

РОЛЬ ПОЛИАМИНОВ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

© Д. Н. Силачев,^{1,2} Е. Ю. Плотников,^{1,2} К. В. Горюнов,¹
А. Ю. Романов,¹ М. В. Плосконос,³ Н. В. Долгушина,¹ А. А. Николаев,³
Д. Б. Зоров,^{1,2,*} Г. Т. Сухих¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова, Москва, 117997,

²Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им А. Н. Белозерского
Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, 119992

и ³Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, 414000;

* электронный адрес: zorov@genebee.msu.su

Полиамины, прежде всего спермин и спермидин, найдены у всех живых существ, вследствие своей уникальной поликатионной структуры они взаимодействуют с множеством клеточных отрицательно заряженных мишеней, прежде всего нуклеиновыми кислотами, полифосфатами, основными белками и фосфолипидами. Крайне широкий спектр мишеней для полиаминов позволяет предполагать их критическую роль в живой природе как редкий пример универсальных по действию молекул. В обзоре приводится детальный анализ синтеза полиаминов и его регуляции в организме и рассмотрены данные об участии полиаминов в репродуктивной функции мужчин и женщин, а также в регуляции эмбрионального развития.

Ключевые слова: полиамины, спермидин, спермин, метаболизм, репродуктивная функция, эмбриогенез.

Принятые сокращения: AZI — антизим, AZIN — AZI-ингибитор, ODC — орнитиндекарбоксилаза, SAMDC — пируватзависимая S-аденозилметионин декарбоксилаза, SAT — спермидин/спермин N1-ацетилтрансферазы, ПА — биологические полиамины.

Биологические полиамины (ПА) относятся к классу низкомолекулярных алифатических поликатионных аминов, состоящих из насыщенных углеводородных цепей различной длины с двумя или несколькими первичными аминогруппами (Tabor, Tabor, 1964). Их распространение охватывает практически все царства — животные, растения, бактерии и вирусы. Наличие множества положительных зарядов в молекулах ПА (при физиологических значениях pH они полностью протонированы) делает эти структуры частично схожими по эффектам с действием высоких концентраций Ca^{2+} и Mg^{2+} , однако особенностью этих структур является способность взаимодействовать с внутриклеточными полианионными молекулами (Wallace et al., 2003). Такими полианионными мишенями могут быть щелочные белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, глюкозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат и гепарин). При этом выраженный эффект поликатионов наблюдается в их низких концентрациях. Интерес исследователей к поликатионам усилился в последнее время одновременно с пониманием того, что использование поликатионов относится к неэффективным способам РНК-интерференции за счет высокой аффинности малых интерферирующих РНК к биологическим структурам с множественными положительными зарядами. Это позволяет рассматривать последние как

средства доставки малых РНК к клеткам-мишеням (Klauber et al., 2016). С другой стороны, участие поликатионов, в частности спермидина, в активации аутофагии и его доказанная для разных животных способность продлевать время жизни (видимо, за счет уменьшения степени ацетилирования гистонов) привели к рекомендации использовать спермидин в качестве препарата против старения (Madeo et al., 2010).

В целом поликатионы, в частности ПА, многофункциональны и являются жизненно необходимыми для роста и деления клетки, хотя их избыточное накопление является токсичным для клеток. Наибольшее внимание исследователей привлекают четыре молекулы ПА, идентифицированные у млекопитающих: спермин, спермидин (предшественник спермина), путресцин (предшественник спермидина, образуется при декарбоксилировании орнитина) и кадаверин (образуется при декарбоксилировании лизина) (Tabor, Tabor, 1964; Kusano et al., 2008). Спермин и спермидин первоначально были обнаружены в человеческой семенной жидкости (отсюда и их название), в то время как путресцин и кадаверин сразу стали рассматривать как продукты гнилостного разложения тканей (Kusano et al., 2008), однако те и другие обладают мощными физиологическими свойствами. В настоящем обзоре проводится анализ ряда важных фи-

зико-химических и физиологических свойств основных ПА животных. Наличие множества мишеней для ПА заставляет ограничивать рассмотрение этих важных физиологически активных соединений, и в данной работе мы сосредоточимся на влиянии ПА на репродуктивные функции организма.

Свойства полиаминов, определяемые их химической структурой

Как указывалось выше, поликатионный характер ПА в сочетании с достаточной гидрофобностью обеспечивает их включение в элементы клеточных структур, что способствует стабилизации мембран, а также защите ДНК от действия нуклеаз (Pegg, 1988, 2009). При связывании с ДНК ПА способны влиять на структуру хроматина, регулируя тем самым экспрессию генов. Так, например, было обнаружено, что снижение уровня ПА приводит к нестабильности структуры ДНК и ее раскручиванию в нуклеосомах. Эти процессы демаскируют новые потенциальные участки связывания для транскрипционных факторов на молекуле ДНК, которые раньше были недоступны (Morgan et al., 1987). Считается, что в клетке больше 90 % всех ПА находятся в связанном с ДНК, РНК (с РНК значительно больше) и АТР состоянии, таким образом, мажорные клеточные эффекты ПА определяются именно их связыванием с нуклеиновыми кислотами (Watanabe et al., 1991).

Кроме нуклеиновых кислот ПА способны связываться с заряженными участками белковых молекул, тем самым влияя на электростатические белок-белковые взаимодействия (Berwanger et al., 2010). Из 48 малых ГТФаз 38 содержат кластер базовых аминокислот, которыми они «заякориваются» на компонентах плазматической мембраны (Heo et al., 2006), и именно на этот локус за счет экранирования электрических зарядов на белке и «нацелены» ПА. На подобном электростатическом принципе взаимодействия основано влияние спермина и спермидина на NMDA-рецепторы, приводящее к увеличению связывания с их естественными и фармакологическими блокаторами, что позволяет рассматривать эти ПА как антагонисты данных рецепторов (Williams et al., 1991).

Примерно 5 % всех ПА находятся в связанном с фосфолипидами состоянии (Watanabe et al., 1991), что может определять разнообразие эффектов эндогенных ПА на клеточные функции. Отметим, что в свободном состоянии ПА в клетке почти не обнаруживаются. Особый интерес для функциональной биологии представляют производные фосфолипидов, играющие ключевую роль в клеточной сигнализации, а именно фосфоинозитиды, с которыми взаимодействуют ПА (Coburn, 2009).

Описанные свойства ПА показывают, что регулирование метаболизма ПА имеет важное значение для жизнедеятельности клеток. Действительно, было обнаружено, что нарушения в регуляции биосинтеза ПА, приводящие к увеличению их внутриклеточной концентрации, однозначно коррелируют с развитием злокачественных новообразований молочной и предстательной желез, толстой кишки, легких, кожи и ряда других органов, при этом оценку изменения экспрессии генов, участвующих в метаболизме ПА, даже используют в качестве ранней диагностики этих заболеваний (Rizzi et al., 2008; Casero, Pegg, 2009).

Регуляция биосинтеза полиаминов

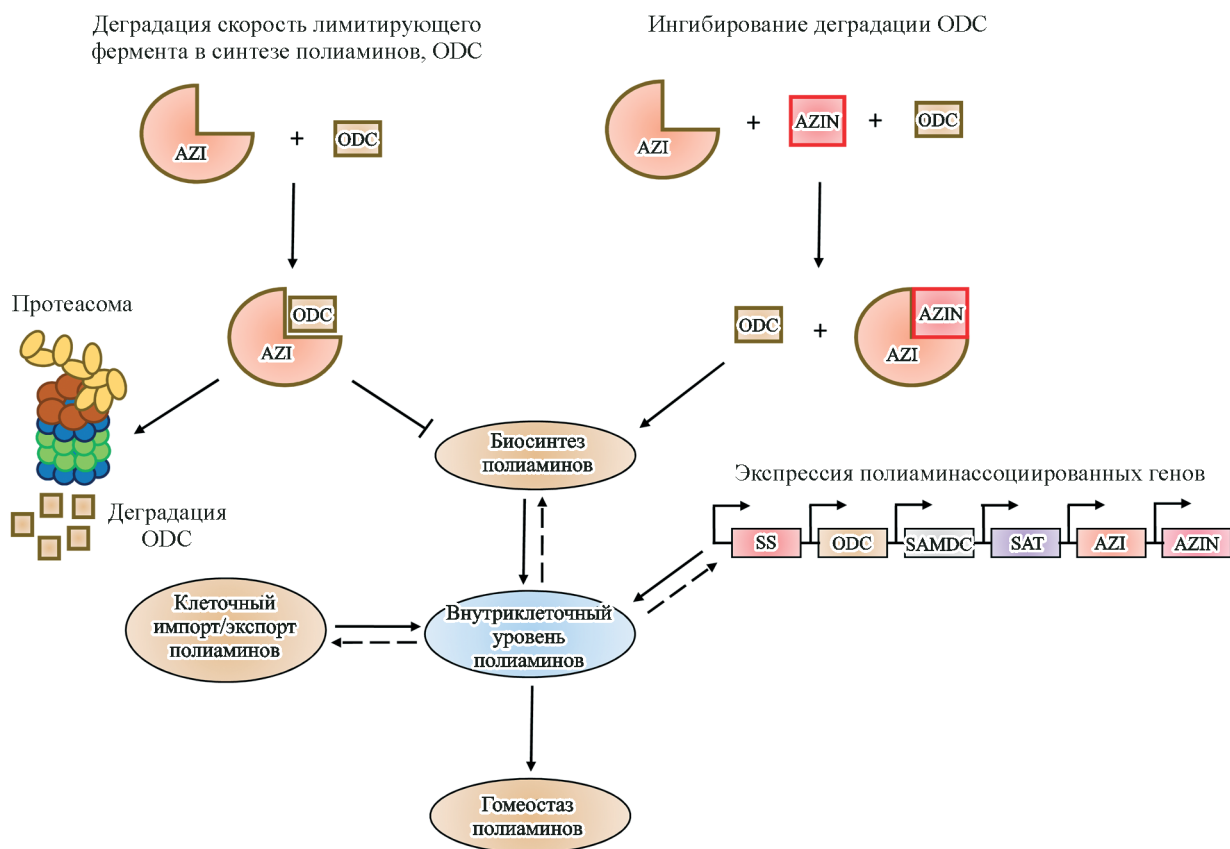
ПА синтезируются практически во всех клетках млекопитающих из таких аминокислот, как L-аргинин, L-пролин или L-орнитин при ключевом участии орнитин-декарбоксилазы (ODC), пируватзависимой S-аденозилметионин декарбоксилазы (SAMDC), спермидин- и сперминсинтазы, спермидин/спермин N1-ацетилтрансферазы (SAT) и полиаминоксидазы (Vujcic et al., 2003; Wallace et al., 2003; Wang et al., 2014).

Также ПА могут синтезироваться из аминокислот кишечной микрофлорой. После всасывания в тонком и толстом отделах кишечника эпителиальными клетками ПА попадают в кровоток и достигают периферических тканей, где они транспортируются в клетки специфическими переносчиками и (или) за счет пассивной диффузии (Seiler, Raul, 2007). При этом ПА необходимы для нормального функционирования клеток кишечника. Так, было показано, что спермин и спермидин способствуют росту ворсинок и углублению крист в зоне щеточной каемки, а также усиливают экспрессию мембранных гидролаз, таких как сахараза и мальтаза (Ramani et al., 2014). У здоровых людей некоторые ПА, такие как путресцин, в норме подвергаются деструкции клетками кишечника или бактериальными ферментами, однако спермин и спермидин метаболизируются в основном в печени или почках (Milovic, 2001).

Синтез ПА существенно увеличивается во время роста и деления клеток, что говорит о возможном влиянии этих молекул на клеточный цикл. Существует гипотеза, согласно которой важная роль ПА в клеточной пролиферации достигается за счет регуляции скорости переходов G_0/G_1 и G_2/M (Alm, Oredsson, 2009). Помимо этого, ПА также вовлечены в апоптоз (Seiler, Raul, 2005), поэтому неудивительно, что внутриклеточный гомеостаз ПА в норме регулируется очень тонко (Sheth, Moodbidri, 1977). Регуляция уровня ПА определяется не только балансом между их синтезом и катаболизмом, но и транспортом ПА между внутри- и внеклеточными пространствами, при участии множества взаимодополняющих механизмов (см. рисунок) (Persson, 2009).

Базовым фактором регуляции синтеза принято считать концентрацию ПА. В ранних работах было показано, что продукт реакции декарбоксилирования орнитина — путресцин — является сильным ингибитором активности ODC (Bardocz, 1993). В дальнейшем было определено, что ПА по принципу обратной связи могут снижать уровень трансляции связанных с ПА ферментов и стимулировать промоторные последовательности регуляторных генов синтеза ПА (Ivanov et al., 2010). Есть данные о том, что механизм угнетающего действия путресцина на ODC основан на индукции синтеза белка-ингибитора ODC — антизима (AZI). Повышение уровня спермина и спермидина в клетке вызывает сдвиг рамки считывания мРНК AZI, что приводит к образованию функционального активного белка, который блокирует проникновение ПА в клетку, а также с высоким сродством связывается с ODC, вызывая диссоциацию и дальнейшую протеасомную деградацию фермента (Nishioka, 1993).

Помимо белков-ингибиторов ODC существуют факторы, модулирующие активность самих AZI, относящиеся к этому же семейству, — ингибиторы AZI (AZIN) (Kahana, 2009). AZIN обладают более высоким сродством к AZI, чем ODC, и, следовательно, предотвращают деградацию ODC. Этот контроль деградации ODC системой



Регулирование внутриклеточного синтеза полиаминов.

Внутриклеточный пул полиаминов находится под жестким контролем на различных уровнях: биосинтез, экспрессия генов, ассоциированных с синтезом полиаминов, импорт/экспорт полиаминов через плазматическую мембрану. В рамках синтеза полиаминов скорость лимитирующего фермента — орнитиндекарбоксилазы (ODC) — контролируется тандемом активатора деградации — антизима AZI и ингибитора антизима — AZIN. Экспрессия генов, кодирующих ферменты, вовлеченные в биосинтез полиаминов, таких как спермидин и спермин синтазы (SS), пируватзависимая S-аденозилметионин декарбоксилаза (SAMDC), спермидин/спермин N1 — ацетилтрансферазы (SAT), AZI, AZIN и ODC, находится под контролем самих полиаминов и осуществляется по принципу обратной связи (сплошные и штриховые стрелки). Равновесие между биосинтезом и транспортом полиаминов контролирует внутриклеточные уровни этих соединений.

AZI—AZIN приводит к быстрому обороту и короткому периоду полураспада ODC (10—30 мин), вследствие чего ODC является ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза ПА (Kahana, 2009).

Как отмечалось ранее, обмен между внутри- и внеклеточным пространством является важным средством поддержания внутриклеточных пулов ПА (Kahana, 2009). Вероятнее всего, импорт и экспорт ПА обеспечиваются разными транспортными системами (Seiler et al., 1996). Для импорта были предложены два механизма. Первый основан на связывании ПА, в частности спермина, с боковыми цепями глипикана-1, которые представлены гепарансульфатами, с последующим эндоцитозом (Belting et al., 2003). Кавеоларно-зависимый эндоцитоз приводит к транспорту ПА в секреторные везикулы с последующим транспортом внутрь клетки (Belting et al., 2003; Soulet et al., 2004). Второй возможный механизм основан на участии мембранного белка-транспортера или канала, при этом движущей силой является электроотрицательный мембранный потенциал (Soulet et al., 2004). Одним из вероятных транспортеров ПА называют белок SLC3A2 (субъединица транспортера нейтральных аминокислот), который осуществляет транспорт путресцина (Uemura et al., 2008).

Таким образом, сложная система регуляции уровня ПА, обеспечивающая контроль на транскрипционном и

трансляционном уровнях, способствует поддержанию физиологически необходимого содержания ПА в клетке для выполнения их функций.

Роль полиаминов в репродукции

В семенной жидкости спермин и спермидин присутствуют в миллимолярных концентрациях, что существенно выше, чем в любой другой тканевой жидкости (Atmar et al., 1981; Rubinstein et al., 1995). Так, в секрете предстательной железы фертильных мужчин средняя концентрация спермина составляет 6.5 мМ, а таковая спермидина варьирует от 0.2 до 2.5 мМ, тогда как в крови концентрация этих ПА не превышает 1 мкМ (Blackshear et al., 1989; Плосконос, 2010). Это указывает на крайнюю важность данных ПА для мужской репродуктивной функции. По-видимому, для женской репродуктивной системы ПА имеют меньшее значение, хотя было показано, что высокая активность систем синтеза ПА в органах репродуктивной системы сопровождает ранние стадии беременности, в частности процессы имплантации и плацентации (Guha, Janne, 1976).

Показано, что в семенной плазме быка главным белком является BSP-A1/-A2 (PDC-109), в котором присутствуют два домена фибронектинового типа (FnII). PDC-109

был отнесен к шаперонам наподобие спектрина, α -кристаллина и α -синуклеина (Sankhala, Swamy, 2010). Домены FnlII связываются с холином фосфолипидов плазматической мембраны и приводят к освобождению из плазмалеммы сперматозоида фосфолипидов вместе с холестерином, что было названо холестериновым эффлюксом. Данное событие вместе с акросомной реакцией является критическим этапом капацитации сперматозоидов (Moreau et al., 1998; Therien et al., 1998). Примечательно, что спермин и спермидин синергически усиливают шапероновую активность PDC-109, приводя к более существенной дестабилизации клеточной мембраны сперматозоидов, т. е. обеспечивают большую готовность сперматозоидов к оплодотворению (Singh et al., 2017). Снижение концентрации ПА в семенной жидкости замедляет данный процесс. По мнению авторов указанной выше работы, присутствие ПА в семенной жидкости защищает белки от денатурации и агрегации, повышая устойчивость клеток к действию теплового и окислительного стрессов. Связывание ПА с мембраной сперматозоидов носит ковалентный характер, и в этом процессе особую роль играют ионы кальция и транскламиназа (Paonessa et al., 1984).

ПА в мужской половой системе синтезируются сперматогенными клетками, а также клетками Сертоли и Лейдига. При этом ПА активируют стероидогенез в этих клетках и усиливают их метаболизм в целом, а введение тестостерона, наоборот, тормозит синтез ПА (Schteingart et al., 2002), т.е. имеет место паракринная регуляция сперматогенеза по принципу обратной связи. Концентрация ПА увеличивается в клетках Сертоли и в сперматогенных клетках в период полового созревания (Lefevre et al., 2011). Увеличение концентрации ПА может объясняться высокой активностью ODC, обнаруженной в сперматогониях препубертатных мышей и крыс, а также в сперматозитах на стадии пахитены профазы мейоза и в круглых сперматидеях (Alcivar et al., 1989; Kaipia et al., 1990).

Внеклеточные ПА играют важную роль на всем протяжении развития мужских половых клеток — от созревания сперматозоидов до выполнения ими функции оплодотворения. В частности, ПА необходимы для поддержания pH семенной плазмы, обеспечения антиоксидантной защиты развивающихся половых клеток, борьбы с инфекционными агентами в половом тракте, предотвращения агглютинации сперматозоидов, а также ингибирования преждевременной капацитации. Вместе эти параметры определяют оплодотворяющие свойства спермы, поддерживая функциональную активность созревших сперматозоидов (Blackshear et al., 1989; Плосконос, 2004).

Однако избыток ПА отрицательно сказывается на процессе сперматогенеза. У трансгенных мышей с экстремально высокой активностью ODC отмечено низкое содержание сперматозоидов и, как следствие, низкая фертильность. Гистологическое исследование тканей животных второго поколения выявило выраженные изменения в морфологии семенников, связанные со снижением толщины зародышевого эпителия, что приводило к практически полной остановке сперматогенеза (Halmeky et al., 1991; Kilpelainen et al., 2001). Также было обнаружено, что превышение физиологического уровня спермина в сперме способно оказывать негативное действие на мужские половые клетки человека, снижая их подвижность и увеличивая число мертвых гамет за счет способности ПА выступать в качестве индуктора апоптоза (Seiler, Raul, 2005; Minois, 2014; Плосконос, 2015).

Уровни спермидина и спермина в семенной плазме бесплодных мужчин заметно ниже по сравнению со здоровыми мужчинами (Shohat et al., 1990; Calandra et al., 1996). Изменение концентрации свободных спермина и спермидина в спермоплазме, а также изменение отношения спермин/спермидин по сравнению с показателями фертильных мужчин были выявлены при различных формах субфертильности (Плосконос, Николаев, 2010; Москвитина, Соловьева, 2011). Возможным путем нормализации этих показателей является употребление в пищу продуктов, богатых ПА или их предшественниками (Jeevanadam et al., 1997). Лечение мужчин с олигоспермией S-аденозилметионином приводит к увеличению содержания ПА в семенной плазме, числа сперматозоидов и их подвижности (Vanella et al., 1978). Клиническая эффективность приема L-аргинина бесплодными мужчинами также была доказана (Scibona et al., 1994). При этом *in vitro* было подтверждено, что добавление ПА или L-аргинина к сперматозоидам человека со сниженной или отсутствующей подвижностью (астеноспермия) улучшает их двигательную способность (Morales et al., 2003).

Хотя точные механизмы, посредством которых ПА влияют на подвижность сперматозоидов, до сих пор неизвестны, исследования *in vitro* указывают на несколько возможных путей такой регуляции. Так, наличие спермидина, спермина или путресцина в культуральной среде ускоряет гликолиз (Pulkkinen et al., 1975), повышает активность аденилатциклазы (Casillas et al., 1980) и снижает активность фосфодиэстеразы в сперматозоидах (Shah et al., 1975).

Также отмечено участие ПА в акросомной реакции, представляющей собой разновидность экзоцитоза, в ходе которого происходит быстрое Ca^{2+} -зависимое разрушение блестящей зоны яйцеклетки белками акросомы, находящейся в головке сперматозоида, с последующим слиянием наружной акросомной мембраны с плазмалеммой яйцеклетки. Как указывалось выше, перед оплодотворением плазмалемма сперматозоида подвергается модификации, заключающейся в изменении текучести мембраны, повышении латеральной подвижности мембранных белков и их направленного движения в экваториальную зону для участия в процессе слияния (Cuasnicu et al., 2016). Было обнаружено, что спермин локализуется в акросоме (Rubinstein, Breitbart, 1994), вероятно участвуя в контроле инициации акросомной реакции, способствуя разжижению мембраны по указанному выше механизму, в котором участвует белок PDC-190 (Logan, Mandato, 2006; Coburn, 2009). Другое возможное участие ПА (в частности, путресцина) в акросомной реакции заключается в инициации повышения концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} . Примечательно, что ингибиторы ODC и S-аденозилметионин декарбоксилазы значительно блокировали иницируемую прогестероном акросомальную реакцию (Meizel, Turner, 1993).

Синтез ПА является необходимым паракринным фактором не только для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, но и для женской половой системы. Оплодотворенная яйцеклетка освобождает в среду низкомолекулярные иммуносупрессивные соединения, уровень которых коррелирует со способностью яйцеклетки имплантироваться и обеспечивать беременность, причем ключевую роль среди этих факторов играют спермин и спермидин (Porat, Clark, 1990; Lea et al., 1991).

ПА участвуют в процессах созревания фолликулов и овуляции у самок млекопитающих, а их синтез необходим для стероидогенеза. Ингибирование ODC у половозрелых самок мыши подавляло рост яичников, образование антральных фолликулов и препятствовало инициации полового созревания (Bastida et al., 2005). Ингибирование ODC у 10-дневных крысят приводило к отклонениям от нормального развития мозга и к задержке наступления половой зрелости, а у взрослых и незрелых мышей нивелировало стимулирующие эффекты, опосредуемые хорионическим гонадотропином (Bastida et al., 2005). Таким образом, высокое содержание ПА в организме молодых мышей является необходимым условием для нормального протекания препубертатного периода.

На важность ПА для ранних стадий эмбриогенеза указывает тот факт, что начиная с 2-клеточной стадии развития отмечается высокий уровень транскрипции гена ODC, который продолжает увеличиваться до стадии морулы и бластоцисты (Domashenko et al., 1997). Действие ингибитора S-аденозилметионин декарбоксилазы, который предотвращает образование бластоцисты у 8-клеточных эмбрионов, может быть отменено спермином или спермидином (Zwierzchowski et al., 1986). Стоит отметить, что нокаут мышей по ODC приводит к гибели зародыша на стадии гаструляции, однако формирование бластоцисты и ее имплантация происходят без видимых отклонений. При этом было обнаружено, что хотя отсутствие ферментативной активности ODC в бластоцисте не влияет на сам процесс ее клеточного роста, она критична для выживания популяции плюрипотентных клеток внутренней клеточной массы. Таким образом, ODC играет значительную роль в развитии мышино-го зародыша, при этом необходимый уровень ПА, по-видимому, необходим для поддержки выживания клеток внутри бластоцисты до стадии гаструляции (Pendeval et al., 2001).

Обнаружение влияния ПА на пролиферацию и жизнеспособность клеток в эмбриогенезе привело к активному изучению их роли в регуляции трансляции (Pegg, 2009). То, что ПА могут регулировать трансляцию, было показано в результате изучения эукариотического фактора инициации трансляции 5A (eIF5A), единственного в природе белка, содержащего необычную аминокислоту гипузин, производное спермидина (Chatterjee et al., 2006; Wolff et al., 2007). Именно через спермидиновый остаток гипузина происходит связывание eIF5A с акцепторным стеблем пептидил-тРНК находящейся в Р-сайте рибосомы (Melnikov et al., 2016). Модифицированный гипузином eIF5A необходим для формирования устойчивых пептидных связей между трудно вступающими в реакцию конденсации аминокислотными остатками, например пролинами. В отсутствие модификации eIF5A на стадии синтеза пептидной связи между пролинами рибосома «застывает» на данном участке, что снижает скорость элонгации, хотя и в отсутствие гипузина этот транскрипционный фактор обеспечивает элонгацию, а также терминацию, повышая скорость гидролиза комплекса пептидил-тРНК и высвобождения тРНК из рибосомы в случае образования пептидных связей между более реакционно-способными, чем пролин, аминокислотными остатками (Schuller et al., 2017). Таким образом, предполагается, что недостаток спермидина блокирует полноценное функционирование eIF5A, что проявляется в экспериментально подтвержденном аресте клеточного цикла на стадии G₁/S (Park et al., 1997; Zanelli, Valentini, 2007). Более

того, данные ряда недавних работ продемонстрировали, что и сами полиамины независимо от eIF5A способны стабилизировать пептидил-тРНК, находящуюся в Р-сайте рибосомы, способствуя тем самым инициации образования пептидной связи (Shin et al., 2017). На важность данного механизма указывает и тот факт, что мыши, нокаутные по гену eIF5A или дезоксигипузинсинтазе, погибали в эмбриональном периоде. В исследованиях *in vitro* у таких мышей через 3.5 сут развития обнаруживали дефекты роста (Nishimura et al., 2012). Изучение экспрессии eIF5A на протяжении эмбриогенеза у мышей показало, что данный транскрипционный фактор активен в течение всего эмбрионального периода и обладает пиком экспрессии через 10.5—13.5 сут. Эти работы проливают свет на роль ПА, в первую очередь спермина и спермидина, в поддержании нормального клеточного цикла как в процессе эмбриогенеза, так и на последующих этапах развития млекопитающих.

Влияние ПА на репродуктивную систему в целом и ранний эмбриогенез в частности было продемонстрировано при изучении механизмов начала и завершения диапаузы у норок (Fenelon et al., 2016). Эти процессы находятся под контролем пролактина, который многократно увеличивает экспрессию ODC в тканях матки. Ингибирование превращения орнитина в путресцин вызывало остановку развития эмбриона за счет прекращения пролиферации в трофобласте и внутренней клеточной массе. Наоборот, добавление ПА, в частности путресцина, *in vitro* к таким неразвивающимся эмбрионам приводило к их реактивации. Исследователи продемонстрировали, что инкубация бластоцист, полученных во время диапаузы, с путресцином *in vitro* приводила к нормализации развития эмбриона норки за счет запуска пролиферации клеток внутренней массы и самой бластоцисты (Fenelon et al., 2016).

Важная роль ПА в нормальном функционировании женской репродуктивной системы подтверждается также описанной взаимосвязью между потреблением аргинина, основного предшественника ПА, и некоторыми патологиями беременности, например задержкой роста плода, которая является одним из основных патологических состояний во время беременности у человека (Murphy et al., 2006) и животных (Wu et al., 2006). Было показано, что дефицит аргинина в плазме крови беременных крыс коррелирует с нарушением эмбриогенеза, и при введении в рацион аргинина уменьшается перинатальная смертность и восстанавливается нормальное развитие эмбриона (Vosatka et al., 1998). Все эти исследования показывают, что аргинин имеет важное значение для эмбрионального выживания и развития, которое частично может быть объяснено метаболизмом ПА.

Таким образом, достаточно убедительным является предположение о том, что ПА играют значительную роль как в репродуктивной функции родителей, так и в развитии зародыша. В дополнение к этому можно рассмотреть последствия генетических нарушений синтеза ПА и связанные с ними заболевания в рамках развития зародыша.

Несмотря на активные исследования, существует всего несколько работ, демонстрирующих корреляцию между мутациями генов, кодирующих ферменты метаболического пути ПА, и связанными с ними болезнями.

Как было отмечено выше, ПА необходимы для нормального функционирования эукариот, и мутации в генах, кодирующих любой из ферментов, необходимых для синтеза ПА, являются патологическими. Так, гемизигот-

ные самцы мышей, лишённые сперминсинтазы из-за делеции части X-хромосомы, оказались подверженными целому ряду патологий, включающих в себя изменённый метаболизм фосфатов, симптомы гипофосфатемического рахита, гиперактивность, бесплодие, постнатальную задержку роста и склонность к внезапной смерти (Wang, Pegg, 2011).

Подобные мутации встречаются и среди человеческой популяции. В 2003 г. был зафиксирован первый синдром дефицита ПА, вызванный дефектом в гене сперминсинтазы, находящемся в X-хромосоме (Cason et al., 2003). Дефект ассоциируется с синдромом Снайтера—Робинсона (SRS, OMIM_309583), который характеризуется дисфункцией клеток красного ядра и, как следствие, умственной отсталостью. У больных мужчин наблюдаются умеренная умственная отсталость, гипотония, дисфункция нейронов мозжечка, остеопороз, кифосколиоз, снижение активности сперминсинтазы и соответственно низкий уровень внутриклеточного спермина в лимфоцитах и фибробластах (Arenas et al., 1996; Cason et al., 2003).

Исследования мутаций генов спермин- и спермидинсинтазы имеют важное значение для терапии больных, страдающих дефицитом ПА, поэтому с некоторой периодичностью фиксируются новые мутации, приводящие к патологиям (Becerra-Solano et al., 2009; Schwartz et al., 2011; Peron et al., 2013; Zhang et al., 2013).

Помимо доказанных нарушений синтеза сперминсинтазы есть данные о влиянии мутаций на систему регуляции синтеза ODC и связанные с ней физиологические отклонения. При работе с трансгенными животными было обнаружено, что избыточный уровень ODC оказывает отрицательное влияние на функции репродуктивной системы, приводя к бесплодию (Halmekyto et al., 1991; Nakovirta et al., 1993; Kilpelainen et al., 2001). Подобные исследования позволяют предположить, что нарушение фертильности может коррелировать с нарушением синтеза ODC и, следовательно, с его суммарной активностью в организме.

Так как активность ODC жестко регулируется семейством белков AZI, они являются возможными кандидатами на роль фактора мужского бесплодия. AZI регулируют уровень полиаминов в первую очередь за счет связывания ODC и его последующей транспортировки в 26S протеасомы для утилизации. AZI3 является специфичным для семенников и экспрессируется на поздних стадиях сперматогенеза. Для того чтобы определить, являются ли мутации в AZI3 причиной для некоторых случаев мужского бесплодия, был проведен скрининг 192 бесплодных пациентов и 334 здоровых мужчин (Christensen et al., 2006). Как показали результаты, полиморфизм в AZI3 не обладает выраженной корреляцией с мужским бесплодием, так как только 2 из 23 идентифицированных вариантов гена соответствовали отдельным случаям бесплодия.

Подводя итог, надо отметить, что не остается сомнений в том, что ПА активно участвуют в метаболических процессах организма, более того, их участие находится под жестким генетическим и молекулярным контролем, что указывает на важность данных соединений для организма. Эффекты ПА на клеточном уровне активно изучаются, однако, несмотря на рост публикаций в этой области, остается много нерешенных вопросов, в частности детали молекулярных механизмов, посредством которых ПА осуществляют свое влияние на клеточные процессы, особенно это касается области репродукции и эмбриогенеза.

Вследствие своих структурных особенностей ПА активно участвуют в сигнальных каскадах, и, вероятно, им также могут быть присущи механизмы действия по принципу цитокинов или факторов роста, которые очень сильно зависят от концентраций. Также очевиден и вред избыточной продукции ПА, вызванной сбоем в регуляции их синтеза, так как их метаболиты токсично действуют на клетки. Все эти факты делают ПА не только объектом исследования, но также и возможным инструментом для применения в клинической терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00147).

Список литературы

- Москвитина Т. А., Соловьева Н. И. 2011. Физиологическое значение аминоксидаз и методы определения их активности. Клинический журнал. 1 : 3—7. (Moskvitina T. A., Solov'eva N. I. 2011. Physiological significance of amine oxidases and technique for determination of their activity. Klin. Lab. Diagn. 1 : 3—7.)
- Плосконос М. В. 2004. Значение полиаминов в репродуктивной функции мужчин. Успехи современ. естествознания. 11 : 1197—1198. (Ploskonos M. V. 2004. The importance of polyamines in the reproductive function of men. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 11 : 1197—1198.)
- Плосконос М. В. 2015. Динамика экспрессии фосфатидилсерина на поверхности мембраны клеток после воздействия «средних молекул» спермоплазмы мужчин разной фертильности. Рос. иммунол. журн. 9 (2) : 86—89. (Ploskonos M. V. 2015. Dynamics of expression of phosphatidylserine on the surface of the cell membrane after exposure to «medium molecules» of semen plasma of men of different fertility. Ross. immunol. J. 9 (2) : 86—89.)
- Плосконос М. В., Николаев А. А. 2010. Содержание свободных полиаминов в спермоплазме фертильных и субфертильных мужчин. Проблемы репродукции. 3 : 380—382. (Ploskonos M. V., Nikolaev A. A. 2010. Free polyamines in the semen plasma of the fertile and subfertile men. Problemy reprodukcii. 3 : 380—382.)
- Alcivar A. A., Hake L. E., Mali P., Kaipia A., Parvinen M., Hecht N. B. 1989. Developmental and differential expression of the ornithine decarboxylase gene in rodent testis. Biol. Reprod. 41 : 1133—1142.
- Alm K., Oredsson S. 2009. Cells and polyamines do it cyclically. Essays Biochem. 4663—4676.
- Arenas J. F., Schwartz C., Ouzts L., Stevenson R., Miller M., Garza J., Nance M., Lubs H. 1996. X-linked mental retardation with thin habitus, osteoporosis, and kyphoscoliosis: linkage to Xp21.3-p22.12. Amer. J. Med. Genet. 64 : 50—58.
- Atmar V. J., Kuehn G. D., Casillas E. R. 1981. A polyamine-dependent protein kinase from bovine epididymal spermatozoa. J. Biol. Chem. 256 : 8275—8278.
- Bardocz S. 1993. The role of dietary polyamines. Eur. J. Clin. Nutr. 47 : 683—690.
- Bastida C. M., Cremades A., Castells M. T., Lopez-Contreras A. J., Lopez-Garcia C., Tejada F., Penafiel R. 2005. Influence of ovarian ornithine decarboxylase in folliculogenesis and luteinization. Endocrinology. 146 : 666—674.
- Becerra-Solano L. E., Butler J., Castaneda-Cisneros G., McCloskey D. E., Wang X., Pegg A. E., Schwartz C. E., Sanchez-Corona J., Garcia-Ortiz J. E. 2009. A missense mutation, p.V132G, in the X-linked spermine synthase gene (SMS) causes Snyder—Robinson syndrome. Amer. J. Med. Genet. A. 149A : 328—335.
- Belting M., Mani K., Jonsson M., Cheng F., Sandgren S., Jonsen S., Ding K., Delcros J. G., Fransson L. A. 2003. Glypican-1 is a vehicle for polyamine uptake in mammalian cells: a pivotal role for nitrosothiol-derived nitric oxide. J. Biol. Chem. 278 : 47 181—47 189.

- Berwanger A., Eyrich S., Schuster I., Helms V., Bernhardt R. 2010. Polyamines: naturally occurring small molecule modulators of electrostatic protein-protein interactions. *J. Inorg. Biochem.* 104 : 118—125.
- Blackshear P. J., Manzella J. M., Stumpo D. J., Wen L., Huang J. K., Oyen O., Young W. S., 3rd. 1989. High level, cell-specific expression of ornithine decarboxylase transcripts in rat genitourinary tissues. *Mol. Endocrinol.* 3 : 68—78.
- Calandra R. S., Rulli S. B., Frungieri M. B., Suescun M. O., Gonzalez-Calvar S. I. 1996. Polyamines in the male reproductive system. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoamer.* 46 : 209—222.
- Casero R. A., Pegg A. E. 2009. Polyamine catabolism and disease. *Biochem. J.* 421 : 323—338.
- Casillas E. R., Elder C. M., Hoskins D. D. 1980. Adenylate cyclase activity of bovine spermatozoa during maturation in the epididymis and the activation of sperm particulate adenylate cyclase by GTP and polyamines. *J. Reprod. Fertil.* 59 : 297—302.
- Cason A. L., Ikeguchi Y., Skinner C., Wood T. C., Holden K. R., Lubs H. A., Martinez F., Simensen R. J., Stevenson R. E., Pegg A. E., Schwartz C. E. 2003. X-linked spermine synthase gene (SMS) defect: the first polyamine deficiency syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 11 : 937—944.
- Chatterjee I., Gross S. R., Kinzy T. G., Chen K. Y. 2006. Rapid depletion of mutant eukaryotic initiation factor 5A at restrictive temperature reveals connections to actin cytoskeleton and cell cycle progression. *Mol. Genet. Genomics.* 275 : 264—276.
- Christensen G. L., Ivanov I. P., Wooding S. P., Atkins J. F., Mielnik A., Schlegel P. N., Carrell D. T. 2006. Identification of polymorphisms and balancing selection in the male infertility candidate gene, ornithine decarboxylase antizyme 3. *BMC. Med. Genet.* 7 : 27.
- Coburn R. F. 2009. Polyamine effects on cell function: possible central role of plasma membrane PI(4,5)P₂. *J. Cell. Physiol.* 221 : 544—551.
- Cuasnicu P. S., Da Ros V. G., Weigel Munoz M., Cohen D. J. 2016. Acrosome reaction as a preparation for gamete fusion. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 220 159—220 172.
- Domashenko A. D., Latham K. E., Hatton K. S. 1997. Expression of myc-family, myc-interacting, and myc-target genes during preimplantation mouse development. *Mol. Reprod. Develop.* 47 : 57—65.
- Fenelon J. C., Banerjee A., Lefevre P., Gratian F., Murphy B. D. 2016. Polyamine-mediated effects of prolactin dictate emergence from mink obligate embryonic diapause. *Biol. Reprod.* 95 : 6.
- Guha S. K., Janne J. 1976. The synthesis and accumulation of polyamines in reproductive organs of the rat during pregnancy. *Biochim. biophys. acta.* 437 :244—252.
- Hakovirta H., Keiski A., Toppari J., Halmekyto M., Alhonen L., Janne J., Parvinen M. 1993. Polyamines and regulation of spermatogenesis: selective stimulation of late spermatogonia in transgenic mice overexpressing the human ornithine decarboxylase gene. *Mol. Endocrinol.* 7 : 1430—1436.
- Halmekyto M., Hyttinen J. M., Sinervirta R., Utriainen M., Myohanen S., Voipio H. M., Wahlfors J., Syrjanen S., Syrjanen K., Alhonen L. et al. 1991. Transgenic mice aberrantly expressing human ornithine decarboxylase gene. *J. Biol. Chem.* 266 : 19 746—19 751.
- Heo W. D., Inoue T., Park W. S., Kim M. L., Park B. O., Wandless T. J., Meyer T. 2006. PI(3,4,5)P₃ and PI(4,5)P₂ lipids target proteins with polybasic clusters to the plasma membrane. *Science.* 314 : 1458—1461.
- Ivanov I. P., Atkins J. F., Michael A. J. 2010. A profusion of upstream open reading frame mechanisms in polyamine-responsive translational regulation. *Nucleic Acids Res.* 38 : 353—359.
- Jeevanadam M., Holaday N. J., Begay C. K., Petersen S. R. 1997. Nutritional efficacy of a spermidine supplemented diet. *Nutrition.* 13 : 788—794.
- Kahana C. 2009. Antizyme and antizyme inhibitor, a regulatory tango. *Cell Mol. Life Sci.* 66 : 2479—2488.
- Kaipia A., Toppari J., Mali P., Kangasniemi M., Alcivar A. A., Hecht N. B., Parvinen M. 1990. Stage- and cell-specific expression of the ornithine decarboxylase gene during rat and mouse spermatogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 73 : 45—52.
- Kilpelainen P. T., Saarimies J., Kontusaari S. I., Jarvinen M. J., Soler A. P., Kallioinen M. J., Hietala O. A. 2001. Abnormal ornithine decarboxylase activity in transgenic mice increases tumor formation and infertility. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 33 : 507—520.
- Klauber T. C., Sondergaard R. V., Sawant R. R., Torchilin V. P., Andresen T. L. 2016. Elucidating the role of free polyamines in gene knockdown by siRNA polyplexes. *Acta Biomater.* 35 : 248—259.
- Kusano T., Berberich T., Tateda C., Takahashi Y. 2008. Polyamines: essential factors for growth and survival. *Planta.* 228 : 367—381.
- Lea R. G., Porat O., Daya S., Fujiwara K., Clark D. A. 1991. The detection of spermine and spermidine in human *in vitro* fertilization supernatants and their relation to early embryo-associated suppressor activity. *Fertil. Steril.* 56 : 771—775.
- Lefevre P. L., Palin M. F., Murphy B. D. 2011. Polyamines on the reproductive landscape. *Endocr. Rev.* 32 : 694—712.
- Logan M. R., Mandato C. A. 2006. Regulation of the actin cytoskeleton by PIP₂ in cytokinesis. *Biol. Cell.* 98 : 377—388.
- Madeo F., Eisenberg T., Buttner S., Ruckenstein C., Kroemer G. 2010. Spermidine: a novel autophagy inducer and longevity elixir. *Autophagy.* 6 : 160—162.
- Meizel S., Turner K. O. 1993. Effects of polyamine biosynthesis inhibitors on the progesterone-initiated increase in intracellular free Ca²⁺ and acrosome reactions in human sperm. *Mol. Reprod. Develop.* 34 : 457—465.
- Melnikov S., Mailliot J., Shin B. S., Rigger L., Yusupova G., Micura R., Dever T. E., Yusupov M. 2016. Crystal structure of hypusine-containing translation factor eIF5A bound to a rotated eukaryotic ribosome. *J. Mol. Biol.* 428 : 3570—3576.
- Milovic V. 2001. Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13 : 1021—1025.
- Minois N. 2014. Molecular basis of the ‘anti-aging’ effect of spermidine and other natural polyamines — a mini-review. *Gerontology.* 60 : 319—326.
- Morales M. E., Rico G., Bravo C., Tapia R., Alvarez C., Mendez J. D. 2003. Progressive motility increase caused by L-arginine and polyamines in sperm from patients with idiopathic and diabetic asthenozoospermia. *Ginecol. Obstet. Mex.* 71 : 297—303.
- Moreau R., Therien I., Lazure C., Manjunath P. 1998. Type II domains of BSP-A1/A2 proteins: binding properties, lipid efflux, and sperm capacitation potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246 : 148—154.
- Morgan J. E., Blankenship J. W., Matthews H. R. 1987. Polyamines and acetyl polyamines increase the stability and alter the conformation of nucleosome core particles. *Biochemistry.* 26 : 3643—3649.
- Murphy V. E., Smith R., Giles W. B., Clifton V. L. 2006. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr. Rev.* 27 : 141—169.
- Nishimura K., Lee S. B., Park J. H., Park M. H. 2012. Essential role of eIF5A—1 and deoxyhypusine synthase in mouse embryonic development. *Amino Acids.* 42 : 703—710.
- Nishioka K. 1993. Critical role of polyamines in cancer: basic mechanisms and clinical approaches. *Cancer Res.* 53 : 2689—2692.
- Paonessa G., Metafora S., Tajana G., Abrescia P., De Santis A., Gentile V., Porta R. 1984. Transglutaminase-mediated modifications of the rat sperm surface *in vitro*. *Science.* 226 : 852—855.
- Park M. H., Lee Y. B., Joe Y. A. 1997. Hypusine is essential for eukaryotic cell proliferation. *Biol. Signals.* 6 : 115—123.
- Pegg A. E. 1988. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and a target for chemotherapy. *Cancer Res.* 48 : 759—774.
- Pegg A. E. 2009. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life.* 61 : 880—894.
- Pendeville H., Carpino N., Marine J. C., Takahashi Y., Muller M., Martial J. A., Cleveland J. L. 2001. The ornithine decarboxylase gene during rat and mouse spermatogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 73 : 45—52.

xylase gene is essential for cell survival during early murine development. *Mol. Cell. Biol.* 21 : 6549—6558.

Peron A., Spaccini L., Norris J., Bova S. M., Selicorni A., Weber G., Wood T., Schwartz C. E., Mastrangelo M. 2013. Snyder—Robinson syndrome: a novel nonsense mutation in spermine synthase and expansion of the phenotype. *Amer. J. Med. Genet. A.* 161A : 2316—2320.

Persson L. 2009. Polyamine homeostasis. *Essays Biochem.* 46 : 11—24.

Porat O., Clark D. A. 1990. Analysis of immunosuppressive molecules associated with murine in vitro fertilized embryos. *Fertil. Steril.* 54 : 1154—1161.

Pulkkinen P., Sinervirta R., Janne J. 1975. Modification of the metabolism of rat epididymal spermatozoa by spermine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 67 : 714—722.

Ramani D., De Bandt J. P., Cynober L. 2014. Aliphatic polyamines in physiology and diseases. *Clin. Nutr.* 33 : 14—22.

Rizzi F., Belloni L., Crafa P., Lazzaretti M., Remondini D., Ferretti S., Cortellini P., Corti A., Bettuzzi S. 2008. A novel gene signature for molecular diagnosis of human prostate cancer by RT-qPCR. *PLoS ONE.* 3 : e3617.

Rubinstein S., Breitbart H. 1994. Cellular localization of polyamines: cytochemical and ultrastructural methods providing new clues to polyamine function in ram spermatozoa. *Biol. Cell.* 81 : 177—183.

Rubinstein S., Lax Y., Shalev Y., Breitbart H. 1995. Dual effect of spermine on acrosomal exocytosis in capacitated bovine spermatozoa. *Biochim. biophys. acta.* 1266 : 196—200.

Sankhala R. S., Swamy M. J. 2010. The major protein of bovine seminal plasma, PDC—109, is a molecular chaperONE. *Biochemistry.* 49 : 3908—3918.

Scheingart H. F., Cigorraga S. B., Calandra R. S., Gonzalez-Calvar S. I. 2002. Modulation by polyamines of gamma-glutamyl transpeptidase activity and lactate production in cultured Sertoli cells from immature and adult regressed golden hamster. *Endocr. Res.* 28 : 239—255.

Schuller A. P., Wu C. C., Dever T. E., Buskirk A. R., Green R. 2017. eIF5A functions globally in translation elongation and termination. *Mol. Cell.* 66 : 194—205.e5.

Schwartz C. E., Wang X., Stevenson R. E., Pegg A. E. 2011. Spermine synthase deficiency resulting in X-linked intellectual disability (Snyder—Robinson syndrome). *Methods Mol. Biol.* 720 : 437—445.

Scibona M., Meschini P., Capparelli S., Pecori C., Rossi P., Menchini Fabris G. F. 1994. L-arginine and male infertility. *Minerva Urol. Nefrol.* 46 : 251—253.

Seiler N., Delcrois J. G., Moulinoux J. P. 1996. Polyamine transport in mammalian cells. An update. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 28 : 843—861.

Seiler N., Raul F. 2005. Polyamines and apoptosis. *J. Cell. Mol. Med.* 9 : 623—642.

Seiler N., Raul F. 2007. Polyamines and the intestinal tract. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 44 : 365—411.

Shah G. V., Sheth A. R., Mugatwala P. P., Rao S. S. 1975. Effect of spermine on adenyl cyclase activity of spermatozoa. *Experientia.* 31 : 631—632.

Sheth A. R., Moodbidri S. B. 1977. Significance of polyamines in reproduction. *Adv. Sex. Horm. Res.* 351—374.

Shin B. S., Katoh T., Gutierrez E., Kim J. R., Suga H., Dever T. E. 2017. Amino acid substrates impose polyamine, eIF5A, or hypusine requirement for peptide synthesis. *Nucleic Acids Res.* 45 : 8392—8402.

Shohat B., Maayan R., Singer R., Sagiv M., Kaufman H., Zuckerman Z. 1990. Immunosuppressive activity and polyamine levels of seminal plasma in azo-spermic, oligospermic, and normospermic men. *Arch. Androl.* 24 : 41—50.

Singh B. P., Saha I., Nandi I., Swamy M. J. 2017. Spermine and spermidine act as chemical chaperones and enhance chaperone-like and membranolytic activities of major bovine seminal plasma protein, PDC—109. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 493 : 1418—1424.

Soulet D., Gagnon B., Rivest S., Audette M., Poulin R. 2004. A fluorescent probe of polyamine transport accumulates into intracellular acidic vesicles via a two-step mechanism. *J. Biol. Chem.* 279 : 49 355—49 366.

Tabor H., Tabor C. W. 1964. Spermidine, spermine, and related amines. *Pharmacol. Rev.* 16 : 245—300.

Therien I., Moreau R., Manjunath P. 1998. Major proteins of bovine seminal plasma and high-density lipoprotein induce cholesterol efflux from epididymal sperm. *Biol. Reprod.* 59 : 768—776.

Uemura T., Yerushalmi H. F., Tsapralis G., Stringer D. E., Pastorian K. E., Hawel L. 3rd, Byus C. V., Gerner E. W. 2008. Identification and characterization of a diamine exporter in colon epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 283 : 26 428—26 435.

Vanella A., Pinturo R., Vasta M., Piazza G., Rapisarda A., Savoca S., Nardo F., Bellia V., Panella M. 1978. Polyamine levels in human semen of infertile patients: effect of S-adenosylmethionine. *Acta Eur. Fertil.* 9 : 99—103.

Vosatka R. J., Hassoun P. M., Harvey-Wilkes K. B. 1998. Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 178 : 242—246.

Vujcic S., Liang P., Diegelman P., Kramer D. L., Porter C. W. 2003. Genomic identification and biochemical characterization of the mammalian polyamine oxidase involved in polyamine back-conversion. *Biochem. J.* 370 : 19—28.

Wallace H. M., Fraser A. V., Hughes A. 2003. A perspective of polyamine metabolism. *Biochem. J.* 376 : 1—14.

Wang X., Pegg A. E. 2011. Use of (Gyro) Gy and spermine synthase transgenic mice to study functions of spermine. *Methods Mol. Biol.* 720 : 159—170.

Wang X., Ying W., Dunlap K. A., Lin G., Satterfield M. C., Burghardt R. C., Wu G., Bazer F. W. 2014. Arginine decarboxylase and agmatinase: an alternative pathway for *de novo* biosynthesis of polyamines for development of mammalian conceptuses. *Biol. Reprod.* 90 : 84.

Watanabe S., Kusama-Eguchi K., Kobayashi H., Igarashi K. 1991. Estimation of polyamine binding to macromolecules and ATP in bovine lymphocytes and rat liver. *J. Biol. Chem.* 266 : 20 803—20 809.

Williams K., Romano C., Dichter M. A., Molinoff P. B. 1991. Modulation of the NMDA receptor by polyamines. *Life Sci.* 48 : 469—498.

Wolff E. C., Kang K. R., Kim Y. S., Park M. H. 2007. Post-translational synthesis of hypusine: evolutionary progression and specificity of the hypusine modification. *Amino Acids.* 33 : 341—350.

Wu G., Bazer F. W., Wallace J. M., Spencer T. E. 2006. Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J. Anim. Sci.* 84 : 2316—2337.

Zanelli C. F., Valentini S. R. 2007. Is there a role for eIF5A in translation? *Amino Acids.* 33 : 351—358.

Zhang Z., Norris J., Kalscheuer V., Wood T., Wang L., Schwartz C., Alexov E., Van Esch H. 2013. A Y328C missense mutation in spermine synthase causes a mild form of Snyder—Robinson syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 22 : 3789—3797.

Zwierzchowski L., Czlonkowska M., Guszkievicz A. 1986. Effect of polyamine limitation on DNA synthesis and development of mouse preimplantation embryos *in vitro*. *J. Reprod. Fertil.* 76 : 115—121.

THE ROLE OF POLYAMINES IN FUNCTIONING OF REPRODUCTIVE SYSTEM CELLS

*D. N. Silachev,^{1,2} E. Yu. Plotnikov,^{1,2} K. V. Goryunov,¹ A. Yu. Romanov,¹ M. V. Ploskonos,³
N. V. Dolgushina,¹ A. A. Nikolaev,³ D. B. Zorov,^{1,2,*} G. T. Sukhikh¹*

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V. I. Kulakov
of Ministry of Health Care of Russian Federation, Moscow, 117997,

² A. N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology of Moscow State University
named after M. V. Lomonosov, Moscow, 119992,

and ³ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000;

* e-mail: zorov@genebee.msu.su

Polyamines, especially spermine and spermidine, are found in all living beings, and due to their unique polycationic structures they interact with a variety of cellular negatively charged targets, primarily nucleic acids, polyphosphates, basic proteins and phospholipids. Extremely wide range of targets for polyamines suggests their critical role in a living nature as a rare example of molecules that are universal in their action. The review provides a detailed analysis of the synthesis of polyamines and its regulation in the organism, presents data of their participation in the reproductive capacity of men and women, as well as in the viability of embryos.

Key words: polyamines, spermidine, spermine, metabolism, reproductive function.
