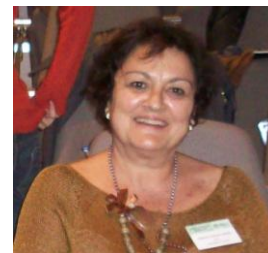


SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Aminas biogénicas: un ejemplo de “poder” del metabolismo “secundario” de mamíferos

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2016.12.1

Francisca Sánchez Jiménez

Dpto. de Biología Molecular y Bioquímica de la Universidad de Málaga

Biografía Resumen

Francisca María Sánchez Jiménez (Ceuta, 1957). Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad de Granada en 1979. Doctora en Ciencias (Biológicas) por la Universidad de Málaga en 1984. Dos estancias postdoctorales en la Universidad Católica de Roma y en la Universidad de California (campus de Santa Cruz). Desde su reincorporación en 1989, su actividad investigadora se ha centrado fundamentalmente en estudiar distintos aspectos relacionados con el metabolismo energético y del nitrógeno de modelos tumorales y de patologías inmunes. Durante la década de los 90 conformó el grupo PAIDI BIO-267, siendo investigadora principal (IP) de más de 10 proyectos de investigación relacionados con las aminas biogénicas. Directora de 14 Tesis Doctorales. Representante española en varias redes internacionales dedicadas al estudio de estas biomoléculas, y miembro de comités de gestión locales, nacionales e internacionales. A partir de 2006, ha sido también IP de la unidad 741 del CIBER de enfermedades raras.

Las aminas biogénicas son productos del metabolismo “secundario” de aminoácidos que en mamíferos suelen originarse en cantidad apreciable en tipos celulares muy concretos. A pesar de su escaso reconocimiento desde el punto de vista bioquímico, está claro que participan en los procesos fisiológicos más importantes de la fisiología animal: proliferación, muerte y diferenciación celular, neurotransmisión, nutrición y respuesta inmune. Las poliaminas se han relacionado con la proliferación celular y la carcinogénesis; la histamina con las reacciones alérgicas; y las aminas dopamina, serotonina, catecolaminas y el ácido gamma amino butírico son neurotransmisores y participan en el sistema neuroendocrino. No obstante, cada día es más evidente que existen relaciones cruzadas entre sus metabolismos y funciones biológicas. Estas relaciones conforman una red muy compleja que implica a diversos tejidos, cuya caracterización es esencial para comprender y controlar multitud de procesos fisiopatológicos.

Summary

Biogenic amines are products of the so named “secondary” amino acid metabolism. In mammals, their synthesis uses to be only detectable in specific cell types. However, they are key elements for many of the most important physiological processes: Cell proliferation, death and differentiation, neurotransmission, nutrition and immune response. Polyamines have been related to cell proliferation and carcinogenesis. Histamine is well known as a molecule involved in immune reactions. Dopamine, serotonin, catecholamines and gamma-aminobutyric acid are associated to neurotransmission and neuroendocrine functions. Nevertheless, new molecular data are pointing out to multiple crosstalk events among their metabolisms and physiological functions. These relationships conform a highly complex network, which involves different tissues. Characterization of this molecular network is essential to understand and control a long list of pathophysiological processes.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Durante décadas, la mayoría de los textos generales de Bioquímica ignoraban, o nombraban solo de pasada, las rutas metabólicas que convertían a varios “aminoácidos” en productos que habían perdido su grupo “ácido” (y por tanto se convertían en aminas) gracias a la acción de un derivado de la vitamina B6 (el piridoxal fosfato o PLP) unido a proteínas denominadas descarboxilasas de aminoácidos. En mamíferos, estas reacciones ocurren únicamente en ciertos tipos celulares. Por ejemplo, las aminas derivadas del aminoácido ornitina (putrescina, espermidina y espermina) solo se sintetizan en cantidades apreciables en células que se dividen activamente, como por ejemplo los tejidos en regeneración o los tumores. La histamina (producto de la descarboxilación del aminoácido histidina) se sintetiza en algunos tipos de células inmunes, células del estómago similares a las células enterocromafines y en neuronas denominadas histaminérgicas. Otras aminas como la dopamina y la serotonina se sintetizan fundamentalmente en neuronas especializadas a partir de aminoácidos aromáticos (tirosina o triptófano) (1).

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) deriva del glutamato y es el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. Todas estas aminas con función neurotransmisora o neuroendocrina asociada ejercen sus efectos contactando con distintos tipos de receptores de membrana. La base de datos de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology) reúne gran cantidad de información sobre estos receptores y sus propiedades, sus ligandos y las vías de señalización que emplean (<http://www.guidetopharmacology.org/>).

SEBBM
SEBBM
Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

A esta complejidad molecular hay que sumarle el hecho de que se han detectado múltiples interferencias cruzadas en la señalización y metabolismo de estas aminas. Este hecho podría ser relevante en el caso de diversas patologías relacionadas con alteraciones del comportamiento de origen genético o adquirido (ej.: síndrome déficit de atención e hiperactividad, diversas adicciones), neurodegeneración (ej: enfermedad de Parkinson), o patologías digestivas, puesto que elementos del metabolismo/señalización de dos o más tipos de aminas biogénicas están presentes e interaccionando en un mismo escenario fisiopatológico (2-3).

El metabolismo de aminas implica en varios puntos el consumo del donador de metilos (S-adenosyl metionina o SAM). La disponibilidad de SAM puede influenciar la expresión de algunos genes relacionados con el metabolismo de aminas. Además, el mecanismo de degradación de estas aminas (biogénicas o sintéticas) contribuye claramente a que todas ellas sean tóxicas a altas concentraciones, puesto que su degradación produce aldehídos y radicales libres de oxígeno (1).

Todas las aminas biogénicas son necesarias para mantener nuestra homeostasis, pero únicamente en cantidades, momentos y tipos celulares muy concretos. Su ausencia o presencia fuera de rango, tiempo o lugar generalmente origina o agrava un proceso patológico (1). Por ejemplo, una elevación de poliaminas circulantes promueve la síntesis de proteínas, especialmente durante la carcinogénesis dependiente de oncogenes de la familia *myc* (5); una elevación de histamina circulante induce reacciones inflamatorias (6); es bien conocido que niveles alterados de aminas neurotransmisoras están implicados en una larga lista de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas (3). En cuanto a los niveles de aminas circulantes e intracelulares, además de ser un parámetro dependiente de los sistemas de transporte de membrana de cada tipo celular, se encuentran muy influenciados por la dieta del individuo (1). De hecho, el propio metabolismo de la microbiota intestinal puede modificar sustancialmente la composición de aminas biogénicas de la dieta. Los resultados de los múltiples proyectos microbiómicos que se ejecutan actualmente tienen mucho que aportar a una visión más holista del metabolismo y fisiopatología de las aminas biogénicas.

En definitiva, en la última década, los avances del conocimiento molecular y fisiológico de mamíferos, han revelado que esas moléculas, equivocadamente consideradas en el pasado como "secundarias", son capaces de modular los procesos biológicos más importantes en un ser vivo: crecimiento y reproducción, nutrición, comportamiento y defensa. La posibilidad de poder contar con modelos transgénicos con expresiones alteradas de productos génicos relacionados con las aminas ha sido un apoyo muy importante para avanzar en el conocimiento de las relaciones genotipo-fenotipo (2,7). Sin embargo, aún quedan muchas lagunas de información sobre las cadenas de

acontecimientos moleculares implicados en cada caso. Descifrar del modo más completo posible la red de interacciones que se establecen en cada tipo celular, y entre ellos, es fundamental para poder intervenir en la larga lista de patologías en las que las aminas están implicadas (8,9). Desde hace más de una década reclamamos la necesidad de hacer un esfuerzo de investigación colaborativa y multidisciplinar que incluya el apoyo de recursos biocomputacionales de valor predictivo y la posterior validación experimental de las predicciones (1,3,4,8-11). Este esfuerzo producirá conocimiento biomédico útil de modo eficiente, que permitirá afinar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchas patologías emergentes o raras. Igualmente, tiene un alto potencial traslacional con rentabilidad económica asociada potencial, si se tiene en cuenta los costes de los fármacos que se consumen en la actualidad para tratar (a veces solo con carácter paliativo) problemas biosanitarios como el cáncer de muy diversos orígenes, procesos inflamatorios, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, diversas alteraciones del comportamiento, el sueño y/o el apetito, las adicciones, la osteoporosis, etc. Esta lista es solo una breve representación de las más de 100 patologías humanas que podrían verse beneficiadas con el avance del proyecto de medio-largo plazo que nos propusimos a comienzos del presente siglo.

Referencias

1. Sánchez-Jiménez, F., Montañez, R., Correa-Fiz, F., Chaves, P., Rodríguez-Caso, C., Urdiales, J.L., Aldana, J.F., Medina, M.A. (2007) The usefulness of post-genomics tools for characterization of the amine cross-talk in mammalian cells. *Biochem Soc Trans.* **35**, 381-385.
2. Chen, Y.C., Semenova, S., Rozov, S., Sundvik, M., Bonkowsky, J.L., Panula, P. (2016) A Novel Developmental Role for Dopaminergic Signaling to Specify Hypothalamic Neurotransmitter Identity. *J. Biol. Chem.* **291**, 21880-21892.
3. Pino-Ángeles, A., Reyes-Palomares, A., Melgarejo, E., Sánchez-Jiménez, F. (2012) Histamine: an undercover agent in multiple rare diseases? *J Cell Mol Med.* **16**, 1947-1960.
4. Correa-Fiz, F., Reyes-Palomares, A., Fajardo, I., Melgarejo, E., Gutiérrez, A., García-Ranea, J.A., Medina, M.A., Sánchez-Jiménez, F. (2012) Regulatory cross-talk of mouse liver polyamine and methionine metabolic pathways: a systemic approach to its physiopathological consequences. *Amino Acids* **42**, 577-595.
5. Ruiz-Pérez, M.V., Medina, M.Á., Urdiales, J.L., Keinänen, T.A., Sánchez-Jiménez, F. (2015) Polyamine metabolism is sensitive to glycolysis inhibition in human neuroblastoma cells. *J Biol Chem.* **290**, 6106-6119.
6. García-Faroldi, G., Correa-Fiz, F., Abrighach, H., Berdasco, M., Fraga, M.F., Esteller, M., Urdiales, J.L., Sánchez-Jiménez, F., Fajardo, I. (2009) Polyamines affect histamine synthesis during early stages of IL-3-induced bone marrow cell differentiation. *J Cell Biochem.* **108**, 261-271.
7. Ohtsu, H. (2010) Histamine synthesis and lessons learned from histidine decarboxylase deficient mice. *Adv. Exp. Med. Biol.* **709**, 21-31.
8. Sánchez-Jiménez, F., Ruiz-Pérez, M.V., Urdiales, J.L., Medina, M.A. (2013) Pharmacological potential of biogenic amine-polyamine interactions beyond neurotransmission. *Br J Pharmacol.* **170**, 4-16.
9. Sánchez-Jiménez, F., Pino-Ángeles, A., Rodríguez-López, R., Morales, M., Urdiales, J.L. Structural and functional analogies and differences between histidine decarboxylase and aromatic-amino acid decarboxylase molecular network: Biomedical implications. *Pharmacol. Res.* (in press, October 18, 2016); doi: 10.1016/j.phrs.2016.08.032.
10. Reyes-Palomares, A., Montañez, R., Sánchez-Jiménez, F., Medina, M.A. A combined model of hepatic polyamine and sulfur amino acid metabolism to analyze S-adenosyl methionine availability. *Amino Acids.* **42**, 597-610.
11. Moya-García, A.A., Pino-Ángeles, A., Gil-Redondo, R., Morreale, A., Sánchez-Jiménez, F. (2009) Structural features of mammalian histidine decarboxylase reveal the basis for specific inhibition. *Br J Pharmacol.* **157**, 4-12.
12. Moya-García, A., Ruiz-Pernía, J., Martí, S., Sánchez-Jiménez, F., Tuñón I (2008), Analysis of the Decarboxylation Step in Mammalian Histidine Decarboxylase. *J. Biol. Chem.* **283**, 12393-12401.

Pie de figura. Imagen del sitio catalítico de la HDC de rata tras la descarboxilación, obtenida por simulación de química cuántica-química molecular (12).

