

Conotoxinas

JOAQUIM LÓPEZ

Veterans Affairs Medical Center
San Francisco CA 94121, USA
E-mail: qlopezs@yahoo.com

Resumen.—**Conotoxinas.** El género *Conus* es posiblemente el género de invertebrados marinos con el mayor número de especies vivientes, fruto de su éxito evolutivo. Este éxito está basado en el sofisticado método de captura de sus presas, basado en una rádula altamente especializada, con un diente hueco en forma de arpón conectado a un aparato del veneno, y la producción de complejos venenos que contienen una gran variedad de toxinas. Entre éstas destacan las conotoxinas, que son pequeños péptidos rígidos ricos en el aminoácido cisteína, y sintetizados gracias a un complejo mecanismo que permite su gran variabilidad. Se caracterizan por su enorme especificidad, pues se unen a receptores muy bien definidos de células musculares o nerviosas de sus presas, permitiendo así la rápida paralización de las mismas.

Palabras clave.—Conotoxinas, *Conus*, Conidae, toxinas animales, venenos.

Resum.—**Conotoxines.** El gènere *Conus* és possiblement el gènere d'invertebrats marins amb el major nombre d'espècies vivents, com a resultat del seu èxit evolutiu. Aquest èxit està basat en el sofisticat mitjà de captura de les seves preses, basat en una rádula altament especialitzada, amb una dent buida en forma d'harpó connectada a un aparell del verí, i la producció de complexos verins que contenen una gran varietat de toxines. Entre aquestes destaquen les conotoxines, que són petits péptids rígids rics en l'aminoàcid cisteïna, i sintetitzats gràcies a un complex mecanisme que permet la seva gran variabilitat. Es caracteritzen per la seva enorme especificitat, donat que s'uneixen a receptors molt ben definits de cèl·lules musculars o nervioses de les seves preses, permetent-ne així la ràpida paràlització.

Paraules clau.—Conotoxines, *Conus*, Conidae, toxines animals, verins.

Abstract.—**Conotoxins.** The *Conus* snails are probably the largest genus of marine invertebrates with regard to living species, as a result of their evolutionary success. This success is mainly due to the sophisticated mechanism of prey capture, based on a highly specialized radula, with a hollow, harpoon shaped teeth connected to a venom apparatus, and the production of complex poisons containing a great diversity of toxins. The main group is composed by the conotoxins, which are very small, cysteine-rich, rigid peptides, synthesized by a complex mechanism that permits their rich variability. They are characterized by their enormous specificity, since they block very well-defined receptors of muscular or nervous cells of their prey, thus allowing a rapid paralysis.

Key words.—Conotoxins, *Conus*, Conidae, animal toxins, poisons.

INTRODUCCIÓN: TOXINAS ANIMALES

Una de las estrategias de supervivencia más interesantes dentro del reino animal es la producción de toxinas, ya sea como mecanismo de defensa o como arma para la captura de presas. Así, esta estrategia está presente en la mayoría de grupos animales, tanto entre los vertebrados como en los invertebrados. Entre los primeros cabría citar fundamentalmente a serpientes y ciertos anfibios (sobre todo las ranas del género *Dendrobates*), así como un gran número de peces marinos, principalmente

tropicales. Entre los invertebrados, son bien conocidos numerosos arácnidos (arañas y escorpiones), insectos (abejas, avispa) y celentéreos (medusas, anémonas), aunque prácticamente todos los grupos incluyen alguna o muchas especies venenosas.

Entre los moluscos son legión las especies capaces de producir toxinas. Muchos gasterópodos depredadores presentan glándulas salivales que producen toxinas, como el género *Nucella*. La mayoría de nudibranquios son venenosos, y muchas especies lo son gracias a que pueden retener intactas las

células venenosas que ingieren de sus presas (celentéreos sobre todo), aprovechando la toxicidad de su alimento en beneficio propio. También entre los cefalópodos es común la producción de toxinas, siendo el máximo exponente el pequeño pulpo azul de manchas australiano (*Hapalochlaena maculosa*), cuya mordedura puede ser mortal para el hombre. Sin embargo, el grupo de moluscos que ha alcanzado un grado de sofisticación mayor en la producción de toxinas lo constituyen los conos (género *Conus*), representado por numerosas especies altamente venenosas e incluso de picadura mortal para el ser humano.

EL GÉNERO CONUS

El género *Conus*, uno de los favoritos de los coleccionistas junto a los cipreidos, es un grupo de neogasterópodos representado en la actualidad por unas 500 especies, principalmente tropicales, lo que posiblemente lo convierte en el género de invertebrados marinos con más especies conocidas, reflejo de su éxito evolutivo, aunque en las costas catalanas este género está representado por una única especie, *Conus ventricosus* (Figura 1.1). El género *Conus* pertenece a la familia Conidae, que incluye también al género *Conorbis* (una especie) y el género *Hemiconus*, ya extinguido. La familia Conidae está englobada junto a los Turridae y Terebridae dentro de la superfamilia Conacea, también conocida por Toxoglossa.

Todos los representantes del género *Conus* son carnívoros, al igual que el resto de representantes de la superfamilia Conacea. Esto es posible gracias a la presencia de un aparato radular modificado, formado por un saco radular que presenta dientes sumamente modificados en forma de arpón hueco y una glándula productora de veneno conectada a los dientes radulares que sintetiza y expulsa el veneno con su musculatura.

El género *Conus* es un grupo geológicamente reciente. Apareció en el Eoceno Inferior, hace unos 50-55 millones de años, diseminándose rápidamente por los mares de todo el mundo. Los fósiles más antiguos conocidos se han hallado en Europa, concretamente en Francia (*C. roualti*) e Inglaterra (*C. concinnus*). A lo largo de su evolución ha experimentado numerosos altibajos, correspondiendo las

épocas de menor esplendor con los períodos geológicos más fríos.

La clasificación de las especies del género *Conus* ha sido siempre un tema de disputa entre numerosos autores, que se reparten entre los que dividen las especies de *Conus* en diferentes géneros y los que lo consideran como una entidad indivisible. Entre los primeros podemos citar, por ejemplo, a Monfort (5 géneros en 1810), Mörch (15 géneros en 1852) o Da Motta (8 géneros y 60 subgéneros en 1991). Entre el segundo grupo de autores destacan Sowerby (1850), Walls (1979) y Kohn (1990). La tendencia actual se decanta más bien hacia la segunda opción, ya que la mayoría de subdivisiones se basan en caracteres morfológicos externos sin valor filogenético. Los estudios de biología molecular, sin duda, desvelarán en el futuro si es conveniente o no subdividir el género *Conus*.

Sin embargo, nuestro conocimiento del género *Conus* es todavía muy limitado, y buena prueba de ello lo constituye el frenético ritmo al que son descritas nuevas especies. Durante los últimos años se ha ido incrementando ampliamente este número, pasándose de 6-7 especies por año a mediados de este siglo a 13 especies anuales en la década de los 70 y unas 23 en los primeros años de 1990. Sin duda, la exploración de nuevos hábitats con técnicas de pesca modernas y la amplia distribución de estos animales en hábitats a su vez muy restringidos o especializados ha contribuido a que sea actualmente cuando más especies se estén caracterizando, por lo que cabe pensar que en el futuro aún serán descritas numerosas especies nuevas para la ciencia.

Algunos autores han sugerido una clasificación del género *Conus* en función de su presa. Así, puede hablarse de especies piscívoras (aquellas que se alimentan de peces), moluscívoras (se alimentan de otros moluscos, incluidos algunos *Conus*) y vermívoras (sus presas serían poliquetos, equiuroides y hemicordados). Al primer grupo pertenecen unas 50 especies, entre ellas las de picadura más venenosa, como *C. geographus* (Figura 1.2), *C. magus* (Figura 1.3), *C. striatus*, *C. tulipa* (Figura 1.4), *C. imperialis* (Figura 1.5) y *C. ermineus*, por citar sólo a los más conocidos. Entre los moluscívoros se encuentran *C. textile* (Figura 1.6), *C. gloriamaris* (Figura 1.7), *C. bengalensis* (Figura 1.8) y *C. canonicus* (Figura 1.9). Y al tercer grupo, que incluye

más de 300 especies, pertenecen el *C. leopardus* (Figura 1.12), *C. betulinus* (Figura 1.10), *C. quercinus* (Figura 1.11) y *C. ventricosus* (Figura 1.1), entre muchos otros. Cada grupo se caracteriza por la presencia de unos dientes radulares de morfología común, desarrollados para una más efectiva administración del veneno inoculado en función de las características de los tejidos de sus presas. No obstante, esta clasificación queda algo obsoleta, pues en la actualidad se sabe que, por ejemplo, algunas especies de *Conus* piscívoros lo son sólo de adultos, siendo en las etapas juveniles moluscívoros o vermívoros, presentando dientes radulares diferentes a lo largo de su desarrollo.

CONOTOXINAS

Los venenos producidos por el género *Conus* presentan notabilísimas adaptaciones inusuales en cualquier otro grupo de animales productores de veneno. Así, la característica fundamental es que sus venenos contienen una variadísima gama de toxinas, hasta más de un centenar en los casos más complejos, un número mucho mayor que los venenos de animales como las serpientes, arañas o anémonas, por ejemplo. Además, cada especie presenta un veneno de características peculiares, con un perfil farmacológico definido y totalmente diferente al de cualquier otra especie. Asimismo, los venenos de los *Conus* se caracterizan por presentar una mezcla de toxinas que actúan a diferentes puntos de la transmisión nerviosa o la actividad muscular, y sus toxinas son extraordinariamente específicas de sus dianas, uniéndose sólo a determinados receptores de membrana de células muy bien definidas.

Las toxinas más características de los *Conus* se denominan conotoxinas. Son moléculas de naturaleza proteica, como la mayoría de toxinas animales, concretamente péptidos de 10-30 aminoácidos, una longitud sensiblemente inferior a los de otros grupos (usualmente 40-100). Además, se caracterizan por presentar un elevado contenido en residuos de cisteína (usualmente 4 ó 6) en posiciones muy bien definidas. La presencia de este elevado porcentaje de cisteínas confiere a las conotoxinas una rigidez absolutamente crucial para su actividad biológica, máxime cuando presentan abundantes cargas eléctricas

que generarían la imposibilidad del plegamiento tridimensional necesario para su actividad. Los residuos de cisteína parecen, pues, ampliamente conservados a lo largo de la evolución del género, mientras que los aminoácidos restantes presentan una enorme variabilidad, no pareciendo decisivos para la actividad de la toxina. De esta manera, en las conotoxinas se reconocen, al igual que en los anticuerpos, regiones constantes e hipervariables, existiendo un complejo mecanismo genético que ha permitido la extraordinaria diversificación de las conotoxinas. De hecho, hasta el momento no se ha hallado ninguna conotoxina idéntica en dos especies diferentes de *Conus*, a pesar del reducido tamaño de estas moléculas.

Existen cinco tipos de conotoxinas atendiendo al receptor celular al que se unen. Las α -conotoxinas se unen a receptores de acetilcolina de las sinapsis neuromusculares, y son las más pequeñas (13-15 aminoácidos). Las μ -conotoxinas bloquean los canales de sodio sensibles a voltaje de las células musculares, y tienen 20-22 aminoácidos. Las ω -conotoxinas tienen como diana los canales de calcio neuronales, básicamente de peces. Menos conocidas son las conotoxinas δ y μO , que bloquean, respectivamente, canales de sodio neuronales de moluscos y vertebrados, y canales de sodio y calcio de neuronas de moluscos.

Una de las características esenciales de las conotoxinas es su alta especificidad, especialmente si son comparadas con otras toxinas ampliamente conocidas. Así, las α -conotoxinas discriminan los receptores de acetilcolina neuromusculares de los neuronales, a diferencia del curare, que se une a ambos. Las μ -conotoxinas discriminan entre canales de sodio musculares y axonales, cosa que no sucede con la tetradotoxina. Por último, las ω -conotoxinas representan el ejemplo de mayor afinidad, pues no sólo no actúan sobre músculo, sino que se unen a canales de calcio sólo de determinados subtipos de neuronas. Parece que, en definitiva, la selección natural ha forzado a los *Conus* a desarrollar toxinas de elevadísima especificidad, posiblemente por la necesidad de lograr una parálisis muy rápida de sus presas mediante la utilización de pequeños volúmenes de veneno, especialmente en el caso de las especies piscívoras.

Las conotoxinas son sintetizadas como un prepeptido mucho mayor, de entre 40 y 80 aminoácidos, que es hidrolizado por una proteasa que libera el péptido maduro. Así, parece que los *Conus* han partido de genes que codificarían para un péptido similar en tamaño y número de puentes disulfuro al de otras toxinas animales, reduciendo el péptido maduro al tamaño menor posible concentrando los residuos de cisteína en el extremo C-terminal de la molécula. Esto permitiría que la toxina alcanzase concentraciones más elevadas en el veneno, y que además su difusión en el tejido de sus víctimas se produzca mucho más rápidamente. Esta característica, unida a la elevada afinidad de la toxina por unos receptores muy bien definidos, convierten a las conotoxinas en unas de las moléculas de más elevada letalidad conocidas. En este sentido, estudios farmacológicos con dosis letales de toxinas han demostrado que las conotoxinas administradas intraperitonealmente en ratones requieren tan sólo dos minutos para lograr la muerte del animal, mientras que la bungarotoxina, componente principal del veneno de las serpientes más venenosas, realiza su efecto en unos diez minutos. Así pues, los *Conus* habrían conseguido desarrollar unos venenos de altísima eficacia, sin duda por la necesidad de lograr una rapidísima inmovilización de sus presas.

Además de conotoxinas, los venenos de los *Conus* presentan gran variedad de toxinas diferentes. Entre estas podemos citar las conantoquinas, similares a las conotoxinas pero sin cisteínas y ricas en aminoácido γ -carboxiglutamato, inusual en la mayoría de proteínas, las conopresinas, que actúan sobre la musculatura lisa y participarían en la diseminación del veneno, tesulatoxina, diferentes enzimas (fosfolipasas, proteasas), etc.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

En resumen, podemos decir que el género *Conus* ha logrado un importante

éxito evolutivo, colonizando con sus más de 500 especies la mayoría de hábitats bentónicos de los mares cálidos. Este éxito sin duda ha sido posible gracias a su elaborada estrategia productora del veneno, caracterizada por su aparato radular modificado, la enorme especificidad de sus toxinas y el complejo mecanismo de su síntesis. Aunque todavía estamos muy lejos de conocer en profundidad el complejo mundo de las conotoxinas, estudios futuros podrían poner de manifiesto la utilidad de las mismas en el tratamiento de algunas enfermedades neuronales. De hecho, actualmente las conotoxinas constituyen herramientas ideales ya en uso para ciertos estudios neurofisiológicos, por su elevada especificidad y por la posibilidad de ser sintetizadas químicamente.

BIBLIOGRAFÍA

- CRUZ, L.J. *et al.* (1985). *Conus* venoms: a rich source of neuroactive peptides. *J. Toxicol. (Toxin reviews)*, 4: 107-132.
- OLIVERA, B.M. *et al.* (1985): Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails. *Science*, 230: 1338-1343.
- OLIVERA, B.M. *et al.* (1990): Diversity of *Conus* neuropeptides. *Science*, 249: 257-263.
- OLIVERA, B.M. *et al.* (1991): Conotoxins. *J. Biol. Chem.*, 266: 22607-22070.
- RÖCKEL, D.; KORN, W.; KOHN, A.J. 1995. *Manual of the Living Conidae*. Vol. 1. Verlag Christa Hemmen, Wiesbaden.
- WEST, D.J. *et al.* (1996). Toxins from some poisonous and venomous marine snails. *Comp. Biochem. Physiol.*, 113: 1-10.

NOTA EDITORIAL

Este trabajo es el resumen de una conferencia organizada por la ACM e impartida por el autor, el 6 de febrero de 1999 en Barcelona.

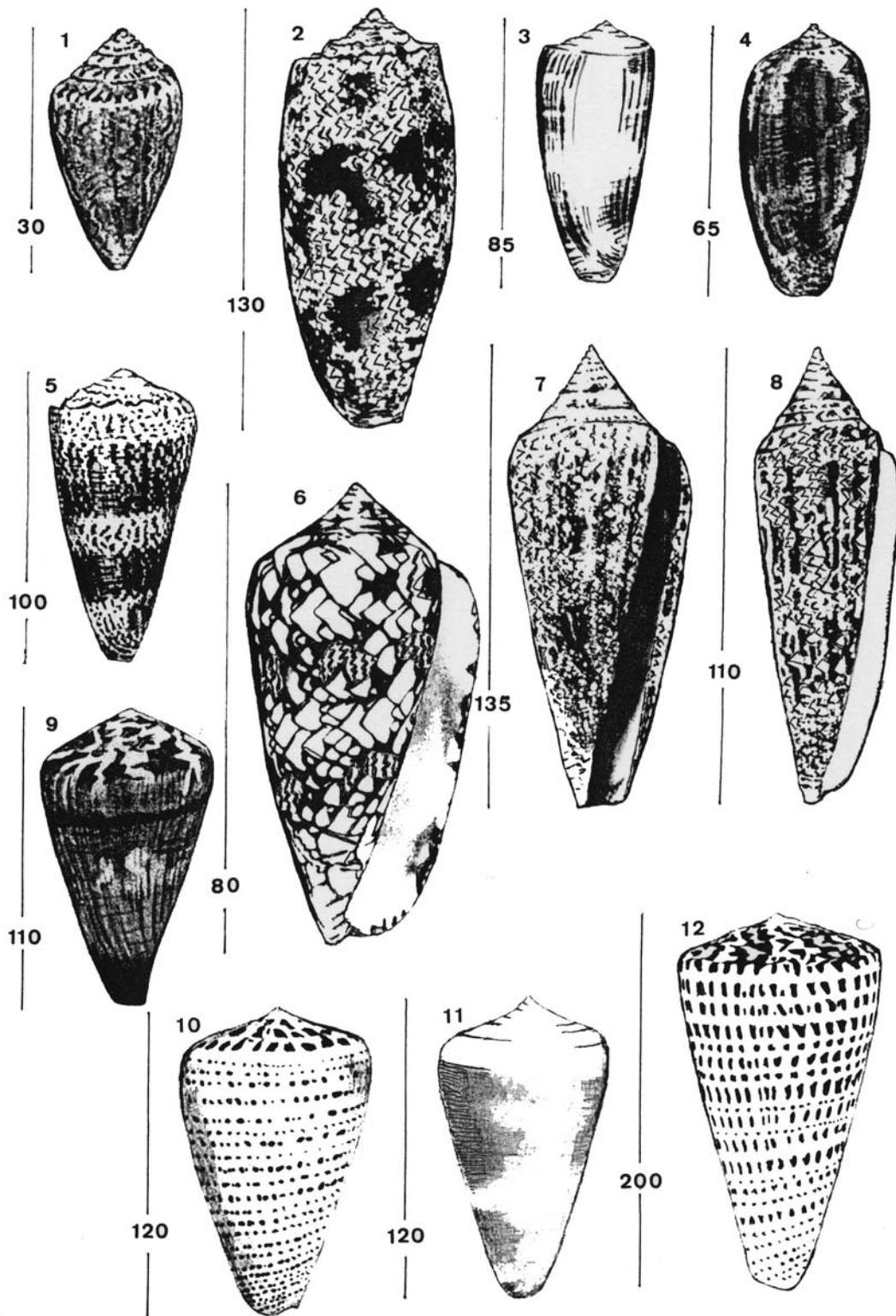


Figura 1. Algunos ejemplos de especies del género *Conus*: 1: *C. ventricosus*; 2: *C. geographus*; 3: *C. magus*; 4: *C. tulipa*; 5: *C. imperialis*; 6: *C. textile*; 7: *C. gloriamaris*; 8: *C. bengalensis*; 9: *C. canonicus*; 10: *C. betulinus*; 11: *C. quercinus*; 12: *C. leopardus*. El número de la escala indica la longitud en mm.