



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

## IMPORTANCIA METABÓLICA DE LAS POLIAMINAS

### TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestría en Nutrición Humana

**Presenta:**

M.N. Claudine Guasco Herrera

**Dirigida por:**

Dra. Teresa García Gasca

### SINODALES

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca  
Presidente

Dr. Jorge Luis Chávez Servín  
Secretario

M. en C. Roberto Augusto Ferriz Martínez  
Sinodal

Dra. Karina de la Torre Carbot  
Sinodal

Dra. Juana Elizabeth Elton Puente  
Sinodal

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca  
Directora de la Facultad

Jorge Chávez Servín

Dr. Irineo Torres Pacheco  
Director de investigación y Posgrado

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
México  
Enero 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUÉRETARO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

## IMPORTANCIA METABÓLICA DE LAS POLIAMINAS

### TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestría en Nutrición Humana

**Presenta:**

M.N. Claudine Guasco Herrera

**Dirigida por:**

Dra. Teresa García Gasca

### SINODALES

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca  
Presidente

---

Dr. Jorge Luis Chávez Servín  
Secretario

---

M. en C. Roberto Augusto Ferriz Martínez  
Sinodal

---

Dra. Karina de la Torre Carbot  
Sinodal

---

Dra. Juana Elizabeth Elton Puente  
Sinodal

---

---

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca  
Director de la Facultad

---

Dr. Irineo Torres Pacheco  
Director de investigación y Posgrado

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
México  
Enero 2015

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por nunca dejarme, aun en los momentos de duda y debilidad, en los que quería renunciar, siempre me puso un motivo pára seguir adelante.

A mi familia mi papa, mi mama, mi hermano, a mi esposo; porque creyeron en mi y me han apoyado incondicionalmente en este proyecto de mi vida, que es dar un paso mas en el ambito profesional.

Agradezco a mi Directora de tesis Dra. Tere, por tenerme la paciencia, apoyarme, dedicarme su tiempo y su conocimiento para que yo me formara en esta maestria.

Finalmente agradezco a todos mis profesores que me dieron clases durante estos 2 años, principalmente a mis sinodales, porque pulieron mi trabajo y exigieron no menos, que lo mejor de mi.

## DEDICATORIA

Esta Tesis la dedico a mi hermano Aldo, porque solo nosotros sabemos los obstáculos que hemos tenido que pasar y batallas, las cuales nos han hecho fuertes, no nos hemos rendido, una muestra más de que podemos Aldo, te amo.

# Índice General

	Página
Índice de Cuadros	i
Índice de Figuras	ii
Resumen	iii
Summary	iv
1. Introducción	1
2. Revisión de Literatura	2
2.1 Descubrimiento, ubicuidad y naturaleza química de poliaminas	3
2.2 Metabolismo de poliaminas	4
2.3 Funciones biológicas de poliaminas	5
2.3.1 Poliaminas y estabilización de DNA y RNA	6
2.3.2 Poliaminas y epigenética	7
2.3.3 Poliaminas y estrés oxidativo	8
2.3.4 Poliaminas y permeabilidad de membrana	9
2.3.5 Poliaminas, apoptosis e inhibición de la proliferación celular	10
2.3.6 Poliaminas y vías de transducción de señales	11
2.3.7 Poliaminas y envejecimiento	12
2.3.8 Poliaminas y reproducción	13
2.3.9 Poliaminas y cáncer	14
2.4 Poliaminas exógenas	15
III. Conclusiones	16
IV. Referencias Bibliográficas	17

## Índice de Cuadros

### Página

Cuadro 1. Fórmula química de poliaminas	18
Cuadro 2. Funciones de poliaminas y sus potenciales efectos benéficos	19

## Índice de Figuras

### Página

Figura 1. <b>Fórmula química de las principales aminas (a) y poliaminas (b)</b>	4
Figura 2. Metabolismo general de las poliaminas	7
Figura 3. Funciones de poliaminas a nivel celular	9
Figura 4. Modelo de unión de la espermina al ADN	12
Figura 5. Modelo de unión de la putrescina al ADN	12
Figura 6. Mecanismo bloqueador de poliaminas sobre canales iónicos	15

## RESUMEN

El estudio de la bioquímica tradicional ha prestado poca atención a las poliaminas como biomoléculas activas en el metabolismo. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sobre este tema con la finalidad de generar una publicación arbitrada que aporte conocimiento sobre las poliaminas y su importancia biológica. Las poliaminas son moléculas orgánicas alifáticas nitrogenadas de bajo peso molecular con grupos amino distribuidos de forma regular a lo largo de su estructura. Su biosíntesis deriva de la descarboxilación de la arginina o la ornitina para dar paso a la putrescina que produce espermidina y ésta, espermina y pueden interconvertirse entre ellas. Por su parte, la agmatina proviene directamente de la arginina y participa en la regulación de la excreción de nitrógeno. Entre las principales funciones de las poliaminas se encuentran: 1) Participan en la homeostasis y metabolismo de las grasas. 2) Empaquetan ácidos nucleicos afectando la estructura cromosómica y la estabilidad del ARN. 3) Modulan receptores de membrana y canales iónicos. 4) Participan en la señalización célula-célula, afectan la permeabilidad de la membrana, la expresión génica y la señalización intracelular. 5) Se sugiere que poliaminas intracelulares son capaces de inducir apoptosis. 6) Participan en el sistema inmune para la maduración celular en etapa postnatal, específicamente en monocitos y linfocitos. 7) Las poliaminas participan en la transición G1-S del ciclo celular mediante el aumento de la expresión de ciclina A. 8) Participan en el desarrollo del sistema nervioso. 9) Participan en el balance redox del organismo. La dieta es una fuente esencial de poliaminas por ejemplo, la dieta mediterránea como en el aceite de oliva, hortalizas, frutas, vino, queso, aves y carne roja presentan altos niveles de estas biomoléculas antiinflamatorias y se asocian a la longevidad. Se han encontrado poliaminas en niveles tóxicos en embutidos lo que puede representar un riesgo potencial para la salud para las personas sensibles o para quienes se encuentran bajo terapias farmacológicas con inhibidores de la monoaminoxidasa. Por otro lado, su desregulación está implicada en procesos como cáncer y enfermedades neurodegenerativas por lo que actualmente se consideran como dianas potenciales en farmacología.

**Palabras clave:** Agmanitina, espermidina, espermina, putrescina, poliaminas.

## SUMMARY

The study of traditional biochemistry has paid little attention to polyamines as active metabolic biomolecules. The aim of this study was to conduct a review on this topic in order to generate a refereed publication that provides knowledge of polyamines and their biological significance. Polyamines are nitrogenated aliphatic organic molecules of low molecular weight containing amino groups regularly distributed along its structure. Their biosynthesis is derived from the decarboxylation of arginine or ornithine to make way for putrescine that produces spermidine and this, spermine and they can interconvert between them. Meanwhile, agmatine comes directly from arginine and is involved in the regulation of nitrogen excretion. The main functions of polyamines are: 1) They participate in homeostasis and fat metabolism. 2) They package nucleic acids affecting chromosome structure and RNA stability. 3) They modulate membrane receptors and ion channels. 4) They participate in cell-cell signaling affecting membrane permeability, gene expression and intracellular signaling. 5) It is suggested that intracellular polyamines are capable of inducing apoptosis. 6) They are involved in the cellular immune system in postnatal maturation stage, specifically in monocytes and lymphocytes. 7) Polyamines are involved in the cell cycle G1-S transition by increasing the expression of cyclin A. 8) They participate in the development of the nervous system. 9) They play a role in the body redox balance. Diet is an essential source of polyamines, for example the Mediterranean diet, specifically olive oil, vegetables, fruits, wine, cheese, poultry and red meat have high levels of these anti-inflammatory molecules and are associated with longevity. Polyamines found in toxic levels in sausages may represent a potential health risk for sensitive people or who are under pharmacological therapies for monoamine oxidase inhibitors. Moreover, its deregulation is involved in processes such as cancer and neurodegenerative diseases, therefore they are currently considered as potential targets in pharmacology.

**Keys words:** Agmanitine, espermidine, espermine, putrescine, polyamines



## I. INTRODUCCIÓN

Las poliaminas son compuestos nitrogenados de bajo peso molecular que se forman principalmente por descarboxilación de aminoácidos. Se encuentran en todos los seres vivos, desde microorganismos hasta animales. Son policationes de bajo peso molecular con grupos amino distribuidos de forma regular a lo largo de su estructura. Aparentemente las más importantes son putrescina (1,4-diamino butano) con un peso molecular de 88 uma, espermidina (N-(3 aminopropil)-1,4 diamino butano) de 145 uma y espermina (N, N'-bis-(3 aminopropil)-1,4 diamino butano) de 202 uma (Davis y col., 1992).

Estas moléculas intervienen en diversas funciones como en el sistema inmune, en la regulación de la proliferación celular y apoptosis, intervienen en la actividad antioxidante y antiglicosilante, respuesta al estrés y efectos sobre la mucosa intestinal. Por su carácter policationico, las poliaminas pueden unirse y formar complejos con moléculas polianiónicas tales como algunas proteínas, fosfolípidos, pectinas, ADN y ARN, entre otras. Se presentan naturalmente en forma libre y conjugada y se relacionan con numerosos procesos celulares como división celular, empaquetamiento de ácidos nucleicos, replicación de ADN y otros (Mendoza Forero y col., 2002; Jell y col., 2007; Franco-Mora y Tanabe, 2008).

Al igual que para ciertos aminoácidos, la capacidad de síntesis de las células o de los órganos no es suficiente para satisfacer los requerimientos totales (Ruiz-Cano y col., 2012). Las poliaminas exógenas provienen fundamentalmente de la alimentación, especialmente de lácteos, frutas y algunos vegetales. Las secreciones digestivas, especialmente intestinal y pancreática, los productos del catabolismo de las células intestinales y la flora bacteriana luminal, también contribuyen con gran cantidad de poliaminas al tracto intestinal, al igual que secreciones como la leche materna (Sabater-Molina y col., 2009). A pesar de su importancia biológica, las poliaminas aún se encuentran poco estudiadas (Lightfoot y Hall, 2014) por lo que el presente trabajo pretende generar una revisión sobre la importancia metabólica de las poliaminas.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### 2.1 DESCUBRIMIENTO, UBICUIDAD Y NATURALEZA QUÍMICA DE POLIAMINAS

Las poliaminas fueron descubiertas por Antón van Leeuwenhoek en 1678 quien observó al microscopio muestras de semen desecadas con cristales de espermina fosfato. En 1871, Nicolás Vauquelin redescubrió esos cristales y demostró su relativa insolubilidad en agua y etanol, concluyendo que eran sales de fosfato de un catión inorgánico, probablemente de calcio. En 1865 los cristales fueron descritos nuevamente por Boettcher, quien supuso que la sustancia de la que estaban formados era una proteína, a la que llamó espermatina. Schneider, en 1878 descubrió que los cristales eran sales de fosfato de un compuesto orgánico básico simple. En 1886, Landenburg y Abel dieron nombre a la espermina, base orgánica, por encontrarse en cantidades particularmente altas en el semen humano. Finalmente, no fue hasta 1924 cuando Otto Rosenheim dedujo la fórmula empírica de los cristales y dos años después se consiguieron sintetizar químicamente por primera vez (Olle, 1986; Bouchereau y col., 1999).

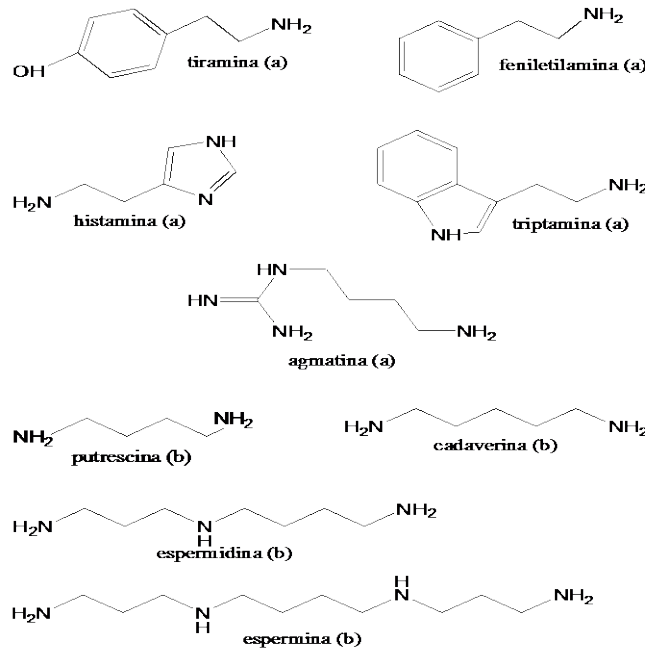
Después de dilucidar su estructura, la espermidina fue aislada de órganos de animales así como de microorganismos y plantas, resultando ser una poliamina universal. La putrescina fue aislada por primera vez a partir de *Vibrio cholerae*, pero su nombre común deriva de las grandes cantidades que se encuentran en la carne putrefacta. Debido a sus orígenes puede sorprender que las poliaminas sean consideradas como reguladores críticos del crecimiento, diferenciación y muerte celular. El descubrimiento de la putrescina y la cadaverina se atribuyen al trabajo de Brieger en 1885, quien aisló estas bases como sales dobles de metales pesados del tejido animal. Estas bases fueron obtenidas mediante el mismo proceso a partir de cultivos bacterianos, así como de tejidos de plantas y animales en diferentes estados, frecuentemente en condiciones de fermentación o putrefacción (Bouchereau y col., 1999; Naila y col., 2010).

Las poliaminas son moléculas policatiónicas constituidas por varios grupos amino a lo largo de la cadena (Cuadro 1). Atendiendo a su estructura química se pueden clasificar en alifáticas (putrescina, espermidina, espermita, cadaverina), aromáticas (tiramina, feniletilamina) o heterocíclicas (histamina, triptamina) (Figura1) (Morgan, 1992).

**Cuadro 1. Fórmula química de poliaminas**

NOMBRE	FORMULA QUIMICA	ABREVIATURA
Diaminopano	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	3
Putrescina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	4
Cadaverina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	5
Norespermina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	3-3
Espermidina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	3-4
Aminopropilcadaverina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	3-5
Homoespermina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	4-4
Caldopentamina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{C}_5\text{H}_2)_3\text{NH}_2$	3-3-3-3
Aminopropilcavalmina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	3-4-3-4
Bis(aminopropil)homoespermidina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	3-4-4-3
Aminobutilcanavalmina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	4-3-4-4
Aminopropilhomoespermina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	3-4-4-4
Homopentamina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	4-4-4-4
N5-aminobutilhomoespermina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2)_4(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	4-(4)-4-4
Caldohexamina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	3-3-3-3-3
Homocaldohexamina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	3-3-3-3-4
Termohexamina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	3-3-3-4-3
Homotermohexamina	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	3-3-4-3-3
Agmatina	$\text{NH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	Agm
N6-metilagmatina	$\text{NH}_2\text{C}(\text{NCH}_3)\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	Me.Ag

(Modificado de Morgan, 1992)



**Figura 1. Fórmula química de las principales aminas (a) y poliaminas (b)**

En función del número de grupo aminos de la molécula, se puede hablar de monoaminas (histamina, feniletilamina, tiramina), diaminas (putrescina, cadaverina) o poliaminas (espermidina, espermina) (Fernández y Álvarez, 2008). Forman puentes de hidrógeno con disolventes hidrofílicos como el agua y los alcoholes y son solubles en ellos. A pH fisiológico están en estado policatiónico e interaccionan fuertemente con diferentes macromoléculas polianiónicas como el ADN y el ARN, quedando solamente del 7 al 10% del total del contenido celular de poliaminas en su forma libre (Takahashi y Kakehi, 2010). Sus características les confieren estabilidad estructural, capaces de resistir tanto las condiciones ácidas como alcalinas y los cambios de temperatura (Ruiz-Cano y col., 2012). Además de encontrarse en forma de bases alifáticas libres, las poliaminas pueden existir conjugadas con carbohidratos, esteroides, fosfolípidos y péptidos, así como unidades subestructurales dentro de numerosas familias de alcaloides (Olle, 1986).

Las poliaminas más comunes son putrescina, espermidina, espermina y, descubierta en 1994 en el cerebro de mamíferos y derivada de la L-arginina, la

guanidino-amina agmatina o agmatina (Ruiz-Cano y col., 2012), originalmente identificada como un neurotransmisor (Regunathan y col., 2000). La putrescina, la espermidina y espermina constituyen el grupo de poliaminas más estudiado aunque otras aminas como la histamina y la cadaverina también aparecen de forma natural en las células vivas, pero no se incluyen normalmente dentro del término general de poliaminas sino que son consideradas como aminas biógenas (Moinard y col., 2005). En las bacterias y arqueas, las poliaminas principales son la espermidinatriaminas, espermidina y homoespermidina. En los eucariotas es abundante la espermidina y en algunas plantas, levaduras y animales, la espermina (Shaw y col., 2010).

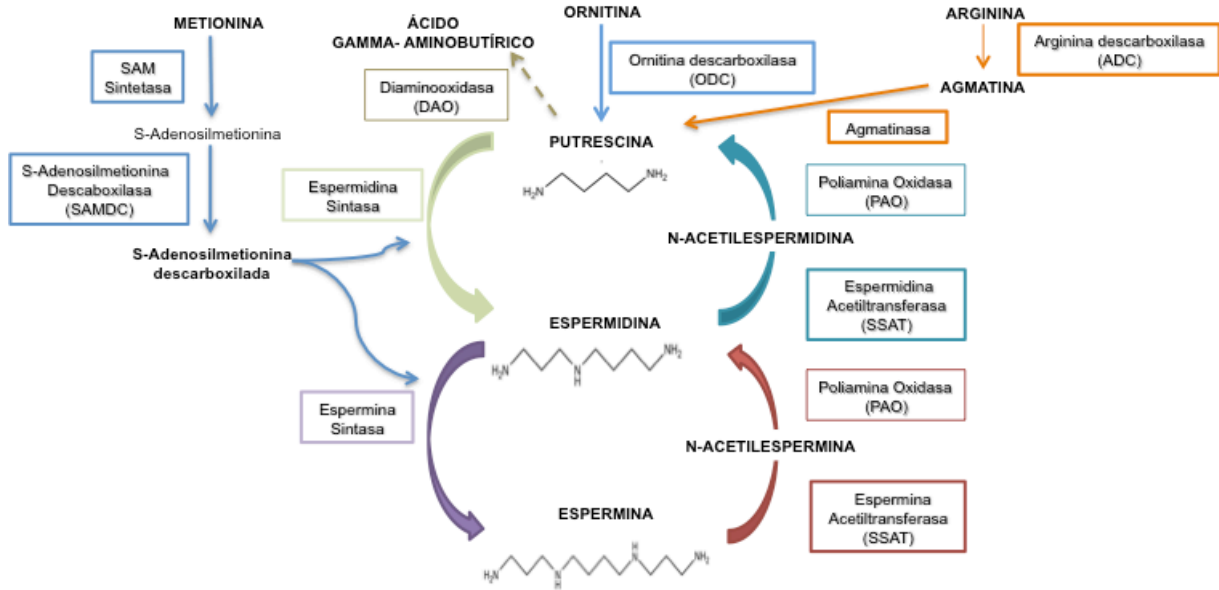
## **2.2 METABOLISMO DE POLIAMINAS**

En los seres humanos las poliaminas provienen de dos fuentes, por un lado un origen endógeno por la biosíntesis de novo e interconversiones entre ellas mismas, así como de las secreciones digestivas (especialmente intestinal y pancreática) las descamaciones y los productos del catabolismo de las propias células intestinales. Por otro lado, un origen exógeno a partir del consumo dietético y mediante la producción de poliaminas por los microorganismos intestinales (Naila y col., 2010, Minois y col., 2011).

La L-arginina es considerada como un aminoácido no esencial para los mamíferos sanos y en su madurez, pero es un aminoácido esencial para los mamíferos jóvenes en desarrollo. La L-arginina también sirve como un precursor para muchas moléculas que son importantes para la fisiología celular, incluyendo prolina, glutamato, óxido de creatina, óxido nítrico (NO) y poliaminas. Este amino ácido se convierte en NO mediante la acción de la NO sintasa (NOS), mientras que las poliaminas en microorganismos y en plantas son generadas a través de la conversión de L-arginina a ornitina a través de la arginasa o arginina descarboxilasa (ADC) y posteriormente a agmatina y a putrescina. La mayoría de las células de mamíferos tienen la capacidad de producir las poliaminas que necesitan a partir de ornitina por acción de la ornitina descarboxilasa (ODC) que

produce putrescina, la cual es precursor para originar a las otras poliaminas como espermidina y espermina a través de la acción de la espermidina sintasa y espermina sintasa, respectivamente (Greene y col., 2013). La cadaverina se produce a partir del aminoácido lisina en cuanto a poliaminas minoritarias, la agmatina era conocida en bacterias, plantas y algunos otros organismos sin embargo, se descubrió la presencia de actividad de arginina descarboxilasa (ADC) y agmatinasa en tejidos de mamíferos, concretamente en rata (Grüdemann y col., 2003).

El metabolismo de las poliaminas ha sido cuidadosamente conservado a lo largo de la evolución de los seres vivos, existiendo varios mecanismos de regulación que contribuyen a mantener la homeostasis intracelular de estas moléculas (Bouchereau y col., 1999). La biosíntesis de poliaminas puede llevarse a cabo por medio de 2 rutas, la putrescina puede sintetizarse directamente de la ornitina por la acción de la ODC o indirectamente a través de la ADC (Figura 2). La ruta, depende de la especie y del momento del desarrollo en que se produce la síntesis. La espermidina y la espermina provienen de la putrescina por transferencia de grupos aminopropilo de S-adenosil metionina (SAM) (Moschou y col., 2012). La ODC es una enzima que depende de fosfato de piridoxal para su actividad. Se encuentra en niveles bajos en las células en estados fisiológicos de latencia. Su actividad puede elevarse varias veces como respuesta a diversos estímulos tróficos tales como hormonas, drogas, regeneración de tejido y factores de crecimiento. La ornitina disponible para estas reacciones proviene del plasma. Además, la putrescina puede formarse dentro de las células por la acción de la arginasa. Es posible que esta enzima, ampliamente distribuida en los diferentes tejidos, se encuentre presente en los tejidos extra hepáticos para aportar ornitina a la biosíntesis de poliaminas. La función fisiológica tradicional de la arginasa es su participación en el ciclo de la urea (López-Contreras y col., 2008).



**Figura 2. Metabolismo general de las poliaminas** (modificado de Algranati y col., 2006).

La ornitina y la arginina son los dos aminoácidos precursores de poliaminas. La ornitina se descarboxila para producir putrescina mientras que arginina produce agmatina. La putrescina es convertida en espermidina por la adición de un grupo aminopropilo y la acción de la enzima espermidina sintasa. Este grupo procede de la metionina, la cual primero es convertida en SAM y luego descarboxilada enzimáticamente por la SAM-descarboxilasa (SAMDC), que en mamíferos es activada por putrescina e inhibida por espermidina y está presente en los tejidos en muy bajas concentraciones. La espermidina es convertida a su vez en espermina por la espermina sintetasa y la adición de un segundo grupo propilamino. Es importante mencionar que la acción de las enzimas espermidina sintasa y espermina sintetasa debe incorporar los grupos propilamina para la síntesis de espermidina y espermina respectivamente pero, a pesar de la similitud, tienen especificidad por su propio sustrato. En el caso de la espermidina sintasa, se ha observado que su actividad se incrementa en respuesta a hormonas, regeneración tisular y factores de crecimiento celulares. Las poliaminas a su vez, se pueden interconvertir unas en otras mediante dos reacciones acopladas. La desacetilación, mediada por una poliamina oxidasa supone un mecanismo de control de los niveles celulares de poliaminas libres (Loret y col., 2000).

Las poliaminas son catabolizadas mayoritariamente por desaminación oxidativa, ruta catabolizada por la diaminooxidasa (DAO), enzima que se ha localizado en diferentes tejidos, como mucosa intestinal, hígado y riñón. La putrescina puede ser oxidada por DAO produciendo alfa-aminobutiraldehído en lugar de convertirse a espermidina. Este aldehído puede posteriormente ser oxidado a gamma-aminobutirato (GABA) o dar origen a compuestos cíclicos. Además, la putrescina

puede también ser acetilada por una enzima microsomal y la monoacetilputrescina ser oxidada por una monoaminaoxidasa, para producir GABA lo que ocurre en tejidos como el cerebro, que tienen baja actividad de DAO. La acetilación de las poliaminas puede llevarse a cabo también por una enzima nuclear que, con espermidina como sustrato, forma preferentemente N1-acetilespermidina. Las poliaminas acetiladas han sido encontradas en cantidades pequeñas en sangre y orina, pero no es clara la importancia de la acetilación en la excreción de estos compuestos. Además, las poliaminas se originan a partir de los enterocitos exfoliados y estos se han considerado como una posible fuente de poliaminas lumbinales debido a su alto contenido (Wang y col., 2012).

Asimismo, otra enzima, la poliamina oxidasa (PAO), participa en la degradación de estas moléculas y de sus derivados acetilados. PAO cataliza la desaminación oxidativa de espermidina produciendo espermidina o putrescina, dependiendo de la naturaleza de sustrato (Bjelakovic y col., 2012). La agmatina es catabolizada por acción de la agmatinasa y forma putrescina (Ruiz-Cano y col., 2012). La actividad catabólica de PAO y de la espermina oxidasa generan altas cantidades de peróxido de hidrógeno, lo cual favorece la apoptosis (Chaturvedi y col., 2004).

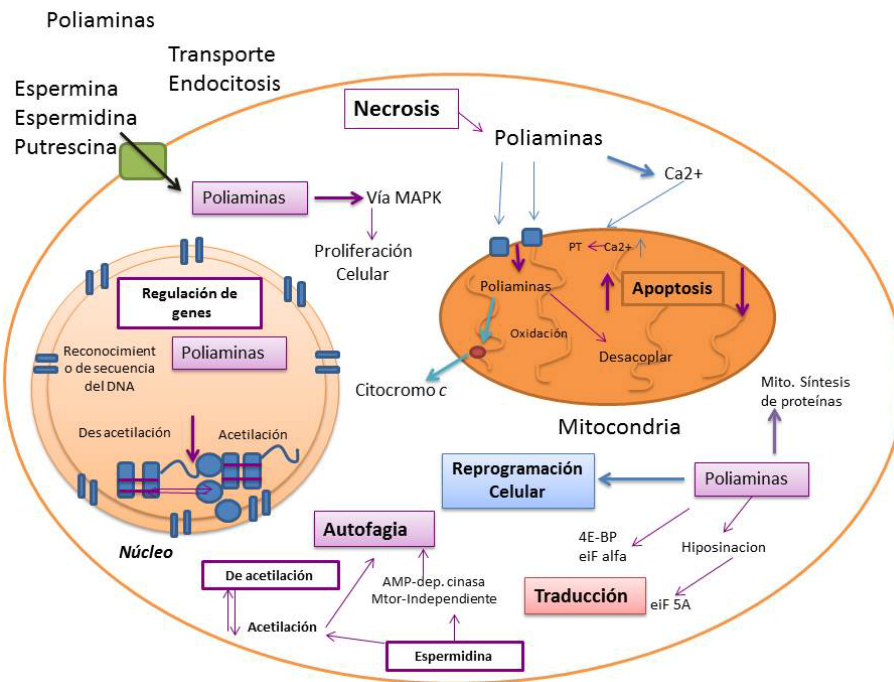
La homeostasis de las poliaminas está fuertemente regulada y depende de un equilibrio entre la velocidad de su biosíntesis, catabolismo, excreción y absorción. El transporte a través de la membrana está reconocido como un factor importante en la homeostasis de poliaminas. Se han descrito en detalle mecanismos para la afluencia o la excreción de poliaminas en bacterias sin embargo, se sabe mucho menos sobre la identidad molecular de las proteínas portadoras de poliaminas en las células eucariotas (Aouida y col., 2005). La afluencia y la excreción de las poliaminas es controlado como parte del crecimiento de las células, con mayor afluencia y disminución de flujo de salida durante los períodos de rápido crecimiento celular (Enkvetchakul y col., 2004). Adicionalmente, la ODC es degradada muy rápidamente cuando el nivel de poliaminas incrementa. La degradación de esta enzima está dada por una vía independiente de ubiquitinas a través de la anti-enzima, una proteína inhibidora inducida por poliaminas. Una vez



que la OCD se asocia con la antienzima es degradada por la unidad 26S del proteasoma, proceso dependiente de ATP (Murakami y col., 2000).

### 2.3 FUNCIONES BIOLÓGICAS DE POLIAMINAS

Numerosos estudios, realizados en seres humanos y en animales de experimentación han evidenciado la importancia de las poliaminas en los estados de salud y enfermedad. Son fundamentales en el hombre en los procesos de señalización, replicación, transcripción, traducción, crecimiento, desarrollo, diferenciación y apoptosis celulares, en la maduración y mantenimiento del tracto gastrointestinal, en la estimulación del sistema inmunitario, en la modulación de diferentes actividades enzimáticas, en la carcinogénesis y en el crecimiento de tumores, y como antioxidantes naturales, entre otras acciones (Figura 3) (Higashi y col., 2006; Gómez y col., 2008; Landau y col., 2010; Ruiz-Cano y col., 2012).



**Figura 3. Funciones de poliaminas a nivel celular** (Minois y col., 2011). Las poliaminas están relacionadas con la regulación de la muerte y la proliferación celular, la síntesis de proteínas, expresión génica, autofagia y reprogramación celular. PT: transición de permeabilidad;  $\Delta\psi_m$ : potencial de membrana mitocondrial.

Las poliaminas presentan numerosas y diferentes funciones con potenciales efectos benéficos para el organismo (Cuadro 2). Entre dichos efectos destacan sus posibles implicaciones en los procesos de crecimiento, proliferación y apoptosis, en la maduración del tracto gastrointestinal, su posible papel como antioxidantes, en la carcinogénesis y el crecimiento de tumores, en las alteraciones del estado cognitivo, entre otras funciones (Ruiz-Cano y col., 2012).

**2.3.1 Poliaminas y estabilización de ADN y ARN:** Los niveles de poliaminas en las células, especialmente en el núcleo se detectan en un rango milimolar y pueden unirse a ácidos nucleicos a través interacciones inespecíficas electrostáticas y puentes de hidrógeno. Algunos estudios han mostrado que los sitios de unión en espermina y ADN se encuentran dentro de los surcos mayores y menores (Figura 4). Las poliaminas causan la condensación y agregación del ADN, a bajas concentraciones la putrescina se une de forma preferencial a través de los surcos menores y mayores de la doble cadena de ADN (Figura 5) mientras que la espermina y la espermidina sólo a los mayores. A altas concentraciones la unión de la putrescina es débil mientras que la espermidina y espermina se unen fuertemente a los surcos menores y mayores aunque la espermina prefiere los surcos mayores. También se han observado uniones electrostáticas al esqueleto azúcar-fosfato sin alterar la estructura B del ADN por el contrario, las poliaminas favorecen la estabilización de la doble cadena (Ouameur y Tajmir-Riahi, 2004).

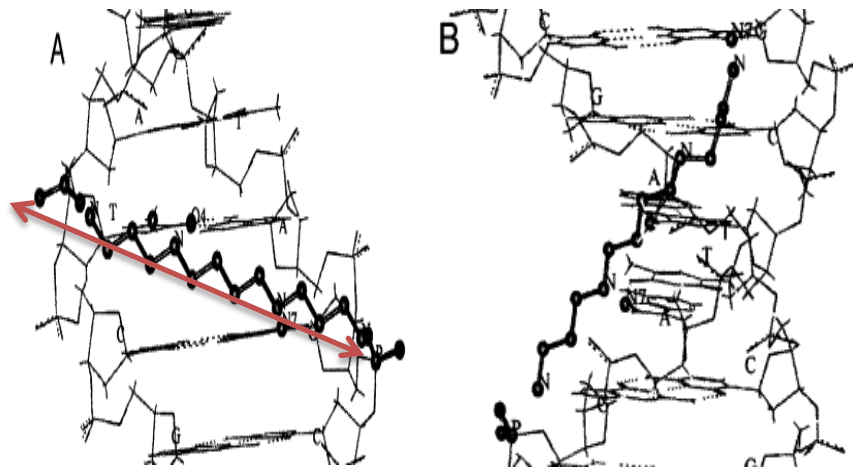
Se ha encontrado que las poliaminas modulan la conformación cuádruplex en la región promotora y afectan la expresión de genes. La espermina también se ha involucrado en muchos procesos celulares como la regulación de la transcripción al afectar la capacidad de unión de proteínas al ARN y la interacción con el ADN para promover su condensación y protegerlo de la desnaturalización y agentes ionizantes como la radiación y especies reactivas de oxígeno (ROS) (Wang y col., 2012). Las poliaminas pueden causar cambios estructurales en el ARN de doble cadena y ARN ribosomal (Igarashi y Kashiwagi, 2000).

**Cuadro 2. Funciones de poliaminas y sus potenciales efectos benéficos.**

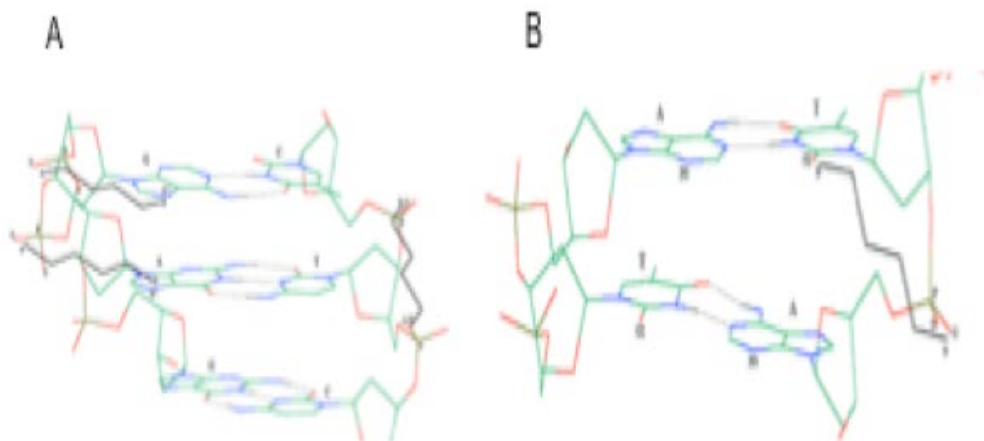
Tipo	Diana	Alteración	Efectos Benéficos	Referencia
Seres Humanos	Sistema Circulatorio	Cardiovascular	Protector	(Soda y col., 2009)
	Colon	Antioxidante	Estimula maduración y antineoplásico	(Higashi y col., 2006; Landau y col., 2010; Ruiz-Cano y col., 2012)
		Lactantes	Estimulación de la maduración intestinal	(Dufour y col., 1988)
	Estomago	Colitis ulcerosa	Protector	(Hong y col., 2010)
	Ácidos nucleicos	Estabilización	Condensación y agregación	(Ouameur y Tajmir-Riahi 2004)
		Reparación	Estimulador de la replicación del ADN	(Oredsson, 2003)
		Protección	Condensa y protege de desnaturalización y de especies reactivas de oxígeno	(Wang y col., 2012)
	-----	Inflamación y apoptosis	Mediador de glucocorticoides	(Bjelakovic y col., 2010)
-----	Fibrosis quística	Regulador de la actividad enzimática	(Wright y col., 1978)	
Animales de Experimentación	Pulmón	Neumonía	Protector	(Liao y col., 2009)
	Córtex cerebral	Alteración de los canales de Na <sup>+</sup>	Regulador de la excitabilidad neuronal	(Fleiderovich y col., 2008)
	Tracto Digestivo	-----	Estimulador del desarrollo de la mucosa intestinal y producción de enzimas digestivas	(Sabater-Molina y col., 2009)
	Riñón e hígado	Glomeruloesclerosis	Inhibidor de la progresión	(Soda y col., 2009)
	Corazón	Hipertensión arterial pulmonar	Protector	(Gillespie y Olson, 2010)
	Cerebro	Lesiones traumáticas	Protector	(Zahedi y col., 2010)
		Epilepsia	Neuroprotector	(Bell y col., 2011)
	Fluidos, células, tejidos	Tumores	Biomarcador del desarrollo neoplásico	(Reynoso-Orozco y col., 2008)
	-----	Hipercolesterolemia	Inhibidor de la agregación plaquetaria	(De la Peña y col., 2000)
	-----	Tumores	Protector	(Gaboriau y col., 2005)
Estudios In vitro	Mama	Cáncer	Reductor de metástasis	(Kuo y col., 2009)
	Páncreas	-----	Regulador de la síntesis de insulina	(Ohtani y col., 2009)
	Ovario	Cáncer	Protector	(Marveti y col., 2010)
	Páncreas	Diabetes mellitus	Protector	(Oka y col.; 2010)
	ARN	-----	Estabilizador del ARN	(Imai y col., 2009)
	ADN	Cáncer	Regulador de la proliferación	(Kumar y col., 2009)
	-----	Infecciones virales	Protector	(Yudovin-Farber y col., 2009)
	-----	Cáncer	Quimioprotector	(Hughes y col., 2003)

(Modificado de Ruiz-Cano y col., 2012)

De forma similar a los cationes metálicos, las poliaminas interactúan con el ARN en dos formas principales: de forma inespecífica, en donde las poliaminas difunden alrededor del ARN o, de forma específica, en donde es atrapada dentro de un sitio específico a través de la interacción con residuos del ARN. En este último caso, la interacción depende de la estructura de la poliamina, su estado de protonación, la estructura del ARN y del ambiente iónico. Incluso las poliaminas pueden modificarse covalentemente por acetilación, oxidación o conjugación, lo que afecta el tipo de interacción (Lightfoot y Hall, 2014).



**Figura 4. Modelo de unión de la espermina al ADN.** A) Interacción a lo largo de un surco mayor. B) Interacción a través de un surco mayor (Ruiz-Chica y col. 2001).



**Figura 5. Modelo de unión de la putrescina al ADN.** A) Unión intrasurco fosfato y purina-N7 y unión fosfato-fosfato de la misma cadena en un surco mayor. B) Unión fosfato y timina-O2 de la misma cadena en un surco menor (Ouameur y Tajmir-Riahi, 2004).

**2.3.2 Poliaminas y epigenética:** La epigenética consiste en cambios heredables reversibles en la cromatina que pueden alterar la expresión de genes sin alterar la secuencia del ADN. La metilación del ADN y las histonas son unos de los principales medios de control epigenético ya que se limita la accesibilidad hacia gen subyacente alterando, de este modo, la expresión génica. El grupo metilo se deriva de una molécula esencial en la célula, S-adenosilmetionina (SAM) sin embargo, las poliaminas también requieren SAM para su síntesis. El incremento de la actividad de poliaminas puede causar la interrupción de la metilación celular, lo que puede conducir a la expresión anormal de genes y a la interrupción de otros procesos celulares dependientes de la metilación (Brooks, 2012).

Las enzimas de remodelación de la cromatina como las desacetilasas de histonas (HDAC) y desmetilizas de histonas como la demetilasa 1 lisina-específica (LSD1) han sido validados como dianas para el descubrimiento de fármacos contra el cáncer. Los ácidos poliaminohidroxamínicos (PAHAs) y poliaminobenzamidas (PABAs), análogos de poliaminas, han mostrado una potente inhibición de las HDAC, en la re-expresión de p21 y la inhibición significativa del crecimiento tumoral. Un segundo medio de llegar a las enzimas de remodelación de cromatina con análogos de poliamina se observó con la LSD1. La existencia de esta enzima demostró que la metilación de histonas en lisina es un proceso dinámico similar a otras modificaciones postraduccionales de histonas. La LSD1 cataliza específicamente la desmetilación de la mono-y di-metil Lys-4 de histona-3, estas marcas de cromatina positivas son clave asociadas con la activación transcripcional. Similitudes estructurales y catalíticas entre la LSD1 y poliamina oxidasas han facilitado la identificación de biguanida, bisguanidina y oligoamina, fármacos antidiabéticos y fungicidas análogos de poliaminas con potente acción inhibitoria de la LSD1. La inhibición celular de la LSD1 por estos compuestos únicos llevó a la reactivación de múltiples genes silenciados epigenéticamente importantes en la tumorigénesis (Huang y col., 2009; Sharma y col., 2012).

Recientes experimentos sugieren que las poliaminas tienen influencia directa con las deacetilasas de histonas activas. Como ejemplo, la espermina y la espermidina

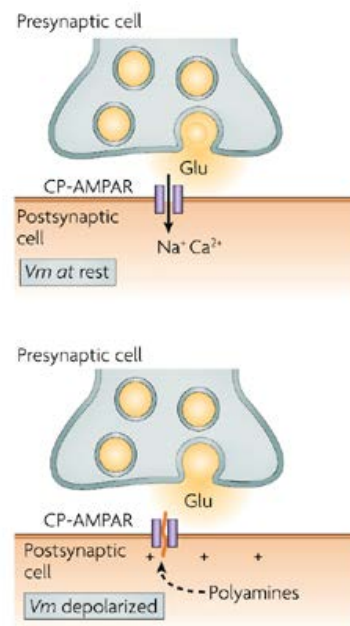
estimulan la actividad HAT y la inhibición de HDAC en sistemas celulares libres. Por otra parte, el incremento de poliaminas está relacionado con la síntesis de ARN en tejidos en crecimiento y la acetilación de histonas durante las etapas tempranas de tejido cardíaco hipertrófico de ratas. En levaduras, la espermidina inhibe la actividad de histona acetiltransferasa y conduce a una hipoacetilación global de la histona H3 en todos los sitios de acetilación situados en el extremo amino terminal (Suppola y col., 2001).

**2.3.3 Poliaminas y estrés oxidativo:** Las poliaminas tienen la capacidad de reducir el daño provocado por ROS (Jang y col., 2012; Shi y col., 2013). Se ha observado que algunas poliaminas son capaces de proteger a microorganismos del ataque de antibióticos y de daño oxidativo (Johnson y col., 2012; Tkachenko y col., 2012). La forma en la que las poliaminas actúan sobre estrés oxidativo parece estar vinculada con su capacidad para atrapar radicales libres (Ha y col., 1998) y para estimular la expresión de enzimas de fase 2 como NAD(P)H quinona oxidoreductasa, glutatión S-transferasa, la subunidad reguladora de la gamma-glutamylcisteina ligasa y UDP-la glucuroniltransferasa vía la activación de el elemento de respuesta antioxidantes por el factor de transcripción Nrf2 (Kwak y col., 2003).

Sin embargo, el catabolismo acelerado de poliaminas genera estrés oxidativo (Cerrada-Gimenez y col., 2011). Los niveles de poliaminas se han visto aumentados en la obesidad infantil y se relacionan con marcadores de estrés oxidativo/nitrosativo y angiogénesis. La homeostasis vascular se mantiene por la secreción de vasodilatadores de los que el NO es la clave. Existe una estrecha relación entre el metabolismo de poliaminas y metabolismo del NO impulsado por la arginina. La arginasa es la enzima central de ciclo de la urea que hidroliza la arginina a ornitina. Esta enzima compite con la NO sintasa por el sustrato, la arginina, y redirecciona el metabolismo a la formación de poliaminas. Los niveles de poliaminas en sangre presentan correlación positiva con marcadores de estrés nitrosativo y oxidativo, de inflamación, de daño endotelial y de adipocitoquinas así

como con medidas antropométricas indicativas de la obesidad (Codoñer-Franch y col., 2011).

**2.3.4 Poliaminas y permeabilidad de membrana:** Las poliaminas son reguladores endógenos de los canales iónicos así como moduladoras de la inflamación y nocicepción. Están presentes en las concentraciones considerables en el tracto gastrointestinal y la sinapsis y sus niveles incrementan durante el trauma, la inflamación y cáncer (Zhang y col., 2000; Ahern y col., 2006). Regulan diferentes canales de la membrana plasmática al funcionar como bloqueadores de poros (Figura 6) y, por lo tanto, juegan un papel importante en la conformación de las respuestas de potencial de membrana y en señalización célula-célula (Enkvetchakul, 2004). Afectan la permeabilidad de la membrana, la expresión génica, la señalización intracelular y la apoptosis a través de interacciones no covalentes o conjugación específica con proteínas, ácidos nucleicos, fosfolípidos y otras sustancias ácidas (Bachrach y col., 2001).



**Figura 6. Mecanismo bloqueador de poliaminas sobre canales iónicos.** El canal iónico está abierto con potenciales negativos (arriba) o cerrado por bloqueo de poliaminas durante la despolarización (abajo) (Kullmann y Lamsa, 2007).

**2.3.5 Poliaminas, apoptosis e inhibición de la proliferación celular:** El tejido de la mucosa intestinal en mamíferos es de rápida regeneración y el mantenimiento de su integridad depende de un equilibrio dinámico entre la proliferación celular y la apoptosis. La espermidina, espermina y putrescina son moléculas que están íntimamente implicadas en el control de la homeostasis epitelial. La proliferación normal del epitelio intestinal depende de la oferta de poliaminas a las células que se dividen en las criptas y también regulan la apoptosis. La disminución de poliaminas celulares mediante la inhibición de la ODC inhibe la proliferación del epitelio intestinal (Wang y col., 2012) y promueve la acumulación de p53 (Bhattacharya y col., 2009).

El agotamiento de poliaminas también provoca arresto del ciclo celular en G1 por inducción de p21 y Gadd45a y reducción de la expresión de ciclinas. Sin embargo, células depletadas de poliaminas permanecen viables ya que se encienden mecanismos como la autofagia (Landau y col., 2012). En macrófagos alveolares, el aumento en la síntesis y captura de poliaminas se asocia con apoptosis (Liao y col., 2009). La biosíntesis de poliaminas varía durante el ciclo celular, con picos en las transiciones de G(1)/S y S/G(2). Cuando se inhibe la síntesis de poliaminas se afecta principalmente la fase S ya que disminuye la expresión de ciclina A (Oredsson, 2003).

Tanto las poliaminas como el NO tienen funciones fundamentales en los procesos celulares y la señalización celular. El óxido nítrico y poliaminas estimulan la proliferación celular y tienen un efecto positivo sobre la progresión del ciclo celular. Las poliaminas ejercen su efecto celular a través de su capacidad para unir ácidos nucleicos y proteínas y se ha demostrado que la promoción de un estado antiapoptótico en varias líneas celulares. Por otra parte, el NO puede estimular PI3K/Akt-1 vías de señalización, que promueven la supervivencia celular (Greene y col., 2013).

**2.3.6 Poliaminas y Vías de transducción de señales:** Numerosos factores intervienen en la homeostasis de la mucosa intestinal, entre ellas la apoptosis. La



disminución de poliaminas en células intestinales induce la activación de Akt, mediando la supresión de la apoptosis a través de la inhibición de la caspasa 3 (Zhang y col., 2004). Se ha observado que el agotamiento de poliaminas celulares induce la fosforilación de PDK1 (cinasa que induce la fosforilación de Akt) y aumenta su actividad cinasa lo cual se asocia con un aumento de Akt fosforilada (pAkt) y la actividad de Akt cinasa la cual bloquea la apoptosis (Keledjian y col., 2012). Por otro lado, la espermidina ha mostrado capacidad para inhibir la inflamación en células de microglía bloqueando las vías PI3K/Akt y MAPKs así como la translocación de la subunidad p65 de NF- $\kappa$ B y la expresión de IL6 y TNF- $\alpha$  (Choi y Park, 2012).

Estudios recientes sugieren que las poliaminas están implicadas en la expresión y activación de MAPKs. La espermidina estimula la fosforilación de tirosin cinasas, de ERK1 y ERK2 y la activación del oncogen c-myc, lo cual promueve la proliferación celular. Tras estimulación mitogénica, se ha observado una activación simultánea de la biosíntesis de poliaminas y la transcripción del protooncogén c-fos. Del mismo modo, la transformación maligna da lugar a un aumento de la biosíntesis de poliaminas, la desregulación de ODC, y la amplificación de protooncogenes (Bachrach y col., 2001).

**2.3.7 Poliaminas y envejecimiento:** El nivel de poliaminas disminuye con la edad de forma tejido específica. Nishimura y col. (2006) observaron que los niveles de espermidina disminuyeron en 11 de 14 tejidos en ratones hembra de diferentes edades mientras que la espermina disminuyó únicamente en piel, corazón y músculo y la putrescina se mantuvo baja en todos los casos. Por otro lado, la adición de espermidina aumenta la vida útil de levaduras, gusanos, moscas y la supervivencia de las células inmunes humanas (Eisenberg y col., 2009). También se ha observado que reduce el daño oxidativo en ratones y aumenta la resistencia al peróxido de hidrógeno y al calor en levaduras. El mecanismo de acción parece estar relacionado con autofagia. En *Drosophila melanogaster* la espermidina es capaz de aumentar la longevidad y actividad locomotora mediante un mecanismo relacionado con autofagia después del tratamiento con paraquat (Minois y col.,

2012).

Muy pocos estudios han abordado los mecanismos de la muerte celular necrótica de manera sistemática. En *C. elegans*, la acidificación del citoplasma se requiere para la muerte celular necrótica, mientras que la alcalinización tiene efecto citoprotector. De acuerdo con este punto de vista, la administración de espermidina a levaduras, o la alcalinización del medio con NaOH prolonga la vida útil de la levadura y aumenta el pH citosólico y extracelular (Eisenberg y col., 2009). Se ha observado que el envejecimiento cronológico (envejecimiento post-mitótico) y el envejecimiento replicativo (envejecimiento de células madre) en células de levadura se inhiben significativamente por la suplementación de espermidina. Tal efecto podría estar relacionado con la reducción de la acetilación de varios residuos de lisina localizados en el extremo N-terminal de la histona H3 (Lys9, Lys14 y Lys18) (Morselli y col., 2009).

**2.3.8 Poliaminas y reproducción:** Las poliaminas son conocidas por ser indispensables para la reproducción incluyendo la espermatogénesis, ovogénesis, la embriogénesis y la implantación embrionaria. Curiosamente, algunos datos correlativos indican una posible participación en el proceso de fertilización. Por ejemplo, el plasma seminal de hombres infértiles contiene niveles muy bajos de la espermina y espermidina, en comparación con esperma normal. Además, la eficiencia de la fertilización disminuye gradualmente con la edad paterna avanzada, paralela a la disminución de la concentración intracelular de poliaminas. Las poliaminas también están involucradas en la motilidad de los espermatozoides y su morfología (Bauer y col., 2013).

**2.3.9 Poliaminas y cáncer:** El metabolismo de las poliaminas está frecuentemente alterado en las células cancerosas y se asocia con concentraciones de poliaminas superiores a lo observado en células normales. De hecho, la inhibición de poliaminas o de su biosíntesis es una estrategia potencial para la quimioterapia del cáncer. Se ha demostrado en muchos sistemas celulares que las poliaminas son necesarias para el crecimiento óptimo. Sin embargo, en enfermedades

hiperplásicas hay un aumento en la actividad de la enzima ODC y de los niveles de las poliaminas en los tejidos dañados (Bachrach, 2004). Cambios en el contenido de ornitina descarboxilasa (ODC) se relacionan con respuesta a promotores tumorales y cancerígenos (Pegg, 2006).

Uno de los primeros eventos en la proliferación de célula es la inducción de la biosíntesis de poliaminas y se sabe que la sobreexpresión de ODC más allá de cierto umbral mínimo puede inducir la transformación celular y la promoción del tumor, ya que las poliaminas de proliferación celular (espermina y espermidina) deben mantener un nivel alto, pero no elevarse demasiado, o sucederá un proceso de apoptosis. La vía de retorno a través de la espermidina/espermina-N(1)-acetiltransferasa (SSAT) y PAO desempeñan un importante papel regulador en este comportamiento bivalente (Medina y col., 1999). La acumulación de putrescina vía SSAT y acetil poliamina oxidasa (APAO) provoca la acumulación de compuestos tóxicos con potencial cancerígeno, mientras que la síntesis acelerada de poliaminas vía ODC favorece la proliferación celular (Smirnova y col., 2012). Se ha postulado que la regulación de SSAT es clave para mantener la homeostasis de poliaminas y se visualiza como un blanco para la quimioterapia contra cáncer (Pegg, 2008).

En cáncer colorectal, la inhibición de la ODC disminuye el crecimiento de los tumores y el desarrollo de adenomas colorrectales. Se ha observado que la ingesta dietética de poliaminas por encima de la cantidad media de la población se asocia con un 39% más de probabilidad de presentar adenoma colorectal, por lo que el riesgo de dicho padecimiento puede ser modificable a través de la dieta (Vargas y col., 2012). De esta forma, las poliaminas afectan los tratamientos contra la carcinogénesis, ya que su aumento no sólo se asocia con la proliferación celular y disminución de la apoptosis, sino con la expresión de genes que afectan a la invasión y la metástasis. Se sabe que las poliaminas están involucradas en el proceso de angiogénesis ya que se produce en respuesta al crecimiento del tumor. La Difluorometilornitina (DFMO), que inactiva irreversiblemente ODC, es el ejemplo más estudiado de un inhibidor del

metabolismo de las poliaminas que suprime el desarrollo del cáncer en modelos animales (Meyskens y Gerner, 1999).

## **2.4 Poliaminas exógenas**

En los años 60 se observó la relación entre poliaminas en los alimentos y la presencia de crisis hipertensivas graves. Algunas poliaminas de estructura alifática como la putrescina, cadaverina y agmatina, pueden ser producidas por microorganismos con capacidad para descarboxilar la lisina, la ornitina y la arginina, por lo que además de la presencia endógena, debe considerarse la posibilidad de que este tipo de aminos de origen microbiano pueden acumularse durante la elaboración y almacenamiento de los alimentos y causar alguna alteración a nivel vascular (Bover-Cid y col., 2005).

La ingesta de poliaminas en la leche materna se considera esencial para la maduración postnatal del sistema inmunitario y el intestino delgado (Atiya y col., 2013). La leche materna es un alimento esencial y primordial en la primera etapa del recién nacido. Constituye innumerables cualidades que permiten al niño generar inmunidad, contar con nutrimentos como proteínas, grasas e hidratos de carbono y, a su vez, contiene compuestos biológicamente activos como vitaminas, anticuerpos y poliaminas. La espermina, espermidina y putrescina se relacionan con el desarrollo gastrointestinal del recién nacido ayudando a evitar alergias alimentarias y disminuyendo la permeabilidad de las proteínas antigénicas. Las enzimas PAO y DAO generan aldehídos, aminoácidos y peróxido de hidrógeno en calostro humano y leche materna, lo que podría tener potenciales efectos antimicrobianos promoviendo el estrés oxidativo. Probablemente PAO está presente en la leche materna este durante todo el período de lactancia y contribuye así a los efectos protectores de la leche humana (Bjelakovic y col., 2012). El efecto de la suplementación exógena con putrescina en la dieta durante el crecimiento de los animales recién nacidos incluidos terneros, pollos y lechones, previamente sometidos a estrés por infección con coccidiosis, mostró la

recuperación de los animales y una alta tasa de renovación celular del epitelio intestinal (Sanjay y col., 2006).

La agmatina ha mostrado un papel potencialmente positivo en la producción de secretagogos y su beneficio a nivel neuronal, vascular, metabólico y en funciones terapéuticas. Debido a que el origen de la agmatina es la ADC, con poca actividad en los mamíferos, su presencia se atribuye principalmente a la dieta, sobre todo en productos fermentados. Esta poliamina es, además, indicador crucial de la frescura en los alimentos como pescados y productos cárnicos. En particular, niveles altos de agmatina se observan en las bebidas alcohólicas como el vino, la cerveza y el sake, lo que parece confirmar también el papel de las levaduras en su producción (Galgano y col., 2012). La dieta mediterránea está asociada a la longevidad y contiene importantes cantidades de poliaminas. El aceite de oliva, hortalizas, frutas, vino, queso, aves y carne roja presentan mayor cantidad de estas biomoléculas antiinflamatorias (Thanh y col., 2011).

Se han encontrado poliaminas en niveles tóxicos en embutidos lo que puede representar un riesgo potencial para la salud de las personas sensibles o para quienes están en terapias farmacológicas con inhibidores de la monoaminoxidasa (Papavergou y col., 2012). Las poliaminas más frecuentes en alimentos son histamina, tiramina, putrescina, cadaverina, triptamina,  $\beta$ -feniletilamina, espermina y espermidina. Si bien, las intoxicaciones alimentarias más frecuentes están relacionadas con la histamina y la tiramina, cuyos aminoácidos precursores son la histidina y tirosina, respectivamente. La intoxicación por histamina es la más conocida, existiendo referencias desde finales del siglo XIX sobre la incidencia de esta enfermedad, conocida como enfermedad escombroides debido a que los trastornos tenían lugar tras la ingestión de pescados del grupo Escombroidae. La intoxicación producida por tiramina se conoce también como reacción del queso, debido a los altos niveles que ésta presenta en algunos quesos. Además de su propia toxicidad, estudios recientes han demostrado que la tiramina favorece la adhesión de patógenos como *Escherichia coli* O157:H7 a la mucosa intestinal (Fernández y Álvarez, 2008).

### **III. CONCLUSIONES**

Las poliaminas están involucradas en múltiples funciones biológicas, así como en procesos patológicos. Su naturaleza química les permite interactuar con ácidos nucleicos y proteínas, por lo que se consideran elementos estructurales básicos y promueven la homeostasis. Sin embargo, su desregulación afecta procesos epigenéticos, de proliferación celular y apoptosis por lo que se ven relacionadas con el cáncer. Su presencia en alimentos es importante y se relacionan con estrés oxidativo, longevidad y mantenimiento del sistema inmune. Estas moléculas pueden ser clave en investigaciones relacionadas con la industria alimentaria, farmacéutica, la agricultura, la medicina, entre otras.

El estudio de estas biomoléculas resulta de gran relevancia, y se hace necesario profundizar en el conocimiento bioquímico y funcional para comprender mejor su papel en la regulación metabólica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahern GP, Wang X, Miyares RL. 2006. Polyamines are Potent Ligands for the Capsaicin Receptor TRPV1. *J Biol Chem.* 281:8991-8995.
- Algranati ID, Serra MP, Carrillo C, González NS. 2006. Biología molecular del metabolismo de poliaminas en parásitos tripanosomátidos. Expresión de genes heterólogos de ornitina y arginina decarboxilasa en *Trypanosoma cruzi*. *Revista Química Viva.* 5:78-94 Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86350204>
- Aouida M, Leduc A, Poulin R, Ramotar D. 2005. *AGP2* encodes the major permease for high affinity polyamine import in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 280:24267-24276.
- Atiya Ali M, Strandvik B, Sabel KG, Palme Kilander C, Strömberg R, Yngve A. 2013. Polyamine levels in breast milk are associated with mothers' dietary intake and are higher in preterm than full-term human milk and formulas. *J Hum Nutr Diet.* doi: 10.1111/jhn.12156
- Bachrach U. 2004. Polyamines and Cancer: Minireview article. *Amino Acids* 26:307-309.
- Bachrach U, Wang Y-C, Tabib A. 2001. Polyamines: New cues in cellular signal transduction. *Physiology* 16(3):106-109
- Bauer MA, Carmona-Gutiérrez D, Ruckenstein C, Reisenbichler A, Megalou EV, Eisenberg T, Magnes C, Jungwirth H, Sinner F, Pieber T, Fröhlich KU, Kroemer G, Tavernarakis N, Madeo F. 2013. Spermidine promotes mating and fertilization efficiency in model organisms. *Cell Cycle* 12:2, 346–352.
- Bell MR, Belarde JA, Johnson HF, Aizenman CD. 2011. A neuroprotective role for polyamines in a *Xenopus* tadpole model of epilepsy. *Nat Neurosci.* 14(4):505-12.
- Bhattacharya S, Ray RM, Johnson LR. 2009. Role of polyamines in p53-dependent apoptosis of intestinal epithelial cells. *Cell Signal.* 21:509–522
- Bjelakovic L, Kocic G, Bjelakovic B, Najman S, Stojanovic D, Jonovin M, Pop-Trajkovic Z. 2012. Polyamine Oxidase and Diamine Oxidase Activities in Human Milk during the First Month of Lactation. *Iran J Pediatr.* 22(2): 218–222.

- Bouchereau A, Aziz A, Larher F, Martin-Tanguy J. 1999. Polyamines and environmental challenges: recent development. *Plant Sci.* 140:103-125
- Bover-Cid S, La Torre Moratalla ML, Garriga M, Vidal Carou MC. 2005. Aminas biógenas en productos cárnicos: un repaso a su origen, importancia y control. *Eurocarne.* 141:1-6. Disponible en: <http://www1.clermont.inra.fr/tradisausage/Publi/Spain/Eurocarne%20141.pdf>
- Brooks Wesley H. 2012. Autoimmune Diseases and Polyamines. *Clin Rev Allergy Immunol.* 42:58-70
- Cerrada-Gimenez M, Pietilä M, Loimas S, Pirinen E, Hyvönen MT, Keinänen TA, Jänne J, Alhonen L. 2011. Continuous oxidative stress due to activation of polyamine catabolism accelerates aging and protects against hepatotoxic insults. *Transgenic Res.* 20:387-396.
- Chaturvedi R, Cheng Y, Asim M, Bussière FI, Xu H, Gobert AP, Hacker A, Casero RA Jr, Wilson KT. 2004. Induction of polyamine oxidase 1 by *Helicobacter pylori* causes macrophage apoptosis by hydrogen peroxide release and mitochondrial membrane depolarization. *J Biol Chem* 279:40161-40173
- Choi YH, Park HY. 2012. Anti-inflammatory effects of spermidine in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *J Biomed Sci.* 19:31
- Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Esta RI, Herrera-Martín G, Alonso-Iglesias E. 2011. Polyamines Are Increased in Obese Children and Are Related to Markers of Oxidative/Nitrosative Stress and Angiogenesis. *J Clin Endocr Metab.* 96:92821-2825
- Davis RH, Morris DR, Coffino P. 1992. Sequestered end products and enzyme regulation: the case of ornithine decarboxylase. *Microbiol Rev.* 56(2):280-90.
- De la Peña NC, Sosa-Melgarejo JA, Ramos RR, Méndez JD. 2000. Inhibition of platelet aggregation by putrescine, spermidine, and spermine in hypercholesterolemic rabbits. *Arch Med Res.* 31(6):546-50.
- Dufour C, Dandrifosse G, Forget P, Vermesse F, Romain N, Lepoint P. 1988. Spermine and spermidine induce intestinal maturation in the rat. *Gastroenterology.* 95(1):112-6.



- Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckenstuhl C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, Fussi H, Deszcz L, Hartl R, Schraml E, Criollo A, Megalou E, Weiskopf D, Laun P, Heeren G, Breitenbach M, Grubeck-Loebenstein B, Herker E, Fahrenkrog B, Fröhlich KU, Sinner F, Tavernarakis N, Minois N, Kroemer G, Madeo F. 2009. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol.* 11(11):1305-14
- Enkvetchakul D, Bhattacharyya J, Jeliaskova I, Groesbeck DK, Cukras CA, Nichols CG. 2004. Functional characterization of a prokaryotic Kir channel. *J Biol Chem.* 279:47076-47080.
- Fernández M, Alvarez MA. 2008. Las Aminas Biógenas en los alimentos. *Agrocsic.* 2-8. Disponible en:  
[http://digital.csic.es/bitstream/10261/5771/1/IPLA\\_AGROCSIC\\_2.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/5771/1/IPLA_AGROCSIC_2.pdf)
- Franco-Mora O, Tanabe K. 2008. Contenido de poliaminas en anteras y durante la germinación de polen e *Pyrus pyrifolia* nakai. *Agrociencia.* 42:529-536
- Fleiderovich I, Libman L, Katz E, Gutnick MJ. 2008. Endogenous polyamines regulate cortical neuronal excitability by blocking voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105(48):18994-9.
- Gaboriau F, Vaultier M, Moulinoux JP, Delcros JG. 2005. Antioxidative properties of natural Polyamines and dimethylsilane analogues. *Redox Rep.*2005; 10(1):9-18
- Galgano F, Caruso M, Condelli N, Favati F. 2012. Agmatine in Fermented Foods. *Front Microbiol.* 3: 1-7.
- Gillespie MN, Olson JW. 2010. Polyamine regulatory pathways as pharmacologic targets in pulmonary arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 661:375-89.
- Greene JM, Feugang JM, Pfeiffer KE, Stokes JV, Bowers SD, Ryan PL. 2013. L-arginine enhances cell proliferation and reduces apoptosis in human endometrial RL95-2 cells. *Rep Biol Endocrinol.* 11:15
- Gómez Gallego C, Ros Berruezo G, Bernal Cava MJ, Pérez Conesa D, Periago Castón MJ. 2008. Papel de las poliaminas en la alimentación. Importancia de las poliaminas en la alimentación infantil. *Arch Lat Nutr* 58(2): 117-125

- Gründemann D, Hahne C, Berkels H, Schömig E. 2003. Agmatine is efficiently transported by non-neuronal monoamine transporters extraneuronal monoamine transporter (EMT) and organic cation transporter 2 (OCT2). *J Pharmacol Exp Ther.* 304:810-817
- Ha HC, Sirisoma NS, Kuppusamy P, Zweier JL, Woster PM, Casero RA. 1998. The natural polyamine spermine functions directly as a free radical scavenger. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95:11140-11145.
- Higashi K, Kashiwagi K, Taniguchi S, Terui Y, Yamamoto K, Ishihama A, Igarashi K. 2006. Enhancement of +1 Frameshift by Polyamines during Translation of Polypeptide Release Factor 2 in *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 281: 9527-9537.
- Hong SK, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Coburn LA, Williams CS, Delgado AG, Casero RA Jr, Schwartz DA, Wilson KT. 2010. Increased expression and cellular localization of spermine oxidase in ulcerative colitis and relationship to disease activity. *Inflamm Bowel Dis,* 16(9):1557-66.
- Huang Y, Marton LJ, Woster PM, Casero RA. 2009. Polyamine analogues targeting epigenetic gene regulation. *Essays Biochem.* 46: 95–110.
- Hughes A, Smith NI, Wallace HM. 2003. Polyamines reverse non-steroidal anti-inflammatory drug-induced toxicity in human colorectal cancer cells. *Biochem J.* 374(Pt 2):481-488.
- Igarashi Kazuei, Kashiwagi Keiko. 2000. Polyamines: Mysterious Modulators of Cellular Functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 271:559–564.
- Imai M, Chikatsu D, Inomata E, Oshima T, Kawai G. 2009. Docking simulation of polyamines on a kissing-loop RNA dimer. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf).* (53):273-4.
- Jang SJ, Wi SJ, Choi YJ, An G, Park KY. 2012. Increased polyamine biosynthesis enhances stress tolerance by preventing the accumulation of reactive oxygen species: T-DNA mutational analysis of *Oryza sativa* lysine decarboxylase-like protein 1. *Mol Cells.* 34:251-262.
- Jell J, Merali S, Hensen ML, Mazurchuk R, Spornyak JA, Diegelman P, Kisiel ND, Barrero C, Deeb KK, Alhonen L, Patel MS, Porter CW. 2007. Genetically

- altered expression of Spermidine/Spermine *N*<sup>1</sup>-acetyltransferase affects fat metabolism in mice via acetyl-CoA. *J Biol Chem.* 282:8404-8413.
- Johnson L, Mulcahy H, Kanevets U, Shi Y, Lewenza S. 2012. Surface-localized spermidine protects the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane from antibiotic treatment and oxidative stress. *J Bacteriol.* 194(4):813-26.
- Keledjian KM, Marasa BS, Wang JY, Rao JN. 2012. Induced PDK1 kinase activity suppresses apoptosis in intestinal epithelial cells by activating Akt signaling following polyamine depletion. *Int J Clin Exp Med.* 5:221-228.
- Kuo WL, Das D, Ziyad S, Bhattacharya S, Gibb WJ, Heiser LM, Sadanandam A, Fontenay GV, Hu Z, Wang NJ, Bayani N, Feiler HS, Neve RM, Wyrobek AJ, Spellman PT, Marton LJ, Gray JW. 2009. A systems analysis of the chemosensitivity of breast cancer cells to the polyamine analogue PG-11047. *BMC Med.* 17:77.
- Kullmann DM, Lamsa KP. 2007. Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat Rev Neurosci.* 8:687-699
- Kumar N, Basundra R, Maiti S. 2009. Elevated polyamines induce c-MYC overexpression by perturbing quadruplex-WC duplex equilibrium. *Nucleic Acids Res.* 37(10):3321-31.
- Kwak MK, Kensler TW, Casero RA Jr. 2003. Induction of phase 2 enzymes by serum oxidized polyamines through activation of Nrf2: effect of the polyamine metabolite acrolein. *Biochem Biophys Res Commun.* 305(3):662-70.
- Landau G, Bercovich Z, Park MH, Kahana C. 2010. The Role of Polyamines in Supporting Growth of Mammalian Cells Is Mediated through Their Requirement for Translation Initiation and Elongation. *J Biol Chem.* 285:12474-12481.
- Landau G, Ran A, Bercovich Z, Feldmesser E, Horn-Saban S, Korkotian E, Jacob-Hirsh J, Rechavi G, Ron D, Kahana C. 2012. Expression Profiling and Biochemical Analysis Suggest Stress Response as a Potential Mechanism Inhibiting Proliferation of Polyamine-depleted Cells. *J Biol Chem.* 287:35825-35837.

- Liao CP, Lasbury ME, Wang SH, Zhang C, Durant PJ, Murakami Y, Matsufuji S, Lee CH. 2009. Pneumocystis mediates overexpression of antizyme inhibitor resulting in increased polyamine levels and apoptosis in alveolar macrophages. *J Biol Chem.* 284:8174-8184.
- Lighfoot HL, Hall J. 2014. Endogenous polyamine function - the RNA perspective. *Nucl Acid Res.* 42(18):11275-11290
- López-Contreras AJ, Ramos-Molina B, Cremades A, Peñafiel R. 2008. Antizyme Inhibitor 2 (AZIN2/ODCp) Stimulates Polyamine Uptake in Mammalian Cells. *J Biol Chem.* 283:20761-20769
- Loret S, Brolet P, Pierzynowski S, Gouders I, Klimek M, Danielson V, Rosted A, Lesniewska V, Dandrifosse G. 2000. Pancreatic exocrine secretions as a source of luminal polyamines in pigs. *Exp. Physiol.* 85:301-308
- Marverti G, Ligabue A, Guerrieri D, Paglietti G, Piras S, Costi MP, Farina D, Frassinetti C, Monti MG, Moruzzi MS. 2010. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase modulation by novel folate cycle inhibitors in cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol.* 117(2):202-10.
- Medina MA, Quesada AR, Nuñez de Castro I, Sanchez-Jimenez F. 1999. Histamine, Polyamines, and Cancer. *Biochem Pharmacol.* 57:1341–1344.
- Mendoza Forero J, Rocha Salavarrieta PJ, Cayon Salinas DG, 2005. Application of polyamines in oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) stops advance of bud rot disease Malasia. *J Oil Palm Res.* 17:167-174.
- Meyskens FL Jr, Gerner EW. 1999. Review Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent. *Clin Cancer Res.* 5(5):945-51.
- Minois N, Carmona-Gutierrez D, Madeo F. 2011. Polyamines in aging and disease. *Aging.* 3:1-17
- Minois N, Carmona-Gutierrez D, Bauer MA, Rockenfeller P, Eisenberg T, Brandhorst S, Sigrist SJ, Kroemer G, Madeo F. 2012. Spermidine promotes stress resistance in *Drosophila melanogaster* through autophagy-dependent and independent pathways. *Cell Death Dis.* 3:e401
- Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. 2005. Polyamines: Metabolism and Implications in Human Diseases. *Clin Nutr* 24:184-197.

- Moschou PN, Wu J, Cona A, Tavladoraki P, Angelini R, Roubelakis-Angelakis KA. 2012. The polyamines and their catabolic products are significant players in the turnover of nitrogenous molecules in plants. *J Exp Bot.* 63(14):5003-5015.
- Morgan DM. 1992. Uptake of polyamines by human endothelial cells. Characterization and lack of effect of agonists of endothelial function. *Biochem. J.* 286:413-417.
- Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, Criollo A, Chiara MM, Tavernarakis N, Madeo F, Kroemer G. 2009. Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine and resveratrol. *Aging.* 1(12): 961-970
- Murakami Y, Matsufuji S, Hayashi S, Tanahashi N, Tanaka K. 2000. Degradation of Ornithine Decarboxylase by the 26S Proteasome. *Biochem Biophys Res Comm.* 267:1-6
- Naila A, Flint S, Fletcher G, Bremer P, Meerdink G. 2010. Control of biogenic amines in food--existing and emerging approaches. *J Food Sci.* 75(7):R139-50.
- Nishimura K, Shiina R, Kashiwagi K, Igarashi K. 2006. Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *J Biochem.* 139: 81-90.
- Ohtani M, Mizuno I, Kojima Y, Ishikawa Y, Sodeno M, Asakura Y, Samejima K, Oka T. 2009. Spermidine regulates insulin synthesis and cytoplasmic Ca(2+) in mouse beta-TC6 insulinoma cells. *Cell Struct Funct.* 34(2):105-13.
- Oka T, Ohtani M, Suzuki J. 2010. Identification of novel molecules regulating differentiation and hormone secretion and clarification of their functional mechanisms in pancreatic endocrine cells. *Yakugaku Zasshi.* 130(3):377-88
- Olle H. 1986. Putrescine, Spermidine, and Spermine. *Physiology.* 1:12-15
- Oredsson SM. 2003. Polyamine dependence of normal cell-cycle progression. *Biochem Soc Trans.* 31:366-370
- Ouameur AA, Tajmir-Riahi HA. 2004. Structural Analysis of DNA Interactions with Biogenic Polyamines and Cobalt(III) hexamine Studied by Fourier Transform Infrared and Capillary Electrophoresis. *J Biol Chem.* 279:42041-42054.
- Papavergou EJ, Savvaidis IN, Ambrosiadis IA. 2012. Levels of biogenic amines in retail market fermented meat products. *Food Chem.* 2012 135:2750-2755.

- Pegg AE. 2006. Regulation of Ornithine Decarboxylase. *J Biol Chem.* 281:14529-14532.
- Pegg AE. 2008. Spermidine/spermine-N<sup>1</sup>-acetyltransferase: a key metabolic regulator. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E995–E1010
- Regunathan S, Reis DJ. 2000. Characterization of arginine decarboxylase in rat brain and liver: Distinction from ornithine decarboxylase. *J Neurochem.* 74(5):2201-2208.
- Reynoso-Orozco R, Santerre A, Delgado-Saucedo JI, Casas-Solis J. 2008. Polyamines as biomarkers of antitumoral activity of *bursera fagaroides*. *Interciencia* 33(5):384-8.
- Ruiz-Cano D, Pérez-Llamasa F, Zamora S. 2012. Polyamines, implications for infant health. *Arch Argent Pediatr.* 110(3):244-250. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v110n3/v110n3a09.pdf>
- Ruiz-Chica J, Medina MA, Sánchez-Jiménez F, Ramírez FJ. 2001. Fourier transformation Raman Study of the Structural Specificities on the Interaction between DNA and Biogenic Polyamines. *Biophysical J.* 80:443-454
- Sabater-Molina M, Larqué E, Torrella F, Plaza J, Lozano T, Muñoz A, Zamora S. 2009. Effects of dietary polyamines at physiologic doses in early-weaned piglets. *Nutrition.* 25(9):940-6.
- Sanjay R, Girdhar, R. Barta John, A. Santoyo Francisco, K. Smith Trevor. 2006. Dietary Putrescine (1,4-Diaminobutane) Influences Recovery of Turkey Poults Challenged with a Mixed Coccidial Infection. *J Nutr.* 136:2319-2324.
- Sharma SK, Hazeldine S, Crowley ML, Hanson A, Beattie R, Varghese S, Senanayake T, Hirata A, Hirata F, Huang Y, Wu Y, Steinbergs N, Murray-Stewart T, Bytheway I, Casero Jr. RA, Woster PM. 2012. Polyamine-based small molecule epigenetic modulators. *Med Chem Commun.* 3:14-21.
- Shaw FL, Elliott KA, Kinch LN, Fuell C, Phillips MA, Michael AJ. 2010. Evolution and Multifarious Horizontal Transfer of an Alternative Biosynthetic Pathway for the Alternative Polyamine *sym*-Homospermidine. *J Biol Chem.* 285:14711-14723.

- Shi H, Ye T, Chen F, Cheng Z, Wang Y, Yang P, Zhang Y, Chan Z. 2013. Manipulation of arginase expression modulates abiotic stress tolerance in Arabidopsis: effect on arginine metabolism and ROS accumulation. *J Exp Bot.* 64: 1367-1379.
- Smirnova OA, Isaguliants MG, Hyvonen MT, Keinänen TA, Tunitskaya VL, Vepsäläinen J, Alhonen L, Kochetkov SN, Ivanov AV. 2012. Chemically induced oxidative stress increases polyamine levels by activating the transcription of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine-N1-acetyltransferase in human hepatoma HUH7 cells. *Biochimie.* 94:1876-1883.
- Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F. 2009. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp Gerontol.* 44(11):727-32.
- Suppola S, Heikkinen S, Parkkinen JJ, Uusi-Oukari M, Korhonen VP, Keinänen T, Alhonen L, Jänne J. 2001. Concurrent overexpression of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine N(1)-acetyltransferase further accelerates the catabolism of hepatic polyamines in transgenic mice. *Biochem J.* 358:343-8.
- Takahashi T, Kakehi J. 2010. Polyamines: ubiquitous polycations with unique roles in growth and stress responses. *Ann Bot.* 105(1):1-6.
- Thanh Binh PN, Soda K, Kawakami M. 2011. Mediterranean diet and polyamine intake: possible contribution of increased polyamine intake to inhibition of age-associated disease. *Nutr Diet Suppl.* (3):1-7.
- Tkachenko A, Akhova AV, Shumkov MS, Nesterova LY. 2012. Polyamines reduce oxidative stress in Escherichia coli cells exposed to bactericidal antibiotics. *Res Microbiol.* 163:83-91.
- Vargas AJ, Wertheim BC, Gerner EW, Thomson CA, Rock CL, Thompson PA. 2012. Dietary polyamine intake and risk of colorectal adenomatous polyps. *Am J Clin Nutr.* 96:133-141.
- Wang S-Y, Lee Y-L, Lai Y-H, Chen JJW, Wu W-L, Yuann JMP, Su W-L, Chuang S-M, Hou M-H. 2012. Spermine attenuates the action of the DNA intercalator

- actinomycin D, on DNA binding and the inhibition of transcription and DNA Replication. PLoS ONE 7(11): e47101.
- Wright RK, Buehler BA, Schott SN, Rennert OM. 1978. Spermine and spermidine, modulators of the cell surface enzyme adenylate cyclase. *Pediatr Res.* 12(8):830-3.
- Yudovin-Farber I, Gurt I, Hope R, Domb AJ, Katz E. 2009. Inhibition of herpes simplex virus by polyamines. *Antivir Chem Chemother.* 20(2):87-98.
- Zahedi K, Huttinger F, Morrison R, Murray-Stewart T, Casero RA, Strauss KI.J. 2010 Polyamine catabolism is enhanced after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 27(3):515-25.
- Zhang M, Wang H, Tracey KJ. 2000. Regulation of macrophage activation and inflammation by spermine: a new chapter in an old story. *Crit Care Med.* 28:N60-N66
- Zhang HM, Rao JN, Guo X, Lui L, Zou T, Turner DJ, Wang J-Y. 2004. Akt kinase activation blocks apoptosis in intestinal epithelial cells by inhibiting caspase-3 after polyamine depletion. *J Biol Chem.* 279:22539-2254