

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

УДК 577.12.96

РАЗЛИЧИЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГИСТИДИНА У ЧЕЛОВЕКА И ДРУГИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2021 г. А. В. Малиновский*

Санкт-Петербургский филиал “ЭПМ” ФМБА России – СКТБ Биофизприбор, Санкт-Петербург, 197183 Россия

*E-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.04.2021 г.

После доработки 04.05.2021 г.

Принята к публикации 07.05.2021 г.

Принято считать, что превращения аминокислот, входящих в состав природных белков, идентичны у человека и животных. Поэтому деление аминокислот на незаменимые и заменимые во многом совпадает у животных и человека. Но есть две аминокислоты, обмен которых существенно отличается даже у млекопитающих и человека: треонин и гистидин. Причем если у всех других млекопитающих треонин необратимо распадается двумя путями, то у человека — только одним, и это никак не отражается на незаменимости треонина. Что же касается гистидина, то особенности его обмена у человека приводят к тому, что гистидин является заменимой аминокислотой у здорового взрослого человека в отличие от подавляющего большинства млекопитающих. В настоящей работе описываются особенности превращения гистидина у человека и других млекопитающих с объяснением парадоксальной на первый взгляд заменимости гистидина для человека, что необходимо учитывать при составлении рациона.

Ключевые слова: гистидин, млекопитающие, человек

DOI: 10.31857/S0041377121040076

Хорошо известно, что белки необходимы для питания человека и животных. Биологическая ценность белка определяется его аминокислотным составом. Одни аминокислоты — незаменимые — не синтезируются в организме при их отсутствии в пище, тогда как другие — заменимые — в аналогичном случае могут синтезироваться в организме. Восемь аминокислот (лизин, треонин, триптофан, метионин, фенилаланин, лейцин, валин и изолейцин) необходимы для всех исследованных видов животных (Майстер, 1961). Но превращение двух аминокислот — треонина и гистидина — у человека отличается даже от других млекопитающих. Причем если разница распада треонина у людей и других млекопитающих, который у тех и других необратим, не влияет на незаменимость этой аминокислоты (Малиновский, 2019), то гистидин парадоксальным образом является незаменимой аминокислотой для большинства млекопитающих, но заменимой для здорового взрослого человека.

В настоящей работе речь идет о различиях превращений гистидина у человека и других млекопитающих, объясняющих разницу в незаменимости (заменяемости) гистидина. Поскольку до конца XX в. ни один фермент биосинтеза гистидина не был выделен из животных тканей, чаще считали, что в животном организме гистидин не синтезируется и это несмотр-

я на то, в срезах печени человека синтез гистидина был зафиксирован еще в середине XX в. (см. ниже). Правда, в литературе по биохимии человека гистидин обычно относили к заменимым аминокислотам для здоровых взрослых людей, но при этом никак не объясняли этот парадокс или выдвигали различные его версии (см. ниже). И только выделение японскими биохимиками уже в XXI веке из печени крупного рогатого скота фермента гистидинолдегидрогеназы позволяет ответить на накопившиеся вопросы. Незаменимость (заменяемость) гистидина должна учитываться при составлении кормов сельскохозяйственных животных, рационов взрослых людей и детей, а также лечебного применения этой аминокислоты при уремии и ревматоидном артрите.

Незаменимость (заменяемость) гистидина у млекопитающих животных. В 1937 г. Роуз с сотрудниками (Rose, 1937) путем последовательного поочередного исключения аминокислот из рациона установили, что для белых крыс незаменимыми являются 9 аминокислот, включая гистидин. Вскоре незаменимость гистидина была установлена для мыши, собаки и цыпленка (Майстер, 1961).

В учебнике по биохимии для университетов (Фердман, 1966) говорится о том, что животные способны к синтезу ряда, но далеко не всех встречаю-

щихся в них циклических соединений. Так, например, у животных не синтезируется ядро имидазола, входящее в состав гистидина.

В работе, целиком посвященной метаболизму гистидина у животных и человека, говорится о том, что аминокислота гистидин является незаменимой для большинства животных: крысы, мыши, собаки и цыпленка (Stiefel, 1971). В этой же работе приводится схема метаболизма гистидина. Здесь не имеет смысла приводить эту схему, поскольку все реакции в ней, кроме одной, катаболические. Лишь одна реакция, отражающая синтез гистидина, приведена под вопросом, возможно, потому, что в работе рассматривается метаболизм гистидина не только у животных, но и у человека (см. ниже). В работе также отмечается, что пути биосинтеза гистидина доказаны только для растений и микроорганизмов (Stiefel, 1971).

В другой работе (Enwonwu, Eugene, 1983) рассматривается метаболизм гистидина в мозге молодых нечеловекообразных обезьян и отмечается, что при недостаточности белка в питании уровень гистидина в мозге резко возрастал. Но если в мозге при этом уровень большинства незаменимых аминокислот не падал, а фенилаланина даже возрастал, то этот факт не может говорить в пользу возможности биосинтеза гистидина в организме. Однако уровень всех других незаменимых аминокислот, в том числе фенилаланина, резко снижался в печени и плазме крови, а гистидина заметно не менялся. Нельзя также считать источником гистидина дипептид гомокарнозин, содержащийся в мозге, так как уровень гистидина в этом дипептиде также увеличивается при белковом голодании. Возможно, снижение концентрации других незаменимых аминокислот в плазме обеспечило лучшее поступление гистидина, а также фенилаланина в мозг по конкурентному механизму.

Паркер с сотрудниками (Parker et al., 1985) отмечают, что мыши, мускулатура которых не содержит гистидинсодержащего дипептида карнозина, обнаруживают ранние признаки дефицита гистидина при отсутствии его в рационе питания, в отличие от крыс и других млекопитающих. Из этого делается вывод, что пищевой дефицит гистидина у некоторых животных хотя бы частично покрывается карнозином мышц, снижение которого при этом условии наблюдали у крыс (Clemens et al., 1978). Роль карнозина, как возможного источника гистидина в почках собаки, показана и в других работах (Fukuda, Koppie, 1979; Cianciaruso et al., 1985).

Среди млекопитающих отдельного разговора заслуживают жвачные. Так, Кочанов и Иванова (1981) рассматривают белковый обмен у северных оленей и лосей и относят гистидин к заменимым аминокислотам. И только в работе XXI в. (Wadud, 2001) впер-

вые сообщается об активности в печени и почках крупного рогатого скота фермента гистидинолдегидрогеназы, окисляющей гистидинол в гистидин (схема 1).

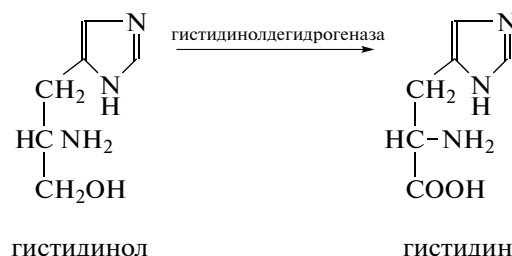


Схема 1. Окисление гистидинола в гистидин.

Причем количество гистидина, образующегося в этой реакции, полностью удовлетворяет потребность в нем у крупного рогатого скота. Отсюда делается вывод, что для крупного рогатого скота гистидин может быть заменимой аминокислотой, если достаточна продукция гистидинола из предшественников. При сравнении активности гистидинолдегидрогеназы из печени и почек крупного рогатого скота с аналогичной активностью у свиньи, не являющейся жвачным животным (Wadud, 2001), было установлено, что количество синтезируемого гистидина не может удовлетворять потребность в нем у свиньи. Из этих результатов автор сделал заключение о том, что гистидин может быть заменимой аминокислотой у крупного рогатого скота, но незаменимой у свиней (Wadud, 2001).

Другим автором показана активность гистидинолдегидрогеназы в печени, почках и мышцах крупного рогатого скота, а также свиньи, мыши, домашней птицы и дикой утки и обсуждается незаменимость гистидина у этих животных (Onodera, 2003). В работе указывается, что гистидин может не быть незаменимой аминокислотой как для растущего, так и для взрослого крупного рогатого скота, если образование гистидинола из его предшественников достаточно в органах, содержащих гистидинолдегидрогеназу — печени, почках и мышцах. В то же время автор отмечает (Onodera, 2003), что образование гистидина у телят возрастает с весом тела: у растущих телят (до 300 кг веса тела) потребность в гистидине возрастает, а у телят весом 450 кг образование гистидина в организме уже превышает потребность в нем.

Начальным продуктом синтеза гистидина в органах считают фосфорибозилпирофосфат, но при этом автор (Onodera, 2003) заявляет, что именно активность гистидинолдегидрогеназы определяет возможность синтеза гистидина *de novo*, так как этот

фермент катализирует конечный шаг в серии реакций в пути биосинтеза гистидина. У всех исследованных видов животных обнаружена гистидинолдегидрогеназа, но разной активности. Делается вывод, что эта активность и является тем самым показателем, по которому можно судить о незаменимости гистидина для того или иного вида животного (Onodera, 2003).

Незаменимость (заменимость) гистидина у человека. Уже давно было показано, что гистидин не является необходимым для обеспечения азотистого равновесия у человека (Rose, 1949). Авторы работы, в которой срезы печени человека инкубировали с ^{14}C -меченным формиатом, нашли вновь образованное меченое соединение, которое с помощью бумажной хроматографии было идентифицировано как гистидин (Levy, Coon, 1952).

У более 50 индивидуумов, находящихся на диете, лишенной гистидина, поддерживалось азотистое равновесие или положительный азотистый баланс (Rose et al., 1954). Таким образом, способность взрослого человека успешно обходиться без включения в пищу гистидина является общим явлением и не ограничивается случайным индивидом. Накопленные в лаборатории данные не дали достаточного основания решить, синтезируется ли гистидин клетками человека или микроорганизмами, обитающими в пищеварительном тракте. Предположение в пользу клеток человека поддерживаются упомянутыми выше наблюдениями (Levy, Coon, 1952).

Роуз в своей работе (Rose, 1957) подчеркивает совершенно неожиданное наблюдение относительно гистидина у человека: гистидин требуется всем предварительно протестированным видам млекопитающих, исключая человека, у которого гистидин не влияет на азотистый баланс, а также на физическое самочувствие. Проведенные эксперименты не дают приемлемых оснований сомневаться, что гистидин не является необходимым для поддержания азотистого равновесия у взрослого человека. Автор также пишет, что результаты дальнейших исследований должны показать, требуется ли гистидин растущему ребенку, поскольку нельзя исключить возможность того, что аминокислоты, которые не являются необходимыми для поддержания азотистого равновесия у нормальных субъектов в обычных условиях, могут становиться незаменимыми при заболеваниях, а также при таких физиологических состояниях, как репродукция или лактация (Rose, 1957). Кроме того, автор считает, что нельзя ни утверждать, ни отрицать участие кишечных микроорганизмов в синтезе гистидина, но в то же время стоит принять во внимание обнаруженное образование гистидина в срезах печени человека (Levy, Coon, 1952). К сожалению, это

количество гистидина слишком мало, чтобы его можно было полностью охарактеризовать (Rose, 1957).

Хотя многие экспериментальные животные нуждаются в ведении гистидина с пищей для роста и обеспечения азотистого равновесия, имеются данные, что у молодых здоровых людей азотистое равновесие может сохраняться и при диете, не содержащей гистидина (Stiefel, 1971). Эти данные указывают на возможность синтеза гистидина в тканях человека, но их можно толковать и иначе, например, предположить, что гистидин синтезируется при участии микрофлоры кишечника, или образуется при распаде гемоглобина (Stiefel, 1971). Однако в еще более ранней работе (Levy, Coon, 1952) доказывается возможность именно синтеза гистидина в организме человека. И не случайно в учебнике по биохимии для медицинских институтов (Штрауб, 1963) также говорится, что для человека гистидин является заменимой аминокислотой, и что не слишком продолжительное его отсутствие в пище не вызывает никаких расстройств в организме и приводится схема биосинтеза гистидина в организме человека. Утверждается, что гистидин синтезируется из гистидинола (Штрауб, 1963), и это подтверждено в недавнее время (Wadud, 2001; Onodera, 2003). При этом Штрауб (1963) приводит предполагаемую схему биосинтеза гистидина у человека из пуринового основания аденина, а пуриновые основания, как известно, синтезируются в животном организме (Фердман, 1966). Здесь не имеет смысла приводить эту схему, ибо она реализуется у микроорганизмов, но не подтверждена у человека. Были сообщения о том, что для грудных детей гистидин является незаменимой аминокислотой (Snyderman, 1963).

Кребс (Krebs, 1964), как и Роуз (Rose, 1954), отмечает, что взрослые люди в отличие от растущих крыс не требуют поставок гистидина для поддержания азотистого равновесия. Поскольку потеря гистидина (плюс метилгистидин) с мочой составляет 200–300 мг в день, поддержка азотистого равновесия не может объясняться сохранением гистидина в организме. Это наводит на мысль, что взрослый человек может синтезировать достаточное количество гистидина. Рассматривая потребности в белках и незаменимых аминокислотах людей разных возрастных групп (от грудных детей до пожилых людей), авторы делают вывод о том, что гистидин, возможно, заменим у взрослых людей и детей школьного возраста, но незаменим у грудных детей (Irwin, Hegsted, 1971).

Отмечается (Stiefel, 1971), что гистидин является незаменимой аминокислотой для ребенка, в то время как у взрослого человека азотистое равновесие может поддерживаться безгистидиновой диетой.

Эти данные показывают, что потребность в гистидине у взрослого человека может отличаться от потребности в нем у крысы и собаки. Однако такие факторы, как синтез гистидина кишечными бактериями и продолжительность экспериментального периода могут быть значимы для окончательных выводов. Конечные заключения не могут быть выведены до тех пор, пока точно не определено, синтезируется ли гистидин у взрослого человека. Есть только одна реакция синтеза гистидина, приведенная под вопросом (Stiefel, 1971), т. к. не показаны продукты, из которых гистидин может образоваться. Однако в этой же работе говорится о том, что наблюдаемая у людей гистидинемия может быть результатом избыточной продукции гистидина.

Авторы работы, целиком посвященной вопросу незаменимости аминокислоты гистидина у человека (Stifel, Herman, 1972), считают, что этот вопрос полностью не решен и требует дальнейших исследований, ибо ко времени написания статьи никто должным образом не показал, что гистидин может синтезироваться у человека, несмотря на то, что была показана роль ^{14}C -формиата как предшественника имидазольного кольца гистидина в срезах печени (Levy, Coon, 1952). Возможно, гистидин требуется не только грудным детям, но и взрослым при определенных болезненных состояниях (уремия и ревматоидный артрит) (Stifel, Herman, 1972). Збарский и др., (1972) заявляют, что хотя гистидин незаменим в питании животных, по-видимому, является заменимой аминокислотой для человека, поскольку у людей даже при отсутствии гистидина в пище азотистое равновесие сохраняется. Эти же авторы предполагают, что потребность в гистидине в известной мере покрывается за счет карнозина мышц и гомокарнозина мозга.

Прорывом, показывающим синтез гистидина в организме взрослого человека, явилась работа (Sheng, Badger, 1977), в которой взрослым людям через 22 сут безгистидинового питания перорально вводили $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$. При этом ^{15}N появлялся в общем белке плазмы крови, глобине гемоглобина и мочевины. Причем ^{15}N присутствовал как в аминокгруппе гистидина, так и в его имидазольном кольце. Из этого авторы (Sheng, Badger, 1977) сделали заключение, что гистидин синтезируется у нормального взрослого человека. Данный эксперимент не показывает ни локализацию, ни степень биосинтеза гистидина, хотя кишечная микрофлора может вносить в него свой вклад. В другом эксперименте (Wixom et al., 1977) 48-летний здоровый мужчина получал внутривенное безгистидиновое питание в течение 72 сут эксперимента, в ходе которого 3-суточного безгистидинового питания было достаточно для резко отрицательного

азотистого баланса. Отсутствие же гистидина привело азотистый баланс почти к нулю без заметных изменений содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина и короткоживущих белков в сыворотке крови.

Отмечается, что гистидин является единственным среди незаменимых аминокислот, при исключительно низком содержании которого в пище в течение короткого времени поддерживается азотистое равновесие (Swendseid, 1981). Этот автор приводит несколько гипотез для объяснения этого феномена: 1) гистидин составляет 8% молекулы гемоглобина, и распад гемоглобина обеспечивает наибольшее количество гистидина в сравнении с другими незаменимыми аминокислотами; 2) гидролиз дипептида карнозина мышц освобождает гистидин, хорошим доказательством этого является снижение содержания карнозина у крыс в мышцах при безгистидиновой диете и пополнение содержания карнозина при снабжении гистидином (Clemens et al., 1978; Swendseid, 1981); 3) биосинтез гистидина (Sheng, 1977). Комбинация этих гипотез может объяснить уникальную потребность тканей в гистидине при безгистидиновой диете. Есть данные (Swendseid, 1981), что у женщин при безгистидиновой диете отрицательный азотистый баланс, возможно, может развиваться быстрее, чем у мужчин из-за меньшей мышечной массы и потому более ограниченных запасов карнозина.

Большие запасы гистидина в теле человека в виде гемоглобина и карнозина в организме человека могут рекрутироваться и поддерживать азотистое равновесие в течение длительного периода (Swendseid, 1981). В то же время автор считает, что сложно оценить бактериальный синтез гистидина в нормальных условиях (Swendseid, 1981). Хотя эти приведенные данные согласуются с возможностью некоторого синтеза гистидина *in vivo*, они не демонстрируют его достаточность для удовлетворения потребности организма или что он не ограничен бактериями.

В книге о современном питании (Ross et al., 2014) также подтверждается высказанная Кребсом (Krebs, 1964) возможность синтеза гистидина в организме человека. В этой книге специальный раздел посвящен гистидину и замечено, что хотя незаменимость гистидина показана для крыс, трудно определить его незаменимой аминокислотой для взрослых людей.

Чем же тогда можно объяснить данный парадокс? Для этого нужно обратиться к работе, в которой рассматривается фермент гистидинолдегидрогеназа не только у животных, но и у людей (Onodera, 2003). Стоит напомнить, что в этой работе делается вывод о том, что незаменимость (заменимость) гистидина для того или иного вида, включая человека, определяется активностью гистидинолдегидрогеназы. Не-

смотря на то, что начальным продуктом синтеза гистидина в животном организме является фосфобозилпирофосфат, именно активность гистидинолдегидрогеназы определяет возможность синтеза гистидина *de novo*, т. к. как этот фермент катализирует конечный шаг в серии реакций в пути биосинтеза гистидина. У всех исследованных видов животных и человека обнаружена гистидинолдегидрогеназа, но с разной активностью. Для окончательного суждения об отсутствии незаменимости гистидина для здорового взрослого человека потребуется определить активность гистидинолдегидрогеназы в некоторых органах взрослых людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на схожесть превращения большинства аминокислот с таковым у животных, человек отличается даже от других млекопитающих по превращению незаменимой аминокислоты треонина и условно незаменимой аминокислоты гистидина. Что касается биосинтеза гистидина, из всех ферментов, катализирующих его реакции, к настоящему времени выделен только фермент гистидинолдегидрогеназа. Она обнаружена у всех исследованных видов животных, но обладает разной активностью. Эта активность и является тем самым критерием, по которому можно судить о незаменимости гистидина для того или иного вида животного. В одних случаях эндогенный биосинтез гистидина может удовлетворять потребности организма в этой аминокислоте (здоровые взрослые люди и крупный рогатый скот) и не может в других, таких как большинство животных, а также грудные дети и люди, страдающие почечной недостаточностью и ревматоидным артритом.

Все изложенное должно учитываться при составлении соответствующих рационов людей и сельскохозяйственных животных, а также при применении гистидина для облегчения состояния больных уремией и ревматоидным артритом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. 1972. Биологическая химия. Л.: Медицина. 401 С.
- Кочанов Н.Е., Иванова Г.М., Вебер А.Э., Симаков А.Ф. 1981. Обмен веществ у диких жвачных животных (северные олени и лоси). Л.: Наука. 192 с.
- Майстер А. 1961. Биохимия аминокислот. М.: Иностранная литература. 121 с.
- Малиновский А.В. 2019. Причины возникновения незаменимости треонина в свете эволюции. Цитология. Т. 61. № 7. С. 521.
- Фердман Д.Л. 1966. Биохимия. М.: Высшая школа. С. 252.
- Штрауб Ф.Б. 1963. Биохимия. Будапешт: АН Венгрии. С. 221.
- Cianciaruso B., Fukuda S., Jones M R., Kopple J. D. 1985. Net release or uptake of histidine and carnosine in kidney of dogs. Am. J. Physiol. V. 248. P. E51.
- Clemens R.A., Kopple J.D., Swendseid M.E. 1978. Metabolic effects of histidine free diets in rats. (Abstract). Fed. Proc. V. 37. P. 263.
- Enwonwu C.O., Eugene E.O. 1983. Different effects of protein malnutrition and ascorbic acid deficiency on histidine metabolism in the brains of infant nonhuman primates. J. Neurochem. V. 41. P. 230.
- Fukuda S., Kopple J.D. 1979. Evidence that dog kidney is an endogenous source of histidine. Am. J. Physiol. V. 237. P. E1.
- Irwin M.I., Hegsted D.M. 1971. A conspectus of research on protein requirements of man. J. Nutr. V. 101. P. 387.
- Krebs H.A. 1964. The metabolic fate of amino acids. In: Mamalian protein metabolism. N.-Y.: Academic Press. V. 1. P. 125.
- Laidlaw S.A., Kopple J.D. 1987. Newer concepts of the indispensable amino acids. Am. J. Clin. Nutr. V. 46. P. 593.
- Levy L., Coon M.J. 1952. Histidine synthesis in yeast and human liver. Fed. Proc. V. 11. P. 248.
- Onodera R. 2003. Essentiality of histidine in ruminant and other animals including human beings. Asian-Aust. J. Anim. Sci. V. 16. P. 445.
- Parker C.J., Riess G.T., Sardesai V.M. 1985. Essentiality of histidine in adult mice. J. Nutr. V. 115. P. 824.
- Rose W.C. 1937. The nutritive significance of the amino acids and certain related compounds. Science. V. 86. P. 298.
- Rose W.C. 1949. Amino acid requirements of man. Fed. Proc. V. 8. P. 546.
- Rose W.C., Haines W.J., Warner D.J. 1954. The amino acid requirements of man. V. The role of lysine, arginine and tryptophan. J. Biol. Chem. V. 20. P. 421.
- Rose W.C. 1957. The amino acid requirements for adult man. Nutr. Abstr. Rev. V.27. P.631.
- Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., Tucker K.L., Ziegler T.R. 2014. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sheng Y.B., Badger T.M. 1977. Incorporation of $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ into histidine in adult man. J. Nutr. V. 107. P. 621.
- Snyderman S.E., Boyer A., Roitman E., Holt E., Prose P.H. 1963. The histidine requirement of the infant. Pediatrics. V. 31. P. 786.
- Stiefel F.B., Herman R.H. 1971. Histidine metabolism. Am. J. Clin. Nutr. V. 24. P. 207.
- Stiefel F.B., Herman R.H. 1972. Is histidine an essential amino acid in man? Am. J. Clin. Nutr. V. 25. P. 182.
- Swendseid M.E. 1981. Essential amino acid requirements: A review. ESN:FAO/WHO/UNU/ EPR/81/30: University of California.
- Wadud S., Onodera R., Or-Rashid M.M. 2001. Synthesis of histidine in liver and kidney of cattle and swine. Anim. Sci. V. 72. P. 253.
- Wixom R.L., Anderson H.L., Terry B.E., Sheng Y-B. 1977. Total parenteral with selective histidine depletion in man. I. Responses in nitrogen metabolism and related areas. Am. J. Clin. Nutr. V. 30. P. 887.

Differences of Histidine Conversion in Human and Other Mammals

A. V. Malinovsky*

Biophyspribor, Russian Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, 197183 Russia

**e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru*

It is considered that transformation of amino acids found in the structure of natural proteins is the same with man and animals. So, division of amino acids into essential and nonessential amino acids is largely the same in animals and humans. However, there are two amino acids whose essentiality differs greatly even in mammals and man. These are threonine and histidine. While in case with all other mammals threonine is degraded irreversibly in two ways, in case with humans this occurs only in one way which nevertheless does not influence essentiality of threonine. As to histidine the features of its nonessentiality found with man leads to the fact that histidine is a nonessential amino acid in the healthy adults unlike the case with a majority of mammals. In the present paper the transformation features of histidine in mammals and man are described and paradoxical nonessentiality of histidine for man is explained, which is necessary to take into account when making up ration.

Keywords: histidine, mammals, man