

TRIPTOFAN IN NJEGOVA VLOGA V ČLOVEŠKEM ORGANIZMU

TRYPTOPHAN AND ITS ROLE IN THE HUMAN BODY

AVTORJA / AUTHORS:

asist. dr. Ana Dolšak, mag. farm.

izr. prof. dr. Matej Sova, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.sova@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Triptofan (L-Trp) sta odkrila Hopkins in Cole v začetku 20. stoletja, kmalu zatem pa sta Ellinger in Flamand določila še njegovo strukturo (1). Izmed 20 naravnih aminokislin predstavlja L-Trp esencialno aminokislino, ki ima pomembno vlogo v prehrani in zdravju živali in človeka (2, 3). Poleg strukturne vloge gradnika proteinov služi tudi kot prekurzor številnih biološko aktivnih molekul, med katere sodijo serotonin, melatonin, nikotinamid, triptamin, kinurenin in ksanturenska kislina (4,5). L-Trp je vpleten v regulacijo imun-

POVZETEK

Triptofan predstavlja eno izmed 20 aminokislin pri človeku, ki jo pridobimo z uravnoteženo prehrano. Poleg strukturne vloge gradnika proteinov služi kot prekurzor številnih biološko aktivnih molekul. Posredno vpliva na spanje in počutje ter ima pomembno posredno vlogo pri uravnavanju imunskega sistema. Do pomanjkanja triptofana pride zelo redko. V obliki prehranskega dopolnila ga lahko uporabljamo za izboljšanje razpoloženja in kakovosti spanja. Presnova poteka po serotoninu ali kinureninski poti, nastali metaboliti pa so lahko vpleteni v različna bolezenska stanja, kot so rak, avtoimunske bolezni, vnetja in infekcije. Encimi, udeleženi v metabolizmu triptofana, zato predstavljajo potencialne tarče za razvoj novih učinkovin.

KLJUČNE BESEDE:

bolezenska stanja, metabolizem, terapevtska uporaba, triptofan

ABSTRACT

Tryptophan represents one of the 20 amino acids for humans and is consumed through a balanced diet. In addition to its structural role as a building block of proteins it serves as a precursor to many biologically active molecules, indirectly influences sleep and well-being, and plays an important role in regulating the immune system. Deficiency occurs very rarely; however, it could be used as a dietary supplement to improve mood and sleep quality. Metabolism occurs through the serotonin or kynurenine pathway, and the resulting metabolites may be involved in various diseases, such as cancer, autoimmune diseases, inflammation and infections. Therefore, the enzymes involved in tryptophan metabolism represent potential targets for the development of new drugs.

KEY WORDS:

diseases, metabolism, therapeutic use, tryptophan

skega sistema med nosečnostjo (6), pri vnetjih in infekcijah (7), pomembna pa je tudi njegova vloga v razvoju številnih bolezni, med katere sodijo depresija (8), kardiovaskularne bolezni (9), avtoimunske bolezni (10), vnetna črevesna bolezen (11) in multipla skleroza (12).

Koncentracija L-Trp v telesu je najnižja med vsemi aminokisljinami (v plazmi med 40 in 80 μM). Dnevno ga s hrano zaužijemo med 900 in 1000 mg, priporočena dnevna količina pa znaša vsaj 250 mg (1). Najpogostejši vir L-Trp so



žitarice, mleko, jajca, sir, kruh, piščančje in puranje meso, ribe in morski sadeži (tuna), čokolada. Nahaja se tudi v sadju (banane, kivi, suhe slive) in zelenjavi (krompir, brokoli, cvetača, jajčevci, paradižnik) (1, 13). L-Trp uporabljamo tudi kot prehransko dopolnilo, in sicer so dokazali njegove pozitivne učinke na spanje in uravnavanje razpoloženja (14). Na Japonskem so izvedli raziskavo varnosti uporabe L-Trp, kjer so 17 zdravim mladim ženskam 21 dni dodajali 1–5 g L-Trp dnevno (15). Rezultati niso pokazali neželenih učinkov in kakršnega koli vpliva na hranjenje, telesno maso, spremembe razpoloženja ter dejavnike splošnih diagnostičnih laboratorijskih preiskav (hemoglobin, hematokrit, število eritrocitov in levkocitov, jetrni encimi, holesterol, glukoza, skupni proteini, kalij, natrij, sečnina) in delež aminokislin v krvi in urinu (15). Večina L-Trp se absorbira v tankem črevesju preko prenašalcev za nevtralne aminokislone. Vse preostale nevtralne aminokislone imajo večjo afiniteto do tega prenašalnega sistema kot L-Trp, zato je obseg njegove absorpcije močno odvisen od sočasnega zaužitja drugih nevtralnih aminokislin (13). L-Trp predstavlja edino od aminokislin, ki se po krvnem obtoku prenaša vezana na albumin (80–90 %). V osrednje živčevje nevezan delež L-Trp vstopa preko prenašalcev za nevtralne aminokislone. L-Trp ima do tega transportnega sistema večjo afiniteto kot do albumina, zato lahko po nekaterih ocenah krvno-možgansko pregrado prehaja do 75 % na albumin vezane aminokislone (16). Analogno absorpciji je tudi obseg prehoda L-Trp v osrednje živčevje odvisen od koncentracije preostalih aminokislin, ki tekmujejo za isti transportni sistem. Sočasno zaužitje ogljikovih hidratov medtem vodi v sproščanje inzulina in posledično povečanje privzema razvejanih aminokislin (levcin, izolevcin, valin) v mišična tkiva ter relativno povečanje privzema L-Trp, ki nato prečka krvno-možgansko pregrado (17, 18). Poleg zaužitih hranil lahko na biološko uporabnost L-Trp vpliva tudi alkohol, katerega akutno zaužitje poveča metabolizem L-Trp prek povečanja aktivnosti triptofan 2,3-dioksigaze v jetrih (19). To se odrazi v zmanjšanju sinteze serotonina (5-HT) in posledičnem depresivnem počutju ali agresivnem vedenju. Kronično uživanje alkohola po drugi strani privede do zavrtja aktivnosti triptofan 2,3-dioksigenaze in povečane sinteze 5-HT (20).

2 METABOLIZEM TRIPTOFANA IN FIZIOLOŠKA VLOGA NJEGOVH METABOLITOV

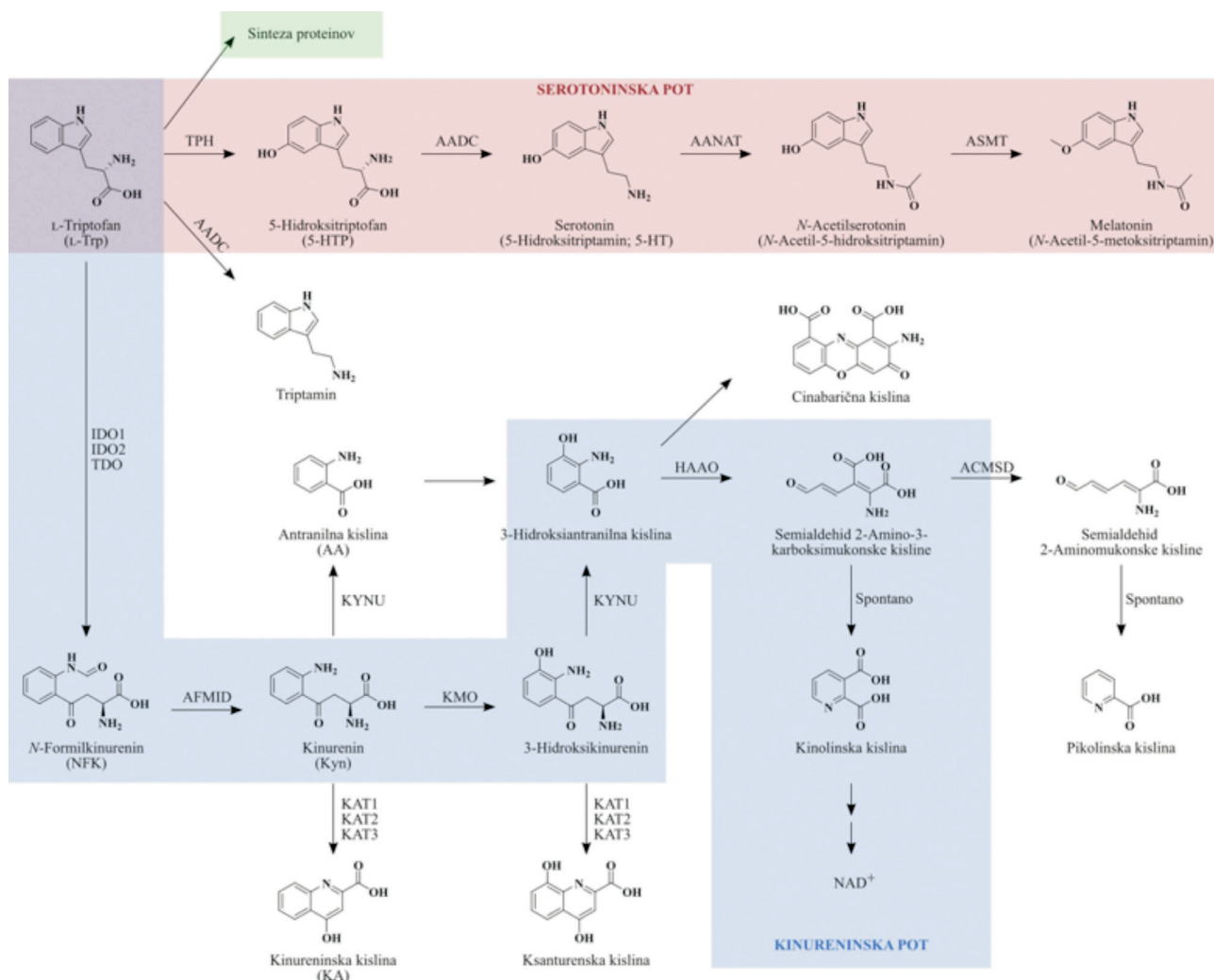
L-Trp predstavlja eno izmed devetih esencialnih aminokislin (telo je ne more sintetizirati in jo lahko pridobimo samo s

hrano) (4), katerih metabolizem je natančno uravnavan zaradi prej omenjenih nizkih plazemskih koncentracij (21, 22), poleg tega pa ima ta aminokislina tudi številne pomembne funkcije v človeškem telesu. Do 5 % L-Trp je udeležena v biosintezi proteinov ali se preko serotoninske poti pretvori do 5-HT in melatonina. Preostanek, kar 95 % L-Trp, pa se razgradi po kinureninski poti do kinurenina in njegovih metabolitov (slika 1).

Metabolizem L-Trp do 5-HT poteče v dveh korakih. Prvo, hitrost omejujočo stopnjo hidroksilacije L-Trp do 5-hidroksitriptofana (5-HTP) katalizira triptofan hidroksilaza (TPH). Sledečo dekarboksilacijo do 5-HT omogoči aromatska L-aminokislinska dekarboksilaza (AADC). Aralkilamin *N*-acetiltransferaza (AANAT) v naslednji stopnji acetilira 5-HT do *N*-acetilserotonina, ki ga v melatonin pretvori acetilserotonin *O*-metiltransferaza (ASMT). V centralnem živčnem sistemu ima nastali 5-HT več pomembnih fizioloških funkcij, saj sodeluje v regulaciji počutja, spomina, apetita in spolne aktivnosti (23). Pomemben nevromodulator ekscitatornih in zaviralnih funkcij 5-HT je triptamin, ki v centralnem živčnem sistemu nastane z dekarboksilacijo L-Trp (1). Sinteza melatonina poteka v odsotnosti svetlobe v češeriki, nastali hormon pa sodeluje pri uravnavanju spanja in cirkadianega ritma. Njegovo protivnetno delovanje, zaviranje procesov staranja in preprečevanje apoptoze v zdravih celicah so posledica antioksidativnih lastnosti spojine, ki hkrati sodeluje tudi v regulaciji imunskega sistema (24).

V kinureninski poti razgradnje se L-Trp najprej pretvori do *N*-formilkinurenina, kar katalizirajo dioksigaze (indolamin 2,3-dioksigaza 1 – IDO1, indolamin 2,3-dioksigaza 2 – IDO2 in triptofan 2,3-dioksigaza – TDO) (5). Spontano ali s pomočjo encima kinurenin formidaze (AFMID) nato poteče hidroliza do kinurenina, ki se v naslednji stopnji pretvori do kinureninske kisline (sodelujejo kinureninske aminotransferaze 1, 2 in 3 – KAT1, KAT2, KAT3), antranilne kisline (preko kinureninaze – KYNU) ali 3-hidroksikinurenina (pretvorbo katalizira kinurenin 3-monooksigenaza – KMO). Slednji se nato metabolizira bodisi do ksanturenske kisline ali do 3-hidroksiantranilne kisline, le-ta pa je prekurzor za cinabarično kislino, pikolinsko kislino in kinolinsko kislino, iz katere v več sledečih korakih nastane nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺) (5). Poleg redoks lastnosti so nastali kinureninski metaboliti sposobni imunomodulacije, saj so številni med njimi ligandi receptorja za aril ogljikovodike, inducirajo apoptozo T-celic pomagalk in zavirajo T-celično funkcijo.

Vpliv na naše zdravje imajo tudi metaboliti L-Trp, ki jih v prebavnem traktu proizvajajo mikroorganizmi. Čeprav se večina proteinov absorbira v tankem črevesju, lahko znatne

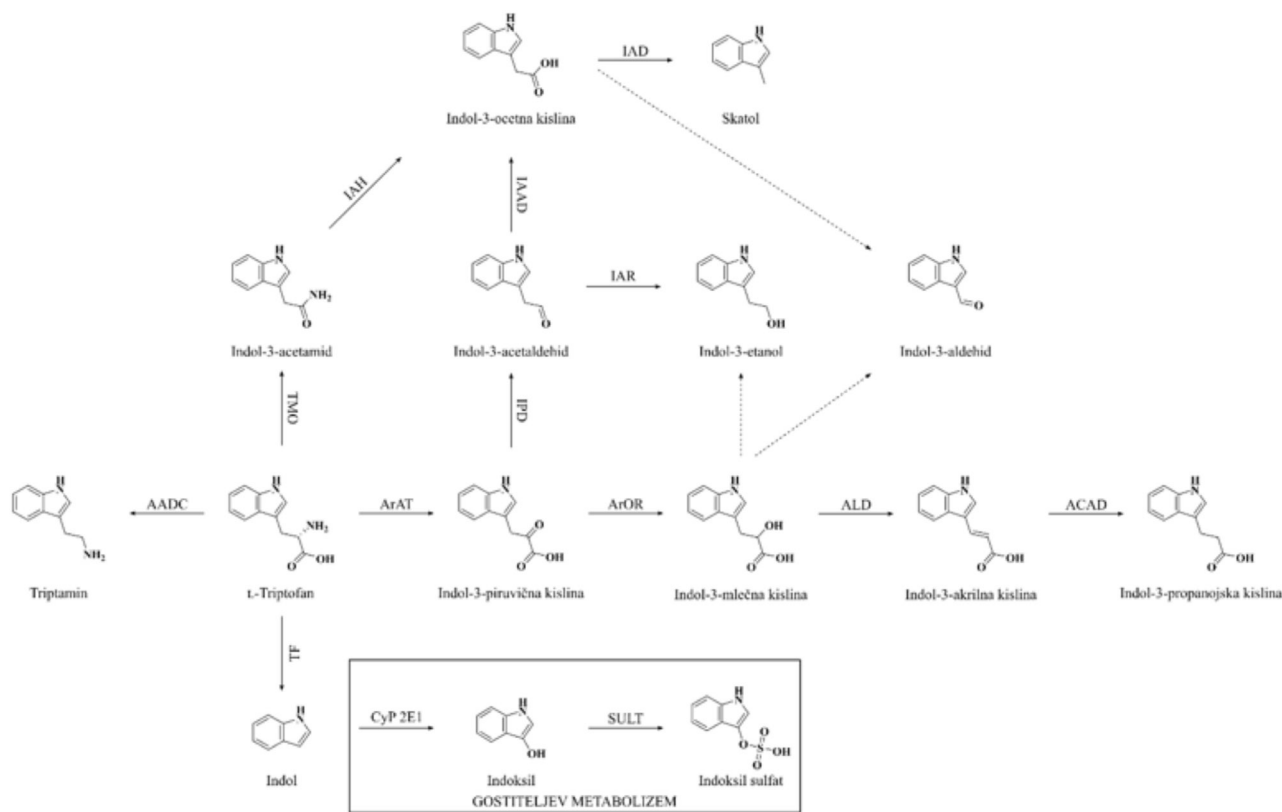


Slika 1: L-Trp sodeluje pri sintezi proteinov ter je udeležen v serotoninski in kinureninski poti razgradnje. V njegov metabolizem je vpletenih več encimov: TPH, triptofan hidroksilaza; AADC, aromatska L-aminokislinska dekarboksilaza; AANAT, aralkilamin N-acetiltransferaza; ASMT, N-acetilserotonin O-metiltransferaza; IDO1/2, indoleamin 2,3-dioksigenaza 1/2; TDO, triptofan dioksigenaza; AFMID, kinurenin formamidaza; KYNU, kinureninaza; KAT1/2/3, kinureninska aminotferaza 1/2/3; KMO, kinurenin 3-monooksigenaza; HAAO, 3-hidroksiantranilat 3,4-dioksigenaza; ACMSD, 2-amino-3-karboksimumonato-6-semialdehid dekarboksilaza.

Figure 1: L-Trp is involved in protein synthesis and is degraded via the serotonin and kynurenine pathways. Several enzymes are involved in its metabolism: TPH, tryptophan hydroxylase; AADC, aromatic L-amino acid decarboxylase; AANAT, aralkylamine N-acetyltransferase; ASMT, N-acetylserotonin O-methyltransferase; IDO1/2, indoleamine 2,3-dioxygenase 1/2; TDO, tryptophan dioxygenase; AFMID, kynurenine formamidase; KYNU, kynureninase; KAT1/2/3, kynurenine aminotferase 1/2/3; KMO, kynurenine 3-monooxygenase; HAAO, 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase; ACMSD, 2-amino-3-carboxymuconato-6-semialdehyde decarboxylase.

količine dosežejo tudi kolon, kjer jih razgrajujejo komenzalne bakterije. Povečan vnos proteinov, pomanjkanje ogljikovih hidratov, zvišan pH ali podaljšan čas zadrževanja v kolonu spadajo med dejavnike, ki povečajo bakterijsko razgradnjo proteinov v tem delu črevesnega trakta (25, 26). Razvejan metabolizem L-Trp je prikazan na sliki 2.

Ena izmed pomembnejših nalog nastalih spojin je vzdrževanje redoks homeostaze. Bakterije preko indol-3-piruvične kisline in njene redukcije do indolmlečne kisline kompenzirajo oksidativno fermentacijo ogljikovih hidratov do adenzin trifosfata (ATP). Triptamin, skatol, indolocetna kislina, indolacrilna kislina, indolaldehid in indolmlečna kislina so ligandi



Slika 2: Aromatska aminokislinska transferaza (ArAT) katalizira transaminacijo L-Trp do indol-3-piruvične kisline, ki se s pomočjo aromatske 2-oksokislinske reduktaze (ArOR) reducira do indol-3-mlečne kisline ali pa pride do dekarboksilacije do indol-3-acetaldehida (s pomočjo indolpiruvične dekarboksilaze – IPD). Indol-3-mlečna kislina se ob pomoči (R)-3-(aril)laktol-CoA-dehidrataze (ALD) dehidratira do indol-3-akrilne kisline, le-ta pa se s pomočjo acil-CoA-dehidrogenaze (ACAD) reducira do indol-3-propanojske kisline. L-Trp se s pomočjo liaze triptofanaze (TF) lahko pretvori do indola, ki ga človeški metabolizem najprej hidroksilira do indoksila (s pomočjo citokroma P450 2E1 – CyP 2E1), čemur sledi sulfatiranje do indoksil sulfata (pretvorbo katalizirajo sulfotransferaze – SULT). Triptofan se s pomočjo aromatske L-aminokislinske dekarboksilaze (AADC) pretvori tudi do triptamina. Pretvorbo do indol-3-acetamida pa katalizira triptofan 2-monooksigenaza (TMO). Indol-3-acetamid (s pomočjo indolacetamidne hidrolaze – IAH) in indol-3-acetaldehid (s pomočjo indolacetaldehidne oksidaze – IAAD) se nadalje lahko pretvorita do indol-3-ocetne kisline, katere pretvorbo v skatol katalizira indolacetatna dekarboksilaza (IAD). Možna metabolita triptofana sta še indol-3-etanol (iz indol-3-acetaldehida nastane s pomočjo indolacetaldehidne reduktaze – IAR) in indol-3-aldehid. **Figure 2:** Aromatic amino acid transferase (ArAT) catalyzes the transamination of L-Trp to indole-3-pyruvic acid, which is reduced to indole-3-lactic acid by aromatic 2-oxoacid reductase (ArOR) or decarboxylated to indole-3-acetaldehyde (in the presence of indolepyruvic decarboxylase - IPD). Indole-3-lactic acid is dehydrated by (R)-3-(aryl)lactoyl-CoA dehydratase (ALD) to indole-3-acrylic acid, which is then reduced by acyl-CoA dehydrogenase (ACAD) to indole-3-propanoic acid. L-Trp can be converted by tryptophanase lyase (TF) to indole, which is then hydroxylated to indoxyl in human metabolism (in the presence of cytochrome P450 2E1 - CyP 2E1), followed by sulfation to indoxyl sulfate (the conversion is catalyzed by sulfotransferases - SULT). Tryptophan is also converted to tryptamine by aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). The formation of indole-3-acetamide is catalyzed by tryptophan 2-monooxygenase (TMO). Indole-3-acetamide (in the presence of indoleacetamide hydrolase - IAH) and indole-3-acetaldehyde (in the presence of indoleacetaldehyde oxidase - IAAD) can be further converted to indole-3-acetic acid, whose conversion to skatole is catalyzed by indoleacetate decarboxylase (IAD). Possible metabolites of tryptophan are also indole-3-ethanol (formed from indole-3-acetaldehyde by indoleacetaldehyde reductase - IAR) and indole-3-aldehyde.

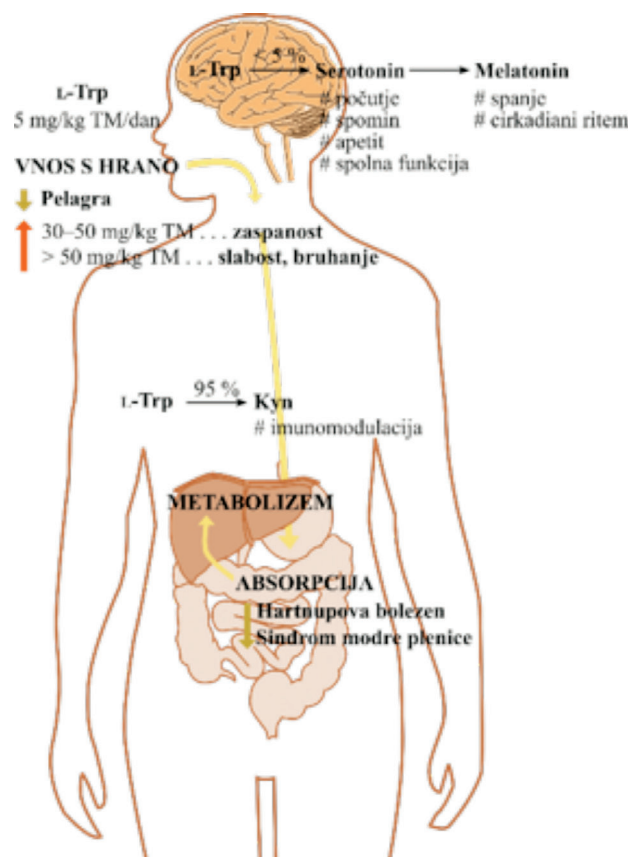
receptorja za aril ogljikovodike (27). Preko njegove aktivacije so sposobni uravnavanja prirojanih in pridobljenih komponent imunskega sistema, bakterije pa na ta način sodelujejo pri vzdrževanju homeostaze na površini epiteljskih celic (28).

5-HT ne nastaja samo v možganih, saj črevesni mikroorganizmi namreč proizvedejo kar 90 % celokupnega 5-HT, ki v fizioloških razmerah ne prehaja krvno-možganske pregrade, temveč v prebavnem traktu predstavlja pomembno

signalno molekulo (mediator). Črevesni 5-HT vpliva na peristaltiko in motiliteto prebavnega trakta, sekrecijo, vazodilatacijo in absorpcijo hranil (29).

3 VPLIV KONCENTRACIJE TRIPTOFANA IN NJEGOVA TERAPEVTSKA UPORABA

Dnevne potrebe po L-Trp so največje pri novorojenčkih (8,5 mg/kg telesne mase) in se s prehodom v odraslo dobo zmanjšajo na 5 mg/kg telesne mase (oziroma 0,35 g L-Trp pri posamezniku z maso 70 kg), pri čemer v povprečju moški posameznik zaužije okoli 1 g L-Trp na dan (slika 3) (30). Vnos L-Trp s hrano je zadosten in o pomanjkanju te aminokisliline je zelo malo poročil. Na območjih, kjer glavni



Slika 3: Presnovna pot L-Trp, z njegovo koncentracijo povezano motnje in učinki njegovih metabolitov.

Figure 3: The metabolic pathway of L-Trp, its concentration-related disorders and the effects of its metabolites.

vir prehrane predstavlja neustrezno obdelana koruza, ki ne vsebuje zadostnih količin L-Trp in niacina, lahko pride do pojavnosti pelagre. Le-to zaznamujejo simptomi diareje, dermatitisa in demence (nevrolški simptomi obsegajo vse od glavobola, motenj spanja in depresije do halucinacij, katonije in epileptiformnih krčev) (17). Zelo redki motnji oz. sindroma, povezana z okrnjeno absorpcijo nevtralnih aminokislin (med njimi tudi L-Trp) iz prebavnega trakta, sta avtosomsko recesivni dedni motnji Hartnupova bolezen in sindrom modre plenice. Prva povzročča pelagri podobne simptome, pri sindromu modre plenice pa črevesne bakterije presežni L-Trp metabolizirajo do indola, končni produkt oksidacije je indigo barvilo, ki je odgovorno za modro obarvanje plenic (17).

Za raziskave učinkov akutnega pomanjkanja L-Trp in predvsem njegovega metabolita 5-HT uporabljamo tehniko akutnega izčrpanja L-Trp, pri kateri iz diete izvajamo L-Trp (31). Akutno pomanjkanje L-Trp se odraža predvsem v zmanjšani sintezi 5-HT, kar pri za to dovzetnih posameznikih lahko vodi v akutno poslabšanje depresivne motnje. V več raziskavah so ugotovili, da pomanjkanje L-Trp pri posameznikih, ki nikoli niso trpeli za depresivno motnjo, nima znatnega vpliva na poslabšanje razpoloženja, vseeno pa lahko taki posamezniki pokažejo znake kognitivne disfunkcije (težave z delovnim in dolgoročnim spominom, težave pri odločanju). Po drugi strani se lahko pri bolnikih v remisiji, ki so bili uspešno zdravljeni s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci monoamino oksidaze, pomanjkanje L-Trp odrazi v prehodnem poslabšanju depresije (32). Na pomanjkanje L-Trp, ki se odrazi v spremenjenih vedenjskih vzorcih, so občutljivi predvsem posamezniki s predobstoječimi motnjami v serotoninergičnem sistemu. Na živalskih modelih so nadalje ugotovili, da pomanjkanje L-Trp lahko privede do anksioznega in celo agresivnega vedenja, prav tako pa so poročali o večji odzivnosti na dražljaje in občutljivosti na bolečino (30, 33). Pri enkratno peroralno zaužitih 30–50 mg/kg L-Trp lahko pride do zaspanosti, kar je posledica povečanega nastanka 5-HT in melatonina. Ta »neželeni učinek« s pridom uporabljajo posamezniki, ki prehranske dodatke z L-Trp uživajo za izboljšanje spanja, do katerega pride preko podaljšanja celokupnega časa spanja in zmanjšane števila zbujanj (34, 35). V redkih primerih so odmerki L-Trp nad 50 mg/kg povzročili slabost ali bruhanje (35). Mednarodno združenje o znanosti aminokislin je tako L-Trp v dnevni odmerkih do 4,5 g označilo za varno prehransko dopolnilo (36). V redkih primerih lahko ob sočasni uporabi prehranskih dopolnil L-Trp in zdravilnih učinkovin z delovanjem na serotoninergični sistem (agonisti serotoninskih receptorjev –



triptani; zaviralci ponovnega privzema serotonina – (es)citalopram, sertralin, paroksetin, fluoksetin; učinkovine z vplivom na sproščanje ali metabolizem serotonina – mirtazapin, razagilin, moklobemid) pride do potencialno življenjsko ogrožajočega stanja, imenovanega serotoninški sindrom (37). Milejši simptomi, med njimi anksioznost, diaforeza in tahikardija, se pogosto lahko hitro stopnjujejo do acidoze, kome, diseminirane intravaskularne koagulacije, hepatitisa, hipertermije, rabdomiolize in epileptiformnih krčev (38).

Konec 80-ih let je v ZDA pri posameznikih, ki so z namenom izboljšanja razpoloženja ali spanja dnevno s prehranskimi dopolnili zaužili okoli 1,5 g L-Trp, prišlo do pojava sindroma eozinofilije-mialgije, ki je v redkih primerih vodil tudi v smrt. Poleg vročine, utrujenosti, izgube telesne mase in dispneje so se preostali simptomi manifestirali predvsem v mišicah (bolečine v mišicah, mišična preobčutljivost in krči), sklepih (bolečine v sklepih) in na koži (parestezija, sklerodermiji podobni izpuščaji) (35). Kljub prenehanju uživanja prehranskih dopolnil simptomi pri nekaterih posameznikih niso pojenjali niti po 24 mesecih od pojava, kar je hkrati z netipičnimi simptomi nakazovalo na dejstvo, da za sindrom ni odgovoren L-Trp, temveč kontaminant, prisoten v zaužitih prehranskih dopolnilih (39).

4 POVEZAVA MED TRIPTOFANOM IN BOLEZENSKIMI STANJI

Dva izmed ključnih encimov, udeleženih v metabolizmu L-Trp, sta IDO1 in TDO (5). Encima katalizirata prvo in hitrost omejujočo stopnjo pretvorbe L-Trp po kinureninski poti. TDO je konstitutivno izražen predvsem v jetrih, njegova pglavitna funkcija je vzdrževanje fizioloških koncentracij L-Trp. V večini preostalih tkiv našega organizma se nahaja IDO1, katerega ekspresijo inducirajo različni provnetni stimusi. Povečana ekspresija IDO1 vodi v izčrpanje zaloga L-Trp, kar privede do anergije in apoptoze efektorskih limfocitov T, ter v kopičenje metabolitov kinurenina, ki preko vezave na receptorje za aril ogljikovodike inducirajo tolerogeni imunski odgovor. V fizioloških razmerah ima IDO1 ključno vlogo pri uravnavanju prekomernega imunskega odziva, saj preprečuje akutne hipervnetne odzive. Povečana ekspresija IDO1 in z njo povezan tolerogeni imunski odziv med nosečnostjo ščitita zarodek/plod, ki predstavlja tujek v materinem telesu, pred materinim imunskim odzivom (40).

Kinureninska pot je udeležena v etiologiji različnih bolezni. Pri številnih rakavih boleznih povečana ekspresija IDO1 korelira s slabo prognozo bolezni. Kinureninska pot rakavim celicam namreč predstavlja enega izmed načinov izoginitve imunskemu sistemu (41). Povečanje ekspresije IDO1 lahko zaradi pomanjkanja L-Trp in posledično manjšega nastanka 5-HT vodi v poslabšanje depresivnih epizod (42). Nasprotno pri revmatoidnem artritisu zaviranje IDO1 lahko povzroči poslabšanje simptomov bolezni zaradi zavrtja imunospresivnega delovanja encima, kar lahko privede do poslabšanja vnetja v sklepih (43). Že več kot desetletje zaviralce ene ali več izoform IDO1 raziskujejo predvsem v terapiji rakavih bolezni, vendar zaenkrat še nobena izmed učinkovin ni uspešno prestala kliničnih preskušanj.

5 SKLEP

L-Trp sodi med esencialne aminokisliline, njegova koncentracija v človeškem organizmu je v primerjavi z ostalimi aminokislinami najnižja. Kljub temu L-Trp v človeškem telesu poseduje več pomembnih vlog. Poleg vpliva na spanje in počutje je pomembna tudi njegova vloga pri uravnavanju imunskega odziva. Z uravnoteženo prehrano do pomanjkanja L-Trp, ki bi se klinično manifestiralo, pride le v zelo redkih primerih. V obliki prehranskih dopolnil se L-Trp največkrat uporablja za izboljšanje kakovosti spanja. V dnevni odmerkih do 4,5 g je bil označen za varno prehransko dopolnilo. Preko njegovih metabolitov, ki nastanejo po serotoninški ali kinureninski poti, je L-Trp vpleten tudi v različna bolezenska stanja, kot so rak, avtoimunske bolezni, vnetja in infekcije. Encimi, ki so vpleteni v omenjene metabolne poti, zato predstavljajo potencialne tarče za razvoj novih učinkovin. V zadnjih 15 letih je bilo izvedenih že mnogo raziskav na področju razvoja zaviralcev encima IDO, ki bi se v prihodnosti v kombinaciji z drugimi protitumorinimi učinkovinami lahko uporabljali pri zdravljenju rakavih bolezni.

6 LITERATURA

1. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009 Mar;2:45–60.

2. Rose WC. II. The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man. *Am J Public Health Nations Health*. 1968 Nov;58(11):2020–7.
3. Mercer LP, Dodds SJ, Smith DI. Dispensable, indispensable, and conditionally indispensable amino acid ratios in the diet. In: *Absorption and Utilization of Amino Acids*. CRC Press; 1989.
4. Friedman M. Analysis, nutrition, and health benefits of tryptophan. *Int J Tryptophan Res*. 2018 Jan;11:1178646918802282.
5. Dolšak A, Gobec S, Sova M. Indoleamine and tryptophan 2,3-dioxygenases as important future therapeutic targets. *Pharmacol Ther*. 2021 May;221:107746.
6. Murthy GG, Prideaux MA, Armstrong M, Kenney HM, Latchney SE, Susiarjo M, et al. Characterization of the temporal, cell-specific and interferon-inducible patterns of indoleamine 2,3 dioxygenase 1 (IDO1) expression in the human placenta across gestation. *Placenta*. 2021 Nov;115:129–38.
7. Schmidt SV, Schultze JL. New insights into IDO biology in bacterial and viral infections. *Front Immunol*. 2014 Aug;5:384.
8. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. *Arch Psychiatr Nurs*. 2015 Apr;29(2):102–7.
9. Yu E, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Zheng Y, Toledo E, Clish CB, et al. Increases in plasma tryptophan are inversely associated with incident cardiovascular disease in the prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) study. *J Nutr*. 2017 Mar;147(3):314–22.
10. Opitz CA, Wick W, Steinman L, Platten M. Tryptophan degradation in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Oct;64(19–20):2542–63.
11. Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J, et al. Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017 Dec;153(6):1504–1516.e2.
12. Lieben CK, Blokland A, Deutz NE, Jansen W, Han G, Hupperts RM. Intake of tryptophan-enriched whey protein acutely enhances recall of positive loaded words in patients with multiple sclerosis. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):321–8.
13. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AAM. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Dec;21(12):1239–49.
14. Silber BY, Schmitt JAJ. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(3):387–407.
15. Hiratsuka C, Fukuwatari T, Sano M, Saito K, Sasaki S, Shibata K. Supplementing healthy women with up to 5.0 g/d of L-tryptophan has no adverse effects. *J Nutr*. 2013 Jun;143(6):859–66.
16. Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev*. 1980 Dec;32(4):315–35.
17. Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*. 1996 Mar;10(1):21–47.
18. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: A comparative review. *Front Endocrinol*. 2019 Apr;10:158.
19. Neupane SP, Lien L, Martinez P, Hestad K, Bramness JG. The relationship of alcohol-use disorders and depressive symptoms to tryptophan metabolism: cross-sectional data from a Nepalese alcohol treatment sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Mar;39(3):514–21.
20. Badawy AAB. Tryptophan metabolism in alcoholism. *Nutr Res Rev*. 2002 Jun;15(1):123–52.
21. Geisler S, Mayersbach P, Becker K, Schennach H, Fuchs D, Gostner JM. Serum tryptophan, kynurenine, phenylalanine, tyrosine and neopterin concentrations in 100 healthy blood donors. *Pteridines*. 2015 Mar;26(1):31–6.
22. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin Chem*. 1997 Dec;43(12):2397–402.
23. Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol*. 2015 Mar;213(3):561–74.
24. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, et al. Melatonin synthesis and function: Evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol*. 2019 Apr;10:249.
25. Roager HM, Hansen LBS, Bahl MI, Frandsen HL, Carvalho V, Gøbel RJ, et al. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol*. 2016 Jun;1(9):1–9.
26. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: Effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *J Appl Bacteriol*. 1996 Sep;81(3):288–302.
27. Hubbard TD, Murray IA, Bisson WH, Lahoti TS, Gowda K, Amin SG, et al. Adaptation of the human aryl hydrocarbon receptor to sense microbiota-derived indoles. *Sci Rep*. 2015 Aug;5:12689.
28. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018 Aug;9(1):3294.
29. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018 Jun;23(6):716–24.
30. Moehn S, Pencharz PB, Ball RO. Lessons learned regarding symptoms of tryptophan deficiency and excess from animal requirement studies. *J Nutr*. 2012 Dec;142(12):2231S–2235S.
31. Young SN. Acute tryptophan depletion in humans: A review of theoretical, practical and ethical aspects. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Sep;38(5):294–305.
32. van Donkelaar EL, Blokland A, Ferrington L, Kelly PAT, Steinbusch HWM, Prickaerts J. Mechanism of acute tryptophan depletion: Is it only serotonin? *Mol Psychiatry*. 2011 Jul;16(7):695–713.
33. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*. 2016 Jan;8(1):56.
34. Schneider-Helmert D. Interval therapy with L-tryptophan in severe chronic insomniacs. *Int Pharmacopsychiatry*. 1981;16:162–73.
35. Fernstrom JD. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. *J Nutr*. 2012 Dec;142(12):2236S–2244S.
36. Cynober L, Bier DM, Kadowaki M, Morris SM Jr, Elango R, Smruga M. Proposals for upper limits of safe intake for arginine and tryptophan in young adults and an upper limit of safe intake for leucine in the elderly. *J Nutr*. 2016 Dec;146(12):2652S–2654S.
37. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J*. 2013;13(4):533–40.
38. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. *Crit Care Nurse*. 2017 Feb;37(1):49–54.
39. Kaufman LD, Gruber BL, Gregersen PK. Clinical follow-up and immunogenetic studies of 32 patients with eosinophilia-myalgia syndrome. *Lancet*. 1991 May;337(8749):1071–4.
40. Yeung AWS, Terentis AC, King NJC, Thomas SR. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in health and disease. *Clin Sci*. 2015 Oct;129(7):601–72.



41. Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy – challenges and opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2018 Mar;39(3):307–25.
42. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: When physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Jul;13(7):465–77.
43. Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and kynurenine metabolites in peripheral and CNS disorders. *Front Immunol.* 2020 Mar;11:388.