

Обзорная статья
УДК 577.126:591.1
https://doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-3-61-68



Подвергается ли дезаминированию антралиловая кислота в животном организме?

Андрей Владленович Малиновский

Специальное конструкторское технологическое бюро (СКТБ) «Биофизприбор» – Санкт-Петербургский филиал
Федерального государственного унитарного предприятия «Экспериментально-производственные мастерские»
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Андрей Владленович Малиновский; malinovskiy.andrey@yandex.ru

Аннотация

Все пути превращения природных аминокислот приводят к циклу Кребса. Но в последний могут поступать только безазотистые ациклические соединения. Однако в животном организме продукты дезаминирования и дециклизации аминокислот не только окисляются в цикле Кребса до конечных продуктов, но и превращаются в глюкозу и кетонные тела. Следовательно, любая природная аминокислота обладает глюкогенным либо кетогенным действием, а некоторые аминокислоты обладают глюкокетогенным, или смешанным действием, так как в процессе распада образуют и продукт с глюкогенным действием, и продукт с кетогенным действием. К таким аминокислотам относится триптофан. Одним из продуктов распада триптофана является антралиловая кислота, причем если превращение другого продукта распада триптофана – 3-гидроксиантралиловой кислоты давно хорошо известно и является причиной кетогенного действия триптофана, то превращение антралиловой кислоты долго оставалось неясным. Это порождало различные суждения, не позволяющие делать истинные заключения о действии антралиловой кислоты (глюкогенное или кетогенное), а следовательно, окончательные выводы о действии триптофана в животном организме. В статье приведен анализ превращения антралиловой кислоты в животном организме, что позволяет сделать вывод о метаболическом пути триптофана через нее. Показана невозможность прямого дезаминирования антралиловой кислоты у животных с вытекающим из прямого дезаминирования наличием глюкогенного действия антралиловой кислоты, а также кетогенное действие антралиловой кислоты вследствие ее окисления в 3-гидроксиантралиловую кислоту. А поскольку обе кислоты являются промежуточными продуктами распада белковой аминокислоты триптофана, этот факт должен учитываться в рационе животных в норме и патологии.

Ключевые слова

антралиловая кислота, триптофан, дезаминирование, кетоз, животные, дезаминирование антралиловой кислоты

Для цитирования

Малиновский А.В. Подвергается ли дезаминированию антралиловая кислота в животном организме? // *Тимирязевский биологический журнал*. 2024. Т. 2, № 2. С. 61-68. https://doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-3-61-68

Review article
https://doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-3-61-68



Is anthranil acid subject to deamination in animals?

Andrey V. Malinovsky

Special Design Technological Bureau (SDTB) “Biofizpribor”, St. Petersburg branch of the Federal State
Unitary Enterprise “Experimental and Production Workshops” of Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Andrey V. Malinovsky; malinovskiy.andrey@yandex.ru

Abstract

All metabolic pathways of natural amino acids lead to the Krebs cycle. However, only nitrogen-free acyclic compounds can enter the Krebs cycle. In animals, however, the products of deamination and decyclization of amino acids are not only

oxidized to end products in the Krebs cycle, but are also converted to glucose and ketone bodies. Consequently, every natural amino acid has a glucogenic or ketogenic effect, and some amino acids have a glucoketogenic or mixed effect, because they form both a glucogenic and a ketogenic product in the process of degradation. Tryptophan is such an amino acid. One of the degradation products of tryptophan is anthranilic acid. While the conversion of another degradation product of tryptophan, 3-hydroxyanthranilic acid, has long been known and is the cause of the ketogenic effect of tryptophan, the conversion of anthranilic acid has long remained unclear. This has led to various judgments that have not allowed true conclusions about the action of anthranilic acid (glucogenic or ketogenic) and, consequently, the final judgments about the action of tryptophan in animals. The article analyzes the conversion of anthranilic acid in animals, which allows us to conclude about the metabolic pathway of tryptophan through it. The article shows the impossibility of direct deamination of anthranilic acid in animals with the glucogenic effect of anthranilic acid resulting from direct deamination, and also shows the ketogenic effect of anthranilic acid due to its oxidation to 3-hydroxyanthranilic acid. Since both acids are intermediates in the degradation of the protein amino acid tryptophan, this fact should be taken into account in the diets of normal and pathological animals.

Keywords

anthranilic acid, tryptophan, deamination, ketosis, animals, deamination of anthranilic acid

Conflict of interest

The author declare no conflicts of interest.

For citation

Malinovsky A.V. Is anthranilic acid subject to deamination in animals? *Timiryazev Biological Journal*. 2024;2(3):61-68. <https://doi.org/10.26897/2949-4710-2024-2-3-61-68>

Введение Introduction

В 50-е гг. XX в. науке стал известен распад всех аминокислот, входящих в состав природных белков. Это позволило составить схему введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса, в котором эти углеродные скелеты окисляются до конечных продуктов – углекислого газа и воды. В учебниках и справочниках по биохимии вплоть до наших дней была стереотипной схема, составленная в 1970 г. американским биохимиком Альбертом Ленинджером [1]. Ввиду недостатков исследования Ленинджера автором данной работы внесены корректировки относительно превращения треонина и триптофана, а также выводов автора в отношении триптофана и лизина [2-4]. Однако, и у Ленинджера показано, что вводиться в цикл Кребса могут только безазотистые ациклические соединения. Следовательно, перед введением в цикл Кребса аминокислота и продукт ее превращения должны обязательно подвергнуться дезаминированию и дециклизации.

В животном организме продукты дезаминирования и дециклизации аминокислот не только окисляются в цикле Кребса до конечных продуктов, но и превращаются в глюкозу и кетоновые тела. Следовательно, любая природная аминокислота обладает глюкогенным либо кетогенным действием, а некоторые аминокислоты обладают глюкокетогенным, или смешанным действием, так как в процессе распада образуют как продукт с глюкогенным действием, так и продукт с кетогенным действием. К таким аминокислотам относится триптофан. Действие аминокислоты зависит от промежуточных продуктов ее превращения.

Промежуточным продуктом окисления глюкозы является пировиноградная кислота. Она может обратимо карбоксилироваться в щавелевоуксусную кислоту (ЩУК) – катализатор цикла Кребса. Кроме того, из пировиноградной кислоты могут синтезироваться глюкоза и гликоген. Поэтому если аминокислота в процессе катаболизма превращается в пировиноградную кислоту или в любой компонент цикла Кребса, то ее действие будет глюкогенным. Необратимое окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты в ацетилкофермент А (ацетил-КоА) не влияет на действие аминокислоты, так как сопровождается эквивалентным карбоксилированием пировиноградной кислоты в ЩУК, что обеспечивает окисление ацетил-КоА в цикле Кребса до конечных продуктов. Другое дело, если аминокислота в процессе катаболизма превращается в ацетил-КоА, минуя стадию пировиноградной кислоты, или в ацетоуксусную кислоту (свободную или в виде ацетоацетил-КоА). Тогда действие аминокислоты будет кетогенным, так как ацетил-КоА может использоваться для синтеза не только высших жирных кислот (ВЖК), холестерина и др., но и кетоновых тел. Что касается ацетоуксусной кислоты, то она сама является кетоновым телом. Кроме того, некоторые аминокислоты обладают глюкокетогенным, или смешанным действием, так как в процессе распада образуют как продукт с глюкогенным действием, так и продукт с кетогенным действием. К таким аминокислотам относится триптофан.

Известно, что кетоз, то есть накопление в организме кетоновых тел, нередко поражает сельскохозяйственных животных, особенно молочных коров [5]. Кетоновые тела (ацетоуксусная и β -гидроксимасляная кислоты, а также ацетон)

являются нормальными продуктами жирового обмена, но при кетозе их накопление в организме может привести к гибели животного. Причиной последней является не наркотическое действие слаботороксичного ацетона, а сдвиг рН тканей в кислую сторону, что нарушает действия ферментов.

При кетозе глюкогенное либо кетогенное действие приобретает особое значение. Понятно, что введение в организм кетогенных аминокислот усиливает кетоз. В то же время углеводы обладают антикетогенным действием, так как промежуточным продуктом окисления глюкозы, как упоминалось выше, является пировиноградная кислота. Следовательно, глюкогенные аминокислоты также являются важными антикетогенными факторами.

Как известно [1], у животных углеводы активно превращаются в ВЖК, но обратное невозможно. Например, у медведя во время спячки глюкоза крови поддерживается за счет глицерина обильного слоя жира, но не за счет ВЖК. Другое дело, что при окислении до конечных продуктов ВЖК пополняют цикл Кребса углеродом, который может включаться в углеводы, но эта тема уже выходит за рамки статьи. В отличие от животных у растений и бактерий есть глиоксилатный цикл, в котором ВЖК превращаются в углеводы, а потому деление аминокислот на глюкогенные и кетогенные является прерогативой животных [1]. Но несмотря на то, что жвачные существуют в симбиозе с бактериями рубца, способными обеспечивать макроорганизм незаменимыми аминокислотами, именно в первую очередь у жвачных распространен кетоз [5]. Следовательно, микрофлора рубца неспособна устранять кетоз хозяина.

Актуальность работы заключается в том, что в ней показано наличие кетогенного и отсутствие глюкогенного действия промежуточного продукта распада триптофана – антралиловой кислоты. При кетозе сельскохозяйственных животных особую роль играет глюкогенное и кетогенное действие той или иной аминокислоты и продуктов их распада на организм животного вне зависимости от наличия у животного рубца. Поэтому при составлении рациона сельскохозяйственных животных необходимо учитывать это действие как в норме, так и при патологии.

В XXI в. в мире вышла не одна статья, где совершенно искаженно показано превращение антралиловой кислоты у животных вплоть до прямого дезаминирования (как у бактерий). Эта превратность приводит к недооценке кетогенного действия антралиловой кислоты, а следовательно, к недооценке кетогенного действия триптофана наряду с его глюкогенным действием, не имеющим отношения к антралиловой кислоте, что при наличии кетоза, распространенного у жвачных, приобретает критическое значение. Среди опубликованных работ, отсутствуют статьи, где бы подчеркивалось кетогенное действие антралиловой кислоты, пусть

и слабое, наряду с полным отсутствием глюкогенного действия.

Цель исследований: подчеркнуть кетогенное действие антралиловой кислоты – промежуточного продукта распада белковой аминокислоты триптофана – наряду с полным отсутствием глюкогенного действия антралиловой кислоты.

Распад триптофана в животном организме Degradation of tryptophan in animals

Углеродные скелеты всех незаменимых аминокислот у животных распадаются необратимо. Триптофан относится к незаменимым аминокислотам. В животном организме триптофан распадается 4 путями, но 3 из них не приводят к дециклизации, а следовательно, к циклу Кребса. Только кинурениновый путь, составляющий в норме 95% распада триптофана, может приводить к циклу Кребса [6, 7]. Но здесь стоит обратить внимание на слово «может». Образующийся из триптофана кинуренин в здоровом организме превращается 3 путями:

1) наибольшая часть кинуренина окисляется флавиновым ферментом кинуренин-3-гидроксилазой в 3-гидроксикинууренин (рис. 1);

2) значительно меньшая часть подвергается преаминированию ферментом кинуренинаминотрансферазой с образованием кинуреновой кислоты;

3) также меньшая часть подвергается гидролизу ферментом кинурениназой А на заменимую аминокислоту аланин и антралиловую кислоту.

Что касается 3-гидроксикинууренина, то он превращается в здоровом организме 2 путями:

1) наибольшая часть 3-гидроксикинууренина подвергается гидролизу кинурениназой В на аланин и 3-гидроксиантралиловую кислоту (см. рис. 1);

2) как и в случае с кинуренином, значительно меньшая часть подвергается переаминированию кинуренинаминотрансферазой с образованием ксантуреновой кислоты.

Кинуреновая и ксантуреновая кислоты в здоровом организме не превращаются и выделяются с мочой. Почему важно подчеркнуть, что в здоровом организме? Дело в том, что коферментом кинуренина является пиридоксальфосфат (ПФ) – производное витамина В₆. Поэтому при авитаминозе В₆ прекращается деятельность кинурениназ, что ведет к накоплению в организме и резкому повышению содержания в моче ксантуреновой кислоты. Несмотря на то, что коферментом кинуренинаминотрансфераз также является ПФ, их деятельность особенно не страдает – очевидно, ввиду встроенности в митохондрии. Образующаяся в избытке ксантуреновая кислота сама вызывает распад гликогена в печени, а также восстанавливается в 8-гидроксикинальдиновую кислоту – судорожный яд, отсутствующий

в здоровом организме. Интересно, что у людей с наследственной недостаточностью кинурениназы (апофермента – белка) введение витамина В₆ устраняло судороги, вызываемые 8-гидроксииндолоуксусной кислотой. Из всего сказанного можно сделать заключение о том, что главным ферментом превращения 3-гидроксикинуренина в здоровом животном организме является кинурениназа В.

Путь 3-гидроксиантралиловой кислоты к циклу Кребса показан на рисунке 1. Необходимо добавить, что значительно большее количество 3-гидроксиантралиловой кислоты у большинства млекопитающих, в том числе у сельскохозяйственных животных, не поступает в цикл Кребса, а превращается в коферменты никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (НАДФ), необходимые для биологического окисления. Оба пути 3-гидроксиантралиловой кислоты давно были известны.

На рисунке 1 представлена схема превращения триптофана в ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА из учебника биохимии Ленинджера [1]. В этой схеме все соответствует современным представлениям о пути триптофана к циклу Кребса. Тем не менее она нуждается в комментариях.

На схеме верно показано, что ацетил-КоА образуется из аланина, который в свою очередь образуется при гидролизе 3-гидроксикинуренина на 3-гидроксиантралиловую кислоту и аланин, а последний превращается в ацетил-КоА [1], причем Ленинджер относит триптофан к аминокислотам с глюкогенным действием, но из схемы этого не видим. Между тем аланин при дезаминировании вначале превращается в пировиноградную кислоту, дальнейшие превращения которой обсуждались выше. Именно образованием последней объясняется глюкогенное действие аланина и триптофана в животном организме. На схеме также показано превращение триптофана в ацетоацетил-КоА, что должно обуславливать кетогенное действие триптофана. Но, как выше указано, главный путь 3-гидроксиантралиловой кислоты у большинства млекопитающих ведет к синтезу НАД и НАДФ, и лишь ее небольшая часть окисляется в ацетоацетил-КоА (рис. 1), поэтому кетогенное действие триптофана будет слабым. Однако оно все же имеет место, и Ленинджер сам себе противоречит [1] тем, что относит триптофан к чисто глюкогенным аминокислотам.

Что касается антралиловой кислоты, выше упомянуто, что некоторая часть кинуренина гидролизует под действием кинурениназы А до аланина и антралиловой кислоты (рис. 2).

Как сказано выше, вводится в цикл Кребса могут только безазотистые ациклические соединения. Поэтому необходимо ответить на следующие вопросы: а) подвергается ли дезаминированию антралиловая кислота в животном организме; б) обладает она глюкогенным либо кетогенным действием.

Превращение антралиловой кислоты в животном организме

Conversion of anthranilic acid in animals

В 2008 г. вышли мемуары японского биохимика О. Наяиши, занимавшегося исследованием раскрытия колец в циклических соединениях в различных организмах. Он пишет, что еще в конце 40-х гг. XX в. по счастливому стечению обстоятельств установил, что в отличие от млекопитающих у *Pseudomonas* антралиловая кислота, образующаяся из триптофана, в дальнейшем дезаминируется в пирокатехин. Затем происходит раскрытие бензольного кольца с образованием муконовой кислоты, которая превращается в янтарную кислоту – продукт цикла Кребса [8]. В дальнейшем наличие этой цепочки превращений было подтверждено Таниучи и другими только у *Pseudomonas* еще в 1964 г. [9]. Если бы подобная цепочка превращений была в животном организме, то триптофан бы имел еще одно проявление глюкогенного действия. Поскольку сообщалось [8], что собакам давали бензол, после чего в моче появлялась муконовая кислота (позже это было замечено у людей, отравившихся бензолом), напрашивается вывод о том, что у животных возможно раскрытие бензольного кольца подобно раскрытию индольного кольца триптофана в кинурениновом пути, но невозможно прямое дезаминирование антралиловой кислоты. Несмотря на то, что некоторые авторы в прошлом пытались приписать эту цепочку животному организму, в книге «Метаболические пути» [10] четко указано, что этот процесс происходит только у бактерий. В наши дни известно, что у животных этой цепочки не существует – она существует только у *Pseudomonas* [11].

В 50-е гг. XX в. многие исследователи обнаруживали в моче млекопитающих конъюгаты антралиловой кислоты с глицином либо с глюкуроновой кислотой и сделали вывод о том, что антралиловая кислота метаболически неактивна и является тупиком в метаболизме триптофана у млекопитающих. К сожалению, этот стереотип продолжает сохранять свою актуальность и в XXI веке. В недавно опубликованной работе [12], посвященной видовой специфичности метаболизма триптофана у позвоночных от рыб

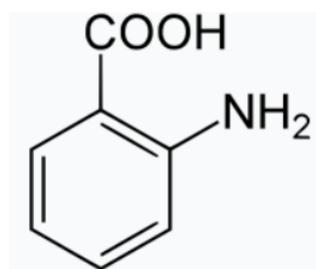


Рис. 2. Антралиловая кислота [1]

Fig. 2. Anthranilic acid [1]

до людей, отражены различные превращения 3-гидроксиантраниловой кислоты, но ни одного превращения антралиловой кислоты. А другой работе [11] сказано, что вместе с водой «выплескивают ребенка»: заявляют, что если некоторые прокариоты делят с эукариотами, включая животных, 3-гидроксикинуруениновый вариант кинуруениного пути с дальнейшим гидролизом 3-гидроксикинуруенина кинуруениназой с образованием 3-гидроксиантралиловой кислоты и аланина, то у бактерий, принадлежащих роду *Pseudomonas*, кинуруениназа действует прямо на кинуруенин, гидролизуя его на антралиловую кислоту и аланин. Затем псевдомонады дезаминируют антралиловую кислоту в пирокатехин, описание дальнейшего превращения которого выходит за рамки статьи. Но ведь конъюгаты антралиловой кислоты в моче млекопитающих были обнаружены не без оснований еще в 50-е гг. минувшего века.

В 1966 г. было впервые продемонстрировано Kashiwamata и др. ферментативное окисление антралиловой кислоты в 5-гидроксиантралиловую кислоту в печени кролика [13].

В 1972 г. Sutamihardja и др. описано, как после нагрузки крыс антралиловой кислотой в моче были обнаружены следующие конъюгаты: 3-гидроксиантралиламид-О-сульфат и 5-гидроксиантралил-О-сульфат [14]. По мнению авторов, этот факт показывает, что антралиламид окисляется в 3-гидроксиантралиламид и 5-гидроксиантралиламид, которые затем конъюгируют *in vivo*. И только в 1978 г. Ueda и др. впервые сообщается [15], что в печени крысы радиоактивная метка C^{14} , введенная с антралиловой кислотой, обнаруживается в коферментах НАД и НАДФ, а также в таких промежуточных продуктах превращения 3-гидроксиантралиловой кислоты в эти коферменты, как хинолиновая и никотиновая кислоты. Эта же радиоактивная метка была обнаружена в глутаровой кислоте, которая является промежуточным продуктом в пути 3-гидроксиантралиловой кислоты к циклу Кребса. Из этого был сделан вывод о том, что в микросомах печени антралиловая кислота окисляется не только в 5-гидроксиантралиловую, но и в 3-гидроксиантралиловую и хинолиновую кислоты, следовательно, превращается в НАД и НАДФ [16]. Последние исследования это подтвердили, и мы далее к этому вернемся.

В настоящее время продолжают действовать старые стереотипы, о чем говорилось выше. В настоящей статье уже сообщалось о том, что в схеме [12] распада триптофана у животных антралиловая кислота показана без единого превращения. К сожалению, этим страдают многие современные публикации. Но только в статье Yao и др. (2011) [16] в схеме катаболизма триптофана у животных показано дезаминирование антралиловой кислоты в 2,3-дигидроксибензойную кислоту. Между тем, ни один эксперимент

с животными не обнаружил у них прямого дезаминирования антралиловой кислоты. Вероятно поэтому в статье Yao и др. (2011) [16] отсутствует ссылка на какое-либо экспериментальное подтверждение последнего.

Также опубликована статья Braidy N. (2011) и др. [17], посвященная возрастным изменениям превращения кинуруенина в мозге, печени и почках крыс, где указано в схеме катаболизма триптофана, что антралиловая кислота подвергается неспецифическому окислению в 3-гидроксиантралиловую кислоту. Работа Wirthgen и др. (2018) [18] посвящена роли кинуруеновой кислоты у позвоночных. Но, последняя является продуктом переаминирования кинуруенина, образующегося из триптофана, поэтому в статье [18] приводится схема распада триптофана по кинуруениновому пути, в которой антралиловая кислота окисляется в 3-гидроксиантралиловую кислоту.

Особое внимание заслуживает работа Sadok и Jedruchniewicz (2023) [19], в которой сообщается о проведении хроматографического анализа всех продуктов превращения триптофана по кинуруениновому пути. В работе [19] приведена схема превращений триптофана у млекопитающих по кинуруениновому пути, из которой становится очевидным, что 3-гидроксиантралиловая кислота в организме млекопитающих образуется путем не только гидролиза 3-гидроксикинуруенина, но и окисления антралиловой кислоты, что также показано в работах Braidy и др. [17], Wirthgen и др. [18].

Выводы

Conclusions

В животном организме 95% триптофана распадается по кинуруениновому пути. Одним из продуктов этого превращения триптофана является антралиловая кислота. Ее превращение у животных долго оставалось неизвестным, что породило различные кривотолки: антралиловая кислота в животном организме не превращается за исключением синтеза конъюгатов, в виде которых она выделяется с мочой; единственное превращение антралиловой кислоты в животном организме – ее окисление в положении 5 бензольного кольца без дальнейших превращений; антралиловая кислота в животном организме подвергается прямому дезаминированию. Лишь начиная с работы Ueda и др. [15] стало известно, что главный путь антралиловой кислоты в животном организме – ее окисление в 3-гидроксиантралиловую кислоту. Поэтому метаболическая судьба антралиловой кислоты может только исходить от таковой у 3-гидроксиантралиловой кислоты.

Подвергается ли антралиловая кислота дезаминированию в животном организме?

Деаминации на пути к циклу Кребса подвергается 3-гидроксиантралиловая кислота (рис. 1), а в нее превращается антралиловая кислота. Следовательно, антралиловая кислота также подвергается деаминации. Прямому деаминации антралиловая кислота в животном организме не подвергается.

Рассмотрим, каким действием – глюкогенным или кетогенным – обладает антралиловая кислота. 3-гидроксиантралиловая кислота может обладать только кетогенным действием, у большинства млекопитающих – слабым. Следовательно, антралиловая кислота также обладает слабым кетогенным действием. А поскольку обе кислоты образуются из триптофана, то и он у большинства млекопитающих обладает слабым кетогенным

действием. То, почему слабым, объяснялось выше. Глюкогенным действием триптофан обладает исключительно в результате превращения в глюкогенную аминокислоту аланин.

Итак, в результате проведенного исследования можно ответить на два вопроса:

а) антралиловая кислота в животном организме подвергается деаминации только путем окисления в 3-гидроксиантралиловую кислоту с дальнейшим деаминацией последней;

б) антралиловая кислота обладает слабым кетогенным действием.

Последнее обстоятельство должно учитываться при составлении рационов сельскохозяйственных животных, страдающих кетозом, вне зависимости от наличия у них рубца.

Список источников

1. Leninger A.L. *Biochemistry*. New York Worth Publishers. 1975. 1104.
2. Малиновский А.В. Схема и выводы Ленинджера нуждаются в уточнениях // *Биоорганическая химия*. 2022. Т. 48, № 1. С. 53-62. <https://doi.org/10.1134/S1068162022010083>
3. Малиновский А.В. Глюкогенное и кетогенное действие аминокислот в свете введения их углеродных скелетов в цикл Кребса // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022. Т. 25, № 5. С. 3-11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-01>
4. Малиновский А.В. Незаменимые аминокислоты и их α -кето- и гидроксианалоги в диете больных уремии (биохимический аспект) // *Клиническая нефрология*. 2022. Т. 14, № 1. С. 94-101. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.94-101>
5. Bansod A.P., Jadhao A.D., Surjagade R.S. Ketosis in dairy animals. *Intas Polivet*. 2020;21(2):382-385. URL: <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor: ipo&volume=21&issue=2&article=023&type=pdf> (accessed: August 08, 2024).
6. Badawy A.A. – B. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*. 2017;10:1-20. <https://doi.org/10.1177/11786469176919>
7. Badawy A.A. – B Tryptophan Metabolism: A Versatile Area Providing Multiple Targets for Pharmacological Intervention. *Egypt Journal of Basic Clinical Pharmacology*. 2019;9:10. <https://doi.org/10.32527/2019/101415>
8. Hayaishi O. From Oxygenase to Sleep. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(28):19165-19175. <https://doi.org/10.1074/jbc.X800002200>
9. Taniuchi H., Hatanaka M., Kuno S., Hayashi O. et al. Enzymatic formation of catechol from anthranilic acid. *Journal of Biological Chemistry*. 1964;239:2204-2211. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)82221-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)82221-2)
10. Dagley S., Nicholson D.E. *An introduction to metabolic pathways*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1970:352. (Russ. ed.: Dagley S., Nicholson D. *Метаболические пути*. Moscow: Mir Publ., 1973. 312 p.).
11. Parthasarathy A., Cross P.J., Dobson R.C.J., Adams L.E. et al. A Three-Ring Circus: Metabolism

References

1. Leninger A.L. *Biochemistry*. New York Worth Publishers. 1975:1104.
2. Malinovsky A.V. Lehniger's scheme and conclusions need to be defined more exactly. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2022;48(1):53-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1068162022010083>
3. Malinovsky A.V. Glucogenic and ketogenic effects in the light of introducing their skeletons into Krebs cycle. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(5):3-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-01>
4. Malinovsky A.V. Indispensable amino acids and their α -keto- and hydroxyanalogs in the diet of patients with uremia (biochemical aspect). *Clinical Nephrology*. 2022;14(1):94-101. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.94-101>
5. Bansod A.P., Jadhao A.D., Surjagade R.S. Ketosis in dairy animals. *Intas Polivet*. 2020;21(2):382-385. URL: <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor: ipo&volume=21&issue=2&article=023&type=pdf> (accessed: August 08, 2024)
6. Badawy A.A. – B. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*. 2017;10:1-20. <https://doi.org/10.1177/11786469176919>
7. Badawy A.A. – B Tryptophan Metabolism: A Versatile Area Providing Multiple Targets for Pharmacological Intervention. *Egypt Journal of Basic Clinical Pharmacology*. 2019;9:10. <https://doi.org/10.32527/2019/101415>
8. Hayaishi O. From Oxygenase to Sleep. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(28):19165-19175. <https://doi.org/10.1074/jbc.X800002200>
9. Taniuchi H., Hatanaka M., Kuno S., Hayashi O. et al. Enzymatic formation of catechol from anthranilic acid. *Journal of Biological Chemistry*. 1964;239:2204-2211. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)82221-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)82221-2)
10. Dagley S., Nicholson D.E. *An introduction to metabolic pathways*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1970:352. (Russ. ed.: Dagley S., Nicholson D. *Метаболические пути*. Moscow: Mir Publ., 1973. 312 p.).
11. Parthasarathy A., Cross P.J., Dobson R.C.J., Adams L.E. et al. A Three-Ring Circus: Metabolism

of the Three Proteogenic Aromatic Amino Acids and Their Role in the Health of Plants and Animals. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2018;5(29):1-30. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00029>

12. Badawy A.A-B., Guillemin G.J. Species differences in tryptophan metabolism and disposition. *International Journal of Tryptophan Research*. 2022;15:1-26. <https://doi.org/10.1177/11786469221122511>

13. Kashiwamata S., Nakashima K., Kotake Y. Anthranilic acid hydroxylation by rabbit-liver microsomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Enzymology and Biological Oxidation*. 1966;113(2):244-254. [https://doi.org/10.1016/S0926-6593\(66\)80065-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6593(66)80065-6)

14. Sutamihardja T.M., Ishikura A., Naito J., Ishiguro I. Studies on the new metabolic pathway of anthranilic acid in the rat. I. Isolation and urinary excretion of anthranilamide as a new metabolite of anthranilic acid. *Chem. Pharm. Bull.* 1972;20:2694-2700

15. Ueda T., Otsuka H., Goda I-K., Ishiguro I. et al. The metabolism of [carboxyl-14C] anthranilic acid I. The incorporation of radioactivity into NAD⁺ and NADP⁺. *The Journal of Biochemistry*. 1978;84(3):687-696. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a132174>

16. Yao K., Fang J., Yin Y-I., Fend Z-M. et al. Tryptophan metabolism in animals: important roles in nutrition and health. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2011;3(1):286-97. <https://doi.org/10.2741/S152>

17. Braidly N., Guillemin G.J., Mansour H., Chang-Ling T., Grant R. Changes in kynurenine pathway metabolism in the brain, liver and kidney of aged female Wistar rats. *The FEBS Journal*. 2011;278(22):4425-4434. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08366.x>

18. Wirthgen E., Hoeflich A., Rebl A., Günther J. Kynurenic acid: the Janus-Faced Role of an Immunomodulatory Tryptophan Metabolite and Its Link to Pathological Conditions. *Frontiers in Immunology*. 2018;10:1957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01957>

19. Sadok I., Jedruchniewicz K. Dietary Kynurenine Pathway Metabolites-Source, Fate, and Chromatographic Determination. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16304. <https://doi.org/10.3390/ijms242216304>

Сведения об авторе

Андрей Владленович Малиновский, инженер-технолог, специальное конструкторское технологическое бюро «Биофизприбор» – Санкт-Петербургский филиал Федерального государственного унитарного предприятия «Экспериментально-производственные мастерские» Федерального медико-биологического агентства; 197183, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, д.37; e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 27.07.2024
Одобрена после рецензирования 28.09.2024
Принята к публикации 21.09.2024

of the Three Proteogenic Aromatic Amino Acids and Their Role in the Health of Plants and Animals. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2018;5(29):1-30. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00029>

12. Badawy A.A-B., Guillemin G.J. Species differences in tryptophan metabolism and disposition. *International Journal of Tryptophan Research*. 2022;15:1-26. <https://doi.org/10.1177/11786469221122511>

13. Kashiwamata S., Nakashima K., Kotake Y. Anthranilic acid hydroxylation by rabbit-liver microsomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Enzymology and Biological Oxidation*. 1966;113(2):244-254. [https://doi.org/10.1016/S0926-6593\(66\)80065-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6593(66)80065-6)

14. Sutamihardja T.M., Ishikura A., Naito J., Ishiguro I. Studies on the new metabolic pathway of anthranilic acid in the rat. I. Isolation and urinary excretion of anthranilamide as a new metabolite of anthranilic acid. *Chem. Pharm. Bull.* 1972;20:2694-2700

15. Ueda T., Otsuka H., Goda I-K., Ishiguro I. et al. The metabolism of [carboxyl-14C] anthranilic acid I. The incorporation of radioactivity into NAD⁺ and NADP⁺. *The Journal of Biochemistry*. 1978;84(3):687-696. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a132174>

16. Yao K., Fang J., Yin Y-I., Fend Z-M. et al. Tryptophan metabolism in animals: important roles in nutrition and health. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2011;3(1):286-97. <https://doi.org/10.2741/S152>

17. Braidly N., Guillemin G.J., Mansour H., Chang-Ling T., Grant R. Changes in kynurenine pathway metabolism in the brain, liver and kidney of aged female Wistar rats. *The FEBS Journal*. 2011;278(22):4425-4434. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08366.x>

18. Wirthgen E., Hoeflich A., Rebl A., Günther J. Kynurenic acid: the Janus-Faced Role of an Immunomodulatory Tryptophan Metabolite and Its Link to Pathological Conditions. *Frontiers in Immunology*. 2018;10:1957. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01957>

19. Sadok I., Jedruchniewicz K. Dietary Kynurenine Pathway Metabolites-Source, Fate, and Chromatographic Determination. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(22):16304. <https://doi.org/10.3390/ijms242216304>

Information about the author

Andrey V. Malinovskiy, Technical Engineer at the Special Design Technological Bureau (SDTB) “Biofizpribor”, St. Petersburg branch of the Federal State Unitary Enterprise “Experimental and Production Workshops” of Federal Biomedical Agency (37 Sabirovskaya St., St. Petersburg, 197183, Russian Federation); e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru

The article was submitted to the editorial office July 27, 2024
Approved after reviewing September 28, 2024
Accepted for publication September 21, 2024