

POLIAMINY W PROGRAMOWANEJ ŚMIERCI KOMÓRKI*

POLYAMINES AND PROGRAMMED CELL DEATH

Agnieszka CHOJNACKA, Ewa SOBIESZCZUK-NOWICKA

Zakład Fizjologii Roślin, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu

Streszczenie: W ostatnich 10 latach coraz więcej prac poświęconych jest regulacyjnej roli poliamin w ekspresji genów wzrostu i rozwoju. Dziś, kiedy uwaga badaczy skupia się na poznaniu mechanizmów programowanej śmierci komórki, naturalnym wydaje się poszukiwanie mechanizmu genetycznej kontroli tego procesu przy udziale poliamin. W pracy podsumowano dotychczasowy stan wiedzy na temat roli poliamin w programowanej śmierci komórki i zaproponowano potencjalne mechanizmy działania poliamin w tym procesie.

Słowa kluczowe: poliaminy, PCD, sygnalizacja komórkowa, transglutaminazy.

Summary: The natural polyamines are in multiple ways involved in cell growth and the maintenance of cell viability. In the course of the last 10 years more and more evidence hinted also at their role in gene regulation. It is therefore not surprising that the polyamines are involved in events inherent to genetically programmed cell death. Numerous links have been identified between the polyamines and apoptotic pathways. Aberrant polyamine concentration is most probably not a first cause of programmed cell death but it may promote apoptotic mechanisms if they reach concentration above or below physiological limits. Polyamines can be associated with many molecules by different types of binding. One of these is conjugation to protein via transglutaminases, a family of enzymes that catalyse the covalent binding of substrates with primary amine groups, like polyamines, to the protein. Transglutaminases are one of the relevant factors of programmed cell death in animals; in fact in several animal cell-lines, the presence and the activity of transglutaminases are considered markers of apoptosis. In contrast to the many evidence for involvement of polyamines in the mammalian programmed cell death, almost no information is available regarding these factors during programmed cell death in plants. This review discusses the possible mechanisms of the action of polyamines in physiological processes, including programmed cell death. Natural polyamines can act within cells by: regulation of the expression of growth related genes; binding to anionic sites and forming ion bonds; forming covalent bonds by enzyme-catalysed reactions; acting as scavenging radicals; or producing cytotoxic aldehydes and reactive oxygen species via their oxidative deaminations.

Key words: cell signaling, polyamines, PCD, transglutaminases.

*Praca finansowana z projektu MNiSzW nr N N303418236.

WPROWADZENIE

Aktualnie wśród badaczy panuje pogląd, że interakcja poliamin (PA) ze składnikami subkomórkowymi stanowi istotny mechanizm, poprzez który PA modyfikują funkcje tych struktur. Poliaminy są obecne w komórce, gdzie za pomocą kationowych grup aminowych i iminowych w fizjologicznym pH wiążą się elektrostatycznie z ujemnie naładowanymi grupami fosforanowymi znajdującymi się w DNA i RNA, fosfoproteinach, fosfolipidach lub grupami karboksylowymi zlokalizowanymi głównie w peptydach, kwaśnych białkach i kwaśnych polisacharydach. Powoduje to zmiany w konformacji makromolekuł i struktur cytomembran, a także w ich aktywności fizjologiczno-biochemicznej [31].

Zmiany związane z przyłączeniem/odłączeniem PA do/od DNA mogą decydować o ekspresji specyficznych genów. Wiąże się to z utworzeniem aktywnej transkrypcyjnie chromatyny i dostępem do DNA polimeraz RNA transkrybujących właściwe geny, np. geny indukujące apoptozę w komórce [za 24].

Oprócz elektrostatycznego, możliwe jest również kowalentne wiązanie PA do struktur komórkowych. W nielicznych pracach podjęto próbę zdefiniowania roli PA związanych m.in. w funkcjonowaniu i strukturze chloroplastów [9, 8, 29, 30]. Formowanie wiązań kowalentnych poliamina-białko jest katalizowane przez zależne od Ca^{2+} -acetylotransferazy, znane jako transglutaminazy (TGazy) [32, 26]. Na podstawie dotychczasowych, nielicznych, zwłaszcza w przypadku komórki roślinnej, wyników badań rozważany jest udział PA w programowanej śmierci komórki – PCD (ang. *Programmed Cell Death*).

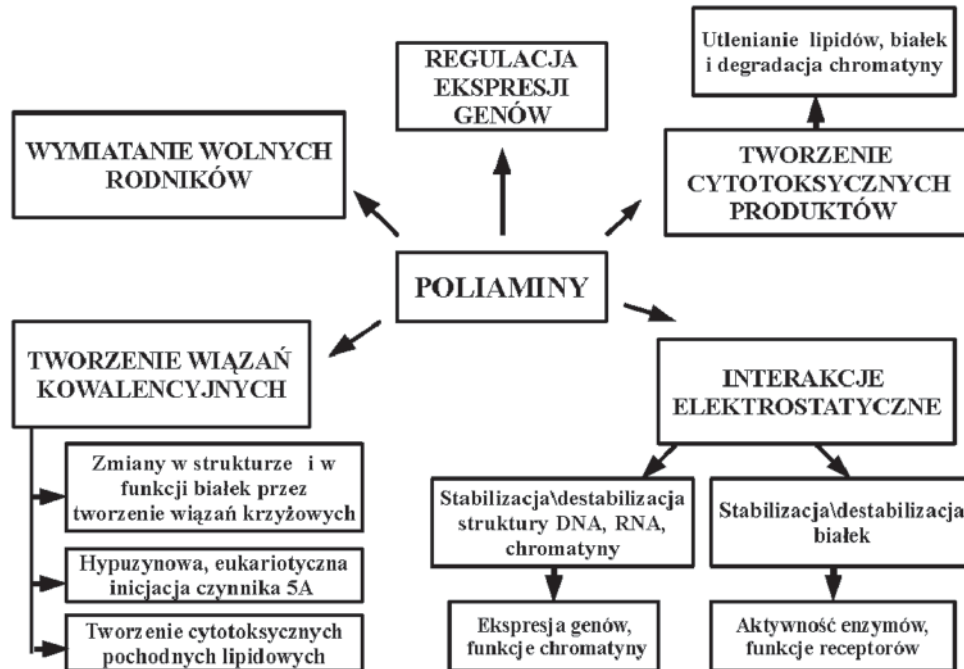
W pracy podsumowano dotychczasowy stan wiedzy na temat roli PA w PCD i zaproponowano potencjalne mechanizmy działania PA w tym procesie. Dodatkowo zwrócono uwagę na TGazy, które w PCD komórek zwierzęcych określane są mianem markerów apoptozy [11].

2. MECHANIZMY DZIAŁANIA POLIAMIN W PROCESACH PROGRAMOWANEJ ŚMIERCI KOMÓRKI

Stężenie PA w komórce jest dokładnie regulowane i dlatego jego zmiany w warunkach fizjologicznych są mało prawdopodobne. W warunkach patologicznych lub w wyniku działania szkodliwych substancji (także leków) może dochodzić do poważnych odbiegających od normy zmian stężenia PA, które są symptomem wejścia komórki na drogę programowanej śmierci.

Analizując literaturę przedmiotu można zaproponować potencjalne mechanizmy działania poliamin w PCD (ryc.1):

- regulacja ekspresji genów,
- wiązanie się PA do anionowych struktur komórki,
- tworzenie wiązań kowalentnych pomiędzy PA a białkiem czy PA a kwasem tłuszczowym,
- tworzenie cytotoksycznych aldehydów i reaktywnych form tlenu w wyniku tlenowej oksydacji PA,



RYCINA 1. Mechanizmy działania poliamin w procesach programowanej śmierci komórki (na podstawie [24], zmienione)

FIGURE 1. The mechanisms of the action of polyamines in programmed cell death (accord. to [24], changed)

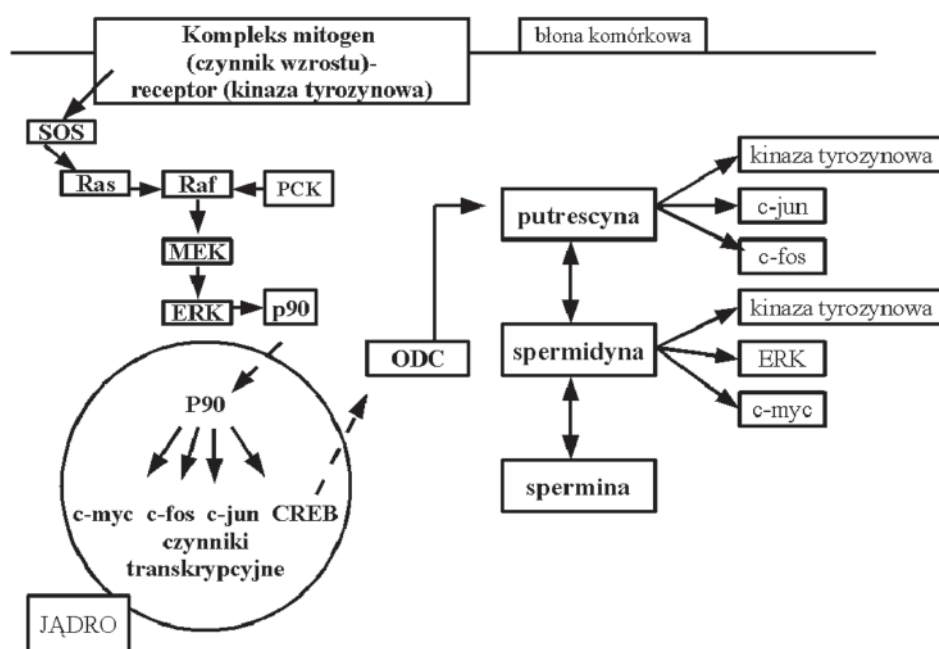
– „zmiatanie” reaktywnych form tlenu (tworzenie kompleksów kationowych) – funkcja antyoksydantów.

Proponowane mechanizmy niekiedy wykluczają się, co czyni temat udziału poliamin w PCD kontrowersyjnym, a zarazem bardzo atrakcyjnym.

2.1. Poliaminowa regulacja ekspresji genów

Kompleks mitogen-receptor aktywuje kilkanaście szlaków sygnalizacyjnych w komórce. Kilka z nich jest zależnych od kinaz tyrozynowych. Fosforylacja tyrozyny aktywuje białko Ras (protoonkogen). Ras aktywuje szereg kinaz białkowych. Fosforylacja z udziałem kinaz inicjuje transdukcję sygnału w jądrze przez kinazy z rodziny p90. Kinazy p90 fosforylują histony, w wyniku czego następują zmiany strukturalne w obrębie chromatyny i aktywacja, przez fosforylację, kilku czynników transkrypcyjnych [1].

Zarówno PCD, jak i cykl podziałowy na pewnym etapie mają wspólne mechanizmy regulacji, w których uczestniczą geny wczesnej odpowiedzi komórkowej (*c-myc*, *c-fos*, *c-jun*), geny cyklin i kinaz cyklinozależnych oraz geny supresorowe transformacji nowotworowej (p53). Rola genów i ich białkowych produktów biorących udział w PCD nie ogranicza się jedynie do jej kontroli. Wiele dowodów wskazuje, że c-



RYCINA 2. Regulacja ekspresji genów przy udziale poliamin. SOS (*son-of-sevenless*) – guanidynowy faktor transferowy dla protoonkogennych białek: Ras, Raf; PCK – kinaza C; MEK i ERK – zewnątrzkomórkowe sygnały regulujące aktywność kinaz; p90 – kinaza p90; CREB – czynnik transkrypcyjny regulujący m.in. transkrypcję ODC; ODC – dekarboksylaza ornityny (kluczowy enzym szlaku biosyntezy putrescyny); c-fos, c-jun, c-myc – czynn timer transkrypcyjne (na podstawie [24] zmienione)

FIGURE 2. Polyamines in the expression of growth-related genes. SOS – son-of-sevenless; Ras, Raf – protooncogenes; PKC – protein kinase C; ERK, MEK – extracellular signal regulated kinases; CREB – cyclic AMP binding site of the *ODC* gene; ODC – ornithine decarboxylase; c-fos, c-jun, c-myc – transcription factors

myc i p53 mogą stymulować zarówno apoptozę, jak i proliferację komórek. Procesy te są modyfikowane w zależności od działania innych czynników m.in. czynników wzrostu, do których zaliczamy PA [za 24].

Poliaminy wpływają na kilkanaście szlaków fosforylacji i ekspresję jądrowych czynników transkrypcyjnych (ryc. 2). Putrescyna (Put) stymuluje fosforylację tyrozyny przez kinazy tyrozynowe i ekspresję czynników transkrypcyjnych c-fos i c-jun. Spermidyna (Spd) stymuluje fosforylację tyrozyny i kinaz oraz aktywację czynn timer transkrypcyjnego – c-myc [1].

W apoptozie komórek nabłonka jelitowego szczura (linia IEC-6) istotną rolę odgrywa jądrowa fosfoproteina p53. Wzmocniona ekspresja genu p53 obniża pule Put i Spd w komórce. W konsekwencji następuje stabilizacja mRNA i białka p53. Ponadto, obniżeniu puli PA towarzyszy wzrost ekspresji czynn timer transkrypcyjnego c-jun i zahamowanie ekspresji promotora p21, który odgrywa istotną rolę w procesie kancerogenezy [20].

2.2. Wiązanie się poliamin do struktur anionowych

Wiele biologicznych funkcji poliamin ma związek z ich kationową naturą. Poliaminy mają grupy aminowe, które w neutralnym pH są protonowane ($-\text{NH}_3^+$). Grupy te znajdują się przy ruchomych łańcuchach węglowych i umożliwiają jonowe łączenie PA z ujemnie naładowanymi molekułami. Interakcje PA mogą dotyczyć anionowych grup białek lub kwasów nukleinowych. Energia wiązania wzrasta proporcjonalnie do liczby ładunków dodatnich od Put przez Spd do sperminy (Spm) [22].

Przykładem związanych z apoptozą interakcji poliamina-białko jest hamujący wpływ Spm na aktywność endonukleaz (enzymy należące do klasy hydrolaz). Endonukleazy rozrywają wiązania fosfodiesterowe wewnątrz łańcucha kwasu nukleinowego i katalizują jego rozkład do oligonukleotydów. Spm zapobiega aktywacji endonukleazy poprzez jonowe wiązanie się do enzymu, stabilizując jego nieaktywną formę [34].

2.3. Formowanie wiązań kowalentnych

W naturze PA pojawiają się często jako wolne molekularne zasady, ale mogą również wiązać się z małymi cząsteczkami (np. kwasami fenolowymi, głównie z kwasem cynamonowym) lub z makrocząsteczkami (np. z białkami). Konsekwencją wiązania się PA do kwasów tłuszczowych są lipofilne pochodne poliamin, które często są toksyczne dla komórki i mogą być przyczyną jej programowanej śmierci [23].

Bardzo istotną modyfikacją potranslacyjną białek z udziałem PA jest tworzenie wiązań krzyżowych w dwuetapowej reakcji katalizowanej przez TGazy [32, 26]. W pierwszym etapie następuje utworzenie kompleksu enzym-białko poprzez przyłączenie enzymu do reszty glutaminy w łańcuchu białkowym, a z grupy γ -karboksamidowej reszty glutaminowej zostaje uwolniony amoniak. W drugim etapie zamiast enzymu do białka przyłącza się PA i enzym zostaje uwolniony. Obie reakcje są katalizowane przez TGazy, a ich wynikiem jest zmiana ładunku i konformacji białka, co wpływa na zmiany w jego właściwościach biologicznych i fizykochemicznych.

W PCD komórek zwierzęcych TGazy i ich wzmożona aktywność określane są markerem apoptozy. Przypisują się im udział w tworzeniu ciał apoptotycznych, w modyfikacjach potranslacyjnych białek preferencyjnie degradowanych przez kaspazy oraz sugeruje się ich funkcję deaminacyjną (deaminacja białka jest sygnałem do jego proteolizy) [21]. Transglutaminazy mogą zarówno stymulować, jak i opóźnić czy nawet hamować apoptozę w komórce zwierzęcej [2]. Rozbieżności te wynikają z charakterystycznej jedynie dla komórki zwierzęcej wielofunkcyjności TGaz. Mogą one katalizować zarówno reakcję transaminacji (opisaną powyżej), jak i wykazywać aktywność GTP-az.

Wykazano, że w jądrze TGazy modyfikują rdzenie histonowe powodując poliaminację białka retinoblastoma (Rb). Rb jest protoonkogennym fosfobiałkiem jądrowym (105 kDa) uczestniczącym w regulacji cyklu komórkowego. Funkcją białka Rb jest hamowanie podziałów komórki przez zatrzymanie cyklu komórkowego. Wiązanie PA do białka Rb chroni go przed degradacją przez kaspazę i białko zachowuje swoją biologiczną aktywność [2, 12].

Wykazano również, że PA przyłączane w reakcji transaminacji do białek błony mitochondrialnej wpływają na utrzymanie integralności tej błony [33]. Jak wiadomo, konsekwencją przepuszczalności błony mitochondrialnej jest uwolnienie z mitochon-

drium cytochromu c i uruchomienie kaskady reakcji biochemicznych prowadzących do apoptozy komórki.

2.4. Źródło cytotoksycznych produktów

Reakcja rozkładu Put, Spd i Spm polega na oksydacyjnej deaminacji tych PA z wytworzeniem nadtlenu wodoru (H_2O_2) i jest katalizowana przez oksydazę diaminową (DAO), oksydazę poliaminową (PAO) i oksydazę sperminową (SMO) [18]. Prawdopodobnie produkty utleniania PA wpływają na apoptogenezę i na indukcję nieapoptotycznej śmierci komórkowej [3].

Toksyczne produkty oksydacyjnej deaminacji PA rosną w szeregu Put<Spd<Spm, co wskazuje, że nie tylko H_2O_2 , ale także utworzone z PA aldehydy są czynnikami cytotoksycznymi. Szczególnie toksyczna dla komórki jest akroleina tworzona przez odrzucenie 3-aminopropanolu z utworzonych z Spd i Spm aldehydów [27].

W obszarze zewnątrzkomórkowym nie występuje katalaza i dehydrogenaza aldehydowa, dlatego utworzone tam H_2O_2 i aldehydy są znacznie bardziej cytotoksyczne niż formy wewnątrzkomórkowe.

2.5. Antyoksydanty

Najważniejszą rolę w neutralizacji reaktywnych form tlenu – ROS (ang. *Reactive Oxygen Species*) i stabilizacji komórki zapobiegającej apoptozie oraz starzeniu komórki pełnią glutation i tioredoksyna [6]. Sugeruje się, że również PA mogą pełnić rolę antyoksydantów. Spm, mająca cztery grupy aminowe, wydaje się być bardziej efektywna w wymiataniu wolnych rodników niż trójamina Spd czy dwuamina Put [17].

Poliaminy mogą także pośrednio wpływać na usuwanie ROS z komórki regulując aktywność enzymów uczestniczących w usuwaniu ROS: dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydaz i katalazy oraz enzymów szlaku Halliwel-Asada [13, 14, 15].

Ponadto, ROS mogą funkcjonować w komórce jako cząsteczki sygnałowe wywołujące szereg reakcji związanych z odpowiedzią rośliny na czynniki stresowe środowiska [10]. Uważa się, że PA mogą uczestniczyć w łańcuchu przekazu sygnału, via reaktywne formy tlenu, pośrednio poprzez generowanie w reakcji ich oksydacji nadtlenu wodoru [18].

3. POLIAMINY W PROGRAMOWANEJ ŚMIERCI KOMÓREK ROŚLINNYCH

Reakcja nadwrażliwości – HR (ang. *Hypersensitive Response*) u roślin jest rozpatrywana jako jedna z form PCD będąca jednym z mechanizmów obrony roślin przed chorobami. Reakcja nadwrażliwości polega na uruchomieniu programu śmierci komórki w tkance bezpośrednio przylegającej do miejsca, przez które wniknął patogen lub elicitor [35, 16]. Wykazano, że PA odgrywają znaczącą rolę w tym procesie. Bezpośrednim czynnikiem, który pobudza białka pro-apoptotyczne w HR u tytoniu podczas infekcji wirusem TMV, jest Spm. Reakcja nadwrażliwości powoduje podwyższenie poziomu DAO i PAO [4, 5]. Wytwarzany w reakcji oksydacji

poliamin H_2O_2 jest rozważany jako element sprawczy dla apoptotycznej śmierci komórki w zainfekowanej roślinie [38, 37].

Kolejnym procesem charakterystycznym dla rośliny i angażującym mechanizmy PCD jest starzenie. Starzenie jest ważnym procesem w cyklu życiowym rośliny, bezpośrednio poprzedzającym śmierć wybranej grupy komórek, określonych organów, np. liści lub całych organizmów. Zapoczątkowanie starzenia się liści, jak również jego prawidłowy przebieg, wymaga ekspresji szeregu specyficznych genów, z których największą poznaną rodzinę stanowią tzw. geny *sags* (ang. *Senescence Associated Genes*). Zidentyfikowano wiele genów, których produktami białkowymi są enzymy uczestniczące podczas starzenia się w procesach degradacyjnych, takie jak: proteazy, nukleazy, a także enzymy zaangażowane w metabolizm lipidów i węglowodanów. Kondensacja chromatyny na terenie jądra, a także nieprzypadkowa internukleosomalna fragmentacja jądrowego DNA (nDNA), jak również występowanie w starzejących się komórkach mezofilu specyficznych nukleaz oraz proteaz cysteinowych wskazują, że proces starzenia się liści angażuje mechanizmy PCD [28].

Zostało wykazane, że egzogennie podane PA mają działanie antystarzeniowe. Egzogennie podana Spd hamuje degradację białek tylakoidów i chlorofilu [19]. Badano również udział PA w chloroplastach starzejących się liści jęczmienia [36]. Poziom związanych z błonami tylakoidów Put i Spd wzrastał w czasie starzenia. Obserwowane zależności były skorelowane z aktywnością i poziomem chloroplastowych TGaz. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na udział PA, kowalentnie wiązanych do białek chloroplastów, w starzeniu się chloroplastów i pośrednio w PCD. Niekompletnych informacji na temat udziału TGaz w PCD dostarczają wyniki badań naukowców włoskich [25, 7]. Della Mea i wsp. [7] uważają, że towarzyszący starzeniu się kwiatów tytoniu wzrost aktywności chloroplastowych TGaz wiążących PA jest niezbędny dla utrzymania pewnego stałego poziomu energii wykorzystywanej podczas zachodzących zmian morfologicznych i strukturalnych trwających podczas PCD.

4. WNIOSKI

Poznanie mechanizmu działania PA w PCD jest niezwykle trudne z uwagi na powszechność ich występowania, na różnorodność pełnionych funkcji zależnych od lokalizacji w komórce, na okres rozwoju rośliny i na sam proces. Zwłaszcza poznanie funkcji poszczególnych PA sprawia olbrzymie trudności. Zdefiniowanie roli PA w PCD na podstawie jedynie zmian w ich puli wydaje się być niezwykle trudne.

Mimo to zaobserwowano swoiste zależności pomiędzy indukcją PCD i jej przebiegiem a poziomem PA i ich metabolizmem (syntezą, degradacją) w komórce:

- 1) Stymulacja katabolizmu PA, zwiększenie poziomu i aktywności enzymów katabolicznych: N-acetylo-transferaz i oksydaz poliaminowych jest powszechną odpowiedzią komórki na jej programowaną śmierć.
- 2) Obniżenie się poziomu głównie Spd i Spm jest wspólną cechą komórek na późnych etapach procesu.

3) Obniżenie poziomu PA destabilizuje strukturę chromatyny i czyni ją bardziej podatną na degradację przez nukleazy, a H_2O_2 wytwarzany w reakcji oksydacji PA jest rozważany jako element inicjujący PCD.

Obecnie jednym z kierunków badań nad funkcją PA w PCD jest utworzenie strukturalnych analogów PA, które działają podobnie, ale są bardziej selektywne, np. w wiązaniu do struktur czy ukierunkowanym transporcie. Możliwa jest taka modyfikacja szkieletu PA, poprzez odpowiednie przyłączenie podstawnika, by otrzymać związki wybiórczo wiążące białka receptorowe, błonowe czy enzymatyczne.

LITERATURA

- [1] BACHRACH U, WANG YC, TABIB A. Polyamines: New cues in cellular signal transduction. *News Physiol Sci* 2001; **16**: 1058–1069.
- [2] BOEHM JE, SINGHU, COMBS C, ANTONYAK MA, CERIONE RA. Tissue transglutaminase protects against apoptosis by modifying the tumor suppressor protein p110 Rb. *J Biol Chem* 2002; **277**: 20127–20130.
- [3] BONNEAU MJ, POULIN R. Spermine oxidation leads to necrosis with plasma membrane phosphatidylserine redistribution in mouse leukemia cells. *Exp Cell Res* 2000; **259**: 23–34.
- [4] COWLEY T, WALTERS DR. Polyamine metabolism in barley reacting hypersensitively to the powdery mildew fungus *Blumeria graminis* f. sp. *hordei*. *Plant Cell Env* 2002; **25**: 461–468.
- [5] COWLEY T, WALTERS DR. Polyamine metabolism in an incompatible interaction between barley and the powdery mildew fungus, *Blumeria graminis* f. sp. *hordei*. *J Phytopathology* 2002; **150**: 1–7.
- [6] DAVIS WJR, RONAI Z, TEW KD. Cellular thiols and reactive oxygen species in drug-induced apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; **296**: 1–6.
- [7] DELLA MEA M, DE FILIPIS F, GENOVESI V, SERAFINI-FRACASSINI D, DEL DUCA S. The acropetal wave of developmental cell death (DCD) of *Nicotiana tabacum corolla* is preceded by activation of transglutaminase in different cell compartments. *Plant Physiol* 2007; **144**: 1211–1222.
- [8] DELLA MEA M, DI SANDRO A, DONDINI L, DEL DUCA S, VANTINI F, BERGAMINI C, BASSI R, SERAFINI-FRACASSINI D. A *Zea mays* 39 kDa thylakoid transglutaminase catalyses Light Harvesting Complex II by polyamines in a light-dependent way. *Planta* 2005; **219**: 754–764.
- [9] DONDINI L, DEL DUCA S, DALL'AGATA L, BASSI R, GASTALDELLI, DELLA MEA M, DI SANDRO A, CLAPAROLO I, SERAFINI-FRACASSINI D. Suborganelar localisation and effect of light on *Helianthus tuberosus* chloroplast transglutaminases and their substrates. *Planta* 2003; **217**: 84–95.
- [10] DRÖGE W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; **82**: 47–95.
- [11] GRIFFIN M, VERDERIO E. Tissue transglutaminase in cell death. W: BRYANT JA, HUGHES SG, GARLAND IM [ed]. Programmed cell death in animal and plants. Oxford BIOS Scient Publishers Ltd 2000: 223–241.
- [12] JEON JH., CHOI KH, CHO SY, KIM CW, SHIN DM, KWON JC, SONG KY, PARK SC, KIM IG. Transglutaminase 2 inhibits 570 Rb binding of human papillomavirus E7 by incorporating polyamine. *EMBOJ* 2003; **22**: 5273–5282.
- [13] KUBIŚ J. Polyamines and scavenging system influence of exogenous spermidine on Halliwell-Asada pathway enzyme activity in barley leaves under water deficit. *Acta Physiol Plant* 2001; **23**: 335–341.
- [14] KUBIŚ J. Polyamines and scavenging system influence of exogenous spermidine on catalase and guaiacol peroxidase activities, and free polyamines level in barley leaves under water deficit. *Acta Physiol Plant* 2003; **25**: 337–343.
- [15] KUBIŚ J. The effect of exogenous spermidine on superoxide dismutase activity, H_2O_2 and superoxide radical level in barley leaves under water deficit conditions. *Acta Physiol Plant* 2005; **27**: 289–295.
- [16] KUEHN GD, PHILLIPS GC. Role of polyamines in apoptosis and other recent advances in plant polyamines. *Plant Sci* 2005; **24**: 1–8.
- [17] KUMUDA CD, HARA PM. Hydroxyl radical scavenging and singlet oxygen quenching properties of polyamines. *Molecular and Cellular Biochemistry*. Kluwer Academic Publishers. 2004; **262**: 127–133.
- [18] KUSANO T, YAMAGUCHI K, BERBERICH T., TAKAHASHI Y. Advances in polyamine research in 2007. *J Plant Res* 2007; **120**: 345–350.

- [19] LEGOCKA JI, ZAJCHERT I. Role of spermidine in the stabilization of the apoprotein of the light-harvesting chlorophyll a/b-protein complex of photosystem II during leaf senescence process. *Acta Physiol Plant* 1999; **21**: 127–132.
- [20] LI L, RAO JN, GUO X, LIU L, SANTORA R, BASS BL, WANG JY. Polyamine depletion stabilizes p53 resulting in inhibition of normal intestinal epithelial cell proliferation. *Am J Cell Physiol* 2001; **281**: 41–53.
- [21] LORAND L, GRAHAM RM. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; **4**: 140–156.
- [22] SEILER N. Thirty years of polyamine-related approaches to cancer therapy. Retrospect and prospect. Part 1. Selective enzyme inhibitors. *Current Drug Targets* 2003; **4**: 537–564.
- [23] SEILER N. Pharmacological aspects of cytotoxic polyamine analogs and derivatives for cancer therapy. *Pharmacology and Therapeutics* 2005; **107**: 99–119.
- [24] SEILER N, RAUL F. Polyamines and apoptosis. *J Cell Mol Med* 2005; **9**: 623–642.
- [25] SERAFINI-FRACASSINI D, DEL DUCA S, MONTI F, POLI F, SACCHETTI G, BREGOLIAM, BIONDI S, DELLA MEA M. Transglutaminase activity during senescence and programmed cell death in the corolla of tobacco (*Nicotiana tabacum*) flowers. *Cell Death and Differentiation* 2002; **9**: 309–321.
- [26] SERAFINI-FRACASSINI D, DEL DUCA S. Transglutaminases: widespread cross-linking enzymes in plants. *Ann Bot* 2008; DOI:10.1093/aob/mcn075.
- [27] SHARMIN S, SAKATA K, KASHIWAGI K, UEDA S, IWASAKI S, SHIRAHATA A, IGARASHI K. Polyamine cytotoxicity in the presence of bovine serum amine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **282**: 228–235.
- [28] SIMEONOVA E, MOSTOWSKA A. Biochemiczne i molekularne aspekty starzenia się liści. *Post Biol Kom* 2002; **28**: 17–32.
- [29] SOBIESZCZUK-NOWICKA E, DI SANDRO A, DEL DUCA S, SERAFINI-FRACASSINI D, LEGOCKA J. Plastid-membranes associated polyamines and thylakoid transglutaminases during etioplast-to-chloroplast transformation stimulated by kinetin. *Physiol Plant* 2007; **130**: 590–601.
- [30] SOBIESZCZUK-NOWICKA E, KRZESŁOWSKA M, LEGOCKA J. Transglutaminases and their substrates in cucumber cotyledons etioplast-to-chloroplast transformation stimulated by kinetin. *Protoplasma* 2008; **233**: 187–194.
- [31] SOBIESZCZUK-NOWICKA E, LEGOCKA J. Nowe podejścia w badaniach nad rolą poliamin w komórce roślinnej. *Post Biol Kom* 2007; **34**: 527–540.
- [32] SOBIESZCZUK-NOWICKA E, SOLIŃSKA M, LEGOCKA J. Roślinne transglutaminazy. *Post Biol Kom* 2005; **32**: 463–476.
- [33] TASSANI V, BIBAN C, TONINELLO A, SILIPRANDI D. Inhibition of mitochondrial permeability transition by polyamines and magnesium: Importance of the number and distribution of electric charges. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; **207**: 661–667.
- [34] URBANO A, MCCAFFREY R, FOSS F. Isolation and characterization of NUC70, a hematopoietic apoptotic endonuclease. *J Biol Chem* 1998; **273**: 34820–34827.
- [35] WALTERS D. Resistance to plant pathogens: Possible role for free polyamines and polyamine catabolism. *New Phytol* 2003; **159**: 109–115.
- [36] WIECZOREK P. Czy w mechanizm hamowania starzenia się liści jęczmienia przez cytokininę włączone są poliaminy? Praca magisterska. Poznań 2007.
- [37] YODA H, HIROI Y, SANO H. Polyamine oxidase is one of the key plant elements for oxidative burst to induce programmed cell death in tobacco cultured cells. *Plant Physiol* 2003; **142**: 193–206.
- [38] YODA H, YAMAGUCHI Y, SANO H. Induction of hypersensitive cell death by hydrogen peroxide produced through polyamine degradation in tobacco plants. *Plant Physiol* 2006; **132**: 1973–1981.

Redaktor prowadzący – Maria Olszewska

Otrzymano: 08.12. 2008 r.

Przyjęto: 02.03. 2009 r.

Ewa Sobieszczuk-Nowicka

Zakład Fizjologii Roślin, Uniwersytet im. A. Mickiewicza

ul. Umultowska 89, 61-614 Poznań

e-mail: evaanna@rose.man.poznan.pl

