

· 综述 ·

生物体内多胺对蛋白质影响的研究进展

张玲娅¹, 刘森^{1,2}

1 三峡大学医学院 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002

2 湖北工业大学 生物医药研究院 “111”引智基地, 湖北 武汉 430068

张玲娅, 刘森. 生物体内多胺对蛋白质影响的研究进展. 生物工程学报, 2018, 34(3): 352-359.

Zhang LY, Liu S. Progress in the effect of polyamines on proteins. Chin J Biotech, 2018, 34(3): 352-359.

摘要: 多胺是普遍存在于生物体中的一种脂肪族阳离子胺。多胺通过离子键和氢键的形式与生物大分子结合, 调节生物大分子的生物学活性, 调控细胞的生长和发育。多胺对核酸的作用一直是关注热点, 而针对蛋白质的影响目前研究较少。本文主要针对多胺调控代谢相关酶、通道蛋白质和其他功能性蛋白质以及相关规律和机制进行综述, 并从蛋白质结构和功能角度探讨了多胺与蛋白质之间的相互作用关系, 同时总结了多胺与蛋白质相互作用研究在疾病治疗中的应用前景和面临的问题。

关键词: 多胺, 蛋白质结构, 蛋白质功能, 相互作用

Progress in the effect of polyamines on proteins

Lingya Zhang¹, and Sen Liu^{1,2}

1 Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, College of Medical Science, Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China

2 National “111” Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics, Institute of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, Hubei, China

Abstract: Polyamines are a kind of aliphatic amines that exist widely in nearly all organisms. Polyamines interact with biological macromolecules through ionic interactions and hydrogen bonds, thereby they could affect the cell growth via regulating the function of macro-molecules. The impact of polyamines on nucleic acids has been thoroughly studied. However, their effects on protein structure and functions are not well established. This review summarizes the recent progress on how polyamines affect proteins, including metabolic enzymes, ion channel proteins and other important proteins. The interaction between polyamines and proteins is discussed, and the review also summarizes the challenges in studying polyamine-protein interaction as well as the potential application of these studies on the therapy of correlated diseases.

Keywords: polyamine, protein structure, protein function, interaction

Received: June 29, 2017; **Accepted:** August 29, 2017

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 31670768), Educational Commission of Hubei Province of China (No. D20161204).

Corresponding author: Sen Liu. Tel/Fax: +86-717-6397179; E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

国家自然科学基金 (No. 31670768), 湖北省教育厅 (No. D20161204) 资助。

网络出版时间: 2017-09-12

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20170912.1824.001.html>

多胺 (Polyamines, PA) 主要包括腐胺 (Putrescine, Put)、精脒 (Spermidine, Spd) 和精胺 (Spermine, Spm), 是普遍存在于真核生物和原核生物细胞代谢过程中的一种带正电的烷基胺类小分子, 可以通过离子键和氢键的形式与核酸、蛋白质及含有负电荷基团的磷脂等物质结合, 调节它们的生物学活性和功能^[1]。

有研究发现, 多胺含量影响细胞的正常发育, 导致机体多种疾病的发生。例如: 当细胞中多胺含量过少时, 会对细胞膜上的蛋白质产生影响, 诱导引发一些机体的免疫炎症反应^[2], 反之含量过多时也会引起细胞发生癌变, 大多数肿瘤细胞中多胺含量过高^[3]。

细胞正常的生命活动又与细胞内的功能性蛋白质密切相关^[4-6]。参与动、植物体正常代谢的功能性蛋白质, 在代谢相关通路上起着重要的调控作用。如多胺促进细胞生长的过程, 当大鼠体内敲除可以合成多胺的关键酶后, 细胞的生长发育会受到阻碍甚至停止, 多胺关键酶在细胞正常发育中非常重要; 在蓝藻中, 具有产生昼夜节律性的生物钟蛋白质, 它们可以维持蓝藻稳定的周期节律, 使其能够进行正常代谢反应并产生能量^[7]。

多胺影响细胞的正常发育, 导致机体疾病发生, 从机制上来说, 一种可能性是多胺与体内功能性蛋白质相互作用时, 影响了蛋白质的结构和功能的稳定性。例如, 在癌症中参与多胺代谢的相关酶失调会导致多胺在体内累积, 当多胺水平增高时, 多胺与代谢相关酶之间的相互作用会增强, 影响酶的二、三级结构稳定性以及催化活性, 使癌细胞的恶性程度升高, 降低抗肿瘤免疫^[8], 从而促进肿瘤的发生和发展。

由此可见, 研究生物体内多胺与蛋白质结构和功能之间的关系, 对理解细胞正常生长发育和多胺与蛋白质相互作用在肿瘤等疾病发生发展中的作用具有非常重要的理论意义。本实验室致力

于研究多胺代谢通路与蛋白质结构和功能之间的相互作用关系^[9-10], 本文将从多胺对代谢相关酶、通道蛋白质和其他功能性蛋白质的影响以及相关规律和机制进行综述, 并从蛋白质结构和功能基础上探讨多胺与蛋白质之间的相互作用关系。

1 多胺在调控代谢相关酶中的作用

多胺与自身代谢相关酶之间相互影响, 使整个多胺的合成过程变得更加和谐有序。在生物体内, 多胺的代谢合成是从鸟氨酸开始的。在哺乳动物细胞中, 多胺的自身生物合成会受到两个关键酶的调节作用。其一是鸟氨酸脱羧酶 (Ornithine decarboxylase, ODC), 用于催化产生腐胺, 它是多胺合成代谢过程中的一个限速酶。其次, 在合成精脒和精胺时, S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶催化提供丙氨基。在天然的多胺合成途径中, 这两种关键酶的细胞含量低却极易被诱导, 起着重要的调节作用^[11]。细胞在生长过程中, 当受到一些外来的分裂激素或者药物的增长刺激时, 会促进细胞内多胺的合成和吸收, 调节限速酶 ODC 的作用, 此时酶活性的水平可达到正常情况时的 1 000 倍以上^[12], 而刺激停止后其活性又会迅速恢复到正常水平。该调控作用满足了细胞正常生长过程中对高浓度多胺的需求, 但一旦细胞中多胺的含量超过一般水平时, 细胞也会反过来抑制整个代谢酶的作用, 使得合成多胺的含量减少, 维持其浓度的相对稳定。

另外, 有文献报道^[13], 在小鼠中多胺代谢合成与生物钟蛋白质相互影响, 并为临床上进行辅食多胺的营养干预治疗提供了一个新的可能。多胺的水平随着年龄的增长而逐渐下降, 机体的生物钟周期变长, 从而可以通过调控多胺的水平来抑制因衰老所带来的生物钟功能衰退。首先生物钟机制和外来多胺可同时控制多胺生物合成关键酶的表达, 而且表现出一定的周期节律性。生物

钟蛋白质中的异源二聚体 *Bmal1:Clock* 可以与 ODC 蛋白质表达基因上的 *intron1:E-box* 序列产生节律性结合,使 ODC 酶的转录与表达呈现一定的周期性。当破坏生物钟基因的转录时,会破坏 ODC 表达的周期节律。但同时喂食多胺后,ODC 的周期节律性表达会恢复,并且能够改变生物钟振荡的周期,这意味着多胺是可以影响生物钟的。同时有研究发现高浓度的多胺可以破坏生物钟基因 *Per2* 和 *Bmal1* 的表达,相反低浓度的多胺可以促使其表达从而使生物钟周期延长,且精胺的影响最大。从分子机制上来说,低浓度的多胺可以影响内源性生物钟基因 mRNA 水平的转录与表达,从而使生物钟周期延长。*Per2:Cry1* 以及 *Bmal1:Cry1* 的相互作用是生物钟产生周期节律性的两个重要作用,当抑制剂降低多胺的生成时,会促进 *Per2:Cry1* 的结合,但抑制 *Bmal1:Clock* 节律性结合 ODC 表达基因,从而起到了延长生物钟周期的作用。

事实上,除了针对自身代谢蛋白酶作用以外,多胺对生物体中其他代谢相关酶也具有一定的影响^[14]。例如,在亚精胺所氧化介导的大鼠视网膜色素上皮退化中,醛代谢酶 (ALDH) 会抑制由于各种多胺氧化途径带来的亚精胺诱导的视网膜色素上皮细胞的凋亡,因此会大量消耗 ALDH,使细胞恢复功能和活性。

因此,在正常细胞代谢中,多胺会与多种代谢通路的蛋白酶发生相互作用,使体内多胺和蛋白酶的水平保持在适宜范围内。当细胞受到外界刺激促进多胺生成时,会激发有关酶的活性水平增高,但多胺含量过高又会反馈性抑制代谢酶的活性。多胺和代谢酶之间存在一种相互依存和制约的关系,无论是促进多胺的合成还是抑制多胺含量增加所导致的细胞凋亡,这种关系都有利于生物体正常的生命代谢活动,防止疾病的发生和发展。

2 多胺对通道蛋白质的作用

多胺合成后,作为细胞的代谢物质,除了供自身合成利用外,它还存在于细胞膜上与其他物质相结合。作为一种脂肪族阳离子胺,多胺存在于某些疏水环境细胞膜上,具有结合和稳定生物膜的作用。

在哺乳动物细胞膜上,多胺与通道蛋白质结合时,细胞中精胺和精脍的含量对核酸和蛋白质结构和功能有重要的影响。这种结合可以使 DNA 和 RNA 不被氧化,增强其通道蛋白的活性,促进细胞的增殖分化和凋亡,维持染色质正常结构。在微生物细胞膜中,有研究表明在嗜热菌中高含量的多胺会使细菌的蛋白质构象发生变化,对其功能产生重要的影响^[15]。

多胺影响通道蛋白可能与参与的受体有关。以离子通道蛋白为例,*Kir* 通道可以调控钾离子通量,影响静息膜电位电压、心脏和神经元的电活动以及电解质平衡。1994年,尼科尔斯实验室研究发现在非洲爪蟾卵母细胞中,多胺会影响其 HRK1*kir* 通道电整流^[16],*Kir1-7* 亚家族的结构研究表明,多胺首先“浅”结合在细胞质孔隙产生弱电压,然后通过长孔向深部运移。多胺与酸性残基相互作用,并形成一种“整流控制器”产生陡峭的整流电压^[17-18]。其中 *KCNJ10* 基因多态性也反映了突变体与精胺结合时的反应差异。*TRPC* 通道和缝隙连接蛋白构成了 7 号家族,它们是可渗透的钙激活非选择性阳离子通道,并作为一种贮存器也是第二信使的通道,调控胃肠道平滑肌的兴奋性和收缩性。*TRPC4/5* 通道被细胞内源性的多胺尤其是精胺强烈抑制,其中精胺与两个谷氨酸残基相结合。在星形胶质细胞之间,精胺的通过性提高,而内源性的精胺增加了间隙之间的连接交流,并在缝隙连接蛋白 *CX43* 通道和低 pH 条件下,降低星形胶质细胞的解开,从而达到调控细胞正常生命活动的目的^[19-20]。后续的工作发现,

这种现象可以在其他 Kir 通道家族成员中同样验证得到,原因是其中有一个非常湍急且由多胺介导阻滞所形成的电压,微小的多胺变化就可以使得细胞膜电位兴奋性升高。另外精胺与精脞可能通过排钙、阻抑蛋白磷酸化或其他酶学机制对“钙流”进行干扰,或者通过与膜成分的相互作用改变膜的流动性从而影响钙依赖过程,其中精胺比精脞的影响更为显著^[21],因此不同的多胺对蛋白质的活性影响也不同。

除了上述提及的通道蛋白外,多胺对离子型通道受体的影响也有所报道。在哺乳动物细胞中,离子型谷氨酸受体具有门控离子通道的活性,允许阳离子通过细胞膜和反应的配体结合,例如谷氨酸受体参与记忆、学习突触的传递及调节突触的可塑性。这种离子型受体可分为3组,分别为N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-多摩酸(AMPA)及红藻氨酸。各组中其他受体成员都是在它们基础上进行改变得到的,而这3组受体的活动都可以受多胺影响^[22]。其中精胺的作用能力更强于精脞和大量长链多胺,并已被证明具有强大的药理作用。多胺的影响涉及至少两个结合位点,并能导致两个结合位点被刺激产生弱电压抑制,这种复杂的影响反映了受体各种亚基的组成成分能与多胺在多个反应位点进行结合^[23]。NMDA受体作为配体门控和电压依赖性门控离子通道,可以调节突触的可塑性。一些多胺对NMDA受体的影响是通过多胺在NMDA受体细胞外的结合位点进行作用,但目前暂不清楚多胺的胞外浓度多大时足以使这些活动在生理情况下发生。

在通道蛋白和相关受体上,多胺主要是针对离子型通道载体产生的影响,而在离子型通道载体中主要以离子型通道蛋白 Kir 通道、离子型AMPA受体、NMDA受体以及红藻氨酸受体为主。在多胺水平变化下,精脞和精胺对离子型通道载

体的作用明显,会阻碍阳离子的交换、膜电位的变化和电压的产生。简言之,无论是膜上通道蛋白还是相应参与的受体,多胺都是通过调节蛋白质的活性,激发门控通道打开,活跃相应受体的结合位点,促进物质的运输和交换。

3 多胺对其他功能性蛋白质的作用

3.1 精脞和精胺对光合系统类蛋白(PSII)的结构及电子传递的影响

在植物体中,多胺与生物大分子的结合构成了基本的调控机制。它们参与到植物细胞分裂、形态发生以及植物对环境的应变和稳定性中。虽然多胺的影响作用类似于无机阳离子 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} ,在非常低的浓度条件下能促进光合作用和氧呼吸,而在较高浓度下能降低产氧速率,但多胺不能完全替代它们^[24-25]。

具体说来,多胺会影响类囊体膜的功能活动,包括细胞周期、叶绿素降解及光合速率效率。目前针对多胺影响蛋白质结构的报道不多,一些研究集中在多胺对类囊体膜功能与活性的影响。而这些调查主要涉及的内容,总体看来还没有确切结果表明多胺与阳离子蛋白发生结合。过去所使用的傅里叶变换红外光谱(FTIR)自解卷积和衍生方法确定多胺与阳离子结合方式并不能说明多胺对蛋白质光合系统II(PSII)和外源多肽的结构影响^[26-27]。但有文献提到使用傅里叶变换红外光谱技术,利用自去卷积和导数法检测出光合体系蛋白PSII与精脞和精胺发生相互反应时,蛋白质二级结构和三级结构产生了变化,从而抑制光合作用过程中电子转移^[28]。该研究表明在多胺低浓度条件下,与阳离子蛋白相互作用是通过多肽键产生效应,但此时蛋白质二级结构并没有发生重大改变。阳离子浓度增加,由于与多胺络合作用的结果,导致蛋白质二级结构显著改变,使螺旋结构域由47%降低至37%, β -转角结构从18%

增加到 29%。此研究反映了多胺与光合体系蛋白 *PSII* 的结合模式——与聚阳离子的结合导致蛋白质构象变化（主要是二级结构的改变）以及相应的多胺相互作用对光合活性的影响。

3.2 多胺对哺乳动物细胞中蛋白质功能及合成影响

多胺不仅在植物体中会对蛋白结构和功能产生影响，在动物体中也会作用于蛋白质，起到防止蛋白质氧化损伤和保护离子通道活性等作用。

有研究指出，多胺在细胞内受到各种关键酶的调控作用及激素刺激，使得多胺含量维持在一个正常的水平，并且多胺含量与细胞功能之间存在着密切的联系。精胺在细胞生存中必不可少，并作为 8-羟基 2,7,10-三氨基癸酸翻译后的前体物质，对 eIF5A（真核细胞翻译起始因子）的功能至关重要。在小鼠与人类中有一种非常罕见的斯奈德—鲁滨逊综合征，这种疾病是由于精胺合成酶缺乏所导致。多胺与蛋白质相互作用时，可以影响蛋白质的结构和稳定性。在核糖体中，多胺与 DNA 结合会影响其结构和稳定性，而多胺与 RNA 和核糖体结合时，会产生 tRNA 和一些具有特定序列基因的结构变化，从多种方式影响蛋白质合成^[29]。另外，多胺与蛋白质受体如蛋白膜受体、关键酶所形成的相互作用可以影响细胞微管的组装和形状^[30]，所以多胺对于维持动物体中蛋白的结构和功能的稳定性具有重要意义。

前面已经提到在哺乳动物细胞中，有 3 种离子型谷氨酸受体，分别为 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-多摩酸 (AMPA) 及红藻氨酸。前面主要针对 NMDA 受体进行了阐述，但事实上多胺也会影响缺乏 GluA2 亚基的 AMPA 受体家族成员^[31]。AMPA 受体是重要的神经递质，用于提高神经系统的兴奋性和调节突触强度。这些离子通道是受细胞内内源性的多胺块（其中最有效的是精胺）所控制，以至于产生了大

量的反应整流，从而影响了与频率有关的突触增进。在通道孔的区域内发现精胺可促使产生电压，因此多胺可能调节 Ca^{2+} 量和突触的兴奋性阈值。重复激活这些 AMPA 受体，可解除多胺阻滞导致的突触增进。经研究发现，一些细胞外精胺也可以通过释放受体抑制子来加强对红藻氨酸受体中某些亚基组分的作用，该受体具有产生影响痛觉神经元及与发育相关突触的作用，因此多胺含量需要严格控制在合理范围，否则不利于哺乳动物细胞的生长发育。还有研究发现，精胺酸也具有相似的作用，它可以在红藻氨酸受体产生一个电压依赖性阻滞，这可能与某些通过减轻释放受体抑制子的化合物有关^[32-33]。

另外，多胺还可以诱导抗炎蛋白的生成与炎症修复。内源性的多胺有非常重要的生物学功能，不仅与肿瘤的发生有关而且与机体的炎症反应紧密联系。多胺作为细胞因子参与炎症反应的调节，促进损伤组织修复，诱导抗炎蛋白的生成。多胺促进蛋白质的合成也是影响蛋白质在细胞中发挥功能的重要因素。20 世纪 80 年代初，有人发现地塞米松必须在内源性腐胺合成通路正常时，才能抑制大鼠足角叉菜胶性水肿。进一步实验研究表明，外源性多胺对于角叉菜胶性或 5-羟色胺性大鼠足水肿的抑制效果，必须在致炎前 2-3 h 给药才能获得。并且若在给药同时给予环己亚胺或放线菌素 D，则能取消多胺的阻抑水肿作用。在此基础上 Oyanagui 等提出多胺阻抑炎症水肿作用的机制可能与其诱导“血管通透性抑制蛋白有关”^[34]。除此之外，由于多胺可作用于翻译阶段，诸如多肽链合成的起始、延长及终止过程，其对 t-RNA 转运功能也有影响^[35]。这不仅增加了抗炎蛋白质的合成速率，而且如果某些特异 t-RNA 限于多肽合成，那么该多肽合成量会由于多胺的影响而增加。将多胺加到哺乳动物的体系中，可提高蛋白质的合成效率。

多胺还可以通过调节蛋白质的合成和聚集促进细胞生长。多胺作为一种特殊的碱性小分子,在细胞生长中起着重要的作用,可以调节蛋白质合成^[36]。在体外细胞系中,多胺会降低蛋白合成所必需的镁离子的浓度,随后研究发现,多胺不仅降低了镁离子浓度,也同时促进了大肠杆菌和大鼠肝组织中多聚苯的合成。在 QB 噬菌体 RNA 定向蛋白合成中,ODC 酶合成使多胺聚集,其依赖非翻译区 5'-UTR mRNA 的水平。若缩短 ODC 酶 5'-UTR mRNA 序列,多胺的水平会降低,但是 ODC 酶在没有多胺存在的情况下表达水平也会增加。在兔网织红细胞体系中,多胺会使珠蛋白的合成增加 6-8 倍^[37]。

不仅如此,多胺还可以促使精确合成蛋白。比较苯丙氨酸 tRNA 和亮氨酸 tRNA 与小麦胚芽核糖体结合,1 mmol/L 精脒可以提高苯丙氨酸和亮氨酸的保真度约 2.5-4 倍。由多胺刺激下核糖体亚基重组,蛋白质的翻译效率会增加 2 倍。因此多胺从翻译水平上,通过与核糖体 RNA 相互作用,促进蛋白质的生成^[38]。

3.3 腐胺促进水解性蛋白酶 K 的结合反应

微生物菌体中的蛋白质功能同样也受到多胺的影响。蛋白酶 K 在工厂生产和生物实验中应用广泛,若在实际操作中提高蛋白酶 K 的活性和稳定性可以大大节省材料和时间^[39]。因此研究助溶剂中蛋白酶 K 的稳定性和活性与酶的结构和局部微环境之间的关系就显得尤为重要。为了了解多胺对蛋白质的构成和功能的影响,有研究者采用多元光谱技术(荧光光谱、CD 光谱、紫外可见光吸收光谱)和仿真模拟的方法,来反映模型蛋白(蛋白酶 K)与腐胺反应的动态变化过程。在不同浓度的腐胺条件下,采用上述方法发现,在腐胺影响下蛋白酶 K 的二级结构和三级结构都发生了不同程度的变化^[40]。蛋白酶 K 和腐胺结合通过氢键和范德华力形成复合物^[41],酶暴露在不同浓度

的腐胺溶剂中,改变了芳香族序列的微环境以及酶二级结构和三级结构^[42],所以从热稳定性和光谱学动态参数分析中可看出腐胺可以作为一个促进剂,促进和提高蛋白酶 K 的活性和稳定性。

4 总结

无论是代谢相关酶、通道蛋白还是其他功能性蛋白质,多胺都能通过相互作用对其结构和功能产生一定的影响。多胺促进与代谢相关酶之间的相互作用,通过调控代谢酶的活性,使体内的多胺和酶的水平保持在适宜范围内,利于正常的生命代谢,防止疾病的发生和发展。在通道蛋白和相应受体上,多胺通过调节蛋白质的活性,激发门控通道打开,活跃相应受体的结合位点,促进物质的运输和交换。对其他功能性生物蛋白来说,由于生物体无时无刻不在进行多胺的代谢,所以多胺的含量波动可能会对其产生促进或阻碍作用,但是这种影响并不是绝对的,并且不同种类的多胺影响效能也各不相同。多胺的含量变化会对蛋白质的结构和功能及稳定性产生影响,这种作用在植物体中可破坏光合作用的电子传递,在动物体中可影响蛋白质的合成和聚集,而在微生物中能促进和维持蛋白的活性和稳定性,这揭示了多胺对蛋白质的作用是广泛的而且具有较大的变化性。

总之,研究多胺对蛋白质结构和功能的影响,对研究多胺对细胞乃至生物体正常生长发育的影响具有重要意义。目前针对多胺影响蛋白质结构和功能的研究和报道甚少,因此多胺与蛋白质的作用机制还有待进一步阐明。

REFERENCES

- [1] Miller-Fleming L, Olin-Sandoval V, Campbell K, et al. Remaining mysteries of molecular biology: the role of polyamines in the cell. *J Mol Biol*, 2015, 427(21): 3389-3406.

- [2] Hunt JB, Nash KR, Placides D, et al. Sustained arginase 1 expression modulates pathological tau deposits in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci*, 2015, 35(44): 14842–14860.
- [3] Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. Polyamines in aging and disease. *Aging*, 2011, 3(8): 716–732.
- [4] Pegg AE. Functions of polyamines in mammals. *J Biol Chem*, 2016, 291(29): 14904–14912.
- [5] Wu GY, Bazer FW, Davis TA, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 153–168.
- [6] Iacomino G, Picariello G, D'Agostino L, et al. DNA and nuclear aggregates of polyamines. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(10): 1745–1755.
- [7] Liu S. The mechanism of KaiB-KaiC interaction of the cyanobacterial circadian oscillator. *Prog Biochem Biophys*, 2015, 42(3): 220–227.
- [8] Soda K. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 95.
- [9] Liao CZ, Wang YL, Tan X, et al. Discovery of novel inhibitors of human S-adenosylmethionine decarboxylase based on *in silico* high-throughput screening and a non-radioactive enzymatic assay. *Sci Rep*, 2015, 5: 10754.
- [10] Ai YB, Yu LL, Tan X, et al. Discovery of covalent ligands via noncovalent docking by dissecting covalent docking based on a “Steric-Clashes Alleviating Receptor (SCAR)” strategy. *J Chem Inf Model*, 2016, 56(8): 1563–1575.
- [11] Pegg AE. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life*, 2009, 61(9): 880–894.
- [12] Samoilenko OA, Milnevska OA, Karanushenko OV, et al. Effect of polyamine metabolism inhibitors on lewis lung carcinoma growth and metastasis. *Exp Oncol*, 2015, 37(2): 151–153.
- [13] Zwihaft Z, Aviram R, Shalev M, et al. Circadian clock control by polyamine levels through a mechanism that declines with age. *Cell Metabolism*, 2015, 22(5): 874–885.
- [14] Ohashi K, Kageyama M, Shinomiya K, et al. Spermidine oxidation-mediated degeneration of retinal pigment epithelium in rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4128061.
- [15] Iacomino G, Picariello G, Stillitano I, et al. Nuclear aggregates of polyamines in a radiation-induced DNA damage model. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 47: 11–19.
- [16] Lopatin AN, Makhina EN, Nichols CG. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of intrinsic rectification. *Nature*, 1994, 372(6504): 366–369.
- [17] Kurata HT, Diraviyam K, Marton LJ, et al. Blocker protection by short spermine analogs: refined mapping of the spermine binding site in a kir channel. *Biophys J*, 2008, 95(8): 3827–3839.
- [18] Kurata, HT, Zhu EA, Nichols CG. Locale and chemistry of spermine binding in the archetypal inward rectifier Kir2.1. *J Gen Physiol*, 2010, 135(5): 495–508.
- [19] Kurata HT, Akrouh A, Li JBW, et al. Scanning the topography of polyamine blocker binding in an inwardly rectifying potassium channel. *J Biol Chem*, 2013, 288(9): 6591–6601.
- [20] Méndez-González MP, Kucheryavykh YV, Zayas-Santiago A, et al. Novel *KCNJ10* gene variations compromise function of inwardly rectifying potassium channel 4.1. *J Biol Chem*, 2016, 291(14): 7716–7726.
- [21] Stanfield PR, Sutcliffe MJ. Spermine is fit to block inward rectifier (kir) channels. *J Gen Physiol*, 2003, 122(5): 481–484.
- [22] Williams K, Romano C, Molinoff PB. Effects of polyamines on the binding of [3H]MK-801 to the N-methyl-D-aspartate receptor: pharmacological evidence for the existence of a polyamine recognition site. *Mol Pharmacol*, 1989, 36(4): 575–581.
- [23] Han X, Tomitori H, Mizuno S, et al. Binding of spermine and ifenprodil to a purified, soluble regulatory domain of the N-methyl-D-aspartate receptor. *J Neurochem*, 2008, 107(6): 1566–1577.
- [24] Beauchemin R, Harnois J, Rouillon R, et al. Interaction of polyamines with proteins of photosystem II: cation binding and photosynthetic oxygen evolution. *J Mol Struct*, 2007, 833(1/3): 169–174.
- [25] Tabor H, Tabor CW. Polyamine requirement for efficient translation of amber codons *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(23): 7087–7091.
- [26] Schweikert K, Sutherland JES, Hurd CL, et al. UV-B radiation induces changes in polyamine metabolism in the red seaweed *Porphyra cinnamomea*. *Plant Growth Regul*, 2011, 65: 389.

- [27] Ahmed A, Tajmir-Riahi HA, Carpentier R. A quantitative secondary structure analysis of the 33 kDa extrinsic polypeptide of photosystem II by FTIR spectroscopy. *FEBS Lett*, 1995, 363(1/2): 65–68.
- [28] Bograh A, Gingras Y, Tajmir-Riahi HA, et al. The effects of spermine and spermidine on the structure of photosystem II proteins in relation to inhibition of electron transport. *FEBS Lett*, 1997, 402(1): 41–44.
- [29] Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(1): 39–51.
- [30] Ojeda-Lopez MA, Needleman DJ, Song C, et al. Transformation of taxol-stabilized microtubules into inverted tubulin tubules triggered by a tubulin conformation switch. *Nat Mater*, 2014, 13(2): 195–203.
- [31] Bowie D, Mayer ML. Inward rectification of both AMPA and kainate subtype glutamate receptors generated by polyamine-mediated ion channel block. *Neuron*, 1995, 15(2): 453–462.
- [32] Brown PM, Arousseau MR, Musgaard M, et al. Kainate receptor pore-forming and auxiliary subunits regulate channel block by a novel mechanism. *J Physiol*, 2016, 594(7): 1821–1840.
- [33] Mott DD, Washburn MS, Zhang SN, et al. Subunit-dependent modulation of kainate receptors by extracellular protons and polyamines. *J Neurosci*, 2003, 23(4): 1179–1188.
- [34] Kudou M, Shiraki K, Fujiwara S, et al. Prevention of thermal inactivation and aggregation of lysozyme by polyamines. *Eur J Biochem*, 2003, 270(22): 4547–4554.
- [35] Hamada H, Takahashi R, Noguchi T, et al. Differences in the effects of solution additives on heat- and refolding-induced aggregation. *Biotechnol Prog*, 2008, 24(2): 436–443.
- [36] Chowhan RK, Singh LR, et al. Polyamines in modulating protein aggregation. *J Proteins Proteomics*, 2012, 3(2): 141–150.
- [37] Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of protein synthesis by polyamines. *IUBMB Life*, 2015, 67(3): 160–169.
- [38] Igarashi K, Hikami K, Sugawara K, et al. Effect of polyamines on polypeptide synthesis in rat liver cell-free system. *Biochim Biophys Acta*, 1973, 299(2): 325–330.
- [39] Jin LL, Yang K, Yao K, et al. Functionalized graphene oxide in enzyme engineering: a selective modulator for enzyme activity and thermostability. *ACS Nano*, 2012, 6(6): 4864–4875.
- [40] Hosseini-Koupaei M, Shareghi B, Saboury AA. Conjugation of biogenic polyamine (putrescine) with proteinase K: spectroscopic and theoretical insights. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98: 150–158.
- [41] Paul BK, Guchhait N. A spectral deciphering of the binding interaction of an intramolecular charge transfer fluorescence probe with a cationic protein: thermodynamic analysis of the binding phenomenon combined with blind docking study. *Photochem Photobiol Sci*, 2011, 10(6): 980–991.
- [42] De Sanctis G, Maranesi A, Ferri T, et al. Influence of glycerol on the structure and redox properties of horse heart cytochrome c. A circular dichroism and electrochemical study. *J Protein Chem*, 1996, 15(7): 599–606.

(本文责编 陈宏宇)