KAT I i KAT II, niezbędnych do jego wytwarzania stwierdzono początkowo w neuronach hipokampa w 1992 roku [5], później w korze mózgowej [6], a także w oligodendrocytach [7]. Na przestrzeni lat dowiedziono, że KYNA odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych. Jego podwyższone stężenie w strukturach mózgu czy też w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono m.in. w schizofrenii [8,9], w chorobie afektywnej dwubiegunowej [10], chorobie Alzheimera [11], w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, w chorobach autoimmunologicznych, w procesach zapalnych [12] oraz w zaburzeniach pamięci i uczenia się [13]. Zmniejszone stężenie KYNA charakterystyczne jest m.in. dla stwardnienia rozsianego [14], choroby Parkinsona [15], choroby Huntingtona [16] oraz padaczką [17]. W patogenezie większości wyżej wymienionych jednostek chorobowych, stwierdza się nadmierną aktywację receptorów dla aminokwasów pobudzających, dla których KYNA jest antagonistą [18]. W 1991 roku Fukui i wsp. [19] wykazali, że KYNA po jednorazowym podaniu przenika barierę krew-mózg jedynie w niewielkim stopniu, bądź nie przenika bariery krew- mózg w ogóle. Nadal nie wiele wiadomo jednak czy długotrwałe podawanie KYNA wpływa na przenikanie przez barierę krew-mózg. W kolejnych latach badania wykazały, że KYNA występuje również w tkankach obwodowych i to w znacząco wyższym stężeniu w porównaniu do OUN. Obecność KYNA stwierdzono m.in. w ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym, surowicy krwi, wątrobie [20], jelitach [20,24], nerkach [21], sercu mięśniowym [22], śródbłonku naczyń [23], żółci, soku trzustkowym [25] i wielu innych tkankach. Wiadomo już wiele na temat wpływu KYNA w ośrodkowym układzie nerwowym, jednak nadal mało wiemy o działaniu KYNA na obwodzie. Aktualnie badania nad rolą i występowaniem KYNA dotyczą każdej dziedziny medycyny. Badania dotyczące KYNA rozszerzono w 2009 roku o ocenę zawartości KYNA w produktach żywnościowych [26,27],

dowodzono bowiem że KYNA dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i może zostać dostarczony z pożywieniem [24].

Kwas kynureninowy jest związkiem organicznym, naturalnie występującym w przyrodzie, należącym do grupy hydroksykwasów aromatycznych. Występuje formie: hydroksy – kwas 4-hydroksychinolino-2-karboksyłowy oraz w formie keto - kwas 4-okso-1,4-dihydrochinolino-2-karboksyłowy. Wzór sumaryczny KYNA to $C_{10}H_7NO_3$. KYNA powstaje na skutek przemian metabolicznych tryptofanu. Aminokwas ten należy do grupy aminokwasów egzogennych, samodzielnie syntezować mogą go jedynie niektóre rośliny i bakterie. W odróżnieniu od innych aminokwasów egzogennych w osoczu jest w 80% związany z albuminami [28] i występuje w nim w stałych stężeniach [29]. W ludzkim ciele jedynie 4% dostarczanej puli tryptofanu wykorzystywane jest do budowy białek. Pozostała część przekształcana jest na drodze trzech przemian: 1). dekarboksylacji do tryptaminy; 2). hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu a następnie do 5-hydroksytryptaminy czyli serotoniny; 3). na drodze szlaku kynureninowego (rozerwanie pierścienia indolowego i wytworzenie kynureniny) [30]. Metabolizm tryptofanu do serotoniny odbywa się jedynie po przekroczeniu bariery krew- mózg w OUN. Zaledwie 1% tryptofanu dostarczanego w diecie służy do produkcji serotoniny w mózgu. Największa ilość tryptofanu około 95% metabolizowana jest na drodze szlaku kynureninowego [31,32].

Pierwszym etapem przekształcenia tryptofanu w kwas kynureninowy jest wytworzenie N- formylkynureniny. Reakcja ta katalizowana jest przez dwa enzymy: 2,3-dihydrooksygenazę tryptofanową (TDO) i 2,3-dihydrooksygenazę indolanową (IDO). N-formylkynurenina jest związkiem nietrwałym i bardzo szybko przekształcana jest do L-kynureniny (L-KYN). Etap ten katalizuje enzym formamidaza. L-KYN przekształcana jest dalej na trzech konkurencyjnych szlakach w zależności od potrzeb organizmu czy też tkanki w której się znajduje. L-KYN przy udziale enzymu 3-hydroksylazy kynureninowej przekształcany jest do 3-hydroksykynureniny (3-HKA), która dalej może być przekształcona na dwa sposoby. Przy udziale aminotransferazy kynureninowej 3-HKA przekształcany jest do kwasu ksanturenowego (XA) bądź z pomocą enzymu kynureninazy do kwasu 3-hydroksyantranilowego (3-HANA). Następnie w bardzo szybkim czasie 3-HANA ulega przekształceniu do kwasu chinolinowego (QIN) z pomocą oksydazy 3-hydroksyantranilowej. Produkt ten zostaje po raz kolejny przekształcony do dinukleotydu kwasu nikotynowego (NAD). Drugą możliwą przemianą L-KYN jest wytworzenie kwasu antranilowego (AA) z pomocą kynureninazy, który na drodze niespecyficjnej hydroksylacji może zostać przekształcony do 3-HANA. Trzecią i ostatnią możliwą przemianą L-KYN jest szlak kynureninowy, gdzie przy udziale aminotransferaz kynureninowych (KAT) powstaje kwas kynureninowy. KYNA jest końcowym produktem przemian tryptofanu, nie podlega dalszym przemianom metabolicznym i wydalany jest z moczem [30].

Pierwszy etap przemian tryptofanu do N-formylkynureniny katalizują dwa enzymy 2,3-dihydrooksygenaza tryptofanowa (TDO) oraz indolanowa (IDO). Największą aktywność TDO stwierdzono w organizmie człowieka w komórkach wątroby [33-36]. Występowanie TDO opisano również w OUN [36,37,38]. TDO jest enzymem specyficznym dla tryptofanu [46]. Regulacja aktywności TDO opiera się na mechanizmie sprzężenia zwrotnego z udziałem kortyzolu, glukagonu oraz tryptofanu [31,36,38,39,40]. W odróżnieniu od TDO 2,3-dehydrogenaza indolanowa (IDO) występuje w większości komórek ciała ludzkiego [36], z wyjątkiem hepatocytów [40]. Największą aktywność IDO stwierdzono jelitach [41-42]. Największą aktywność IDO stwierdzono w komórkach dendrytycznych, makrofagach, eozynofilach oraz w komórkach śródbłonna naczyńowego [43]. IDO w przeciwieństwie do TDO nie jest specyficzna tylko dla tryptofanu [44]. Badania wykazały, że najistotniejszym czynnikiem pobudzającym aktywność IDO jest interferon gamma, tryptofan, interferon alfa

[39], TNF alfa ale również cytokiny procesu zapalnego i komórek nowotworowych – IL-1 IL-12, IL-18, PGE2 [38,40-45].

Proces regulacji syntezy KYNA zarówno w OUN jak i na obwodzie jest zjawiskiem skomplikowanym. obwodzie jest zjawiskiem skomplikowanym, na którego wpływ ma wiele czynników. Jednym z podstawowych czynników regulujących syntezę KYNA jest podaż L-KYN, czyli prekursora KYNA, który posiada zdolność przenikania przez barierę krew- mózg. Badania wykazały, że ograniczający wpływ na produkcję KYNA mają aminokwasy takie jak tryptofan, cysteina, fenytoina, glutamina, kwas glutaminowy i kwas asparaginowy [46]. Na zmniejszenie stężenia KYNA wpływa również obecność kwasu aminooksyoctowego (AOAA), który blokuje enzymy KAT zarówno po podaniu domózgowym jak i obwodowo. AOAA powoduje śmierć komórek nerwowych w prążkowie oraz wystąpienie drgawek [47,48]. Do obniżenia stężenia KYNA przyczynia się też L-nitroarginia, będąca inhibitorem syntazy tlenku azotu (NO) [49] czy też obecność agonistów receptorów metabotropowych takich jak kwas L (+)-2-amino-4-fosfonomasłowy (L-AP4) i kwas (±)-1-aminocyklopentano-trans-1,3-dikarboksyłowy (t-ACPD) [50,51]. Z kolei pirogronian odwracając hipoglikemię przywraca syntezę KYNA [52]. Nie bez znaczenia pozostaje skład środowiska jonowego komórek. Do produkcji KYNA niezbędna jest obecność jonów sodu i magnezu [53], natomiast zarówno nadmiar jak i niedobór jonów potasu i chloru wpływa ograniczająco na produkcję KYNA w komórkach [54].

Piśmiennictwo

1. Liebig J. Uber Kynurensaure. Justus Liebig's Ann Chem 1853; 86: 125-126.
2. Asayama C. Feeding Experiments with Kynurenic Acid. Biochem J. 1916;10(3): 466-472.
3. Perkins MN, Stone TW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. Brain Res. 1982;247(1):184-187.
4. Turski WA, Nakamura M, Todd WP, Carpenter BK, Whetsell WO Jr, Schwarcz R. Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. Brain Res. 1988;454(1-2):164-169.
5. Du F, Schmidt W, Okuno E, Kido R, Köhler C, Schwarcz R: Localization of kynurenine aminotransferase immunoreactivity in the rat hippocampus. J. Comp. Neurol., 1992; 321: 477-487.
6. Rzeski W, Kocki T, Dybel A, Wejksza K, Zdzisińska B, Kandefers-Szerszeń M, Turski WA, Okuno E, Albrecht J: Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in cultured cerebral cortical neurons. J. Neurosci. Res., 2005; 80: 677-682
7. Wejksza K, Rzeski W, Okuno E, Kandefers-Szerszeń M, Albrecht J, Turski WA: Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in oligodendrocyte cell line (OLN-93). Neurochem. Res., 2005; 30: 963-968

8. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC: Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2001; 50: 521–530
9. Erhardt S., Blennow K., Nordin C., Skogh E., Lindström L.H., Engberg G.: Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 2001; 313: 96–98
10. Olsson S.K., Samuelsson M., Saetre P., Lindström L., Jönsson E.G., Nordin C., Engberg G., Erhardt S., Landén M.: Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2010; 35: 195–199
11. Baran H., Jellinger K., Deecke L.: Kynurenine metabolism in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.*, 1999; 106: 165–181
12. Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S., Davis L.E., Demitrack M.A., Der M., Dilling L.A., Elia J., Kruesi M.J., Lackner A., Larsen S.A., Lee K., Leonard H.L., Markey S.P., Martin A., Milstein S., Mouradian M.M., Pranzatelli M.R., Quearry B.J., Salazar A., Smith M., Strauss S.E., Suderland T., Swedo S.W., Tourtellotte W.W.: Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain*, 1992; 115: 1249–1273
13. Chess A.C., Bucci D.J.: Increased concentration of cerebral kynurenic acid alters stimulus processing and conditioned responding. *Behav. Brain Res.*, 2006; 170: 326–332
14. Rejdak K., Bartosik-Psujek H., Dobosz B., Kocki T., Grieb P., Giovannoni G., Turski W.A., Stelmasiak Z.: Decreased level of kynurenic acid in cerebrospinal fluid of relapsing-onset multiple sclerosis patients. *Neurosci. Lett.*, 2002; 331: 63–65
15. Ogawa T., Matson W.R., Beal M.F., Myers R.H., Bird E.D., Milbury P., Saso S.: Kynurenine pathway abnormalities in Parkinson's disease. *Neurology*, 1992; 42: 1702–1706
16. Jauch D., Urbańska E.M., Guidetti P., Bird E.D., Vonsattel J.P., Whetsell W.O.Jr., Schwarcz R.: Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenine aminotransferases. *J. Neurol. Sci.*, 1995; 130: 39–47
17. Turski W.A., Dziki M., Urbanska, E., Calderazzo-Filho, L.S., Cavaleiro, E.A., 1991. Seizures induced by aminooxyacetic acid in mice: pharmacological characteristics. *Synapse* 7, 173–180.
18. Urbanska EM, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski WA. Excitatory amino acids in epilepsy. *Restor Neurol Neurosci.* 1998;13(1-2):25-39.
19. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, Takada Y, Smith QR. Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J Neurochem.* 1991;56(6):2007-2017.
20. Noguchi T., Minatogawa Y., Okuno E., Nakatani M., Morimoto M., Kido R.: Purification and characterization of kynurenine-2-oxoglutarate aminotransferase from the liver, brain and small intestine of rats. *Biochem. J.*, 1975; 151: 399–406

21. Buchli R., Alberati-Giani D., Malherbe P., Köhler C., Broger C., Cesura A.M.: Cloning and functional expression of a soluble form of kynurenine/a-aminoacidase aminotransferase from rat kidney. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 29330–29335
22. Baran H., Amann G., Lubec B., Lubec G.: Kynurenic acid and kynurenine aminotransferase in heart. *Pediatr. Res.*, 1997; 41: 404–410
23. Stażka J., Luchowski P., Wielosz M., Kleinrok Z., Urbańska E.M.: Endothelium-dependent production and liberation of kynurenic acid by rat aortic rings exposed to L-kynurenine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002; 448: 133–137
24. 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(2):503-505.
25. Paluszkiwicz P, Zgrajka W, Saran T, Schabowski J, Piedra JL, Fedkiv O, Rengman S, Pierzynowski SG, Turski WA. High concentration of kynurenic acid in bile and pancreatic juice. *Amino Acids*. 2009;37(4):637-641.
26. Turski MP, Kamiński P, Zgrajka W, Turska M, Turski WA: Potato- an important source of nutritional kynurenic acid. *Plant Foods Hum Nutr* 2012; 67: 17-23.
27. Turski MP, Turska M, Zgrajka W, Kuc D, Turski WA: Presence of kynurenic acid In food and honeybee products. *Amino Acid* 2009; 36: 75-80.
28. Pardridge WM: Brain metabolism: a perspective from the blood-brain barrier. *Physiol Rev* 1983; 63: 1481-1535.
29. Le Floc'h N, Otten W, Merlot E: Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids* 2010; 41: 1195-1205.
30. Buczko P, Cylwik D, Stokowska W. Metabolizm tryptofanu w ślinie szlakiem kinureninowym. *Postepy Hig Med Dosw*. 2005; 59: 283-289.
31. Yamazaki F, Kuroiwa T, Takikawa O, Kido R. Human indolylamine 2,3-dioxygenase. Its tissue distribution, and characterization of the placental enzyme. *Biochem J* 1985; 230: 635–8.
32. Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: Neuropsychiatric and immunological consequences. *Curr Drug Metab*. 2000;1:193–204
33. Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Semin Oncol*. 1998;25:23–29
34. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J Interferon Cytokine Res*. 2005;25:20–30.
35. Liebau C, Baltzer AW, Schmidt S, et al. Interleukin-12 and interleukin-18 induce indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity in human osteosarcoma cell lines independently from interferon-gamma. *Anticancer Res*. 2002;22:931–936.

36. Kwidzinski E, Bunse J, Aktas O, et al. Indolamine 2,3-dioxygenase is expressed in the CNS and down-regulates autoimmune inflammation. *FASEB J.* 2005;19:1347–1349
37. Thackray SJ, Mowat CG, Chapman SK. Exploring the mechanism of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Biochem Soc Trans.* 2008 Dec 1; 36(Pt 6): 1120–1123.
38. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Roo GA, Lowry CA: Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1-27.
39. Haber R, Bessette D, Hulihan-Giblin B, Durcan MJ. Identification of tryptophan 2,3-dioxygenase RNA in rodent brain. *J Neurochem.* 1993;60:1159–1162.
40. Sono M, Roach MP, Coulter ED, Dawson JH. Heme-containing oxygenases. *Chem Rev.* 1996;96:2841–2887.
41. Okuno E, Nakamura M, Schwarcz R: Two kynurenine aminotransferases in human brain. *Brain Res* 1991; 542: 307-312.
42. Buczek P, Cylwik D, Stokowska W. Metabolizm tryptofanu w ślinie szlakiem kinureninowym. *Postepy Hig Med Dosw.* 2005; 59: 283-289.
43. Thackray SJ, Mowat CG, Chapman SK. Exploring the mechanism of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 6):1120-1123.
44. Taylor MW, Feng GS: Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB* 1991; 5: 2516-2522.
45. Saito K, Heyes MP. Kynurenine pathway enzymes in brain. Properties of enzymes and regulation of quinolinic acid synthesis. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 398: 485–492 .
46. Chmiel-Perzyńska I, Perzyński A, Wielosz M, Urbańska EM. Hyperglycemia enhances the inhibitory effect of mitochondrial toxins and D,L-homocysteine on the brain production of kynurenic acid. *Pharmacol Rep.*, 2007; 59(3): 268-73.
47. Beal MF, Swartz KJ, Hyman BT, Storey E, Finn SF, Koroshetz W. Aminooxyacetic acid results in excitotoxic lesions by a novel indirect mechanism. *J Neurochem.*, 1991; 57(3): 1068-73.
48. Beal MF, Swartz KJ, Isacson O. Development changes in brain kynurenic acid concentrations. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 1992; 68: 136-139.
49. Luchowski P, Kocki T, Urbańska EM. N(G)-nitro-L-arginine and its methyl ester inhibit brain synthesis of kynurenic acid possibly via nitric oxide-independent mechanism. *Pol J Pharmacol.*, 2001; 53(6): 597-604.
50. Battaglia G, Rassoulpour A, Wu HQ, Hodgkins PS, Kiss C, Nicoletti F, Schwarcz R. Some metabotropic glutamate receptor ligands reduce kynurenate synthesis in rats by intracellular inhibition of kynurenine aminotransferase II. *J Neurochem.*, 2000; 75(5): 2051-60.
51. Urbańska EM, Chmielewski M, Kocki T, Turski WA. Formation of endogenous glutamatergic receptors antagonist kynurenic acid – differences between cortical and spinal cord slices. *Brain Res.*, 2000; 878(1-2): 210-2.

52. Hodgkins PS, Wu HQ, Zielke HR, Schwarcz R. 2-Oxoacids regulate kynurenic acid production in the rat brain: studies in vitro and in vivo. *J Neurochem.*, 1999; 72(2): 643-51.
53. Gramsbergen JB, Hodgkins PS, Rassoulpour A, Turski WA, Guidetti P, Schwarcz R. Brain-specific modulation of kynurenic acid synthesis in the rat. *J Neurochem.* 1997; 69 (1): 290-8.
54. Turski WA, Gramsbergen JB, Traitler H, Schwarcz R. Rat brain slices produce and liberate kynurenic acid upon exposure to L-kynurenine. *J Neurochem.*, 1989; 52(5): 1629-36.