

УДК 577.112:577.217

UDC 577.112:577.217

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЖИВОТНЫХ  
ПРИ АМИНОКИСЛОТНОМ ИМБАЛАНСЕ  
ЧАСТЬ I**

**GENE EXPRESSION OF ANIMALS IN THE  
AMINO ACID IMBALANCE  
Part I**

Рядчиков Виктор Георгиевич  
д.б.н., профессор, академик РАСХН  
[ryadchikov@mail.ru](mailto:ryadchikov@mail.ru)

Ryadchikov Victor Georgievich  
Dr.Sci.Biol., professor, academician of Russian  
Academia of Agriculture

Плотников Владимир Константинович  
д.б.н., доцент  
[vkpbio21@mail.ru](mailto:vkpbio21@mail.ru)  
*Кубанский государственный аграрный  
университет, Краснодар, Россия*

Plotnikov Vladimir Konstantinovich  
Dr.Sci.Biol., associate professor  
*Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russia*

В обзоре рассмотрены достижения мировой  
молекулярной биологии в исследовании  
особенностей экспрессии генов животных в  
условиях аминокислотного имбаланса

This review covers the advances of the molecular  
biology in the study of gene expression characteristics  
of animals in the amino acid imbalance

Ключевые слова: ЖИВОТНЫЕ, ПИТАНИЕ,  
АМИНОКИСЛОТЫ, ГЕНЫ, РИБОСОМЫ, ДНК,  
РНК, БЕЛКИ

Keywords: ANIMALS, FOOD, AMINO ACIDS,  
GENES, RIBOSOME, DNA, RNA, PROTEIN

## I. Введение

В конце 90-х годов XX века молекулярные биологи объявили о начале постгеномной эры в биологии. Секвенирование ДНК становится рутинным, хотя и дорогим, делом, а расшифровка генома является всего лишь фундаментом или инструментом для дальнейших исследований биологических закономерностей функционирования живого организма. На очереди находятся исследования проблемы саморегуляции многофакторных метаболических систем на уровне макромолекул методами интегральной молекулярной биологии. Живой объект – непрерывное единство вещества и действия, структуры и функции. Доминантой функциональной организации являются регуляторные механизмы.

Начало XXI века ознаменовано прорывом в области познания и практического использования в медицине и сельском хозяйстве регуляции экспрессии генов в связи с открытием явления РНК-интерференции.

Однако многие практические задачи не имеют пока что своего решения из-за слабого знания молекулярных процессов, определяющих их формирование. Как и прежде объектами исследований в науке остаются три явления, исследования которых в сравнении с нормой даёт основную массу новых знаний – это мутации, стрессы и болезни. В последнее время этот весьма неширокий набор стратегических направлений исследований пополнился ещё одним компонентом, и триада превратилась в тетраду – это трансгенные организмы, исследование особенностей метаболизма которых позволяет лучше понять регуляцию экспрессии генов.

Одним из распространённых стрессов в животноводстве является несбалансированность кормов [1-3]. Безбелковое, аминокислотное и пищевое голодание вряд ли интересны для животноводов, задача которых состоит, прежде всего, в организации кормления животных, достаточного и полноценного по всем элементам. Тем не менее, вышеназванные стрессовые варианты в сравнении с нормальным питанием представляют большой научный интерес при изучении молекулярных механизмов регуляции экспрессии генов в клетках животных, которые включают перестройку хроматина, процессинг РНК и транспорт её из ядра в цитоплазму, изменение стабильности мРНК и ещё целый ряд посттранскрипционных и посттрансляционных явлений. Как следствие в клетке увеличивается количество белков, участвующих в метаболизме аминокислот, включая белки, осуществляющие транспорт аминокислот через мембраны, транскрипционные и трансляционные факторы, в том числе регуляторные белки с лейциновой застёжкой-молнией, факторы роста и специфические ферменты [4,5].

Таким образом, важная практическая задача является одновременно и хорошей модельной системой для фундаментальных исследований в сфере регуляции экспрессии генов эукариот.

## **II. Что такое имбаланс аминокислот?**

В отличие от растений животные способны синтезировать далеко не все аминокислоты. Из 20-ти постоянно встречающихся в белках аминокислот в животной клетке синтезируются в среднем только половина их (заменимые аминокислоты), остальные 50% белковых аминокислот не синтезируются (незаменимые аминокислоты). К незаменимым аминокислотам относятся: валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, триптофан, гистидин и аргинин. Хорошо известно, что недостаточное содержание одной или нескольких незаменимых аминокислот нарушает нормальное развитие животных, так как биосинтез белка не обеспечен необходимыми компонентами и идёт на низком уровне. Как правило, это приводит к снижению роста животных. Введение в рацион недостающих незаменимых аминокислот позволяет нормализовать белковый обмен и увеличить прирост на каждую израсходованную единицу корма.

Различают несколько форм сбалансированности диет по аминокислотам относительно норм потребности и по действию на аппетит, рост, биосинтез белка и здоровье растущих животных: дефицит, имбаланс и баланс. Отличие диет с дефицитом аминокислот от диет с имбалансом состоит в том, что реакция животных на первом определяется недостатком, а на втором – как недостатком, так и избытком аминокислот. Баланс – это такая форма сбалансированности диет, при которых содержание каждой незаменимой аминокислоты соответствует нормам потребности без недостатка и избытка. При этом количество заменимых аминокислот находится в физиологически необходимом соотношении к незаменимым. Такой белок называют «идеальным». Животные на диетах с «идеальным» белком развивают высокий аппетит, хорошо растут при минимальных затратах белка и энергии на единицу прироста [6-8].

### III. Транспортные системы аминокислот.

В метаболизме аминокислот большое значение имеют транспортные системы (транспортные белки или транслоказы), обеспечивающие селективный транспорт аминокислот и имеющие ключевое значение, когда потоки несбалансированных и излишних аминокислот повышаются.

В печени имеется несколько различных транспортных систем переноса аминокислот через мембраны гепатоцитов, включая  $\text{Na}^+$ -зависимые системы А, ASC,  $X_{AG}$ , представленные разными транспортными белками. Система ASC включена в транспорт нейтральных аминокислот. В этой системе обнаружены два транспортных белка ASCT1 и ASCT2 [9]. В системе транспорта глутаминовой аминокислоты  $X_{AG}$  выделены пять изоформ транспортных белков от EAAT1 до EAAT5 (amino acid transporter). У крыс на рационе, соответствующем 50% молочного белка, происходило увеличение в 8 и 1,5 раз количества белков транспортных систем гепатоцитов, соответственно - аланиновой системы А и системы переноса нейтральных аминокислот ASC [10]. Активация системы А в гепатоцитах связана с повышением активности ферментов катаболизма аминокислот: аланиновой аминотрансферазы, аргиназы (цикл мочевинообразования), серин-дегидратазы. Увеличение их активности способствует снижению концентрации излишних свободных аминокислот.

Транспортные белки печени EAAT2 и EAAT4 участвуют в активации транспортной системы  $X_{AG}$ . Исследования показали, что высокобелковое питание способствует увеличению транскрипции генов EAAT белков в 1,5 раза и активности транспортной системы в 2,7 раза по сравнению с таковыми у крыс при норме белка [9]. Из 5 изоформ глутамин-транспортных белков системы  $X_{AG}$  наиболее заметно повышается концентрация мРНК EAAT2, т.е. напрямую зависит от уровня белка в диете. Повышенный транспорт аминокислот в печени обусловлен

высокой активностью катаболических реакций, таких как цикл мочевины и глюконеогенеза [11].

Трансмембранная доставка глутаминовой кислоты является важнейшей в условиях избыточного белкового питания, когда значительное количество аммиака ускользает от синтеза мочевины. Поглотителем аммиака является глутамин, который синтезируется из глутаминовой кислоты с помощью глутаминовой синтазы [12].

Основной фермент в сахаропин-зависимом пути катаболизма лизина является лизин- $\alpha$ -кетоглутарат редуктаза (ЛКР). Он обнаружен в митохондриальном матриксе печени. У крыс на рационе с высоким содержанием белка (60%) уровни ЛКР, сахаропин-дегидрогеназы, лизина и его оксидация повышались более чем в 3 раза. Активность поглощения митохондриями лизина и активность оксидации находятся в прямой зависимости. Кормление поросят диетой с содержанием белка 50-75% приводило к повышению уровня лизина в плазме крови и печени, активности ЛКР и скорости оксидации в 400-500 раз. Как у крыс, так и у поросят после адаптации к высокому уровню белка, активность ЛКР превышала скорость оксидации в 400-500 раз, доказывая тем самым, что перенос лизина транспортёрами ограничен по скорости. Инфузия лизина (4% от диеты) поросятам в течение 24 часов не возвращала с мочой или в тканях до 80% лизина. Вероятно, другие пути и ткани, помимо печени, могут быть включены в окисление лизина [13].

#### **IV. Как развивается реакция организма животного на аминокислотный состав пищи?**

Регуляция экспрессии генов у животных отличается по ряду аспектов от таковой у растений, бактерий и дрожжей в том, что включает комплекс взаимодействий нервных, гормональных и пищевых факторов.

Система рецепции незаменимых аминокислот (обнаружение дефицита или избытка) находится в головном мозге. Здесь происходит формирование сигналов последующего пищевого поведения, выражающегося в предпочтительном поедании сбалансированных кормов или развития стойкого отвращения к диете с дефицитом или имбалансом с последующей адаптацией и повышением потребления корма, или – невозможность адаптации, в зависимости от остроты имбаланса незаменимых аминокислот.

Существуют экспериментальные доказательства того, что в этих реакциях главную роль играет передняя кора грушевидной доли (КГД- *anterior piriform cortex* - APC) головного мозга [14-17]. Здесь происходит интеграция сигналов дефицита незаменимых аминокислот. К настоящему времени известно, что протеин-киназы являются необходимыми передатчиками сигнальных импульсов в нервной системе и формирования рефлексов. Поскольку имбаланс диет по аминокислотам приводит к устойчивому отвращению к пище, предполагается, что фосфорилирование определённых белков при помощи протеин-киназ может играть важную роль в возникновении аноректической реакции.

Установлена взаимосвязь между аноректической реакцией, синтезом РНК и белков: при одновременной инъекции лимитирующей аминокислоты в КГД крыс и остановки синтеза белка пуромицином или транскрипции актиномицином Д наблюдается отсутствие увеличения потребления имбалансной диеты [15]. При дефиците аминокислоты соответствующая не загруженная тРНК активирует GCN-киназу (*general control nondepressing*), что приводит к последующему фосфорилированию фактора инициации трансляции  $2\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ). В результате через 20 минут после потребления дефицитной диеты концентрация фосфорилированной p-eIF2 $\alpha$  увеличивается в нейронах КГД коры головного мозга, чувствительных к аминокислотам [16]. Эти уникальные молекулярные

хемосенсоры отвечают на аминокислотное голодание пищевым поведением у животных. Фосфорилированная форма eIF2 (p-eIF2 $\alpha$ ) глобально снижает синтез белка в результате ингибирования центрального фактора инициации трансляции. Как следствие увеличивается количество регуляторных белков с лейциновой застёжкой-молнией (bZIP), таких как ATF4, c-jun и ССААТ/энхансер-связывающий белок (С/ЕВР) [17]. Таким образом, eIF2 $\alpha$  является ключевым интегральным регуляторным сигналом аминокислотного стресса в животной клетке.

#### **V. Аминокислоты как сигнальные вещества**

Пищевые сигналы играют важную роль у млекопитающих в регуляции экспрессии генов. Установлено, что в этом участвуют составляющие диет как мажорные (углеводы, жирные кислоты, стеролы), так и минорные (минеральные вещества и витамины) [18, 19]. Но особенно большое значение имеет в этом отношении регуляция физиологического аминокислотного гомеостаза. В настоящее время есть все основания рассматривать аминокислоты как сигнальные вещества, подобно гормонам, нейропептидам и трасмиттерам. Принцип действия сигнальных веществ состоит в том, что они способны возбуждать рецепторы либо на поверхности клеточных мембран (гидрофильные вещества), либо в цитозоле или ядре (гидрофобные вещества). После связывания с рецептором в процесс вступают внутриклеточные медиаторы – вещества, проводящие сигнал от плазмолеммы к специальным регуляторным белкам (протеинкиназам). В качестве медиаторов выступают такие вещества, как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), гуанозинмонофосфат (цГМФ), оксид азота (NO), простагландины, Ras-белок и другие [20,21].

#### **VI. mTOR- сигнальный путь и его основные функции**

Протеинкиназы – это ферменты, способные выполнять регуляторную функцию путём фосфорилирования строго определённых

белков по аминокислотным остаткам серина, треонина и тирозина. Фосфорилирование (или дефосфорилирование) под действием протеинкиназ – является одним из способов регуляции функционирования белков как структурных, так и ферментативных. Фосфорилирование ведёт к изменению конформации белков-ферментов и, как следствие, в одних случаях – к повышению, в других к понижению их активности.

В регуляторной цепочке чаще всего участвует не одна, а каскад из нескольких протеинкиназ. Объектами фосфорилирования являются факторы транскрипции, трансляции и, как следствие, изменение их активности и получения ответа, адекватного сигналу, действующему на клетку, Чаще всего это происходит как следствие активации или угнетения трансляции соответствующей мРНК, но это может быть и любой другой этап реализации генетической информации от ДНК и РНК к синтезу белка.

За последние годы был достигнут значительный прогресс в исследовании системы протеин-киназ, получившей название mTOR (mammalian target of rapamycin), и понимании молекулярных механизмов, путём которых аминокислоты контролируют синтез и обмен мРНК [22]. Установлено, что аминокислоты с разветвлёнными цепями (АКРЦ) – лейцин, изолейцин и валин стимулируют синтез белка в скелетных мышцах с такой же эффективностью, как и полная смесь всех аминокислот. Это явление привлекло широкое внимание представителей спортивной медицины, так как позволяет управлять мышечной массой спортсменов. Действия лейцина осуществляется через протеин-киназу mTOR [23-25].

mTOR представляет собой белок с мол. массой 289 кДа и относится к классу серин-треониновых протеинкиназ. История изучения начинается с середины 1990-ых годов, когда внимание исследователей привлёк необычайно широкий спектр действия рапамицина, антибиотика, традиционно используемого в клинической практике в качестве



иммунодепрессанта. Было установлено, что рапамицин подавляет пролиферативную активность клеток не только лимфоидного ряда, но и многих других тканей, в том числе и опухолевых. Дальнейшие исследования привели к идентификации белков-мишеней рапамицина у млекопитающих, за которыми так и утвердилось название «mammalian target of rapamycin» (mTOR) [26-29].

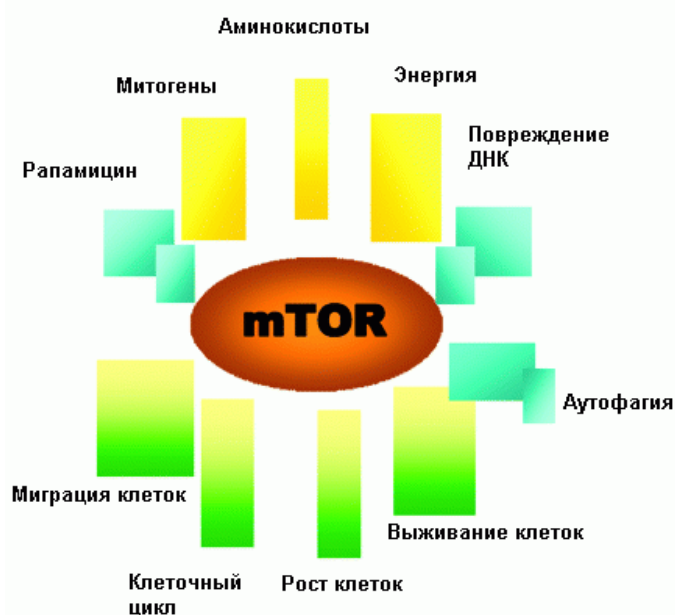
В клетках mTOR обнаруживается в виде двух функционально различных комплексов mTORC1 и mTORC2. Комплекс mTORC1 является мишенью иммунодепрессанта рапамицина (это объясняет название белка «мишень рапамицина у млекопитающих»). mTOR1 активируется аминокислотами (в основном лейцином), инсулином, факторами роста, сывороткой, фосфорной кислотой и оксидативным стрессом; ингибируется – низким уровнем питательных веществ и ростовых факторов, кофеином, рапамицином и куркумином (рис. 1) [26].

При активации аминокислотами сигнал опосредуется Rag ГТФазами и приводит к релокализации комплекса. В составе mTORC1 белок mTOR находится в комплексе с регуляторным белком Raptor (regulatory-associated protein of mTOR). Комплекс mTORC1 является одним из ключевых позитивных регуляторов трансляции белков [25].

В комплексе mTORC2 белок mTOR ассоциирован с сигнальным Rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR) и мало чувствителен к рапамицину. Функция этого комплекса окончательно не установлена, предположительно mTORC2 может выполнять функцию фосфоинозитидзависимой киназы, в также принимать участие в регуляции актинового цитоскелета, в том числе при ответе клеток на митогенный стимул [29].

Рапамицин, проникая в клетки, связывается со специфическим клеточным белком FKBP-12 (FK506-binding protein-12), затем комплекс рапамицин-FKBP-12 взаимодействует с mTOR, приводя к подавлению его

киназной активности [26, 30]. Во многом благодаря исследованию биологических эффектов рапамицина были идентифицированы основные мишени и пути действия mTOR в клетках, Установлено, что mTOR является ключевым сигнальным белком, контролирующим скорость трансляции белков. Стимулирующее влияние mTOR на трансляцию белков реализуется по двум основным путям: через стимуляцию рибосомной S6-киназы (p70 ribosomal protein S6 kinase – S6K) ответственную за фосфорилирование и активацию рибосомных белков и через активацию белка-супрессора трансляции 4E-BP1 (eIF-4E binding protein 1), также известный как PHAS-1 (Phosphorylated Heat and Acid-Stable protein regulated by Insulin), являющегося ингибитором фактора инициации eIF-4E (eukaryotic initiation factor-4E), который распознаёт кЭП-структуры



**Рис. 1. Схема взаимодействия факторов внешней среды (верх рисунка) с биологическими эффектами (низ рисунка) через посредство серин/треониновой протеин-киназы mTOR.**

mРНК и является необходимым для объединения мРНК с 40S субъединицей рибосом. Этот фактор лимитирует инициацию трансляции, поскольку в большинстве клеток он присутствует в количестве 0,01-0,2

молекулы/рибосому, тогда как внутриклеточное содержание других факторов находится в пределах 0,5-3 молекулы/рибосому. Фосфорилированное состояние полипептидной цепи фактора eIF-4E коррелирует с повышенной скоростью трансляции [31].

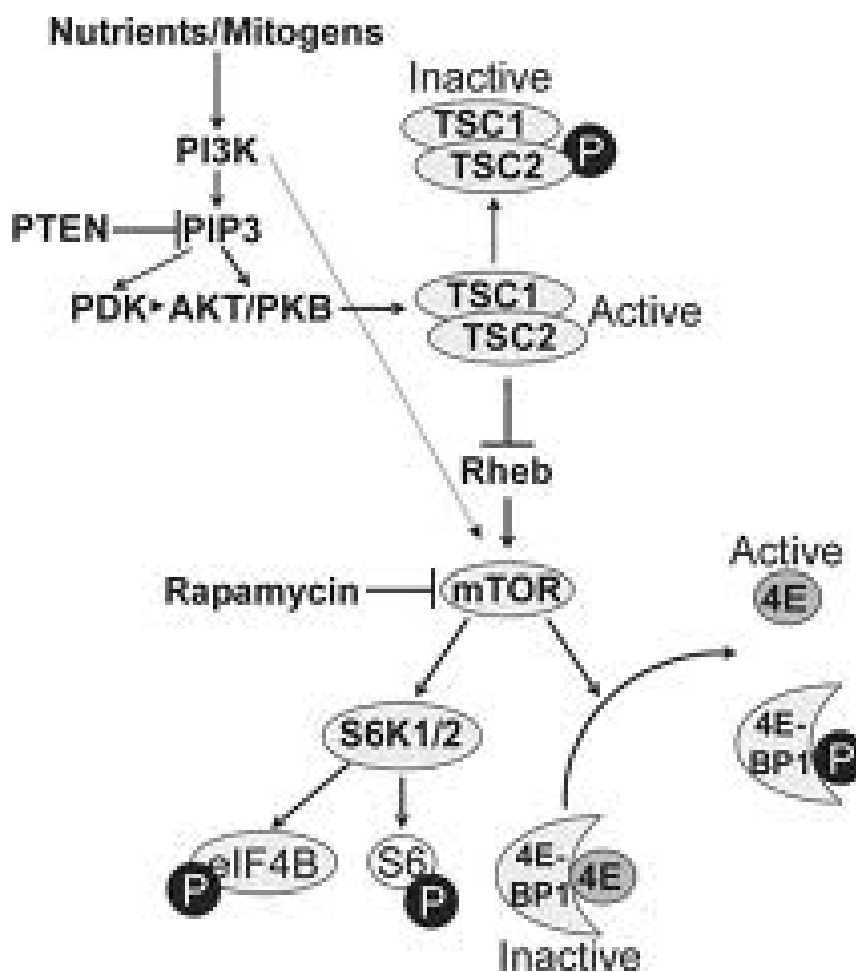
В целом под контролем mTOR находится фосфорилирование основных факторов инициации трансляции, что ставит mTOR в ряд ключевых позитивных регуляторов синтеза белка, на котором замыкаются многие сигнальные пути, в первую очередь митогенные и антиапоптотические, и важнейшие функции, обеспечивающие необходимое повышение синтеза белка при получении клеткой митогенного или антиапоптотического сигнала [32-34].

## **VII. Пути регуляции mTOR в клетках**

После открытия и идентификации mTOR в клетках млекопитающих был установлен основной путь активации mTOR. Речь идёт о P13K/Akt-сигнальном пути – одном из основных внутриклеточных путей, интегрирующем митогенные и антиапоптотические стимулы. В настоящее время фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase) рассматривается как один из важнейших регуляторных белков, находящихся на пересечении разных сигнальных путей и контролирующих ключевые функции клетки. Активация PI3K может происходить разными путями, преимущественно через взаимодействие с рецепторами ростовых факторов (EGF, IGF), G-белками,

нерецепторными тирозинкиназами (src) и др. Обнаруженная у PI3K двойная ферментативная активность (липид- и протеинкиназная), как и способность PI3K активировать ряд сигнальных белков, определяет принципиальное значение PI3K в регуляции таких функций клетки, как рост и выживаемость, старение и опухолевая трансформация. Фосфатидилинозитол-3-киназа представляет собой гетеродимер, состоящий из регуляторной субъединицы с мол. массой 85 кДа (p85) и каталитической субъединицы 110 кДа (P110) [35-39].

Предполагается, что благодаря способности регуляторной p85-субъединицы взаимодействовать, как с рецепторными протеинкиназами, так и с каталитической p110-субъединицей происходит транспортировка последней к клеточной мембране, где и инициируется образование комплекса фермента с фосфолипидным субстратом.[39-41]. Каталитическая p110-субъединица PI3K гомологична протеинкиназам и обладает одновременно серин-треониновой протеинкиназной и фосфоинозитидкиназной активностью [42-44]. Фосфорилирование фосфотидилинозитола (PtdIns) и фосфоинозитидов [PtdIns(4)P, PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>] происходит в D3-положении инозитольного кольца и приводит к образованию биологически активных моно-, ди- и трифосфатов: PtdIns(3)P, PtdIns (3,4)P<sub>2</sub> и PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>. Одним из основных эффекторов PI3K является протеинкиназа B



**Рис. 2. Каскад фосфорилирования в системе серин/треониновой протеинкиназы mTOR (пояснения в тексте)**

(PKB, другое название – Akt, или Pkb/Akt), активация которой инициируется образованием комплекса между липидными продуктами PI3R и Akt [45,46]. Активация Akt происходит в две основные стадии: связывание PH (pleckstrin homology) домена фермента с основными продуктами липидкиназной реакции, катализируемой PI3K – PtdIns(3)P и/или PtdIns(3,4)P2 [47], и фосфорилирование в положении Thr-308 киназой PDK-2 [48].

Дальнейшая передача сигнала от активированной Akt на mTOR происходит несколькими путями. Один путь активации mTOR заключается в АКТ-зависимом фосфорилировании и ингибировании опухолевого супрессора TSC2 (tuberous scierosis complex 2). TSC2 образует комплекс с

TSC1 и находящейся в неактивном состоянии ГТФазой Rheb. Akt-зависимое фосфорилирование TSC2 приводит к активации Rheb, являющейся специфическим стимулятором mTOR [49]. Другой путь Akt-зависимой активации mTOR состоит в фосфорилировании PRAS40 (proline-rich Akt substrate 40 kDa) белка ингибитора mTOR, образующего с последним комплекс [50]. Akt-зависимое фосфорилирование PRAS-40 приводит к ослаблению его ингибирующего действия и активации mTOR. Описаны и Akt-независимые пути активации mTOR, в том числе через MAP-киназный каскад, через фосфолипазу D и фосфатидную кислоту [51-54].

Относительно недавно было продемонстрировано существование негативной обратной связи между mTOR и Akt. Как уже отмечалось, mTOR в составе комплекса mTORC1 (с белком Raptor) вызывает активацию S6K. В свою очередь A6K фосфорилирует и вызывает деградацию IRS1 (insulin receptor substrate 1), одного из основных активаторов PI3K и Akt, приводя тем самым к снижению активности последнего. Таким образом, избирательное повышение активности mTOR1 может быть сопряжено с подавлением Akt и, соответственно, с усилением апоптоза клеток, во всяком случае, в клетках с исходно низкой активностью Akt. В то же время mTOR в комплексе с белком Rictor (рапамицинонезависимый комплекс mTORC2) приобретает свойства фосфоинозитидзависимой киназы (PDK2) и фосфорилирует Akt по сериновым остаткам, приводя к её активации. Скорее всего, столь сложная система обратных связей между mTOR и Akt препятствует гиперактивации Akt при хронической стимуляции PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути. Параллельно в клетках функционируют пути негативной регуляции mTOR, направленные на уменьшение активности mTOR-сигнального пути и, соответственно, снижение внутриклеточного синтеза белка в условиях энергетического дефицита. Установлено, что ограничение поступления в

клетки питательных соединений, в том числе аминокислотное голодание, приводит к снижению внутриклеточной концентрации АТФ, накоплению АМФ и активации АМФ-зависимой протеинкиназы (AMP activated protein kinase – AMPK). AMPK стимулирует TSC2, приводя к снижению активности mTOR [26, 55-58].

Аналогичный эффект вызывает гипоксия, однако при гипоксии подавление mTOR развивается независимо от AMPK. В этом случае накопление в клетках индуцированного гипоксией фактора 1 (hypoxia-inducible factor 1 – hif-1) приводит к активации TSC2 и подавлению mTOR1 [59, 60].

Внутривенная инъекция голодающим крысам рапамицина за 2 часа до инъекции лейцина, приводила к полному предотвращению фосфорилирования 4E-BP-1 и S6k1, при этом синтез белка в мускулах снижался в 2 раза по сравнению с контрольным вариантом, где был введён только лейцин. Совместная инъекция рапамицина и лейцина не показала никакого стимулирующего действия. Это доказывает, что mTOR необходим для лейцин-зависимой стимуляции инициации трансляции [61].

#### Список литературы

1. Рядчиков В.Г. Обмен веществ у моногастричных животных при балансе и имбалансе аминокислот и пути повышения биологической ценности белка зерна злаковых культур. Автореф. дис. на соиск. степени доктора биол. наук, Московская ветеринарная академия, Москва. 1981. 51 с.
2. Рядчиков В.Г., Плотников В.К., Плотникова А.В. Обмен веществ, рост белых крыс и поросят при балансе и имбалансе аминокислот//Материалы Всесоюзного совещания «Производство и использование растительного белка», Краснодар, 1981, С. 216–217.
3. Рядчиков В.Г., Плотников В.К., Плотникова А.В. Баланс аминокислот, как регулятор аппетита и синтеза белка у свиней //Повышение продуктивности свиноводства на Северном Кавказе: Сборник научных трудов КНИИСХ им. П.П. Лукьяненко и Северо-Кавказского НИИ животноводства, Краснодар, 1986., С. 39-57.
4. Рядчиков В.Г., Плотников В.К., Омаров М.О. Стабильность мРНК при имбалансе лизина и триптофана у моногастричных животных. В кн.: Актуальные проблемы

- биологии в животноводстве (вторая международная конференция). Боровск, 1995, С. 156-157.
5. Рядчиков В.Г., Плотников В.К., Полежаев С.Л., Омаров М.О. Молекулярные механизмы адаптации белоксинтезирующей системы животных к имбалансу аминокислот // Научный журнал Кубанского государственного аграрного университета, 2013, №02(86), С.433-472.
  6. Рядчиков В., Омаров М., Полежаев С. Идеальный белок в рационах свиней и птицы // Животноводство России, 2010, №2, С.49-51.
  7. Herper A.E., Benevenga N.I., Wohlhueter B.M. Effect of ingestion of disproportionate amounts of amino acids // *Physiological Reviews*, 1970, v. 50, P.428-558.
  8. Кальницкий Б.Д. Концентрация белка и РНК в печени мясных цыплят в связи с различной обеспеченностью их метионином // Бюллетень ВНИИ физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных, 1973, вып. 3 (29), с. 39-42.
  9. Fafournoux P., Remesy C., Demigne C. Stimulation of amino acid transport into liver cells from rats adapted to a high-protein diet // *Biochem. J.*, 1982, V. 206, P. 13-18.
  10. Jean C., Rome S., Mathe V., Huneez J-F., Aattouri N., Fromentin G., Achagiotis C.I., Tome D. Metabolic evidence for adaptation to high protein diet in rats // *J. Nutr.*, 2001, V. 131, P. 91-98.
  11. Soemitro S., Block K.P., Cromwell P.I., Harper A.E. Activities of branched-chain amino acid-degrading enzymes in liver from rat fed different diet levels of protein // *J. Nutr.*, 1989, V. 119, P. 1203-1212.
  12. Haussinger D., Lamers W.H., Moorman H.F.M. Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia // *Enzyme*, 1992, V. 46, P. 72-93.
  13. Benevenga N.J., Blemings K.P. Unique aspects of lysine nutrition and metabolism // *J. Nutr.*, 2007, V. 237, P. 1610-1615.
  14. Roger O.R., Leung P.M.B. The influence of amino acids on the neuroregulation of food intake // *Federation Proc.*, 1973, V.32, P. 1709-1719.
  15. Gietzen D.W., Neural mechanisms in the responses to amino acid deficiency // *J. Nutr.*, 1993, V. 123, P. 610-625.
  16. Gietzen D.W., Erecius L.E., Rogers Q.R. Neurochemical changes after imbalanced diets suggest a brain circuit mediating anorectic responses to amino acid deficiency in rats // *J. Nutr.*, 1998, V. 128, P. 771-781.
  17. Gietzen D.W., Magnum L. J. Molecular mechanism in the involved in anorexia of branched-chain amino acid deficiency // *J. Nutr.*, 1999, V.219, P. 1979-1983.
  18. Pegorier J.P. Regulation of gene expression by fatty acids // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 1998, N 1, P. 329-334.
  19. Wang X.Z., Lewson B., Brewer J.W., Zinszner H., Sangay A., Mi L.J., Boorstein R., Kreibich G., Hendershot L., Ron D. Signals from the stressed endoplasmic reticulum induce C/EBP-homologous protein (CHOP/GADD153) // *Mol. Cell. Biol.*, 1996, V. 16, P. 4273-4280.
  20. Anthony J.C., Anthony T.G., Kimball S.R., Jefferson L.S. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine // *J. Nutr.*, 2001, P. 856-860.
  21. Averous J., Bruhat A., Mordies S., Fafournoux P. Recent advances in the Understanding of amino acid regulation of gene expression // *J. Nutr.*, 2003, P. 2040-2045.
  22. Yang X., Yang C., Farberman A., Rideout T.C., de Lange F.M., France J., Fan M.Z. The mammalian target of rapamycin-signaling pathway in regulating metabolism and growth // *J. Anim. Sci.* 2008, V. 86, (E. Suppl.), E36-E50.



23. Zhenqi Liu, Wen Long, Fryburg D.A., Barrett E.J. The Regulation of Body and Skeletal Muscle Protein Metabolism by Hormones and Amino Acids // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 212-217.
24. Thomson J.S. Effect of leucine-protein high carbohydrate post-exercise nutrition on subsequent performance and the protein regulated genomic and signaling events governing adaptive remodeling // A Thesis Presented in partial fulfillment of the requirements For the degree of Doctor of Philosophy in Nutritional Science // 2010, Massey University Albany, New Zealand, 225 P.
25. Walker T.B., Smith J., Herrera M., Lebegue B., Pinchak A., Fischer J. The influence of 8 week of Whey-Protein and Leucine Supplementation on Physical and Cognitive Performance // *J. of Sport Nutr. & Exercise Metabolism*, 2010, V. 20, P. 409-417/
26. Красильников М.Д., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей // *Современная онкология*, 2010, Т. 12, № 2: с. 9-17.
27. Kang Yao., Yu-Long Yin, Wuyin Chu, Zhigiang Liu, Dun Deng, Tiejun Li, Ruilin Huang, Jianshe Zhang, Bie Tan, Wence Wang and Guoyan Wu. Dietary Arginine Supplementation Increases mTOR Signaling Activity in Skeletal Muscle of Neonatal Pigs // *J. Nutr.*, 2008, V. 138, P. 867-872.
28. Brown E.J., Albers M/W., Shin T.B. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. // *Nature*, 1994; № 369, P. 756–758.
29. Ranga Niroshan Appulrami J.A.D., Knoebel N.A., Deepthi Nayananjalie W.A., Escobar J., Hanigan M.D. Isoleucine and Leucine Independently Regulate mTOR Signaling and Protein Synthesis in MAC-T Cells and Bovine Mammary Tissue Slices // *J. Nutr.*, 2012, N 1, P. 1-8.
30. Chiu M.I., Katz H., Berlin V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast Tor, interacts with the FKBP12/rapamycin complex // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; N 91, P. 12574–12578.
31. Патрушев Л.И. Экспрессия генов. - М.: Наука, 2000. - 527 с.
32. Sabers C.J., Martin M.M., Brunn G.J. Isolation of a protein target of the FKBP12- rapamycin complex in mammalian cells // *J Biol Chem* 1995; V. 270, P. 815–822.
33. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR // *Genes Dev.*, 2004, V. 18: P. 1926–1945.
34. Jacinto E., Loewith R., Schmidt A. Mammalian TOR complex controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive // *Nat. Cell. Biol.*, 2004; V. 6, P. 1122–1128.
35. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr. Biol.*, 2004; V. 14, P. 1296–1302.
36. Gietzen D.W., Ross G.M., Hao Sh., Sharp J.W. Phosphorylation of eIF2a is involved in the signaling of indispensable amino acid deficiency in the anterior piriform cortex of the brain in rats // *J. Nutr.*, 2004, P. 717-723.
37. Martin D.R., Powers T., Hall M.N. Regulation of ribosome biogenesis: Where is TOR? *Cell Metabolism*, 2006, N 10, P. 259-260.
38. Mayer C., Grummt I. Ribosome biogenesis and cell growth: mTOR coordinates transcription by all three classes of nuclear RNA polymerases // *Oncogene*, 2006, V.25, P. 6384-6393.
39. Proud CG. Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery // *Biochem. J.* 2007; V. 403, P. 217–234.
40. Jastrzebski K, Hannan KM, Tchoubrieva EB et al. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function // *Growth Factors*, 2007; V. 25, P. 209–226.

41. Machida M., Takeda K., Yokono H., Taniguchi Y., Takemasa T. Reduction of ribosome biogenesis with activation of the mTOR pathway in denervated atrophic muscle // *J. Cell. Physiol.*, 2012, V. 227 (4), P. 1569-1576.
42. Iadevaia V., Huo Y., Zhang Z., Foster L.J., Proud C.G. Roles of the mammalian target of rapamycin, mTOR, in controlling ribosome biogenesis and protein synthesis // *Biochem. Soc. Trans.*, 2012, V. 40 (1), P. 168-172.
43. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism // *Nat Rev Genet*, 2006; N 7, P. 606–619.
44. Foukas LC, Beeton CA, Jensen JI. Regulation of phosphoinositide 3-kinase by its intrinsic serine kinase activity in vivo // *Mol. Cell. Biol.*, 2004; N 24:966–975.
45. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex // *Science*, 2005; V.307, P.1098–1101.
46. Blanco-Aparicio C, Renner O, Leal JF, Carnero A. PTEN, more than the AKT pathway // *Carcinogenesis*, 2007; V. 28, P. 1379–1386.
47. Inoki K, Li Y, Zhu T et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002; V. 4: P. 648–657.
48. Manning BD, Tee AR, Logsdon MN. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell* 2002; V. 10, P. 151–162.
49. Harrington LS, Findlay GM, Lamb RF. Restraining PI3K: mTOR signalling goes back to the membrane. *Trends Biochem Sci*, 2005; V. 30, P. 35–42.
50. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003; V. 115: P. 577–590.
51. Kimura N, Tokunaga C, Dalal S. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. *Genes Cells* 2003; V. 8, P. 65–79.
52. Inoki K, Ouyang H, Zhu T. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth // *Cell*, 2006; V.126, P. 955–968.
53. Shimomura Y., Harris R.A. Metabolism and Physiological Function of Branched-Chain Amino Acids: Discussion of Session // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 232-233.
54. Shimomura Y., Yamamoto Y., Bajotto G., Sato J., Murakami T., Shimomura N., Kobayashi H., Mawatari K. Nutritional Effects of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 529-532.
55. Norton L.E., Layman D.K. Leucine Regulates Translation Initiation of Protein Synthesis in Skeletal Muscle after Exercise // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 533-537.
56. Layman D.K., Walker D.A. Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 319-323.
57. Jiang B.H, Liu L.Z. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2008; N 1784, P.150–158.
58. Rennie M.J., Bohe J., Smith K., Wackerhage H., Greenhaff P. Branched-Chain Amino Acids as Fuels and Anabolic Signals in Human Muscle // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, 264-268
59. Land C.L., Tee A. Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Is Regulated by the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) via mTOR Signaling Motif // *The J. of Biological Chemistry*, 2007, V.282, P. 20534-20543.
60. DeYoung MP, Horak P, Sofer A et al. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling. *Genes Dev* 2008; V.22, P. 239–251.

61. Lardeux B.R., Mortimoro G.E. Amino Acid and Hormonal Control of Macromolecular Turnover in Perfused Rat Liver // *The Journal of Biological Chemistry*, 1987, V. 262, N 30, P. 14514-14519.

### References

1. Ryadchikov V.G. Metabolism in monogastric animal's balance and imbalanced amino acids and ways to increase the biological value of protein grain cereals. Author. dis. on competition. degree of Doctor of Biology. Sciences, Moscow Veterinary aĳkademiya, Moscow. 1981. 51.
2. Ryadchikov V.G., Plotnikov VK, AV Plotnikov Metabolism, growth of white rats and pigs at the balance sheet and imbalanced amino acids // *Proceedings of the All-Union Conference "The production and use of vegetable protein"*, Krasnodar, 1981, pp. 216-217.
3. Ryadchikov V.G., Plotnikov VK, AV Plotnikov Balance of amino acids, as a regulator of appetite and protein synthesis in pigs // *Increasing the productivity of pig breeding in the North Caucasus: Proceedings KNIISKH them. PP Lukyanenko and North Caucasus Research Institute of Livestock*, Krasnodar, 1986, pp. 39-57.
4. Ryadchikov V.G., Plotnikov VK, Lobster MO mRNA stability by imbalanced lysine and tryptophan in monogastric animals. In.: *Current problems in animal biology (second international conference)*. Borovsk, 1995, pp. 156-157.
5. Ryadchikov V.G., Plotnikov VK, Polezhaev SL, Lobster MO Molecular mechanisms of adaptation of animals to the protein-synthesizing system is imbalanced amino acids // *The Journal of Kuban State Agrarian University*, 2013, № 02 (86), S.433-472.
6. Ryadchikov V., M. Omarov, Polezhaev C. Ideal protein in the diets of pigs and poultry // *Livestock Russia*, 2010, № 2, p.49-51.
7. Herper A.E., Benevenga N.I., Wohlhueter B.M. Effect of ingestion of disproportionate amounts of amino acids // *Physiological Reviews*, 1970, v. 50, P.428-558.
8. Kalnitsky BD Concentration of protein and RNA in the liver of chickens due to their different security methionine // *Bulletin of the Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of Farm Animals*, 1973, vol. 3 (29), p. 39-42.
9. Fafournoux P., Remesy C., Demigne C. Stimulation of amino acid transport into liver cells from rats adapted to a high-protein diet // *Biochem. J.*, 1982, V. 206, P. 13-18.
10. Jean C., Rome S., Mathe V., Huneez JF., Aattouri N., Fromentin G., Achagiotis CI, Tome D. Metabolic evidence for adaptation to high protein diet in rats // *J. Nutr.*, 2001, V. 131, P. 91-98.
11. Soemitro S., Block KP, Cromwell PI, Harper AE Activities of branched-chain amino acid-degrading enzymes in liver from rat fed different diet levels of protein // *J. Nutr.*, 1989, V. 119, P. 1203-1212.
12. Haussinger D., Lamers W.H., Moorman H.F.M. Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia // *Enzyme*, 1992, V. 46, P. 72-93.
13. Benevenga N.J., Blemings K.P. Unique aspects of lysine nutrition and metabolism // *J. Nutr.*, 2007, V. 237, P. 1610-1615.
14. Roger O.R., Leung P.M.B. The influence of amino acids on the neuroregulation of food intake // *Federation Proc.*, 1973, V.32, P. 1709-1719.
15. Gietzen DW, Neural mechanisms in the responses to amino acid deficiency // *J. Nutr.*, 1993, V. 123, P. 610-625.
16. Gietzen D.W., Ercius L.E., Rogers Q.R. Neurochemical changes after imbalanced diets suggest a brain circuit mediating anorectic responses to amino acid deficiency in rats // *J. Nutr.*, 1998, V. 128, P. 771-781.

17. Gietzen D.W., Magnum L. J. Molecular mechanism in the involved in anorexia of branched-chain amino acid deficiency // *J. Nutr.*, 1999, V.219, P. 1979-1983.
18. Pegorier J.P. Regulation of gene expression by fatty acids // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 1998, N 1, P. 329-334.
19. Wang XZ, Lewson B., Brewer JW, Zinszner H., Sangay A., Mi LJ, Boorstein R., Kreibich G., Hendershot L., Ron D. Signals from the stressed endoplasmic reticulum induce C / EBR-homologous protein (CHOP/GADD153) // *Mol. Cell. Biol.*, 1996, V. 16, P. 4273-4280.
20. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Jefferson LS Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine // *J. Nutr.*, 2001, P. 856-860.
21. Averous J., Bruhat A., Mordies S., Fafournox P. Recent advances in the Understanding of amino acid regulation of gene expression // *J. Nutr.*, 2003, P. 2040-2045.
22. Yang X., Yang C., Farberman A., Rideout TC, de Lange FM, France J., Fan MZ The mammalian target of rapamycin-signaling pathway in regulating metabolism and grows // *J. Anim. Sci.* 2008, V. 86, (E. Suppl.), E36-E50.
23. Zhenqi Liu, Wen Long, Fryburg D.A., Barrett E.J. The Regulation of Body and Skeletal Muscle Protein Metabolism by Hormones and Amino Acids // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 212-217.
24. Thomson J.S. Effect of leucine-protein high carbohydrate post-exercise nutrition on subsequent performance and the protein regulated genomic and signaling events governing adaptive remodeling // A Thesis Presented in partial fulfillment of the requirements For the degree of Doctor of Philosophy in Nutritional Science // 2010 Massey University Albany, New Zealand, 225 P.
25. Walker TB, Smith J., Herrera M., Lebegue B., Pinchak A., Fischer J. The influence of 8 week of Whey-Protein and Leucine Supplementation on Physical and Cognitive Performance / *J. of Sport Nutr. & Exercise Metabolism*, 2010, V. 20, P. 409-417 /
26. Krasilnikov MD, Zhukov NV Signaling pathway mTOR: a new target for tumor therapy / *Contemporary Oncology*, 2010, V. 12, № 2: p. 9-17.
27. Kang Yao., Yu-Long Yin, Wuyin Chu, Zhigiang Liu, Dun Deng, Tiejun Li, Ruilin Huang, Jianshe Zhang, Bie Tan, Wence Wang and Guoyan Wu. Dietary Arginine Supplementation Increases mTOR Signaling Activity in Skeletal Muscle of Neonatal Pigs // *J. Nutr.*, 2008, V. 138, P. 867-872.
28. Brown E.J., Albers M / W., Shin T.B. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. // *Nature*, 1994; № 369, P. 756-758.
29. Ranga Niroschan Appulrami JAD, Knoebel NA, Deepthi Nayananjalie WA, Escobar J., Hanigan MD Isoleucine and Leucine Independently Regulate mTOR Signaling and Protein Synthesis in MAC-T Cells and Bovine Mammary Tissue Slices // *J. Nutr.*, 2012, N 1, P. 1-8.
30. Chiu M.I., Katz H., Berlin V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast Tor, interacts with the FKBP12/rapamycin complex // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; N 91, P. 12574-12578.
31. Patrushev LI Gene expression. - Moscow: Nauka, 2000. - 527 p.
32. Sabers C.J., Martin M.M., Brunn G.J. Isolation of a protein target of the FKBP12- rapamycin complex in mammalian cells // *J Biol Chem* 1995; V. 270, P. 815-822.
33. Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR // *Genes Dev.*, 2004, V. 18: P. 1926-1945.
34. Jacinto E., Loewith R., Schmidt A. Mammalian TOR complex controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive // *Nat. Cell. Biol.*, 2004; V. 6, P. 1122-1128.
35. Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr. Biol.*, 2004; V. 14, P. 1296-1302.

36. Gietzen DW, Ross GM, Hao Sh., Sharp JW Phosphorylation of eIF2a is involved in the signaling of indispensable amino acid deficiency in the anterior piriform cortex of the brain in rats // *J. Nutr.*, 2004, P. 717-723.
37. Martin D.R., Powers T., Hall M.N. Regulation of ribosome biogenesis: Where is TOR? *Cell Metabolism*, 2006, N 10, P. 259-260.
38. Mayer C., Grummt I. Ribosome biogenesis and cell growth: mTOR coordinates transcription by all three classes of nuclear RNA polymerases // *Oncogene*, 2006, V.25, P. 6384-6393.
39. Proud CG. Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery // *Biochem. J.* 2007; V. 403, P. 217-234.
40. Jastrzebski K, Hannan KM, Tchoubrieva EB et al. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function // *Growth Factors*, 2007; V. 25, P. 209-226.
41. Machida M., Takeda K., Yokono H., Taniguchi Y., Takemasa T. Reduction of ribosome biogenesis with activation of the mTOR pathway in denervated atrophic muscle // *J. Cell. Physiol.*, 2012, V. 227 (4), P. 1569-1576.
42. Iadevaia V., Huo Y., Zhang Z., Foster LJ, Proud CG Roles of the mammalian target of rapamycin, mTOR, in controlling ribosome biogenesis and protein synthesis // *Biochem. Soc. Trans.*, 2012, V. 40 (1), P. 168-172.
43. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism // *Nat Rev Genet*, 2006; N 7, P. 606-619.
44. Foukas LC, Beeton CA, Jensen JI. Regulation of phosphoinositide 3-kinase by its intrinsic serine kinase activity in vivo // *Mol. Cell. Biol.*, 2004; N 24:966-975.
45. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt / PKB by the rictor-mTOR complex // *Science*, 2005; V.307, P.1098-1101.
46. Blanco-Aparicio C, Renner O, Leal JF, Carnero A. PTEN, more than the AKT pathway // *Carcinogenesis*, 2007; V. 28, P. 1379-1386.
47. Inoki K, Li Y, Zhu T et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002; V. 4: P, 648-657.
48. Manning BD, Tee AR, Logsdon MN. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell* 2002; V. 10, P. 151-162.
49. Harrington LS, Findlay GM, Lamb RF. Restraining PI3K: mTOR signalling goes back to the membrane. *Trends Biochem Sci*, 2005; V. 30, P. 35-42.
50. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003; V. 115: P. 577-590.
51. Kimura N, Tokunaga C, Dalal S. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. *Genes Cells* 2003; V. 8, P. 65-79.
52. Inoki K, Ouyang H, Zhu T. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth // *Cell*, 2006; V.126, P. 955-968.
53. Shimomura Y., Harris R.A. Metabolism and Physiological Function of Branched-Chain Amino Acids: Discussion of Session // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 232-233.
54. Shimomura Y., Yamamoto Y., Bajotto G., Sato J., Murakami T., Shimomura N., Kobayashi H., Mawatari K. Nutritional Effects of Branched-Chain Amino Acids on Skeletal Muscle // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 529-532.
55. Norton L.E., Layman D.K. Leucine Regulates Translation Initiation of Protein Synthesis in Skeletal Muscle after Exercise // *J. Nutr.*, 2006, V. 136, P. 533-537.

56. Layman D.K., Walker D.A. Potential Importance of Leucine in Treatment of Obesity and the Metabolic Syndrome // J. Nutr., 2006, V. 136, P. 319-323.
57. Jiang B.H, Liu L.Z. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. Biochim Biophys Acta 2008; N 1784, P.150-158 ..
58. Rennie MJ, Bohe J., Smith K., Wackerhage H., Greenhaff P. Branched-Chain Amino Acids as Fuels and Anabolic Signals in Human Muscle // J. Nutr., 2006, V. 136, 264-268
59. Land C.L., Tee A. Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Is Regulated by the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) via mTOR Signaling Motif // The J. of Biological Chemistry, 2007, V.282, P. 20534-20543.
60. DeYoung MP, Horak P, Sofer A et al. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling. Genes Dev 2008; V.22, P. 239-251.
61. Lardeux B.R., Mortimoro G.E. Amino Acid and Hormonal Control of Macromolecular Turnover in Perfused Rat Liver // The Journal of Biological Chemistry, 1987, V. 262, N 30, P. 14514-14519.