

Роль кинуренинов в регуляции поведения и процессов памяти у дрозофилы

А. В. Журавлев¹, Е. А. Никитина^{✉1, 2}, Е. В. Савватеева-Попова¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Журавлев Александр Владимирович, SPIN-код: 3366-7956, Scopus AuthorID: 56603096400, e-mail: beneor@mail.ru

Никитина Екатерина Александровна, SPIN-код: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Савватеева-Попова Елена Владимировна, SPIN-код: 2559-4778, Scopus AuthorID: 6603078303, e-mail: esavvateeva@mail.ru

Для цитирования:

Журавлев, А. В., Никитина, Е. А., Савватеева-Попова, Е. В. (2020) Роль кинуренинов в регуляции поведения и процессов памяти у дрозофилы. *Интегративная физиология*, т. 1, № 1, с. 40–50. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50

Получена 10 июня 2019; прошла рецензирование 30 июня 2019; принята 1 июля 2019.

Финансирование: Работа поддержана грантом РФФИ 18-34-00761 (анализ спонтанной локомоторики и уровня ЗНОК) и Программой фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

Права: © Авторы (2020). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Метаболиты кинуренинового пути обмена триптофана (КПОТ), или кинуренины, обладают рядом нейроактивных свойств. Нарушения КПОТ наблюдаются при различных заболеваниях нервной системы, таких как болезни Хантингтона, Паркинсона и Альцгеймера, старческое слабоумие, шизофрения, депрессивные состояния и др. Известны два основных механизма воздействия кинуренинов на процессы в нервных клетках — модуляция активности клеточных рецепторов и модуляция окислительно-восстановительного потенциала. Так, кинуреновая кислота (KYNA) является неспецифическим антагонистом ионотропных рецепторов глутамата и ингибитором эксцитотоксических процессов. 3-гидроксикинуренин (ЗНОК) ингибирует перекисное окисление липидов, но в высокой концентрации вследствие окислительной аутодимеризации вызывает гиперпродукцию пероксида водорода, что приводит к гибели нервных клеток. Молекулярные механизмы нейроактивности кинуренинов удобно исследовать на простых модельных объектах, таких как пчела и дрозофила, мутации генов КПОТ у которых они специфически влияют на содержание кинуренинов. Удобство использования мутантов дрозофилы для изучения нейротропных свойств кинуренинов определяется рядом обстоятельств: 1) отсутствие пути синтеза NAD^+ из ЗНОК у насекомых и, следовательно, влияния дефектов КПОТ на энергетический метаболизм; 2) отсутствие у насекомых ряда метаболитов КПОТ, таких как хинолиновая кислота, потенцирующая нейротоксические свойства ЗНОК; 3) высокий уровень ЗНОК в организме в силу необходимости синтезировать в большом количестве пигмент ксантомматин; 4) методическая простота проведения генетических, физиологических и молекулярно-биологических исследований. Накопление ЗНОК у мутанта *cardinal (cd)* дрозофилы вызывает нарушение брачной песни самца и развитие синаптической патологии на поздних сроках жизни имаго. Кроме того, у *cd* наблюдается возраст-зависимое нарушение среднесрочной памяти в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания. Вышеуказанное позволяет рассматривать *cd* как модель сенильной деменции у человека. Напротив, у мутанта *cinnabar (cn)* с накоплением KYNA отмечено позитивное влияние данного нейропротектора на память и звукопродукцию. В целом продукты КПОТ оказывают активирующее действие на ЦНС и поведенческие процессы.

Ключевые слова: кинуренины, дрозофила, 3-гидроксикинуренин, кинуреновая кислота, память.

Role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in *Drosophila*

A. V. Zhuravlev¹, E. A. Nikitina^{✉1,2}, E. V. Savvateeva-Popova¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Aleksandr V. Zhuravlev, SPIN: 3366-7956, Scopus AuthorID: 56603096400, e-mail: beneor@mail.ru

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ORCID: [0000-0003-1897-8392](https://orcid.org/0000-0003-1897-8392), e-mail: 21074@mail.ru

Elena V. Savvateeva-Popova, SPIN: 2559-4778, Scopus AuthorID: 6603078303, e-mail: esavvateeva@mail.ru

For citation:

Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2020) Role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in *Drosophila*. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50

Received 10 June 2019; reviewed 30 June 2019; accepted 1 July 2019.

Funding: The research is supported by Russian Foundation for Basic Research (Grant no. 18-34-00761) and by Programme of Basic Research in Russian State Academies for years 2013–2020 (National Program no. 14, section 63).

Copyright: © The Authors (2020). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Metabolites of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism (KPTM) or kynurenines, have a number of neuroactive properties. Disturbances of KPTM are observed in various neuropathologies, such as Huntington, Parkinson, and Alzheimer's diseases, senile dementia, schizophrenia, depressions, etc. Kynurenines are known to impact processes in nervous cells through two mechanisms — modulation of activity of cellular receptors and modulation of oxidation-reduction potential. Kynurenic acid (KYNA) is a nonspecific antagonist of the ionotropic glutamate receptors and an inhibitor of excitotoxicity. 3-hydroxykynurenine (3HOK) inhibits peroxide oxidation of lipids, but in high concentration owing to an oxidizing autodimerization causes hydrogen peroxide hyperproduction that leads to death of nervous cells. It is convenient to investigate molecular mechanisms of kynurenine neuroactivity on simple model objects, such as bee and *Drosophila*, where mutations of KPTM genes affect the level of kynurenines. There are several reasons why *Drosophila* mutants make a good choice to study kynurenine neurotropic properties: 1) Insects do not synthesize NAD from 3HOK, hence, no influence of KPTM defects on power metabolism; 2) Insects do not have certain KPTM metabolites, such as quinolinic acid, which potentiates neurotoxic properties of 3HOK; 3) High level of 3HOK as a response to the synthesis of xanthommatin pigment; 4) Simple methodology of genetic, physiological, molecular and biological research. In *Drosophila cardinal* (*cd*) mutant, the accumulation of 3HOK causes irregularities in a male courtship song and the development of synaptic pathology in late stages of imago development. Besides, in *cd* the age-dependent disturbance of medium-term memory in a paradigm of the conditioned courtship suppression is observed. The above allows to consider *cd* a model of senile dementia in humans. On the contrary, in *cinnabar* (*cn*) mutant with the accumulation of KYNA this neuroprotector has a positive impact on memory and sound production. In general, KPTM products have an activating effect on central nervous system and behavioral processes.

Keywords: kynurenines, *Drosophila*, 3-hydroxykynurenine, kynurenic acid, memory.

Кинурениновый путь обмена триптофана

Кинурениновый путь обмена триптофана (КПОТ) — магистральный путь катаболизма этой аминокислоты в организме человека (~95%) (Badawy 2017). Около 90% триптофана (TRP) метаболизируется по КПОТ в печени, начиная с окислительного разрушения индольного кольца триптофана с участием фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO). В мозге ключевым ферментом КПОТ является индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO). Название пути дает его первый стабильный продукт — кинуренин (KYN). Конечный продукт КПОТ у млекопитающих — никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺), важ-

нейший кофермент окислительно-восстановительных реакций (Schwarcz et al. 2012).

Кинуренины обладают широким спектром нейротропных эффектов у позвоночных и беспозвоночных животных (Лапин 2004). Изменения уровня метаболитов КПОТ у человека наблюдаются при ряде неврологических и психических заболеваний (Schwarcz et al. 2012). В крови страдающих болезнью Альцгеймера (БА), а также в сыворотке и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при болезни Паркинсона (БП) в результате стимуляции IDO γ -интерфероном повышается уровень KYN/TRP (Widner et al. 2000; 2002). При шизофрении наблюдается повышение уровня кинуреновой кислоты (KYNA)

в префронтальной коре (Wonodi, Schwarcz 2010). Хинолиновая кислота (QUIN) в мозге усиливает глутаматергическую нейротрансмиссию и возбудимость центральной нервной системы (ЦНС), KYNA оказывает противоположное действие (Foster et al. 1984). У пациентов с суицидальными попытками уровень QUIN/KYNA в цереброспинальной жидкости повышен более чем в два раза (Bryleva, Brundin 2017). На ранней стадии болезни Хантингтона (БХ) в неокортексе и неостриатуме повышается уровень QUIN и 3-гидроксикинуренина (ЗНОК) (Guidetti et al. 2004). Суммарный эффект кинуренинов на активность ЦНС определяется соотношением концентраций возбуждающих метаболитов КПОТ (QUIN, KYN, ЗНОК) и их антагонистов (KYNA, 3-оксипируват, никотинамид) (Лапин 2004). Повышение уровня отдельных метаболитов КПОТ в организме человека — характерный маркер ряда заболеваний: антрилиловая кислота (AA) — сахарного диабета 1-го типа (Oxenkrug et al. 2015), ксантуреновая кислота (ХАА) и KYNA — сахарного диабета 2-го типа (Oxenkrug 2015). Дисрегуляция КПОТ ведет к развитию дефицита внимания и гиперактивности (Aarsland et al. 2015), кардиоваскулярного синдрома (Mangge 2014) и к формированию катаракты (Flieger et al. 2018).

Широкий спектр патологических процессов, в которые вовлечены метаболиты КПОТ, вызывает вопрос, является ли действие кинуренинов специфичным, а активация КПОТ — системным механизмом ответа на стресс при заболеваниях ЦНС. Причина ряда неврологических заболеваний — развитие воспалительных процессов в мозге, сопровождающееся выбросом цитокинов и активацией клеток иммунной системы. К числу главных мишеней провоспалительных цитокинов относятся метаболические пути, влияющие на синтез моноаминовых нейротрансмиттеров — КПОТ и путь деградации тетрагидробиоптерина, кофактора ключевых ферментов синтеза серотонина и дофамина. Цитокины влияют на ганглии ЦНС, снижая уровень мотивации и моторной активности, что ведет к развитию депрессии. Основной биологический смысл этого механизма — снижение у больного затрат энергии на исследовательскую активность, при этом уровень тревожности возрастает, что обеспечивает защиту от потенциальных врагов (Miller et al. 2013). Многие ферменты КПОТ регулируются провоспалительными цитокинами: IDO и кинуренин-3-монооксигеназа (КМО), превращающая KYN в ЗНОК, активируются γ -интерфероном (Campbell et al. 2014). Таким образом, активация КПОТ

при воспалении носит дефензивный характер, но в тяжелых случаях может приводить к развитию эксайтотоксичности и нейропсихиатрических расстройств.

Непосредственная роль кинуренинов в развитии неврологических заболеваний доказана с использованием ингибиторов ферментов КПОТ. КМО является перспективной мишенью в терапии ряда нейродегенеративных заболеваний (БА, БП, БХ), а также депрессии и шизофрении (Parrot et al. 2015). Ингибирование КМО у незрелых крыс сдвигает метаболизм КПОТ в сторону нейропротектанта KYNA, повышая его уровень в мозге и печени, одновременно снижая уровень ЗНОК и QUIN (Ceresoli-Borroni et al. 2007). У мутанта дрозофилы, моделирующего БХ, воздействие экзогенного TRP снижает уровень ЗНОК/KYNA, а подавление TDO повышает уровень KYNA, оказывая нейропротективный эффект.

Нейротоксические эффекты ЗНОК можно проследить у ряда простых объектов, моделирующих БХ. У дрожжей повышение уровня ЗНОК сопровождается генерацией АФК (активных форм кислорода) в клетках (Giorgini et al. 2005). У мутанта дрозофилы *htt* уровень ЗНОК/KYNA в головах повышен в 2–3 раза, однако его токсичность проявляется в присутствии мутантного белка хантингтина (НТТ). Ингибирование КМО снижает уровень нейродегенерации, степень нейропротекции коррелирует со снижением уровня ЗНОК/KYNA. Ингибирование TDO также оказывает нейропротективное действие на *htt* (Green et al. 2012). Таким образом, дисбаланс метаболитов КПОТ у дрозофилы не просто коррелирует с развитием заболеваний нервной системы, но и является одной из непосредственных причин их развития.

Нейроактивность кинуренинов

Известны два основных молекулярных механизма нейроактивности кинуренинов — модуляция активности клеточных рецепторов и модуляция окислительно-восстановительных процессов в нервной клетке. KYN может связываться с NR1-субъединицей NMDA рецептора (NMDAR) в качестве агониста (Stone 1991). QUIN является агонистом, а KYNA — конкурентным антагонистом NMDAR с наибольшим сродством к глициновому сайту субъединицы NR1 (el-Defrawy et al. 1986; Danysz et al. 1989). KYNA также проявляет свойства неконкурентного антагониста $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ nAChR) (Hilmas et al. 2001). KYNA является агонистом рецептора GPR35,

мобилизуя внутриклеточный кальций и продукцию инозитолфосфата (Wang et al. 2006). Циннабаровая кислота (CIN), продукт димеризации 3-гидроксиантраниловой кислоты (ЗНАА), взаимодействует с субъединицей метаболитного рецептора глутамата mGluR4 в качестве агониста (Fazio et al. 2012).

ЗНАА и ЗНОК обладают свойствами антиоксидантов, подавляя перекисное окисление липидов в липосомах на 50% в концентрации 1 мкМ и на 100% в концентрациях 2 и 5 мкМ, при 1 ч воздействия (Christen et al. 1990). Антиоксидантная активность обусловлена наличием в составе ароматического кольца боковой 3-ОН группы, способной легко отщеплять электрон и атом водорода (Никитина и др. 2018; Zhuravlev et al. 2016). Вместе с тем окислительная аутодимеризация ЗНОК (1–10 мкМ) сопровождается генерацией пероксида водорода и иных АФК, вызывая гибель нервных клеток при воздействии на них ЗНОК на временном интервале 24–48 ч (Okuda et al. 1996; 1998). ЗНАА также способна к аутодимеризации с формированием супероксид анион-радикала на первом этапе окисления (Iwahashi et al. 1988). АФК нарушают целостность структуры клеточных мембран, белков и ДНК, приводя к гибели клеток (Valiko et al. 2007).

Налицо двоякий эффект ЗНОК: при воздействии *in vitro* на срезы стриатума данное вещество способно проявлять себя и как антиоксидант (100 мкМ), и как умеренный нейротоксин (5–20 мкМ). Эффекты воздействия ЗНОК зависят как от его концентрации, так и от времени

аппликации. Нейропротективные эффекты ЗНОК связаны с его способностью индуцировать активность ряда белков антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза и глутатион-S-трансфераза (Colín-González et al. 2014). Двойственный эффект ЗНОК на окислительно-восстановительные процессы в клетке предсказан с помощью квантово-химических расчетов. По мере димеризации ЗНОК и ЗНАА возрастает способность их продуктов передавать электрон или атом водорода свободным радикалам, ингибируя их. Вместе с тем повышается способность димеров восстанавливать молекулярный кислород до токсических АФК — гидропероксильного радикала, пероксида водорода и супероксид-анион-радикала. Ферментативный путь димеризации ЗНОК с участием феноксазиносинтетазы (PHS) препятствует образованию в каталитическом сайте пероксида водорода, обеспечивая защиту клеток от АФК, тогда как при неферментативном пути димеризации пероксид водорода и иные АФК являются побочными продуктами димеризации (Zhuravlev et al. 2018).

Уровни метаболитов КПОТ в органах и тканях представлены в таблице 1, константы физиологического воздействия кинуренинов на нейроны и клеточные рецепторы — в таблице 2. Приведенные факты вызывают сомнения в способности кинуренинов в физиологических концентрациях оказывать значимое воздействие на процессы ЦНС млекопитающих и человека. Для KYNA вероятной молекулярной мишенью является $\alpha 7$ nAChR (IC50 7 мкМ) (Hilmas et al. 2001).

Табл. 1 Уровни метаболитов КПОТ в органах и тканях*

Table 1. Level of KPTM metabolites in organs and tissue*

Вещество	Примерная концентрация (мкМ)	Организм, орган/среда	Ссылка
Trp	$2 \cdot 10^3$	Человек, ЦСЖ	Raison et al. 2010
KYN	$6 \cdot 10^{-2}$	Человек, ЦСЖ	Raison et al. 2010
KYNA	$5 \cdot 10^{-3}$	Человек, ЦСЖ	Raison et al. 2010
QUIN	$3 \cdot 10^{-3}$	Человек, ЦСЖ	Raison et al. 2010
ЗНОК	$1,8 \cdot 10^{-3}$	Человек, ЦСЖ	Raison et al. 2010
Trp	10–35	Мышь, мозг	Fuertig et al. 2016
KYN	0,1–0,2	Мышь, мозг	Fuertig et al. 2016
ЗНОК	$4 \cdot 10^{-2}$ – $9 \cdot 10^{-2}$	Мышь, мозг	Fuertig et al. 2016
KYNA	$1,78 \cdot 10^{-2}$	Крыса, мозг	Moroni et al. 1988
KYNA	0,15	Человек, кора мозга	Moroni et al. 1988
KYNA	0,14	Человек, мозжечок	Turski et al. 1988
KYNA	1,6	Человек, хвостатое ядро	Turski et al. 1988
ЗНАА	0,155	Человек, фронтальная кора	Pearson et al. 1995
ЗНОК	$6,2 \cdot 10^2$	Дрозофила (<i>Oregon-R</i>), зрелая куколка	Howells et al. 1977
ЗНОК	$1,7 \cdot 10^3$	Дрозофила (<i>cardinal</i>), зрелая куколка	Howells et al. 1977

* При оценках концентрации метаболитов КПОТ в мозговой ткани и в куколках дрозофилы плотность ткани считали приблизительно равной 1 мг/мл.

максимума в период между окукливанием и вылетом имаго (Summers et al. 1982).

Усредненная концентрация ЗНОК в организме дрозофилы достигает ~0,62 мМ у дикого типа *Oregon-R* и ~1,7 мМ у *cd* (Howells et al. 1977), что более чем достаточно для генерации АФК и развития нейротоксических процессов. Возможно, этому препятствует компартиментализация ЗНОК: у личинок он локализован в основном в мальпигиевых сосудах, у развивающихся имаго — в глазах (Summes et al. 1982). Оммохромы у насекомых содержатся в пигментных клетках сетчатки глаз в особой структуре — оммохромасоме, куда из цитозоля клетки осуществляется транспорт предшественника пигмента (ЗНОК) и где локализован фермент PHS (Summers et al. 1982; Figon, Casas 2019). При этом ряд исследователей высказывают сомнение, что за фенотип *cd* отвечает нарушение гена PHS (Wiley, Forrest 1981; Figon, Casas 2019). В тканях голов дрозофилы ЗНОК может формировать комплексы с белками, возможно, входящими в состав пигментных гранул. Для *cd* показано существенное снижение уровня таких комплексов сравнительно с диким типом *Canton-S* (*CS*) на интервале 5–29 сут взрослой жизни. Возможно, это обусловлено нарушением специфического процесса конъюгации ЗНОК-белок, что влечет за собой аккумуляцию свободного ЗНОК в тканях голов *cd*. Спонтанная димеризация ЗНОК и гиперпродукция АФК инициирует у *cd* развитие окислительного стресса. Показано снижение общей антиоксидантной активности в головах *cd* сравнительно с *CS* (Zhuravlev et al. 2018).

Влияние кинуренинов на поведение дрозофилы

У мутантов КПОТ дрозофилы и пчелы наблюдается ряд физиологических и поведенческих изменений. У мутанта пчелы *snow* (гомолог *v*) показано падение спонтанной нервной активности головного и грудного ганглиев и снижение нервно-мышечной возбудимости. У мутанта *ivory* (гомолог *cn*) с 10–15-кратным увеличением KYN (Linzen 1974) существенно повышена нервно-мышечная возбудимость. У мутанта дрозофилы *cn* KYN в основном метаболизируется в KYNA, что может обуславливать его физиологические и поведенческие отличия от *ivory*. Накопление KYN усиливает поведенческую активность пчел, а избыток ЗНОК у мутанта *brick* (гомолог *cd*) или отсутствие продуктов КПОТ, напротив, ослабляют ее (Лопатина и др. 2004). Дефицит кинуренинов ингибирует долго-

временную память у пчелы (Lopatina et al. 2011). Избыток KYN способствует выработке условного рефлекса на ольфакторный стимул с пищевым подкреплением. Избыток ЗНОК на ранних стадиях онтогенеза действует подобно KYN, а на поздних вызывает снижение функциональной активности ЦНС. KYNA ($3 \cdot 10^{-4}$ М) подавляет активность ЦНС у пчелы, ХАА — также, но в меньшей степени (Savvateeva 1991). Таким образом, на пчеле показан стимулирующий (KYN) и ингибирующий (KYNA, ХАА) эффекты метаболитов КПОТ, эффекты же ЗНОК зависят от конкретного процесса и от стадии развития.

Мутанты КПОТ дрозофилы различаются реакцией на стресс и своими электрофизиологическими характеристиками. У *v* наблюдается снижение частоты спонтанных импульсов в шейной коннективе, тиббиальном нерве и торакальном ганглии, у *cn* частота импульсов увеличивается, а у *cd* нет отличий от дикого типа. У *v* и *cn* наблюдается усиление первичной реакции на иммобилизационный стресс, у *cd* данная реакция угнетается; при этом торможение первичной реакции спустя 10 мин отсутствует у *v*, а у *cn* выражено больше, чем у дикого типа (Лопатина и др. 2004).

Среди мутантов КПОТ дрозофилы самое низкое значение двигательной активности показано для самок *v* сравнительно с *CS*, *cn* и *cd* на протяжении 10 дней. У *cn* после 3 сут жизни двигательная активность ниже, чем у *CS*, а для *cd* она выше, чем у *CS*, вплоть до 6 сут. Для *v* характерна наиболее высокая продолжительность жизни (~64 сут) сравнительно с *CS* (~48 сут) и *cd* (~42 сут), что может быть обратно связано с физической активностью мух. При этом у *cn* продолжительность жизни самая низкая, что указывает на токсические эффекты накопления KYNA у дрозофилы (Kamyshev 1980).

Вышеуказанные данные не вполне соответствуют тем, что были получены путем анализа спонтанной двигательной активности (СДА) одиночного самца на интервале 1 ч. У *v* процент времени, проведенного в движении, на 5 и 21–29 сут выше, чем у *CS*, *cn* и *cd*. 5 сут *cd* не отличаются от дикого типа, у 13 и 21 сут *cd* скорость побежки выше, чем у *CS*, а на 40 сут большинство параметров СДА у *cd* ниже, что, возможно, связано с возраст-зависимым развитием нейроденегерации. У взрослых *cn* процент активности и скорость побежки снижены (Zakharov et al. 2012). Различные результаты экспериментов, возможно, обусловлены разницей методов анализа двигательной активности: в опытах Н. Г. Камышева поведение мух тестировали

на самках (ген *v* в X хромосоме; возможность эффекта дозы гена) и в составе группы, где неотъемлемым компонентом является социальная активность. При этом оценивали только процент мух, находящихся в движении, без анализа отдельно взятых компонентов СДА. В данном случае был показан стимулирующий эффект КПОТ на двигательную активность. При этом у *си* в обоих случаях наблюдается стабильное снижение двигательной активности, вероятно, вследствие накопления ингибитора ЦНС KYNA. С помощью методов компьютерного моделирования было показано, что KYNA способна связываться с NR1 NMDAR дрозофилы с константой связи, близкой к таковой у млекопитающих (Zhuravlev et al. 2012).

У стареющих *cd* наблюдаются искажения брачной песни самца при ухаживании за самкой: нестабильность формы и амплитуды звуковых импульсов, а также числа импульсов в послышке. У *си* подобных нарушений памяти и звукопродукции не наблюдается, однако возрастает доля би- и полициклических импульсов. 29 сут *CS* способны генерировать нормальную импульсную и синусоидальную песни (Savvateeva-Porova et al. 2003). Таким образом, для *cd* и, в меньшей степени, для *си* характерны возраст-зависимые нарушения брачной песни самца.

Влияние кинуренинов на память у дрозофилы

Память у позвоночных и беспозвоночных животных представляет собой сложный многостадийный процесс: каждая из его фаз во времени регулируется специфическими генами и белками, а ее материальной основой служат структурно-функциональные изменения в определенных участках мозга (Журавлев и др. 2015). Если сохранение памяти на ранних стадиях связано с активацией внутриклеточных сигнальных каскадов, в частности систем метаболизма цАМФ (Davis, Kiger 1981), то консолидация памяти и формирование ДСП требует активации новых генов, в том числе регулируемых цАМФ-зависимым транскрипционным фактором CREB (Bailey et al. 1996). Формирование различных видов памяти напрямую зависит от длительности обучения: у дрозофилы для выработки среднесрочной памяти (ССП) (30 мин — 3 ч) достаточно одной тренировочной сессии, а долгосрочная память (ДСП) (до 9 сут) формируется при множественных тренировках с перерывами. Важную роль играет и сама методика обучения: для дрозофилы используется класси-

ческое павловское обучение с негативным подкреплением электрошоком (Quinn et al. 1974) или метод условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ) (Siegel, Hall 1979). Упоминание школы Павлова не случайно: именно он способствовал зарождению генетики поведения, назвав ее «экспериментальная генетика высшей нервной деятельности» (Savvateeva-Porova et al. 2015).

Суть УРПУ заключается в формировании у самца дрозофилы стойкой ассоциации между безусловным стимулом (БС; антиафродизиак, выделяемый оплодотворенной самкой) и условным стимулом (УС; афродизиак, выделяемый как оплодотворенной, так и наивной самками). Формирование в ЦНС самца ассоциации УС — БС путем его тренировок с оплодотворенной самкой приводит к снижению его индекса ухаживания (ИУ); на основе ИУ наивного и обученного самцов рассчитывается индекс обучения (ИО). Для выработки ССП методом УРПУ достаточно одной 30-минутной тренировки. Выработка ДСП методом УРПУ требует трех 1-часовой тренировочных сессий с перерывами либо одной 5-часовой тренировки.

В формировании ССП и ДСП задействованы различные гены и белки: для ССП это гены *dunce* и *amnesiac* (Ackerman, Siegle 1986), для ДСП к их числу добавляются ген циркадной активности *period* (Sakai et al. 2004) и ген *orb2*, экспрессируемый во *fruitless*-позитивных нейронах γ -лопасти грибовидных тел (Keleman et al. 2007). При формировании ДСП методом УРПУ показано изменение экспрессии 1062 изоформ 787 генов, при этом экспрессия 520 из них (в том числе *dunce*, *orb2* и *SamKII*) увеличивается, а экспрессия 542 (в том числе других изоформ *dunce* и *orb2*) снижается (Winbush et al. 2012). В числе генов с повышенной активностью — гены белков цитоскелета, отвечающие за нейропластичность, гены cAMP-зависимых сигнальных каскадов, модификаторов структуры хроматина и поведения ухаживания; в числе генов со сниженной активностью — преимущественно гены стрессорного ответа и иммунной системы. Таким образом, подавление ухаживания представляет собой достаточно сложный механизм, вовлекающий в себя множество генов и структур мозга.

При обучении в парадигме УРПУ у самцов *CS* способность к обучению остается высокой в течение 4 недель жизни. У данной линии также остается стабильным подавление ухаживания спустя 3 ч после обучения (ССП). У молодых *си* обучение протекает лучше, чем у 12 и 21 сут мух, а наибольшее подавление ИО при формировании

ССП наблюдается на интервале 5–9 сут. У *cd* начиная с 12 сут обучение существенно ухудшается, а ССП лучше всего формируется на 5–9 сут, однако на 21 и 29 сут практически отсутствует. У *cd* начиная с 21 сут также резко снижается синаптическая плотность в районе каликсов грибовидных тел. Способность к уходу за самкой у всех линий на данном временном интервале остается высокой (Savvateeva et al. 2000). У *cd* наблюдается возраст-зависимое нарушение обучения и ССП в парадигме УРПУ, на фоне сохранения высокого уровня общей активности. Наибольшая неоднородность поведенческих изменений наблюдается на ранних сроках жизни (5–9 сут). При этом эффект воздействия на обучение и память зачастую противоположен таковым на поздних сроках, что указывает на существенное различие ранних и отсроченных проявлений мутаций КПОТ.

Заключение

Более 45 лет прошло с тех пор, как И. П. Лапин, родоначальник «кинуренинового направления» в нейробиологии, предложил считать дисрегуляцию КПОТ одной из причин развития депрессивных расстройств (Lapin 1973). Последующие исследования подтвердили вовлеченность кинуренинов в развитие ряда нейробиологических и психических нарушений у человека, а также универсальность их функций в животном мире, сложный и множественный характер их воздействия на нервную систему позвоночных и беспозвоночных (Лапин 2004).

В настоящее время кинуренины рассматривают как нейрорегуляторы с широким спектром биологических функций, а активацию КПОТ в мозге — как системный механизм ответа на стресс и воспалительные процессы в ЦНС.

В заключение следует подчеркнуть ряд ключевых характеристик КПОТ как важного источника нейромодуляторов в организме животных и человека:

1. Множественный и зачастую неспецифичный характер воздействия, прежде всего на системы клеточной рецепции и окислительно-восстановительные процессы.

2. Универсальность: данный путь имеется как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных, однако у последних наблюдается ряд существенных отличий, в частности отсутствие у насекомых QUIN и перенаправление ЗНОК с пути синтеза NAD⁺ на путь синтеза оммохромов.

3. Функциональная важность: показано участие КПОТ в регуляции высших функций ЦНС, таких как память и формирование условных рефлексов, а также модуляции нейродегенеративных процессов и старения.

4. Участие в ответах на стресс: преимущественно у млекопитающих, но показано и для дрозофилы (иммобилизационный стресс, тепловой шок).

Вышеуказанное обуславливает перспективность использования мутантов КПОТ дрозофилы для раскрытия механизмов воздействия кинуренинов на физиологические и поведенческие процессы, что существенно для разработки новых подходов к терапии заболеваний нервной системы и когнитивных дисфункций у человека.

References

- Aarsland, T. I., Landaas, E. T., Hegvik, T. A. et al. (2015) Serum concentrations of kynurenines in adult patients with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A case-control study. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 11, article 36. DOI: 10.1186/s12993-015-0080-x (In English)
- Ackerman, S. L., Siegle, R. W. (1986) Chemically reinforced conditioned courtship in *Drosophila*: responses of wild-type and *dunce*, *amnesiac* and *don giovanni* mutants. *Journal of Neurogenetics*, vol. 3, no. 2, pp. 111–123. PMID: 3083073. (In English)
- Badawy, A. A. (2017) Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *International Journal of Tryptophan Research*, vol. 10, pp. 1–20. DOI: 10.1177/1178646917691938 (In English)
- Bailey, C. H., Bartsch, D., Kandel, E. R. (1996) Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93, no. 24, pp. 13445–13452. PMID: 8942955. DOI: 10.1073/pnas.93.24.13445 (In English)
- Bryleva, E. Y., Brundin, L. (2016) Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*, vol. 112, pt. B, pp. 324–330. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.01.034 (In English)
- Campbell, B. M., Charych, E., Lee, A. W., Möller, T. (2014) Kynurenines in CNS disease: Regulation by inflammatory cytokines. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 8, no. 12. DOI: 10.3389/fnins.2014.00012 (In English)
- Ceresoli-Borroni, G., Guidetti, P., Amori, L. et al. (2007) Perinatal kynurenine 3-hydroxylase inhibition in rodents: Pathophysiological implications. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 85, no. 4, pp. 845–854. PMID: 17279543. DOI: 10.1002/jnr.21183 (In English)

- Christen, S., Peterhans, E., Stocker, R. (1990) Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: Possible implication for inflammatory diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 87, no. 7, pp. 2506–2510. PMID: 2320571. (In English)
- Colín-González, A. L., Maya-López, M., Pedraza-Chaverri, J. et al. (2014) The Janus faces of 3-hydroxykynurenine: Dual redox modulatory activity and lack of neurotoxicity in the rat striatum. *Brain Research*, vol. 1589, pp. 1–14. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.034 (In English)
- Danysz, W., Fadda, E., Wroblewski, J. T. et al. (1989) Kynurenate and 2-amino-5-phosphonovalerate interact with multiple binding sites of the N-methyl-D-aspartate-sensitive glutamate receptor domain. *Neuroscience Letters*, vol. 96, no. 3, pp. 340–344. (In English)
- Davis, R. L., Kiger, J. A. (1981) *dunce* mutants of *Drosophila melanogaster*: Mutants defective in the cyclic AMP phosphodiesterase enzyme system. *Journal of Cell Biology*, vol. 90, no. 1, pp. 101–107. PMID: 6265472. DOI: 10.1083/jcb.90.1.101 (In English)
- el-Defrawy, S. R., Boegman, R. J., Jhamandas, K., Beninger, R. J. (1986) The neurotoxic actions of quinolinic acid in the central nervous system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 64, no. 3, pp. 369–375. PMID: 2939936. DOI: 10.1139/y86-060 (In English)
- Fazio, F., Lionetto, L., Molinaro, G. et al. (2012) Cinnabarinic acid, an endogenous metabolite of the kynurenine pathway, activates type 4 metabotropic glutamate receptors. *Molecular Pharmacology*, vol. 81, no. 5, pp. 643–656. PMID: 22311707. DOI: 10.1124/mol.111.074765 (In English)
- Ferré, J. (1983) Accumulation of kynurenic acid in the “cinnabar” mutant of *Drosophila melanogaster* as revealed by thin-layer chromatography. *Insect Biochemistry*, vol. 13, no. 3, pp. 289–294. DOI: 10.1016/0020-1790(83)90051-3 (In English)
- Figon, F., Casas, J. (2019) Ommochromes in invertebrates: Biochemistry and cell biology. *Biological Reviews*, vol. 94, pp. 156–183. DOI: 10.1111/brv.12441 (In English)
- Flieger, J., Świąch-Zubilewicz, A., Śniegocki, T. et al. (2018) Determination of tryptophan and its major metabolites in fluid from the anterior chamber of the eye in diabetic patients with cataract by liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS). *Molecules*, vol. 23, no. 11, article E3012. DOI: 10.3390/molecules23113012 (In English)
- Foster, A. C., Vezzani, A., French, E. D., Schwarcz, R. (1984) Kynurenic acid blocks neurotoxicity and seizures induced in rats by the related brain metabolite quinolinic acid. *Neuroscience Letters*, vol. 48, no. 3, pp. 273–278. PMID: 6237279. DOI: 10.1016/0304-3940(84)90050-8 (In English)
- Fuertig, R., Ceci, A., Camus, S. M. et al. (2016) LC-MS/MS-based quantification of kynurenine metabolites, tryptophan, monoamines and neopterin in plasma, cerebrospinal fluid and brain. *Bioanalysis*, vol. 8, no. 18, pp. 1903–1917. PMID: 27524289. DOI: 10.4155/bio-2016-0111 (In English)
- Giorgini, F., Guidetti, P., Nguyen, Q. et al. (2005) A genomic screen in yeast implicates kynurenine 3-monooxygenase as a therapeutic target for Huntington disease. *Nature Genetics*, vol. 37, no. 5, pp. 526–531. PMID: 15806102. DOI: 10.1038/ng1542 (In English)
- Green, E. W., Campesan, S., Breda, C. et al. (2012) *Drosophila* eye color mutants as therapeutic tools for Huntington disease. *Fly (Austin)*, vol. 6, no. 2, pp. 117–120. PMID: 22634544. DOI: 10.4161/fly.19999 (In English)
- Guidetti, P., Luthi-Carter, R. E., Augood, S. J., Schwarcz, R. (2004) Neostriatal and cortical quinolinic levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 17, no. 3, pp. 455–461. PMID: 15571981. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.07.006 (In English)
- Hilmas, C., Pereira, E. F., Alkondon, M. et al. (2001) The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: Physiopathological implications. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 19, pp. 7463–7473. PMID: 11567036. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-19-07463.2001 (In English)
- Howells, A. J., Summers, K. M., Ryall, R. L. (1977) Developmental patterns of 3-hydroxykynurenine accumulation in white and various other color mutants of *Drosophila melanogaster*. *Biochemical Genetics*, vol. 15, no. 11–12, pp. 1049–1059. PMID: 414739. DOI: 10.1007/bf00484496 (In English)
- Iwahashi, H., Ishii, T., Sugata, R., Kido, R. (1988) Superoxide dismutase enhances the formation of hydroxyl radicals in the reaction of 3-hydroxyanthranilic acid with molecular oxygen. *Biochemical Journal*, vol. 251, no. 3, pp. 893–899. DOI: 10.1042/bj2510893 (In English)
- Kamyshev, N. G. (1980) Lifetime and its relationship to motor activity in *Drosophila* mutants of the tryptophan-xanthommatin metabolic pathway. *Doklady Akademii nauk SSSR*, vol. 253, no. 6, pp. 355–357. (In English)
- Keleman, K., Krüttner, S., Alenius, M., Dickson, B. J. (2007) Function of the *Drosophila* CPEB protein Orb2 in long-term courtship memory. *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 12, pp. 1587–1593. PMID: 17965711. DOI: 10.1038/nn1996 (In English)
- Kessler, M., Terramani, T., Lynch, G., Baudry, M. (1989) A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: Characterization and identification of a new class of antagonists. *Journal of Neurochemistry*, vol. 52, no. 4, pp. 1319–1328. PMID: 2538568. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb01881.x (In English)
- Lapin, I. P. (1973) Kynurenines as probable participants of depression. *Pharmakopsychiatrie — Neuro-Psychopharmacologie*, vol. 6, no. 6, pp. 273–279. PMID: 4604664. DOI: 10.1055/s-0028-1094391 (In English)
- Lapin, I. P. (2004) *Stress. Trevogi. Alkogolizm. Depressii [Stress. Alarms. Alcoholism. Depression]*. Saint Petersburg: DEAN Publ., 224 p. (In Russian)

- Linzen, B. (1974) The tryptophan to ommochrome pathway in insects. *Advances in Insect Physiology*, vol. 10, pp. 117–246. (In English)
- Lopatina, N. G., Chesnokova, E. G., Smirnov, V. B. et al. (2004) Kinureninoviyy put' obmena triptofana i ego znachenie v nejfiziologii nasekomykh [Kynurenine pathway of tryptophan metabolism and its significance in neurophysiology of insects]. *Entomologicheskoe obozrenie — Entomological Review*, vol. 83, no. 1, pp. 3–22. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Zachepilo, T. G., Chesnokova, E. G., Savvateeva-Popova, E. V. (2011) Behavioral and molecular consequences of deficiency of endogenous kynurenines in honeybees (*Apis mellifera* L.). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 41, no. 6, pp. 626–631. DOI: 10.1007/s11055-011-9465-y (In English)
- Mangge, H., Becker, K., Fuchs, D., Gostner, J. M. (2014) Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*, vol. 6, no. 6, pp. 462–477. PMID: 24976919. DOI: 10.4330/wjc.v6.i6.462 (In English)
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., Felger, J. C. (2013) Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*, vol. 30, no. 4, pp. 297–306. PMID: 23468190. DOI: 10.1002/da.22084 (In English)
- Moroni, F., Russi, P., Lombardi, G. et al. (1988) Presence of kynurenic acid in the mammalian brain. *Journal of Neurochemistry*, vol. 51, no. 1, pp. 177–180. PMID: 3379401. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb04852.x (In English)
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilieva, O. V. et al. (2018) Effekt vozdejstviya antioksidantov na formirovanie srednesrochnoj pamyati u mutanta *cardinal Drosophila melanogaster* [Effect of antioxidants on medium-term memory formation in *Drosophila melanogaster cardinal* mutant]. *Biotekhnologiya — Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. (In Russian)
- Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., Katsuki, H. (1996) Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93, no. 22, pp. 12553–12558. DOI: 10.1073/pnas.93.22.12553 (In English)
- Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., Katsuki, H. (1998) 3-hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *Journal of Neurochemistry*, vol. 70, no. 1, pp. 299–307. PMID: 9422375. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x (In English)
- Oxenkrug, G. F. (2015) Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes. *Molecular Neurobiology*, vol. 52, no. 2, pp. 805–810. PMID: 26055228. DOI: 10.1007/s12035-015-9232-0 (In English)
- Oxenkrug, G., van der Hart, M., Summergrad, P. (2015) Elevated anthranilic acid plasma concentrations in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *Integrative Molecular Medicine*, vol. 2, no. 5, pp. 365–368. PMID: 26523229. DOI: 10.15761/IMM.1000169 (In English)
- Parrott, J. M., O'Connor, J. C. (2015) Kynurenine 3-monooxygenase: An influential mediator of neuropathology. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 6, article 116. PMID: 26347662. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00116 (In English)
- Pearson, S. J., Meldrum, A., Reynolds, G. P. (1995) An investigation of the activities of 3-hydroxykynureninase and kynurenine aminotransferase in the brain in Huntington's disease. *Journal of Neural Transmission: General Section*, vol. 102, no. 1, pp. 67–73. DOI: 10.1007/BF01276566 (In English)
- Quinn, W. G., Harris, W. A., Benzer, S. (1974) Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 71, no. 3, pp. 708–712. PMID: 4207071. DOI: 10.1073/pnas.71.3.708 (In English)
- Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W. et al. (2010) CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : Relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular Psychiatry*, vol. 15, no. 4, pp. 393–403. PMID: 19918244. DOI: 10.1038/mp.2009.116 (In English)
- Ryall, R. L., Howells, A. J. (1974) Ommochrome biosynthetic pathway of *Drosophila melanogaster*: Variations in levels of enzyme activities and intermediates during adult development. *Insect Biochemistry*, vol. 4, no. 1, pp. 47–61. DOI: 10.1016/0020-1790(74)90041-9 (In English)
- Sakai, T., Tamura, T., Kitamoto, T., Kidokoro, Y. (2004) A clock gene, period, plays a key role in long-term memory formation in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 45, pp. 16058–16063. PMID: 15522971. DOI: 10.1073/pnas.0401472101 (In English)
- Savvateeva, E. (1991) Kynurenines in the regulation of behavior in insects. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 294, pp. 319–328. DOI: 10.1007/978-1-4684-5952-4_29 (In English)
- Savvateeva, E., Popov, A., Kamyshev, N. et al. (2000) Age-dependent memory loss, synaptic pathology and altered brain plasticity in the *Drosophila* mutant *cardinal* accumulating 3-hydroxykynurenine. *Journal of Neural Transmission*, vol. 107, no. 5, pp. 581–601. PMID: 11072753. DOI: 10.1007/s007020070080 (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Heinemann, T., Riederer, P. (2003) *Drosophila* mutants of the kynurenine pathway as a model for ageing studies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 527, pp. 713–722. DOI: 10.1007/978-1-4615-0135-0_84 (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V. (2015) Neurogenetics and neuroepigenetics. *Russian Journal of Genetics*, vol. 51, no. 5, pp. 518–528. DOI: 10.1134/S1022795415050075 (In English)
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., Wu, H. Q. (2012) Kynurenines in the mammalian brain: When physiology meets pathology. *Nature Review Neuroscience*, vol. 13, no. 7, pp. 465–477. PMID: 22678511. DOI: 10.1038/nrn3257 (In English)
- Siegel, R. W., Hall, J. C. (1979) Conditioned responses in courtship behavior of normal and mutant *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 76, no. 7, pp. 3430–3434. PMID: 16592682. DOI: 10.1073/pnas.76.7.3430 (In English)

- Stone, T. W. (1991) Kynurenine and glycine enhance neuronal sensitivity to N-methyl-D-aspartate. *Life Science*, vol. 48, no. 8, pp. 765–772. PMID: 1994184. DOI: 10.1016/0024-3205(91)90091-o (In English)
- Summers, K. M., Howells, A. J., Pyliotis, N. A. (1982) Biology of eye pigmentation in insects. *Advances in Insect Physiology*, vol. 16, pp. 119–166. DOI: 10.1016/S0065-2806(08)60153-8 (In English)
- Turski, W. A., Nakamura, M., Todd, W. P. et al. (1988) Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Research*, vol. 454, no. 1–2, pp. 164–169. PMID: 3409000. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90815-3 (In English)
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J. et al. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 39, no. 1, pp. 44–84. PMID: 16978905. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001 (In English)
- Wang, J., Simonavicius, N., Wu, X. et al. (2006) Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, no. 31, pp. 22021–22028. PMID: 16754668. DOI: 10.1074/jbc.M603503200 (In English)
- Widner, B., Leblhuber, F., Walli, J. et al. (2000) Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, vol. 107, no. 3, pp. 343–353. PMID: 10821443. DOI: 10.1007/s007020050029 (In English)
- Widner, B., Leblhuber, F., Fuchs, D. (2002) Increased neopterin production and tryptophan degradation in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, vol. 109, no. 2, pp. 181–189. PMID: 12075858. DOI: 10.1007/s007020200014 (In English)
- Wiley, K., Forrest, H. S. (1981) Terminal synthesis of xanthommatin in *Drosophila melanogaster*. IV. Enzymatic and nonenzymatic catalysis. *Biochemical Genetics*, vol. 19, no. 11–12, pp. 1211–1221. PMID: 6802132. DOI: 10.1007/bf00484574 (In English)
- Winbush, A., Reed, D., Chang, P. L. et al. (2012) Identification of gene expression changes associated with long-term memory of courtship rejection in *Drosophila* males. *G3 (Bethesda)*, vol. 2, no. 11, pp. 1437–1445. PMID: 23173095. DOI: 10.1534/g3.112.004119 (In English)
- Wonodi, I., Schwarcz, R. (2010) Cortical kynurenine pathway metabolism: A novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 36, no. 2, pp. 211–218. PMID: 20147364. DOI: 10.1093/schbul/sbq002 (In English)
- Zakharov, G. A., Zhuravlev, A. V., Payalina, T. L. et al. (2012) The effect of mutations of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism on locomotor behavior and gene expression in glutamatergic and cholinergic systems of *D. melanogaster*. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, vol. 2, no. 2, pp. 197–204. DOI: 10.1134/S2079059712020141 (In English)
- Zhuravlev, A. V., Zakharov, G. A., Shchegolev, B. F., Savvateeva-Popova, E. V. (2012) Stacking interaction and its role in kynurenic acid binding to glutamate ionotropic receptors. *Journal of Molecular Modelling*, vol. 18, no. 5, pp. 1755–1766. PMID: 21833825. DOI: 10.1007/s00894-011-1206-1 (In English)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2015) Obuchenie i pamyat' u drozofily: fiziologo-geneticheskie osnovy [Education and memory in *Drosophila*: Physiological and genetic bases]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Zakharov, G. A., Shchegolev, B. F., Savvateeva-Popova, E. V. (2016) Antioxidant properties of kynurenines: Density functional theory calculations. *PLOS Computational Biology*, vol. 12, no. 11, article e1005213. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005213 (In English)
- Zhuravlev, A. V., Vetrovoy, O. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2018) Enzymatic and non-enzymatic pathways of kynurenines' dimerization: The molecular factors for oxidative stress development. *PLOS Computational Biology*, vol. 14, no. 12, article e1006672. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006672 (In English)