

Péptidos presentes en venenos de arañas y alacranes como agentes terapéuticos e insecticidas

Georgina Estrada Tapia (1) y Ramón Garduño Juárez (2)

(1) Posdoctorante DGAPA-UNAM Instituto de Biotecnología, UNAM
(2) Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos A. C. Instituto de Ciencias Físicas, UNAM Campus Morelos

En el Estado de Morelos se encuentran varios grupos científicos dedicados al estudio y caracterización de los componentes de venenos de alacranes y arañas y de otros animales ponzoñosos. Estos venenos contienen mezclas complejas de moléculas bioactivas. Es así que uno de sus intereses principales consiste en separar o purificar cada componente y estudiar de manera aislada su efecto biológico, intentando también obtener información importante sobre la interacción de cada componente con su receptor.

Nos referiremos específicamente a las interesantes toxinas que modifican la función de canales de sodio y que se encuentran en venenos de arañas y alacranes. Los canales de sodio son estructuras que se encuentran en la superficie de las células que, al permitir el intercambio del sodio y del potasio entre el interior y exterior de las células, participan en la transmisión de señales nerviosas, entre otras funciones. Si imaginamos a los tejidos como un conjunto de células que comparten forma y función, podremos entender el efecto dañino que estas moléculas ocasionan al modificar la comunicación normal entre las células. Lo que hace verdaderamente interesante a las toxinas, es que son moléculas consideradas altamente eficientes y algunas de ellas son muy específicas en su función. Esto ha sido ilustrado en un artículo anterior de esta serie (1).

La eficiencia de una toxina depende de tener una alta afinidad por su receptor, en este caso el canal de sodio, y la capacidad de "modificar" la apertura y cierre de dicho canal. La alta afinidad se refiere a que la toxina se pega fuertemente al canal. La especificidad, por otra parte, se refiere al tipo de canal de sodio al que afectan. Estas propiedades, así como la abundancia de los cana-

les de sodio en ciertos tejidos y la rápida distribución del veneno en el organismo, son lo que ocasiona que pequeñas cantidades del veneno de un alacrán o una araña alteren la salud de animales de mayor tamaño, como ratones y humanos. Dentro de los tipos de canales de sodio que son receptores de estas toxinas se encuentran principalmente los de insectos, de crustáceos y de mamíferos. Existen toxinas para los canales de sodio que sólo afectan a insectos y que no tienen efectos tóxicos en mamíferos; dicha especificidad las hace buenas candidatas para su evaluación como posibles insecticidas. También se han reportado toxinas específicas para canales de crustáceos y otras para uno o varios de los nueve subtipos de canales de sodio conocidos de mamíferos.

La mayoría de las toxinas presentes en venenos de arañas son específicas para insectos. Los venenos de alacrán generalmente contienen toxinas que afectan a canales de insectos, crustáceos o mamíferos o a combinaciones de ellos. Esta es una de las razones por las cuales hay diferencias en la "peligrosidad" en las especies de arañas y de alacranes. Las toxinas que afectan a canales de sodio de mamíferos son consideradas las principales responsables de los efectos tóxicos severos, que se presentan por picadura de alacrán en los humanos. También podemos citar otros animales venenosos, cuya importancia médica ha trascendido en otros países: particularmente mencionaremos a las conotoxinas presentes en el veneno del molusco *Conus tgeographus* o *Conus magus* que, a diferencia de los venenos de arañas y alacranes, contienen abundantes toxinas en su veneno que bloquean selectivamente los canales de calcio.

Desde el punto de vista molecular, las toxinas de sodio de alacrán son muy parecidas entre ellas; lo mismo sucede entre las de araña tanto que, en muchos casos, al ver una representación gráfica son indistinguibles (ver Fig.1). Esta es la belleza de las estructuras moleculares que hemos aprendido a elucidar, ya que nos permiten ver de una manera

elegante y simple las similitudes en función entre diferentes toxinas. Las toxinas de araña y de alacrán comparten algunas características: i) en general están formadas por una sola cadena de 30 a 76 aminoácidos; ii) tienen un alto contenido del aminoácido cisteína (de 6 a 10 cisteínas por cadena) lo cual les permite formar enlaces covalentes intramoleculares llamados puentes disulfuro; iii) los puentes disulfuro aportan a la molécula alta estabilidad y las hace compactas. De hecho estas toxinas son péptidos, o cadenas (secuencias) de aminoácidos semejantes a las proteínas pero de menor longitud. Las características funcionales y estructurales de las toxinas han originado gran interés científico, por la posibilidad de ofrecer a la industria farmacéutica y de biopesticidas el desarrollo de péptidos con estructura semejante a la de las toxinas pero con un efecto farmacológico distinto (incluso como antidotos para la misma u otras toxinas), o manteniendo su función original en el caso de las toxinas insecticidas.

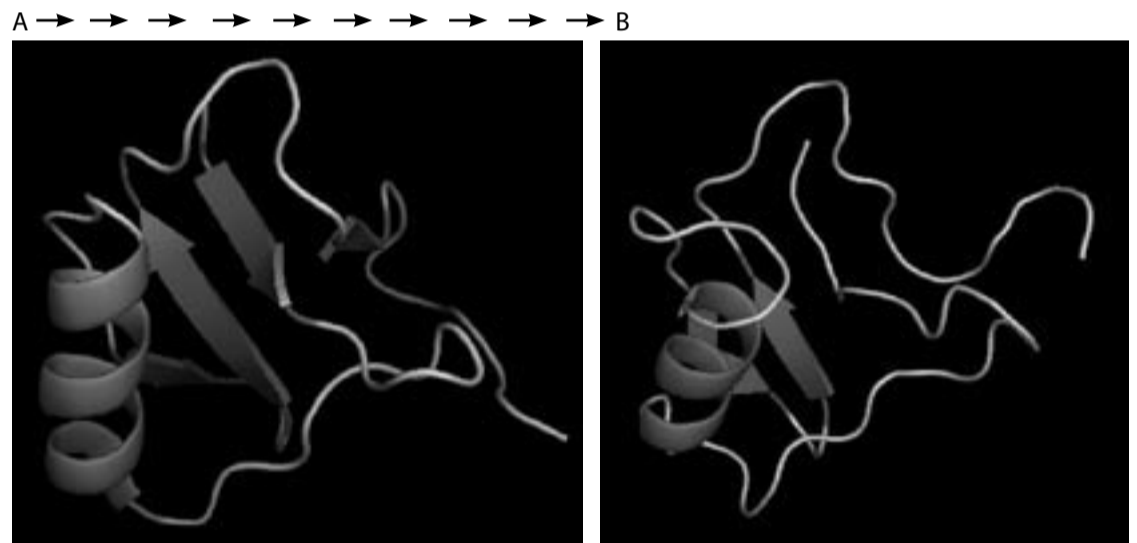


Fig 1. Representación de la estructura de una toxina de sodio que afecta a insectos (A) CsE-v5 (PDB 116F); y otra que afecta a mamíferos (B) CsslI (modelo a partir de Cn2 PDB 1CN2). Ambas pertenecen al veneno de alacranes del género *Centruroides*.

En años recientes, técnicas biotecnológicas han permitido obtener algunas toxinas y canales de sodio de manera aislada y medir sus efectos más eficientemente. Lo anterior abre la posibilidad de estudiar a dichos péptidos y sus variantes, así como las características estructurales que les confieren la eficiencia y especificidad, útiles hacia el diseño de nuevas moléculas con aplicación como agentes terapéuticos o insecticidas. Una herramienta interesante es la bioinformática, la cual permite generar modelos estructurales y analizar las posibles formas de interacción de una toxina con su canal receptor, así como construir variantes en la computadora y medir de manera teórica parámetros de importancia en dicha interacción.

Existen en el mercado analgésicos que esencialmente comparten características moleculares con toxinas, o son derivados de las mismas cuya estructura ha sido modificada y son altamente específicos. El anterior es el caso del ziconotide cuyo nombre comercial es Prialt, que aunque difiere en varias características de las toxinas de sodio de araña y alacrán, fue descubierto debido al interés en el estudio de venenos de caracoles marinos (*Conus*) y sus efectos sobre canales de calcio. Su potencia como analgésico es 1000 veces mayor que la de la morfina. Actualmente existen grupos de investigación interesados en el desarrollo de más fármacos con efecto analgésico, que tienen como blanco a canales de sodio de mamíferos, particularmente de humanos. La búsqueda y caracterización de péptidos que han sido naturalmente seleccionados para unirse con alta afinidad a dichos canales, sirve para generar modelos hacia el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos contra el dolor. Dentro de los cientos y decenas de péptidos distintos que se pueden encontrar como componentes de los venenos de alacranes y las arañas, respectivamente, una proporción aún muy pequeña se ha caracterizado como toxinas de sodio que afectan a mamíferos o insectos. El resto es un campo abierto para explorar sus funciones y las posibilidades para su aplicación biotecnológica.

Referencia:

(1) http://www.acmor.org.mx/descargas/10_feb_22_toxinas.pdf.