

УДК 678.745.2:54.057:577.112

Грабовський С. С., кандидат біологічних наук, доцент ©grabovsky@polynet.lviv.ua*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького*

РИТМИ СИНТЕЗУ БІЛКІВ ПІД ВПЛИВОМ ПОЛІАМІНІВ

Поліаміни впливають на активність ферментів, які беруть участь в метаболізмі білків та нуклеїнових кислот. Вони можуть як стимулювати, так і інгібувати їх активність. Відомі погодинні ритми концентрації як поліамінів, так і коливання активності ферментів, задіяних у процесах синтезу білка.

Ключові слова: поліаміни, активність орнітин декарбоксилази, погодинні коливання швидкості синтезу білка.

Поліаміни (спермін, спермідин, путресцин і кадаверин) — обов'язкові компоненти усіх біологічних систем: від вірусів до клітин тварин та людини. Багато досліджень вказують на первинну роль поліамінів у регуляції різних біологічних процесів, що протікають в живій клітині. Регулююча дія поліамінів, мабуть, пов'язана з їх впливом на синтез білка і нуклеїнових кислот.

В останні роки неабияка увага приділяється вивченню поліамінів, зокрема похідним поліметиламів (продуктів метаболізму морських організмів, павуків та комах, а також мікроорганізмів) — алкалоїдів тваринного походження. Ці алкалоїди є прекрасними моделями для розробки засобів та методів лікування багатьох захворювань не тільки тварин, а й людей. Практичне використання деяких синтетичних аналогів цих алкалоїдів полягає в розробленні сучасних препаратів для хелатної терапії надлишкового вмісту заліза в крові, протитуберкульозних, антипроліферативних та імунодепресивних ліків [1].

Кристали сперміну Antony van Leewenhoek виявив у спермі ще в 1678 році [2]. Іншими представниками сімейства поліамінів є спермідин і путресцин, молекулярна маса яких 150–350 Да. Концентрація цих речовин в біологічних рідинах у здорових людей підвищена в періоди фізіологічного росту, а також у хворих на псоріаз, при злоякісних новоутвореннях, уремії [3].

Про важливість ролі поліамінів говорить той факт, що поліаміни залучені в збереженні структури ДНК [4, 5], процеси експресії генів [6], диференціацію клітин [7], синтез позаклітинного матриксу [8]. При уремії доведеним ефектом поліамінів є пригнічення міграції поліморфно-ядерних лейкоцитів, продукції ними вільних радикалів кисню, зростання еритроїдних колоній [9], вступ іонів кальцію в клітини головного мозку [10], активності NO-синтетази [11]. D. Stabellini та співавтори [12] виділили поліаміни з розчину гемодіалізних хворих і хроматографічно розділили на чотири піки, два з яких містили спермін, спермідин і путресцин. Молекулярна маса поліамінів від 1000

до 5000, тобто це свідчить про те, що вони кон'югуються з різними білковими носіями. Виділені поліаміни і діалізуючий розчин впливали на синтез білка і позаклітинного матриксу в культурі клітин. Спермідин, спермін і путресцин виявлені в ядрах клітин усіх органів людини. Вони мають великий позитивний заряд, легко зв'язуються з негативно зарядженими молекулами ДНК і РНК, входять до складу хроматину і беруть участь у реплікації ДНК, стимулюють транскрипцію і трансляцію та в інших найважливіших біологічних реакціях.

Цікавими є дослідження, які пов'язані з вивченням добових та сезонних коливань концентрації поліамінів та їх впливу на активність окремих ферментів синтезу білка, нуклеїнових кислот.

Чотири спостереження приваблюють увагу до поліамінів, як можливих регуляторів погодинного ритму синтезу білка: 1) поліаміни стимулюють синтез білка, або підтримують його на визначеному рівні; 2) відомий погодинний ритм концентрації поліамінів; 3) час півжиття ключового ферменту біосинтезу поліамінів — орнітин декарбоксилази (ОДК) — лише декілька хвилин; основний спосіб підвищення активності цього ферменту — синтез нових молекул, 4) показано погодинний ритм активності ОДК.

Діамін — путресцин, утворюється при декарбоксилюванні L-орнітину. Процес каталізується ОДК; путресцин — субстрат для синтезу спермідину. У прокаріотів можливий інший шлях утворення путресцину — з метіоніну. Концентрація орнітину підтримується в циклі з перетворенням орнітину в напівальдегід глютамінової кислоти, потім у глютамінову кислоту, карбамоїлфосфат, аспарагінову кислоту, аргінін і знову в орнітин з виділенням сечовини. ОДК активна в комплексі з пиридоксаль-5'-фосфатом [13, 14]. ОДК і поліаміни знайдені у всіх вивчених клітинах. Давно була відмічена кореляція між інтенсивністю росту тканин, активністю ОДК і концентрацією поліамінів в ембріонів, при регенерації, гіпертрофії, рості пухлин (перший огляд: [15]). Так, активність ОДК підвищується в 10 разів під час дроблення бластомерів і далі ще на порядок [16, 17]. Специфічне гальмування активності ОДК аналогами субстрату призводить до зупинки ембріонального розвитку морського їжака або миші [18]. Одним із доказів впливу поліамінів на транскрипцію і трансляцію отримано в дослідженнях мутантів з дефіцитом поліамінів [19]. Такі мутанти погано ростуть, а додавання поліамінів стимулює ріст. У тканинах, які не оновлюються та не ростуть, активність ОДК значно нижча, ніж у проліферуючих — наприклад в мозку або в скелетних м'язах у 15–20 разів нижча, ніж у тонкому кишечнику. У нестимульованій печінці дорослого щура активність ОДК приблизно така ж, як в мозку, але після індукції проліферації, після часткової гепатектомії активність ОДК різко зростає [18, 20]. Це ж саме відбувається й при гіпертрофії серця [21]. Фізіологічно активними є спермідин і спермін, а путресцин використовується в основному як попередник поліамінів. Позитивний заряд поліамінів дозволяє їм зв'язуватись з різноманітними негативно зарядженими молекулами. Так, поліаміни абсорбуються на мембранах, впливаючи на активність зв'язаних з мембранами ферментів, наприклад на ацетилхолін естеразу [22]. Поліаміни можуть утворювати амідні

зв'язки з кислотами. На цій основі відбувається, наприклад, кон'югація поліамінів з амінокислотами і малими пептидами. Можливі і коливання зв'язку між поліамінами і білками, що є одним зі способів виведення надлишку поліамінів. Утворення кон'югатів відбувається в печінці і каталізується трансглутаміназою.

Електростатичні поліаміни зв'язуються з нуклеїновими кислотами змінюючи їх активність [22–25]. Під дією спермідину посилюється синтез тРНК, змінюється конформація їх молекул і аміноацил-тРНК комплексів. У фракції тРНК, виділених із різних джерел, завжди знаходять поліаміни. Спермідин може також зв'язуватись з РНК рибосом, змінюючи їх стан. У меншій мірі ці властивості характерні і для сперміну, який активніше взаємодіє з ДНК, впливаючи на конденсацію хроматину. Змінюючи конформацію негістонових білків хроматину, поліаміни сприяють їх фосфорилуванню, очевидно, роблячи ці білки більш зручним субстратом для дії протеїнкіназ.

Можливо, ОДК або продукти її активності в ядрі впливають на транскрипцію. Передбачається, що ОДК — фактор ініціації РНК-полімерази I — ферменту синтезу рибосомних РНК [26]. Авторадіографічні дослідження з використанням ^3H -дифторорнітину показали, що ОДК локалізується як в цитоплазмі, де реалізується основна функція цього ферменту, так і в каріоплазмі і в ядерці [27]. Відомі, однак, приклади значніших впливів поліамінів на трансляцію, ніж на транскрипцію. Окрім даних про зміну активності тРНК і рРНК, обумовлених поліамінами, знову спостерігаються мутантні клітини. Додавання в середовище з такими клітинами, дефектними за синтезом поліамінів, спермідину, приводить до збільшення концентрації білків в клітинах, що відбувається раніше, ніж посилюється синтез РНК [22].

На відміну від ОДК, час життя якої зазвичай 5–10 хв, поліаміни живуть досить довго. Час життя спермідину в печінці щура приблизно чотири дні, в мозку — 10–18 днів, а сперміну в різних тканинах — від 10–40 днів [15, 19, 28]. У клітинах *in vitro* час життя і запаси поліамінів, можливо, менші, ніж у клітинах *in vivo*. Про це можна судити за гальмуванням мізотів, за скороченням їх проходження в клітинах, відразу після порушення синтезу поліамінів. Так, після блокування синтезу ОДК метилорнітином в культурах СНО, 3Т3 і HELA, накопичуються двоядерні клітини, потім G_2 -клітини, при великих дозах інгібітора синтезу ДНК припиняється [19].

На синтез білка впливає як накопичення в клітинах поліамінів, так і зворотне їх перетворення і розпад. Спермін перетворюється в спермідин у реакції, каталізуючої перексисомної поліаміноксидази. Спермідин може перетворюватись в путресцин. Так, деякі гепатоксини активують спермідинацетилтрансферазу, каталізуючи утворення путресцину зі спермідину.

Пряма регуляція синтезу ОДК здійснюється через рецептори гормонів на плазматичній мембрані і далі через цАМФ і цГМФ, які активують відповідні протеїнкінази. Цей шлях зумовлюється кінетикою активності цАМФ-залежної протеїнкінази і ОДК. Так, при зміні середовища в культурі клітин гліоми

спочатку активуються цАМФ-залежні протеїнази і лиш тому зростає активність ОДК і концентрація путресцину. Вважають, що через цАМФ посилюється синтез поліамінів в печінці, нирках, гіпертрофованому серці. Оскільки активність ОДК посилюється і стероїдами, можливий і геномний, незалежний від цАМФ, шлях стимуляції синтезу ОДК. Встановлені погодинні ритми деяких гормонів, які діють через рецептори плазматичної мембрани: тиреотропного, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого та ін. Через рецептори плазматичної мембрани синтез цАМФ і ОДК може посилюватись катехоламінами, пептидними та іншими нестероїдними гормонами. Відмічений і зворотний зв'язок. Надлишок поліаміну знижує активність аденілатциклази в печінці щура.

Гальмуюча дія на синтез ОДК виявляється головним чином через утворення ОДК-антиензиму — білка, який керує протеїназною активністю [28]. Така поліамінозалежна протеїназа, інактивуюча ОДК, виділена зі слизневого гриба. Синтез ОДК-антиензиму стимулюється путресцином і його аналогами, наприклад, кадаверином. У цих випадках ОДК — ключовий фермент біосинтезу поліамінів, а точніше синтезу путресцину, контролюється кінцевим продуктом реакції. Синтез путресцину конкурентно інгібується аналогами субстрату, наприклад, метилорнітином.

Є дані, які показують, що активність ОДК регулюється в основному на рівні цитоплазми і головним чином механізмом трансляції. Алостеричні впливи на ОДК ссавців відомі тільки для низькомолекулярних тіолів. Без них швидко виявляються неактивні форми ОДК. Так як і ОДК, спермінсинтетази модифікуються малими тіолами.

Досліджуючи вплив цАМФ і поліамінів на ритм синтезу білка, було виявлено, що у випадку спостереження ефекту його не можна буде вважати першим у ланцюгу регуляції. Враховуючи широкий спектр дій цАМФ на внутрішньоклітинні процеси, його ефекти не є прямими. Однак цАМФ і цГМФ, нерідко забезпечуючи рецепторний контроль функцій, можуть бути основою ритмічності фізіологічних і біологічних процесів. Зміни концентрації поліамінів також впливають на процеси, які відбуваються в клітині. Вплив на ритм синтезу білка може починатися не з поліамінів, однак, важливо, що впливи вже знайдені.

Активність ОДК в гістозрізах навколоушної залози *in vitro* зазнає таких же змін, як і концентрація цАМФ. Встановлено погодинний ритм ОДК, причому максимальні значення її активності відрізнялись від мінімальних у 5–10 разів. Періоди коливань ОДК (30–50 хв) були близькі до коливань цАМФ і швидкості синтезу білка в гістозрізах залози. На зрізах однієї і тієї ж залози показано, що ритм ОДК зміщений за фазою відносно ритму швидкості синтезу білка: максимуму активності ОДК відповідає мінімальний синтез білків залози, а потім синтез білків посилюється.

Ми не знайшли в літературі свідчення про кінетику ОДК у подрібненій ікрі. Однак відомі прямі виділення концентрації поліамінів в цьому об'єкті. Знайдені зсунуті відносно один одного погодинні ритми. Перший максимум

коливань концентрацій путресцину спостерігали через 15 хв після запліднення, спермідину — через 30 хв, сперміну — приблизно через 40 хв. Очевидно регулююча дія поліамінів на ритм ділень подрібнення говорять дослідження фактора активації ДНК-полімерази [29].

Можливість участі поліамінів в регуляції ритму синтезу білка була обумовлена в навиках з інгібуванням активності ОДК продуктом реакції-путресцином. Ефект інгібування ОДК був описаний для клітин *in vivo* і *in vitro*. Зазвичай в клітинах еукаріотів концентрація путресцину дуже низька, і екзогенний путресцин легко проникає в клітини. Так мутантні клітини, слабо синтезуючи путресцин, поглинають його з середовища як шляхом дифузії, так і активно проти градієнта концентрації.

Низькі концентрації путресцину в середовищі з гепатоцитами *in vitro* або зі зрізами біля вушної залози не змінювали інтенсивність синтезу білка. Зрізи залози інкубували в середовищі з путресцином 6 год., змінюючи середовище через 3 год., а гепатоцити *in vitro* інкубували 3 год. (час життя путресцину біля 2 год.). У середовищі з путресцином рН доводили до 7,2–7,4, що відповідало контрольному середовищу.

У контрольних середовищах залози, інкубуючи через 12–14 год. культивування в такому самому середовищі 199 ще 1,5 год., відмічали один чи два періоди коливань відносного включення лізину. Інкубація зрізів тієї ж залози в середовищі з 10^{-7} М путресцина приводила або до зниження амплітуди коливання швидкості синтезу білка, або взагалі згладжувала коливання.

У моношарі гепатоцитів через 1–3 дні культивування спостерігали звичайний ритм швидкості синтезу білка. У гепатоцитах тієї ж культури при інкубації останні 3 год. в середовищі з 10^{-8} М путресцину, ритм не виявився [29].

Відмічання будь-якого ритму в популяції клітин *in vitro* — показник, по-перше, внутріклітинної регуляції ритму і, по-друге, міжклітинних взаємодій, достатньо синхронного функціонування клітин. Можливо, надлишок путресцину в середовищі якимось чином порушує зв'язки між клітинами і тим самим десинхронізує їх. Путресцин, будучи внадлишку, легко проникаючи в клітини, може створити постійний, неколиваючий пул для синтезу спермідину — активатора синтезу білка. Згладжуються коливання спермідину і звичайно стабілізується синтез білка. Ще одна гіпотеза: надлишок путресцину інгібує ОДК, перериваючи нормальний ланцюжок в біосинтезі поліамінів. Вибір між такими можливостями — збільшення пулу або ж інгібування ОДК був зроблений в навиках з додаванням в культуральне середовище 1,5-діамінопентана, або 1,3-діамінопропана. Ці неконкурентні інгібітори ОДК на відміну від путресцину не беруть участь в обміні поліамінів на якій-небудь іншій стадії, крім впливу на активність ОДК. Навики ставили на зрізах печінки щура через 12–14 год. експлантації.

Так як в моношарі гепатоцитів *in vitro*, в зрізах печінки спостерігали погодинні коливання швидкості синтезу білка. Введення в середовище кадаверину або ж діамінопропану приводило до зменшення амплітуди коливання швидкості синтезу білка або практично знімало коливання. Таким

чином, саме інгібування ОДК і, звичайно, закінчення синтезу нових молекул путресцину і даліше поліамінів ліквідує або згладжує ритм синтезу білка, мало відображуючись у цьому випадку на середньому його рівні. Є припущення про регуляторному значенні короткоживучих фракцій поліамінів.

Активність ОДК суцільно змінюється в різні часи року. У березні активність і, звичайно, інтенсивність синтезу ферменту була значно нижча, ніж у жовтні і, особливо, в лютому. У березні знижений рівень синтезу білка в навколівушної залози. Відомий і добовий ритм ОДК: її активність в ночі в 2–3 рази вища, ніж вдень.

Таким чином, поліаміни можуть бути фактором нестабільності синтезу білка і конкретно погодинних його коливань. Основний регулятор біосинтезу поліамінів — синтез ОДК, в погодинному ритмі. Разом з тим ОДК активна лиш при дії низькомолекулярних тіолів, що дозволяє зв'язати виявлену регуляторну роль тіолів в реалізації ритму синтезу білка, з поліамінами.

При дії на організм чинників зовнішнього середовища, особливо в екстремальних умовах, значно змінюється метаболізм білків і нуклеїнових кислот. Охолодження організму приводить до значних змін метаболізму в цілому, перш за все в обміні білків.

Штучна гіпотермія викликає зниження, а внаслідок і припинення включення амінокислот у білки плазми всіх органів, що свідчить про припинення процесів синтезу білка [30]. Є дані про повне пригнічення синтезу білка в період гібернації [31]. Таким чином, супресія синтезу білка при гібернації пов'язана з придушенням ініціації трансляції і елонгації. Відомо, що поліаміни беруть участь у стабілізації молекул ДНК і тим самим запобігають її денатурації [32, 33].

Путресцин і інші поліаміни беруть участь у регуляції модифікації білків: вони інгібують активність протеїназ рибосом [34]. При різних стимулюючих (фізіологічних і фармакологічних) діях активність ключового ферменту — орнітиндекарбоксілази (КФ 4.1.1.17), що визначає рівень синтезу поліамінів, зростає [35].

Фізико-хімічні властивості поліамінів визначили їх вплив на метаболізм клітини через модифікацію активності ряду ферментів. Вплив поліамінів на білки мозку при низьких температурах може бути пов'язаний з їх здатністю комплексуватися з компонентами мембран. Путресцин, спермін, і спермідин знижують рівень автогемолізу еритроцитів [36]. Про мембранний ефект свідчить зниження вмісту цАМФ в культурі нервових клітин при додаванні (10^{-7}) путресцину, а висока концентрація стимулює накопичення цАМФ.

Вплив на активність ферментів певною мірою може залежати від здатності сперміну і путресцину інгібувати процес перекисного окислення ліпідів при гіпотермії [37]. З цією здатністю може бути пов'язана стабілізуюча дія поліамінів на лізосомальні мембрани мозку при гіпероксії [38].

Поліаміни впливають на активність різних ферментів, які беруть участь у синтезі і метаболізмі ДНК і можуть стимулювати або інгібувати активність ДНК-полімерази [39]. У клітинах ссавців поліаміни стимулюють ініціацію

синтезу ДНК, а також впливають на реплікацію ДНК [32]. У досліджах *in vitro* поліаміни стимулюють активність залежної для ДНК РНК-полімерази [40].

Вплив поліамінів поширюється і на інші ферменти, що беруть участь в метаболізмі нуклеїнових кислот (ДНК-ази, РНК-ази, нуклеотидилтрансферази і ін.), що вказує на тісний зв'язок метаболізму нуклеїнових кислот з поліамінами.

Так як поліаміни є компонентами білоксинтезуючого апарату, то вони беруть участь в біосинтезі білка і діють як на рівні трансляції, так і на рівні транскрипції, а також стабілізують структуру рибосом і полісом.

Важлива роль поліамінів полягає в ініціації утворення пептидів шляхом зміни конформації рибосом [39]. Показано, що путресцин володіє протисудомними властивостями [41], а також разом із сперміном бере участь в захисті клітинного хроматину від іонізуючої радіації [33].

Висновки

Таким чином, поліаміни відіграють важливу регуляторну роль, головним чином у процесах, пов'язаних з біосинтезом білків і нуклеїнових кислот. Біосинтез білків і нуклеїнових кислот зазнає істотних змін при дії на організм екстремальних чинників середовища і при різних патологіях.

Поліаміни, завдяки своїм фізико-хімічним властивостям виконують функції адаптогенів. Вони підвищують резистентність організму до дії екстремальних чинників середовища. Захисний ефект поліамінів виявляється в регуляції інтенсивності вільнорадикальних реакцій, перекисного окислення, активності ряду ферментів, стабілізації біомембран.

Недивлячись на те, що молекулярно-біологічні функції поліамінів до кінця не з'ясовані, абсолютно очевидно, що вони відіграють важливу роль в метаболізмі і функціонуванні білків, нуклеїнових кислот та інших макромолекул.

Література

1. Рогоза Л. Н. Алкалоиды животного происхождения — производные полиметиленаминов. I. Продукты метаболизма морских организмов и микроорганизмов / Л. Н. Рогоза, Н. Ф. Салатхутдинов, Г. А. Толстикова // Биохимическая химия. — 2005. — Том 31. — № 6. — С. 563–577.
2. Leuwenhoek A. Van. Observations D. Anthonii Leuwenhoek de natis e semine genitali animalcules. — Phil Trans. — 1678; 12: 1040–1043.
3. Stabellini G. Relation between the osmolality trend and ornithyndecarboxylase activity in red blood cells of uremic patients during hemodialysis treatment / G. Stabellini, G. Bosi, V. Valeno et al. // Biomed Pharmacother. — 1998; 52: 166–168.
4. Brune B. Spermine prevents endonuclease activation and apoptosis in thymocytes / B. Brune, P. Hartzell, P. Nicotera, S. Orrenius. — Exp Cell Res. — 1991; 195: 323–329.
5. Nitta T. Involvement of polyamines in B cell receptor-mediated apoptosis: spermine function as negative modulators / T. Nitta, K. Igarashi, A. Yamashita et al. // Exp Cell Res. — 2001; 265: 174–183.

6. Bachrach U. Polyamines: new cues in cell signal transduction / U. Bachrach, Y. Wand, A. Tabib. — *News Physiol Sci.* — 2001; 16: 106–109.
7. Stabellini G. Intracellular distribution of polyamines in human lymphoblastoid cell line during phorbol-ester-induced differentiation / G. Stabellini, B. Creati, R. Di Primo, O. Trubiani // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1996; 39: 843–851.
8. Stabellini G. The effect of polyamines and dialysate fluid on extracellular matrix synthesis in VERO cell cultures / G. Stabellini, C. Calastrini, L. Scapoli et al. // *J. Nephrol.* — 2002. — 15: 539–546.
9. Kusher D. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease / D. Kusher, B. Beckman, L. Nguyen et al. // *Kidney Int.* — 1991; 39: 725–732.
10. Niwa T. Suppressed serum and urine levels of indoxil sulfate by oral sorbent in experimental uremic rats / T. Niwa, T. Miyazaki, N. Hashimoto et al. // *Am. J. Nephrol.* — 1992; 12: 201–206.
11. Szabo C. Inhibition by spermine of the induction of the nitric oxide synthase in J774,2 macrophages / C. Szabo, G. Southan, E. Wood et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 1994; 112: 355–356.
12. Stabellini G. The effect of polyamines and dialysate fluid on extracellular matrix synthesis in VERO cell cultures / G. Stabellini, C. Calastrini, L. Scapoli et al. // *J. Nephrol.* — 2002; 15: 539–546.
13. Fausto N., Brandt J.T., Kesuer L. Interrelationships between the urea cycle, pyrimidine and polyamine synthesis during liver regeneration // *Liver regeneration after experimental Injury* / Ed. R. Lesch, W. Reutter. — Stratton : IMB Corp. — 1975. — P. 215–229.
14. Sunkara P. S., Rao P. N. Role of polyamines in the regulation of cell cycle in normal and transformed mammalian cells // *Transformed cell* / Ed. I. Cameron, T. B. Pool. — N.Y. : Acad. Press. — 1981. — P. 268–290.
15. Bachrach U. Function of naturally occurring polyamines / N.Y. : Acad. Press. — 1973. — 211 p.
16. Кафиани К. А. Роль ионного гомеостаза клетки в явлениях роста и развития / К. А. Кафиани, А. Г. Маленков // *Успехи современной биологии.* — 1976. — Т. 81. — № 3. — С. 445–463.
17. Бердишев Г. Д. Процесс трансляции и его применение на поздних этапах индивидуального развития животных / Г. Д. Бердишев, К. Г. Карпенчук // *Успехи современной биологии.* — 1977. — Т. 84. — № 1 (4). — С. 81–96.
18. Sunkara P. S. Role of polyamines in the regulation of cell cycle in normal and transformed mammalian cells / P. S. Sunkara, P. N. Rao // *Transformed cell* / Ed. I. Cameron, T. B. Pool. — N.Y. : Acad. Press. — 1981. — P. 268–290.
19. Heby O. Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation // *Differentiation.* — 1981. — Vol. 19. — N 1. — P. 1–20.
20. Farron-Furstenthal F., Lightholder I.R. The regulation of nuclear protein kinases // *Onco-developmental gene expression* / Ed. W. H. Fishman, S. Sell. — N.Y.; L. : Acad. Press. — 1976. — P. 57–64.
21. Morkin E. Activation of synthetic processes in cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* — 1974. — Suppl II. — Vol. 34. — P.34–35; Vol. 35. P. 37–38.

22. Goins M. H. The role of polyamines in animal cell physiology // *J. Theor. Biol.* — 1982. — Vol. 97. — № 4. — P. 577–590.
23. Cohen S. S. What do the polyamines do? // *Nature.* — 1978. — Vol. 274. — P. 209–210.
24. Bloomfield V. A., Wilson R. W. Interaction of polyamines with polynucleotides // *Polyamines in biology and medicine* / Ed. D. R. Morris, L. J. Marton. // N. Y. : Dekker, 1981. — Vol. 8. — P. 184–206.
25. Loftfield R. B., Eigner A., Pastuszyn A. Polyamines and protein synthesis // *Polyamines in biology and medicine* / Ed. D. R. Morris, L. J. Marton. — N.Y. : Dekker. — 1981. — Vol. 8. — P. 208–221.
26. Russell D. H. Ornithine decarboxylase: transcriptional induction by trophic hormones via a cAMP and cAMP-dependent protein Kinase pathway // *Polyamines in biology and medicine* / Ed. D. R. Morris, L. J. Morton. — N.Y. : Dekker. — 1981. — Vol. 8. — P. 110–125.
27. Emanuelsson H., Heby O. Ornithine decarboxylase activity in nucleolus and nucleoplasm demonstrated autoradiographically with tritium-labeled *α*-difluoromethylornithine // *Cell Biol. Intern. Rept.* — 1982. — Vol. 6. — № 10. — P. 951–954.
28. Atmar V. J., Kuehn G. D. Phosphorylation of ornithine decarboxylase by a polyamine protein kinase // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1981. — Vol. 78. — № 9. — P. 5518–5522.
29. Бродский В. Я. Ритм синтеза белка / В. Я. Бродский, Н. В. Нечаева. — Москва : «Наука», 1988. — С. 106–120. 30
30. Жегунов Г. Ф. Транспорт аминокислот и синтез белков у сусликов при гибернации и искусственной гипотермии / Г. Ф. Жегунов, Л. Вонг, М. Джордан // *Укр. биохим. журн.* — 1993. — т. 65. — № 6. — С. 25–29.
31. Frerichs et al. Suppression of protein synthesis in brain during hibernation involves inhibition of protein initiation and elongation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1998. — 95. — № 24. — P. 14511–14516.
32. Tabor C. W., Tabor H. Polyamines // *Annu. Rev. Biochem.* — 1984. — 53. — P. 749–790.
33. Chin Song-mao, Oleinick Nancy L. Radioprotection of cellular chromatin by the polyamines spermine and putrescine // *Radiat. Res.* — 1998. — 149, №6. — P. 543–549.
34. Левянт М. И. Ингибиторы катепсина (протеиназы рибосом). Полиамины — естественные ингибиторы протеиназы / М. И. Левянт, В. С. Былинский, В. Н. Орехович // *Биохимия.* — 1979. — Т. 44. — №8. — С. 1454–1459.
35. Russell D. H. Ornithine decarboxylase as a biological and pharmacological tool // *Pharmacology.* — 1980. — 20, №3. — P. 117–129.
36. Vanella A. et al. Effect of polyamines on autohemolysis: studies on normal and thalassemic children // *Acta haematol.* — 1980. — Vol. 63, №4. — P. 226–229.

37. Симмалавонг Сантисук. Перекисное окисление липидов в мозгу при гипотермии и возможная его химическая коррекция : Автореф. дисс. канд. биол. наук. — Ростов-на-Дону, 1992. — 21с.
38. Кричевская А. А. Полиамины мозга крыс при экстремальных воздействиях / А. А. Кричевская, Я. З. Цветненко, В. С. Шугалей // Механизмы пластичности мозга. — Махачкала, 1982. — Т. 1. — 194 с.
39. Menyhart J. természetes polyaminok biologiaja / J. Menyhart, J. A. Grof // Biologia. — 1976. — 24, № 2. — P. 81–110.
40. Blair D. G. R. Activation of mammalian RNA polymerases by polyamines // Int. J. Biochem. — 1985. — 17, №1. — P. 23–30.
41. Lysenko A. et al. Biochemical peculiarities of delta sleep inducing peptide and putrescine anticonvulsive properties // J. Neurochem. — 1998. — 15, №2. — P. 165–172.

Summary

RHYTHMS OF PROTEINS SYNTHESIS UNDER POLYAMINES INFLUENCE

Polyamines influence enzyme activity, which participate in proteins and nucleic acid metabolism. They can stimulate and also inhibit their activity. Hour rhythms of polyamines concentration and fluctuation of enzymes activity, which participate in proteins' synthesis, are well-known.

Стаття надійшла до редакції 15.09.2010