

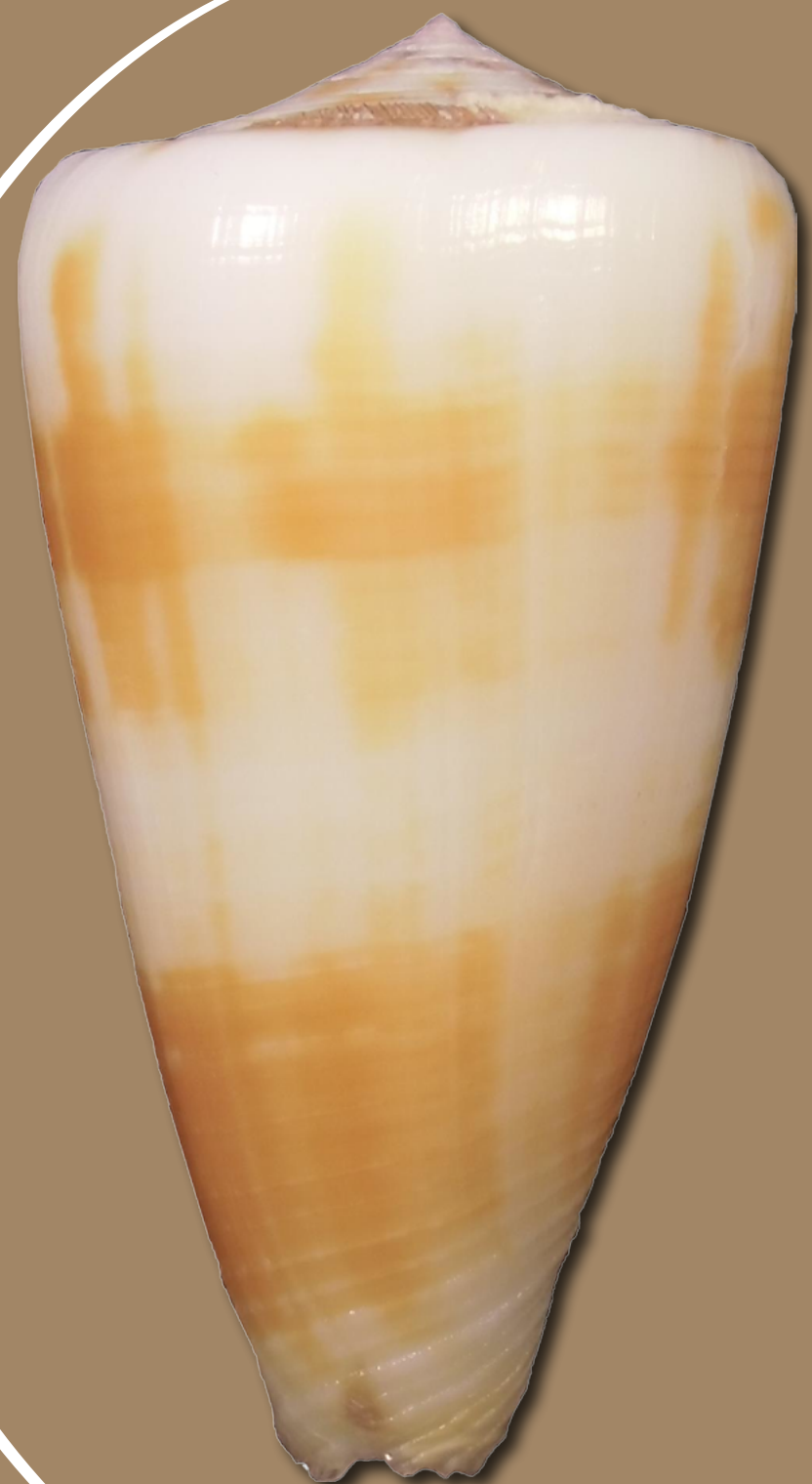
¿Qué hace un veneno como tú en un caracol como este?

*Los transcriptomas
para el estudio
de venenos en
caracoles marinos*



José Ramón
Pardos Blas

Ejemplar de *Pionoconus magus*



Tal vez, estos moluscos hayan sido subestimados debido a su pequeño tamaño y apariencia inofensiva. Sin embargo, los caracoles conos son capaces de inocular un potente veneno a través de una serie de adaptaciones presentes en su cavidad bucal, que puede ser letal para la desafortunada presa que caiga en sus manos. En la actualidad se están realizando numerosos estudios con el objetivo de descifrar la identidad y proporción de las conotoxinas que forman este veneno. Además, a través de diferentes estudios moleculares, se está tratando de descubrir el potencial farmacológico de estas toxinas, muy distintas estructuralmente en función del momento fisiológico del animal y de la especie en cuestión.

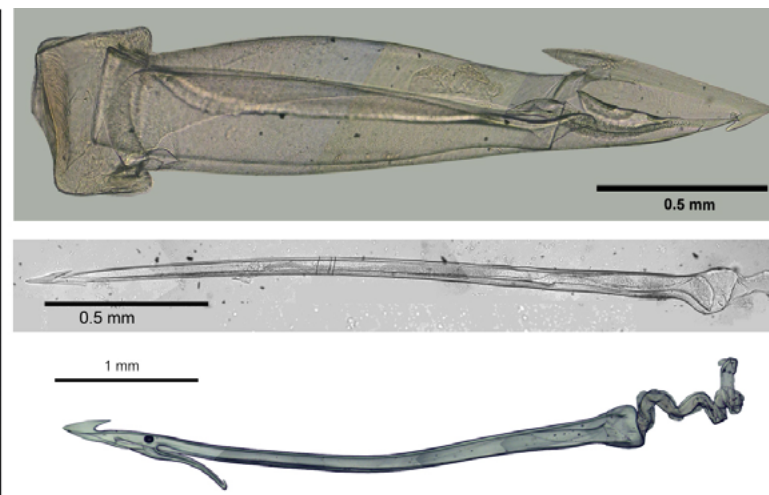
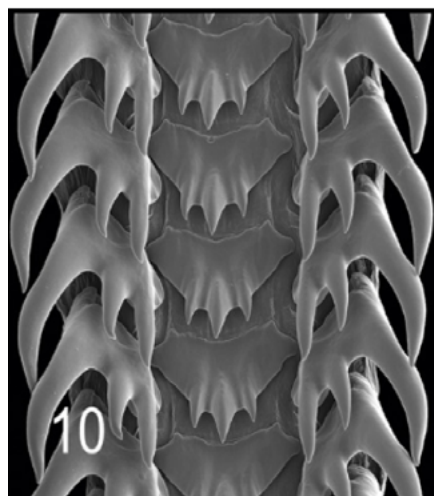
Ser venenoso es una adaptación que tienen diferentes seres vivos que consiste en la producción de sustancias tóxicas y su inoculación o expulsión activa con el fin de capturar presas o bien evitar ser depredado.

El abanico de animales que han evolucionado esta fascinante y efectiva adaptación es amplio e incluye grupos tan conocidos como las serpientes, los escorpiones o algunas medusas. Menos nombrados, pero pudiendo llegar a ser igual de letales, son los caracoles marinos denominados conos.

Con sus conchas coloreadas, sus movimientos lentos y una alimentación detritívora o ramoneadora (basada en la descomposición de materia orgánica), la mayoría de los caracoles marinos que podemos encontrar en las rocas de la costa cuando baja la marea son considerados totalmente inofensivos. Sin embargo, los conos, con igual aspecto exterior, son, en cambio, activos depredadores capaces de envenenar, capturar y consumir otros caracoles, gusanos e incluso peces, pudiendo ser mortales para el hombre.

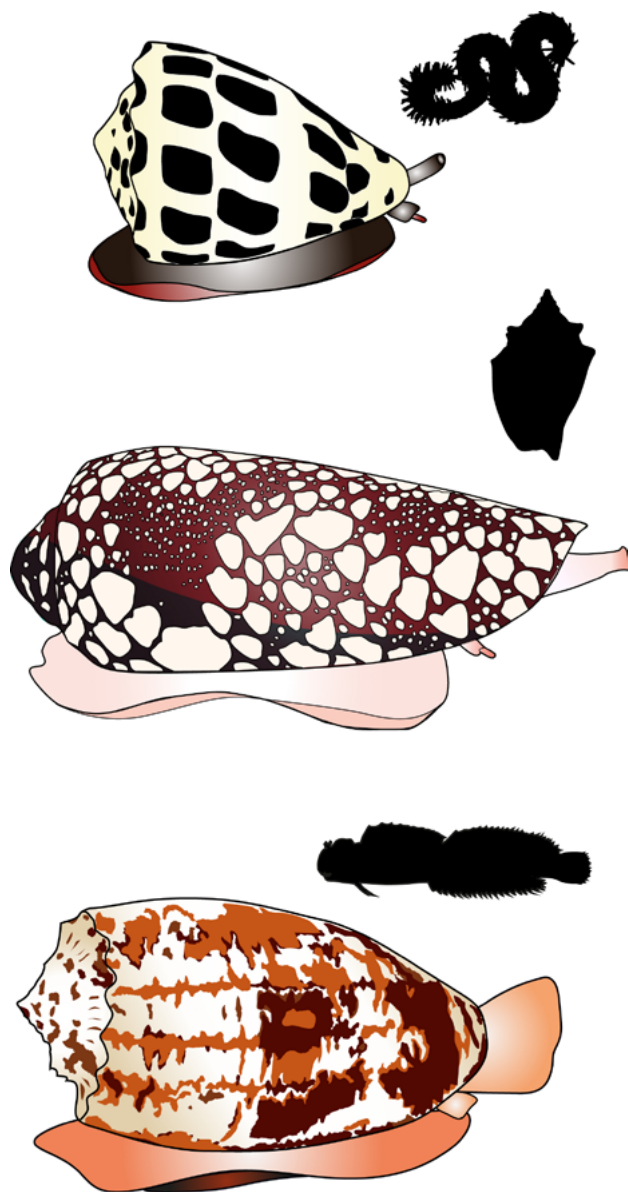
¿Cómo consiguen envenenar y capturar presas que son más rápidas en general que ellos? La respuesta a esta pregunta hay que buscarla primero en importantes modificaciones en la morfología de su boca. Los caracoles presen-

tan en la cavidad bucal una estructura a modo de filas de pequeños dientes quitinosos denominada rádula que es utilizada generalmente para raspar el sustrato y atraer la comida hacia el interior del animal. Sin embargo, en el caso



A la izquierda, micrografía de la rádula de un caracol marino (*Tudicla spirillus*) (Harasewych, M. G. (2018)) Arriba, rádula de cono con dieta vermívora *Rhombiconus imperialis*, en el centro, *Cylinder retifer* (moluscívoro) y *Pionoconus magus* (piscívoro)/ Manuel J. Tenorio.





*“Las toxinas que el caracol
cono inyecta a su presa
a través de la rádula,
interaccionan con su sistema
nervioso inmovilizándola, lo
que facilita su depredación”*

de los conos, la rádula está tan modificada que cada diente pasa a ser una unidad individualizada en forma de arpón hueco. Esto no sería suficiente para que los conos pudiesen alimentarse de un nervioso pez puesto que, aunque consiguieran arponearlo, muy probablemente podría escapar antes de ser atraído a la cavidad bucal y ser atrapado definitivamente. Este problema lo han resuelto con la evolución de una glándula especializada en la producción de toxinas que son vertidas directamente al interior del diente radular (las conotoxinas). Con este mecanismo fisiológico los caracoles cono son capaces de arponear e inyectar en la presa un cóctel formado por cientos de conotoxinas capaces de interaccionar con receptores neuromusculares y hormonales, produciendo diferentes respuestas incapacitantes que, en

Representación de tres especies de conos pertenecientes a tres géneros distintos y que depredan en su forma adulta cada uno de acuerdo a una de las tres dietas mencionadas, de arriba a bajo, vermívora (*Virroconus ebraeus*), moluscívora (*Darioconus episcopatus*) y piscívora (*Gastriidium geographus*) Ilustración realizada por Lara de la Cita García.

definitiva, impiden su huida, y ahora sí, propician indefectiblemente su depredación.

El funcionamiento de este veneno es complejo puesto que se ha comprobado cómo cada conotoxina por separado es capaz de desencadenar respuestas fisiológicas diferentes y que, actuando sinérgicamente, generan el efecto paralítico buscado. Las conotoxinas son péptidos, generalmente cortos (<50 aminoácidos), ricos en cisteínas (que forman puentes disulfuro que estabilizan la estructura tridimensional activa) y que poseen una elevada variabilidad entre las más de 800 especies que forman el grupo de los conos. El veneno de cada especie, no solo es altamente complejo y variable en unas especies respecto de otras, sino que incluso entre individuos de la misma especie también existe gran variabilidad. Más aún, la composición del veneno en un individuo varía según el estado fisiológico del mismo y puede cambiar en función de si el individuo se está defendiendo o está depredando.

Esta enorme variabilidad, así como su capacidad de interacción con los receptores mencionados, ha llamado la atención de numerosos grupos de investigación. Por un lado, las conotoxinas permiten estudiar el funcionamiento de los receptores neuromusculares y además tienen un gran potencial farmacológico. Existe en el mercado un fármaco denominado Prialt® desarrollado a partir de una conotoxina de la especie *Pionoconus magus*, que se administra en casos de dolores crónicos graves. Esta medicación tiene un efecto 1.000 veces más potente que la morfina. Por otro lado, estos venenos son un sistema modelo

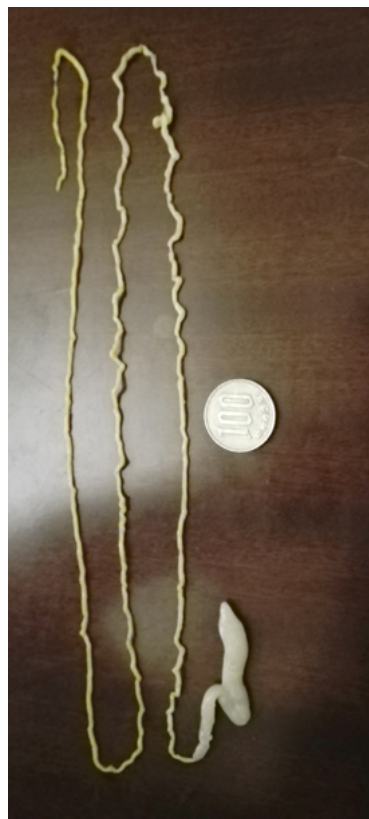


“Estos venenos son un sistema modelo de gran interés para tratar de entender los mecanismos evolutivos, su importancia adaptativa y su rol en la gran diversificación de los conos.”

de gran interés para tratar de entender los mecanismos evolutivos subyacentes generadores de variabilidad molecular; su importancia adaptativa y su rol en la gran diversificación específica de los conos.

El estudio molecular del veneno de conos comienza de forma sistemática en los años 1980. La proteómica es la primera técnica que se utilizó y que parte de obtener el veneno de estos animales engañándolos con un cebo que se encuentra pegado a un tubo colector en el que se almacena el veneno cuando es inyectado por el cono. Las proteínas son fragmentadas y luego analizadas con columnas de cromatografía (ahora se utilizan espectrómetros de masas que son mucho más precisos) obteniendo picos aislados con cada componente del veneno.

Por otra parte, el desarrollo reciente en la última década de las técnicas de secuenciación masiva, ha permitido dar un nuevo enfoque a este tipo de estudios. Estas se basan en que, para realizar todas sus funciones, las células, están produciendo continuamente proteínas a partir de la información contenida en el ADN de su



Glándula del veneno diseccionada del cono *Rhombiconus distans* junto a moneda de 100 yenes.

genoma en el proceso de la transcripción, que incluye la producción intermedia del denominado ARN mensajero. Puesto que las conotoxinas son proteínas, este proceso aplica igualmente a su producción en la glándula del veneno. Basta extraer todos los ARNs mensajeros o transcritos y aplicarles las técnicas de secuenciación masiva para obtener el denominado transcriptoma, que incluye la información de todas las conotoxinas producidas.

*“Existe un fármaco desarrollado a partir de una conotoxina de la especie *Pionoconus magus*, cuyo efecto es 1.000 veces más potente que la morfina”*

La secuenciación de un transcriptoma consiste en aislar el ARN mensajero producido en la glándula venenosa, convertirlo en ADN, que es una molécula más estable y fácil de manejar, para posteriormente romperlo en pequeños fragmentos que son secuenciados (se lee su secuencia específica de adeninas, guaninas, citosinas y timinas). Recordemos que estos fragmentos pertenecen a secuencias todavía mayores que son nuestras verdaderas conotoxinas. Para lograr reconstruir este puzle, entran en juego las técnicas bioinformáticas mediante las cuales aplicamos algoritmos matemáticos que buscan solapamientos entre las secuencias, lo que permite ir uniendo los fragmentos hasta obtener las secuencias originales (es el denominado proceso de ensamblado). En este punto, tendríamos las secuencias de todas las moléculas de ARN originales producidas en la glándula venenosa, pero nuestro interés es estudiar tan solo las conotoxinas y no otras proteínas que las células de esta glándula especializada estén produciendo de forma constitutiva (para realizar las funciones celulares básicas). Para identificar las conotoxinas, vuelven a jugar un papel clave la computación y la estadística, puesto que hay que realizar búsquedas masivas frente a bases de datos bien establecidas que contienen las secuencias de conotoxinas conocidas en las





Esquema de un procedimiento para obtener el veneno de los caracoles para su posterior análisis proteómico. Ilustración realizada por Lara de la Cita García.

diferentes especies de conos analizadas hasta la fecha. Así, por fin, tendríamos nuestras toxinas identificadas, con lo que solo quedaría clasificarlas para saber qué tenemos y en qué proporciones.

El estudio sistemático de los venenos de las diferentes especies de conos mediante las técnicas comentadas está actualmente contribuyendo a catalogar las conotoxinas que contienen y entender mejor cómo se ha generado evolutivamente su complejidad y su papel funcional. Ejemplo de ello es el descubrimiento reciente del uso por algunas especies de conos de la insulina para

“La secuenciación de un transcriptoma consiste en aislar el ARN mensajero producido en la glándula venenosa”

provocar un choque hipoglucémico en sus presas facilitando su depredación. Las técnicas proteómicas y la transcriptómicas comentadas no son técnicas excluyentes. De hecho, el uso combinado de ambas se denomina venómica, que es la aproximación al estudio de venenos que está más en boga actualmente y presenta un futuro más prometedor, permitiendo el acceso al codiciado potencial biotecnológico de estas especies ■

SOCIEDAD DE AMIGOS DEL MUSEO NACIONAL DE CIENCIAS NATURALES

VENTAJAS de los amigos:

- Acceso gratuito a las exposiciones del Museo.
- Reciben información de las actividades que se realizan para el público en el Museo.
- Entrada gratuita a más de los treinta museos integrados en la FEAM <http://www.feam.es/>
- Obtienen un 10 % de descuento en los artículos que se venden en la tienda-librería del Museo.
- Disfrutan de importantes descuentos al inscribirse en las excursiones, los cursos, etc.

REQUISITOS para ser "Amigo":

- * Rellena una ficha de inscripción
- * Entrega dos fotografías tamaño carnet
- * Abona la cuota anual:
- * 30 € para los mayores de 18 años
- * 12 € para los menores

Para más información:
<http://www.sam.mncn.csic.es>
mcnc104@mncn.csic.es
 De lunes a viernes de 10 a 14 h. en el Museo
 C/.: José Gutiérrez Abascal, 2. 28006 Madrid
 Teléfono: 914 111 328. Ext.: 1117.

