

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА И РАСПАДА БЕЛКОВ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ (обзор)

^{1,2}Еримбетов К.Т., ¹Обвинцева О.В., ¹Соловьева А.Г., ¹Федорова А.В., ¹Земляной Р.А.

¹ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФНЦ животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста; ²ООО Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», Обнинск, Российская Федерация

Поддержание определённого баланса между синтезом и распадом белков в скелетных мышцах является необходимым условием для нормального роста и здоровья животных. Цель данной работы - систематизация современных представлений о сигнальных путях и факторах регуляции, вовлечённых в координацию процессов синтеза и обновления белков в скелетно-мышечных тканях. Анаболические и катаболические стимулы интегрируются посредством передачи сигналов в системах, контролирующими процессы синтеза и распада структурных белков скелетных мышц. В периоды интенсивного роста накопление мышечной массы стимулируется увеличением синтеза белка на уровне трансляции мРНК, а клеточный пул мРНК зависит от количества ядер. Поэтому интенсивный синтез белков у растущих животных обусловлен высоким темпом накопления ядер, а с возрастом этот процесс снижается, и количество ядер на единицу длины мышечного волокна выходит на уровень плато. Генетические факторы, гормоны, аминокислоты, фитоэкдистероиды, роданины, β -адренергические агонисты, томатицин, урсоловая кислота влияют на метаболизм белка через сигнальные пути, изменяя эффективность мышечного роста. На протяжении всей жизни в скелетных мышцах функционируют несколько протеолитических систем, включая аутофагию, лизосомальную систему, убиквитин-протеасомный путь, кальций-зависимые кальпаины и семейство каспаз (протеаз, расщепляющих белок по аспартату). Несколько сетей передачи сигналов направляют и координируют эти процессы, способствуя поддержанию белкового гомеостаза. Учёт этих факторов даёт определённые ориентиры для выработки рекомендаций по повышению эффективности конверсии корма и качества мясной продукции.

Ключевые слова: рост животных, скелетные мышцы, синтез и распад белка, факторы регуляции, сигнальные пути, физиологические медиаторы, питание

Проблемы биологии продуктивных животных, 2020, 1: 24-33

Введение

Для решения проблемы удовлетворения мировых потребностей в полноценном пищевом белке необходимы новые стратегии для увеличения производства мяса при минимизации негативного воздействия объектов животноводства на окружающую среду. В целом, усилия по повышению объёмов производства мясных продуктов наталкиваются на трудности, связанные с биологическими ограничениями (эффективность трансформации кормовых ресурсов в продукцию и др.) и с проблемами загрязнения окружающей среды. По этим причинам исследования, нацеленные на выяснение основных путей воздействия на процессы метаболизма мышечного белка, имеют непосредственное отношение к повышению эффективности и устойчивости развития мясного животноводства (Post, 2012; Bassett, 2009; Zuo et al., 2015; Anthony, 2016).

Более глубокое понимание конститутивных эпигенетических и метаболических механизмов, регулирующих формирование мышечной массы, несомненно, поможет наилучшим образом решать производственно-экономические задачи при минимизации отрицательных последствий, связанных с заболеваемостью животных (Boggess et al., 2013; Anthony, 2016). Несмотря на определённые успехи, достигнутые в области биологии развития, в том числе в исследованиях синтеза и обновления белков в организме животных, многие механизмы, регулирующие эти процессы в организме продуктивных животных, изучены недостаточно.

Цель данной работы – систематизация современных представлений о сигнальных путях и факторах регуляции, вовлечённых в координацию процессов синтеза и обновления белков в скелетно-мышечных тканях.

Количественные оценки обмена белков в организме животных

Известно, что белки в клетках животных подвергаются постоянному обновлению, и этот гомеостатический механизм необходим для нормального функционирования организма. Формирование белковых пулов в органах и тканях организма определяется соотношением между процессами синтеза и распада белков. Количественные характеристики этих процессов, обычно оцениваемые с использованием метода изотопных индикаторов, в настоящее время известны не у всех видов растущих животных, не во всех тканях, а также в условиях воздействия ограниченного набора регулирующих факторов (Еримбетов и др., 2005).

Учитывая, что количество свободных аминокислот не превышает 0,5% от их общего пула в организме животного, белковый обмен является уникальным механизмом постоянного перераспределения аминокислот для синтеза белков, необходимых организму в условиях нормального развития (Swick, 1982). Общая величина оборота белка в организме (г/сутки) обычно в 5 раз превышает суточную потребность животного. Например, типичная суточная норма потребления белка в рационе человека составляет 50-100 г, тогда как синтез белка превышает 300 г/сутки (Clugston, Garlick, 1982). Соответствующие значения для молодых быстрорастущих свиней составляют 250 г переваримого белка и 500 г синтезированного белка в сутки (Reeds et al., 1980). Это количество синтезированного белка составляет 2-8% от общего белка тела, поэтому эквивалентная масса белка обновляется у молодых и взрослых свиней каждые 8 и 30 суток, соответственно. Абсолютные величины скорости распада также обычно превышают ежедневное потребление белка (350 г для свиней). Таким образом, по меньшей мере, 60-70% аминокислот, освобождающихся при распаде белка, рециркулируются (Millward et al., 1973). В связи с этим, пищевой белок используется в организме только для компенсации потери аминокислот во время роста при окислении или выведении из организма. Это важное адаптивное свойство, поскольку оно способствует поддержанию уровня свободных аминокислот в плазме крови и в тканевых жидкостях в определённых пределах, даже если потребление (и всасывание в кишечнике) равно нулю.

Основные биологические факторы, контролирующие общий белковый фонд в организме млекопитающих, включают в себя потребление аминокислот с кормом и системы регуляции клеточного роста, включающие множественные анаболические и катаболические регуляторы (Munro, 1974).

Особый интерес представляет регуляция метаболизма белков в мышечной ткани в контексте их постоянного обновления и исследования по формированию мясной продуктивности у растущих животных. Скелетномышечные ткани у млекопитающих составляют 40-50% от массы тела.

Регуляция синтеза белков в скелетных мышцах

Для конститутивных белков, включая мышечные белки, чистое отложение в ткани отражает баланс между синтезом и распадом, поэтому изменения в одном или в обоих составляющих процессах могут увеличить (или уменьшить) скорость роста. Хотя известно, что большое количество факторов, включая факторы питания (Seve, Ponter, 1997; Lobley, 1998) и гормоны (Davis et al., 2003), стимулируют синтез белка в мышцах, скорость их распада также можно контролировать. Например, быстрый рост мышц у овец – носителей гена гипертрофии мышц (ген *callipyge*) в определённой степени обеспечивается за счёт подавления деградации белка (Lorenzen et al., 2000).

Объём синтеза мышечного белка контролируется на уровне трансляции мРНК; в свою очередь, пул мРНК зависит от количества ядер. Поэтому интенсивный синтез белков у растущих животных обусловлен высоким темпом накопления ядер, а с возрастом этот процесс снижается, и количество ядер на единицу длины мышечного волокна выходит на уровень плато (Черепанов, 1994). Исследования, проведенные на грызунах и свиньях, показали, что постнатальный рост скелетных мышц происходит за счёт увеличения синтеза мышечного белка, который контролируется на этапе инициации трансляции мРНК (Jefferson, Kimball, 2001; Davis et al., 2008). Два события в инициации трансляции идентифицированы как факторы, участвующие в регуляции мышечной массы: 1) создание тройного

комплекса инициации, который состоит из метионил-тРНК, эукариотического фактора 2 инициации (eIF2, eucariotic initiation factor 2) и гуанозинтрифосфата (GTP) и 2) образование рибосомного комплекса eIF4. Оба этих клеточных события регулируются фосфорилированием специфических комплексов eIF, которые можно отслеживать с использованием методов иммуноблоттинга, а затем использовать в качестве биомаркеров инициации синтеза мышечного белка в ответ на факторы окружающей среды.

Среди различных факторов окружающей среды факторы питания имеют первостепенное значение. Питание увеличивает синтез мышечного белка благодаря усиленному образованию комплекса eIF4 (Kimball et al., 2000; Wilson et al., 2009), тогда как голодание и низкий уровень кормового протеина снижают синтез мышечного белка с уменьшением образования eIF4 (Liu et al., 2015). Стимуляция синтеза мышечного белка факторами питания особенно выражена в ранние периоды роста, и эффективность трансляционного механизма снижается с возрастом (Davis et al., 2008). Показано, что болюсное питание у новорожденных более эффективно стимулирует синтез мышечного белка, чем непрерывное кормление (Davis et al., 2015). Катаболические стимулы, такие как инфекция, воспаление, нарушения всасывания в кишечнике и старение, притупляют или блокируют вызванную питанием стимуляцию синтеза мышечного белка на уровне инициации трансляции и сокращения образования тройного комплекса инициации и/или комплекса eIF4 (Goodman et al., 2011; Laufenberg et al., 2014; You et al., 2015).

Среди стратегий в области питания, рассмотренных в последние годы, основное внимание уделялось содержанию и составу аминокислот в рационе (Еримбетов, Обвинцева, 2011; Duan et al., 2016). Некоторые из этих работ начались с оригинальных наблюдений, показавших, что аминокислоты с разветвлённой цепью, особенно лейцин, стимулировали синтез мышечных белков независимо от инсулина или уровня потребления энергии (Anthony et al., 2001; Sheybak, 2014; Columbus et al., 2015). Более поздние исследования выявили потенциально важную роль метаболита лейцина – бета-гидрокси-бета-метилбутирата (Qiao et al., 2013; Wheatley et al., 2014; Duan et al., 2015). В других исследованиях изучалось влияние дозы и времени приёма аминокислот на максимальное увеличение синтеза мышечного белка, особенно в связи с физической активностью и старением (Gazzaneo et al., 2011; Mitchell et al., 2015; Pasiakos et al., 2015; Layman et al., 2015).

Логика этих исследований ясна: максимизируйте синтез мышечного белка с каждым приёмом пищи, и со временем мышечная масса будет увеличиваться. В литературе можно найти много примеров, показывающих впечатляющее увеличение синтеза мышечного белка в ответ на частое и/или в больших количествах потребление белка или лейцина (Arnal et al., 2002; Gazzaneo et al., 2011). Тем не менее, длительные исследования по изучению влияния добавок белков или аминокислот на прирост мышечной массы достаточно противоречивы (Pasiakos, McClung, 2011; Columbus et al., 2015) при значительных различиях между породами и фазами роста (Otten et al., 2013; Goodband et al., 2014). Таким образом, трудно сделать однозначное заключение о влиянии добавления в рацион белка или специфических аминокислот на рост скелетных мышц; иногда снижение, а не увеличение содержания белка или аминокислот в рационе улучшает качество готового продукта (Madeira et al., 2013). Поэтому применение добавок белка и аминокислот в рацион должно использоваться в соответствии с имеющейся биологической целью, наряду с учётом основного генетического и гормонального фона (Anthony, 2016).

Регуляция распада белков в скелетных мышцах

Темп увеличения мышечной массы зависит от баланса скоростей синтеза и катаболизма белка в клетках. Белок, накопленный в процессе роста, представляет собой лишь небольшую долю от общего количества белка, синтезированного за этот период. Поэтому сдвиги в величине скорости деградации мышечного белка могут влиять на темпы изменения массы ткани. Общая величина скорости деградации белка контролируется субстратными, гормональными факторами и может варьировать независимо от уровня синтеза белка (Larbaud et al., 2001; Combaret et al., 2001; Davis et al., 2010). Усиленная деградация не только уменьшает мышечную массу, но также изменяет состав мышечных волокон. Пока ещё нет однозначных ответов относительно того, каким образом различные протеолитические системы оказывают влияние на рост различных типов мышечных волокон, в частности, при воздействии стрессовых факторов. Трудность ответа на эти вопросы заключается в сложности протеолитических

систем; период полураспада любого белка может варьировать за счёт изменений активности различных деградиционных систем в организме.

Основными протеолитическими факторами, влияющими на массу скелетных мышц, являются: 1) лизосомальная система аутофагии, 2) убиквитин - протеасомный путь, 3) кальций-зависимые кальпаины и 4) семейство каспаз, расщепляющих белок по аспартату. Относительный вклад этих факторов варьирует в зависимости от генотипа, возраста, влияния гормонов и факторов окружающей среды. Кроме того, эти катаболические процессы опосредуются влиянием взаимосвязанных сигнальных путей. Выявление природы и механизмов регуляторных процессов, управляющих активацией каждого из этих режимов протеолиза, является предметом интенсивных исследований (Pasiakos, Carbone, 2014; Milan et al., 2015; Anthony, 2016).

Убиквитин-протеасомная система (UPS) и лизосомальная система аутофагии являются основными путями, которые участвуют в регуляции деградации белка в скелетных мышцах. Эти две системы являются наиболее влиятельными клеточными процессами в обмене мышечного белка, особенно во время истощения мышц. Лизосомальная система играет важную роль в процессах массивной деградации и утилизации клеточного материала и органелл. Система аутофагии и лизосомы играют важную роль в протеолизе, тогда как UPS регулирует контроль деградации специфических белков. UPS-зависимая деградация белка строго регулируется. В этой системе лизинозные остатки белков-мишеней последовательно присоединяются убиквитином, который направляет их на путь деградации в протеасоме. Известно, что две основные мышечно-специфические убиквитин-лигазы E3, MuRF1 и атрогин-1 (MAFbx), являются существенными компонентами UPS (Suryawan, Davis, 2014).

Становится все более очевидным, что аутофагия и UPS необходимы для нормального развития мышц (Bonaldi, Sandri, 2013). Хотя в обеих системах возможно появление свободных аминокислот, основная часть аминокислот, по-видимому, образуется под действием аутофагии (Kadowaki, Kanazawa, 2003). Аутофагия — это строго регулируемый процесс, который включает в себя деградацию клеточных белковых компонентов посредством лизосомального механизма. В нормальных физиологических условиях аутофагия активна и играет важную роль в нескольких биологических процессах, включая развитие клеток (Cecconi, Levine, 2008). Аутофагия имеет решающее значение для выживания новорожденных животных в условиях голода (Kuma et al., 2004) и у поросят вызывается ранним отъёмом (Zhang, 2011).

На пути лизосомальной деградации есть два основных процесса: макроаутофагия и опосредованная шапероном аутофагия (CMA, chaperon mediated autophagy). В то время как легкая цепь 3, связанная с микротрубочками, — белок 1 (LC3) является важным компонентом или маркером макроаутофагии, мембранный белок-2, ассоциированный с лизосомой (lamp-2), имеет решающее значение для процессов CMA (Rajawat et al., 2009). Фактор комплекса рапамицина 1 (mTORC1) играет решающую роль в регуляции аутофагии с помощью unc51-подобной киназы 1 (ULK1), восходящего компонента LC3 (Bach et al., 2011). Когда активация mTOR высока, например, при недостаточности питательных веществ, он предотвращает активацию ULK1 путем фосфорилирования ULK1 по серину в 757 положении (Ser757), что приводит к подавлению аутофагии (Neel et al., 2013; Suryawan, Davis, 2014).

Исследования показали, что инсулин/IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-I) и аминокислоты играют существенную роль в синтезе белка (Clemmons, 2009) и его распаде (Kadowaki, Kanazawa, 2003; Banerjee, Guttridge, 2012; Yin et al., 2020), хотя роль аминокислот в деградации белков изучена недостаточно. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что аминокислоты с разветвлённой цепью, особенно лейцин, снижают деградацию мышечного белка, однако детальные аспекты индуцированного аминокислотами снижения протеолиза в скелетных мышцах посредством UPS и аутофагии окончательно не выяснены (Kadowaki, Kanazawa, 2003; Suryawan, Davis, 2014).

Сигнальные пути, координирующие метаболизм мышечных белков

Координация внутриклеточных процессов осуществляется с участием различных химическими сигналами, которые отражают влияние факторов питания и гормонального статуса (например, инсулин/IGF-I), состояние энергетического обмена, физическую активность (например, АМР-киназа, ионофатидная кислота) и медиаторы стрессовых воздействий. Ключевой точкой интеграции в процессах

роста и развития мышц является протеинкиназа B/Akt киназа. Активация пути инсулин/IGF-I-Akt увеличивает синтез мышечного белка посредством ингибирования киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK3 β) (ингибитора образования тройного комплекса eIF2) и активации передачи сигналов комплекса рапамицина 1 (mTORC1). Akt также снижает распад мышечных белков посредством фосфорилирования факторов транскрипции Forkhead box класса O (FOXO) (Glass, 2010; Schiaffino, Mammucari, 2011; Sanchez et al., 2014; Anthony, 2016).

Анаболические и катаболические стимулы интегрируются посредством передачи сигналов PKB/Akt-mTORC1 в механизмах контроля синтеза и распада мышечного белка (Anthony, 2016). В целом, анаболические стимулы (например, гормон роста, инсулин/IGF-I, аминокислоты, ионы лития, урсоловая кислота, томатыдин, тестостерон, β -адренергические агонисты) активируют сигнальный путь mTORC1, тогда как катаболические стимулы (например, воспалительные цитокины, глюкокортикоиды, миоостатин, голодание, низкий уровень белка) подавляют передачу сигналов mTORC1 (Braun, Marks, 2015). Из перечисленных анаболических и катаболических факторов, механизм действия β -агонистов на рост мышц до сих пор остаётся недостаточно изученным. Некоторые авторы β -агонисты относят к соединениям, обладающим анаболическими свойствами. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что β -адренергический агонист кленбутерол обеспечивал рост мышц у животных за счёт снижения распада белков в скелетных мышцах при ингибировании кальций-зависимых протеаз (Еримбетов и др., 2005).

Питательные вещества, особенно аминокислоты с разветвлённой цепью, являются мощными активаторами mTORC1 в мышцах независимо от инсулина/IGF-I-Akt (Columbus et al., 2015; Duan et al., 2016). Аналогичным образом факторы роста могут стимулировать передачу сигналов mTORC1 в скелетных мышцах независимо от уровня аминокислот (O'Connor et al., 2003).

Обнаружено, что различные растительные стероидные соединения – фитоэкдистероиды, усиливают синтез белка и активируют передачу сигналов Akt аналогично IGF-I в культивируемых миоцитах (Gorelick-Feldman et al., 2008; Gorelick-Feldman et al., 2010). Считается, что анаболическое адаптогенное действие их, в частности 20-гидроксиэкдизона, может найти применение в питании спортсменов (Володин и др., 2013). В экспериментах на свиньях было обнаружено увеличение синтеза и отложения белка, роста мышц при введении 20-гидроксиэкдизона в рацион (Kratky et al., 1997; Еримбетов и др., 2019). Скармливание этих и других фитоэкдистероидов вызывает у мышей снижение уровня ожирения (Kizelsztejn et al., 2009). Тем не менее, недавние исследования по кормлению не смогли выявить чётко выраженного воздействия 20-гидроксиэкдизона на передачу сигналов Akt или mTORC1 в скелетных мышцах (Anthony, 2015). Это позволяет предположить, что фитоэкдистероиды могут участвовать в регуляции долгосрочных транскрипционных изменений в распаде мышечного белка, в отличие от сигнальных механизмов, которые регулируют синтез мышечного белка (Anthony et al., 2015; Anthony, 2016).

В исследованиях зарубежных авторов (Martinez et al., 2002; Martinez et al., 2005) впервые было показано, что класс химических соединений роданинов, в частности их производное 3- (2-фенилэтил) -2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, является ингибитором киназы гликогенсинтазы 3 β . Его ингибирующая активность, выраженная в виде концентрации полумаксимального ингибирования (IC50) (cinase inhibitor), составляет 35 мкМ. Фермент GSK3 β участвует в регуляции функций около 50 белков и локализован как в цитозоле, так и внутри ядра. GSK3 β играет ключевую роль в регуляции усвоения глюкозы и её конверсии в гликоген, в процессах клеточной сигнализации и транспорта, апоптоза, пролиферации и увеличения пула рецепторов стероидных гормонов при активации агонистами (возможно получение анаболического эффекта при применении 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она). У данного соединения выявлены антипролиферативные, антиметастатические свойства в отношении опухолевых клеток с гиперэкспрессией GSK3 β (Розиев и др., 2014). Можно предположить, что производное роданина (3- (2-фенилэтил) -2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он) может усиливать синтез мышечного белка посредством ингибирования гликоген-синтин-киназы 3 β (ингибитора образования тройного комплекса eIF2) и активации сигнального пути комплекса рапамицина 1 (mTORC1).

Контроль экспрессии генов с помощью ключевых факторов транскрипции играет основную роль в регуляции мышечной массы. Многие из этих белков, такие как семейство FOXO, способствуют

атрофии мышц посредством повышенной экспрессии убиквитин-лигаз E3, а также индуцирования компонентов мембран аутофагосом. Эти открытия показывают, что убиквитин-протеасомная система и лизосомальная аутофагия часто работают одновременно. Кроме того, гормоны и факторы роста могут изменять активность и функцию mTORC1 и факторов транскрипции. Например, лечение инсулином/IGF-I способствует увеличению передачи сигналов Akt, что способствует сборке комплекса mTORC1 и синтезу мышечных белков, но также ингибирует распад мышечных белков посредством сниженной экспрессии протеолитического гена под контролем транскрипционных факторов FOXO.

Заключение

Поддержание баланса между синтезом и распадом белков в скелетных мышцах является необходимым условием для нормального роста и здоровья животных. В раннем возрасте в периоды интенсивного роста мышечная масса стимулируется увеличением синтеза белка на уровне трансляции мРНК; в свою очередь, пул мРНК зависит от количества ядер на единицу длины мышечного волокна. Поэтому интенсивный синтез белков у растущих животных обусловлен высоким темпом накопления ядер, а с возрастом этот процесс снижается, и количество ядер на единицу длины мышечного волокна выходит на уровень плато. Анаболические и катаболические стимулы интегрируются посредством передачи сигналов в системах, контролирующими процессы синтеза и распада структурных белков скелетных мышц. Генетические факторы, гормоны, аминокислоты, фитоэкдистероиды, роданины, β -адренергические агонисты, томатицин, урсоловая кислота влияют на метаболизм белка через сигнальные пути, изменяя эффективность роста мышц. На протяжении жизни в скелетных мышцах функционируют пути регуляции протеолитических процессов, включающие лизосомальную аутофагию, убиквитин-протеасомный путь, кальций-зависимые кальпаины и цистеин-протеазный каскад каспазы. В области биологии продуктивных животных исследовательские усилия должны быть направлены на понимание механизмов отложения белка в продуктивных тканях. Для конститутивных белков, включая мышечные белки, чистое отложение в ткани отражает баланс между синтезом и распадом, поэтому изменения в одном или в обоих составляющих процессах могут увеличить (или уменьшить) скорость роста. Анаболический ответ в периферических тканях детерминирован не только величиной всасывания аминокислот в кишечнике и транспорта их в клетки, но и многочисленными факторами регуляции, влияющими на соотношение между синтезом белка и его распадом. Учёт этих факторов даёт определённые ориентиры для выработки рекомендаций по повышению эффективности конверсии корма и повышения качества мясной продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин В.А., Сидорова Ю. С., Мазо В.К. 20-гидроксиэкдизон – растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – № 6. – С. 24-30.
2. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г. Влияние добавки 20-гидроксиэкдизона на метаболизм азотистый метаболизм и продуктивность поросят в период интенсивного выращивания // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2019. – № 4. – С. 44-52. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.44-52.
3. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г. Михайлов В.В. Выращивание поросят на низко-протеиновых рационах, обогащенных незаменимыми аминокислотами с добавкой экстракта левзеи // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2019. . – № 4. – С. 73 - 80. DOI:10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.73-80.
4. Еримбетов К.Т. Обвинцева О.В. Метаболизм азотистых веществ и формирование продуктивности у молодняка свиней, выращиваемых на низкопротеиновых рационах с различными уровнями и соотношениями незаменимых аминокислот // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2011. – № 3. – С. 64-71.
5. Еримбетов К.Т., Шариева Д.И., Обвинцева О.В. Регуляция обмена белка и азотистых соединений в организме растущих животных разных видов (обзор) // Сельскохозяйственная биология. – 2005. – № 4. – С. 29-34.
6. Кальницкий Б.Д., Калашников В.В. Современные подходы к разработке системы питания животных и реализации биологического потенциала их продуктивности // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2006. – № 2. – С. 78-80.
7. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К., Хомиченок В.В., Новожилова Н.Е. Производное роданина и средство для профилактики опухолевых заболеваний: патент на изобретение РФ № 2521390. Опубликовано 27.06.2014 Бюл. № 18.

8. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К., Хомиченок В.В. Средство, обладающее антипролиферативным и антиметастатическим действием, для лечения опухолевых заболеваний: патент на изобретение РФ № 2522449. Опубликовано 10.07.2014 Бюл. № 19.
9. Черепанов Г.Г. Системная морфофизиологическая теория роста животных. Боровск-Обнинск: ВНИИФБиП (изд. при поддержке РФФИ), 1994, 103 с.

REFERENCES

1. Anthony T.G., Mirek E.T., Bargoud A.R., Phillipson-Weiner L., DeOliveira C.M., Wetstein B., Graf B.L., Kuhn P.E., Raskin I. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone (20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metabol.* 2015, 40: 1324-1328.
2. Anthony T.G. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2016, 56: S23-S32. 10.1016/j.domaniend.2016.02.012.
3. Anthony J.C., Anthony T.G., Kimball S.R., Jefferson L.S. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J. Nutr.* 2001, 131: 856-860.
4. Arnal, M.A., Mosoni, L., Dardevet, D., Ribeyre, M.C., Bayle, G. Pulse protein feeding pattern restores stimulation of muscle protein synthesis during the feeding period in old rats. *J. Nutr.* 2002, 132: 1002-1008.
5. Bach, M., Larance, M., James, D.E., Ramm, G. The serine/threonine kinase ULK1 is a target of multiple phosphorylation events. *Biochem. J.* 2011, 440: 283-291. DOI: 10.1042/BJ20101894.
6. Banerjee A., Guttridge D.C. Mechanisms for maintaining muscle. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2012, 6: 451-456. 10.1097/SPC.0b013e328359b681.
7. Bassett A. Welfare and belgian blue cattle. In: *Animal Welfare Approved Technical Advice Fact Sheet.* 2009: 1-8.
8. Boggess M.V., Lippolis J.D., Hurkman W.J., Fagerquist C.K., Briggs S.P., Gomes A.V., Righetti P.G., Bala K. The need for agriculture phenotyping: "Moving from genotype to phenotype". *J. Proteomics.* 2013, 93: 20-39.
9. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis. Models Mech.* 2013, 6: 25-39.
10. Braun T.P, Marks D.L. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. *Front Physiol.* 2015, 6: 12.
11. Cecconi F, Levine B. The role of autophagy in mammalian development: cell makeover rather than cell death. *Dev. Cell.* 2008, 15: 344-357. 10.1016/j.devcel.2008.08.012.
12. Cherepanov G.G. *Sistemnaya morfofiziologicheskaya teoriya rosta zhivotnykh* (Systemic morphophysiological theory of animal growth). Bоровск-Obninsk: VNIIFBiP (published with the support of the Russian Federal Property Fund). 1994, 103 p. (In Russian)
13. Clemmons D.R. Role of IGF-I in skeletal muscle mass maintenance. *Trends Endocrinol Metab.* 2009, 20: 349-356. 10.1016/j.tem.2009.04.002.
14. Clugston G.A., Garlick P.J. The response of protein and energy metabolism to food intake in lean and obese man. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 1982, 36: 57-70.
15. Columbus D.A., Fiorotto M.L., Davis T.A. Leucine is a major regulator of muscle protein synthesis in neonates. *Amino Acids.* 2015, 47: 259-270.
16. Columbus D.A., Steinhoff-Wagner J., Suryawan A., Nguyen H.V., Hernandez-Garcia A., Fiorotto M.L., Davis T.A. Impact of prolonged leucine supplementation on protein synthesis and lean growth in neonatal pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2015, 309: 601-610.
17. Combaret L., Taillandier D., Attaix D. Nutritional and hormonal control of protein breakdown. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37: 108-111.
18. Davis T.A., Fiorotto M.L., Suryawan A. Bolus vs. Continuous feeding to optimize anabolism in neonates. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Care.* 2015, 18: 102-108.
19. Davis T.A., Suryawan A., Orellana R.A., Fiorotto M.L., Burrin D.G. Amino acids and insulin are regulators of muscle protein synthesis in neonatal pigs. *Animal.* 2010, 4: 1790-1796. 10.1017/S1751731110000984.
20. Davis T.A., Suryawan A., Orellana R.A., Nguyen H.V., Fiorotto M.L. Postnatal ontogeny of skeletal muscle protein synthesis in pigs. *J. Anim. Sci.* 2008, 86: E13-18.
21. Duan Y., Li F., Li Y., Tang Y., Kong X., Feng Z., Anthony T.G., Watford M., Hou Y., Wu G., Yin Y. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids.* 2016, 48: 41-51.
22. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G. [Effect of 20-hydroxyecdysone supplementation on metabolism nitrogen metabolism and piglet productivity during intensive growing]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2019, 4: 44-52. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.44-52.
23. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Mikhailov V.V. [Growing piglets on low-protein diets enriched with essential amino acids with the addition of Leuzea extract]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2019, 4: 73-80. DOI:10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.4.73-80.

24. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V. [Metabolism of nitrogenous substances and the formation of productivity in young pigs raised on low protein diets with different levels and relationships of essential amino acids]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2011, 3: 64-71. (In Russian)
25. Erimbetov K.T., Sharieva D.I., Obvintseva O.V. [Regulation of the exchange of protein and nitrogen compounds in the body of growing animals of different species (review)]. *Sel'skokhosaistvennaya biologiya - Agricultural Biology*. 2005, 4: 29-34. (In Russian)
26. Gazzaneo M.C., Suryawan A., Orellana R.A., Torrazza R.M., El-Kadi S.W., Wilson F.A., Kimball S.R., Srivastava N., Nguyen H.V., Fiorotto M.L., Davis T.A. Intermittent bolus feeding has a greater stimulatory effect on protein synthesis in skeletal muscle than continuous feeding in neonatal pigs. *J. Nutr.* 2011, 141: 2152-2158.
27. Glass D.J. Pi3 kinase regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2010, 346: 267-278.
28. Goodband B., Tokach M., Dritz S., Derouchey J., Woodworth J. Practical starter pig amino acid requirements in relation to immunity, gut health and growth performance. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2014, 5: 12.
29. Goodman C.A., Mayhew D.L., Hornberger T.A. Recent progress toward understanding the molecular mechanisms that regulate skeletal muscle mass. *Cell Signal.* 2011, 23: 1896-1906.
30. Gorelick-Feldman J., Cohick W., Raskin I. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids*. 2010, 75: 632-637.
31. Gorelick-Feldman J., Maclean D., Illic N., Poulev A., Lila M.A., Cheng D., Raskin I. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells. *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56: 3532-3537.
32. Jefferson L.S., Kimball S.R. Translational control of protein synthesis: Implications for understanding changes in skeletal muscle mass. *Int. J. Sport Nutr. Exer. Metabol.* 2001, 11(Suppl): S143-149.
33. Kadowaki M., Kanazawa T. Amino acids as regulators of proteolysis. *J. Nutr.* 2003, 133: 2052S-2056S.
34. Kimball S.R., Jefferson L.S., Nguyen H.V., Suryawan A., Bush J.A., Davis T.A. Feeding stimulates protein synthesis in muscle and liver of neonatal pigs through an mTOR-dependent process. *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2000, 279: E1080-1087.
35. Kizelsztejn P., Govorko D., Komarnytsky S., Evans A., Wang Z., Cefalu W.T., Raskin I. 20-hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009, 296: E433-439.
36. Kratky F., Opletal L., Hejhalek J., Kucharova S. Effect of 20-hydroxyecdysone on the protein synthesis of pigs. *Zivocisna Vyroba*. 1997, 42: 445-451.
37. Kuma A., Hatano M., Matsui M., Yamamoto A., Nakaya H., Yoshimori T., Ohsumi Y., Tokuhisa T., Mizushima N. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*. 2004, 432: 1032-1036. 10.1038/nature03029.
38. Larbaud D., Balage M., Taillandier D., Combaret L., Grizard J., Attaix D. Differential regulation of the lysosomal, Ca²⁺ - dependent and ubiquitin / proteasome-dependent proteolytic pathways in fast-twitch and slow-twitch rat muscle following hyperinsulinaemia. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2001, 101(6): 551-558.
39. Laufenberg L.J., Pruznak A.M., Navaratnarajah M., Lang C.H. Sepsis-induced changes in amino acid transporters and leucine signaling via mTOR in skeletal muscle. *Amino Acids*. 2014, 46: 2787-2798.
40. Layman D.K., Anthony T.G., Rasmussen B.B., Adams S.H., Lynch C.J., Brinkworth G.D., Davis T.A. Defining meal requirements for protein to optimize metabolic roles of amino acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 101(6): 1330S-1338S. DOI: 10.3945/ajcn.114.084053.
41. Liu Y., Li F., Kong X., Tan B., Li Y., Duan Y., Blachier F., Hu C.A., Yin Y. Signaling pathways related to protein synthesis and amino acid concentration in pig skeletal muscles depend on the dietary protein level, genotype and developmental stages. *PLoS ONE*. 2015, 10: e0138277.
42. Lobley G.E. Nutritional and hormonal control of muscle and peripheral tissue metabolism in farm species. *Brit. J. Nutr.* 1998, 56: 91-114.
43. Lobley G.E. Protein turnover – what does it mean for animal production? *Can. J. Anim. Sci.* 2003, 83: 327-340.
44. Lorenzen C.L., Koohmaraie M., Shackelford S.D., Jahoor F., Freetly H.C., Wheeler T.L., Savell J.W., Fiorotto M.L. Protein kinetics in callipyge lambs. *In: J. Anim. Sci.* 2000, 78: 78-87.
45. Madeira M.S., Costa P., Alfaia C.M., Lopes P.A., Bessa R.J., Lemos J.P., Prates J.A. The increased intra-muscular fat promoted by dietary lysine restriction in lean but not in fatty pig genotypes improves pork sensory attributes. *J. Anim. Sci.* 2013, 91: 3177-3187.
46. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorronsoro I., Gelpi J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. SAR and 3D-QSAR Studies on Thiadiazolidinone Derivatives: Exploration of Structural Requirements for Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2005, 48: 7103-7112.
47. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F. J. First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3 α) Inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's. *J. Med. Chem.* 2002, 45: 1292-1299.

48. Milan G., Romanello V., Pescatore F., Armani A., Paik J.H., Frasson L., Seydel A., Zhao J., Abraham R., Goldberg A.L., Blaauw B., DePinho R.A., Sandri M. Regulation of autophagy and the ubiquitin-proteasome system by the FOXO transcriptional network during muscle atrophy. *Nat. Commun.* 2015, 6: 6670.
49. Millward D.J., Garlick P.J., James W.P.T., Nnanyelugo D.O., Ryatt J.S. Relationship between protein synthesis and RNA content on skeletal muscle. *Nature.* 1973, 241: 204-205.
50. Mitchell W.K., Phillips B.E., Williams J.P., Rankin D., Lund J.N., Wilkinson D.J., Smith K., Atherton P.J. The impact of delivery profile of essential amino acids upon skeletal muscle protein synthesis in older men: Clinical efficacy of pulse vs. Bolus supply. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2015, 309: E450–457.
51. Munro H.N. Regulation of protein metabolism. *Acta Anaesth. Scand.* 1974, 55 (Suppl.): 66-73.
52. Neel B.A., Lin Y., Pessin J.E. Skeletal muscle autophagy: a new metabolic regulator. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013, 24: 635-643. 10.1016/j.tem.2013.09.004.
53. O'Connor P.M., Kimball S.R., Suryawan A., Bush J.A., Nguyen H.V., Jefferson L.S., Davis T.A. Regulation of translation initiation by insulin and amino acids in skeletal muscle of neonatal pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2003, 285: E40-53.
54. Otten C., Berk A., Muller S., Weber M., Danicke S. Influence of dietary amino acid level on chemical body composition and performance of growing-finishing boars of two sire lines. *Arch. Anim. Nutr.* 2013, 67: 477-491.
55. Pasiakos S.M., Carbone J.W. Assessment of skeletal muscle proteolysis and the regulatory response to nutrition and exercise. *IUBMB Life.* 2014, 66: 478-484.
56. Pasiakos S.M., McClung J.P. Supplemental dietary leucine and the skeletal muscle anabolic response to essential amino acids. *Nutr. Rev.* 2011, 69: 550-557.
57. Pasiakos S.M., McLellan T.M., Lieberman H.R. The effects of protein supplements on muscle mass, strength, and aerobic and anaerobic power in healthy adults: A systematic review. *Sports Med.* 2015, 45: 111-131.
58. Post M.J. Cultured meat from stem cells: Challenges and prospects. *Meat Science.* 2012, 92: 297-301.
59. Qiao X., Zhang H.J., Wu S.G., Yue H.Y., Zuo J.J., Feng D.Y., Qi G.H. (2013). Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate calcium on growth, blood parameters, and carcass qualities of broiler chickens. *Poult. Sci.* 2013, 92: 753-759.
60. Rajawat Y.S., Hilioti Z., Bossis I. Aging: central role for autophagy and the lysosomal degradative system. *Ageing Res. Rev.* 2009, 8: 199-213. 10.1016/j.arr.2009.05.001.
61. Reeds P.J., Cadenhead A., Fuller M.F., Lobley G.E., McDonald J.D. Protein turnover in growing pigs. Effects of age and food intake. *Brit. J. Nutr.* 1980, 43: 445-455.
62. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V., Novozhilova N.E. [A derivative of rodanin and an agent for the prevention of tumor diseases: patent for the invention of the Russian Federation No. 2521390. Published on June 27, 2014 Bull. Number 18. (In Russian)]
63. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V. [An agent with antiproliferative and antimetastatic action for the treatment of tumor diseases: patent for the invention of the Russian Federation No. 2522449. Published on July 10, 2014 Bull. Number 19. (In Russian)]
64. Sanchez A.M., Candau R.B., Bernardi H. Foxo transcription factors: Their roles in the maintenance of skeletal muscle homeostasis. *Cell Mol. Life Sci.* 2014, 71: 1657-1671.
65. Schakman O., Kalista S., Barbe C., Loumaye A., Thissen J.P. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013, 45: 2163-2172.
66. Schiaffino S., Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1- Akt/PKB pathway: Insights from genetic models. *Skeletal muscle.* 2011, 1: 4.
67. Seve B., Pontier A.A. Nutrient-hormone signals regulating muscle protein turnover in pigs. *Proc. Nutr. Soc.* 1997, 56: 565-580.
68. Sheybak V.M. *Leucine, isoleucine, valine: biochemical basis for the development of new drugs: monograph.* Grodno: State Medical University, 2014, 244 p.
69. Suryawan A., Davis T.A. Regulation of protein degradation pathways by amino acids and insulin in skeletal muscle of neonatal pigs. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2014, 5: 5-8. DOI:10.1186/2049-1891-5-8.
70. Swick R.W. Growth and protein turnover in animals. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1982, 2: 117-126.
71. Volodin V.A., Sidorova Yu. S., Mazo V.K. [20-hydroxyecdysone - a plant adaptogen: anabolic effect, possible use in sports nutrition]. *Voprosy pitaniya – Problems of Nutrition.* 2013, 82(6): 24-30. (In Russian)
72. Wheatley S.M., El-Kadi S.W., Suryawan A., Boutry C., Orellana R.A., Nguyen H.V., Davis S.R., Davis T.A. Protein synthesis in skeletal muscle of neonatal pigs is enhanced by administration of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2014, 306:E91-99.
73. Wilson F.A., Suryawan A., Orellana R.A., Kimball S.R., Gazzaneo M.C., Nguyen H.V., Fiorotto M.L., Davis T.A. Feeding rapidly stimulates protein synthesis in skeletal muscle of neonatal pigs by enhancing translation initiation. *J. Nutr.* 2009, 139: 1873-1880.

74. You J.S., Anderson G.B., Dooley M.S., Hornberger T.A. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice. *Disease models & mechanisms*. 2015, 8: 059-1069.
75. Yin Q., Brameld J.M., Parr T., Murton A. J. Leucine and mTORC1 act independently to regulate 2-deoxyglucose uptake in L6 myotubes. *Amino Acids*. 2020. -<https://doi.org/10.1007/s00726-020-02829-0>
76. Zhang S., Li X., Li L., Yan X. Autophagy up-regulation by early weaning in the liver, spleen and skeletal muscle of piglets. *Br. J. Nutr.* 2011, 106: 213-217. 10.1017/S0007114511001000.
77. Zuo J., Xu M., Abdullahi Y.A., Ma L., Zhang Z., Feng D. Constant heat stress reduces skeletal muscle protein deposition in broilers. *J. Sci. Food Agric.* 2015, 95: 429-436.

Signal ways and regulatory factors of the synthesis and breakdown of proteins in skeletal muscle

^{1,2} Yerimbetov K.T., ¹ Obvintseva O.V., ¹ Solovyova A.G., ¹ Fedorova A.V., ¹ Zemlyanoy R.A.

¹*Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition - Branch of Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Borovsk, Kalugas oblase;* ²*OOO Research Center "Park of active molecules", Obninsk, Russian Federation*

ABSTRACT. Maintaining a certain balance between the synthesis and breakdown of proteins in skeletal muscle is a prerequisite for the normal growth and health of animals. The aim of this work is to systematize modern concepts of signaling pathways and regulatory factors involved in coordinating the processes of protein synthesis and turnover in skeletal muscle tissue. Anabolic and catabolic stimuli are integrated via signaling in systems that control the synthesis and breakdown of structural proteins in skeletal muscle. During periods of intensive growth, muscle mass accumulation is stimulated by an increase in protein synthesis at the mRNA translation level, and the mRNA cell pool depends on the number of nuclei. Therefore, the intensive synthesis of proteins in growing animals is due to the high rate of nuclear accumulation, this process decreases with age, the number of nuclei per unit length of muscle fiber reaches a plateau level. Genetic factors, hormones, amino acids, phytoecdysteroids, rhodanins, β -adrenergic agonists, tomatidine, ursolic acid affect protein metabolism via signaling pathways, changing the effectiveness of muscle growth. Throughout life, in skeletal muscle operate a number of proteolytic systems, including autophagy, the lysosomal system, the ubiquitin-proteasome pathway, calcium-dependent calpains and the family of caspases. Several signaling networks direct and coordinate these processes, contributing to the maintenance of protein homeostasis. Consideration of these factors provides certain guidelines for developing recommendations on improving the efficiency of feed conversion and improving the quality of meat products.

Key words: animal growth, skeletal muscle, protein synthesis and breakdown, regulatory factors, signaling pathways, physiological mediators, nutrition

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2020, 1: 24-33

Поступило в редакцию: 05.03.2020

Получено после доработки: 13.03.2020

Еримбетов Кенес Тагаевич, д.б.н., рук. службы докл. иссл., тел. 8(919)031-50-34, erimbetovkt@mail.ru;
Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., м.н.с., , тел. 8(903814-79-76, obvintseva.olga@yandex.ru;
Соловьева Алевтина Геннадьевна, асп., тел. 8(909)252-42-22, microbchik@mail.ru;
Федорова Алена Владимировна, асп., тел. 8(910)609-08-61, ledifav@yandex.ru;
Земляной Руслан Александрович, асп., тел.: 8(910)543-61-16, ruslan47zemljanoi@gmail.com