

ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО МЕТАБОЛИЗМА
В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ КОСТИСТЫХ РЫБ

© 2021 г. Н. Н. Немова¹, Н. П. Канцерова¹, Л. А. Лысенко^{1, *}

¹Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия

*E-mail: l-lysenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.02.2021 г.

После доработки 26.03.2021 г.

Принята к публикации 28.03.2021 г.

В обзоре обобщены данные литературы и материалы собственных исследований об особенностях структуры, функций и белкового метаболизма скелетных мышц костистых рыб (кл. Teleostei). Несмотря на консервативность основных механизмов мышечного роста (миогенеза) и деградации у позвоночных животных, рыбам свойственны уникальные черты, связанные с их пойкилотермностью, недетерминированным ростом и особой функцией скелетных мышц как депо пластических и энергетических субстратов. Скелетные мышцы рыб обладают высокой пластичностью, под которой подразумевается их способность к выраженным анаболическим и катаболическим изменениям при действии факторов внешней среды, включая температуру, фотопериод, доступность пищи и другие. В оптимальных (анаболических) условиях мышечная ткань рыб растет по путям гипертрофии и гиперплазии с чрезвычайно высокой скоростью, а в периоды онтогенеза, связанные с высокими энергозатратами — миграции, голодания, созревания половых продуктов — временно преобладает катаболизм скелетно-мышечных белков. Однако деградация мышечной ткани может быть настолько глубокой, что превышает ее регенеративную способность; по такому сценарию могут реализовываться генетические программы и ответные реакции на действие внешних факторов избыточной силы и продолжительности. Крайним и показательным примером мобилизации белковых резервов мышц и расходования результирующих аминокислот в процессах энергопродукции и синтеза стадиспецифичных белков половых продуктов являются тихоокеанские лососи, степень истощения которых во время нереста настолько велика, что приводит к гибели особей. В обзоре также рассматриваются миопатии рыб и потенциал рыбных объектов для моделирования заболеваний человека.

Ключевые слова: костистые рыбы, скелетные мышцы, анаболизм, катаболизм, пластичность, миогенез, белковая деградация

DOI: 10.31857/S0869813921060091

Список сокращений: Akt — серин/треониновая протеинкиназа B, AMPK — 5'-AMP-активируемая протеинкиназа, GH — гормон роста (от англ. growth hormone), GHR — рецептор гормона роста (от англ. growth hormone receptor), hsp — белок теплового шока (от англ. heat shock protein), Igf — инсулиноподобный фактор роста (от англ. insulin-like growth factor), Igfbp — Igf-связывающий белок (от англ. Igf-binding protein), Igf-IR — рецептор инсулиноподобного фактора роста I, MPC — миогенная прогениторная клетка (от англ. myogenic progenitor cell), MRF — миогенный регуляторный фактор, Myhc — тяжелая цепь миозина (от англ. myosin heavy chain), Mylc — легкая цепь миозина (от англ. myosin light chain), myoD — фактор дифференцировки миобластов (от англ. myoblast determination factor), myoG — миогенин, NF-κB — ядерный фактор κB (от англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), Pi3K — фосфатидилинозитол-3киназа, TGF-β — трансформирующий ростовой фактор β, TNFα — фактор некроза опухоли α (от англ. tumor necrosis factor α), TOR — мишень рапамицина (от англ. target of rapamycin), TSC — белковый комплекс туберозного склероза (от англ. tuberous sclerosis complex), UPS — убиквитин-протеасомная система (от англ. ubiquitin-proteasome system), WGD — полногеномая дупликация (от англ. whole-genome duplication).

Согласно имеющимся сведениям об особенностях роста костистых рыб (кл. Teleostei) и их скелетных мышц [1–4], можно судить об уникальности их физиологии и принципиальных отличиях от других позвоночных животных. Во-первых, рыбы растут на протяжении всей жизни (за немногими исключениями), то есть большинству видов свойственен недетерминированный рост, а поскольку до 70% живого веса рыбы составляет ее мышечная ткань, то общий прирост происходит в решающей мере за счет увеличения объема мышц. Во-вторых, рост скелетных мышц рыб в течение всей жизни обеспечивается двумя механизмами – гипертрофии и гиперплазии – с постепенным снижением вклада последнего, тогда как у прочих позвоночных этот механизм функционирует только на пренатальном этапе. В-третьих, скелетные мышцы рыб являются депо энергетических и пластических субстратов и способны как к быстрому росту, так и к обратимой потере значительного объема в ситуациях, когда энергетические затраты велики (продолжительные миграции, конкуренция, формирование гонад) и(или) их восполнение извне недостаточно (голодание). Все указанные особенности роста рыб тем или иным образом связаны с развитием, функциональной активностью скелетных мышц и интенсивностью обмена мышечных белков.

Размер рыбы и тесно связанный с ним объем ее скелетных мышц, богатых белком (до 30% массы), увеличиваются в течение всей жизни, но не линейно: прирост особенно интенсивен на первом году жизни и постепенно снижается с возрастом, при этом баланс синтеза белка и его деградации всегда остается положительным. Однако в жизненном цикле периоды роста прерываются эпизодами с преобладанием катаболизма белков и истощения их резервов. Такие эпизоды могут быть более или менее регулярными (зимовальное голодание у рыб умеренных широт, нерестовая миграция, многократная у большинства видов, однократная у тихоокеанских лососей) или спорадическими (при заболеваниях, в неблагоприятных условиях). Рыбам присуща способность к массовому гидролизу белка скелетных мышц, который является расходным материалом для обеспечения энергетических затрат путем включения аминокислот в цикл трикарбоновых кислот и глюконеогенез. При этом рыба может обратимо терять до половины массы скелетных мышц, недостающий объем которых (для поддержания формы тела) замещается водой [5], а при снятии повреждающего воздействия или смене этапа годового цикла – регенерирует.

Сигналами к смене этапа годового/жизненного цикла рыб и направленности метаболических процессов служат экзогенные переменные – температура, фотопериод, соленость, доступность пищи, поскольку физиология пойкилотермных животных гораздо в большей степени зависима от условий среды их обитания [2, 6]. Триггеры – внешние сигналы – воспринимаются и трансформируются эндокринной, нейроэндокринной и иммунной системами в метаболические ответные реакции анаболической или катаболической направленности. Основными регуляторами путей, ведущих к преобладанию ростовых процессов в мышечной ткани, служат гормон роста (GH) и инсулиноподобный фактор роста (Igf-I), их выработку можно искусственно стимулировать диетой с высоким содержанием белка/аминокислот [7]. Гормон роста влияет на пищевое поведение, метаболизм, иммунные реакции и осморегуляцию [1]. Катаболическую направленность приобретают обменные процессы при действии эстрогенов, медиаторов воспаления, стресс-гормонов; в эксперименте эти ситуации моделируются введением дексаметазона, интерлейкинов, аминокислотной депривацией [7, 8].

Отмеченные выше особенности физиологии костистых рыб и белкового обмена в их скелетных мышцах предполагают, что им свойственны также более тонкие от-

личия в молекулярных механизмах регуляции пластичности мышечной ткани. Изучение процессов накопления и расходования мышечной массы и регулирующих их факторов у рыб важно не только для фундаментального естествознания, но и имеет прикладное значение для разработки стратегий интенсивного выращивания аквакультурных видов рыб, улучшения качественного состава продуктов товарного рыбоводства.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ

У рыб, в отличие от млекопитающих, мышечные волокна разных типов – “быстрые” гликолитические и “медленные” окислительные – не смешаны, а формируют дискретные слои. Белые мышцы – “быстрые”, с преобладающим анаэробным метаболизмом (гликолиз, гидролиз фосфокреатина) – обеспечивают внезапные быстрые движения, необходимые для бегства от хищника или ловли добычи. Их волокна толще, в составе больше белка и меньше липидов, гемоглобина и гликогена по сравнению с красными. Красные (темные) мышцы – “медленные”, преимущественно аэробным типом окислительного фосфорилирования – предназначены для продолжительного плавания и составляют менее 5 (у редких видов до 20) % от количества белых [9]. Имеют темную окраску из-за обилия железосодержащих белков (гемоглобина и миоглобина), в них больше митохондрий, легкоокисляемых субстратов (липидов, гликогена) и превращающих их ферментов – цикла трикарбоновых кислот, пентозофосфатного шунта, электрон-транспортной цепи, синтеза гликогена, липолиза [9]. Наиболее крупная белая мышца – большая боковая, *m. lateralis magnus* – представлена двумя продольными тяжами от головы до хвоста, имеющими метамерную организацию, в которой множественные (до сотни и более, по количеству позвонков) миотомы разделены соединительнотканными миомерами. Мышечная клетка (или мышечное волокно) – многоядерное образование – окружена сарколеммой и включает многочисленные, до двух тысяч, миофибриллы. Каждая миофибрилла делится по длине на множественные идентичные саркомеры, которые содержат молекулы основных сократительных белков актина (тонкие филаменты) и миозина (толстые филаменты), минорных белков тропонина и тропомиозина, ассоциированных ферментов и других. Сборка саркомеров контролируется белком теплового шока hsp90a, а толстых филаментов – транскрипционными факторами миоцитов *mef2d* и *mef2c* [3].

Белки мышц позвоночных традиционно подразделяются на три группы в зависимости от их растворимости, при этом для рыб характерно особое их соотношение: (1) растворимые в солевых растворах с низкой ионной силой (0.15) – саркоплазматические белки, включая миоген, миоглобин, глобулины, миоальбумин, различные метаболические ферменты; составляют около 30% от общего мышечного белка рыб против 35–40% у млекопитающих; (2) растворимые в растворах высокой ионной силы (0.5) – миофибриллярные, или сократительные белки, включая актин, миозин, актомиозин, тропомиозин, тропонин и другие; составляют около 60–65% белков мышц рыб против 40–45% у млекопитающих; (3) нерастворимые в нейтральных солевых растворах или в разбавленных кислотах или щелочах – белки стромы или соединительной ткани, включая коллаген, небулин; составляют лишь 2–5% от общего количества белка у костистых рыб при очень высоком их содержании в мышцах млекопитающих. Низким содержанием соединительнотканых белков обусловлена характерная текстура мышц рыб. В составе мышечных белков костистых рыб обнаруживаются все незаменимые аминокислоты, среди которых выше содержание лизина и ниже – триптофана в сравнении с белками млекопитающих.

Мышечная ткань рыб обогащена небелковыми азотсодержащими веществами (до 10–15% от количества белков): свободными аминокислотами, пептидами, нуклеотидами, триметиламиноксидом, аммиаком [9].

Сложность белкового состава мышечной ткани рыб определяется синтезом многих белков, структурных и регуляторных, в нескольких вариантах – генетических (кодируемых копиями гена) или сплайсинговых. Так, при помощи транскриптомного анализа белых мышц морского леща *Sparus aurata* [7] были выявлены множественные варианты саркомерных белков: в двух вариантах – филамин (α , γ), легкая цепь миозина (Mylc2, Mylc3), миозин-связывающий белок (Mybp-c, Mybp-h), небулин (-1, -2), актин (α , β), титин (α , β), миозенин, тропонин С, в трех – актинин, тропомиозин, миомезин, тропомодулин, в четырех – актин-блокирующий белок, в пяти – тяжелая цепь миозина. Компоненты сигнального пути Рi3К, Akt, TOR также обнаруживались в транскриптоме в двух близких копиях, а кальпаин-3 и миопалладин-подобный белок – в двух сплайс-вариантах. Происхождение генных копий, кодирующих белковые паралоги, берет начало в эволюционной истории кл. Teleostei, а именно в полногеномной дупликации (WGD), имевшей место 300–250 млн лет назад, в момент выделения надкласса лучеперых рыб Actinopterygii (включающего кл. костистых рыб, Teleostei) от общей ветви с другими позвоночными, включая Tetrapoda. На более позднем (95 млн лет назад) этапе эволюции лососевых рыб (сем. Salmonidae) произошел второй раунд полиплоидизации генома (современные лососевые – тетраплоиды; [10]), который привел к еще большему усложнению их белкового репертуара. Судьба образовавшихся копий генов различна: одни закрепились в геноме, другие элиминировались, часть паралогичных последовательностей сохранила предковую функцию (и тогда организм способен производить бóльшие количества определенного белка), другие, дивергентно развиваясь, приобрели новую или, как псевдогены, стали нефункциональны [10]. Помимо структурных и функциональных различий, паралоги саркомерных и регуляторных белков могут по-разному отвечать на действие онтогенетических и средовых факторов. Например, гены Igf-связывающих белков, *igfbp*, присутствующие у *S. salar* в 19 вариантах, дифференциально экспрессируются при действии множественных анаболических и катаболических сигналов [7], легкие цепи миозина и тропонина I тилапии – в ответ на температурный фактор, три паралога миогенного транскрипционного фактора *myoD1 S. salar* – в разных типах волокон, на разных этапах миогенеза и при разном фотопериоде [11, 12].

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РОСТА

Основным регулятором ростовых процессов в мышечной ткани служит сигнальная система, включающая гормон роста (GH)–Igf-I–Pi3K–Akt/протеинкиназу B–TOR [1, 3, 13, 14] (схематично компоненты сигнального каскада и оказываемые ими эффекты представлены на рис. 1).

GH может действовать как через специфичный трансмембранный рецептор сарколеммы (GHR1), так и опосредованно, путем инициации продукции Igf-I. На многих примерах доказана сильная положительная корреляция между плазматическими уровнями GH и Igf-I, а также уровнем Igf-I и скоростью роста рыб. Циркулирующий Igf-I регулирует секрецию GH по принципу отрицательной обратной связи, кроме того, активность Igf-I зависит от плотности рецепторов Igf-IR и уровня Igf-связывающего белка (Igfbp1b), ингибирующего взаимодействие Igf-I с его рецептором [7]. Синтез большинства ключевых регуляторов роста, включая Igf-I, Igf-II, Igfbp, GHR1, происходит в печени, кроме того, GH и Igfs могут активировать

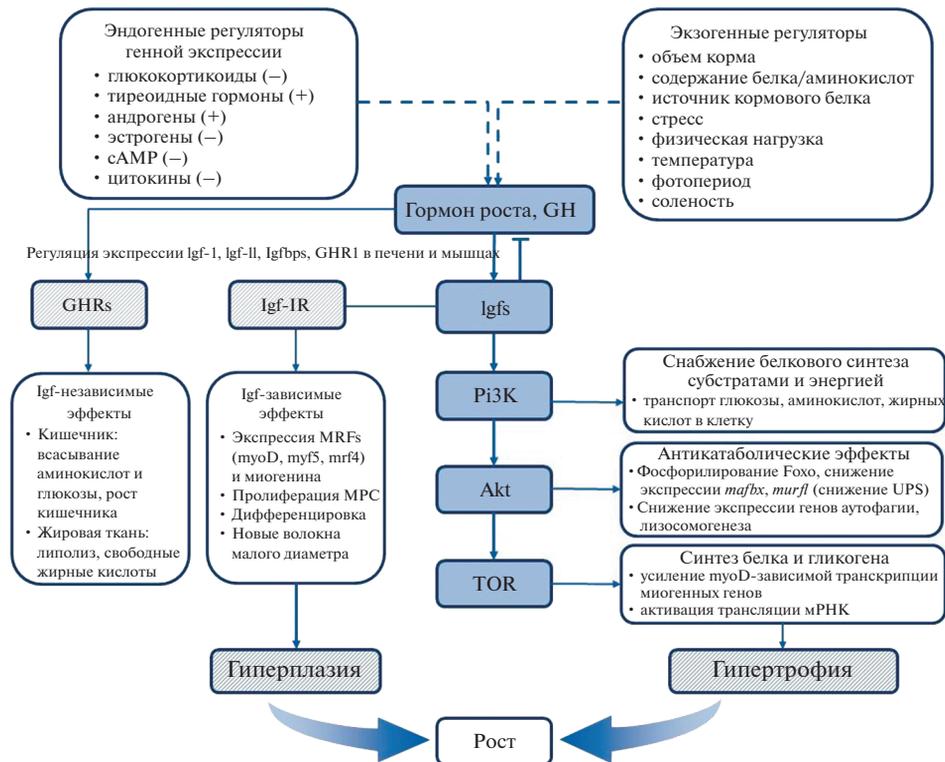


Рис. 1. Центральная гормональная система регуляции роста скелетных мышц у рыб. Система гормон роста/инсулиноподобный фактор роста (GH/Igf) регулирует выработку Igf-I, Igf-II и Igf-связывающих белков (Igfbps). Активация сигнального каскада фосфорилирования инициирует синтез регуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки (MRFs), активацию метаболических и регуляторных путей белкового синтеза, подавление протеолитических процессов, то есть активирует мышечный рост по механизмам гиперплазии и гипертрофии. Снижение GH/Igf сигнализации приводит к обратным эффектам: снижению клеточной пролиферации и белкового синтеза, активации протеолиза и в целом снижению скорости роста.

экспрессию гена Igf-I в скелетных мышцах [15]. Более тонкая и стадиейспецифичная настройка регуляции скорости роста скелетных мышц возможна при совместном действии ее основных регуляторов, GH и Igf-I, и других гормонов — инсулина, тиреоидных, стероидных, в большинстве случаев усиливающих анаболическое действие центральной гормональной системы, с некоторыми исключениями для половых гормонов (обсуждаются ниже) [13] (рис. 1). В отличие от млекопитающих, плотность инсулиновой сигнализации в мышцах рыб значительно слабее Igf-I-зависимой, о чем свидетельствуют более низкие плотность рецепторов инсулина и их сродство к лиганду [14]; также отмечена передача части метаболических функций инсулина системе Igf-I. Эффективность Igf-I также значительно превосходит таковую Igf-II (как и у млекопитающих), однако на определенной стадии клеточного цикла (пролиферации миобластов) и в период компенсаторного роста (при выходе из катаболического состояния) их метаболическая роль сопоставима [15, 16]. Ана-



Рис. 2. Активация сигнального пути АМПК в ответ на дефицит энергии (повышение соотношения АМР/АТР) в клетке, вызванный голоданием или другими факторами, приводит к усилению катаболических путей и ингибированию анаболических. Супрессия трансляции и белкового синтеза происходит по пути АМПК-зависимой активации комплекса ТSC1–ТSC2, ингибитора TOR.

болический эффект Igf-I в скелетных мышцах рыб связан со стимуляцией как миогенеза (гиперплазии), так и метаболизма (гипертрофии). Метаболические функции Igf-I направлены на снабжение миоцитов метаболитами (глюкозой, аминокислотами, азотистыми основаниями, жирными кислотами), синтез гликогена и белков, окисление жирных кислот (в меньшей степени – глюкозы), и в целом имеют антикатаболическую направленность (рис. 1).

Катаболизм белков мышечной ткани напрямую не зависит от уровней GH или Igf-I; он стимулируется инактивацией конечных эффекторов этой сигнальной системы, Akt и TOR, под действием полового стероида 17β -эстрадиола, медиаторов воспаления, стресс-гормонов (преимущественно кортизола); в эксперименте эти ситуации моделируются введением дексаметазона, TNF α , интерлейкина 1β , аминокислотной депривацией [7, 8]. Гормон-зависимым образом снижая уровень циркулирующего Igf-I, Igfbp и(или) Igf-IR, эти биологические регуляторы подавляют фосфорилирование Akt и TOR, что приводит к повышению синтеза и(или) посттрансляционной модификации протеиназ, включая апоптотические, аутофагические, субъединицы протеасом, катепсин L, каталитические субъединицы μ - и m -кальпаинов (*capn1* и *capn2*), и снижение уровней их регуляторов, включая убиквитинлигазы, изоформы кальпастина (*cast-L*, *cast-S*) [7, 8]. Киназа TOR является ключевым сенсором обеспечения клетки энергией, нутриентами (аминокислотами) и ростовыми факторами. Фосфорилированный TOR – положительный регулятор пролиферации и биосинтеза и отрицательный – аутофагии. В зависимости от иницирующего фактора к TOR ведут разные сигнальные пути: (а) энергетический

баланс (соотношение AMP/АТФ): AMPK–TSC1/TSC2–TOR, (б) уровень аминокислот: Akt–TOR; (в) факторы роста: P13K–Akt–PDK1–TSC1/TSC2–TOR. На схеме (рис. 2) приведен сигнальный путь AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), активация которого в условиях дефицита энергии способствует выживаемости клетки, в том числе за счет ингибирующего влияния на TOR.

МЕХАНИЗМЫ РОСТА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Неограниченный потенциал к росту – наверное, самое яркое отличие мышечной ткани рыб. Механизм роста скелетной мускулатуры у всех позвоночных возможен по двум путям: за счет увеличения количества волокон (гиперплазии) и роста мышечных волокон в объеме (гипертрофии). У млекопитающих гиперпластический рост наблюдается только в эмбриональном развитии, и гипертрофия – единственный способ прироста мышечной массы в постнатальный период. У рыб, напротив, способность к образованию новых волокон сохраняется в течение всей жизни.

Поскольку скелетная мышца представляет собой многоядерную, терминально дифференцированную ткань, для постэмбрионального *гиперпластического роста* необходим источник пролиферации – миогенные прогениторные клетки (MPC). Регуляция активности MPC в эмбриональном и постэмбриональном развитии детально освещена в обзорах [4, 17–19]. На эмбриональном этапе адаксиальные и задние сомитные клетки дают начало двум морфофункциональным типам мышц, формирующим первичный миотом. В позднем эмбриогенезе и у ранних личинок новые мышечные волокна образуются зонально (*стратифицированная гиперплазия*), среди дискретных слоев белых и красных мышц выделяется промежуточный тип – с высокой гликолитической и средней аэробной способностью [18]. Принадлежность клеток к одному из типов определяется специфическими миогенными регуляторными факторами (MRF), среди которых *myoD*, *myf5* и *mrf4* служат регуляторами транскрипции и относятся к семейству транскрипционных факторов bHLH, а миогенин (*myoG*) в сложном взаимодействии с *myoD* вызывает дифференцировку миобластов и инициацию в них генной экспрессии по мышечному типу [3, 20]. Ключевой негативный регулятор миогенеза, миостатин (*mstn*; член семейства TGF-β), способен подавлять пролиферацию и дифференцировку миоцитов у рыб, снижая пролиферативный эффект Igf-I у рыб и млекопитающих [21]. Регуляция экспрессии паралога MRFs может быть дифференциальной, например, паралоги *myoD* регулируют разные стадии миогенеза: *myoD1b* и *myoD1c* – клеточный цикл, а *myoD1a* – терминальную дифференцировку [20]. На личиночном и постличиночном (до конца жизни) этапах рост быстрых мышечных волокон происходит по пути *мозаичной гиперплазии* – MPC сливаются с образованием новых мышечных трубок на поверхности уже существующих мышечных волокон, так что по мере роста рыбы в ее мышцах обнаруживаются волокна разного диаметра [1, 20, 22]. Вместе с новыми MPC в мышечное волокно включаются и дополнительные ядра, оно увеличивается в длину и в диаметре [22]; с возрастом также увеличивается толщина соединительнотканых миоцеллов. Особенно активен процесс мозаичной гиперплазии в мышцах рыб до достижения ими 40–50% максимальной длины тела [3], затем этот процесс прогрессивно снижается; тем не менее, в любом возрасте миогенез включает стадии пролиферации, миграции, элонгации, слияния миобластов, терминальной дифференцировки и сборки саркомеров. Регуляция роста мышц, включая транскрипционные факторы и сигнальные молекулы, и соотношение процессов гиперплазии и гипертрофии на всех стадиях жизненного цикла изучены в деталях [1, 4, 20, 23]. Следует подчеркнуть, что гиперпластический рост, включающий

стимуляцию экспрессии MRF, клеточную пролиферацию и миогенную дифференцировку, также находится под контролем гормональной системы GH/Igf.

Другое, не менее важное значение центральной гормональной системы мышечного роста GH/Igf – метаболическое – определяет интенсивность *гипертрофии*. В условиях, благоприятствующих росту, наблюдается Igf-зависимый приток метаболитов в миоциты, их использование для синтеза гликогена и белков, окисление жирных кислот и глюкозы. Конечный эффектор системы – TOR – консервативный анаболический регулятор, координирующий сигналы от ростовых факторов и нутриентов (главным образом, аминокислот) и определяющий интенсивность белкового синтеза. Высокая трансляционная и синтетическая активность на пролиферативном этапе миогенеза зависит от фосфорилирования и генной экспрессии TOR, которые индуцируются Igf-II (его присутствие подтверждено не у всех видов рыб) и аминокислотами [15]. На более поздних этапах миогенной дифференцировки решающую роль в активации TOR и регуляции синтеза миофибриллярных белков, включая тяжелую цепь миозина (*Myhc*), играет Igf-I [13, 14]. Уровень генной экспрессии *Myhc*, наиболее многочисленного в составе миофибрилл полипептида, признан маркером мышечного роста [24, 25]. В целом гипертрофия мышц и белковый синтез у личинок и взрослых особей рыб регулируются по сходным с млекопитающими механизмам и положительно взаимосвязаны со скоростью роста, поступлением белка с пищей, объемом рациона, температурой.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ МИОГЕНЕЗА РЫБ

Скорость роста рыб, включая накопление массы скелетных мышц, решающим образом зависит от условий окружающей среды, однако в эксперименте получены генетические варианты, различающиеся скоростью роста. Триплоидные особи коммерчески ценных видов, например, атлантического лосося *S. salar*, имеют ряд преимуществ над диплоидными, но генетические различия не затрагивают плазматические концентрации GH и Igf-I и не отражаются значимо на скорости их роста [26]. Одним из первых достижений по ускорению роста аквакультурных видов путем генетических манипуляций и первым трансгенным животным на рынке продуктов питания человека стал атлантический лосось, известный под коммерческим названием AquaBounty fish. Благодаря генному конструкту *opAFP-GHc2*, включающему последовательности гормона роста чавычи, который продуцируется круглогодично, а не только в летний нагульный период, как у других лососевых [27], и промотора белка-антифриза угревидной бельдюги, трансгенный лосось достигает товарной массы 3.0 кг за 18 мес., быстрее на год. Миогенные регуляторные факторы также становятся объектом генетических манипуляций, пока менее успешных в практическом отношении, чем в случае гормона роста. Так, при попытке получить “double-muscle” фенотип радужной форели за счет подавления действия миостатина, был получен генетический вариант с измененным рецептором активина ПВ типа *acvr2bδ*, связывающимся на поверхности клеток с ростовыми факторами семейства TGF-β, включая миостатин. Вопреки ожиданиям, сниженное сродство рецептора к миостатину привело не к стимуляции миогенеза, а к нарушению закладки мускулатуры (в виде локализованных скоплений) и асимметричному росту мышц в латеральной плоскости [28].

Несмотря на различия физиологии мышечной ткани у рыб и млекопитающих, рыбные объекты пригодны для моделирования заболеваний человека. Так, нуле-

вой по дистрофину *sarje* мутант *Danio rerio* может служить моделью мышечной дистрофии Дюшенна [29], наряду с более изученным объектом — мышцами линии *mdx*. Сходным образом у разных видов в отсутствие дистрофина нарушается проницаемость сарколеммы, и в клетку поступает избыток Ca^{2+} (до 200–500 нМ), что указывает на дисрегуляцию Ca^{2+} -зависимых процессов (в частности, активности кальпаинов) как причину атрофических изменений [30]. Нарушения гомеостаза Ca^{2+} разной степени выраженности сопровождают развитие всех двадцати описанных видов мышечных дистрофий человека.

ПУТИ БЕЛКОВОЙ ДЕГРАДАЦИИ

В скелетных мышцах рыб присутствуют разнообразные протеиназы, протеолитические комплексы и многочисленные пептидазы, консервативные у позвоночных. Состав деградомы (совокупности протеиназ, их регуляторов и лигандов) рыб более сложен, поскольку некоторые последовательности (в силу описанных выше причин) синтезируются в двух копиях, а у лососевых рыб — до четырех [10]. Основные белок-деградирующие системы мышц — Ca^{2+} -зависимая (кальпаины), лизосомально-аутофагическая (катепсины) и убиквитин-протеасомная (UPS, 20S и 26S протеасомы) [4, 5, 31–33]. В мышцах млекопитающих в валовом отношении (по количеству продуцируемых пептидов и аминокислот) преобладают UPS и лизосомальный пути [34], а у рыб — лизосомальный и кальпаиновый [35, 36], преимущества которых для пойкилотермных животных заключаются в их энергонезависимости [32, 36]. Помимо отличного от млекопитающих соотношения вклада указанных протеолитических систем в тотальную белковую деградацию, назначение протеиназ рыб более широкое. В ответ на изменение фенотипа скелетных мышц в ситуациях, связанных с повышенными энергозатратами (созревания половых продуктов, нерестовых миграций, голодания), внутриклеточные протеиназы, помимо их роли в базовом обмене клеточных белков, гидролизуют структурные белки скелетных мышц, за счет которых поддерживается жизнеспособность особей [5, 33, 35].

Кальцийзависимые протеиназы семейства кальпаинов и их эндогенный ингибитор, кальпаастатин, функционируют как единая регулируемая протеолитическая система [31, 32]. В саркомере кальпаины обнаруживаются в ассоциации с миофибриллами (кальпаин 3, специфичный для скелетных мышц) или растворены в саркоплазме (μ - и m -кальпаины, дифференцирующиеся по уровню активирующего Ca^{2+} , и кальпаин 11) совместно с кальпастатином. Кальпаины по многим механизмам формируют и поддерживают структуру миофибрилл, участвуя в слиянии миофибрилл, реорганизации их цитоскелета, физиологическом обмене миофибриллярных белков и их деструкции [32]. Локализованные вблизи Z-дисков саркомера, кальпаины активируются на самых ранних этапах деструкции миофибрилл [31]. Иницируя ограниченный гидролиз структурообразующих белков, например, титина или небулина, кальпаины освобождают миофибриллярные белки для их процессинга протеасомами или катепсинами [31, 33]. В сравнении с кальпаинами млекопитающих, кальпаины рыб гидролизуют более широкий спектр саркомерных белков, включая титин, Myhс, тропомиозин, α -актинин, тропонины T и I, десмин [33]. Патологические процессы в мышечной ткани животных обычно сопровождаются нарушениями гомеостаза Ca^{2+} с последующей активацией кальпаинов [30, 32].

Лизосомальные протеиназы, катепсины, гидролизуют белки, белковые агрегаты, дефектные органеллы клетки при низких значениях pH внутри везикул — аутофаголизосом [34, 37]. У рыб обнаружены более десяти различных катепсинов четырех

каталитических типов с наиболее высокой гидролизующей способностью катепсина D, второстепенной – катепсинов В, Н и L [5, 38]. Субстратами катепсина D среди миофибриллярных белков являются Myhc, актин, тропомиозин [38]. В мышцах рыб аутофагический путь угнетается эндогенными ингибиторами (цистатинами) и избытком свободных аминокислот, а активируется вследствие дефосфорилирования или ингибирования TOR при голодании, оксидативном стрессе и инфекциях [37, 39]. По лизосомальному пути в мышцах млекопитающих и рыб гидролизуются сходное количество белков – около 40% [36]. Недостаточность аутофагии в мышцах нарушает их функции – наблюдается атрофия, сниженная сократительная способность [34].

Убиквитин-протеасомная система (UPS) включает 20S и 26S протеасомные комплексы, в полости которых расщепляются любые полипептиды. Селективность протеасомной белковой деградации достигается АТФ-зависимым мечением субстрата полиубиквитином [40] при участии E3 убиквитинлигаз, среди которых *murfl*, участвующая в гидролизе миофибриллярных белков (включая Myhc), и *mafbx*, определяющая скорость белкового синтеза за счет регуляции транскрипционных факторов, таких как *myoD* [41]. Основное назначение протеасом в клетке – контроль клеточного цикла и качества синтезируемых клеткой белков, элиминация стадие-специфичных, избыточных и дефектных. В большинстве тканей млекопитающих это доминирующий путь белковой деградации (до 90% от общей), несколько ниже его активность в скелетных мышцах (до 62%), что связано с труднодоступностью миофибриллярных белков [36, 41]. Протеасомы преимущественно расщепляют мономерные полипептиды [41], поэтому гидролизу в протеасомах должны предшествовать дополнительные протеолитические этапы, например, с участием кальпаинов или каспазы-3, повышающие доступность субстратных белков [31]. В мышцах рыб содержание компонентов протеасом значительно ниже, чем в других органах (например, гонадах и печени; [36]), а их гидролизующая способность составляет менее 4% тотального протеолиза. Преобладание UPS-зависимой деградации белка как в базовом белковом обмене, так и при атрофии (вызванной заболеваниями, голоданием, кортикостероидами и др.) – отличительная черта скелетных мышц млекопитающих [41], а у рыб ведущую роль в атрофии белых мышц играет лизосомальная аутофагия. Тем не менее, млекопитающих и рыб связывают консервативные пути регуляции UPS-зависимой мышечной атрофии, например, ее снижение в период активного роста, когда циркулирующий IGF активирует каскад фосфорилирования Akt и Foxo, а последний подавляет экспрессию генов убиквитинлигаз *murfl* и *mafbx* (рис. 1), и, напротив, стимуляция при действии провоспалительных агентов, например цитокина TNF- α , активирующих NF- κ B путь и экспрессию его генов-мишеней, включая *murfl* [7, 42]. По некоторым данным функциональная активность сигнального пути регуляции протеасомного протеолиза Akt/Foxo, основного в мышцах млекопитающих, у рыб снижена [42].

Любой белок имеет ограниченный срок существования (период полужизни), определяющийся скоростью накопления конформационных изменений, делающих белок более доступным (и узнаваемым) для протеиназ; растворимые белки цитоплазмы чаще короткоживущие, а белки миофибрилл – долгоживущие. Утративший нативную конформацию и нефункциональный белок подлежит замене, даже если он является компонентом такого сложного белкового ансамбля, как миофибрилла. Миофиламенты скелетных мышц рыб короче и менее компактно организованы, чем у млекопитающих, поэтому легче подвергаются “разборке” протеиназами. Клеточные протеиназы участвуют не только в базовом обмене мышечных белков, но и при соответствующих активирующих сигналах способны

вызвать обширный протеолиз в белых (но не красных) скелетных мышцах, приводящий к обратимым или необратимым деструктивным (атрофическим) изменениям ткани. Вслед за повреждением, мышцы рыб регенерируют путем восстановления пула утраченных белков миофибрилл и синтеза новых волокон, то есть по механизмам гипертрофии и гиперплазии. В связи с этим выделяют модель *компенсаторного роста* – ответной реакции на снятие вызвавшего катаболизм фактора, например, смену голодания кормлением; для него характерна очень высокая скорость [3]. У млекопитающих регенеративные способности мышечной ткани ниже, и атрофия с большей вероятностью приводит к фиброзу, то есть замещению разрушенных и не подлежащих регенерации тканей соединительнотканными элементами.

ПЛАСТИЧНОСТЬ МЫШЦ

В силу генетической детерминированности, рост млекопитающих лишь незначительно варьирует при изменении условий окружающей среды и по достижении половой зрелости обычно выходит на плато [43]. Напротив, рост рыб гораздо в большей степени зависит от внешних условий – температуры, конкуренции, обилия пищи – и у абсолютного большинства видов продолжается в течение всей жизни [1, 4, 6]; однако из этого правила есть исключения: например, популярный модельный вид *Danio rerio* имеет дефинитивный размер (представитель того же рода, *D. aequipinnatus* – нет). По мере роста рыб и на разных этапах их жизненного цикла скелетные мышцы претерпевают значительные модификации для обеспечения метаболических потребностей и плавательной способности – основной своей функции. Высокая пластичность сократительного и метаболического фенотипа мышц обеспечивается всеми компонентами миотомов: наиболее многочисленными в их составе мышечными волокнами, а также МРС, нервными волокнами, соединительной тканью, фибробластами, скелетными остеоцитами, адипоцитами, клетками эндотелия капилляров.

Начиная с эмбрионального этапа, ростовые процессы (экспрессия MRF) регулируются внешними факторами, прежде всего, *температурой* [20, 44], при этом температурный режим эмбриогенеза сказывается на всей последующей жизни рыбы, поскольку именно он определяет модель роста, включая дефинитивное количество и размер мышечных волокон, и, в конечном счете, текстуру мышц [17, 22, 23]. На постэмбриональном этапе скорость миогенеза также регулируется MRF, экспрессия которых зависит от температуры, доступности корма, фотопериода [12, 45].

Трофический фактор признан ведущим в регуляции экспрессии и синтеза гормонов системы GH/Igf-I, при этом самостоятельным значением обладают количество потребляемого корма, содержание и источник кормового белка, его аминокислотный состав, смена голодания насыщением [4, 46]. При достаточном и сбалансированном по макронутриентам питании, помимо Igf-I, вырабатывается Notch-2, который, как полагают, стимулирует пролиферацию миобластов и ингибирует их дифференцировку посредством ингибитора Numb [47]. Активация генной экспрессии Notch-2 и метаболических ферментов (например, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы) может указывать на более высокую скорость метаболизма и активность миобластов у рыб, растущих в оптимальных условиях.

Помимо температурного и алиментарного факторов, для регуляции ростовых процессов в мышцах важен *фотопериод*. Продолжительность светового дня часто сигнализирует о близких изменениях температурного режима и влияет на скорость роста, включая активность МРС [45]. При увеличении фотопериода, в белых мыш-

цах *S. salar* значительно увеличивается количество волокон “быстрого” типа и миофибрилл небольшого диаметра, то есть происходит избирательная активация гиперплазии (но не гипертрофии) [45]. Увеличение фотопериода в искусственных условиях приводит к стимуляции углеводного обмена, миогенеза [12] и снижению активности протеиназ [48] в скелетных мышцах; наиболее выраженный анаболический эффект оказывает круглосуточная освещенность [12]. При длительном освещении у атлантического лосося *S. salar* увеличивается уровень ГН [49], что ведет к увеличению длительности активного плавания и питания, а большая доля энергетических ресурсов направляется на рост, а не другие метаболические пути. Сочетанное повышение температуры (в пределах оптимального диапазона для вида) и длительности светового дня относительно естественных, приводят к ускорению роста особей, однако более высокая температура (но не фотопериод) негативно сказывается на текстуре мышц рыб, вызывая их размягчение [49]. Искусственно изменяя средовые факторы – температуру, фотопериод – можно обратить действие гормональных сигналов, что указывает на приоритет экзогенных влияний над эндогенными. Так, у рыб умеренных широт снижение длительности светового дня служит сигналом к началу репродуктивного цикла, но этот процесс можно затормозить постоянным освещением, а полного угнетения половых циклов можно добиться сочетанным влиянием постоянной освещенности и пониженной температуры [50]. Сезонное увеличение длительности фотопериода, наряду с повышением температуры воды, служит для анадромных рыб (сем. Salmonidae) сигналом к смолтификации – подготовке к миграции из пресной воды в морскую. Готовность особей к миграции в море зависит от достижения ими пороговой массы, поэтому в период, предшествующий смолтификации, в их скелетных мышцах сильны анаболические процессы [51, 52]. Перестройка ионорегуляции у рыб в период смолтификации регулируется гормональным взаимодействием кортизола и системы ГН/Igf-I [51, 52], и при переносе в морскую воду метаболизм перестраивается по катаболическому типу: в плазме снижается уровень Igf-I, формируется фенотип с задержкой роста. Гормон-зависимая депрессия роста не связана с регуляцией синтеза Igf-I, Igfbp1b, рецептора GR 1 и катепсина L (ctsL), но сопровождается повышенной активностью ctsL, служащей маркером смолтификации [53, 54].

Экзогенные *стресс-факторы*, включая голодание, критические температуры, гипоксию, истощающую двигательную нагрузку и специфичные для рыб смолтификацию и смену солености среды, повышают продукцию глюкокортикоидов, в основном кортизола, у рыб. Кортизол вызывает перераспределение энергетических ресурсов на стимуляцию одних процессов, главным образом, глюконеогенеза, в ущерб другим – синтезу гликогена, пищеварению, иммунным реакциям. Его действие существенно изменяет метаболизм и фенотип белых скелетных мышц: подавляется ГН/Igf-зависимая сигнализация за счет повышенного синтеза Igfbp-1, усиливаются катаболические пути, поставляющие субстраты для окисления в цикле Кребса в мышцах и глюконеогенеза (преимущественно аланин) в печени, и развивается ростовая депрессия [21]. У млекопитающих задержка мышечного роста при стрессе объясняется повышенным синтезом миостатина, однако у рыб корреляция уровней глюкокортикоидов и миостатина не так однозначна [5, 21].

Влияние внешних факторов на нейроэндокринную систему рыб и далее активацию/депрессию белкового метаболизма касается не отдельных молекул, а целых путей и детально описано в исследовании транскриптома тканей морского леща *Sparus aurata* [7]. Например, в ответ на высокотемпературное (повреждающее) воздействие, повышается уровень шаперонов hsp90 и hsp70 и белков,

предотвращающих агрегацию развернутых белков и обеспечивающих целостность структуры цитоскелета. При остром холодовом стрессе рыбы утрачивают аппетит, и наблюдаемая депрессия синтеза и метаболизма белка аналогична той, что вызывается фактором голодания; исходя из этого был сделан вывод, что специфические ответные реакции на температурное воздействие и голодание могут маскировать друг друга.

Действие множественных про-катаболических факторов на рыб, например, в период нереста, может быть синергическим. В результате повышения уровня половых стероидов в ответ на сезонные изменения факторов (температуры, фотопериода) и возросшей потребности в пластическом материале (необходимого для формирования гонад), а также стресс-гормонов как реакции на условия нереста, который может сопровождаться сменой солёности, голоданием, истощающей двигательной нагрузкой, наблюдается атрофия белых скелетных мышц разной (видоспецифичной) степени выраженности.

СООТНОШЕНИЕ АНАБОЛИЗМА И КАТАБОЛИЗМА БЕЛКОВ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА РЫБ

У всех позвоночных животных для обеспечения энергозатрат и нормального функционирования жизненно важных органов, таких как мозг, в первую очередь утилизируются углеводные компоненты, являющиеся для млекопитающих основным источником энергии. Однако у рыб запасы гликозы незначительны (в силу особенностей рациона) и требуют постоянного восполнения за счет глюконеогенеза. Глюконеогенез осуществляется в печени ферментами гликолитического пути, синтез которых не прекращается даже при сильном истощении, а субстратом являются поступающие из мышц свободные аминокислоты, преимущественно аланин [5]. Энергетическая роль продуктов протеолитической реакции, аминокислот, которые, наряду с липидами, служат массовыми субстратами окисления в цикле трикарбоновых кислот, интермедиатами для окислительного фосфорилирования и предшественниками для глюконеогенеза в периоды с преобладанием катаболических процессов – уникальная особенность метаболизма белых мышц рыб [1, 5, 35].

Ювенильный период. Миогенная дифференцировка и синтетические процессы в миоцитах уравновешены протеолитическими процессами: чем активнее белковый синтез, тем выше скорость белкового обмена, включающего гидролиз синтезированных белков в ходе контроля их качества, замещения нефункциональных/поврежденных, обновления, перестройки цитоскелета при слиянии миобластов. У активно растущих ювенильных особей баланс синтеза и распада белка резко положительный, при том, что максимальной скорости роста соответствует очень высокая активность протеиназ; наиболее четкая зависимость с темпом роста установлена для катепсина В и кальпаинов [32, 55]. У молоди рыб стимуляции роста способствуют половые стероиды, активирующие белковый синтез и всасывание аминокислот в кишечнике [56]. Снижение темпов роста с возрастом касается не только пролиферативных и синтетических процессов, но и белковой деградации [1, 19, 55].

Половое созревание. Половые стероиды, эстрогены и андрогены, оказывают противоположное действие на соматический рост у рыб [57], в то время как хорошо известен их сходный анаболический эффект у млекопитающих. Консервативно для позвоночных основным половым гормоном самок является 17β -эстрадиол, а основными андрогенами – 11-кетотестостерон у рыб и тестостерон и 5α -дигидротестостерон у млекопитающих [56]. В репродуктивный период эстрадиол и тестостерон регулируют синтез компонентов системы GH, Igf-I и Igfbr в печени по раз-

ным путям [57]. Катаболическое действие 17β -эстрадиола (и, вероятно, стероидов, индуцирующих созревание яйцеклеток, например, $17\alpha,20\beta$ -дигидрокси-4-прген-3-она, уникальных для рыб [56]) направлено на снижение экспрессии и синтеза Igf-I и усиление протеолиза, а анаболический эффект 11 -кетотестостерона выражается в повышении чувствительности печени к ГН и стимуляции выработки Igf-I. Стероид-зависимая депрессия роста рыб приводит к ухудшению качества их скелетных мышц за счет расходования запасов жиров и белков. Однако на ранних стадиях полового созревания, параллельно с повышением уровня половых стероидов в плазме и началом (возобновлением) гаметогенеза, скорость соматического роста рыб обоих полов часто бывает выше, чем у незрелых особей, в том числе в силу повышенного аппетита и потребления корма [58]. Фаза ускоренного роста с прекращением питания созревающих особей сменяется его депрессией, и соматический вес начинает снижаться параллельно с быстрым ростом гонад и приближением нереста [58].

Формирование гонад. Рыбы, в сравнении с другими позвоночными, тратят гораздо большую долю энергии на воспроизводство. Благодаря недетерминированному росту, ресурсы для созревания гонад у рыб с возрастом повышаются. Сигналом к половому созреванию самок, оогенезу и увеличению массы их гонад является повышение уровня циркулирующих половых стероидов, главным образом, 17β -эстрадиола [59], и гонадотропинов гипофиза (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов). На стадии трофоплазматического роста ооцитов в гепатоцитах самок происходит массовый синтез вителлогенинов (консервативных гликолипофосфопротеинов, в составе которых доминирует белковая часть – 79%). Энергия и пластические вещества, необходимые для роста гонад, синтеза белков желтка (вителлогенинов) и липидных депо ооцитов, имеют преимущественно эндогенное происхождение, для чего расходуются висцеральные липиды и мышечные белки [60]. Результирующие аминокислоты расходуются прежде всего как строительные блоки для синтеза белков *de novo*, причем не только вителлогенинов, но и самих протеиназ, белков плазмы, транспортирующих аминокислоты в печень, а вителлогенины – в яичники, и ферментов белкового синтеза и процессинга промежуточных соединений, включая гликолитические. Эстрадиол ускоряет катаболизм белков мышечной ткани по механизму эстроген-зависимого снижения уровня Igf-I в плазме [8]. При введении экзогенного эстрадиола атлантическому лососю *S. salar* были получены доказательства избирательной активации лизосомальных (преимущественно катепсина D), но не нейтральных протеиназ, и усиления гидролиза тяжелой цепи миозина (Myhc) [61]. Помимо катепсина D, в мышцах и висцеральных органах фертильных рыб повышается экспрессия генов и активность катепсинов B, L, кальпаинов и, в меньшей степени, протеасомы и каспаз [35]. Активации катепсинов в ходе созревания половых продуктов также способствует одновременное снижение уровня их эндогенных ингибиторов (показано на айю *P. altivelis*; [62]). Динамика протеолитической активности в органах лососевых в ходе оогенеза [32] свидетельствует о максимальной активности протеиназ в печени и белых мышцах самок на этапе трофоплазматического роста ооцитов, то есть в период наиболее активного синтеза и транспортировки резервных веществ в ооциты. По окончании оогенеза масса яичников достигает 20–25% массы рыбы, а в последующий период овуляции составляет около 1%.

Плавательная нагрузка. Высокая двигательная активность мигрирующих рыб сопровождается выбросом в кровь тестостерона, к моменту достижения рыбами нерестилищ его уровень падает. Повреждающая нагрузка является причиной не только механического стресса всех задействованных структур тела, но и оксидативного

стресса, приводящего к образованию перекисей липидов и окисленных белков [63]. Повышенные потребности в гидролизе белков и утилизации их окисленных форм приводят к активации кислых и нейтральных протеиназ. Выявлен высокий коэффициент корреляции уровня половых стероидов, особенно андрогенов, и активности кальпаинов в мышцах рыб, с активностью катепсинов эта связь не такая четкая. Тем не менее, именно активация катепсина D, совместно с другими лизосомальными катепсинами – катепсином L и катепсин-L-подобными ферментами [64] – вызывают наибольшие деструктивные изменения. Эффект физической нагрузки у радужной форели был изучен в эксперименте по вынужденному длительному плаванию в зимний период [32]; наблюдаемая стресс-реакция и снижение выживаемости рыб объяснялись прогрессирующей атрофией мышц, включая сердечную.

Ограничение диеты и голодание. Алиментарный дефицит, голодание, несбалансированный состав корма оказывают негативное влияние на состав и скорость роста мышечной ткани рыб. Количественное содержание белка и его источник важны для регуляции роста, особенно рыбадных видов (включая лососевых), поскольку только белок животного происхождения гидролизует в достаточной степени ферментами их желудочно-кишечного тракта и имеет полноценный аминокислотный состав для обеспечения роста [26, 65]. У теплокровных метаболизм при голодании изменяется аналогично длительному стрессу, с повышением уровня кортикостероидов в крови, снижением скорости роста и белкового синтеза, повышением экспрессии/активности протеиназ и экскреции конечного продукта обмена мышечных белков, 3-метилгистидина; возобновление питания приводит к развитию обратных процессов [66]. Сходство ответной реакции теплокровных и рыб на голодание включает, во-первых, снижение скорости белкового синтеза и, во-вторых, усиленную деградацию мышечных белков, при непродолжительном голодании – саркоплазматических, затем – миофибриллярных [65, 67]. Вместе с тем, для рыб голодание – естественный и продолжительный (до 6 мес. у рыб умеренных широт) этап годового цикла, и можно ожидать выраженные отличия в его механизмах. С использованием ДНК-микрочипов выявлены около 200 дифференциально экспрессирующихся белок-кодирующих генов в атрофированных мышцах *O. mykiss* [68]. Регулируемое снижение скорости белкового синтеза происходит за счет снижения активности генов рибосомальных белков и позволяет сократить расход аминокислот и АТФ в условиях их дефицита [67] (рис. 2), о котором свидетельствует увеличение активности аденилаткиназы-1 – показателя энергетического баланса в тканях [69]. Пищевая депривация вызывает тотальную супрессию белкового синтеза в печени и мышцах рыб, включая гены ферментов углеводного метаболизма, особенно гликолитических, белков саркомеров, внеклеточного матрикса, биосинтеза белков и липидов, а также гены протеиназ (μ -кальпаина *capn1*, малой субъединицы кальпаинов *cpns*, субъединиц протеасом $\alpha 5$, $\beta 3$, N3, регуляторной субъединицы) и их регуляторов (полиубиквитина, кальпастатина *cast-L*) [67]. Белковый состав мышечных волокон изменяется в направлении “медленного” фенотипа путем активации экспрессии генов трех саркомерных белков – *Myh3b*, медленных вариантов *Myhc2* и тропонина 2 [67]. Этот паттерн генной экспрессии хорошо коррелирует с фенотипическими характеристиками мышечной атрофии – массой, содержанием белка, развиваемым усилием [68]. Вместе с тем наблюдается повышение экспрессии катептических и коллагенолитических ферментов и активация всех протеолитических путей; это означает, что активность протеиназ при голодании регулируется в основном на посттрансляционном этапе, например, за счет активации ранее синтезированных проферментов и сниженного уровня их эндогенных ингибиторов [70]. Кроме того, возможно избирательное участие специ-

фичных протеиназ в мобилизации тканевых белков в условиях голодания, о чем свидетельствует повышенная экспрессия m-кальпаина (*capn2*) в мышцах форели [67]. Транскриптомный анализ атрофированных мышц половозрелой *O. mykiss* показал [71], что, как и у млекопитающих, в развитии атрофии значима роль UPS. При восстановлении питания активность кальпаинов и генная экспрессия некоторых белков UPS снижаются [70]. Степень воздействия голодания определяется его продолжительностью и тяжестью сопутствующих неблагоприятных факторов – низких или высоких температур, энергетического дефицита. Реакция на голодание у немигрирующих видов приводит к более быстрому истощению эндогенных резервов, в частности, содержание мышечных белков у *Ictalurus punctatus* достигает минимума уже при 35-суточном голодании [72], а у видов, не переходящих в преднерестовый период на эндогенное питание, например, у сиговых (сем. Coregonidae), активация тканевых протеиназ и расход мышечных белков незначительны [32]. Переход на эндогенное питание приводит на первом этапе к истощению углеводных и липидных запасов и более позднему (начиная с середины периода низких температур при зимовальном голодании) расходованию белковых резервов. Глубокая степень истощения приводит к гидролизу белков жизненно важных органов – печени, жабр и других, соединительнотканых элементов скелетных мышц, сердечной и гладких мышц сосудов, неспособных или ограниченно способных к регенерации.

Смолтификация. Анадромные рыбы (сем. Salmonidae) на стадии смолтификации претерпевают физиологические изменения для миграции из пресной воды в морскую. У атлантического лосося *S. salar* готовность к такой миграции определяется достижением определенной массы, поэтому в предшествующий период особи активно питаются и растут по путям активации белкового синтеза и депрессии белкового катаболизма [51, 54, 73]. Достаточная масса резервных веществ необходима особям *S. salar* для успеха в конкуренции за пищевые ресурсы и перестройки осморегуляции при смене солёности среды обитания. Это энергозатратный процесс, зависимый от гидролиза мышечных белков и направленный на увеличение количества хлоридных клеток в жабрах и синтез изоформ Na,K-АТФазы ($nka\alpha 1b$) и $NaK^+/2Cl^-$ -котранспортера 1a ($nkcc1a$), обеспечивающих повышенную способность жабр к секреции солей морской воды [52]. Смолты кумжи *S. trutta* к моменту ската в море часто не обладают ни достаточной массой, ни сформированной системой осморегуляции. В этих условиях их выживание поддерживается частной адаптивной стратегией, основанной на осмотической активности аминокислот, которыми обогащаются ткани за счет протеолиза эндогенных белков [54, 74]. Этот способ поддержания осмолярности клеток роднит анадромных рыб с более примитивными организмами, обитающими в водоемах с неустойчивым солёностным режимом [74]. Оба упомянутых вида в период смолтификации перестраивают метаболизм по катаболическому типу за счет сниженного уровня Igf-I в плазме, но избыток аминокислот у *S. trutta* служит осмотической устойчивости, а *S. salar* – энергозатратному процессу осморегуляции [51, 52, 54]. Виды также различаются протеолитическими путями, активирующимися при смолтификации: у кумжи преимущественно активируются кальпаины, а у лосося – катепсин L [54, 73].

Нерест. Степень деструкции белых скелетных мышц и пути расходования гидролизованных белков могут различаться у разных видов рыб в зависимости от продолжительности и сложности нерестовой миграции. Эти изменения у большинства видов обратимы и компенсируются в нагульный период; однако при любом сценарии нерест является причиной истощения рыб и их высокой смертности. Так, производители трехиглой колюшки *G. aculeatus* (сем. Gasterosteidae), мигрирующие из

открытого моря на мелководные морские нерестилища, не испытывают необходимости в адаптации к новой среде обитания и продолжают питаться, частично возмещая потери вещества и энергии. Однако при этом особи теряют до четверти массы тела, а в их мышцах обнаруживается на 70% меньше белка, как за счет его гидролиза, так и гидратации скелетных мышц [75]. Гибель колюшки в ходе нереста высока, особенно среди самцов, затрачивающих ресурсы, помимо прочего, на конкуренцию за лучшие местообитания и заботу о потомстве [76]. Анадромные рыбы сем. Лососевые, в ходе нереста мигрирующие из морей в пресные водотоки, испытывают более выраженное истощение, до половины массы тела, в силу анорексии, высокой продолжительности миграционного пути, необходимости в перестройке осморегуляции. У атлантических лососей рода *Salmo*, способных к неоднократной миграции в течение жизни, изменения в скелетных мышцах обратимы, а у немигрирующего подвида атлантического лосося *S. salar* гидролиз мышечных белков вообще ограничивается их саркоплазматической фракцией и не затрагивает миофибриллярную [5]. Однако нерест тихоокеанских лососей рода *Oncorhynchus* представляет собой квинтэссенцию энергетических затрат и белкового истощения мышц. Именно тихоокеанские лососи оказались идеальной экспериментальной моделью для анализа механизмов срочной мобилизации белков и метаболизма результирующих аминокислот [5]. Их нерест включает тысячекилометровую миграцию из морской воды в пресную, с передвижением против течения, а значит, и все энергозатратные составляющие — истощающую двигательную нагрузку, голодание, формирование гонад, гипоосмотическую адаптацию — при этом деструктивные процессы достигают “точки невозврата” с невозможностью дальнейшей регенерации и оканчиваются гибелью производителей. Так, у кеты *O. keta* во время подхода к нерестилищам относительная масса костей увеличивается в 1.5 раза, кожа — в 2.5 раза, содержание сухого вещества в мышцах снижается более чем в два раза, почти полностью расходуется липиды (на 98.4%) и азотистые вещества (на 57%). В белых мышцах нерки *O. nerka*, кеты *O. keta* [64], айю *P. altivelis* [62] по ходу миграции десятикратно возрастает протеолитическая активность катепсина D и в меньшей степени — карбоксипептидазы A и других лизосомальных ферментов [5], причем активация происходит за счет избирательного усиления их синтеза, а не по другим механизмам. Ведущая роль катепсина D в атрофии скелетных мышц специфична для рыб (у млекопитающих мышечная атрофия катепсин D-независима). Эти результаты подчеркивают силу стресса, связанного с нерестом, и указывают на роль гормонов стресса, в частности, кортизола, в регуляции активности лизосомальной аутофагии [5]. Вероятно, фатальные последствия имеет генерализованный характер протеолиза у нерестящихся рыб, затрагивающий, помимо скелетных, сердечную и гладкие мышцы, а также внутримышечную соединительную ткань. Так, в мышцах тихоокеанских лососей айю *P. altivelis* и радужной форели *O. mykiss* отмечена дезинтеграция межклеточной соединительной ткани и деградация коллагена I типа матриксной металлопротеиназой 13 [77]. Однако решающее значение для выживания и успешного выхода из катаболического состояния, по-видимому, имеют эволюционно детерминированные программы жизненного цикла. В случае тихоокеанских лососей — это семелпарная стратегия размножения, приводящая к посленерестовой гибели производителей даже у немигрирующих подвидов, например, озерной красной нерки *O. nerka kennerlyi*, затраты ресурсов у которых невысоки и направлены лишь на формирование гонад [5].

Старение. Благодаря недетерминированности роста и, как следствие, отсутствию возрастных деструктивных изменений в мышечной ткани, рыбы являются уникальной моделью в поиске путей борьбы с саркопенией и могут составить

конкуренцию модельным грызунам с ускоренным (линии SAM) или замедленным (линии Snell, Ames, питающихся с ограничением калорий) старением, возрастные изменения у которых при любых экспериментальных манипуляциях неизбежны и могут идти только по путям, свойственным млекопитающим [19]. Лишь у тех немногих видов рыб, рост которых детерминирован, таких как данио *D. rerio*, можно говорить о возрастной дегенерации мышц. Саркопения у рыб и млекопитающих имеет сходные гистоморфологические и биохимические проявления, включающие фиброз, возрастную динамику активности β -галактозидазы, накопление окисленных белков. Критические дегенеративные изменения мышц у нерестящихся тихоокеанских лососей имеют сходную с ускоренным старением морфологию, но отражают, прежде всего, семелпарную стратегию их размножения [78].

Патологии мышечной ткани. Специфические, генетически обусловленные заболевания мышечной ткани у рыб природных популяций не описаны, вероятно, в силу летальности таких фенотипов. Путем генетических модификаций, направленных на изучение роли отдельных белков, миогенных регуляторов и рецепторов в физиологии мышцы, были получены экспериментальные модели с нарушенным миогенезом, функциональными дефектами, атрофией, ускоренным синтезом белков мышечной ткани [19, 79]. Миопатии у рыб могут иметь вторичный характер и развиваться при системном действии повреждающих факторов, таких как токсиранты или патогены. При экспериментальном моделировании алкогольной миопатии у *D. rerio* наблюдались уменьшение диаметра мышечных волокон, р53-независимое повреждение мышц, дестабилизация сарколеммы, разобщение волокон, NF- κ B-индуцируемое воспаление [80]. Среди аквакультурных лососевых рыб распространено вирус-ассоциированное заболевание – воспаление сердечной и скелетных мышц (ВССМ), развивающееся вследствие избыточного цитотоксического ответа в клетках-мишенях – миоцитах, эритроцитах, макрофагах [81]. Инфильтрация скелетных мышц меланомакрофагами приводит к появлению меланизированных участков, ухудшающих товарное качество рыбы. Специфическая природно-очаговая миопатия – расслоение мышц – было описано у осетровых рыб (родов *Acipenser*, *Huso*) Волго-Каспийского бассейна в конце 80-х гг. прошлого века. Диагностированный “кумулятивный токсикоз с мультисистемным поражением” свидетельствует о ведущей роли загрязнителей среды в развитии заболевания. Пораженные особи, преимущественно самки старших возрастных групп, сохраняли двигательную активность, при том, что при вскрытии в их мышцах (в большей степени, в белых) обнаруживались деструктивные изменения – от разволокнения и лизиса отдельных миофибрилл до прогрессирующего разрушения Z-дисков саркомеров и полного распада всех волокон, образования клеточного детрита, ингибирования энергообмена и синтеза белка. На продвинутых стадиях отмечались гибель целых групп мышц, образование на их месте лакун, мышечная дисфункция вплоть до потери подвижности, летальная для рыб. Биохимические изменения включали активацию множественных протеолитических путей, более выраженную – кальпаинов, менее – лизосомальных протеиназ, причем не только в скелетных мышцах, но и в других органах, что подчеркивает генерализованный характер заболевания [82]. Выживание рыб в неблагоприятных условиях за счет расходования мышечных белков обычно оканчивается этапом восстановления белковых резервов, однако продолжительное воздействие токсикантов может ограничить регенеративные способности мышечной ткани и привести к необратимой ее деструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о высокой пластичности скелетно-мышечной ткани у костистых рыб. Она проявляется изменчивостью фенотипа мышц в ответ на воздействие внешних факторов среды и трофики, изменяющихся в ходе годового и жизненного цикла. Вариабельность мышечного фенотипа скелетных мышц рыб – способность к быстрому росту, массовой белковой деградации и последующей регенерации – значительно превосходит таковую других позвоночных. Особенности структуры, функций и метаболизма скелетных мышц рыб сформировались в ходе исторического развития этой линии позвоночных животных – пойкилотермных, обитающих в специфической водной среде, имеющих неограниченный потенциал к росту. При всей консервативности сигнальных и метаболических путей анаболизма и катаболизма у позвоночных, белковый состав рыб богаче и сложнее за счет одного или двух раундов полиплоидизации генома, имевших место в эволюции Teleostei или Salmonidae соответственно. Скелетные мышцы и составляющие их белки у рыб служат более широкому кругу функций: помимо движения, это источник вещества и энергии для синтеза белков *de novo* (стадиеспецифичных), глюконеогенеза, окисления.

Уникальные механизмы роста и пластичность скелетных мышц позволяют рассматривать рыб, особенно виды с хорошо изученным геномом, например, *D. rerio*, в качестве моделей в биомедицинских исследованиях и в поиске естественных путей терапии заболеваний человека. Интерес к изучению фундаментальных основ роста и состава скелетных мышц рыб также подкрепляется высокой практической значимостью рыбного сырья в пищевой и кормовой индустрии. На современном этапе генетические и молекулярные основы роста и пластичности мышц рыб все более активно изучаются с применением геномных и постгеномных технологий. С их помощью можно вести поиск генетических полиморфизмов, связанных с хозяйственно ценными признаками (скоростью роста, качества филе, устойчивостью к инфекциям), вести селекционную работу, тестировать биоактивные кормовые компоненты. Тем самым можно добиться повышения эффективности выращивания аквакультурных видов рыб и снижения воздействия рыбохозяйственной деятельности на окружающую среду.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Анализ литературы выполнялся в рамках государственного задания по теме 0218-2019-0076 ИБ КарНЦ РАН, использованные собственные данные по аквакультурным видам получены при поддержке гранта РФФИ № 17-74-20098.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы, редактирование манускрипта (Н.Н.Н.), анализ данных, написание драфта манускрипта (Л.А.Л.), поиск литературы (Н.П.К.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mommsen TP* (2001) Paradigms of growth in fish. *Comp Biochem Physiol B* 129: 207–219. [https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(01)00312-8)

2. Johnston IA (2006) Environment and plasticity of myogenesis in teleost fish. *J Exp Biol* 209: 2249–2264.
<https://doi.org/10.1242/jeb.02153>
3. Johnston IA, Bower NI, Macqueen DJ (2011) Growth and the regulation of myotomal muscle mass in teleost fish. *J Exp Biol* 214 :1617–1628.
<https://doi.org/10.1242/jeb.038620>
4. Valente LMP, Moutou KA, Conceicao LEC, Engrola S, Fernandes JMO, Johnston IA (2013) What determines growth potential and juvenile quality of farmed fish species? *Rev Aquacult* 5(S1): S168–S193.
<https://doi.org/10.1111/raq.12020>
5. Mommsen TP (2004) Salmon spawning migration and muscle protein metabolism: the August Krogh principle at work. *Comp Biochem Physiol B* 139(3): 383–400.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2004.09.018>
6. Hochachka PW, Somero GN (2002) Biochemical adaptation: mechanism and process in physiological evolution. New York: Oxford Univer Press.
7. Garcia de la serrana D, Estévez A, Andree K, Johnston IA (2012) Fast skeletal muscle transcriptome of the Gilthead sea bream (*Sparus aurata*) determined by next generation sequencing. *BMC Genomics* 13: 181.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-181>
8. Cleveland BM, Weber GM (2011) Effects of sex steroids on indices of protein turnover in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) white muscle. *Gen Comp Endocrinol* 174: 132–142.
9. Venugopal V, Shahidi F (1996) Structure and composition of fish muscle. *Food Rev Int* 12(2): 175–197.
<https://doi.org/10.1080/87559129609541074>
10. Macqueen DJ, Johnston IA (2014) A well-constrained estimate for the timing of the salmonid whole genome duplication reveals major decoupling from species diversification. *Proc R Soc B* 281: 20132881.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2013.2881>
11. Macqueen DJ, Johnston IA (2006) A novel salmonid myoD gene is distinctly regulated during development and probably arose by duplication after the genome tetraploidization. *FEBS Lett* 580(21): 4996–5002.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.016>
12. Churova M, Shulgina N, Kuritsyn A, Krupnova M, Nemova N (2020) Muscle-specific gene expression and metabolic enzyme activities in Atlantic salmon *Salmo salar* L. fry reared under different photoperiod regimes. *Comp Biochem Physiol B* 239: 110330.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2019.110330>
13. Vélez EJ, Lutfi E, Azizi Sh, Perelló M, Salmerón C, Riera-Codina M, Ibarz A, Fernández-Borrás J, Blasco J, Capilla E, Navarro I, Gutiérrez J (2017) Understanding fish muscle growth regulation to optimize Aquaculture production. *Aquaculture* 467: 28–40.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.07.004>
14. Vélez EJ, Lutfi E, Azizi Sh, Montserrat N, Riera-Codina M, Capilla E, Navarro I, Gutiérrez J (2016) Contribution of in vitro myocytes studies to understanding fish muscle physiology. *Comp Biochem Physiol B* 199: 67–73.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2015.12.003>
15. Azizi Sh, Nematollahi MA, Mojazi Amiri B, Vélez EJ, Salmerón C, Chan SJ, Navarro I, Capilla E, Gutiérrez J (2016) IGF-I and IGF-II effects on local IGF system and signaling pathways in gilthead sea bream (*Sparus aurata*) cultured myocytes. *Gen Comp Endocrinol* 232: 7–16.
<https://doi.org/10.1016/j.ygen.2015.11.011>
16. Caldwell LK, Pierce AL, Nagler JJ (2013) Metabolic endocrine factors involved in spawning recovery and rematuration of iteroparous female rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Gen Comp Endocrinol* 194: 124–132.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.09.005>
17. Steinbacher P, Marschallinger J, Obermayer A, Neuhofer A, Sängler AM, Stoiber W (2011) Temperature-dependent modification of muscle precursor cell behaviour is an underlying reason for lasting effects on muscle cellularity and body growth of teleost fish. *J Exp Biol* 214: 1791–1801.
<https://doi.org/10.1242/jeb.050096>
18. Rowlerson A, Veggetti A (2001) Cellular mechanism of post-embryonic muscle growth in Aquaculture species. In: *Fish Physiology: Muscle development and growth*, 18: 103–132.
19. Froehlich JM, Fowler ZG, Galt NJ, Smith Jr DL, Biga PR (2013) Sarcopenia and piscines: The case for indeterminate-growing fish as unique genetic model organisms in aging and longevity research. *Front Genet* 4: 159.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00159>

20. Koganti P, Yao J, Cleveland BM (2021) Molecular mechanisms regulating muscle plasticity in fish. *Animals* 11: 61.
<https://doi.org/10.3390/ani11010061>
21. Gabillard J-C, Biga PR, Rescan P-Y, Seiliez I (2013) Revisiting the paradigm of myostatin in vertebrates: Insights from fishes. *Gen Comp Endocrinol* 194: 45–54.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.08.012>
22. Johnston IA, Manthri S, Alderson R, Smart A, Campbell P, Nickell D, Robertson B, Paxton CG, Burt ML (2003) Freshwater environment affects growth rate and muscle fibre recruitment in seawater stages of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *J Exp Biol* 206: 1337–1351.
<https://doi.org/10.1242/jeb.00262>
23. Johnston IA, Lee HT, Macqueen DJ, Paranthaman K, Kawashima C, Anwar A, Kinghorn JR, Dalmay T (2009) Embryonic temperature affects muscle fibre recruitment in adult zebrafish: genome-wide changes in gene and microRNA expression associated with the transition from hyperplastic to hypertrophic growth phenotypes. *J Exp Biol* 212: 1781–1793.
<https://doi.org/10.1242/jeb.029918>
24. Hevroy EM, Jordal A-EO, Hordvik I, Espe M, Hemre G-I, Olsvik PA (2006) Myosin heavy chain mRNA expression correlates higher with muscle protein accretion than growth in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture* 252: 453–461.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2005.07.003>
25. Imsland AK, Le François NR, Lammare SG, Ditlecadet D, Sigurðsson S, Foss A (2011) Myosin expression levels and enzyme activity in juvenile spotted wolffish (*Anarhichas minor*) muscle: a method for monitoring growth rates. *Can J Fish Aquat Sci* 63: 1959–1967.
<https://doi.org/10.1139/f06-091>
26. Peruzzi S, Puvanendran V, Riesen G, Seim RR, Hagen Ø, Martínez-Llorens S, Falk-Petersen I-B, Fernandes JMO, Jobling M (2018) Growth and development of skeletal anomalies in diploid and triploid Atlantic salmon (*Salmo salar*) fed phosphorus-rich diets with fish meal and hydrolyzed fish protein. *PLoS One* 13(3): e0194340.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194340>
27. Du SJ, Gong ZY, Fletcher GL, Shears MA, King MJ, Idler DR, Hew CL (1992) Growth enhancement in transgenic Atlantic salmon by the use of an “all fish” chimeric growth hormone gene construct. *Biotechnology (NY)* 10(2): 176–181.
<https://doi.org/10.1038/nbt0292-176>
28. Phelps MP, Jaffe IM, Bradley TM (2013) Muscle growth in teleost fish is regulated by factors utilizing the activin II B receptor. *J Exp Biol* 216: 3742–3750.
<https://doi.org/10.1242/jeb.086660>
29. Bassett D, Currie PD (2004) Identification of a zebrafish model of muscular dystrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31(8): 537–540.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2004.04030.x>
30. Spencer MJ, Tidball JG (1992) Calpain concentration is elevated although net calcium-dependent proteolysis is suppressed in dystrophin-deficient muscle. *Exp Cell Res* 203: 107–114.
[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(92\)90045-a](https://doi.org/10.1016/0014-4827(92)90045-a)
31. Goll DE, Neti G, Mares SW, Thompson VF (2008) Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains. *J Anim Sci* 86: E19–E35.
<https://doi.org/10.2527/jas.2007-0395>
32. Nemova NN, Lysenko LA, Kantserova NP (2010) Proteases of the calpain family: structure and functions. *Russ J Dev Biol* 41(5): 318–325.
<https://doi.org/10.1134/S1062360410050073>
33. Salmerón C, García de la serrana D, Jiménez-Amilburu V, Fontanillas R, Navarro I, Johnston IA, Gutiérrez J, Capilla E (2013) Characterisation and expression of calpain family members in relation to nutritional status, diet composition and flesh texture in gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *PLoS One* 8(9): e75349.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075349>
34. Sandri M (2013) Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol* 45(10): 2121–2129.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.023>
35. Salem M, Kenney PB, Rexroad CE, Yao J (2006) Molecular characterization of muscle atrophy and proteolysis associated with spawning in rainbow trout. *Comp Biochem Physiol D* 1(2): 227–237.
<https://doi.org/10.1016/j.cbd.2005.12.003>
36. Seiliez I, Dias K, Cleveland BM (2014) Contribution of the autophagy-lysosomal and ubiquitin-proteasomal proteolytic systems to total proteolysis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) myotubes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307: R1330–R1337.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00370.2014>

37. *Chen Y, Klionsky DJ* (2011) The regulation of autophagy – unanswered questions. *J Cell Sci* 124: 161–170.
<https://doi.org/10.1242/jcs.064576>
38. *Nielsen LB, Nielsen HH* (2001) Purification and characterization of cathepsin D from herring muscle (*Clupea harengus*). *Comp Biochem Physiol B* 128: 351–363.
[https://doi.org/10.1016/s1096-4959\(00\)00332-8](https://doi.org/10.1016/s1096-4959(00)00332-8)
39. *Seilliez I, Gabillard JC, Rifflade M, Sadoul B, Dias K, Avérous J, Tesseraud S, Skiba S, Panserat S* (2012) Amino acids downregulate the expression of several autophagy-related genes in rainbow trout myoblasts. *Autophagy* 8: 364–375.
<https://doi.org/10.4161/auto.18863>
40. *Ardley HC, Robinson PA* (2005) E3 ubiquitin ligases. The ubiquitin-proteasome system. *Essays Biochem* 41: 15–30.
<https://doi.org/10.1042/EB0410015>
41. *Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, Gomes M, Baracos V, Bailey J, Price SR, Mitch WE, Goldberg AL* (2004) Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *FASEB J* 18(1): 39–51.
<https://doi.org/10.1096/fj.03-0610>
42. *Cleveland BM, Evenhuis JP* (2010) Molecular characterization of atrogin-1/Fbx protein-32 (FBXO32) and F-box protein-25 (FBXO25) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): expression across tissues in response to feed deprivation. *Comp Biochem Physiol B* 157: 248–257.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2010.06.010>
43. *Lui JC, Baron J* (2011) Mechanisms limiting body growth in mammals. *Endocr Rev* 32(3): 422–40.
<https://doi.org/10.1210/er.2011-0001>
44. *Macqueen DJ, Robb D, Johnston IA* (2007) Temperature influences the coordinated expression of myogenic regulatory factors during embryonic myogenesis in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *J Exp Biol* 210: 2781–2794.
<https://doi.org/10.1242/jeb.006981>
45. *Johnston IA, Manthri S, Smart A, Campbell P, Nickell D, Alderson R* (2003) Plasticity of muscle fibre number in seawater stages of Atlantic salmon in response to photoperiod manipulation. *J Exp Biol* 206: 3425–3435.
<https://doi.org/10.1242/jeb.00577>
46. *Rolland M, Dalsgaard J, Holm J, Gómez-Requeni P, Skov PV* (2015) Dietary methionine level affects growth performance and hepatic gene expression of GH–IGF system and protein turnover regulators in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed plant protein-based diets. *Comp Biochem Physiol B* 181 :33–41.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2014.11.009>
47. *Buas MF, Kadesch T* (2010) Regulation of skeletal myogenesis by Notch. *Exp Cell Res* 18: 3028–3033.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.05.002>
48. *Kantserova N, Lysenko L, Nemova N* (2018) Relationship of growth rate and muscle protein turnover in Atlantic salmon *Salmo salar* L. under natural and artificial photoperiods. *FEBS Open Bio* 8(S1): 407.
<https://doi.org/10.1002/2211-5463.12453>
49. *Imsland AKD, Roth B, Døskeland I, Fjellidal PG, Stefansson SO, Handeland S, Mikalsen B* (2019) Flesh quality of Atlantic salmon smolts reared at different temperatures and photoperiods. *Aquacult Res* 1–7.
<https://doi.org/10.1111/are.14058>
50. *Hermelink B, Wuertz S, Trubiroha A, Rennert B, Kloas W, Schulz C* (2011) Influence of temperature on puberty and maturation of pikeperch, *Sander lucioperca*. *Gen Comp Endocrinol* 172: 282–292.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.03.013>
51. *Morro B, Balseiro P, Albalat A, Pedrosa C, Mackenzie S, Nakamura C, Shimizu M, Nilsen TO, Sveier H, Ebbesson LO, Handeland SO* (2019) Effects of different photoperiod regimes on the smoltification and seawater adaptation of seawater-farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Insights from Na⁺, K⁺-ATPase activity and transcription of osmoregulation and growth regulation genes. *Aquaculture* 507: 282–292.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.04.039>
52. *McCormick SD, Björnsson BTh, Sheridan M, Eilertson C, Carey JB, O’Dea M* (1995) Increased daylength stimulates plasma growth hormone and gill Na⁺, K⁺-ATPase in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *J Comp Physiol B* 165: 245–254.
53. *Kendall NW, McMillan JR, Sloat MR, Buehrens TW, Quinn TP, Pess GR, Kuzishchin KV, McClure MM, Zabel RW* (2015) Anadromy and residency in steelhead and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): a

- review of the processes and patterns. *Can J Fish Aquat Sci* 72(3): 319–342.
<https://doi.org/10.1139/cjfas-2014-0192>
54. *Kantserova NP, Lysenko LA, Veselov AE, Nemova NN* (2017) Protein degradation systems in the skeletal muscles of parr and smolt Atlantic salmon *Salmo salar* L. and brown trout *Salmo trutta* L. *Fish Physiol Biochem* 43(4): 1187–1194.
<https://doi.org/10.1007/s10695-017-0364-1>
 55. *Lysenko LA, Kantserova NP, Kaivarainen HI, Krupnova MJ, Nemova NN* (2017) Skeletal muscle protease activities in the early growth and development of wild Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Comp Biochem Physiol B* 211C: 22–28.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2017.05.001>
 56. *Tokarz J, Möller G, Hrabě de Angelis M, Adamski J* (2015) Steroids in teleost fishes: A functional point of view. *Steroids* 103:123–144.
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.011>
 57. *Cleveland BM, Weber GM* (2016) Effects of steroid treatment on growth, nutrient partitioning, and expression of genes related to growth and nutrient metabolism in adult triploid rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Domest Anim Endocrinol* 56: 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.01.001>
 58. *Youngson AF, McLay HA, Wright RS, Johnstone R* (1988) Steroid hormone levels and patterns of growth in the early part of the Reproductive cycle of adult Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture* 69: 145–152.
[https://doi.org/10.1016/0044-8486\(88\)90193-7](https://doi.org/10.1016/0044-8486(88)90193-7)
 59. *Lubzens E, Young G, Bobe J, Cerda J* (2010) Oogenesis in teleosts: how eggs are formed. *Gen Comp Endocrinol* 165: 367–389.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.05.022>
 60. *Manor M, Weber GM, Salem M, Yao J, Aussanasuwannakul A, Kenney B* (2012) Effect of sexual maturation and triploidy on chemical composition and fatty acid content of energy stores in female rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Aquaculture* 364–365: 312–321.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2012.08.012>
 61. *Olin T, Nazar DS, von der Decken A* (1991) Response of epaxial muscle and liver to 17- β estradiol in fed and starved Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 99: 179–191.
[https://doi.org/10.1016/0044-8486\(91\)90297-K](https://doi.org/10.1016/0044-8486(91)90297-K)
 62. *Toyohara H, Ito K, Ando M, Kinoshita M, Shimizu Y, Sakaguchi M* (1991) Effect of maturation on activities of various proteases and protease inhibitors in the muscle of ayu (*Plecoglossus altivelis*). *Comp Biochem Physiol B* 99(2): 419–424.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(91\)90064-k](https://doi.org/10.1016/0305-0491(91)90064-k)
 63. *Silva LA, Silveira PCL, Ronsani MM, Souza PS, Scheffer D, Vieira LC, Benetti M, De Souza CT, Pinho RA* (2011) Taurine supplementation decreases oxidative stress in skeletal muscle after eccentric exercise. *Cell Biochem Funct* 29: 43–49.
<https://doi.org/10.1002/cbf.1716>
 64. *Yamashita M, Konagaya S* (1992) Differentiation and localization of catheptic proteinases responsible for extensive autolysis of mature chum salmon muscle (*Oncorhynchus keta*). *Comp Biochem Physiol B* 103(4): 999–1003.
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(92\)90229-K](https://doi.org/10.1016/0305-0491(92)90229-K)
 65. *Alami-Durante H, Médale F, Cluzeaud M, Kaushik SJ* (2010) Skeletal muscle growth dynamics and expression of related genes in white and red muscles of rainbow trout fed diets with graded levels of a mixture of plant protein sources as substitutes for fishmeal. *Aquaculture* 303: 50–58.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.03.012>
 66. *Nakashima K, Komatsu T, Yamazaki M, Abe H* (2005) Effects of fasting and refeeding on expression of proteolytic-related genes in skeletal muscle of chicks. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 51(4): 248–253.
<https://doi.org/10.3177/jnsv.51.248>
 67. *Salem M, Silverstein J, Rexroad CE III, Yao J* (2007) Effect of starvation on global gene expression and proteolysis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *BMC Genomics* 8: 328.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-328>
 68. *Salem M, Kenney PB, Rexroad CE, Yao J* (2006) Microarray gene expression analysis in atrophying rainbow trout muscle: a unique nonmammalian muscle degradation model. *Physiol Genomics* 28: 33–45.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00114.2006>
 69. *Dzeja P, Terzic A* (2009) Adenylate kinase and AMP signalling networks: metabolic monitoring, signal communication and body energy sensing. *Int J Mol Sci* 10: 1729–1772.
<https://doi.org/10.3390/ijms10041729>
 70. *Preziosa E, Liu S, Terova G, Gao X, Liu H, Kucuktas H, Terhune J, Liu Z* (2013) Effect of nutrient restriction and re-feeding on calpain family genes in skeletal muscle of channel catfish (*Ictal-*

- urus punctatus*). PLoS One 8(3): e59404.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059404>
71. *Paneru B, Ali A, Al-Tobasei R, Kenney B, Salem M* (2018) Crosstalk among lncRNAs, microRNAs and mRNAs in the muscle 'degradome' of rainbow trout. *Scient Rep* 8: 8416.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26753-2>
 72. *Tripathi G, Verma P* (2003) Starvation-induced impairment of metabolism in a freshwater catfish. *Z Naturforsch C J Biosci* 58(5–6): 446–451.
<https://doi.org/10.1515/znc-2003-5-626>
 73. *Seear PJ, Carmichael SN, Talbot R, Taggart JB, Bron JE, Sweeney GE* (2010) Differential gene expression during smoltification of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.): a first large-scale microarray study. *Mar Biotechnol* 12: 126–140.
<https://doi.org/10.1007/s10126-009-9218-x>
 74. *Somero GN, Yancey PH* (2011) Osmolytes and cell-volume regulation: physiological and evolutionary principles. In: *Comprehensive Physiology*. Suppl. 31. Handbook of Physiology, Cell Physiology John Wiley & Sons, Inc 441–484.
<https://doi.org/10.1002/cphy.cp140110>
 75. *Lajus DL, Lysenko LA, Kantserova NP, Tushina ED, Ivanova TS, Nemova NN* (2020) Spatial heterogeneity and temporal dynamics of protein-degrading activity and life-history traits in the threespine stickleback *Gasterosteus aculeatus*. *Int Aquat Res* 12: 161–170.
<https://doi.org/10.22034/IAR.2020.1894323.1019>
 76. *Golovin PV, Bakhalova AE, Ivanov MV, Smirnova KA, Lajus DL* (2019) Sex-biased mortality of marine threespine stickleback *Gasterosteus aculeatus* L. during their spawning period in the White Sea. *Evol Ecol Res* 20: 279–295.
 77. *Saito M, Sato K, Kunisaki N, Kimura S* (2000) Characterization of a rainbow trout matrix metalloproteinase capable of degrading type I collagen. *Eur J Biochem* 267: 6943–6950.
<https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2000.01807.x>
 78. *Crespi BJ, Teo R* (2002) Comparative phylogenetic analysis of the evolution of semelparity and life history in salmonid fishes. *Evolution* 56(5): 1008–1020.
<https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2002.tb01412.x>
 79. *Bassett D, Currie PD* (2004) Identification of a zebrafish model of muscular dystrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31(8): 537–540.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2004.04030.x>
 80. *Coffey EC, Pasquarella ME, Goody MF, Henry CA* (2018) Ethanol exposure causes muscle degeneration in zebrafish. *J Dev Biol* 6(7).
<https://doi.org/10.3390/jdb6010007>
 81. *Kongtorp RT, Kjerstad A, Taksdal T, Gutvik A, Falk K* (2004) Heart and skeletal muscle inflammation in Atlantic salmon, *Salmo salar* L: a new infectious disease. *J Fish Dis* 27(6): 351–358.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2004.00549.x>
 82. *Kuz'min EV, Kuz'mina OYu* (2001) Activities of lactate and malate dehydrogenase of the sterlet and Russian sturgeon under conditions of massive spread of muscle pathology. *J Evol Biochem Physiol* 37(1): 35–42.

The Traits of Protein Metabolism in the Skeletal Muscle of the Teleost Fish

N. N. Nemova^a, N. P. Kantserova^a, and L. A. Lysenko^{a, *}

^a*Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia*

**e-mail: l-lysenko@yandex.ru*

The review summarizes the literature and the data of own research on the traits of the structure, functions, and protein metabolism in the skeletal muscle of teleost fish (Teleostei). Despite the conservative fundamental mechanisms of muscle growth (myogenesis) and degradation in vertebrates, fish are characterized by unique features related to their poikilothermy, indeterminate growth, and a unique role of the muscle as a depot of plastic and energetic substrates. The skeletal muscle of fish reveals high plasticity defined as their ability to substantial anabolic or catabolic changes in response to environmental variables, such as temperature, photoperiod, and food availability. Under optimal (anabolic) conditions, the muscle tissue of fish grows at an extremely high rate due to both hypertrophy and hyperplasia ways, while at the periods of high energy demand, includ-

ing migration, starvation, and gonad maturation, the skeletal muscle protein catabolism temporarily prevails. However, the muscle degradation could be deep enough to exceed their regenerative capacity; according to this scenario, both genetically determined programs and responses to exogenous signals of excessive strength and duration can be realized. An extreme and illustrative example of muscle protein reserve mobilization and resulting amino acid consumption in the processes of energy production and the synthesis of stage-specific gonad proteins are pacific salmonids which exhaustion at the spawning is so great to result in the death of individuals. The myopathies in fish and the potential of fish objects for modeling human diseases are also considered.

Keywords: teleost fish, skeletal muscle, anabolism, catabolism, plasticity, myogenesis, protein degradation