

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛИЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ У МОНОГАСТРИЧНЫХ ЖИВОТНЫХ (обзор)

<sup>1</sup>Еримбетов К.Т., <sup>2</sup>Обвинцева О.В., <sup>3</sup>Михайлов В.В.

<sup>1</sup>НИТИЦ превентивной информационной медицины;  
<sup>2</sup>ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФИЦ  
 животноводства – ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Боровск Калужской области;  
<sup>3</sup>Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина

Одним из приёмов повышения эффективности выращивания свиней является применение кормовых добавок незаменимых аминокислот, при этом снижается выделение азота в окружающую среду с фекалиями и мочой. Цель обзора – систематизация сведений о лизине, как первой лимитирующей аминокислоты, имеющей особое значение в системах регуляции метаболизма. Основные разделы: метаболические функции лизина (генерация непептидных молекул, катаболизм лизина как источник энергии, метаболические нарушения, связанные с дефектами транспорта и катаболизма лизина; влияние лизина на профиль аминокислот плазмы крови); физиологические функции лизина (влияние лизина на секрецию и действие гормонов; эффекты дефицита и непереносимости лизина). участие производных лизина в эпигенетической регуляции экспрессии генов. Врождённый дефект белка-переносчика лизина может привести к непереносимости лизин-содержащих белков. Производные лизина участвуют в системах регуляции экспрессии генов. В целом, метаболические и молекулярные механизмы, лежащие в основе эффектов положительного влияния кормовой добавки лизина на приросты массы мышц у свиней, недостаточно выяснены и заслуживают дальнейшего исследования для получения научных данных, необходимых для повышения эффективности производственных технологий.

*Ключевые слова: свиньи, лизин, производные лизина, физиологические функции, катаболизм лизина, скелетные мышцы, биосинтез белка, экспрессия генов*

*Проблемы биологии продуктивных животных, 2022, 4: 31-48*

### Введение

Лизин (2,6-аминогексаеновая кислота,  $(\text{NH}_2\text{CHCOOH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2)$  – алифатическая аминокислота с положительным зарядом в нейтральной среде, незаменимая для птицы и свиней в стадии активного роста, Первая лимитирующая в типовых рационах для свиней. В природе существует две (D- и L-) стереоскопические формы аминокислот (лево- и право-вращающие плоскополяризованный свет); в биологических процессах используется только L форма, поэтому при описании биохимических процессов в организме обозначение стереоскопической формы обычно опускается. Препараты искусственного L-лизина (синтетического, полученного в микробиологической промышленности с последующей химической модификацией) используются в качестве пищевой добавки для спортсменов, при выполнении тяжёлой физической работы и для пожилых людей, а для продуктивных животных применяются кормовые добавки искусственного L-лизина (L-лизин гидрохлорид).

Наряду с протеиногенными аминокислотами, в организме животных имеются и другие аминокислоты, играющие иную роль, в том числе орнитин, β-аланин, таурин и др. Многие из протеиногенных аминокислот выполняют метаболические функции; глицин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты являются биологически активными соединениями, фенилаланин, тирозин и триптофан служат источником образования биогенных аминов и других биорегуляторов, глицин и таурин входят в состав желчных кислот (Попова и др., 2002; Лысков, 2012). В составе функциональной группы все аминокислоты содержат карбоксильную группу и аминогруппу, но различаются по составу радикала (ароматические, полициклические и др.). Большинство

аминокислот являются  $\alpha$ -аминокислотами, в отличие от  $\beta$ -аминокислот, таких как  $\beta$ -аланин и таурин.

В организме свиней может синтезироваться около 10 аминокислот, в частности, аланин, глицин, серин, глутаминовая кислота, глутамин, аспарагиновая кислота, аспарагин, пролин, цистин и тирозин. Цистин и тирозин относят к полунезаменимым, цистин образуется из метионина, тирозин – из фенилаланина. Незаменимые аминокислоты должны поступать экзогенно, свиньи не могут синтезировать достаточное количество их *de novo*; это лизин, треонин, метионин, фенилаланин, валин, лейцин, изолейцин, триптофан, гистидин и аргинин (Wang et al., 2014; Liao et al., 2015). Установлено, что до 50% от потребности в аргинине может синтезироваться в организме, но только у взрослых свиней (Wu et al., 2018). Лизин является наиболее дефицитным фактором почти во всех типовых рационах свиней, основанных на зерновых злаках (NRC, 2012; Liao et al., 2015; Matthews, 2020; Hong et al., 2021). По этой причине лизин имеет особое, если не первостепенное, значение в практике кормления свиней.

В настоящее время имеют место две основные практики и связанные с ними преимущества кормовых добавок лизина для свиней и птицы. Первая практика – это удовлетворение потребности в лизине с применением кормов, которые соответствуют потребностям в сыром протеине и лизине. Преимущества данной практики – восполнение дефицита лизина в кормовых ингредиентах, экономия затрат на дорогостоящие белковые корма, снижение потребности в энергии для дезаминирования избытка аминокислот, поддержание или улучшение продуктивности животных, сохранение или даже увеличение прибыли от реализации продукции. Вторая практика – снижение уровня сырого протеина в рационе с применением кормовой добавки незаменимых аминокислот, что обеспечивает снижение концентрации азота в навозе и его попадание в окружающую среду, экономия затрат на дорогостоящие белковые корма, снижение потерь энергии, связанных с избытком азота в моче и увеличением тепла, уменьшение выбросов аммиака в атмосферный воздух, уменьшение запаха на производственных объектах, использование недорогих кормов из альтернативных источников белка, снижение потребления воды животными, уменьшение объёма отходов животноводства, таких как навоз (Otto et al., 2003; Guay et al., 2006; Liao et al., 2015; Kim et al., 2019).

Ранее проведенные исследования показали, что добавки в рацион синтетического лизина могут улучшить приросты мышечного белка и интенсивность роста свиней. При выращивании и откорме свиней добавки лизина увеличивали ретенцию азота и отложение белка, а также улучшали показатели роста животных (Fuller et al., 1987; Salter et al., 1990; Roy et al., 2000; Shelton et al. 2011; Liao et al., 2015; Wang et al., 2018; Palma-Granados et al., 2019; Hewitt et al., 2020; Wu, Li, 2022). Кроме того, было высказано предположение, что увеличение приростов мышечного белка было обусловлено увеличением скорости синтеза белка, а не снижением скорости его распада (Roy et al., 2000; Salter et al., 1990). Тем не менее, основные метаболические и молекулярные механизмы, с помощью которых лизин оказывает влияние на приросты мышечной массы и развитие свиней, до сих пор остаются неясными (Wu, 2010a; Rezaei et al., 2013; Wu, Li, 2022). Следует отметить, что значительная часть этих данных получена в исследованиях на других моногастричных животных, включая человека, поскольку исследования, проведенные на свиньях, немногочисленны.

Цель данного обзора – систематизация современных данных о метаболических и физиологических функциях лизина, связанных с процессами роста скелетных мышц и общим развитием у моногастричных животных, в частности, у свиней.

### **Метаболические функции лизина**

Как незаменимая аминокислота, лизин является эссенциальным питательным веществом в рационе человека и растущих моногастричных животных (Matthews, 2014). Лизин – диаминомон, карбоновая кислота, выделенная в 1889 г. из гидролизата казеина и синтезированная в 1902 г. хорошо растворимая в воде, кислотах и основаниях. Отсутствие лизина в пище замедляет рост у детей, у взрослых приводит к отрицательному балансу азота и нарушению нормальной жизнедеятельности. В промышленности его получают методом микробиологического синтеза и применяют для обогащения пищевых продуктов и кормов для животных (Северьянова, Долгинцев, 2007). Недостаток лизина в рационе приводит к уменьшению числа эритроцитов и снижению гемоглобина, при этом возникают дистрофические изменения в мышцах, печени и лёгких,

нарушается кальцификация костей. Наиболее богат лизином мышечный белок миозин, а также гемоглобин (Лысиков, 2012).

Лизин является незаменимой аминокислотой для человека, хотя он присутствует в ограниченных количествах в некоторых источниках пищи, например, в зерновых. FAO/ВОЗ установила аминокислотный балл (ААС), основанный на том, каким должен быть «идеальный» аминокислотный состав пищевого белка для максимального синтеза белков тела (Millward, 2012). ААС аминокислот в белке – это его концентрация в исследуемом белке, делённая на содержание в идеальном белке. Идеальная/минимальная концентрация пищевого лизина для взрослых составляет 0,45 мг/г белка (Millward, 2012), это вторая по величине концентрация среди незаменимых аминокислот (лейцин имеет самый высокий индекс ААС – 0,59). Тем не менее, есть много продуктов с концентрацией лизина <45 мг/г белка (ААС <1). Диеты, основанные на зерновых (например, на пшенице, кукурузе или рисе), имеют ААС для лизина в диапазоне 0,4-0,8. Арахисовое масло имеет ААС = 0,7 для лизина. Низкий балл ААС говорит о «качестве» белка, однако дефицит аминокислоты в белке может быть преодолен путем потребления большего количества белка, чтобы удовлетворить потребность в дефицитной аминокислоте. Животные с «безлизиновыми» белками и пептидами просто не могли бы существовать (Liao et al., 2015).

Функциональные белки – ферменты, транспортеры, гормоны, антитела и другие белки, входящие в состав клеточных и тканевых компонентов, а репродуктивные белки содержатся в сперме, яйцеклетках и молоке. В типичной клетке млекопитающих содержатся десятки тысяч различных белков и пептидов, при этом старые или ненужные белки распадаются, а новые белки синтезируются *de novo*; продолжительность жизни белка в клетке и ткани контролируется генетически, но в определённой степени может варьировать под воздействием факторов внешней среды, в том числе поступления в организм незаменимых аминокислот (Wu, 2013; Liao et al., 2015).

Паратиреоидный гормон (ПТГ), секретируемый паращитовидной железой, – это пептид, содержащий 84 остатка аминокислот. Основной функцией ПТГ является регулирование гомеостаза кальция и фосфатов и синтеза витамина Д в организме животных. Остаток лизина-13 в ПТГ очень важен для сворачивания активного домена гормона (Zull et al., 1987; Liao et al., 2015); показано, что препарат поли-L-лизина может усиливать ПТГ-стимулированную резорбцию кости (Raisz et al., 1979).

Важную роль в организме животных выполняют лизин-содержащие олигопептиды; пептиды, содержащие полилизин (14 остатков аминокислот), влияют на активность некоторых мембранных ферментов, включая протеинкиназы, фосфатидилинозитолкиназы и аденилатциклазу (Gatica et al., 1987). Самыми короткими олигопептидами являются дипептиды, состоящие из остатков аминокислот, соединённых одной пептидной связью, за которыми следуют трипептиды, тетрапептиды и т. д. Примеры малых пептидов включают каллидин (10 остатков аминокислот: Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) и лизин-вазопрессин (9 остатков аминокислот: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly). Каллидин и брадикинин, образующиеся из биологически активных пептидов в процессе протеолиза, функционируют как вазодилаторы для поддержания нормального кровяного давления (Wu, 2013; Lafarga, Hayes, 2014; Liao et al., 2015). Как и аргинин-вазопрессин (у других млекопитающих), лизин-вазопрессин у свиней является пептидным гормоном, стимулирующим реабсорбцию воды в дистальных канальцах почек, что приводит к образованию более концентрированной мочи (Nielsen et al., 1995; Liao et al., 2015).

Свободные аминокислоты в организме животных являются результатом поступления с пищей и катаболизма тканевых белков. Эффективность использования аминокислот, появляющихся в результате протеолитического распада белков, далека от 100%, поэтому большая часть свободных аминокислот должна поступать из кишечника в результате переваривания белков пищи. Неспособность получить достаточное количество аминокислот из рациона приводит к интенсивной деградации тканевых белков, особенно мышечных белков, поскольку мышцы являются крупнейшим резервуаром белка в организме (Liao et al., 2015). В результате протеолиза и всасывания в кишечнике образуются аминокислоты, которые могут быть использованы клеткой для биосинтеза новых белков; пул свободных аминокислот в плазме крови у человека составляет около 100 г. Деградация белка в клетках осуществляется с помощью двух специализированных систем: лизосом и протеосом (Лысиков, 2012).

Всасывание в тонком кишечнике свободного лизина, как и других аминокислот, происходит быстрее, чем поступление в общий пул в результате переваривания белков. Скорость абсорбции связанных с белком аминокислот варьирует и может зависеть от источника белка, степени его обработки, а также от уровня содержания энергии в рационе (Leibholz et al., 1986). У свиней всасывание свободного лизина завершается к концу подвздошной кишки, а его концентрация в

плазме крови достигает своего пика через 1-2 часа после кормления (Leibholz et al., 1986). В исследованиях на людях (Uhe et al., 1992) показано, что для поступления пищевого лизина в мышечную ткань после требуется от 5 до 7 часов. По сравнению с другими аминокислотами, в поперечно-полосатой мышечной ткани более высокая внутриклеточная концентрация свободного лизина, т.е. мышцы могут служить своеобразным резервуаром лизина для организма.

*Генерация непептидных молекул.* Помимо своей основной функции в качестве строительных мономерных блоков для биосинтеза белков и пептидов, лизин также функционирует как субстрат для генерации многочисленных непептидных низкомолекулярных азотистых веществ (карнитин, полиамины, аммиак, мочевины), других производных аминокислот, а также некоторых неазотистых малых молекул (Wu, 2013; Liao et al., 2015). Каждый из этих метаболитов имеет специфическое биохимическое и физиологическое значение для жизнедеятельности животных.

Карнитин, синтезируемый из лизина и метионина, представляет собой четвертичное аммониевое соединение, которое необходимо для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии и их  $\beta$ -окисления – основного механизма производства АТФ в чувствительных к инсулину тканях, таких как скелетные мышцы, сердце, печень и жировая ткань (Steiber et al., 2004). Помимо роли в нормализации концентрации холестерина и триглицеролов в крови, карнитин играет дополнительную физиологическую роль в защите организмов от окислительного стресса, способствуя окислению субстрата в бурой жировой ткани, улучшая работу сердца и регулируя распределение энергии в организме (Ferrari et al., 2004; Liao et al., 2015).

Известно, что лизин, как субстрат для генерации непептидных соединений и пептидов, может находиться в различных формах; в частности, в миозине мышц присутствует производное лизина – N-метиллизин. Другое производное лизина – аминокислота десмозин (комплекс из четырёх молекул лизина - тетрапептид) содержится только в фибриллярном белке соединительной ткани – эластине (Лысиков, 2012). Гидроксилизин синтезируется в лизилгидроксилазной реакции (Hausmann, 1967). Коллаген является наиболее распространенным семейством белков во внеклеточном матриксе соединительных тканей (кожа, кости, хрящи и сухожилия), а эластин является одним из важных компонентов некоторых соединительных тканей, таких как артериальные стенки и связки (Halper, Kjaer, 2014). Коллаген и эластин сшиты на основе альдегида из аминных боковых цепей остатков лизина или гидроксилизина с образованием волокнистых белков, при этом лизилоксидаза превращает аминные боковые цепи остатков лизина или гидроксилизина в альдегиды (Euge et al., 1984). Гидроксилизин также представляет собой специальные участки для присоединения углеводов к коллагену (Gelse et al., 2003). И коллаген, и эластин играют важную роль в поддержании структурной целостности и физиологических функций внеклеточного матрикса соединительной и мышечной тканей (Gelse et al., 2003; Purslow et al., 2012; Wang et al., 2013; Liao et al., 2015).

Глутамат является наиболее значимым возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе у млекопитающих, а лизин, присутствующий в высокой концентрации в головном мозге, является важным предшественником синтеза *de novo* глутамата. Показано, что синтез глутамата из лизина, который осуществляется по сахаропиновому пути (путь деградации лизина у млекопитающих), с большой скоростью происходит в нейронах (Papes et al., 2001).

Кадаверин представляет собой дурно пахнущее диаминоное соединение (тип полиамина с двумя аминогруппами), продуцируемое в процессе гидролиза белка при гниении тканей животных, оно синтезируется из лизина в одноступенчатой лизиндекарбоксилазной реакции (Andersson, Henningson, 1981). Хотя полиамины в целом признаются факторами роста в отношении пролиферации, дифференцировки, регенерации и злокачественной трансформации клеток, конкретные физиологические функции кадаверина неясны (Patocka, Kuehn, 2000; Liao et al., 2015). Поскольку он проявляет острую пероральную токсичность – 2000 мг/(кг массы тела) у крыс (Til et al., 1997); высокий уровень остатка трупаверина в мышцах может влиять на качество мяса для потребления человеком (Stadnik, Dolatowski, 2010).

*Катаболизм лизина как источник энергии.* Аминокислоты могут использоваться для удовлетворения потребности животных в энергии, особенно когда углеводы и липиды становятся недоступными для обеспечения достаточного количества энергии. В трёх метаболических ситуациях свободные аминокислоты подвергаются постабсорбционному окислению, чтобы обеспечить животное энергией. Во-первых, когда рацион богат белком, а высвобождённые аминокислоты превышают потребности организма в них; при этом избыточные аминокислоты

окисляются до аммиака и углекислого газа с образованием кетокислоты, которая входит в цикл Кребса для производства энергии. Во-вторых, для использоваться в процессах местах синтеза. В каждый момент времени соотношение свободных аминокислот в клетке обычно не совсем соответствует клеточным потребностям для синтеза новых белков. Кроме того, для каждого белка требуется определённое соотношение свободных аминокислот в местах синтеза, а клетки не имеют механизма для их хранения. «Лишние» свободные аминокислоты могут метаболизироваться в другие биологически активные вещества или катаболизироваться для производства энергии в соответствии с динамическими потребностями и метаболическим потенциалом клеток. В-третьих, во время голодания или при неконтролируемом сахарном диабете, когда углеводы либо недоступны, либо неправильно используются, клеточные белки, особенно в мышечной ткани, будут использоваться в качестве топлива для организма (Liao et al., 2015).

Аминокислоты являются необходимым энергетическим субстратом для нескольких тканей. У человека окисление аминокислот поддерживает 15% расхода энергии в покое (Battezzati, Riso, 2002). После кормления в печени сразу же окисляется значительное количество энтеральных аминокислот, включая глутамат и большую часть глутамина и аланина (Battezzati, Riso, 2002). Было предположено, что помимо глутамина, лизин является важным источником энергии для тонкого кишечника (Stoll et al., 1998). Во время физических упражнений аминокислоты скелетных мышц могут производить значительное количество энергии путём дезаминирования аспартата для синтеза АМФ из инозинмонофосфата и промежуточных продуктов цикла Кребса (Battezzati, Riso, 2002).

Как незаменимая аминокислота, лизин представляет собой катионную или основную аминокислоту с  $\alpha$ -аминогруппой, длинной боковой цепью и  $\epsilon$ -аминогруппой, его метаболизм начинается со всасывания в кишечнике, в основном, через Na-независимую транспортную систему. После всасывания избыточный свободный лизин, превышающий потребность для синтеза белков и других веществ, катаболизируется в клетках тканей (Gatrell et al., 2013). Кишечное окисление энтерального лизина может составлять до одной трети от общего его окисления в организме у растущих свиней, получавших рацион с высоким содержанием белка (Van Goudoever et al., 2000). В другом исследовании на людях при внутривенном и внутрижелудочном введении  $N^{15}$ -лизина были получены аналогичные данные по его окислению в кишечнике и печени. При потреблении белка в избытке ( $1,5 \text{ г белка кг}^{-1} \text{ сутки}^{-1}$ ),  $\sim 1/3$  лизина окислялась при первом проходе кишечника и печени. Когда потребление белка было ограниченным ( $0,1 \text{ г белка}/(\text{кг} \times \text{сутки})$ ), количество лизина, окисленного в кишечнике и печени, составило 26%, что не является статистически значимым снижением (Noer et al., 1993). Другие ткани, такие как печень, почки, мышцы и мозг, также вносят вклад в общий катаболизм лизина в организме.

Одним из основных направлений в исследовании физиологических эффектов лизина является изучение путей его обмена и выявление функционально активных метаболитов. Установлено, что у млекопитающих главный путь деградации лизина осуществляется через стадию образования сахаропина в печени и почках и через образование в головном мозге пипеколовой кислоты, с которой сопряжён второй метаболит – альфа-аминоадипат. Повышенное содержание этих метаболитов в головном и спинном мозге у обезьян было установлено после введения лизина с радиоактивной меткой в мозговые желудочки и внутривенно; при этом уровни их в плазме крови, печени и почках оказались низкими (Северьянова, Долгинцев, 2007).

Катаболизм лизина уникален по сравнению с другими аминокислотами в том смысле, что он протекает, главным образом, по двум различным метаболическим путям: сахаропиновому и трубчатому. Эти два пути позже сходятся в один общий путь деградации (рис. 1); эти два пути отличаются тем, что сахаропиновый путь преимущественно митохондриальный, тогда как пипекольный – преимущественно пероксисомальный и цитозольный (Hallen et al., 2013; Matthews, 2020). Основными ферментами в метаболизме лизина являются лизин- $\alpha$ -кетоглутаратредуктаза, сахаропиндегидрогеназа и сахаропин-оксиредуктаза, тиолаза, ферменты цикла Кребса (Wu, 2013). Считается, что основным путём катаболизма лизина в печени является сахаропиновый путь (Pares et al., 1999; Gatrell et al., 2013; Matthews, 2020). На этом пути L-лизин сначала превращается в сахаропин путем конденсации с  $\alpha$ -кетоглутаратом под действием лизин-кетоглутаратредуктазы. Далее сахаропин восстанавливается до 2-аминоадипического полуальдегида под действием глутамат-сахаропиндегидрогеназы, которая входит в состав одного полипептида (бифункционального аминокадипата  $\delta$ -семиальдегидсинтазы). 2-аминоадипический полуальдегид преобразуется в 2-аминоадипиновую кислоту

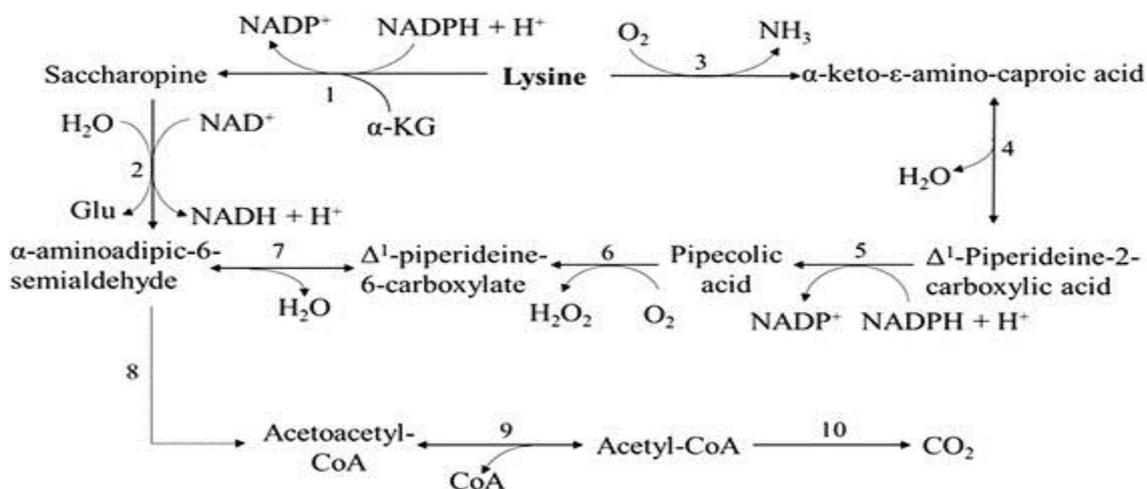


Рис. 1. Катаболизм лизина у моногастральных животных.

(1) Лизин α-кетоглутаратредуктаза; (2) сахаропиндегидрогеназа; (3) лизиноксидаза; (4) спонтанная реакция; (5) пептидеин-2-карбоновая кислота-редуктаза; (6) пипекولاتоксидаза; (7) спонтанная реакция; (8) восемь ферментов, действующих последовательно: аминокадипатная семиальдегиддегидрогеназа, аминокадипатаминотрансфераза, α-кетокислотдегидрогеназа, глутарил-КоА-дегидрогеназа, глутаконил-КоА-декарбоксилаза, энол-КоА-гидратаза и β-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа; (9) тиолаза; (10) цикл Кребса. Адаптировано по: (Wu, 2013; Liao et al., 2015).

Катаболизм 2-аминоадипиновой кислоты напоминает распад аминокислот с разветвлённой цепью. Первым этапом является трансаминирование α-кетоглутарата с образованием глутамата из α-N лизина и 2-кетoadипиновой кислоты. Затем дегидрогеназа декарбоксилирует первый углерод 2-кетoadипиновой кислоты, высвобождая CO<sub>2</sub> и образуя глутарил-КоА, который затем метаболизируется через ряд эфиров КоА до ацетил-КоА. Дальнейшее окисление ацетил-КоА приводит к образованию CO<sub>2</sub> и генерации энергии в цикле Кребса (Wu, 2013; Gattrell et al., 2013; Matthews, 2020).

Небольшая часть лизина катаболизируется в мозге через трубчатый путь (Chang, 1976). На этом пути α-аминогруппа (но не ε-аминогруппа) лизина удаляется при его превращении в пипеконат или пипеколовую кислоту в клеточных пероксисомах. Промежуточными продуктами являются α-кето-ε-аминокапроновая кислота, Δ<sup>1</sup>-пиперидеин-2-карбоновая кислота и Δ<sup>1</sup>-пиперидеин-6-карбоксилат (Broquist, 1991; Wu, 2013). Способность мозга млекопитающих синтезировать пипеколовую кислоту предполагает роль нейромедиатора, а в патологических ситуациях пипеколовая кислота накапливается в жидкостях организма (Broquist, 1991). В дополнение к двум выше рассмотренным путям, существуют некоторые другие пути, которые могут способствовать катаболизму лизина, в том числе зависящие от лизиноксидазы, L-АА-оксидазы и биосинтеза карнитина (Benevenga, Blemings, 2007; Gattrell et al., 2013).

Аминогруппы лизина превращаются в аммиак, который далее превращается в мочевины или мочевую кислоту в цикле мочевины, а конечным продуктом катаболизма углеродного скелета является ацетил-КоА; пскри этом ацетил-КоА катаболизируется в цикле Кребса с образованием АТФ или превращается в кетонные тела или жирные кислоты. Поскольку ацетил-КоА является топливом для цикла Кребса и не может быть преобразован в глюкозу у свиней и других млекопитающих, лизин является строго кетогенным соединением. Атомы углерода в кетонных телах в конечном итоге распадаются до углекислого газа в цикле Кребса с получением энергетических субстратов (Liao et al., 2015).

Из всех основных аминокислот лизин является наиболее консервативным с точки зрения метаболизма, как это показано на крысах и цыплятах (Flodin, 1997; Benevenga, Blemings, 2007). У молодых мужчин, у которых потребление лизина было снижено, окисление лизина значительно уменьшилось; такой же эффект был выявлен при изучении активности в печени лизин-α-кетоглутаратредуктазы (первого фермента в сахаропиновом пути), которая была снижена у крыс,

получавших меньше лизина (Chu, Hegsted, 1976; Meredith et al., 1986). Эти результаты показали, что лизин уникален тем, что он менее подвержен катаболизму, по сравнению с другими аминокислотами. Эта уникальная консервативная природа метаболизма лизина очень интересна, поскольку он является наиболее дефицитной аминокислотой почти во всех типичных рационах для моногастрических животных, таких как свиньи.

*Метаболические нарушения, связанные с дефектами транспорта и катаболизма лизина.* Серьёзные метаболические нарушения, связанные с обменом лизина, могут быть вызваны сбоем транспортных систем при его всасывании в кишечнике. Поскольку лизин необходим для синтеза белка, нарушение его транспорта в организме животного может привести к снижению белкового синтеза, что может вызвать гипераммониемию после потребления высокобелковой пищи. Плохая кишечная абсорбция вместе с повышенной почечной элиминацией лизина наблюдается при непереносимости лизинурического белка у человека (LPI, аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, влияющее на транспорт аминокислот) – врождённой ошибкой метаболизма аминокислот, вызванной дефектом кишечного и почечного транспортного белка у +LAT1, кодируемого геном SLC7A7 (Torrents et al., 1999). Поскольку белок-транспортер у+LAT1 обеспечивает кишечную абсорбцию и почечную реабсорбцию катионных аминокислот, включая аргинин, лизин и орнитин, концентрация этих трёх аминокислот снижается в плазме крови, но увеличивается в моче. Аналогичным образом, транспорт лизина вместе с аргинином и орнитином является дефектным в кишечнике и почках у пациентов с цистинурией (Thier et al., 1965; Liao et al., 2015).

Генетическое нарушение в любой из первых двух реакций сахаропинового пути катаболизма лизина может привести к гиперлизинемии. Поскольку эти две реакции катализируются бифункциональным ферментом аминокислоты δ-семиальдегидсинтазой, дефекты могут быть обнаружены либо в N-концевой половине, содержащей лизин-кетоглутаратредуктазу, либо в C-концевой половине, содержащей сахаропиндегидрогеназу (Dancis et al., 1979). Дефицит α-кетoadипатдегидрогеназы является причиной α-кетoadипиновой ацидурии у человека, поскольку α-кетoadипат – промежуточный продукт в катаболизме лизина и триптофана, не может быть преобразован в глутарил-КоА (Wilson et al., 1975). Эти недостатки обычно наблюдаются у людей, которые выделяют с мочой большое количество лизина и некоторое количество – сахаропина.

*Влияние лизина на профиль аминокислот плазмы крови.* Аминокислоты прямо и косвенно связаны друг с другом в рамках общих путей метаболизма питательных веществ, а их концентрация в плазме крови в определённой степени является отражением всей суммы метаболического потока (метаболома) в организме (Yen et al., 2004; Shikata et al., 2007). Эффекты взаимодействия в метаболизме аминокислот могут изменять их поступление в кровь. Антагонизм «лизин-аргинин» является одним из классических примеров взаимодействий. Поскольку лизин и аргинин имеют некоторые общие химические свойства, избыток диетического лизина увеличивает потребность цыплят в аргинине. Кроме того, поскольку для лизина используются те же транспортные системы, что и для аргинина, уровень доступного лизина может модулировать метаболизм аргинина (O'Dell, Savage, 1966; Liao et al., 2015). Другим примером взаимного влияния аминокислот является взаимодействие между тремя аминокислотами с разветвлённой цепью (лейцин, изолейцин и валин) и лизином (Обвинцева и др., 2020). Была предпринята попытка объяснить некоторую сложность взаимосвязи между абсорбцией в кишечнике и концентрацией аминокислот в плазме крови тем, что типичные рационы, разработанные для удовлетворения потребности в лизине, содержат избыток лейцина, который может подавлять всасывание лизина, снижая продуктивность свиней. Результаты исследования показали, что диетическое соотношение лейцина к лизину влияет на экспрессию катионных транспортеров аминокислот в тощей кишке и мышцах и, следовательно, влияет на профиль аминокислот плазмы крови (Garcia-Villalobos et al., 2012).

Исследование на крысах показало, что дефицит одной аминокислоты может влиять на их профили в плазме крови. Лизин влияет на метаболизм практически всех других аминокислот, но при этом сам в определённой степени не подвержен их воздействию (Shikata et al., 2007; Regmi et al., 2016). Кормовой дефицит лизина приводил к увеличению концентрации в плазме крови некоторых аминокислот, особенно изолейцина, треонина и валина у цыплят (Zimmerman, Scott, 1965). В исследовании на свиньях с рационами, основанными на зерновых и арахисовой муке и дополненными градуированным количеством лизина, было показано что концентрация лизина в плазме крови линейно увеличивалась в широком диапазоне, однако содержание большинства других аминокислот существенно не изменялось (Braude et al., 1974). При изучении профиля

аминокислот в плазме крови у растущих свиней, которым кормили рационы с дефицитом, в соответствии с потребностями или с избытком лизина, было установлено, что концентрация лизина в плазме крови повышалась, тогда как содержание изолейцина, таурина, треонина и валина уменьшалось по мере повышения уровня лизина в рационе. Концентрация в плазме крови гистидина снижалась, а уровень серина увеличивался у свиней при кормлении рационами с дефицитом или избытком лизина. Уровни других аминокислот в плазме крови не изменялись (Roy et al., 2000).

Уровень лизина в рационе влияет не только на метаболизм других аминокислот, но и на обмен других питательных веществ (Liao et al., 2015). При добавлении в рацион крысам 0,11% лизина отмечалось снижение уровня холестерина в сыворотке крови (Jarowski, Pytelewski, 1975). Когда этих же крыс перевели на контрольный рацион без лизина, содержание холестерина в сыворотке крови вернулось на исходный уровень. Лизин при добавлении в рацион может участвовать в регуляции метаболизма кальция, в частности, усиливая его всасывание в кишечнике и улучшая сохранение кальция в почках (Civitelli et al., 1992). Путь аргинин – оксид азота (NO) может модулироваться повышенными уровнями лизина в эндотелиальных клетках, поскольку лизин является естественным ингибитором транспорта аргинина (Liaudet et al., 1997). В эксперименте на неонатальных поросятах, получавших липополисахарид, синтез NO в изолированных лёгких был значительно ингибирован при перфузии лизина (Carter et al., 2004).

Кроме того, лизин может образовывать переходные комплексы различных ферментов с кофакторами, включая биотин, пиридоксаль и липоат (Broquist, 1991). В печени у человека практически каждый фермент гликолиза, глюконеогенеза, цикла Кребса, цикла мочевины, метаболизма жирных кислот и гликогена может быть ацетилирован (Zhao et al., 2010). Ацетилирование лизина играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма в ответ на сдвиги в доступности питательных веществ, клеточном обменном статусе и состоянии внеклеточных структур.

### **Физиологические функции лизина**

Помимо метаболических функций, лизин также выполняет многие физиологические функции у моногастральных животных. Лизин может влиять на метаболизм других питательных веществ, выработку гормонов и иммунитет (Wu, 2010b; Wu, 2013). Пептидно-связанный лизин является потенциально активным фактором в процессах посттрансляционной модификации и эпигенетической регуляции экспрессии генов. Понимание этих физиологических функций лизина в организме животных необходимо и для производителей, чтобы лучше использовать добавки лизина для укрепления здоровья животных (Wu, 2010b; Liao et al., 2015).

*Влияние лизина на секрецию и действие гормонов.* Инсулин, гормон роста (СТГ), глюкокортикоиды, инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), гормоны щитовидной железы и некоторые другие гормоны участвуют в регуляции белкового и энергетического обмена, в том числе и темпа обновления мышечного белка (Breier, 1999; Liu et al., 2006). Среди этих гормонов СТГ, ИФР-1 и связанные с ними белки-носители и рецепторы работают вместе как многоуровневая гормональная система, называемая соматотропной осью, которая рассматривается как ключевой регуляторный путь для роста мышц (Breier, 1999; Liao et al., 2015). Ранее проведенные исследования на крысах показали, что активность и функция этой оси могут значительно зависеть от факторов питания, а том числе таких, как уровень аминокислот в рационе и в плазме крови (Takenaka et al., 2000).

У крыс, получавших рацион с низким содержанием лизина (20% от потребности) отмечено снижение концентрации ИФР-1 в плазме крови примерно на 28% (Takenaka et al., 2000). У свиней, получавших рацион с низким содержанием лизина (0,7% лизина), уровень ИФР-1 в плазме был на 52% ниже, чем у животных контрольной группы (1,15% лизина). При этом между этими группами не было выявлено различий по активности мРНК ИФР-1 в печени (Katsumata et al., 2002). Однако в других исследованиях на свиньях лизин не оказывал влияния на концентрацию СТГ и ИФР-1 в плазме крови (Roy et al., 2000; Ren et al., 2007; Hasan et al., 2020). Различия по уровню лизина и по физиологическому статусу могут объяснить расхождение в полученных результатах.

Из-за антагонизма лизина и аргинина, совместное введение этих двух аминокислот может способствовать некоторому элиминированию вышеописанного эффекта. Сообщалось, что пероральное введение комбинации лизина (1,2 г) и аргинина (1,2 г) молодым здоровым

добровольцам мужского пола провоцировало высвобождение СТГ и инсулина в кровь (Isidori et al., 1981). Однако у пожилых людей пероральное введение аргинина (3 г) и лизина (3 г) не повышало концентрацию СТГ или ИФР-1 в сыворотке крови (Cograss et al., 1993). У свиноматок высокое потребление лизина увеличивало постпрандиальную концентрацию инсулина и ИФР-1, причём эффект был получен при комбинации лизина и других аминокислот (Yang et al., 2000).

Инсулин секретируется преимущественно в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в крови. Другие питательные субстраты, включая аминокислоты, также могут способствовать секреции инсулина. Хотя существуют большие различия между аминокислотами по их способности стимулировать секрецию инсулина, внутривенное введение лизина значительно увеличивало уровень инсулина в плазме крови у взрослых людей (Floyd et al. 1966; Liao et al., 2015). Ранее проведенные исследования также показали, что лизин оказывает стимулирующее действие на секрецию инсулина, но этот эффект зависит от дозы. Концентрация инсулина в плазме крови, как правило, увеличивается у растущих свиней, получавших рацион с высоким содержанием лизина (0,98 против 0,75 и 0,45%): в то же время концентрация трийодтиронина в плазме крови была ниже по сравнению с рационами с высоким и низким содержанием лизина (0,98 против 0,45%) (Roy et al., 2000). Уровни лизина 0,71, 0,95 или 1,2% не влияли на концентрацию инсулина в плазме у растущих свиней, но когда уровень лизина был дополнительно увеличен до 1,45%, концентрация инсулина в плазме крови была значительно увеличена (Ren et al., 2007).

Взаимодействие между лизином и вышеупомянутыми гормонами может привести к модификации транскрипционных или трансляционных, или обоих этих этапов в процессе биосинтеза белка у свиней (Ren et al., 2007). Также показано, что добавки лизина могут значительно улучшить рост и продуктивные показатели свиней (Shelton et al., 2011). Удивительно, то, что эффекты влияния разного уровня лизина в корме на секрецию и действие инсулина и ферментов соматотропной оси не было изучено в серии специально спланированных исследований.

*Эффекты дефицита и непереносимости лизина.* В животноводстве дефицит кормового лизина существенно влияет на показатели роста и характеристики туши животных мясных пород. Более низкая концентрация лизина в рационе по сравнению с адекватной концентрацией отрицательно сказывается на показателях роста животных при снижении среднесуточного прироста и увеличении соотношения затрат корма к приросту (Soto et al., 2019; Hasan et al., 2020; Becker et al., 2022; Royall et al., 2022). Низкие уровни кормового лизина увеличивали толщину подкожного жира (Tous et al. 2014; Hu et al., 2022); внутримышечное содержание жира было увеличено у свиней, получавших меньшее количество лизина (Witte et al., 2000). Наблюдалось также сокращение площади мышечного глазка длиннейшей мышцы спины у свиней, получавших меньше лизина (Witte et al., 2000; Bidner et al., 2004).

Дефицит лизина ухудшает иммунные функции, что приводит к повышению восприимчивости животных к инфекционным заболеваниям (Datta et al., 2001; Li et al., 2007; Liao et al., 2015). Поскольку лизин необходим в качестве строительного блока для синтеза белка, дефицит лизина ограничивает синтез белков и пептидов (антител, цитокинов и др.) в иммунокомпетентных клетках. В исследованиях на курах было показано, что недостаточное потребление лизина отрицательно влияет на показатели гуморального и клеточного иммунитета (Chen et al., 2003). При пероральном приёме соответствующей дозы пищевой добавки лизина (L-лизин гидрохлорид) у пациентов были выявлены признаки уменьшения тяжести симптомов, связанных с рецидивами, и доказательства снижения частоты рецидивов простого герпеса (Griffith et al., 1987). В механизме этой противовирусной активности могли играть роль антагонистические отношения между лизином и аргинином. Дефицит аргинина подавлял репликацию вируса простого герпеса в тканевой культуре; это означает, что аргинин необходим для репликации вируса простого герпеса (Griffith et al., 1981). Возможно, что приём добавки лизина стимулирует конкуренцию с аргинином за проникновение в вирус и ингибирует активность аргиназы (Wu, Morris, 1998).

Поскольку лизин является важным предшественником синтеза глутамата, который является основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих, дефицит лизина может привести к психическим и физическим проблемам из-за снижения синтеза глутамата (Papes et al., 2001). У людей, помимо замедленного роста, симптомы дефицита лизина включают в себя усталость, тошноту, головокружение, анорексию, раздражительность, анемию и репродуктивные расстройства.

Приём кормовой добавки лизина хорошо переносится, и токсичность лизина редко развивается у животных. В исследовании на токсичность лизина у крыс, получавших рацион с

содержанием лизина более 5,0%, не выявлено изменений в отношении клинической картины интоксикации, динамики массы тела, потребления корма и воды, состояния глаз, массы органов, гистологической структуры и функции почек (Tsubuku et al., 2004). Организм животных поддерживает в широком диапазоне концентрацию лизина в плазме крови без каких-либо побочных эффектов. Пероральный приём лизина имеет высокий запас прочности по переносимости и может быть обусловлен рядом факторов: (1) более медленным поступлением в систему кровообращения, (2) индукцией повышенной активности лизин-кетоглутаратредуктазы в печени, (3) большим временем поступления лизина из крови в мышцы (временное депо лизина), (4) большим временем поступления в почки, которые реагируют на повышение уровня лизина в плазме путём ускорения его экскреции с мочой (Flodin, 1997).

Тем не менее, стоит отметить, что в разных условиях организм может по-разному реагировать на добавки лизина. Когда концентрация лизина в плазме достигала 1700 мкМ, некоторые пациенты ещё выглядели здоровыми, но и у них при случайном обследовании была выявлена гиперлизинемия, а у других были обнаружены такие проблемы, как двигательная и умственная отсталость, судороги, мышечная гипотония и спастичность (Saudubray, Rabier, 2007). Пищевые добавки лизина вызывали спазмы в желудке и преходящую диарею у пациентов с LPI (аутосомно - рецессивное нарушение обмена веществ, влияющее на транспорт аминокислот). (Rajantie et al., 1980). Гиперлизинемия у человека является сопутствующим фактором многих метаболических дефектов, включая врождённые дефекты в системе катаболизма лизина, нарушения в цикле мочевины, дефицит пируваткарбоксилазы и нарушения в метаболизме органических кислот (Saudubray, Rabier, 2007). У свиней уровень лизина в корме, более чем в 3 или 4 раза превышавший базальный уровень, несколько уменьшал прирост массы тела и потребление корма, но никаких других побочных эффектов не было отмечено (Edmonds, Baker, 1987).

#### **Участие производных лизина в эпигенетической регуляции экспрессии генов**

Хотя в существующих парадигмах считается, что механизмы экспрессии генов запрограммированы кодирующими последовательностями ДНК, данные новейших исследований показывают, что нутриенты могут играть роль одной из составляющих компонент в системах регуляции роста и развития. Понимание феномена влияния лизина на экспрессию генов имеет большое значение, поскольку оно может вдохновить исследователей на разработку новых стратегий питания с использованием альтернативных, менее дорогих кормовых ингредиентов и способов регуляции экспрессии генов, связанных с ростом мышц.

Проведены исследования на поросятах для оценки влияния пищевого лизина на экспрессию мРНК трёх катионных транспортеров аминокислот (He et al., 2013). Результаты показали, что активность  $b^{+0,+}$ АТ-мРНК,  $y$  +LAT1 и CAT1 в тощей кишке существенно зависела от уровня потребления лизина; на растущих свиньях показано, что экспрессия мРНК миозина в семитендинозной мышце высоко коррелировала с уровнем лизина в корме (Morales et al., 2015). Экспрессия мРНК CAT1 в слизистой оболочке тощей кишки была выше у свиней, получавших рацион с дефицитом лизина, однако экспрессия  $b^{+0,+}$ АТ-мРНК  $y$  +LAT1 в слизистой оболочке тощей кишки не отличалась у поросят, получавших рационы с дефицитом лизина и в соответствии с нормой.

Эпигенетика определяется как изучение наследования модифицированных фенотипических признаков, которое происходит без изменения кодирующих последовательностей ДНК. Механизмы возникновения эпигенетических факторов пока не изучены; предполагается, что они появляются в разных тканях в результате взаимодействий между клетками, опосредованных сигнальными функциями цитокинов. Эпигенетическое наследование модифицированных признаков имеет место в двух-трёх поколениях, а в последующих генерациях они элиминируются, если модифицирующий эпигенетический фактор перестаёт функционировать (Preis et al., 2001; Gluckman et al., 2007; Wadhwa et al., 2009).

Наследуемые изменения в экспрессии генов иницируются, в основном, двумя основными молекулярными модификациями: метилированием ДНК и модификацией гистонов (Goldberg et al., 2007). Поливалентные модификации коровых белков (четырёх гистонов ядра) включают в себя метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, деаминирование и убиквитинирование аминокислот терминальных аминокислот (Bannister, Kouzarides, 2011). Метилирование ДНК осуществляется присоединением метильной группы к цитозиновым или адениновым нуклеотидам

ДНК с последующей модификацией корового белка (гистона), «разматыванием» двухцепочечной ДНК и инициацией транскрипции.

Модификации гистонов очень важны для регуляции структуры хроматина (молекул ДНК, упакованных гистоном) и его функции, что, в свою очередь, может влиять на многие связанные с ДНК процессы, такие как транскрипция, рекомбинация, репарация и репликация (Bannister, Kouzarides, 2011). Многочисленные функции остатка лизина в гистоне в значительной степени связаны с его боковой цепью  $\epsilon$ -аминогруппы, которая является основной мишенью, участвующей в метилировании, ацетилировании, убиквитинировании, сумоилировании (посттрансляционная модификация белка, заключающаяся в ковалентном связывании  $\epsilon$ -аминогруппы лизина, расположенной на С-конце полипептида, с белком SUMO, представляющим из себя компонент убиквитиновой системы), сукцинировании и т.д.

Метилирование и ацетилирование остатков лизина в хвостах гистонов являются двумя наиболее распространёнными модификациями с различным распределением по эухроматину и гетерохроматину (Hung, Sellappan, 2008). Интересно, что в отличие от других модификаций, один и тот же остаток лизина в гистоне может быть метилирован в разной степени, включая моно-, ди- или триметилловые фрагменты, которые были охарактеризованы как уникальное событие, связанное с различными эффектами в отношении активности генов (Hung, Sellappan, 2008). Ацетилирование лизина используется в регуляции связывания гистонов с ДНК в нуклеосомах и тем самым – в контроле экспрессии генов (Zhao et al., 2010). Убиквитинирование лизина в коровых гистонах играет важную роль в инициации и осуществлении транскрипции генов, сумоилирование гистонов является модификацией убиквитинирования (ковалентное присоединение небольших убиквитин-подобных молекул-модификаторов к остаткам лизина) (Bannister, Kouzarides, 2011).

Лизин также может играть роль в посттрансляционных модификациях других эукариотических белков, что имеет большое значение для регуляции синтеза, формирования структуры и функций многих белков. Например, лизин может непосредственно участвовать в метилировании белка (например, триметиллизин в кальмодулине), убиквитинировании и О-гликозилировании (Van den Steen et al., 1998).

В последние годы проводится всё больше исследований с целью показать, как потребление разных нутриентов влияет на эпигенетические феномены у человека и продуктивных животных (Ho, Dashwood, 2010). Эпигенетические модификации экспрессии генов происходят, в основном, в ранние периоды онтогенеза, в том числе в эмбриональный и плодный периоды, поэтому основное внимание в исследованиях по этой проблеме уделяется эффектам ранней детерминации показателей здоровья, уровня защитных сил и потенциала жизнеспособности организма (Swanson et al., 2006; Barker, 2007). Практически значимым для зоотехнии результатом этих исследований может быть, в частности, возможность раннего прогнозирования показателей жизнеспособности животных племенного стада. В исследовании, проведенном на большой популяции дойных коров, показано, что потенциал продолжительности продуктивной жизни формируется в периоды, предшествующие достижению возраста репродуктивной зрелости (Cherempanov et al., 2022). Неадекватное питание, отклонения в температурном режиме, недостаточность кислородного обеспечения организма матери в период беременности существенно влияют на эмбриологическое программирование ключевых эндокринных органов, формирующих потенциал иммунного статуса и защитных функций (Gillman, 2005; Gluckman et al., 2008).

В целом, метаболические и молекулярные механизмы, лежащие в основе эффектов положительного влияния лизина на эффективность использования питательных веществ корма и прироста массы мышц у растущих свиней, недостаточно выяснены и заслуживают дальнейшего исследования для получения новых научных данных и совершенствования поопроизводственных технологий.

### Заключение

Повышение эффективности технологий выращивания свиней и других моногастральных животных с применением аминокислот становится все более важным, поскольку эта практика может обеспечить сбалансированный состав аминокислот для синтеза мышечного белка, способствуя при этом защите окружающей среды от загрязнения ядовитыми отходами. Лизин, как незаменимая аминокислота, является не только строительным мономерным блоком для синтеза *de novo* белков и пептидов, но и субстратом для производства непептидных молекул в организме животных. Избыток лизина в организме может быть использован в качестве источника энергии, хотя это не является значимым фактором с точки зрения кормления животных. Лизин влияет на метаболизм не только аминокислот, но и других питательных веществ. Понимание метаболических и функциональных свойств лизина поможет совершенствованию технологий питания для повышения эффективности использования питательных веществ у продуктивных животных.

Прозводные лизина участвуют в модификации гистонов и эпигенетической регуляции экспрессии генов. Дефицит лизина в рационе снижает иммунные функции и резистентность восприимчивость животных к воздействию патогенов.

Кормовые добавки лизина повышают рост скелетных мышц и массу белка у моногастральных животных, что может быть связано с увеличением темпов биосинтеза белка, хотя общие физиологические, межклеточные сигнальные и молекулярные аспекты действия кормовых добавок лизина изучены недостаточно. Продолжение исследований в этой области позволит получить новые научные данные для совершенствования производственных технологий получения свинины.

### Список литературы

1. Лысиков Ю.А. Аминокислоты в питании человека. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 88-105.
2. Обвинцева О.В., Еримбетов К.Т., Михайлов В.В. Потребность поросят в аминокислотах с разветвлёнными боковыми цепями в зависимости от состава рациона. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2020. № 3. С. 89-97. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.89-97
3. Попова Т.С., Шестапалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. Москва, издат. дом М-Вести, 2002. 320 с.
4. Северьянова Л.А., Долгинцев М.Е. Современные представления о действии аминокислоты L-лизина на нервную и иммунную регуляторные системы. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2007. № 2. С. 67-79.
5. Andersson A.C., Henningson S. On the biogenesis of diamines and polyamines in the pregnant rat. // Acta Endocrinol. 1981. Vol. 98. P. 456-463. Battezzati A., Riso P. Amino acids: fuel, building blocks for proteins, and signals. // Nutrition. 2002. Vol. 18. P. 773-774. DOI: 10.1016/S0899-9007(02)00898-5
6. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. // Cell. Res. 2011. Vol. 21. P. 381-395. DOI: 10.1038/cr.2011.22
7. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. // J. Intern. Med. 2007, Vol. 261. P. 412-417.
8. Becker L.L., Scholtz E.E., DeRouchey J.M., Tokach M.D., Woodworth J.C., Goodband R.D., De Jong J.A., Wu F., Berg K.M., Ward J.P., Neill C.R., Gebhardt J.T. Effects of standardized ileal digestible lysine on growth performance and economic return in duroc-sired finishing pigs. // Transl. Anim. Sci. 2022. Vol. 6. nr 2. P. 1-12. DOI: 10.1093/tas/txac069
9. Bidner B.S., Ellis M., Witte D.P., Carr S.N., McKeith F.K. Influence of dietary lysine level, pre-slaughter fasting, and rendement napole genotype on fresh pork quality. // Meat Sci. 2004. Vol. 68. P. 53-60. DOI: 10.1016/j.meatsci.2003.10.018
10. Braude R.R., Fulford R.J., Mitchell K.G., Myres A.W. Performance and blood plasma amino acid and urea concentrations in growing pigs given diets of cereals and groundnut meal and supplemented with graded amounts of L-lysine. // Liv. Prod. Sci. 1974. Vol. 1. P. 383-400. DOI: 10.1016/0301-6226(74)90068-2
11. Broquist H.P. Lysine-pipecolic acid metabolic relationships in microbes and mammals. // Annu. Rev. Nutr. 1991. Vol. 11. P. 435-448. DOI: 10.1146/annurev.nu.11.070191.002251
12. Benevenga N.J., Blemings K.P. Unique aspects of lysine nutrition and metabolism. // J. Nutr. 2007. Vol. 137. P. 1610-1615.

13. Breier B.H. Regulation of protein and energy metabolism by the somatotrophic axis. // *Domest. Anim. Endocrinol.* 1999. Vol. 17. P. 209-218. DOI: 10.1016/S0739-7240(99)00038-7
14. Carter B.W., Chicoine L.G., Nelin L.D. L-lysine decreases nitric oxide production and increases vascular resistance in lungs isolated from lipopolysaccharide-treated neonatal pigs. // *Pediatr. Res.* 2004. Vol. 55. P. 979-987. DOI: 10.1203/01.pdr.0000127722.55965.b3
15. Chang Y.F. Pipecolic acid pathway: the major lysine metabolic route in the rat brain. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1976. Vol. 69. P. 174-180. DOI: 10.1016/S0006-291X(76)80288-4
16. Chu S.H., Hegsted D.M. Adaptive response of lysine and threonine degrading enzymes in adult rats. // *J. Nutr.* 1976. Vol. 106. P. 1089-1096.
17. Chen C., Sander J.E., Dale N.M. The effect of dietary lysine deficiency on the immune response to Newcastle disease vaccination in chickens. // *Avian Dis.* 2003. Vol. 47. P. 1346-1351. DOI: 10.1637/7008
18. Cherepanov G.G., Kharitonov E.L., Ostrenko K.S. In silico predictions on the productive life span and theory of its developmental origin in dairy cows. // *Animals (Basel)*. 2022. Vol. 12. nr 6. P. 684-698. <https://doi.org/3390/ani12060684>
19. Corpas E., Blackman M.R., Roberson R., Scholfield D., Harman S.M. Oral arginine-lysine does not increase growth hormone or insulin-like growth factor-I in old men. // *J. Geront.* 1993. Vol. 48. P. 128-133. DOI: 10.1093/geronj/48.4.M128
20. Civitelli R., Villareal D.T., Agnusdei D., Nardi P., Avioli L.V., Gennari C. Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans. // *Nutrition.* 1992. Vol. 8. P. 400-405.
21. Dancis J., Hutzler J., Cox R.P. Familial hyperlysinemia: enzyme studies, diagnostic methods, comments on terminology. // *Am. J. Hum. Genet.* 1979. Vol. 31. P. 290-299.
22. Datta D., Bhinge A., Chandran V. Lysine: Is it worth more? // *Cytotechnology.* 2001. Vol. 36. P. 3-32. DOI: 10.1023/A:1014097121364
23. Edmonds M.S., Baker D.H. Failure of excess dietary lysine to antagonize arginine in young pigs. // *J. Nutr.* 1987. Vol. 117. P. 1396-1401.
24. Eyre D.R., Paz M.A., Gallop P.M. Cross-linking in collagen and elastin. // *Annu Rev. Biochem.* 1984. Vol. 53. P. 717-748. DOI: 10.1146/annurev.bi.53.070184.003441
25. Floyd J.C., Fajans S.S., Conn J.W., Knopf R.F., Rull J. Stimulation of insulin secretion by amino acids. // *J. Clin. Invest.* 1966. Vol. 45. P. 1487-1502. DOI: 10.1172/JCI105456
26. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., Mele D., Fucili A., Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. // *Ann. New York Acad. Sci.* 2004. Vol. 1033. P. 79-91. DOI: 10.1196/annals.1320.007
27. Flodin N.W. The metabolic roles, pharmacology, and toxicology of lysine. // *J. Am. Coll. Nutr.* 1997. Vol. 16. P. 7-21. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718644
28. Fuller M.F., Reeds P.J., Cadenhead A., Seve B., Preston T. Effects of the amount and quality of dietary protein on nitrogen metabolism and protein turnover of pigs. // *Br. J. Nutr.* 1987. Vol. 58. P. 287-300. DOI: 10.1079/BJN19870096
29. Gatica M., Allende C.C., Antonelli M., Allende J.E. Polylysine-containing peptides, including the carboxyl-terminal segment of the human c-Ki-ras 2 protein, affect the activity of some key membrane enzymes. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1987. Vol. 84. P. 324-328. DOI: 10.1073/pnas.84.2.324
30. Gatrell S.K., Berg L.E., Barnard J.T., Grimmett J.G., Barnes K.M., Blemings K.P. Tissue distribution of indices of lysine catabolism in growing swine. // *J. Anim. Sci.* 2013. Vol. 91. P. 238-247. . DOI: 10.2527/jas.2011-5070
31. Gelse K., Poschl E., Aigner T. Collagens - structure, function, and biosynthesis. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003. Vol. 55. P. 1531-1546. DOI: 10.1016/j.addr.2003.08.002
32. Goldberg A.D., Allis C.D., Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. // *Cell.* 2007. Vol. 128. P. 635-638. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.006
33. Gillman M.W. Developmental origins of health and disease. // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1848-1850.
34. Gluckman P.D., Hanson M.A., Beedle A.S. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. // *Bioessays.* 2007. Vol. 29. P. 145-154.
35. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 61-73.
36. Griffith R.S., Walsh D.E., Myrmet K.H., Thompson R.W., Behforooz A. Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection, Treatment and prophylaxis. // *Dermatologica.* 1987. Vol. 175. P. 183-190. DOI: 10.1159/000248823

- 37.Griffith R.S., DeLong D.C., Nelson J.D. Relation of arginine-lysine antagonism to herpes simplex growth in tissue culture. // *Chemotherapy*. 1981. Vol. 27. P. 209-213. DOI: 10.1159/000237979
- 38.Guay F., Trottier N.L., Donovan S.M. Biochemical and morphological developments are partially impaired in intestinal mucosa from growing pigs fed reduced-protein diets supplemented with crystalline amino acids. // *J. Anim. Sci.* 2006. Vol. 84. P. 1749-1760. DOI: 10.2527/jas.2005-558
- 39.Hallen A., Jamie J., Cooper A.J.L. Lysine metabolism in mammalian brain: an update on the importance of recent discoveries. // *Amino Acids*. 2013. Vol. 45. P. 1249-1272. DOI: 10.1007/s00726-013-1590-1.
- 40.Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 802. P. 31-47. DOI: 1007/978-94-007-7893-1\_3
- 41.Hasan M.S., Crenshaw M.A., Liao S.F. Dietary lysine affects amino acid metabolism and growth performance, which may not involve the GH/IGF-1 axis, in young growing pigs1. // *J. Anim. Sci.* 2020. Vol. 98. nr 1. P. 1-7. DOI: 10.1093/jas/skaa004
- 42.Hausmann E. Cofactor requirements for the enzymatic hydroxylation of lysine in a polypeptide precursor of collagen. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1967. Vol. 133. P. 591-593. DOI: 10.1016/0005-2795(67)90566-1
- 43.He L., Yang H., Hou Y., Li T., Fang J., Zhou X., Yin Y., Wu L., Nyachoti M., Wu G. Effects of dietary L-lysine intake on the intestinal mucosa and expression of CAT genes in weaned piglets. // *Amino Acids*. 2013. Vol. 45. P. 383-391. DOI: 10.1007/s00726-013-1514-0
- 44.Hewitt D.J., Dekkers J.C.M., Antonick T., Gheisari A., Rakhshandeh A.R., Rakhshandeh A. Effects of divergent selection for residual feed intake on nitrogen metabolism and lysine utilization in growing pigs. // *J. Anim. Sci.* 2020. Vol. 98. nr 5. P. 152-161. DOI: 10.1093/jas/skaa152
- 45.Ho E., Dashwood R.H. Dietary manipulation of histone structure and function. // *J. Nutrigenet Nutrigenomics*. 2010. Vol. 3. P. 231-238. DOI: 10.1159/000324359.
- 46.Hoerr R.A., Matthews D.E., Bier D.M., Young V.R. Effects of protein restriction and acute refeeding on leucine and lysine kinetics in young men. // *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* 1993. Vol. 264. P. 567-575.
- 47.Hong J., Kim H.-S., Do S., Kim H.-J., Kim S.-W., Jang S.-K., Kim Y.-Y. Effects of lysine cell mass supplementation as a substitute for l-lysine·hcl on growth performance, diarrhea incidence, and blood profiles in weaning pigs. // *Animals*. 2021. Vol. 11. P. 2084-2092. DOI: 0.3390/ani11072092
- 48.Hu X., Huo B., Yang J., Wang K., Huang L., Che L., Feng B., Lin Y., Xu S., Zhuo Y., Wu C., Wu D., Fang Z. Effects of dietary lysine levels on growth performance, nutrient digestibility, serum metabolites, and meat quality of baqing pigs. // *Animals (Basel)*. 2022. Vol. 12. nr 15. P. 1884-1903. DOI: 10.3390/ani12151884
- 49.Hung J., Sellappan S. Epigenetic modifications regulate gene expression. // *Path. Magaz.* 2008. Vol. 8. P. 1-5.
- 50.Isidori A., Lo Monaco A., Cappa M. A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids. // *Curr. Med. Opin.* 1981. Vol. 7. P. 475-481. DOI: 10.1185/03007998109114287
- 51.Jarowski C.I., Pytelewski R.. Utility of fasting essential amino acid plasma levels in formulation of nutritionally adequate diets III: Lowering of rat serum cholesterol levels by lysine supplementation. // *J. Pharm. Sci.* 1975. Vol. 64. P. 690-691. DOI: 10.1002/jps.2600640426
- 52.Katsumata M., Kawakami S., Kaji Y., Takada R., Dauncey M.J. Differential regulation of porcine hepatic IGF-I mRNA expression and plasma IGF-I concentration by a low lysine diet. // *J. Nutr.* 2002. Vol. 132. P. 688-692.
- 53.Kim S.W., Chen H., Parnsen W. Regulatory Role of amino acids in pigs fed on protein-restricted diets. // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2019. Vol. 20(2). P. 132-138. DOI: 10.2174/1389203719666180517100746.
- 54.Lafarga T., Hayes M. Bioactive peptides from meat muscle and by-products: generation, functionality and application as functional ingredients. // *Meat Sci.* 2014. Vol. 98. P. 227-239. DOI: 10.1016/j.meatsci.2014.05.036
- 55.Leibholz J., Love R.J., Mollah Y., Carter R.R. The absorption of dietary L-lysine and extruded L-lysine in pigs. // *Anim. Feed Sci. Tech.* 1986. Vol. 15. P. 141-148. DOI: 10.1016/0377-8401(86)90021-0.
- 56.Li P., Yin Y.L., Li D., Kim S.W., Wu G. Amino acids and immune function. // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 98. P. 237-252. DOI: 10.1017/S000711450769936X
- 57.Liao S.F., Wang T., Regmi N. Lysine nutrition in swine and the related monogastric animals: muscle protein biosynthesis and beyond. // *Springerplus*. 2015. Vol. 4. P. 147-159. DOI: 10.1186/s40064-015-0927-5

58. Liaudet L., Gnaegi A., Rosselet A., Markert M., Boulat O., Perret C., Feihl F. Effect of L-lysine on nitric oxide overproduction in endotoxic shock. // *Br. J. Pharm.* 1997. Vol. 122. P. 742-748. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701419
59. Liu Z.Q., Long W., Fryburg D.A., Barrett E.J. The regulation of body and skeletal muscle protein metabolism by hormones and amino acids. // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 212-217.
60. Matthews D.E. Proteins and amino acids. // Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., Tucker K.L., Ziegler T.R., eds). // *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott, Williams and Wilkins, Publ., 2014. P. 3-35.
61. Matthews D.E. Review of Lysine Metabolism with a Focus on Humans. // *J. Nutr.* 2020. Vol. 150 (Suppl 1). P. 2548-2555. DOI: 10.1093/jn/nxaa224
62. Meredith C.N., Wen Z.M., Bier D.M., Matthews D.E., Young V.R. Lysine kinetics at graded lysine intakes in young men. // *Am. J. Clin. Nutr.* 1986. Vol. 43. P. 787-794.
63. Morales A., García H., Arce N., Cota M., Zijlstra R.T., Araiza B.A., Cervantes M. Effect of L-lysine on expression of selected genes, serum concentration of amino acids, muscle growth and performance of growing pigs. // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berlin)*. 2015. Vol. 99. nr 4. P. 701-709. DOI: 10.1111/jpn.12267
64. Millward D.J. Amino acid scoring patterns for protein quality assessment. // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 108. P. 31-43.
65. Nielsen S., Chou C.L., Marples D., Christensen E.I., Kishore B.K., Knepper M.A. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995. Vol. 92. P. 1013-1017. DOI: 10.1073/pnas.92.4.1013
66. Otto E.R., Yokoyama M., Hengemuehle S., von Bermuth R.D., van Kempen T., Trottier N.L. Ammonia, volatile fatty acids, phenolics, and odor offensiveness in manure from growing pigs fed diets reduced in protein concentration. // *J. Anim. Sci.* 2003. Vol. 81. P. 1754-1763
67. Palma-Granados P., Lara L., Seiquer I., Aguilera J.F., Nieto R. Genotype and dietary lysine deficiency affect carcass and muscle amino acid composition of pigs growing from 10 to 25 kg body weight. // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 2019. Vol. 103. nr 6. P. 1857-1865. DOI: 10.1111/jpn.13176
68. Papes F., Surpili M.J., Langone F., Trigo J.R., Arruda P. The essential amino acid lysine acts as precursor of glutamate in the mammalian central nervous system. // *FEBS Lett.* 2001. Vol. 488. P. 34-38. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)02401-7
69. Papes F., Kemper E.L., Cord-Neto G., Langone F., Arruda P. Lysine degradation through the saccharopine pathway in mammals: involvement of both bifunctional and monofunctional lysine-degrading enzymes in mouse. // *Biochem J.* 1999. Vol. 344. P. 555-563. DOI: 10.1042/bj3440555
70. Patocka J., Kuehn G.D. Natural polyamines and their biological consequence in mammals. // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2000. Vol. 43. P.119-124.
71. Preis J., Morgan H., Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. // *Biochem. J.* 2001. Vol. 356. P. 1-10.
72. Purslow P.P., Archile-Contreras A.C., Cha M.C. Manipulating meat tenderness by increasing the turnover of intramuscular connective tissue. // *J. Anim. Sci.* 2012. Vol. 90. P. 950-959. DOI: 10.2527/jas.2011-4448
73. Raisz L.G., Bergmann P.J., Dominguez J.H., Price M.A. Enhancement of parathyroid hormone-stimulated bone resorption by poly-L-lysine. // *Endocrinology*. 1979. Vol. 105. P. 152-155. DOI: 10.1210/endo-105-1-152
74. Rajantie J., Simell O., Rapola J., Perheentupa J. Lysinuric protein intolerance: A two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine. // *J. Pediatr.* 1980. Vol. 97. P. 927-932. DOI: 10.1016/S0022-3476(80)80422-7
75. Rakyan V., Preis J., Morgan H., Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. // *Biochem. J.* 2001. Vol. 356. P. 1-10.
76. Regmi N., Wang T., Crenshaw M.A., Rude B.J., Wu G., Liao S.F. Effects of dietary lysine levels on plasma free amino acid profile in late-stage finishing pigs. // *Springerplus*. 2016. Vol. 5. nr 1. P. 888-897. DOI: 10.1186/s40064-016-2463-3
77. Ren J.B., Zhao G.Y., Li Y.X., Meng Q.X. Influence of dietary lysine level on whole-body protein turnover, plasma IGF-I, GH and insulin concentration in growing pigs. // *Livest. Sci.* 2007. Vol. 110. P. 126-132. DOI: 10.1016/j.livsci.2006.10.009

78. Rezaei R., Wang W.W., Wu Z.L., Dai Z.L., Wang J.J., Wu G. Biochemical and physiological bases for utilization of dietary amino acids by young pigs. // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2013. Vol. 4. P. 1891-1897. DOI: 10.1186/2049-1891-4-7
79. Roy N., Lapierre H., Bernier J.F. Whole-body protein metabolism and plasma profiles of amino acids and hormones in growing barrows fed diets adequate or deficient in lysine. // *Can. J. Anim. Sci.* 2000. Vol. 80. P. 585-595. DOI: 10.4141/A98-057
80. Royall R.Q., Goodband R.D., Tokach M.D., DeRouche J.M., Woodworth J.C., Gebhardt J.T. Effects of standardized ileal digestible lysine level on growth performance and economic return for 18 to 128 kg Duroc-sired pigs. // *Transl. Anim. Sci.* 2022. Vol. 6. nr 4. P. 1-13. DOI: 10.1093/tas/txac103
81. Salter D.N., Montgomery A.I., Hudson A., Quelch D.B., Elliott R.J. Lysine requirements and whole-body protein turnover in growing pigs. // *Br. J. Nutr.* 1990. Vol. 63. P. 503-513. DOI: 10.1079/BJN19900137
82. Saudubray J.M., Rabier D. Biomarkers identified in inborn errors for lysine, arginine, and ornithine. // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. P. 1669-1672.
83. Shelton N.W., Tokach M.D., Dritz S.S., Goodband R.D., Nelssen J.L., DeRouche J.M. Effects of increasing dietary standardized ileal digestible lysine for gilts grown in a commercial finishing environment. // *J. Anim. Sci.* 2011. Vol. 89. P. 3587-3595. DOI: 10.2527/jas.2010-3030
84. Shikata N., Maki Y., Noguchi Y., Mori M., Hanai T., Takahashi M., Okamoto M. Multi-layered network structure of amino acid (AA) metabolism characterized by each essential AA-deficient condition. // *Amino Acids.* 2007. Vol. 33. P. 113-121. DOI: 10.1007/s00726-006-0412-0
85. Soto J.A., Tokach M.D., Dritz S.S., Woodworth J.C., DeRouche J.M., Goodband R.D., Wu F. Optimal dietary standardized ileal digestible lysine and crude protein concentration for growth and carcass performance in finishing pigs weighing greater than 100 kg<sup>1,2</sup>. // *J. Anim. Sci.* 2019. Vol. 97. nr 4. P. 1701-1711. DOI: 10.1093/jas/skz052
86. Stadnik J., Dolatowski Z.J. Biogenic amines in meat and fermented meat products. // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2010. Vol. 9. P. 251-263.
87. Steiber A., Kerner J., Hoppel C.L. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. // *Mol. Aspects Med.* 2004. Vol. 25. P. 455-473. DOI: 10.1016/j.mam.2004.06.006
88. Stoll B., Henry J., Reeds P.J., Yu H., Jahoor F., Burrin D.G. Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets. // *J. Nutr.* 1998. Vol. 126. P. 606-614.
89. Swanson J.M.; Wadhwa P.D. (Eds). Genes, environments and human development, health and disease (GEHDHD) meeting. // *Nat. Acad. Sci. USA. Arnold & Mabel Beckman Center*, 2006. Sept. 7-8.
90. Takenaka A., Oki N., Takahashi S.I., Noguchi T. Dietary restriction of single essential amino acids reduces plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) but does not affect plasma IGF-binding protein-1 in rats. // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. P. 2910-2914.
91. Thier S.O., Segal S., Fox M., Blair A., Rosenberg L.E. Cystinuria: defective intestinal transport of dibasic amino acids and cystine. // *J. Clin. Invest.* 1965. Vol. 44. P. 442-448. DOI: 10.1172/JCI105157
92. Til H.P., Falke H.E., Prinsen M.K., Willems M.I. Acute and subacute toxicity of tyramine, spermidine, spermine, putrescine and cadaverine in rats. // *Food Chem. Toxicol.* 1997. Vol. 35. P. 337-348. DOI: 10.1016/S0278-6915(97)00121-X
93. Torrents D., Mykkanen J., Pineda M., Feliubadalo L., Estevez R., de Cid R., Sanjurjo P., Zorzano A., Nunes V., Huoponen K., Reinikainen A., Simell O., Savontaus M.L., Aula P., Palacin M. Identification of SLC7A7, encoding y + LAT-1, as the lysinuric protein intolerance gene. // *Nat. Genet.* 1999. Vol. 21. P. 293-296. DOI: 10.1038/6809
94. Tsubuku S., Mochizuki M., Mawatari K., Smriga M., Kimura T. Thirteen-week oral toxicity study of L-lysine hydrochloride in rats. // *Int. J. Toxicol.* 2004. Vol. 23. P. 113-118. DOI: 10.1080/10915810490444415
95. Uhe A.M., Collier G.R., O'Dea K. A comparison of the effects of beef, chicken and fish protein on satiety and amino acid profiles in lean male subjects. // *J. Nutr.* 1992. Vol. 122. P. 467-472.
96. Van Goudoever J.B., Stoll B., Henry J.F., Burrin D.G., Reeds P.J. Adaptive regulation of intestinal lysine metabolism. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000. Vol. 97. P. 11620-11625. DOI: 10.1073/pnas.200371497
97. Van den Steen P., Rudd P.M., Dwek R.A., Opendakker G. Concepts and principles of O-Linked glycosylation. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1998. Vol. 33. P. 151-208. DOI: 10.1080/10409239891204198

98. Wang W., Wu Z., Dai Z., Yang Y., Wang J., Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: Implications for nutrition and health. // *Amino Acids*. 2013. Vol. 45. P. 463-477. DOI: 10.1007/s00726-013-1493-1
99. Wang W., Dai Z., Wu Z., Lin G., Jia S., Hu S., Dahanayaka S., Wu G. Glycine is a nutritionally essential amino acid for maximal growth of milk-fed young pigs. // *Amino Acids*. 2014. Vol. 46. P. 2037–2045. DOI: 10.1007/s00726-014-1758-3
100. Wang Y., Zhou J., Wang G., Cai S., Zeng X., Qiao S. Advances in low-protein diets for swine. // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2018. Vol. 9. No 60. P. 1-14. DOI: 10.1186/s40104-018-0276-7
101. Washington D.C. (Ed.). *Proteins and amino acids // NRC. Nutrient requirements of swine*. National Academic Press. 2012. P. 15-44.
102. Wilson R.W., Wilson C.M., Gates S.C., Higgins J.V. Alpha-ketoadipic aciduria: a description of a new metabolic error in lysine-tryptophan degradation. // *Pediatr. Res.* 1975. Vol. 9. P. 522-526. DOI: 10.1203/00006450-197506000-00002
103. Witte D.P., Ellis M., McKeith F.K., Wilson E.R. Effect of dietary lysine level and environmental temperature during the finishing phase on the intramuscular fat content of pork. // *J. Anim. Sci.* 2000. Vol. 78. P. 1272-1276.
104. Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. // *Amino Acids*. 2013. Vol. 45. P. 407-411. DOI: 10.1007/s00726-013-1500-6
105. Wu G., Morris S.M., Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. // *Biochem. J.* 1998. Vol. 336. P. 1-17. DOI: 10.1042/bj3360001
106. Wu G. Recent advances in swine amino acid nutrition. // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2010 (a). Vol. 1. P. 49-61.
107. Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction and health. // *Adv. Nutr.* 2010 (b). Vol. 1. P. 31-37. DOI: 10.3945/an.110.1008
108. Wu G., Bazer F.W., Johnson G.A., Hou Y. Arginine nutrition and metabolism in growing, gestating, and lactating swine. // *J. Anim. Sci.* 2018. Vol. 96. nr 12. P. 5035-5051. DOI: 10.1093/jas/sky377
109. Wu G., Li P. The "ideal protein" concept is not ideal in animal nutrition. // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2022. Vol. 247. nr 13. P. 1191-1201. DOI: 10.1177/15353702221082658
110. Yang H., Pettigrew J.E., Johnston L.J., Shurson G.C., Wheaton J.E., White M.E., Koketsu Y., Sower A.F., Rathmacher J.A. Effects of dietary lysine intake during lactation on blood metabolites, hormones, and reproductive performance in primiparous sows. // *J. Anim. Sci.* 2000. Vol. 78. P. 1001-1009.
111. Yen J.T., Kerr B.J., Easter R.A., Parkhurst A.M. Difference in rates of net portal absorption between crystalline and protein-bound lysine and threonine in growing pigs fed once daily. // *J. Anim. Sci.* 2004. Vol. 82. P. 1079-1090.
112. Zhao S., Xu W., Jiang W., Yu W., Lin Y., Zhang T., Yao J., Zhou L., Zeng Y., Li H., Li Y., Shi J., An W., Hancock S.M., He F., Qin L., Chin J., Yang P., Chen X., Lei Q., Xiong Y., Guan K.L. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. // *Science*. 2010. Vol. 327. P. 1000-1004. DOI: 10.1126/science.1179689
113. Zhao S., Xu W., Jiang W., Yu W., Lin Y., Zhang T., Yao J., Zhou L., Zeng Y., Li H., Li Y., Shi J., An W., Hancock S.M., He F., Qin L., Chin J., Yang P., Chen X., Lei Q., Xiong Y., Guan K.L. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. // *Science*. 2010. Vol. 327. P. 1000-1004. DOI: 10.1126/science.1179689
114. Zimmerman R.A., Scott H.M. Interrelationship of plasma amino acid levels and weight gain in the chick as influenced by suboptimal and superoptimal dietary concentrations of single amino acids. // *J. Nutr.* 1965. Vol. 87. P. 13-18.
115. Zull J.E., Smith L.M., Chuang J., Jentoft J. Deletion of lysine 13 alters the structure and function of parathyroid hormone. // *Mol. Cell Endocrinol.* 1987. Vol. 51. P. 267-271. DOI: 10.1016/0303-7207(87)90037-2

### References (for publications in Russian)

1. Obvintseva O.V., Erimbetov K.T., Mikhailov V.V. [The need of piglets for amino acids with branched side chains depending on the composition of the diet]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh (Problems of productive animal biology)*. 2020. 3: 89-97. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.89-97.
2. Lysikov Yu.A. [Amino acids in human nutrition]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroentorologiya (Experimental and clinical gastroenterology)*. 2012. 2: 88-105.
3. Popova T.S., Shestapalov A.E., Tamazashvili T.Sh., Leiderman I.N. *Nutritivnaya podderzhka bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh (Nutritional support for patients in critical conditions)*. Moscow: M-Vesti Publ., 2002. 320 p.
4. Severyanova L.A., Dolgintsev M.E. [Modern ideas about the action of the amino acid L-lysine on the nervous and immune regulatory systems]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik (Kursk scientific and practical bulletin Man and his health)*. 2007. 2: 67-79.

UDC 636.4.082:265:612.12.128

### Metabolic and physiological functions of lysine and its derivatives in monogastric animals: a review

<sup>1</sup>Erimbetov K.T., <sup>2</sup>Obvintseva O.V., <sup>3</sup>Mikhailov V.V.

<sup>1</sup>Research Center for Preventive Information Medicine; <sup>2</sup>Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition, branch of Federal Research Center of Animal Husbandry, Ernst VIZh, Borovsk, Kaluga oblast; <sup>3</sup>Tambov Derzhavin State University, Russian Federation

**ABSTRACT.** One of the ways to increase the efficiency of growing pigs is the use of feed additives of essential amino acids, while reducing the release of nitrogen into the environment with feces and urine. The purpose of the review is to systematize information about lysine as the first limiting amino acid of particular importance in metabolic regulation systems. Main sections: metabolic functions of lysine (generation of non-peptide molecules, catabolism of lysine as an energy source, metabolic disorders associated with defects in the transport and catabolism of lysine; effect of lysine on the amino acid profile of blood plasma; effects of lysine deficiency and intolerance); physiological functions of lysine; effect of lysine on the secretion and action of hormones; participation of lysine derivatives in epigenetic regulation of gene expression. A birth defect in the lysine carrier protein can lead to intolerance to lysine-containing proteins. Lysine derivatives are involved in the gene expression control systems. Overall, the metabolic and molecular mechanisms underlying the beneficial effects of lysine feed supplements on muscle mass gains in pigs are not well understood and merit further investigation to obtain scientific data needed to improve the efficiency of production technologies.

*Keywords:* pigs, lysine, lysine derivatives, physiological functions, lysine catabolism, skeletal muscles, protein biosynthesis, gene expression

*Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh (Productive Animal Biology)*, 2022, 4: 31-48

Поступило в редакцию: 10.11.2022.

Получено после доработки: 20.11.2022.

Сведения об авторах:

**Еримбетов Кенес Тагаевич**, д.б.н., рук. отд., 89190315034, erimbetovkt@mail.ru  
**Обвинцева Ольга Витальевна**, к.б.н., м.н.с., 89038147976, obvintseva.olga@yandex.ru  
**Михайлов Виталий Васильевич**, д.б.н., проф., 89622315513, zzz068@mail.ru