

RESUM

Les poliamines són petites molècules de naturalesa policatiònica presents a tots els organismes, on realitzen funcions essencials que encara no és comprenen a la seva totalitat. Nogensmenys, altes concentracions de poliamines són tòxiques mitjançant mecanismes també desconeguts (Alejandro *et al.*, 2007, EMBO J). L'objectiu d'aquest treball ha estat elucidar els mecanismes de toxicitat de la norespermidina (NE), una triamina que no està present en al majoria de espècies estudiades, utilitzant els organismes model *Arabidopsis thaliana*, *Saccharomyces cerevisiae* i línies cel·lulars *HeLa*. Els resultats preliminars demostraren que aquesta substància indueix gens de resposta a estrès oxidatiu, osmòtic i de xoc tèrmic. Aquestes observacions ens portaren a avaluar l'efecte d'aquesta substància a nivell de proteïnes poliubiquïtilades, on es va veure que la NE redueix els nivells d'aquest tipus de proteïnes, segurament a partir d'una inhibició de la reacció de poliubiquïtilació. Recentment Suraweera *et al.*, (2012, Mol Cell) han observat que la inhibició del proteasoma causa una reducció letal dels nivells intracel·lulars d'aminoàcids, i que l'addició d'amino àcids confereix tolerància front a aquesta inhibició. De manera similar, hem observat que el tractament amb NE indueix la ruta GCN, una ruta que respon a l'absència d'amino àcids, i que la suplementació amb aminoàcids confereix tolerància front a aquesta substància. A més, també hi ha indicis de que aquesta substància inhibeix al complex TOR1, una altra ruta de senyalització que respon als aminoàcids. Açò suggereix que la NE, al inhibir la poliubiquïtilació, té un efecte similar als inhibidors del proteasoma, ja que causa una reducció letal dels nivells d'amino àcids interns. A continuació s'ha observat que l'espermidina, una triamina natural present als organismes estudiats, posseeix un efecte a dosis altes molt similar a la NE. Finalment s'han estudiat els efectes d'aquestes substàncies en la longevitat del llevat i la possible implicació de la ruta GCN i TOR1 en aquest procés.