

Uso potencial de veneno de araña como insecticida

Omar López Ramírez

La mayoría de los insecticidas actuales actúan sobre canales de sodio sensibles a voltaje, receptores GABA, o acetilcolinesterasa. Estas sustancias producen una modificación en la excitabilidad de las células, induciendo la muerte ya sea por inhibición de la excitabilidad celular produciendo parálisis, o por sobreexcitación provocando convulsiones. Debido a los mecanismos de acción limitados de estos insecticidas y a su uso intensivo, muchas especies de insectos han desarrollado resistencia a ellos, sin mencionar el daño que estos químicos le producen al ecosistema y, eventualmente, también al ser humano. Así, el descubrimiento de nuevas sustancias que funcionen como insecticidas de manera novedosa y sin todos los efectos secundarios de los actuales es uno de los objetivos de la investigación científica en el campo de la neurotoxicología. Un grupo de investigación encabezado por Xiu-hong Wang, del Centro de Salud de la Universidad de Connecticut, en su artículo "Descubrimiento y estructura de un bloqueador potente y altamente específico de canales de calcio de insectos",¹ ha reportado el aislamiento, a partir del veneno de la araña australiana *Hadronyche versuta* (Figura 1), de una potente neurotoxina selectiva para insectos.

La toxina fue purificada mediante cromatografía líquida de alta presión de fase reversa (rpHPLC, por sus siglas en inglés). Posteriormente, por digestión proteolítica combinada con la secuenciación de los extremos terminales amino (N-) y carboxilo (C-), se obtuvo la composición aminoacídica completa de esta toxina compuesta por cuarenta y cinco aminoácidos, a la que se ha denominado ω -ACTX-Hv2a.

La toxina ω -ACTX-Hv2a actúa específicamente sobre los canales de calcio dependientes de voltaje tipo P de las membranas celulares en los insectos, y es prácticamente inocua para el mismo tipo de canal en mamíferos, ya que su acción es diez mil veces más potente cuando actúa sobre los canales iónicos de insectos que cuando lo hace en los de mamíferos. Esto fue demostrado por medio de estudios electrofisiológicos en los que la aplicación de la toxina (10 nM) a neuronas aisladas del cerebro de abejas inhibe en su totalidad la corriente de calcio, con una concentración efectiva para bloquear el 50% de la corriente iónica (EC_{50}) de 130 pM; mientras que la aplicación de ω -ACTX-Hv2a a concentraciones altas (1 μ M) por cinco minutos tuvo un efecto pequeño sobre la corriente de calcio en neuronas sensoriales de ratón.

Los autores, además de determinar la secuencia de aminoácidos, estudiaron la estructura tridimensional de la ω -ACTX-Hv2a utilizando métodos de resonancia magnética nuclear (RMN), la cual básicamente hace uso del fenómeno que ocurre cuando el núcleo de los átomos está inmerso en un campo magnético estático y es expuesto a un segundo campo magnético oscilatorio. Los resultados que obtuvieron mostraron que el péptido posee una zona altamente estructurada, con un núcleo rico en puentes disulfuro; y otra que es una extensión estructuralmente desordenada en la porción C-terminal altamente lipofílica. Esta porción lipofílica de la toxina parece ser muy importante para su mecanismo de acción. Para demostrarlo, construyeron un péptido con la porción



FIGURA 1. *Hadronyche versuta*.

lipofílica truncada, y encontraron que esta toxina modificada no tiene efecto sobre los canales de calcio de insecto, ni inhibe competitivamente la actividad de la toxina nativa, por lo que concluyen que esta porción es esencial para su interacción con el canal de calcio en la membrana celular.

Para su mecanismo de acción los autores sugieren que la porción lipofílica de la ω -ACTX-Hv2a no establece uniones de alta afinidad con la superficie extracelular del canal de calcio, sino que inicia la unión de la toxina penetrando en la membrana adyacente al canal o intercalándose entre los segmentos transmembranales del mismo. Este anclaje altera la conformación del canal lo suficiente como para revelar un sitio de unión de alta afinidad para la porción rica en puentes disulfuro de la toxina. Esto podría explicar el hecho de que el péptido sin la porción lipofílica no tuvo efecto.

Esta no es la única toxina que muestra selectividad hacia los canales iónicos de los insectos; las toxinas BgII y BgIII, obtenidas de la anémona marina *Bunodosoma granulifera*,^{2,4} actúan sobre los canales de sodio dependientes de voltaje inhibiendo el proceso de inactivación del canal y causando consecuentemente efectos cardiotóxicos y neurotóxicos por hiperexcitabilidad. La toxina BgIII es cinco veces más potente sobre los canales de sodio de insecto que sobre los de mamífero, mientras que la BgII es cien veces más potente.

Las toxinas ω -ACTX-Hv2a y BgII pueden ser una opción prometedora para el desarrollo de métodos insecticidas que puedan sustituir a los actuales. Podría pensarse en la creación

de plantas que expresen alguna de estas toxinas. O incluso un método más selectivo, utilizando virus específicos a insectos como vectores para entregar toxinas a un número restringido de insectos sin dañar al resto de la fauna.

B I B L I O G R A F I A

- ¹ Wang X, Connor M, Wilson D, Wilson HI, Nicholson GM, Smith R, Shaw D, Mackay JP, Alewood PF, Christie MJ and King GF. Discovery and structure of a potent and highly specific blocker of insect calcium channels. *The Journal of Biological Chemistry* 276 (2001) 40306-40312.
- ² Bosmans F, Aneiros A and Tytgat, J. The sea anemone *Bunodosoma granulifera* contains surprisingly efficacious and potent insect-selective toxins. *FEBS Letters*, 532 (2002) 131-134.
- ³ Garateix A, Vega R, Salceda E, Cebada J, Aneiros A and Soto E. BgK anemone toxin inhibits outward K⁺ currents in snail neurons. *Brain Research* 864 (2000) 312-314.
- ⁴ Salceda E, Garateix A and Soto E. The sea anemone toxins BgII and BgIII prolong the inactivation time course of the tetrodotoxin sensitive sodium current in dorsal root ganglion neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303 (2002) 1067-1074.