

О.А. Самойленко
В.О. Шляховенко

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова:

орнітиндекарбоксилаза,
поліаміни, адипогенез,
адипоцити, метаболізм
глюкози, спермін, жирова
тканина, неопластична
трансформація.

РЕГУЛЯТОРНА РОЛЬ ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ В АДИПОГЕНЕЗІ

Мета огляду — узагальнення наявних даних про взаємозв'язки між активністю орнітиндекарбоксилази (ОДК), метаболізмом поліамінів (ПА) і обміном ліпідів при фізіологічних і патологічних станах. ОДК каталізує лімітуючу стадію біосинтезу ПА, які пов'язані з багатьма процесами, що мають вирішальне значення для росту, поділу та диференціювання клітин. Проаналізовано роль ОДК в неопластичній трансформації та участь ОДК і ПА у процесах проліферації та диференціювання. Продемонстровано участь ОДК і ПА в регуляції кількісних і якісних характеристик клітинного складу білої жирової тканини, співвідношення білих і бежевих адипоцитів. Обговорюється вплив активності ОДК і метаболізму ПА на обмін ліпідів в адипоцитах і регуляцію маси жирової тканини. Пригнічення активності ОДК запобігає диференціюванню фібробластів 3T3-L1 в адипоцити. Дані свідчать, що прискорення метаболічного потоку ПА через активацію спермідин/спермін-N1-ацетилтрансферази веде до зменшення енергетичних запасів у клітині, а його уповільнення призводить до підвищення внутрішньоклітинних концентрацій нейтральних жирів. Самі ПА подібно ряду гормонів можуть впливати на обмін ліпідів. Регулююча роль ОДК в адипогенезі є важливою у розвитку зростаючої кількості метаболічних захворювань, резистентності до інсуліну, діабету II типу, атеросклерозу та раку.

Орнітиндекарбоксилаза (ОДК) є найбільш ретельно вивченою піридоксаль 5'-фосфатзалежною декарбоксилазою. Механізм її реакції можна вважати прототипом дії декарбоксилаз основних амінокислот [1, 2]. ОДК каталізує лімітуючу стадію біосинтезу поліамінів (ПА) [3], тобто декарбоксилювання L-орнітину, проміжної сполуки циклу сечовини, з утворенням путресцину (рисунок) [4]. Ця реакція є стадією обмеження швидкості синтезу путресцину та природних ПА, спермідину та сперміну, які були пов'язані з багатьма процесами, що мають вирішальне значення для росту, поділу та диференціювання клітин. ОДК є гомодимером, а активна форма ферменту — димер із двома активними центрами, розміщеними на межі розділу субодиниць [3]. Рівні ПА жорстко регулюються, а експресія ОДК контролюється за допомогою індукції транскрипції різними факторами та механізмом деградації білка. Білок ОДК має надзвичайно короткий період напіввиведення (20–30 хв) [5], і його деградація здійснюється шляхом зв'язування білка-антизиму з мономером ОДК, який пригнічує ферментативну активність і спрямовує його до протеасоми 26S, де здійснюється протеоліз без потреби убіквітування [3, 6–8]. Індукція транскрипції ОДК відбувається у відповідь на гормони, фактори росту та сполуки-промотори пухлини, ген ОДК є безпосередньою мішенню онкогена *c-Myc* [3].

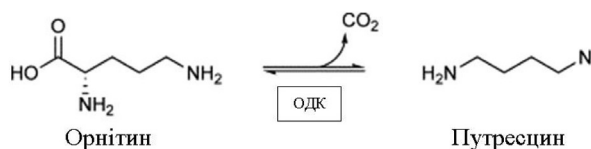


Рисунок. Декарбоксилювання L-орнітину призводить до утворення ПА — путресцину, попередника спермідину та сперміну у шляху біосинтезу ПА [4]

ОДК, МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ, ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ТА ПРОЛІФЕРАЦІЯ АДИПОЦИТІВ

Ожиріння — зростаюча проблема здоров'я в усьому світі — пов'язане з багатьма захворюваннями, такими як діабет II типу, інсульт, серцево-судинні захворювання та рак [9–11]. При ожирінні підвищене споживання калорій викликає надлишок жиру, що зберігається в адипоцитах, які збільшуються за розміром (гіперплазія) і кількістю (гіпертрофія). Дані досліджень свідчать про те, що зміни вмісту жирової тканини (ЖТ) супроводжують зміни енергетичних затрат організму. Таким чином, маса тіла може регулюватися споживанням та витратами енергії.

ЖТ є активним ендокринним органом і основним запасом енергії організму. Надмірне накопичення жиру призводить до вивільнення жирних кислот у кровообіг з адипоцитів. Основним запасом

енергії у вищих еукаріотів є триацилгліцерин у білій ЖТ. При зростанні енергетичних затрат або змінах харчового стану ліполіз в адипоцитах, що регулюється за допомогою гормональних та біохімічних сигналів, зростає.

Дійсно, норми використання та зберігання палива регулюються пулами ацетил-коензиму А (ацетил-КоА) та малонілкоензиму А (малоніл-КоА). У разі обмеженої кількості палива глікоген розщеплюється на глюкозу, а гліколіз регулюється за допомогою активації АМФ-активованої протеїнкінази. Коли рівень глюкози підвищується, накопичення ацетил-КоА можна швидко виправити за рахунок збільшення ацетилювання ПА. В одному циклі обміну ПА використовуються два фрагменти ацетил-КоА. Ці фрагменти можуть бути використані для ацетилювання ПА. Ацетильовані форми ПА виводяться із сечею, тому ацетил-КоА не може використовуватися для накопичення надмірної енергії у вигляді жиру. 2 молекули ацетил-КоА мають еквівалент 24 молекул аденозинтрифосфорної кислоти. Більше того, підвищене ацетилювання ПА зменшує доступність ацетил-КоА для синтезу малоніл-КоА та збільшує окиснення жирних кислот.

Надмірна маса тіла асоціюється з фізіологічними механізмами, що стосуються контролю відкладення/мобілізації жиру. Давно відомо, що ПА, зокрема спермін та спермідин, стимулюють утворення жирового триацилгліцерину шляхом активації кількох ферментів, включаючи sn-гліцерол-3-фосфатацилтрансферазу, Mg^{2+} -залежну фосфатилат-фосфогідролазу та діацилгліцеролацилтрансферазу [12]. Крім того, встановлено, що при фізіологічних концентраціях (як спермін, так і спермідин) пригнічують ліполіз, пригнічуючи циклічні рівні аденозинмонофосфату, і полегшують транспорт глюкози, що супроводжується регульованим перетворенням глюкози в триацилгліцерини в адипоцитах гладких шурів (лінія Zucker) із наявним цукровим діабетом [13]. Порівняння худих і гладких шурів (лінія Zucker) продемонструвало підвищення концентрації сперміну та спермідину, що супроводжувалося збільшенням активності різних синтетичних ферментів триацилгліцерину [12]. Вивчена регуляторна роль ПА в адипогенезі й показано, що ці сполуки необхідні на початку адипогенного процесу [14].

Потрібно відзначити наявність суперечливих відомостей про вплив, який зумовлюють підвищені концентрації ПА на масу ЖТ і метаболічні процеси. З одного боку, надходження екзогенних ПА в організм асоційоване з рядом позитивних ефектів. Так, екзогенний спермін сприяв кращій утилізації глюкози, окисненню жирів і зменшенню маси тіла у мишей [15]. Лікування у мишей ожиріння, викликаного дієтою з високим вмістом жирів, за допомогою спермідину призводило до зменшення маси тіла, підшкірного і вісцерального жиру, гепатостеатозу, концентрацій триацилгліцеридів і холестеролу в гепатоцитах і у крові, підвищення толерантності

до глюкози та чутливості до інсуліну [16]. Зазначимо, що високі рівні ендогенних ПА пов'язані з рядом патологічних станів. Виявлено, що ожиріння у гладких шурів (лінія Zucker) пов'язане з активацією ферментів синтезу триацилгліцеролів, яку викликали підвищені концентрації ендогенного сперміну і спермідину [17]. Рівні спермідину в адипоцитах у інсулін-резистентних людей виявилися вищими, ніж у чутливих до інсуліну [18]. Рівні ПА у крові у дітей з ожирінням значно вищі, ніж у дітей з нормальною масою тіла [19].

Відомо, що порушення процесу нормального адипогенезу призводить до надмірного запасання жирів шляхом гіпертрофії адипоцитів [20]. А підвищення функціональних можливостей адипоцитів викликає їх дисфункцію і накопичення жирів у нежирових тканинах. У результаті це призводить до розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. Навпаки, посилення процесів проліферації та диференціювання преадипоцитів, індуковане агоністами активованого пероксисомним індуктором рецептора γ (PPAR γ), веде до поліпшення функціонування ЖТ за допомогою контролю метаболізму глюкози [20].

К. Леон та співавтори [21] показали, що зменшення експресії гена *Odc1* у дрозофіли призводить до збільшення загальної маси тіла та надмірного накопичення тригліцеридів. Це накопичення ліпідів є результатом збільшення як кількості жирових клітин, так і кількості жиру, що зберігається у клітині, а не внаслідок збільшення споживання їжі.

Процес адипогенезу або утворення ЖТ став краще зрозумілим при дослідженні декількох типів клітин, таких як 3T3-L1, які можуть бути індуковані до диференціювання в адипоцити. Альфадиформетилорнітин (α -DFMO), який є незворотним інгібітором ОДК, запобігає диференціації фібробластів 3T3-L1 на адипоцити [22]. Клітини 3T3-L1, стимульовані інсуліном (ІНС) та ізобутилметилксантином (ІБМК), мали значно вищу активність ОДК [22]. Показано, що спермідин та спермін імітують дію інсуліну в метаболізмі глюкози в ізольованих адипоцитах шурів [13]. Екзогенне введення сперміну покращує використання глюкози і зменшує масу тіла мишей [15]. На противагу цьому, роль путресцину в метаболізмі глюкози та дії інсуліну залишається суперечливою [13, 23]. Однак встановлено, що шлях путресцину/сперміну регулює активність дихального ланцюга мітохондрій у мишей, що мають пухлину [24].

ПА, будучи необхідними учасниками процесів проліферації та диференціювання, беруть участь у регуляції не тільки кількісних, а й якісних характеристик клітинного складу білої ЖТ, визначаючи кількість і співвідношення білих і бежевих адипоцитів. Активність метаболізму ПА впливає також на обмін ліпідів в адипоцитах, сприяючи регуляції маси ЖТ: прискорення метаболічного потоку ПА через активацію спермідин/спермін-N1-

ацетилтрансферази веде до зменшення енергетичних запасів у клітині, а уповільнення — навпаки, до підвищення внутрішньоклітинних концентрацій нейтральних жирів. Більше того, самі ПА, подібно до ряду гормонів, можуть впливати на обмін ліпідів. Нарешті, ПА володіють здатністю пригнічувати глікозилювання і активувати аутофагію, що позитивно впливає на метаболізм ліпідів.

РОЛЬ ОДК В НЕОПЛАСТИЧНІЙ ТРАНСФОРМАЦІЇ

ОДК відіграє важливу роль у процесі канцерогенезу. Показано, що ця сполука пов'язана із проліферацією, диференціацією, трансформацією клітин та ангіогенезом. Вперше про зв'язок між високим рівнем ПА та раком повідомили наприкінці 1960-х років Рассел та Снайдер [25], які вимірювали високий рівень активності ОДК в регенерованій печінці щурів та у ракових пухлинах людини. Синтез ПА активується при проліферації клітин та при злоякісному рості. Підвищений рівень ПА та/або активності ОДК асоціюється з раком молочної залози, товстої кишки, передміхурової залози та шкіри [26–30], а також супроводжує пригнічення апоптозу та експресію генів, що беруть участь в інвазії та метастазуванні [30, 31].

Дерегуляція ОДК відбувається у відповідь на різні онкогенні подразники, включаючи промотори раку — 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат та азбест [32]. ОДК регулюється андрогенами, надмірна експресія її гена спостерігається у разі раку передміхурової залози людини [33]. Численні дослідження задокументували зміни в регуляції ОДК під час канцерогенезу на рівні транскрипції, трансляції та деградації білка [3, 34]. Роль ОДК у канцерогенезі з'ясована у дослідях з надмірною експресією ОДК, яка викликана шляхом трансфекції *in vitro* та *in vivo* у трансгенних мишей [35, 36]. Встановлено, що надмірна експресія внутрішньоклітинного неконкурентного інгібітора ОДК-антизиму у трансгенних мишей пригнічує канцерогенез [37–39]. Ці генетичні дослідження підтверджують епідеміологічні дослідження, які зафіксували підвищену експресію та високу активність ОДК при пухлинах товстої кишки [40, 41].

Грунтуючись на викладеному, зроблено висновок, що ОДК може бути потенційною мішенню для лікарських засобів, спрямованих на лікування пацієнтів із проліферативними захворюваннями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Brooks HB, Phillips MA. Characterization of the reaction mechanism for *Trypanosoma brucei* ornithine decarboxylase by multiwavelength stopped-flow spectroscopy. *Biochemistry* 1997; **36** (49): 15147–15155.
2. Jackson LK, Brooks HB, Osterman AL, et al. Altering the reaction specificity of eukaryotic ornithine decarboxylase. *Biochemistry* 2000; **39** (37): 11247–11257.
3. Pegg AE. Regulation of ornithine decarboxylase. *J Biol Chem* 2006; **281** (21): 14529–14532.

4. Raboni S, Spyraakis F, Campanini B, et al. Pyridoxal 5-phosphate-dependent enzymes: catalysis, conformation, and genomics. *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology* 2010; **7**: 273–315.

5. Shantz LM, Guo Y, Sawicki JA, et al. Overexpression of a dominant-negative ornithine decarboxylase in mouse skin: effect on enzyme activity and papilloma formation. *Carcinogenesis* 2002; **23** (4): 657–664.

6. Coffino P. Regulation of cellular polyamines by antizyme. *Nat Rev Mol cell Biol* 2001; **2** (3): 188–194.

7. Murakami Y, Matsufuji S, Hayashi S, et al. Degradation of ornithine decarboxylase by the 26S proteasome. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **267** (1): 1–6.

8. Zhang M, Pickart CM, Coffino P. Determinants of proteasome recognition of ornithine decarboxylase, a ubiquitin-independent substrate. *EMBO J* 2003; **22** (7): 1488–1496.

9. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health. *Int J surgery Oncol* 2017; **2** (7): e17.

10. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res* 2016; **118** (11): 1723–1735.

11. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Retracted: Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; **6** (2): 95–104.

12. Jamdar SC, Osborne LJ. Glycerolipid biosynthesis in rat adipose tissue: II. Effects of polyamines on Mg²⁺-dependent phosphatidate phosphohydrolase. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Lipids Lipid Metab* 1983; **752** (1): 79–88.

13. Lockwood DH, East LE. Studies of the insulin-like actions of polyamines on lipid and glucose metabolism in adipose tissue cells. *J Biol Chem* 1974; **249**: (24) 7717–7722.

14. Brenner S, Bercovich Z, Feiler Y, et al. Dual regulatory role of polyamines in adipogenesis. *J Biol Chem* 2015; **290** (45): 27384–27392.

15. Sadasivan SK, Vasamsetti B, Singh J, et al. Exogenous administration of spermine improves glucose utilization and decreases bodyweight in mice. *Eur J Pharmacol* 2014; **729**: 94–99.

16. Gao M, Zhao W, Li C, et al. Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; **505** (1): 93–98.

17. Jamdar SC, Cao WF, Samaniego E. Relationship between adipose polyamine concentrations and triacylglycerol synthetic enzymes in lean and obese Zucker rats. *Enzym Protein* 1996; **49**: 222–230.

18. Böhm A, Halama A, Meile T, et al. Metabolic signatures of cultured human adipocytes from metabolically healthy versus unhealthy obese individuals. *PLoS One* 2014; **9** (4): e93148.

19. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estal R, et al. Polyamines are increased in obese children and are related to markers of oxidative/nitrosative stress and angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96** (9): 2821–2825.

20. Vuohelainen S, Pirinen E, Cerrada-Gimenez M, et al. Spermidine is indispensable in differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Cell Mol Med* 2010; **14** (6b): 1683–1692.

21. Leon KE, Fruin AM, Nowotarski SL, et al. The regulation of triglyceride storage by ornithine decarboxylase (Odc1) in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; **523** (2): 429–433.

22. Erwin BG, Bethell DR, Pegg AE. Role of polyamines in differentiation of 3T3-L1 fibroblasts into adipocytes. *Am J Physiol Physiol* 1984; **246** (3): C293–C300.

23. Shelepov VP, Cherkulaev VA, Pasha-Zade GR. Effect of putrescine on carbohydrate and lipid metabolism in rats. *Biomed Sci* 1990; **1** (6): 591–596.

24. Ushmorov A, Hack V, Dröge W. Differential reconstitution of mitochondrial respiratory chain activity and plasma redox state by cysteine and ornithine in a model of cancer cachexia. *Cancer Res* 1999; **59** (14): 3527–3534.

25. **Russell D, Snyder SH.** Amine synthesis in rapidly growing tissues: ornithine decarboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo, and various tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; **60** (4): 1420.

26. **Cervelli M, Pietropaoli S, Signore F, et al.** Polyamines metabolism and breast cancer: state of the art and perspectives. *Breast Cancer Res Treat* 2014; **148** (2): 233–248.

27. **Gupta S, Ahmad N, Marengo SR, et al.** Chemoprevention of prostate carcinogenesis by α -difluoromethylornithine in TRAMP mice. *Cancer Res* 2000; **60** (18): 5125–5133.

28. **Gilmour SK.** Polyamines and nonmelanoma skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; **224** (3): 249–256.

29. **Gerner EW, Bruckheimer E, Cohen A.** Cancer pharmacoprevention: Targeting polyamine metabolism to manage risk factors for colon cancer. *J Biol Chem* 2018; **293** (48): 18770–18778.

30. **Gerner EW, Meyskens FL.** Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (10): 781–792.

31. **Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; **100** (1): 57–70.

32. **Ahmad N, Gilliam AC, Katiyar SK, et al.** A definitive role of ornithine decarboxylase in photocarcinogenesis. *Am J Pathol* 2001; **159** (3): 885–892.

33. **Mohan RR, Challa A, Gupta S, et al.** Overexpression of ornithine decarboxylase in prostate cancer and prostatic fluid in humans. *Clin Cancer Res* 1999; **5** (1): 143–147.

34. **Shantz LM, Levin VA.** Regulation of ornithine decarboxylase during oncogenic transformation: mechanisms and therapeutic potential. *Amino Acids* 2007; **33** (2): 213–223.

35. **George K, Iacobucci A, Uitto J, et al.** Identification of an X-linked locus modifying mouse skin tumor susceptibility. *Mol Carcinog Publ Coop with Univ Texas MD Anderson Cancer Cent* 2005; **44** (3): 212–218.

36. **Hayes CS, DeFeo K, Lan L, et al.** Elevated levels of ornithine decarboxylase cooperate with Raf/ERK activation to convert normal keratinocytes into invasive malignant cells. *Oncogene* 2006; **25** (10): 1543–1553.

37. **Feith DJ, Origanti S, Shoop PL, et al.** Tumor suppressor activity of ODC antizyme in MEK-driven skin tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2006; **27**: 1090–1098.

38. **Feith DJ, Shantz LM, Pegg AE.** Targeted antizyme expression in the skin of transgenic mice reduces tumor promoter induction of ornithine decarboxylase and decreases sensitivity to chemical carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; **61** (16): 6073–6081.

39. **Tang X, Kim AL, Feith DJ, et al.** Ornithine decarboxylase is a target for chemoprevention of basal and squamous cell carcinomas in *Ptch1* +/- mice. *J Clin Invest* 2004; **113** (6): 867–875.

40. **Giardiello FM, Hamilton SR, Hyland LM, et al.** Ornithine decarboxylase and polyamines in familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1997; **57** (2): 199–201.

41. **Luk GD, Baylin SB.** Ornithine decarboxylase as a biologic marker in familial colonic polyposis. *N Engl J Med* 1984; **311** (2): 80–83.

REGULATORY ROLE OF ORNITHINE DECARBOXYLASE IN ADIPOGENESIS

O.A. Samoylenko, V.O. Shlyakhovenko

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *The aim of this review is to summarize the contemporary data on the relationship between the activity of ornithine decarboxylase (ODC), polyamine (PA) metabolism and lipid metabolism in physiological and pathological conditions. ODC catalyzes the rate-limiting stage of polyamines biosynthesis, which are involved in many processes crucial for cell growth, division and differentiation. The role of ODC in neoplastic transformation and the involvement of ODC and polyamines in the proliferation and differentiation processes are analyzed. There is demonstrated the participation of ODC and polyamines in the regulation of quantitative and qualitative characteristics of the white adipose tissue cellular composition and the ratio of white and beige adipocytes. The impact of ODC activity and polyamine metabolism on lipid metabolism in adipocytes and regulation of adipose tissue mass is discussed. The inhibition of ODC activity prevents the differentiation of 3T3-L1 fibroblasts into adipocytes. Existing data suggest that the acceleration of the metabolic flow of polyamines due to the activation of spermidine/spermine-N1-acetyltransferase leads to a decrease in energy reserves in the cell; furthermore, its decline results in an increase in intracellular concentrations of neutral fats. Polyamines themselves, like a number of hormones, can affect lipid metabolism. The regulatory role of ODC in adipogenesis appears to be important for a growing number of metabolic diseases, insulin resistance, type 2 diabetes, atherosclerosis and cancer.*

Key Words: ornithine decarboxylase, polyamines, adipogenesis, adipocytes, glucose metabolism, spermine, adipose tissue, neoplastic transformation.

Адреса для листування:

Самойленко О.А.

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

вул. Васильківська, 45, Київ, 03022

E-mail: a-samoilenko@ukr.net

Одержано: 22.09.2020