

## Auto-asociación del ácido okadaico como vía de entrada a las células.

Antonio H. Daranas<sup>1,2</sup>, Patricia G. Cruz<sup>1</sup>, Alberto Hernández Creus<sup>3</sup>,  
Manuel Norte<sup>1</sup> y José J. Fernández<sup>1</sup>

(1) Instituto Universitario de Bioorgánica "Antonio González", Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna, La Laguna 38206, Tenerife

(2) Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Universidad de La Laguna, Francisco Sánchez 1, La Laguna 38071, Tenerife

(3) Departamento de Química-Física, Universidad de La Laguna, Francisco Sánchez 1, La Laguna 38071, Tenerife

### Resumen

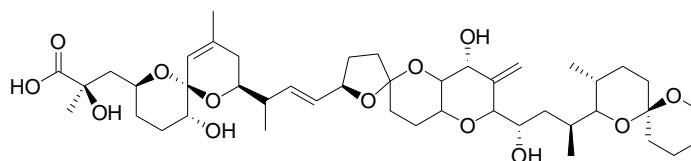
El ácido okadaico (OA), una toxina de naturaleza polieter producida por dinoflagelados, fue el primer inhibidor natural de proteínas fosfatasa que actúan sobre los residuos de serina y treonina, y que juegan un papel fundamental en la regulación de muchos procesos esenciales en las células. Usando técnicas de "scanning tunneling microscopy (STM)" se puede observar claramente la auto-asociación que sufre dicha toxina, y que parece crucial para su transporte a través de las membranas celulares [1,2].

Una de las toxinas marinas de distribución mundial, y que causa graves trastornos tanto desde el punto de vista sanitario como socioeconómico, es el ácido okadaico 1 (OA). Sustancia cuyo origen se encuentra en los dinoflagelados de los géneros *Dinophysis* y *Prorocentrum* y que produce los síntomas del síndrome diarreico cuando pasa a la cadena trófica a través de marisco contaminado. Estas toxinas cobran una extraordinaria importancia ya que son potentes inhibidores selectivos de las proteínas fosfatasa de tipo 1 y 2A y que las convierte en extraordinarias herramientas farmacológicas para estudiar como se regulan la mayoría de los procesos intracelulares. A pesar de que han sido ampliamente estudiadas desde el punto de vista estructural y biosintético, y que como se ha mencionado, se utilizan a diario como material indispensable en la mayoría de los laboratorios de farmacología, se conoce muy poco de cómo es realmente el mecanismo mediante el cual son capaces de atravesar las membranas biológicas y penetrar en el interior de las células vivas [3].

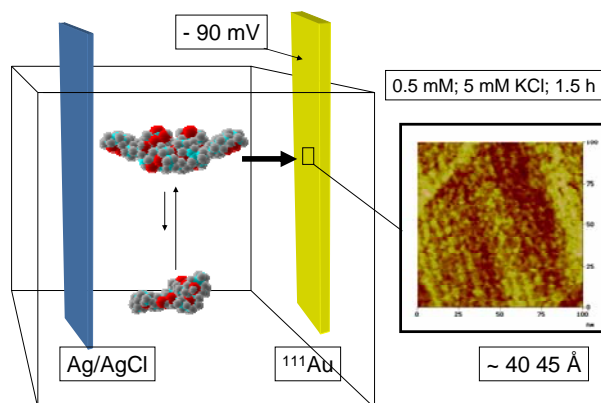
Hace relativamente poco tiempo en nuestro laboratorio describimos la habilidad que tienen este tipo de sustancias para formar estructuras capaces de albergar un catión metálico, en este caso potasio, y formar dímeros relativamente estables [4,5].

Mediante el uso de STM hemos conseguido establecer cuales son las condiciones propicias para la formación del complejo dimérico con potasio y poderlo observar mediante adsorción sobre monocapas de <sup>111</sup>Au (Fig. 1) [6,7]. Utilizando esta tecnología de observación y un modelo sencillo de membrana formado por una bicapa lipídica de fosfatidil colina, hemos conseguido proponer una hipótesis razonable de cómo este tipo de toxinas

penetran al interior de la células vivas y ejercen su acción donde la forma dimérica que alberga un catión potasio juega un factor fundamental.



Ácido Okadaico 1 (OA)



### Bibliografía

- [1] Daranas, A.H., M. Norte, J.J. Fernández. 2001. Toxic Marine Microalgae. *Toxicon*. 39:1101-1132.
- [2] Bialojan, C., A. Takai. 1988. Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatases. Specificity and kinetics. *Biochem. J.* 256:283-290.
- [3] Fernández, J.J., M.L. Cadenas, M.L. Souto, M.M. Trujillo, M. Norte. 2002. Okadaic acid, useful tool for studying cellular processes. *Curr. Med. Chem.* 9:229-262.
- [4] Norte, M., J.J. Fernández, M.L. Souto, J.A. Gavín, M.L. Cadenas, P. Auxina. 1988. Complexation of okadaic acid: a preliminary study. *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 8:1007-1012.
- [5] Daranas, A.H., J.J. Fernández, E.Q. Morales, M. Norte, J.A. Gavín. 2004. Self-association of okadaic acid upon complexation with potassium ion. *J. Med. Chem.* 47:10-13.
- [6] Steinem, C., A. Janshoff, W.P. Ulrich, M. Sieber, H.J. Galla. 1996. Impedance analysis of supported lipid bilayer membranes: a scrutiny of different preparation techniques. *Biochim. Biophys. Acta.* 1279:169-180.
- [7] Favero, G., L. Campanella, A. D'Annibale, R. Santicci, T. Ferri. 2003. Mixed hybrid bilayer lipid membrane incorporating valinomycin: improvements in preparation and functioning. *Microchemical J.* 74:141-148.