

RESUMEN

Las poliaminas son pequeñas moléculas de naturaleza policatiónica presentes en todos los organismos, en donde tienen funciones esenciales que aún no se comprenden en su totalidad. Por otro lado, altas concentraciones de poliaminas son tóxicas mediante mecanismos también desconocidos (Alejandro et al., 2007, EMBO J). El objetivo de este trabajo ha sido elucidar los mecanismos de toxicidad de la Norespermidina (NE), una triamina que no está presente en la mayoría de especies estudiadas, utilizando los organismos modelo *Arabidopsis thaliana*, *Saccharomyces cerevisiae* y líneas celulares HeLa. Los resultados preliminares mostraron que esta sustancia induce genes de respuesta a estrés oxidativo, osmótico y de choque térmico. Estas observaciones nos llevaron a evaluar el efecto de esta sustancia a nivel de proteínas poliubiquitiladas, en donde se vio que la NE reduce los niveles de estas proteínas, seguramente a partir de una inhibición de la reacción de poliubiquitilación. Recientemente Suraweera et al. (2012, Mol Cell) observaron que la inhibición del proteasoma causa una reducción letal de los niveles intracelulares de aminoácidos, y que la adición de aminoácidos confiere tolerancia frente a dicha inhibición. De manera similar, hemos observado que el tratamiento con NE induce la ruta GCN, una ruta que responde a la ausencia de aminoácidos y que la suplementación con aminoácidos confiere tolerancia a esta sustancia. Además también existen indicios de que esta sustancia inhiba al complejo TOR1, otra ruta capaz de sentir la ausencia de aminoácidos. Esto sugiere que la NE, al inhibir la poliubiquitilación, tiene un efecto similar a los inhibidores del proteasoma, ya que causa una reducción letal de los niveles de aminoácidos internos. Además se ha observado que la espermidina, una triamina natural presente en los organismos estudiados, tiene un efecto a dosis altas muy similar a la NE. Finalmente, se ha estudiado el efecto de estas sustancias en la longevidad de la levadura y la posible implicación de la ruta GCN y TOR1 en dicho proceso.