UNIVERSAL JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES
ISSN 2992-8826
https://sr-journals.org/index.php/UJMANS

# Регуляция синтеза белка в мышечной ткани новорождённых: роль аминокислот, включая разветвлённые, in vivo

***Абдуллаева Э.Р.,***
*Ташкентский государственный медицинский университет, г.Ташкент, Республика Узбекистан, Ezozaxonabdullayeva@gmail.com*
*Научный руководитель – **Курбанов А.К.,***
*к.м.н., доцент 1- кафедры гистологии и медицинской биологии ТГМУ*

**Аннотация.** Регуляция синтеза белка является одним из ключевых процессов, обеспечивающих рост и функционирование тканей, особенно скелетной мышечной ткани в неонатальный период. Особую роль в этих процессах играют аминокислоты и гормональные сигналы, однако молекулярные механизмы их взаимодействия остаются недостаточно изученными. В статье рассмотрены современные представления о влиянии аминокислот с разветвлённой цепью на регуляцию синтеза белка. Показано, что BCAA активируют сигнальные пути, контролирующие инициацию трансляции, при этом наиболее выраженным анаболическим эффектом обладает лейцин. Установлено, что лейцин усиливает синтез белка, в том числе за счёт активации стадии связывания мРНК.

**Ключевые слова:** синтез белка, скелетные мышцы, mTORC1, лейцин, инициация трансляции, неонатальный период, сигнальные пути, трансляционная регуляция.

**Annotatsiya.** Oqsil sintezining boshqarilishi to‘qimalarning o‘sishi va faoliyatini ta’minlovchi muhim jarayonlardan biri bo‘lib, ayniqsa bu neonatal davrda skelet mushak to‘qimasida alohida ahamiyatga ega. Ushbu jarayonlarda aminokislotalar va gormonal boshqaruv muhim rol o‘ynaydi, biroq bu jarayonda ular ortasidagi o‘zaro ta’sirining molekulyar mexanizmlari yetarli darajada o‘rganilmagan. Maqolada tarmoqlangan zanjirli aminokislotalarning oqsil sintezi boshqaruviga ta’siri haqidagi zamonaviy qarashlar ko‘rib chiqilgan, BCAA translatsiyasi initsiatsiyasini nazorat qiluvchi signal yo‘llarini faollashtirishi ko‘rsatilgan, bunda eng kuchli anabolik ta’sir leytsinga xosdir. Shuningdek, leytsin oqsil sintezini kuchaytirishi, jumladan mRNK bilan bog‘lanish bosqichini faollashtirish orqali amalga oshishi aniqlangan.

**Kalit so‘zlar:** oqsil sintezi, skelet mushaklari, mTORC1, leytsin, translatsiya initsiatsiyasi, neonatal davr, signal yo‘llari, translatsion regulyatsiya.

**Abstract.** Regulation of protein synthesis is a key process underlying tissue growth and function, particularly in skeletal muscle during the neonatal period. Amino acids and hormonal signals play a crucial role in these processes; however, the molecular mechanisms of their interaction remain insufficiently understood. This article examines current concepts regarding the effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the regulation of protein synthesis. It is shown that BCAAs activate signaling pathways controlling translation initiation, with leucine exhibiting the most pronounced anabolic effect. Leucine is demonstrated to enhance protein synthesis, in part, by stimulating the mRNA binding step of translation initiation.

**Keywords:** Protein synthesis, skeletal muscle**,** mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1), leucine**,** translation initiation, neonatal period, signaling path ways, translational regulation.

Введение. Регуляция синтеза белка представляет собой один из важнейших процессов, обеспечивающих рост и нормальное функционирование тканей, особенно скелетной мышечной ткани в неонатальный период. Существенную роль в этих процессах играют аминокислоты и гормональные сигналы, однако молекулярные механизмы их

взаимодействия до конца не изучены. Скорость роста организма в неонатальный период является наивысшей по сравнению с другими этапами постнатального развития. В этот период наблюдается преимущественное увеличение массы скелетной мышечной ткани по сравнению с общим увеличением массы тела, что приводит к значительному возрастанию доли мышечного белка в общем белковом пуле организма. Ключевым фактором, определяющим рост, является баланс между синтезом и деградацией белка. Установлено, что в раннем постнатальном периоде скорость синтеза белка в скелетной мышце значительно превышает скорость его распада, что обуславливает интенсивный рост мышечной ткани. Результаты проведённых ранее исследований с использованием неонатальных моделей показали, что высокая скорость синтеза белка при рождении постепенно снижается с возрастом, особенно в течение первого месяца жизни. Это связано как с высокой концентрацией рибосом, так и с повышенной эффективностью процессов трансляции. В условиях быстрого роста аминокислоты пищи используются с высокой степенью эффективности для построения белка. Показано, что приём пищи стимулирует синтез белка во всех тканях организма, однако максимальный эффект наблюдается в скелетной мышце. Для выяснения механизмов данного эффекта были изучены возможные регуляторы, включая гормоны (инсулин, IGF-I, гормон роста, глюкагон), аминокислоты и глюкозу. Установлено, что основную роль играют инсулин и аминокислоты, тогда как вклад других гормонов является менее значительным. Особый интерес представляют аминокислоты с разветвлённой цепью (BCAA), среди которых лейцин рассматривается как основной анаболический фактор. Несмотря на значительный объём данных, механизмы передачи сигнала от аминокислот к внутриклеточным регуляторным системам, в частности к комплексу mTORC1, остаются недостаточно изученными.

Целью настоящего исследования является детальный анализ литературных данных о механизмах регуляции синтеза белка аминокислотами, с акцентом на роль лейцина в активации трансляции мРНК в скелетной мышце у детей в неонатальном периоде [1,2,3,4]

Материалы и методы. На основе данных литетуры в настоящем исследовании был применён комплексный экспериментально-аналитический подход, направленный на изучение механизмов регуляции синтеза белка аминокислотами, преимущественно лейцином, в скелетной мышце в неонатальный период. Использовалась методика pancreatic-substrate clamp, позволяющая строго контролировать гормональный и метаболический фон. В качестве биологической модели использовались новорождённые животные (неонатальные морские свиньи), которые признаны адекватной моделью для изучения метаболизма человека благодаря сходству физиологических и биохимических процессов, включая регуляцию белкового обмена. Животные содержались в условиях вивария при контролируемом температурном режиме, с свободным доступом к воде и стандартным рационом питания. Исследования проводились в различные возрастные периоды неонатального развития (например, на 6-й и 26-й дни жизни), что позволило оценить возрастные изменения регуляции синтеза белка. Для изучения независимого и комбинированного влияния аминокислот и инсулина использовалась методика pancreatic-substrate clamp, позволяющая строго контролировать гормональный и метаболический фон.

Суть метода заключалась в следующем:

- подавление эндогенной секреции инсулина осуществлялось с помощью соматостатина;
- уровень глюкозы поддерживался на физиологическом уровне (эугликемия);
- концентрация инсулина задавалась экспериментально (от нулевого до постпрандиального уровня);
- аминокислоты вводились внутривенно в виде сбалансированных смесей либо в виде отдельных компонентов.

Были сформированы следующие экспериментальные группы:

1. Контрольная группа — животные в физиологическом состоянии без вмешательства;
2. Группа инфузии аминокислот — введение аминокислот в организм;
3. Группа инфузии инсулина — введение инсулина в организм;
4. Группа комбинированного воздействия — совместное введение аминокислот и инсулина в организм;
5. Группа введения отдельных BCAA — введение в организм аминокислот с разветвлённой цепью (лейцин, изолейцин, валин).

Методы исследования процессов синтеза белка: Скорость синтеза белка определялась методом расчёта фракционной скорости синтеза (FSR), основанным на включении меченых аминокислот в белки мышечной ткани. Были изучены биохимические и молекулярные методы для оценки активности сигнальных путей. При этом использовались следующие методы:

- **Western blot-анализ** — для определения уровня фосфорилирования белков (4E-BP1, S6K1, eEF2);
- **иммунопреципитация** — для изучения взаимодействий белков (raptor–mTOR, Rag–raptor);
- **анализ экспрессии белков** — для определения уровня транспортеров (SNAT2, LAT1, PAT);
- **определение активности факторов трансляции** (eIF2, eIF4E, eIF4G);
- **анализ внутриклеточных сигнальных белков** (Rheb, MAP4K3, Vps34).

**Статистическая обработка** полученных данных анализировались с использованием стандартных статистических методов. Результаты представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка среднего (SEM). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.[4,5,9]

Результаты и обсуждение. Возрастные особенности синтеза белка. В ходе исследования влияния аминокислот установлено, что скорость синтеза белка в скелетной мышце максимальна в раннем неонатальном периоде и существенно снижается с возрастом. Это связано как с уменьшением количества рибосом, так и со снижением эффективности трансляции. Постпрандиальное состояние сопровождается значительным увеличением синтеза белка, причём наибольший эффект наблюдается именно в скелетной мышце, что подтверждает её ведущую роль в росте организма.

Влияние аминокислот. Введение сбалансированной смеси аминокислот приводило к значительному увеличению синтеза белка даже при низком уровне инсулина. Это свидетельствует о том, что аминокислоты обладают самостоятельным регуляторным эффектом.

Было показано, что аминокислоты не только служат субстратами для синтеза белка, но и функционируют как сигнальные молекулы, активирующие внутриклеточные пути, регулирующие трансляцию. Изучена специфическая роль лейцина среди аминокислот с разветвлённой цепью лейцин наибольшую способность стимулировать синтез белка. Его введение сопровождалось значительным увеличением фосфорилирования 4E-BP1 и S6K1, что указывает на активацию инициации трансляции. В отличие от него, изолейцин и валин не вызывали сопоставимого эффекта. Это подтверждает уникальную роль лейцина как сигнального нутриента. Кроме того, показано, что эффект лейцина может поддерживаться длительное время при условии сохранения концентрации других аминокислот. Изучена роль инсулина, при этом установлено, что лейцин вызывает умеренное повышение его уровня, однако стимулирующее действие на синтез белка сохраняется даже при подавлении секреции инсулина, что свидетельствует об инсулин-независимом механизме действия аминокислот. При совместном воздействии инсулина и аминокислот наблюдался синергический эффект. Изучены сигнальные механизмы, связанные с mTORC1, при этом установлено, что его

активация сопровождалась усилением фосфорилирования ключевых эффекторных белков данного комплекса:

- 4E-BP1 — что приводило к высвобождению eIF4E и активации комплекса eIF4F;
- S6K1 — что способствовало увеличению синтетического потенциала клетки.

Установлено, что аминокислоты активируют mTORC1 независимо от пути PI3K/PKB, характерного для инсулина.

**Роль аминокислотных транспортеров.** Важным условием активации mTORC1 является транспорт аминокислот внутрь клетки.

- **SNAT2** обеспечивает накопление глутамина, необходимого для обмена;
- **LAT1** осуществляет транспорт лейцина;
- **PAT** участвует в передаче сигнала и функционирует как сенсор.

Ингибирование этих транспортеров приводило к снижению активности mTORC1.

**Внутриклеточные регуляторы:** анализ показал участие следующих компонентов, соединяющих и координирующих внутриклеточные сигнальные процессы.

- **Raptor** — критически важен для активности mTORC1;
- **Rheb** — активирует комплекс в GTP-зависимой форме;
- **MAP4K3** — регулируется аминокислотами;
- **Vps34** — потенциальный сенсор;
- **Rag GTPазы** — обеспечивают локализацию mTORC1.

**Изучены механизмы регуляции трансляции, включая процессы инициации, которая регулируется через следующие пути:**

- eIF2 (через фосфорилирование);
- eIF4F (через 4E-BP1).

Элонгация контролируется eEF2, однако её вклад ограничен в физиологических условиях.[2,3,6,7,8,9,10,11]

Заключение. В результате проведённого исследования установлено, что аминокислоты, особенно лейцин, играют ключевую роль в регуляции синтеза белка в скелетной мышце в неонатальный период. Показано, что аминокислоты выполняют не только пластическую функцию, но и выступают в качестве мощных сигнальных молекул, способных активировать внутриклеточные механизмы, регулирующие трансляцию мРНК. Доказано, что лейцин является наиболее эффективным стимулятором синтеза белка среди BCAA, обеспечивая активацию сигнального комплекса mTORC1 и его downstream-эффекторов. Установлено, что данный процесс осуществляется независимо от инсулина, хотя их совместное действие усиливает анаболический эффект.

Выявлена ключевая роль аминокислотных транспортеров (SNAT2, LAT1, PAT) в обеспечении внутриклеточного накопления аминокислот и передаче сигнала к mTORC1. Кроме того, показано участие ряда внутриклеточных регуляторов, включая Rheb, raptor, MAP4K3, Vps34 и Rag GTPазы. Несмотря на значительные достижения в изучении данных процессов, остаются нерешённые вопросы, касающиеся механизмов первичного восприятия аминокислот клеткой и передачи сигнала к mTORC1. Дальнейшие исследования в данной области имеют важное значение для разработки эффективных нутритивных стратегий, направленных на стимуляцию роста, особенно у новорождённых с низкой массой тела.

Аббревиатура:

1. **mTORC1** — мишень рапамицина у млекопитающих комплекс 1
2. **S6K / S6K1** — белок S6 киназа 1
3. **4E-BP1** — белок, связывающий eIF4E 1
4. **SNAT2** — натрий-зависимый нейронный аминокислотный транспортер 2
5. **LAT1** — аминокислотный транспортер системы L 1
6. **PAT** — протон-зависимый аминокислотный транспортер
7. **raptor** — регуляторный ассоциированный белок mTOR
8. **Rheb** — Ras-гомолог, обогащённый в мозге

9. **MAP4K3** — митоген-активируемая протеинкиназа 4 типа 3
10. **Vps34** — PI3K класса III, белок сортировки вакуолей 34
11. **eEF2** — эукариотический фактор элонгации 2
12. **eIF** — эукариотический инициаторный фактор (например, eIF4E)

**Список использованной литературы**

1. Davis T.A., et al. (1996). Protein synthesis in skeletal muscle and jejunum is more responsive to feeding in 7- than 26-day-old pigs. *Am J Physiol*, 270: E802–E809.
2. Fiorotto M.L., et al. (2000). Regulation of myofibrillar protein turnover during maturation in normal and undernourished rat pups. *Am J Physiol*, 278: R845–R854.
3. Davis T.A., et al. (1998). Roles of insulin and amino acids in the regulation of protein synthesis in the neonate. *J Nutr*, 128: 347S–350S.
4. O'Connor P.M., et al. (2003). Insulin and amino acids independently stimulate skeletal muscle protein synthesis in neonatal pigs. *Am J Physiol*, 284: E110–E119.
5. Suryawan A., et al. (2007). Activation by insulin and amino acids of signaling components leading to translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293: E1597–E1605.
6. Escobar J., et al. (2005). Physiological rise in plasma leucine stimulates muscle protein synthesis in neonatal pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288: E914–E921.
7. Suryawan A., et al. (2008). Leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of neonatal pigs by enhancing mTORC1 activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295: E868–E875.
8. Evans K., et al. (2007). Acidosis-sensing glutamine pump SNAT2 determines amino acid levels and mTOR signaling. *J Am Soc Nephrol*, 18: 1426–1436.
9. Sancak Y., et al. (2008). The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*, 320: 1496–1501.
10. Long X., et al. (2005). Rheb binding to mammalian target of rapamycin (mTOR) is regulated by amino acid sufficiency. *J Biol Chem*, 280: 23433–23436.
11. Kimball S.R., et al. (2004). Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branched-chain amino acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 313: 423–427.