

da, pues presumiblemente debían perseguir sus presas a la carrera durante largas distancias, hasta conducir las al agotamiento, tal y como hacen hoy en día los perros salvajes africanos, efectuando entonces una alta selección so-

bre los ejemplares que presentasen deficiencias locomotrices.

P. Palmqvist (Profesor Titular de Paleontología)

BIOQUÍMICA

¿CÓMO MODULAN IN VIVO LAS POLIAMINAS LA DINÁMICA DE LAS MACROMOLÉCULAS?

Es bien conocido que las poliaminas: putrescina, espermidina y espermina, son metabolitos catiónicos sintetizados por descarboxilación de aminoácidos precursores (ornitina o arginina, y metionina) que modulan la dinámica de las macromoléculas. Debido a su carácter básico y a la naturaleza hidrofóbica de su esqueleto carbonado, interactúan con los grupos ácidos e hidrofóbicos de los ácidos nucleicos, y proteínas (y componentes de membrana) modificando su configuración. Esta circunstancia explica que moléculas de 90-200 g/mol influyan de forma determinante en la función biológica de macromoléculas de varios miles o millones de masa molecular, puesto que sólo en presencia de las concentraciones adecuadas de estos iones las macromoléculas adquieren su configuración activa (Figura 1). Concentraciones inferiores a las óptimas bloquean la viabilidad celular y, por el contrario, un exceso intracelular de poliaminas resulta también tóxico para la célula puesto que pueden, por exceso, favorecer una nueva conformación inactiva de las macromoléculas. El carácter esencial de las poliaminas para la viabilidad, proliferación, y diferenciación celular se mantiene a lo largo de toda la escala filogenética.

La concentración óptima de poliaminas es función específica de cada tipo celular. Así las células en fases de crecimiento activo presentan unos óptimos de poliaminas elevados, en consonancia con la alta actividad de la biosíntesis de macromoléculas. Así por ejemplo, las células cancerosas suelen presentar una alta concentración de poliaminas en comparación con las concentraciones de células quiescentes; recíprocamente, cuando se activan las vías de producción de poliaminas en células normales, ocurre a medio plazo una transformación del fenotipo celular, de manera que los cultivos adquieren características de células transformadas (cambio de la morfología, pérdida de inhibición

por contacto, capacidad de crecimiento en colonias aisladas, etc). En el caso de las poliaminas derivadas directamente de ornitina y metionina (ver figura), todos estos efectos han sido estudiados a nivel molecular en los últimos años [Wallace, H.N. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 845 (1994)], y pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Favorecen la transición B-DNA a Z-DNA de secuencias alternantes de purinas y pirimidinas, lo que tiene una particular importancia en la transcripción de algunos genes dependientes de un cambio conformacional de este tipo en las secuencias reguladoras de su expresión.

- Estabilizan la carga negativa de dos grupos fosfóricos de los surcos mayor y menor consecutivos, aproximándolos más de lo normal (3A). Favorecen la condensación del DNA y, por tanto, la formación del nucleosoma, la condensación cromosómica y la organización de partículas virales.

- Estabilizan las estructuras bicatenarias de los RNAs tanto transferentes, como ribosomales o mensajeros. Participan en la traducción de proteínas aumentando la tasa de fidelidad en la traducción y promoviendo la agregación de subunidades ribosomales protegiéndolas frente a la disociación durante la traducción de mensajeros. De hecho, los preparados comerciales para la síntesis *in vitro* de proteínas contienen espermidina, catión esencial para reproducir en un tubo de ensayo este proceso biosintético. En procariontes, la espermidina favorece la unión de la fMet-tRNA^{fMet} al ribosoma. Además, la espermidina es el precursor metabólico de la hipusina, poliamina presente en el factor de iniciación eucariota eIF-4D. En definitiva, las poliaminas son esenciales para la iniciación y elongación de la biosíntesis de proteínas, tanto en procariontes como eucariotes.

- Las poliaminas asociadas a membranas reducen las fuerzas de repulsión entre las cargas negativas de los compo-

ponentes de membrana, estabilizando su estructura. Así se ha observado que protegen los protoplastos bacterianos frente a lisis, previenen la hemólisis de eritrocitos y reticulocitos y promueven la agregación y fusión de membranas lisosomales. Estas interacciones con las membranas biológicas tienen una trascendencia directa sobre los mecanismos de transporte de metabolitos a los distintos compartimentos y la energética celular.

- Finalmente, se ha detectado un sitio de unión específico al complejo receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) de cerebro de rata. Las poliaminas se comportan como agonistas modulando la transmisión sináptica. Lo cual implica a las poliaminas también en patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la isquemia cerebral.

¿Cuál es la actividad enzimática limitante de la biosíntesis de putrescina, espermidina y espermina? La ornitina descarboxilasa (ODC, EC 4.1.1.17, nº 1 en la figura adjunta) suele ser la proteína cuya actividad limita en un mayor número de circunstancias la biosíntesis de poliaminas; y por tanto, es considerada como el blanco de acción de muchas líneas de I+D de fármacos antiproliferativos, cuyo objetivo es bloquear la biosíntesis de estas pequeñas biomoléculas, y en consecuencia, la proliferación de una amplia gama de organismos y tipos celulares que provocan daños económicos y sociales de importancia: malaria, enfermedades graves en enfermos inmunodeficientes, disminución de los rendimientos de las cosechas vegetales, cáncer, etc.) [McCann, P.P. y Pegg, A.E. *Pharmac. Ther.*, **54**, 195 (1992)]. Los tratamientos con inhibidores de ODC se están utilizando contra:

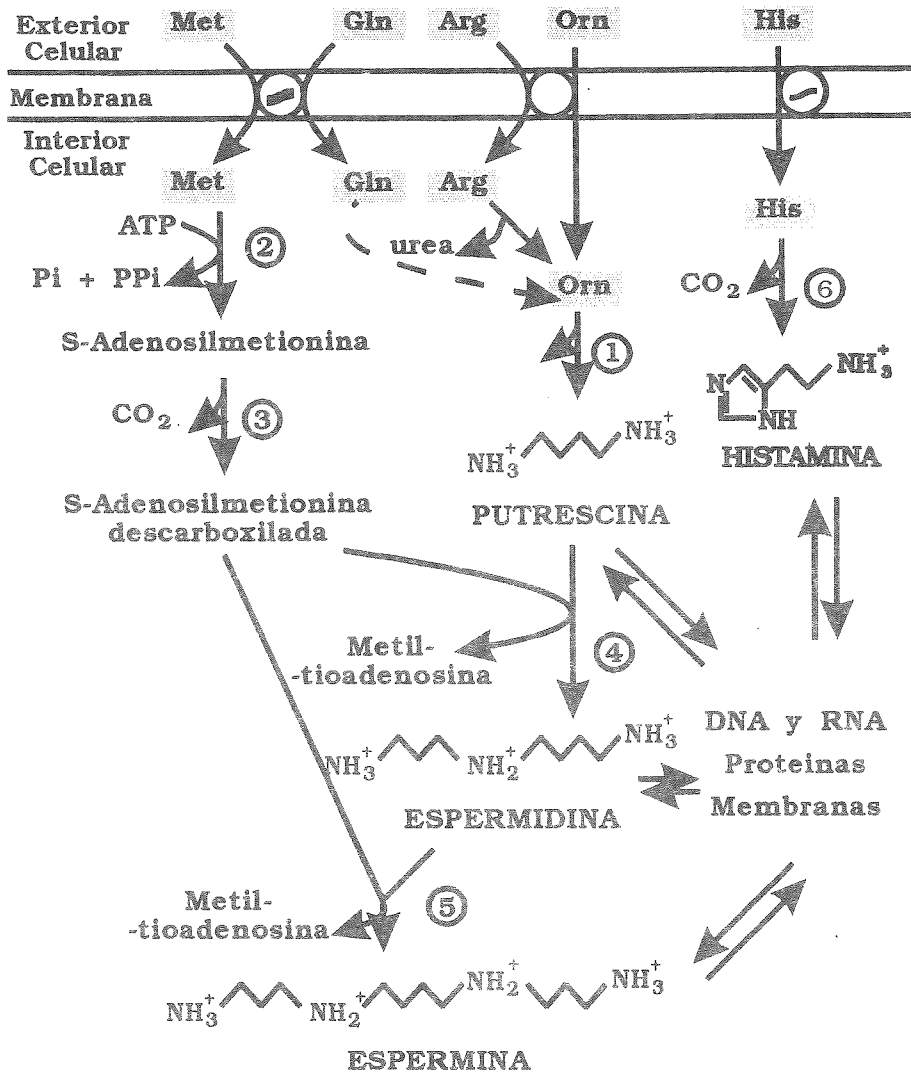
- Infecciones víricas y bacterianas.

- Hongos patógenos de plantas y animales: *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Botrytis cinerea*, etc.

- Protozoos patógenos, especialmente de los géneros *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Cryptosporidium*, etc.

- Células tumorales: en quimioterapia y quimioprevención, normalmente en combinación con otros agentes antitumorales.

¿Cuáles son las características moleculares de la ODC que podrían ser utilizadas en el desarrollo de fármacos inhibidores? En primer lugar, dado su mecanismo de reacción (descarboxilación de ornitina) dependiente de PLP, los residuos directamente implicados en la unión del aminoácido, del coenzima y



la catálisis ácido-base. De hecho, algunos de los inhibidores utilizados *in vitro* e *in vivo*, son análogos "suicidas" de ornitina (ej.: eflornitina), que tras la descarboxilación se une covalentemente a residuos del sitio catalítico impidiendo de nuevo la reacción. Por otra parte, esta enzima, considerada en células de mamíferos como el producto de un protooncogén [Auvinen, M. et al., *Nature*, 360, 355 (1992)], presenta un mecanismo de regulación a corto plazo con múltiples singularidades, recayendo todo el peso de la regulación sobre el control de la síntesis y degradación de la proteína. Por tanto, otra posibilidad es la caracterización de compuestos que impidan la síntesis o favorezcan el particular mecanismo citosólico de degradación rápida de la proteína [Matsufuji, S. et al., *Cell*, 80, 51 (1994)].

Recientemente, se han obtenido numerosas evidencias para creer que la ODC comparte características moleculares, reguladoras y funcionales con otras L-aminoácido descarboxilasas de

alto interés farmacológico, que igualmente producen poliaminas [Viguera, E. et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 19, 318 (1994)].

- La histidina descarboxilasa (HDC, EC 4.1.1.27), enzima productora de histamina, la cual a su vez, al igual que la putrescina, se ha relacionado con la proliferación celular, además de con las reacciones anafilácticas y la neurotransmisión. Está comprobado que, en ciertos tipos de cáncer, la actividad HDC se encuentra elevada y la histamina es esencial para la proliferación del tumor mediante su interacción con macromoléculas. Asimismo, la histamina regula la actividad ODC y los niveles intracelulares de poliaminas (putrescina, espermidina y espermina).

- La L-aminoácido descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos o dopa descarboxilasa (EC 4.1.1.28), productora de serotonina y triptamina, otras 1,4-diaminas relacionadas con la neurotransmisión. Tanto serotonina como triptamina regulan también los niveles de ODC y poliaminas.

Estas enzimas se presentan en células de mamíferos, como la ODC, con una alta inestabilidad y a escasa concentración, son homodímeros dependientes de PLP y sus productos comparten con las poliaminas vías metabólicas, puntos de interacción y efectos fisiológicos. Si bien es cierto que a nivel molecular el caso mejor estudiado es el de la ODC, estos conocimientos podrían servir de base para estudios de fisiología molecular de las vías que implican a estas otras descarboxilasas, y para el desarrollo de fármacos inhibidores de interés especial en Inmunología y Neuroquímica, además de aquellos inhibidores de ODC empleados en la actualidad en Oncología o Parasitología.

E. Pozo (Becaria de Investigación).

BIOLOGÍA ANIMAL

¿SE HA ENCONTRADO EL "GEN MAESTRO" PARA EL DESARROLLO DE LOS OJOS?

En el número 19 de *Encuentros en la Biología*, del pasado mes de diciembre, titulábamos una noticia: "¡Mucho ojo con el gen Pax-6!". No sospechábamos entonces lo premonitorio de nuestro titular. En aquella noticia describíamos el aislamiento del gen de la mosca *Drosophila* homólogo del gen Pax-6 de vertebrados [Quiring et al., *Science*, 265, 785 (1994)]. El gen *eyeless* ya era conocido porque las moscas mutantes para este locus sufrían alteraciones en el desarrollo de

los ojos. También el gen Pax-6 está relacionado con la mutación Sey (por *Small eyes*) en el ratón y *Aniridia* en humanos, responsables en ambos casos de graves defectos de formación de los ojos. Debido a que en todos estos casos se trata de genes que codifican para factores de transcripción se pensaba que tanto *eyeless* como Pax-6, intervenían en un momento preciso, pero desconocido, del proceso de desarrollo de los ojos.