

УДК 577.112.382:577.121.122:57.017.64  
DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.4.40-50

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЕЙЦИНА, ИЗОЛЕЙЦИНА И ВАЛИНА У ЖИВОТНЫХ (обзор)

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

<sup>1</sup>Научно-исследовательский технологический центр «Превентивная информационная медицина», Обнинск; <sup>2</sup>ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФНЦ животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Боровск Калужской обл., Российская Федерация

В последние годы выявлен ряд новых функций незаменимых аминокислот с алифатическими разветвлёнными цепями (АРЦ) при различных состояниях организма у животных и человека. Эти аминокислоты участвуют в регуляции метаболизма не только белков, но также липидов и углеводов, поддерживают здоровье молочных желез и кишечника, повышают качество молока и помогают в ранней имплантации и развитии эмбрионов. АРЦ (особенно лейцин) повышают синтез белков, и в настоящее время они рассматриваются как кормовые добавки для улучшения мясной продуктивности и качества мяса при выращивании и откорме свиней. Основные разделы обзора: метаболические функции лейцина, изолейцина и валина; метаболизм АРЦ; функции АРЦ как сигнальных молекул; значение АРЦ в питании животных. Новые аспекты метаболических и регуляторных функций АРЦ включают в себя ряд закономерностей: 1) недостаточный или чрезмерный уровень их в рационе усиливает липолиз; 2) эти аминокислоты, особенно изолейцин, играют важную роль в утилизации глюкозы за счет активации транспортёров глюкозы в кишечнике и мышцах; 3) эти аминокислоты усиливают развитие кишечника, транспорт аминокислот в кишечнике и производство муцина; 4) лейцин, изолейцин и валин участвуют в регуляции врождённых и адаптивных иммунных ответов. В ближайшей перспективе использование высокопроизводительной функциональной геномики, метаболомики и протеомики позволит в большей мере раскрыть функции АРЦ в экспрессии генов, синтезе белков и регуляции метаболизма.

*Ключевые слова:* лейцин, валин, изолейцин, рост и развитие, синтез белка, метаболизм

*Проблемы биологии продуктивных животных. 2021. 4: 40-50*

### Введение

Свободные аминокислоты и их производные входят в ряд универсальных природных регуляторов и эндогенных модификаторов биологических реакций, поскольку их уровни являются важнейшими регулируемыми факторами в процессах биосинтеза белка и высокоактивных биологических субстанций (медиаторы, гормоны), в формировании основных метаболических потоков и функционального состояния органов и систем (Шейбак, 2014).

Существуют различные пути использования свободных аминокислот, но в основном они принимают участие в трёх основных метаболических реакциях: 1) часть свободных аминокислот включается в тканевые белки, а вследствие их распада эти аминокислоты возвращаются в пул свободных аминокислот и таким образом становятся пригодными для повторного использования в синтезе белка; 2) часть свободных аминокислот подвергается катаболическим реакциям, что приводит к потере углеродного скелета или к его отложению в виде гликогена и жира, при этом азот выводится с мочой; 3) некоторые аминокислоты используются для синтеза новых азотсодержащих соединений, таких как пуриновые основания, креатин, адреналин и т. д. В основном они постепенно расщепляются без возвращения конечных продуктов в пул свободных аминокислот (например, пурины распадаются до мочевого кислоты, креатин до креатинина и т.д.) (Попова и др., 2002).

В последние годы большой интерес у исследователей вызывает изучение метаболических и регуляторных функций незаменимых аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (АРЦ) при различных состояниях организма у животных и человека. Эти аминокислоты составляют до 60% от всех циркулирующих аминокислот, и среди них особая роль принадлежит лейцину. В отличие от

изолейцина и валина, лейцин участвует в регуляции биосинтеза и катаболизма белков в скелетных мышцах, оказывает выраженное гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие. Следует отметить, что, несмотря на широкое использование отдельных аминокислот или их композиций с целью восполнения их дефицита, прямые фармакологические эффекты метаболитной терапии, а также регуляторное воздействие данных соединений на обмен веществ слабо изучены. АРЦ являются соединениями, физиологически и биохимически уникальными для макроорганизма, по сравнению с другими аминокислотами и они относятся к незаменимым для млекопитающих аминокислотам. Хотя эти аминокислоты являются незаменимыми, они не метаболизируются в печени, как это имеет место для остальных протеиногенных аминокислот. Основным катаболизмом данных аминокислот происходит во внепеченочных тканях, главным образом в скелетных мышцах. Скелетные мышцы составляют до 40% массы организма, поэтому, несмотря на относительно невысокую активность лейцин-, изолейцин- и валинтрансаминазы в скелетных мышцах, способность этих тканей к дезаминированию этой группы аминокислот, вероятно, наиболее значима (Шейбак, 1999, 2014).

По данным исследований последних лет, АРЦ влияют на несколько синтетических и катаболических клеточных сигнальных каскадов, ведущих к изменению фенотипов у млекопитающих (Gannon et al., 2018; Bloomgarden, 2018; Erimbetov et al., 2019; Еримбетов и др., 2020). Помимо этого, АРЦ обладают уникальными свойствами, выполняя различные физиологические и метаболические функции. В частности, на различных моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что они способствуют повышению синтеза белка, ингибированию их распада и участвуют в регуляции энергетического обмена. Использование АРЦ и их метаболитов открывают большие перспективы для улучшения роста и здоровья животных и человека (Monirujjaman, Ferdouse, 2014; Duan et al., 2016; Manjargnn et al., 2016; Cemin et al., 2019; Еримбетов и др., 2020; Rudar et al., 2020; Kwon et al., 2020; Zhang et al., 2021).

В частности, в рационах для поросят лейцин, изолейцин и валин, как правило, являются следующими лимитирующими аминокислотами после лизина, метионина, треонина и триптофана. Последние аминокислоты доступны на рынке кормовых добавок и позволяют снижать уровень сырого протеина в рационе при одновременном сохранении уровня незаменимых аминокислот. Разработка рационов с пониженным содержанием сырого протеина требует точного знания потребности в лимитирующих аминокислотах, в том числе и АРЦ. В частности, избыток лейцина и валина может повышать распад изолейцина и наоборот, что может приводить к завышению в их потребности, так как они являются единственными аминокислотами, имеющими общие пути катаболизма (Шейбак, 2014; Обвинцева и др., 2020). Интерес исследователей к физиологическому значению и метаболическим функциям АРЦ и возможностям их практического использования реализуется на пути установления потребности организма в них при различных состояниях и уточнения их уровня и соотношении, в создании достаточно широкого спектра препаратов, кормовых добавок, показаниями к применению которых являются метаболические и фармакологические эффекты лейцина, изолейцина и валина.

Цель данной работы - систематизация современных представлений о физиологическом значении и метаболическом функциях аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями -лейцина, изолейцина и валина.

**Метаболические функции лейцина, изолейцина и валина.** Аминокислоты выполняют множество функций в организме, являясь субстратами для биосинтеза белков, предшественниками глюкозы и принимая участие в синтезе мочевины и в других метаболических процессах. Аминокислоты и их метаболиты участвуют в регуляции синтеза фосфолипидов, гликогена, а также в процессах распада белков. Циркулирующие в плазме крови аминокислоты в основном классифицируются по способности образовывать глюкозу или кетоновые тела (гликогенные или кетогенные), а также по наличию ферментов для их синтеза в тканях млекопитающих (заменяемые или незаменимые). Метаболизм аминокислот непосредственно контролируется процессами, происходящими, главным образом, в митохондриях. Кроме того, аминокислоты участвуют в регуляции и реализации многих других клеточных функций. Многие аминокислоты являются незаменимыми ингредиентами для синтеза соединений выполняющих функции поставщиков азота

и углерода (Meijer, 2008). АРЦ являются ключевыми гидрофобными аминокислотами и используются клетками для синтеза стероидов и кетонных тел (Vaquet et al., 1991). В организме млекопитающих L-лейцин практически не синтезируется, за исключением незначительного образования из соответствующей  $\alpha$ -кетокислоты.

Суточная норма лейцина для человека (1,1-1,2 г) обеспечивается его поступлением в составе белковых пищевых продуктов растительного и животного происхождения. Содержание его в сывороточных альбуминах человека составляет 11-12%, в овалбумине – 9,2%,  $\gamma$ -глобулинах – 9,3%, в фибрине человека – 7,1%, в  $\beta$ -лактоглобулине – 15,5%, в гемоглобине – 15-16%, в миоглобине – 16-18%, в пепсине – 10,4%, в лизоциме – 6,9%. В 100 мл плазмы крови человека в норме содержится около 2 мг L-лейцина, а в зависимости от состава пищи, с мочой его суточная экскреция составляет около 14 мг. Он хорошо всасывается при пероральном назначении, проникает через гематоэнцефалический барьер и быстро включается в белки. Преимущественно, по включению 14C-лейцина определяют скорость синтеза белков *in vivo*.

Среди АРЦ только лейцин обладает особо выраженной способностью стимулировать биосинтез белков, клеточный метаболизм и рост клетки, воздействуя на сигнальный путь с участием mTOR (Chotechuan et al., 2009; Newgard et al., 2009; Saha et al., 2010; Шейбак, 2014). В составе многих тканевых белков у млекопитающих содержится большое количество этих аминокислот, в связи, с чем АРЦ составляют до 35% от общей потребности млекопитающих в незаменимых аминокислотах. Лейцин, изолейцин, валин являются наиболее гидрофобными из 20 аминокислот, представленных в структуре белковой молекулы (Шейбак и др., 2003). АРЦ составляют 35-40% от всех незаменимых аминокислот в пищевых белках и 14-18% от общего количества аминокислот в белках скелетных мышц (Layman et al., 2005; Riazi et al., 2003). Мышечная масса человека составляет около 40% от массы тела, следовательно, пул мышечных белков является самым большим резервуаром АРЦ в организме. С другой стороны, животные обладают пулом свободных аминокислот, который, по-видимому, является величиной постоянной, а содержание АРЦ в скелетных мышцах составляет только около 0,6-1,2 ммоль/кг (Шейбак, 1999; Riazi et al., 2003). Этот пул чрезвычайно мал по сравнению с содержанием общих свободных аминокислот в мышцах. Общая концентрация АРЦ в крови человека (0,3-0,4 мМ) относительно высока по сравнению с другими аминокислотами (за исключением глутамина). Однако количество этих аминокислот в крови человека очень мало по сравнению с их содержанием в скелетных мышцах (Шейбак, 2014).

На долю лейцина, изолейцина и валина приходится 35% незаменимых аминокислот в структурных элементах мышц, но АРЦ выполняют и другие метаболические функции (Wu, 2013). Среди АРЦ лейцин занимает особое место в связи с его специфической функцией в активации сигнального пути mTOR. С 1970-х г.г. сообщалось об особой роли лейцина в повышении синтеза белка как *in vitro*, так и *in vivo* (Freund et al., 1978; Hedden, Buse, 1979). АРЦ стимулируют секрецию инсулина (Nair, Short, 2005). Показано, что повышенный их уровень в плазме крови приводит к резистентности к инсулину и возникновению сахарного диабета 2-го типа. Одним из возможных механизмов этого является то, что стойкая активация сигнального пути mTOR отсоединяет рецептор инсулина от субстрата-1 для рецептора инсулина (Tanti, Jager, 2009). Другим возможным механизмом является накопление токсичных метаболитов АРЦ (вызванных нарушением их метаболизма), которые могут спровоцировать дисфункцию митохондрий, связанную с резистентностью к инсулину (Abdalla, Elfaghi, 2014).

В недавних исследованиях продемонстрировано, что АРЦ участвуют в липолизе, липогенезе, метаболизме глюкозы, транспортировке глюкозы, функции всасывания в кишечнике, оказывают влияние на качество молока, здоровье молочных желез, развитие эмбрионов и иммунитет (Negro et al., 2008; Teodoro et al., 2012; Lei et al., 2012; Li et al., 2009; Nishimura et al., 2010). Лейцин способствует поддержанию энергетического обмена, поглощению глюкозы, митохондриальному биогенезу и окислению жирных кислот, ингибированию распада белков (Duan et al., 2016, 2018). Кроме того, АРЦ в организме могут выступать в качестве биомаркера для раннего выявления хронических заболеваний (Newgard et al., 2009; Zhang et al., 2017; Lee et al., 2021).

**Метаболизм аминокислот с разветвлённой углеродной цепью.** Печень считается основным органом, осуществляющим окислительное декарбоксилирование захватываемых из крови разветвленных кетокислот. В катаболизме АРЦ имеются общие ферменты для первых 2 стадий: трансаминирование и последующее декарбоксилирование разветвленных кетокислот. В отличие от других аминокислот, метаболизируемых главным образом печенью, АРЦ утилизируются в значительном количестве в скелетных мышцах и почках. Следует отметить, что АРЦ являются единственными аминокислотами, имеющими общие пути катаболизма. Уникальность этих незаменимых аминокислот заключается также в том, что их катаболизм начинается в скелетных мышцах. После приема белковой пищи более 50% АРЦ, образовавшихся в результате гидролиза белков, проходят через плазматические мембраны эритроцитов и кровеносных сосудов и попадают в кровяное русло. Поскольку скелетные мышцы и другие непаренхиматозные органы являются основным местом потребления этих аминокислот, легко предположить, что АРЦ должны быть удобным маркером, указывающим на периферическую доступность аминокислот. Кроме того, вероятно, одна или несколько аминокислот этой группы могут обладать функциями клеточного сигнала, указывающего тканям на необходимость увеличения биосинтеза белка или снижения внутриклеточного гидролиза белков с целью сохранения аминокислотного пула в плазме и тканях. Образующиеся в процессе катаболизма АРЦ глутамат, глутамин и аланин являются основными предшественниками глюкозы в реакциях глюконеогенеза (Block et al., 1990; Zhao et al., 1994; Wijekoon et al., 2004; Herman et al., 2006; Шейбак, 2014).

Как было указано выше, АРЦ не метаболизируются непосредственно в печени, и большинство из них доступны для превращений в скелетных мышцах и других тканях. Однако печень может окислять АРЦ после того, как они превращаются в  $\alpha$ -кетокислоты в других тканях (Kainulainen et al., 2013). На первом этапе, при участии аминотрансферазы с разветвленной цепью эти аминокислоты превращаются в  $\alpha$ -кетокислоты с разветвленной цепью (лейцин в  $\alpha$ -кетоизокапроат, валин в  $\alpha$ -кетоизовалерат и изолейцин в  $\alpha$ -кето- $\beta$ -метилвалерат) путем удаления их аминогруппы. Впоследствии  $\alpha$ -кетокислоты с разветвленной цепью декарбоксилируются дегидрогеназой  $\alpha$ -кетокислоты с разветвленной цепью. Наконец, эти метаболиты АРЦ катаболизируются в серии ферментативных реакций с образованием конечных продуктов (ацетил-КоА из лейцина, сукцинил-КоА из валина и как ацетил-КоА, так и сукцинил-КоА из изолейцина), которые входят в цикл трикарбоновых кислот (Zhang et al., 2017). В связи с тем, что до сих пор остаются нерешёнными вопросы по регуляции катаболизма этих аминокислот, в недавних исследованиях рассматриваются новые механизмы контроля ферментов, участвующих в регуляции катаболизма лейцина, изолейцина и валина. Такие механизмы включают регуляцию их численности с помощью микроРНК и посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование, ацетилирование и убиквитинирование. Также анализировалось влияние циркадного ритма, возраста и mTORC1 на эти ферменты. Эти исследования могут быть полезными для разработки методов предотвращения нарушений, связанных с метаболизмом АРЦ (Mann et al., 2021).

Примерно 80% лейцина обычно используется для синтеза белка, а остальная часть превращается в  $\alpha$ -кетоизокапроат и  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутират в скелетных мышцах. Поэтому была выдвинута гипотеза, что некоторые функции лейцина модулируются его метаболитами, а  $\alpha$ -кетоизокапроат и  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутират в последнее время привлекли большое внимание в качестве пищевых добавок, используемых для повышения синтеза белка, ингибирования деградации белка и регулирования энергетического обмена (Duan et al., 2016, 2018).

**Аминокислоты с разветвленной углеродной цепью как сигнальные молекулы.** Известно, что АРЦ имеют решающее значение для анаболизма скелетных мышц и всего тела, а также для поддержания энергетического гомеостаза. Они также являются сигнальными молекулами, например, способными активировать у млекопитающих мишень комплекса рапамицина 1 (mTORC1). Это имеет значение для процессов метаболизма; кроме того, повышенные уровни АРЦ и их кетокислот в крови, а также нарушение катаболизма этих аминокислот вовлечены в развитие инсулинорезистентности и её последствий, включая сердечно-сосудистые заболевания и некоторые

виды рака. Показано также, что добавки этих аминокислот могут помочь в лечении некоторых хронических заболеваний (Mann et al., 2021).

АРЦ играют решающую роль в регуляции метаболизма, в процессах питания, здоровья кишечника и иммунитета у животных. Как наиболее распространённые незаменимые аминокислоты, они являются не только субстратами для синтеза азотистых соединений, но также сигнальными молекулами, регулирующими метаболизм глюкозы, липидов, синтез белка, здоровье кишечника и иммунитет через специальную сигнальную сеть, особенно фосфоинозитид-3-киназа и протеинкиназа, являющееся мишенью сигнального пути рапамицина (PI3K / АКТ / mTOR) (Tato et al., 2011; Jewell et al., 2013; Lynch, Adams, 2014). Последние исследования подтверждают, что АРЦ и их производные являются потенциальными биомаркерами таких заболеваний, как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, рак и сердечно-сосудистые заболевания. Эти заболевания тесно связаны с катаболизмом и балансом этих аминокислот. Следовательно, оптимизация их диетических уровней должна положительно сказаться на параметрах, связанных со здоровьем и болезнями (Nie et al., 2018).

Известно, что АРЦ повышают синтез белка за счёт модуляции трансляции, что объясняет их привлекательность для спортсменов для гипертрофии мышц, ускоренного восстановления и сохранения мышечной массы. Помимо анаболических эффектов, эти аминокислоты могут увеличивать содержание митохондрий в скелетных мышцах и адипоцитах, возможно, повышая окислительную способность. Однако повышенные уровни циркулирующих в крови АРЦ коррелируют с тяжестью инсулинорезистентности. Предполагается, что повышенный уровень циркулирующих в крови АРЦ, выявляемый при инсулинорезистентности, может быть результатом нарушения регуляции их распада (Gannon et al., 2018).

Таким образом, в последние годы мы являемся свидетелями выявления новых функций АРЦ: (1) недостаточный или чрезмерный их уровни в рационе усиливает липолиз; (2) эти аминокислоты, особенно изолейцин, играют важную роль в увеличении потребления и утилизации глюкозы за счет активации транспортёров глюкозы в кишечнике и мышцах; (3) добавление лейцина в рацион улучшает качество мяса откормочных свиней; (4) лейцин, валин и изолейцин полезны для здоровья молочных желез, качества молока и роста эмбрионов; (5) эти аминокислоты усиливают развитие кишечника, транспорт аминокислот в кишечнике и производство муцина; (6) лейцин, изолейцин и валин участвуют в регуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов. Кроме того, аномально повышенный уровень АРЦ в крови (снижение их катаболизма) является хорошим биомаркером для раннего выявления цирроза печени, ожирения, сахарного диабета и других метаболических заболеваний (Zhang et al., 2017; Holeček, 2018, 2020, 2020, 2021).

**Значение АРЦ в питании животных.** Стимуляция синтеза мышечного белка факторами питания особенно выражена в ранние периоды роста, и эффективность трансляционного механизма снижается с возрастом (Davis et al., 2008). Показано, что болюсное питание у новорожденных более эффективно стимулирует синтез мышечного белка, чем непрерывное питание (Davis et al., 2015). Катаболические стимулы, такие как инфекция, воспаление, нарушения всасывания в кишечнике и старение, притупляют или блокируют вызванную питанием стимуляцию синтеза мышечного белка на уровне инициации трансляции и сокращения образования тройного комплекса инициации и/или комплекса eIF4 (Goodman et al., 2011; Laufenberg et al., 2014; You et al., 2015).

Примерно 10% младенцев, рожденных в США, имеют низкую массу тела при рождении. Нарушение роста в неонатальный период - частое явление из-за непереносимости младенцами полноценного питания, проблемы увеличения поступления протеина и высокие потребности по содержанию питательных веществ для роста и развития. Лучшее понимание нутритивной регуляции в этот критический послеродовой период жизненно важен для разработки стратегии для улучшения роста и развития. Ранние исследования на животных продемонстрировали, что синтез мышечного белка значительно увеличивается после приёма пищи, и это увеличение связано с постпрандиальным повышением уровня аминокислот, а также инсулина. АРЦ являются мощными активаторами mTORC1 в мышцах независимо от инсулина/IGF-I-Akt (Columbus et al., 2015; Duan et al., 2016). Аналогичным образом факторы роста могут стимулировать передачу сигналов mTORC1 в скелетных мышцах независимо от уровня аминокислот (O'Connor et al., 2003). Дальнейшие

исследования показали, что лейцин в частности, и его метаболиты,  $\alpha$ -кетоизокапроновая кислота и  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутират, обладают уникальными анаболическими свойствами. Добавки с лейцином, вводимые парентерально или перорально, повышают синтез мышечного белка у новорожденных поросят, что делает его идеальным кандидатом для стимуляции роста младенцев с низкой массой тела при рождении (Columbus et al., 2015, 2015).

Быстрый рост скелетных мышц у новорожденного требует координации отложения белка и численности ядер в миомах. На этой стадии развития синтез мышечного белка очень чувствителен к поступлению аминокислот, особенно лейцина, при этом верно ли это утверждение для сателлитных клеток, как источника ядер мышечных волокон, остаётся неизвестным. В исследованиях зарубежных коллег показано, что размножение сателлитных клеток и численности ядер в миомах у новорожденных свиней ухудшаются, когда потребление белка с пищей белка снижается с 22,5 до 11,2 г белка/(кг/сут), и не восстанавливается с помощью добавок лейцина. Уровень белка в рационе у новорождённых влияет на экспрессию инсулиноподобного фактора роста (IGF). Снижение уровня диетического белка уменьшает экспрессию IGF2 в длиннейшей мышце спины на 60%, но не снижает экспрессию IGF1 или IGF1R ( $P < 0,05$ ). Лейцин не снижал экспрессию IGF2 (Rudar et al., 2020).

В исследованиях по АРЦ в качестве кормовой добавки для выращивания свиней имеет место проблема определения потребности в них организма при применении различных рационов. В недавних исследованиях было показано, что превышение в рационе лейцина от потребности на 100, 150, 200, 250, 300% у поросят с начальной живой массой 30 кг снижает показатели роста и скорости отложения азота, что, вероятно, является результатом повышенного катаболизма изолейцина и валина и сниженной их доступности (Kwon et al., 2019). Одним из подходов для предотвращения негативного эффекта высокого уровня лейцина в традиционных рационах растущих свиней является добавка в них валина и изолейцина, что позволит повысить эффективность использования аминокислот для синтеза белка и роста животных (Kwon et al., 2020).

Как было указано выше, у лейцина, изолейцина и валина первые этапы катаболизма не различаются из-за сходства их структуры. Эти аминокислоты обратимо трансаминируются в скелетных мышцах за счет активности аминотрансферазы с разветвленной цепью, а затем транспортируются в печень. Они подвергаются необратимому декарбоксилированию, катализируемому комплексом дегидрогеназы  $\alpha$ -кетокислоты с разветвленной цепью. Оба фермента являются общими для лейцина, валина и изолейцина, и повышенная ферментативная активность, стимулируемая избытком одного из них, повышает катаболизм всех АРЦ, что может привести к антагонизмам. По сравнению с другими АРЦ, лейцин и его кетокислота являются наиболее мощными стимуляторами ферментов, катализирующих их катаболизм. Кроме того, АРЦ и большие нейтральные аминокислоты (тирозин, триптофан, валин, изолейцин, лейцин, метионин и гистидин) имеют общие транспортёры в головном мозге.

Исследования показали, что высокие концентрации АРЦ, особенно лейцин, могут снижать поглощение больших нейтральных аминокислот, например, триптофана, который является предшественником серотонина и может оказывать значительное влияние на регулирование потребления корма. Наконец, высокие концентрации лейцина обладают способностью чрезмерно стимулировать сигнальный путь mTOR, что приводит к ингибирующему эффекту на потребление корма. Большинство исследований, проведенных для оценки влияния АРЦ на показатели роста свиней, по-видимому, сходятся во мнении, что высокие уровни лейцина снижают прирост массы тела, в основном из-за сокращения потребления корма. Тем не менее, в некоторых исследованиях, в основном на поросятах, не было обнаружено никаких доказательств влияния на показатели роста даже при чрезвычайно высоких уровнях лейцина в рационе. Можно предположить, что эти несоответствия обусловлены всем профилем аминокислот в рационе, а не только уровнем лейцина. Рационы для выращивания, как правило, содержат высокие уровни лейцина, но другие АРЦ также значительно превышают потребности, и они потенциально могут смягчить негативное влияние лейцина на их катаболизм. Действительно, некоторые исследования показывают, что, когда в рационе содержится высокий уровень лейцина, для оптимизации показателей роста требуется больше изолейцина и валина. Однако точная взаимосвязь между уровнем АРЦ и их оптимальным

соотношением в рационе свиней до конца не изучена. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять и количественно оценить взаимосвязь между большими нейтральными аминокислотами и АРЦ (Cemin et al., 2019).

Разработка рационов с низким содержанием сырого белка при сохранении адекватного снабжения аминокислотами за счёт добавления кристаллических аминокислот является устоявшейся практикой в питании свиней. Использование кристаллических аминокислот снижает затраты на корма и кормление и выведение азота при сохранении показателей роста. В настоящее время лизин, треонин, метионин, триптофан и валин широко используются в свиноводстве. После валина изолейцин, вероятно, является следующей лимитирующей аминокислотой в рационах из кукурузно-соевой муки (Figueroa et al., 2003). Однако, в то время как валин и изолейцин ограничивают потребление кукурузно-соевого шрота с низким уровнем протеина, лейцин обычно находится в избытке из-за его высокой концентрации в кукурузе и кукурузных побочных продуктах (Cemin et al., 2019). В этой ситуации применение низкопротеиновых рационов позволяет решить проблему избыточного содержания в рационах аминокислот и сбалансировать их по аминокислотному составу (Li et al., 2018). Добавление АРЦ в рацион с пониженным содержанием белка повышает синтез белка после кормления и ингибирует деградацию белка натошак, что в конечном итоге способствует увеличению массы скелетных мышц у поросят (Zheng et al., 2016a). В другом исследовании показано, что фосфорилирование mTOR и S6K1 в мышцах было усилено после добавления АРЦ в низкопротеиновый рацион поросят, вне зависимости от изменений в потреблении корма. Обогащение низкопротеиновых рационов АРЦ увеличивает потребление корма и мышечную массу, а также способствует улучшению показателей роста поросят (Zheng et al., 2016b).

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что пища оказывает специфические прямые и косвенные действия на активацию кишечных рецепторов, подобно коктейлю "гормонов" (Ryan, Seeley, 2013). Эта активация может увеличить секрецию гормонов желудочно-кишечного тракта, таких как пептид YY (PYY), глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) и холецистокинин (ССК) (Cummings, Overduin, 2017). В желудочно-кишечном тракте существует множество рецепторов для аминокислот, которые были обнаружены, например, такие как T1R1/T1R3, CaSR, GCR6A и mGluR (Brennan et al., 2014). Активация этих рецепторов может обеспечить регуляцию приёма пищи, пролиферации клеток желудочно-кишечного тракта, моторики тонкого кишечника и нервных рефлексов (Rozengurt, Sternini, 2007). Исследование структуры и функции рецепторов АРЦ жизненно важно для лучшего понимания их физиологической роли.

### **Заключение**

Лейцин, изолейцин и валин, как АРЦ, являются незаменимыми аминокислотами для животных и людей не только потому, что они не могут быть синтезированы в организме, но и в связи с их значительной метаболической и регуляторной ролью. Эти аминокислоты (особенно лейцин) повышают синтез белков, и в настоящее время они рассматриваются как кормовые добавки для улучшения мясной продуктивности и качества мяса при выращивании и откорме свиней. Недавние исследования выявили новые метаболические функции АРЦ. Эти аминокислоты являются регуляторами метаболизма не только белков, но также липидов и углеводов. Они поддерживают функционирование молочных желез, повышают качество молока и помогают в ранней имплантации и развитии эмбрионов. Лейцин, валин и изолейцин улучшают здоровье кишечника и его способность транспортировать аминокислоты, повышают иммунитет за счёт увеличения экспрессии  $\beta$ -дефензина, повышающего регуляторную функцию провоспалительных цитокинов и понижающего действие противовоспалительных цитокинов. Наконец, они являются биомаркерами для раннего выявления хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение у людей. В дальнейшем с помощью высокопроизводительной функциональной геномики, метаболомики и протеомики можно будет в большей мере раскрыть функции АРЦ в экспрессии генов, синтезе белков и регуляции метаболизма.

### Список литературы

1. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г., Федорова А.В., Земляной Р.А. Сигнальные пути и факторы регуляции синтеза и распада белков в скелетных мышцах (обзор). // Проблемы биологии продуктивных животных. 2020. № 1. С. 24-33.
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.
3. Попова Т.С., Шестапалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: Издат. дом "М-Вести", 2002. 320 с.
4. Шейбак В.М. Лейцин, изолейцин, валин: биохимические основы разработки новых лекарственных средств. Гродно: ГрГМУ, 2014. 244 с.
5. Шейбак В.М. Мацюк Я.Р. Жмакин А.И. Андреев В.П. Низкомолекулярные биорегуляторы: лейцин. // Труды Гродн. Госмедуниверситета. Гродно. 2003. С. 68-70.
6. Шейбак В.М. Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью. // Здоровоохранение. 1999. № 6. С. 25-27.
7. Abdalla S.A.S., Elfaghi R. A perspective on interaction between lipid and branched chain amino acids (BCAA) in developing insulin resistance. // *Medicine*. 2014. Vol. 1. P. 8-12.
8. Brennan S.C., Davies T.S., Schepelmann M., Riccardi D. Emerging roles of the extracellular calcium-sensing receptor in nutrient sensing: control of taste modulation and intestinal hormone secretion. // *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 111. S16-S22. doi: 10.1017/S0007114513002250
9. Baquet A., Lavoigne A., Hue L. Comparison of the effects of various amino acids on glycogen synthesis, lipogenesis, and ketogenesis in isolated rat hepatocytes. // *Biochem. J.* 1991. Vol. 273. P. 57-62.
10. Block K.P., Aftring R.P., Buse M.G. Regulation of rat liver branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase activity by meal frequency and dietary protein. // *J. Nutr.* 1990. Vol. 120. P. 793-799.
11. Bloomgarden Z. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? // *J Diabetes*. 2018. Vol. 10. No. 5. P. 350-352. doi: 10.1111/1753-0407.12645
12. Cemin H.S., Tokach M.D., Woodworth J.C., Dritz S.S., DeRouchey J.M., Goodband R.D. Branched-chain amino acid interactions in growing pig diets. // *Transl. Anim. Sci.* 2019. Vol. 3. No.4. P. 1246-1253. DOI:10.1093/tas/txz087
13. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P.13-23. doi: 10.1172/JCI30227
14. Columbus D.A., Fiorotto M.L., Davis T.A. Leucine is a major regulator of muscle protein synthesis in neonates. // *Amino Acids*. 2015. Vol. 47. No. 2. P. 259-270. DOI: 10.1007/s00726-014-1866-0
15. Columbus D.A., Steinhoff-Wagner J., Suryawan A., Nguyen H.V., Hernandez-Garcia A., Fiorotto M.L., Davis T.A. Impact of prolonged leucine supplementation on protein synthesis and lean growth in neonatal pigs. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 2015. Vol. 309. P. 601-610.
16. Chotechuang N., Azzout-Marniche D., Bos C. mTOR, AMPK, and GCN2 coordinate the adaptation of hepatic energy metabolic pathways in response to protein intake in the rat. // *Am. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2009. Vol. 297. P. 1313-1323.
17. Duan Y.H., Zeng L.M., Li F.N., Kong X.F., Xu K., Guo Q.P., Wang W.L., Zhang L.Y.  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methyl butyrate promotes leucine metabolism and improves muscle fibre composition in growing pigs. // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 2018. Vol. 102. No. 5. P. 1328-1339. DOI: 10.1111/jpn.12957
18. Duan Y., Li F., Li Y., Tang Y., Kong X., Feng Z., Anthony T.G., Watford M., Hou Y., Wu G., Yin Y. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. // *Amino Acids*. 2016. Vol. 48. P. 41-51.
19. Davis T.A., Fiorotto M.L., Suryawan A. Bolus vs. continuous feeding to optimize anabolism in neonates. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Care*. 2015. Vol. 18. P. 102-108.
20. Davis T.A., Suryawan A., Orellana R.A., Fiorotto M.L., Burrin D.G. Amino acids and insulin are regulators of muscle protein synthesis in neonatal pigs. // *Animal*. 2010. Vol. 4. P. 1790-1796. DOI: 10.1017/S1751731110000984
21. Davis T.A., Suryawan A., Orellana R.A., Nguyen H.V., Fiorotto M.L. Postnatal ontogeny of skeletal muscle protein synthesis in pigs. // *J. Anim. Sci.* 2008. Vol. 86. P. E13-18.
22. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Федорова А.В., Земляной Р.А., Соловьева А.Г. Фенотипическая регуляция животного скелетного мышечного метаболизма. // *Украин. Ж. Экол.* 2019. Т. 9. No 4. P. 651-656. DOI: 10.15421/2019\_804
23. Freund H., Yoshimura N., Lunetta L., Fischer J. The role of the branched-chain amino acids in decreasing muscle catabolism in vivo. // *Surgery*. 1978. Vol. 83. P. 611-618.

24. Figueroa J. L., Lewis A. J., Miller P. S., Fischer R. L., Diedrichsen R. M. Growth, carcass traits, and plasma amino acid concentrations of gilts fed low-protein diets supplemented with amino acids including histidine, isoleucine, and valine. // *J. Anim. Sci.* 2003. Vol. 81. P. 1529-1537. DOI:10.2527/2003.8161529 x
25. Gannon N.P., Schnuck J.K., Vaughan R.A. BCAA Metabolism and Insulin Sensitivity - Dysregulated by Metabolic Status? // *Mol. Nutr. Food Res.* 2018. Vol. 62. No. 6. e1700756. DOI: 10.1002/mnfr.201700756.
26. Goodman C.A., Mayhew D.L., Hornberger T.A. Recent progress toward understanding the molecular mechanisms that regulate skeletal muscle mass. // *Cell Signal.* 2011. Vol. 23. P. 1896-1906.
27. Herman M.A., Peroni O.D., Kahn B.B. Adipose-specific overexpression of Glut-4 causes hypoglycemia by altering branched chain amino acid metabolism. // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. P. 311.
28. Holeček M. The role of skeletal muscle in the pathogenesis of altered concentrations of branched-chain amino acids (valine, leucine, and isoleucine) in liver cirrhosis, diabetes, and other diseases. // *Physiol. Res.* 2021. Vol. 70. No 3. P. 293-305. DOI: 10.33549/physiolres.934648.
29. Holeček M. Why are branched-chain amino acids increased in starvation and diabetes? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. No 10. P. 3087-3095. DOI: 10.3390/nu12103087.
30. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. // *Nutr. Metab. (Lond).* 2018. Vol. 15. P. 15-33. DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1
31. Holeček M. Branched-chain amino acids and branched-chain keto acids in hyperammonemic states: metabolism and as supplements. // *Metabolites.* 2020. Vol.10. No 8. P. 324. DOI: 10.3390/metabo10080324
32. Hedden M.P., Buse M.G. General stimulation of muscle protein synthesis by branched chain amino acids in vitro. // *Exp. Biol. Med.* 1979. Vol. 160. P. 410-415. DOI: 10.3181/00379727-160-40460
33. Jewell J.L., Russell R.C., Guan K.L. Amino acid signalling upstream of mTOR. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. Vol. 14. P. 133-139. DOI: 10.1038/nrm3522
34. Kwon W.B., Touchette K.J., Simongiovanni A., Syriopoulos K., Wessels A., Stein H.H. Excess dietary leucine in diets for growing pigs reduces growth performance, biological value of protein, protein retention, and serotonin synthesis. // *J. Anim. Sci.* 2019. Vol. 97. No.10. P.4282-4292. DOI: 10.1093/jas/skz259.
35. Kwon W.B., Soto J.A., Stein H.H. Effects on nitrogen balance and metabolism of branched-chain amino acids by growing pigs of supplementing isoleucine and valine to diets with adequate or excess concentrations of dietary leucine. // *J. Anim. Sci.* 2020. Vol. 98. No.11. skaa346. DOI: org/10.1093/jas/skaa346.
36. Kainulainen H., Hulmi J.J., Kujala U.M. Potential role of branched-chain amino acid catabolism in regulating fat oxidation. // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2013. Vol. 41. P. 194-200. DOI: 10.1097/JES.0b013e3182a4e6b6.
37. Laufenberg L.J., Pruznak A.M., Navaratnarajah M., Lang C.H. Sepsis-induced changes in amino acid transporters and leucine signaling via mTOR in skeletal muscle. // *Amino Acids.* 2014. Vol. 46. P. 2787-2798.
38. Lee J., Vijayakumar A., White P.J., Xu Y., Ilkayeva O., Lynch C.J., Newgard C.B., Kahn B.B. BCAA supplementation in mice with diet-induced obesity alters the metabolome without impairing glucose homeostasis. // *Endocrinology.* 2021. Vol. 162. No. 7: bqab062. DOI: 10.1210/endo/bqab062
39. Layman D.K., Evans E., Baum J.I. Dietary protein and exercise have additive effects on body composition during weight loss in adult women. // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 1903-1910.
40. Lei J., Feng D., Zhang Y., Dahanayaka S., Li X., Yao K. Regulation of leucine catabolism by metabolic fuels in mammary epithelial cells. // *Amino Acids.* 2012. Vol. 43. P. 2179-2189. DOI: 10.1007/s00726-012-1302-2
41. Li P., Knabe D.A., Kim S.W., Lynch C.J., Hutson S.M., Wu G. Lactating porcine mammary tissue catabolizes branched-chain amino acids for glutamine and aspartate synthesis. // *J. Nutr.* 2009. Vol. 139. P. 1502-1509. DOI: 10.3945/jn.109.105957
42. Li Y.H., Li F.N., Duan Y.H., Guo Q.P., Wen C.Y., Wang W.L., Huang X.G., Yin Y.L. Low-protein diet improves meat quality of growing and finishing pigs through changing lipid metabolism, fiber characteristics, and free amino acid profile of the muscle. // *J. Anim. Sci.* 2018. Vol. 96. No. 8. P. 3221-3232.
43. Lynch C.J., Adams S.H. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. Vol. 10. P. 723-736. DOI: 10.1038/nrendo.2014.171
44. Monirujjaman Md., Ferdouse A. Metabolic and physiological roles of branched-chain amino acids. // *Mol. Biol.* 2014. Vol. 6. P. 66-72. DOI: org/10.1155/2014/364976
45. Manjarín R., Columbus D.A., Suryawan A., Nguyen H.V., Hernandez-García A.D., Nguyet-Minh Hoang N-M., Marta L. Fiorotto M.L., Davis T. Leucine supplementation of a chronically restricted protein and energy diet enhances mTOR pathway activation but not muscle protein synthesis in neonatal pigs. // *Amino Acids.* 2016. Vol. 48. No. 1. P. 257-267. DOI: 10.1007/s00726-015-2078-y.
46. Mann G., Mora S., Madu G., Adegoke O.A.J. Branched-chain amino acids: catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. // *Front Physiol.* 2021. Vol. 12. P. 702-826. DOI: 10.3389/fphys.2021.702826
47. Meijer A.J. Amino acid regulation of autophagosome formation. // *Meth. Mol. Biol.* 2008. Vol. 445. P. 89-109.

48. Nie C., He T., Zhang W., Zhang G., Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 4. P. 954. DOI: 10.3390/ijms19040954
49. Nishimura J., Masaki T., Arakawa M., Seike M., Yoshimatsu H. Isoleucine prevents the accumulation of tissue triglycerides and upregulates the expression of PPAR $\alpha$  and uncoupling protein in diet-induced obese mice. // *J. Nutr.* 2010. Vol. 140. P. 496-500. DOI: 10.3945/jn.109.108977
50. Nair K.S., Short K.R. Hormonal and signaling role of branched-chain amino acids. // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 1547-1552.
51. Newgard C.B., An J., Bain J.R., Muehlbauer M.J., Stevens R.D., Lien L.F. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. // *Cell Metab.* 2009. Vol. 9. P. 311-326. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002
52. Negro M., Giardina S., Marzani B., Marzatico F. Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2008. Vol. 48. P. 347-351.
53. O'Connor P.M., Kimball S.R., Suryawan A., Bush J.A., Nguyen H.V., Jefferson L.S., Davis T.A. Regulation of translation initiation by insulin and amino acids in skeletal muscle of neonatal pigs. // *Am. J. Physiol. Endocr. Metabol.* 2003. Vol. 285. P. 40-53.
54. Rudar M., Columbus D.A., Steinhoff-Wagner J., Suryawan A., Nguyen H. V., Fleischmann R., Davis T. A., Fiorotto M. L. Leucine supplementation does not restore diminished skeletal muscle satellite cell abundance and myonuclear accretion when protein intake is limiting in neonatal pigs. // *J. Nutr.* 2020. Vol. 150. P. 22-30. DOI: 10.1093/jn/nxz216
55. Ryan K.K., Seeley R.J. Food as a hormone // *Science.* 2013. Vol. 339. P. 918-926. doi: 10.1126/science.1234062
56. Riaz R., Wykes L.J., Ball R.O. The total branched chain amino acid requirement in young healthy adult men determined by indicator amino acid oxidation by use of L-[1-13C]phenylalanine. // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. P. 1383-1389.
57. Rozengurt E, Sternini C. Taste receptor signaling in the mammalian gut. // *Curr. Opin Pharmacol.* 2007. Vol. 7. P. 557-562. DOI: 10.1016/j.coph.2007.10.002
58. Saha A.K., Xu X.J., Lawson E. Downregulation of AMPK accompanies leucine- and glucose-induced increases in protein synthesis and insulin resistance in rat skeletal muscle. // *Diabetes.* 2010. Vol. 59. No 10. P. 2426-2434.
59. Tato I., Bartrons R., Ventura F., Rosa J.L. Amino acids activate mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) via PI3K/Akt signaling. // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. P. 6128-6142. DOI: 10.1074/jbc.M110.166991
60. Tanti J.F., Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. // *Curr. Opin Pharmacol.* 2009. Vol. 9. P. 753-762. DOI: 10.1016/j.coph.2009.07.004
61. Teodoro G.F.R., Vianna D., Torres-Leal F.L., Pantaleão L.C., Matos-Neto E.M., Donato J. // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. P. 924-930. DOI: 10.3945/jn.111.146266
62. Wijekoon E.P., Skinner C., Brosnan M.E. Amino acid metabolism in the Zucker diabetic fatty rat: effects of insulin resistance and of type 2 diabetes. // *Can. J. Physiol. Pharm.* 2004. Vol. 82. P. 506-514.
63. Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. // *Amino Acids.* 2013. Vol. 45. P. 407-411. DOI: 10.1007/s00726-013-1500-6
64. You J.S., Anderson G.B., Dooley M.S., Hornberger T.A. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice // *Disease models & mechanisms.* 2015. Vol. 8. P. 1059-1069.
65. Zhang S., Zeng X., Ren M., Mao X., Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2017. Vol. 8. P. 10-20. DOI: 10.1186/s40104-016-0139-z
66. Zhang Q., Hou Y., Bazer F.W., He W., Posey E.A., Wu G. Amino acids in swine nutrition and production. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. Vol. 1285. P. 81-107. DOI: 10.1007/978-3-030-54462-1\_6
67. Zhao Y., Hawes J., Popov K.M. Site-directed mutagenesis of phosphorylation sites of the branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex. // *J. Biol. Chem.* 1994. 269. P. 18583-18587.
68. Zheng L., Wei H., He P., Zhao S., Xiang Q., Pang J., Peng J. Effects of supplementation of branched-chain amino acids to reduced-protein diet on skeletal muscle protein synthesis and degradation in the fed and fasted states in a piglet model. // *Nutrients.* 2016. Vol. 9. No 1. P. 17-25. DOI: 10.3390/nu9010017 (a)
69. Zheng L., Wei H., Cheng C., Xiang Q., Pang J., Peng J. Supplementation of branched-chain amino acids to a reduced-protein diet improves growth performance in piglets: involvement of increased feed intake and direct muscle growth-promoting effect. // *Br. J. Nutr.* 2016. Vol. 115. No 12. P. 2236-2245. DOI: 10.1017/S0007114516000842. (b)

70. Zheng L., Wei H., Cheng C., Xiang Q., Pang J., Peng J. Supplementation of branched-chain amino acids to a reduced-protein diet improves growth performance in piglets: involvement of increased feed intake and direct muscle growth-promoting effect // *Br. J. Nutr.* 2016. Vol. 115. No 12. – P. 2236-2245. DOI: 10.1017/S0007114516000842. (b).

#### References (for publications in Russian)

1. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Fedorova A.V., Zemlyanoi R.A. [Signaling pathways and factors regulating protein synthesis and degradation in skeletal muscles: a review]. *Problemy biologii produktivnykh zivotnykh - Problems of biology of productive animals*. 2020. 1: 24-33.
2. 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 zivotnykh - Problems of biology of productive animals*. 2020. 3: 89-97.
3. Popova T.S., Shestapalov A.E., Tamazashvili T.Sh., Leiderman I.N. *Nutritivnaya podderzhka bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh* (Nutritional support for critically ill patients). Moscow: M-Vesti Publ., 2002. 320 p.
4. Sheibak V.M. *Leitsin, izoleitsin, valin: biokhimicheskie osnovy razrabotki novykh lekarstvennykh sredstv* (Leucine, isoleucine, valine: biochemical basis for new drug development). Grodno: GrGMU Publ., 2014. 244 p.
5. Sheibak V.M. [Regulation and pathophysiological significance of the metabolism of amino acids with a branched hydrocarbon chain]. *Zdravookhranenie – Healthcare*. 1999. 6: 5-27.
6. Sheibak V.M. Matsyuk Ya.R. Zhmakin A.I. Andreev V.P. [Low molecular weight bioregulators: leucine] *Trudy Grodn. Gosmeduniversiteta – Proceedings of Grodn. State Medical University*. 2003. P. 68-70.

UDC: 577.112.382:577.121.122:57.017.64

#### Physiological significance and metabolic functions of leucine, isoleucine, and valine in animals: a review

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

<sup>1</sup>Scientific Research Technological Center "Preventive Information Medicine", Obninsk, Kaluga oblast; <sup>2</sup>Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition – Branch of Federal Research Center of Animal Husbandry – Ernst VIZh, Borovsk, Kaluga oblast, Russian Federation

**ABSTRACT.** In recent years, a number of new functions of branched-chain amino acids (BCAA) - leucine, valine and isoleucine - have been revealed in various states of the body in animals and humans. These amino acids are involved in the regulation of the metabolism of not only proteins, but also lipids and carbohydrates, maintain the health of the mammary glands and intestines, improve milk quality and help in early implantation and development of embryos. BCAA (especially leucine) increase protein synthesis and are currently considered as feed additives to improve meat productivity and meat quality in raising and fattening pigs. The main sections of the review: metabolic functions of leucine, isoleucine and valine; metabolism of BCAA; functions of BCAA as signaling molecules; the importance of BCAA in animal nutrition. New aspects of metabolic and regulatory functions of BCAA include a number of regularities: 1) insufficient or excessive levels of them in the diet enhances lipolysis; 2) these amino acids, especially isoleucine, play an important role in glucose utilization by activating glucose transporters in the intestines and muscles; 3) these amino acids enhance the development of the intestine, the transport of amino acids in the intestine and the production of mucin; 4) leucine, isoleucine and valine are involved in the regulation of innate and adaptive immune responses. In the near future, the use of high-performance functional genomics, metabolomics, and proteomics will make it possible to more fully reveal the functions of BCAA in gene expression, protein synthesis, and metabolism regulation.

*Key words:* leucine, valine, isoleucine, animal growth and development, protein synthesis, metabolism

**Problemy biologii produktivnykh zivotnykh - Problems of Productive Animal Biology. 2021. 4: 40-50**

Поступило в редакцию: 06.12.2021

Получено после доработки: 20.12.2021

**Еримбетов Кенес Тагаевич**, д.б.н., рук. докл. и клин. иссл. тел. 8(919)031-50-34, erimbetovkt@mail.ru;  
**Обвинцева Ольга Витальевна**, к.б.н., м.н.с., тел. 8(903)814-79-76, obvintseva.olga@yandex.ru;  
**Софронова Ольга Владимировна**, к.т.н., с.н.с., тел. 8(910) 517-59-42, sova60@rambler.ru