

SAXITOXINAS: UN ANÁLISIS EXHAUSTIVO DE SU IMPACTO Y AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN

Byron E. Álvarez Zapata¹

Universidad Autónoma de Chiriquí, Panamá

alvarezbyron1310@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-1351-0149>

DOI: 10.37594/saluta.v1i11.1560

Fecha de recepción: 07/03/2025

Fecha de revisión: 29/03/2025

Fecha de aceptación: 15/06/2025

RESUMEN

Las saxitoxinas, neurotoxinas potentes producidas por dinoflagelados del género *Alexandrium*, han sido objeto de numerosos estudios desde su descubrimiento debido a sus serias implicaciones para la salud pública y la seguridad alimentaria. Estas toxinas actúan sobre los canales de sodio en las células nerviosas, impidiendo la transmisión de señales y provocando parálisis. Diversas especies de dinoflagelados producen saxitoxinas, cuya producción está controlada genéticamente mediante genes y enzimas específicas. Las algas productoras de saxitoxinas se encuentran en distintas regiones del mundo, influencia que depende de factores ambientales. Las floraciones de algas nocivas (FAN) que generan saxitoxinas impactan notablemente los ecosistemas acuáticos, afectando la cadena alimentaria y disminuyendo la biodiversidad. Organismos marinos como los moluscos bivalvos pueden acumular estas toxinas, afectando a depredadores, incluidos los seres humanos. Las saxitoxinas representan una amenaza significativa para la seguridad alimentaria, especialmente en el consumo de mariscos. La intoxicación parálitica por mariscos (PSP) puede causar graves síntomas neurológicos. Para proteger la salud pública, se implementan programas de monitoreo y restricciones sanitarias. Los avances recientes en investigación incluyen nuevos métodos de detección más sensibles y rápidos. Es crucial continuar con la investigación y las medidas preventivas para mitigar los riesgos asociados con estas toxinas y proteger a las comunidades costeras y a los consumidores de mariscos a nivel mundial.

Palabras clave: Saxitoxinas, FAN, intoxicaciones paralíticas por mariscos, canales de sodio.

¹ Estudiante de posgrado, Universidad Autónoma de Chiriquí, Maestría en Ciencias Químicas con Énfasis en Inocuidad Alimentaria, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Chiriquí, Panamá.

SAXITOXINS: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THEIR IMPACT AND RESEARCH ADVANCES ABSTRACT

Saxitoxins, potent neurotoxins produced by dinoflagellates of the genus *Alexandrium*, have been the subject of numerous studies since their discovery due to their serious implications for public health and food safety. These toxins act on sodium channels in nerve cells, preventing signal transmission and causing paralysis. Several species of dinoflagellates produce saxitoxins, the production of which is genetically controlled by specific genes and enzymes. The algae that produce saxitoxins are found in different regions of the world, an influence that depends on environmental factors. Harmful algal blooms (HABs) that generate saxitoxins have a significant impact on aquatic ecosystems, affecting the food chain and decreasing biodiversity. Marine organisms such as bivalve molluscs can accumulate these toxins, affecting predators, including humans. Saxitoxins pose a significant threat to food safety, especially in seafood consumption. Paralytic shellfish poisoning (PSP) can cause serious neurological symptoms. To protect public health, monitoring programs and sanitary restrictions are implemented. Recent advances in research include new, more sensitive and faster detection methods. It is crucial to continue research and preventative measures to mitigate the risks associated with these toxins and protect coastal communities and seafood consumers globally.

Keywords: Saxitoxins, FAN, Paralytic Shellfish Poisoning, Sodium Channels.

INTRODUCCIÓN

Las saxitoxinas son potentes neurotoxinas producidas por ciertas especies de algas, como las del género *Alexandrium*. Estas toxinas pueden acumularse en mariscos bivalvos, como mejillones y almejas, que filtran el agua y retienen las toxinas sin sufrir efectos adversos. Sin embargo, cuando los humanos consumen mariscos contaminados, pueden sufrir intoxicación parálitica por mariscos (PSP, por sus siglas en inglés), una condición que puede causar síntomas neurológicos graves e incluso ser fatal. El impacto de las saxitoxinas en la salud pública es significativo, ya que pueden provocar una serie de síntomas que van desde el hormigueo y entumecimiento hasta la parálisis respiratoria. Además, representan un desafío importante para la seguridad alimentaria, ya que los brotes de floraciones algales tóxicas pueden contaminar grandes cantidades de mariscos, afectando tanto la industria pesquera como la confianza del consumidor en los productos del mar. Para mitigar estos riesgos, es crucial implementar medidas de monitoreo y regulación estrictas, como las vedas sanitarias, para garantizar que los mariscos contaminados no lleguen al mercado.

Las saxitoxinas tienen una estructura química compleja que les permite interferir con los canales de sodio en las células nerviosas. Al bloquear estos canales, las saxitoxinas impiden la

transmisión de señales nerviosas, lo que puede llevar a una parálisis muscular y, en casos graves, a la parálisis respiratoria y la muerte. Este mecanismo de acción subraya la peligrosidad de estas toxinas y la necesidad de monitorear su presencia en los alimentos.

1. Historia

Históricamente, las saxitoxinas (STX) han sido el foco de múltiples investigaciones científicas dada su implicación en episodios de intoxicaciones alimentarias, específicamente a través del fenómeno conocido como intoxicaciones paralíticas por mariscos (PSP). De hecho, las STX son el único producto natural marino declarado como un arma química debido a su alto nivel de toxicidad [1], lo que acentúa la importancia del estudio de estas biotoxinas marinas.

El consumo de mariscos ha sido una fuente reconocida de intoxicación durante siglos. El primer incidente documentado ocurrió en Alaska en 1799, cuando un grupo de cazadores se detuvo a comer en el estrecho de Peril, cerca de Sitka [2], experimentando una tragedia donde más de cien personas perdieron la vida en tan solo dos horas tras ingerir mariscos contaminados con toxinas paralizantes, tal como reportó Petroff [3].

Los primeros estudios sobre las PSP se centraron en esclarecer las causas de estos sucesos tóxicos. Determinando que había una correlación clara entre el envenenamiento y el tipo de marisco consumido, lo que llevó a los científicos a investigar la relación entre ambos. Sin embargo, no fue hasta 1932 que Sommer presentó los primeros informes de toxicidad por veneno paralizante en extractos de mariscos incluyendo mejillones (*Mytilus californianus*) y cangrejos (*Emerita* análoga) recolectados en las costas del Pacífico de los Estados Unidos [4].

La causa específica de las PSP se identificó en 1937 cuando Sommer estableció un vínculo entre un brote de toxicidad en mejillones y un incremento apreciable del dinoflagelado *Gonyaulax catenella* (actualmente conocido como *Alexandrium catenella*) a lo largo de la costa central de California. Los estudios revelaron que los extractos tanto de los mejillones como de estas algas producían efectos fisiológicos similares, incluyendo la mortalidad, en ratones. Tras este hallazgo, la marina de Estados Unidos colaboró con Sommer y sus investigadores para aislar la toxina en muestras de agua con florecimiento de estos dinoflagelados, logrando obtener 90 mg de la toxina, aunque su purificación fue complicada debido a las limitaciones tecnológicas de la época [5]. Las investigaciones pioneras realizadas por Hermann Sommer y sus colaboradores en la universidad de California, San Francisco, marcaron un hito en la historia de la toxicología marina, ya que posteriormente lograron aislar con mayor eficiencia la STX de muestras provenientes de almejas de Alaska, desarrollando un método que facilitaría su futura purificación por investigadores de los

Laboratorios Biológicos de Fort Detrick, Maryland [5].

Con el tiempo se estableció en múltiples investigaciones que la SXT es producida por un número reducido de especies de dinoflagelados y algunas cianobacterias de agua dulce, principalmente dinoflagelados de los géneros *Alexandrium*, *Gymnodinium* y *Pyrodinium* [6]. Estos organismos son consumidos por moluscos bivalvos filtradores que acumulan estas toxinas. Los dinoflagelados son responsables de generar cerca de 38 variantes de las más de 50 conocidas de saxitoxinas, las cuales difieren en estructura química y nivel de toxicidad [1].

2. Estructura química de la STX y mecanismo de acción

La saxitoxina C₁₀H₁₇N₇O₄, es una neurotoxina inicialmente aislada de almejas tóxicas de Alaska (*Saxidomus gigantea*), mejillones tóxicos y cultivos axénicos de *Alexandrium catenella*, en un estudio realizado en 1975 en la Universidad de Arkansas, los investigadores descubrieron que la estructura química de estas toxinas es compleja de describir debido a su naturaleza no cristalina, altamente polar y no volátil [7]. No obstante, consiguieron cristalizar la saxitoxina del p-bromobencenosulfonato, y la difracción de rayos X reveló que es una tetrahidropurina triarquilada que presenta una gran estabilidad en soluciones biológicas y fisiológicas, excepto bajo exposición prolongada a condiciones alcalinas [8]. Las STX presentan diversas variantes estructurales, contando con 57 análogos. Estas toxinas se pueden categorizar en varias clases, como no sulfatados, monosulfatados, disulfatados, descarbamoilados y los recientemente descubiertos análogos hidrofóbicos, cada uno de ellos con distintos niveles de toxicidad.

Tabla 1. Variantes estructurales de la STX

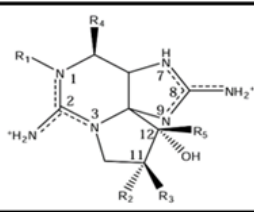
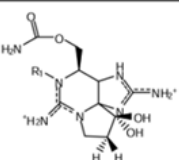
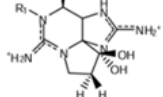
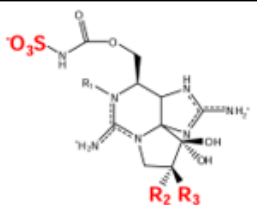
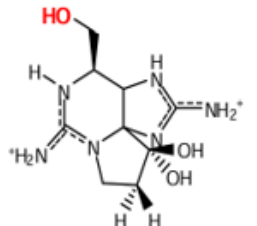
						
Toxina	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
No sulfatados						
STX		H	H	H	OCONH ₂	OH
Neo-STX		OH	H	H	OCONH ₂	OH

Tabla 2. Cont.

Toxina	Estructura	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Mono-sulfatados						
GTX I		OH	H	OSO ₃ ⁻	OCONH ₂	OH
GTX II		H	H	OSO ₃ ⁻	OCONH ₂	OH
GTX III		H	OSO ₃ ⁻	H	OCONH ₂	OH
GTX IV		OH	OSO ₃ ⁻	H	OCONH ₂	OH
GTX V		H	H	H	OCONHSO ₃ ⁻	OH
GTX VI		OH	H	H	OCONHSO ₃ ⁻	OH
di-sulfatados						
C-1		H	H	OSO ₃ ⁻	OCONHSO ₃ ⁻	OH
C-2		H	OSO ₃ ⁻	H	OCONHSO ₃ ⁻	OH
C-3		OH	H	OSO ₃ ⁻	OCONHSO ₃ ⁻	OH
C-4		OH	OSO ₃ ⁻	H	OCONHSO ₃ ⁻	OH
Descarbamoilados						
dcSTX		H	H	H	OH	OH
dcneoSTX		OH	H	H	OH	OH
dcGTX1		OH	H	OSO ₃ ⁻	OH	OH
dcGTX2		H	H	OSO ₃ ⁻	OH	OH
dcGTX3		H	OSO ₃ ⁻	H	OH	OH
dcGTX4		OH	OSO ₃ ⁻	H	OH	OH

Nota: Los grupos funcionales resaltados en rojo se diferencian de la estructura de STX.

Generalmente, un organismo que produce STX genera múltiples toxinas con diferentes análogos, identificados según la composición de sus grupos laterales. Las STX más comunes son hidrofílicas y ampliamente estudiadas. Pueden ser las no sulfatadas (STX, neoSTX), monosulfatadas (GTX 1-6) o disulfatadas (C1-4). Existen también variantes descarbamoiladas, como dcSTX, dcneoSTX, dcGTX 1-4 y derivados 13-desoxi-descarbamoilo como doSTX y doGTX 2,3 [9].

Tres familias estructurales de SXT se diferencian por la cadena lateral R4: N-sulfocarbamoil, decarbamoil o carbamoil, cada una con mayor toxicidad en bioensayos en mamíferos (Tabla 2).

Los recientes avances en los métodos de detección han llevado a un aumento en el reporte de nuevos PSP en la literatura [10].

Tabla 3. Toxicidad relativa de las variantes de la STX [11].

Familia	Toxina	Toxicidad relativa
No sulfatados	STX	1
	NeoSTX	0.5 – 1.1
Mono-sulfatados	GTX 1/4	0.39/1.09 – 0.48/0.76
	GTX 2/3	0.8/0.33 – 0.9/0.9
di-sulfatados	C 1-4	<0.01-0.14
	dcSTX	0.43
Descarbamoilados	dcNeoSTX	0.43
	dcGTX1-4	0.18–0.45

Nota: Toxicidad relativa basada en los resultados del bioensayo en ratones (MBA) obtenidos de [11].

En una solución acuosa, la STX presenta dos valores de pKa: 8.22 y 11.28, correspondientes a los grupos guanidino en las posiciones 7,8,9 y 1,2,3 respectivamente, según lo reportado por Rogers et al. [12], [13] La polaridad de estas moléculas explica su alta solubilidad en agua y en alcoholes ligeros, así como su insolubilidad en disolventes orgánicos [14]. El pKa puede variar levemente con la adición de metanol, cambiando el pKa del grupo guanidinio en las posiciones 7, 8 y 9 a 8.3, mientras que el del grupo guanidinio en las posiciones 1, 2 y 3 es más afectado por el metanol, variando a 12.28. La adición de 0.1 M de KCl modifica los pKa de la guanidina a 8.39 y 11.30 [12]. A un pH fisiológico, el grupo guanidino en las posiciones 1,2,3 tiene una carga positiva, mientras que el grupo guanidino en las posiciones 7,8,9 está parcialmente desprotonado. En neoSTX, el grupo N1-hidroxilispartilado se desprotona, resultando en una carga negativa junto al catión guanidina en las posiciones 1,2,3 [13]. Se ha notado que el grupo guanidinio en las posiciones 1,2,3 es especialmente susceptible a estas modificaciones. La fluctuación en los estados de carga de los distintos grupos guanidinio a pH fisiológico es esencial para comprender su comportamiento biológico y resulta vital en estudios farmacológicos y toxicológicos sobre las STX.

- **Dianas moleculares de las saxitoxinas**
 - a. Canales de sodio dependientes del voltaje**

- Función fisiológica de los canales de sodio**

Los tejidos, como los nervios y los músculos, mantienen un desequilibrio de iones a través de sus membranas celulares, creando una diferencia de potencial eléctrico entre los compartimentos intra y extracelular. Este desequilibrio iónico es fundamental para su excitabilidad. Las señales eléctricas se transmiten a lo largo de una célula mediante una serie de eventos secuenciales que implican la eliminación progresiva y el restablecimiento de la diferencia de potencial transmembrana a lo largo del tejido.

La eliminación de la diferencia de potencial provoca un cambio conformacional en el canal de Na^+ , abriendo un pasaje que permite el desplazamiento de los iones de Na^+ desde el exterior hacia el interior de la célula. Este canal permanece abierto solo por milisegundos y, al estar presente en parches densos en la superficie celular, genera un efecto acumulativo que reduce el desequilibrio de cationes a ambos lados de la membrana celular. Una vez cerrado, el canal se reorganiza en una posición de preparación, esperando el siguiente impulso. La incapacidad para transportar iones de Na^+ impide que el tejido excitable funcione correctamente, ya que no puede transmitir el impulso eléctrico. La toxina STX y otras toxinas paralizantes bloquean el canal de Na^+ desde el exterior, impidiendo su acción desde el interior del canal.

- Estructura del canal.**

El canal Na^+ es una proteína transmembranal y con un peso aproximado de 260 kDa, compuestas por cuatro dominios (DI-IV), con cada dominio formado por seis segmentos (S1-S6) [14]. Cada dominio desempeña el papel de una entidad “similar a una subunidad”, de modo que el canal está organizado por la compleja organización de estos cuatro dominios alrededor del poro. Los cuatro dominios están unidos por tres bucles intracelulares diferentes de longitudes desiguales. El poro se inserta a través de los segmentos S5 y S6 de cada dominio y está rodeado por los segmentos S1 y S4 responsables de la detección de voltaje. Los aminoácidos cargados del segmento S4 lideran la apertura del canal, como respuesta a una despolarización de la membrana [15].

Los canales de sodio (Na^+) desempeñan un papel crucial en la fisiología de los mamíferos, destacándose por su capacidad de seleccionar iones Na^+ sobre otros cationes fisiológicos y permitir el paso de millones de iones por segundo [16]. La interacción de las subunidades β con la subunidad α del canal de Na^+ modula sus propiedades, afectando la velocidad de conducción iónica y las tasas de activación e inactivación [17]. Además, la sensibilidad de estos canales a la STX varía entre diferentes tejidos y especies, influenciada por diferencias en las secuencias de aminoácidos.

Una sola mutación puede convertir un canal insensible en uno sensible a STX, lo que subraya la importancia de la variabilidad genética en la adaptación a entornos tóxicos. Este fenómeno es evidente en los moluscos, donde mutaciones en los canales de Na^+ reducen su sensibilidad a las microalgas tóxicas, afectando la estructura poblacional y la resistencia a toxinas, la diversidad y regulación de los canales de Na^+ no solo son esenciales para la función fisiológica, sino que también tienen implicaciones ecológicas y evolutivas significativas.

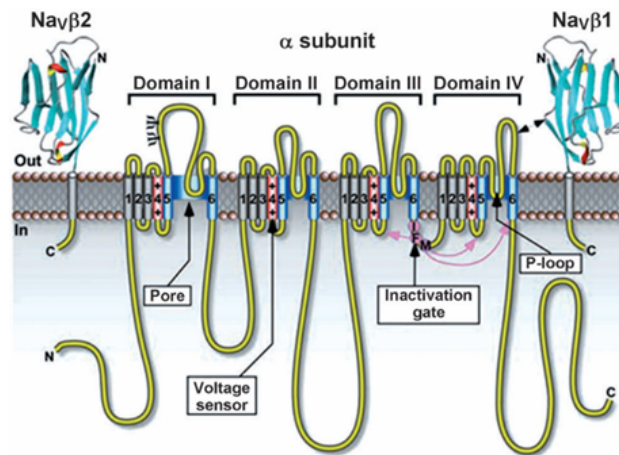


Figura 1. Representación esquemática de la estructura molecular y topología de membrana del canal de Na^+ dependiente de voltaje. Las $\square$ -hélices S5 y S6 que recubren los poros y las regiones intermedias del p-loop que forman la vía conductora de iones están resaltadas en azul. [18]

Sitio de unión

El estudio de la interacción entre las toxinas paralizantes y los canales de sodio ha revelado que solo se necesita una molécula para bloquear un canal de Na^+ . Esto es importante al considerar la estructura del canal de Na^+ [19]. A pesar de que hay cuatro puntos de entrada en el canal, una sola molécula de toxina basta para bloquearlo, lo que indica que el sitio de unión de la toxina está en la parte central, donde los cuatro pasajes convergen en un poro conductor de iones. La toxina STX se une dentro del campo eléctrico transmembrana del canal y se posiciona en el poro conductor de iones. Este proceso ha sido modelado alineando secuencias de aminoácidos y usando estructuras cristalinas de canales de potasio bacterianos, lo que ha permitido obtener una comprensión detallada de cómo STX se localiza en el poro conductor de iones. Además, experimentos con el ion trimetiloxonio (TMO) han confirmado la participación de aminoácidos carboxilados en la unión a estos canales. Estudios de mutagénesis mostraron que la sustitución de ciertos residuos de carboxilato puede reducir significativamente la afinidad por STX y TTX, identificando residuos clave para la conductancia iónica y la unión de toxinas. La agrupación de estos residuos en “anillos” sugiere una organización estructural específica crucial para la función del canal.

Proteínas asociadas al canal de sodio

En 1984, Noda y su equipo informaron la secuencia completa de aminoácidos de los canales de sodio, identificando la subunidad α funcional como un polipéptido de 260 kDa con cuatro repeticiones similares. Este descubrimiento fue esencial para comprender tanto la estructura como la función de estos canales, imprescindibles para la transmisión de señales eléctricas en las células nerviosas [20].

Más adelante, Guy y Seetharamulu propusieron un modelo detallado de la estructura secundaria y terciaria de la proteína del canal de sodio. Según su modelo, cada uno de los cuatro dominios del canal está constituido por seis α -hélices (S1-S6) que atraviesan la membrana celular. Entre estas hélices, la S4, rica en residuos de arginina, sirve como un sensor de voltaje que reacciona a los cambios en el potencial de la membrana, permitiendo así la apertura y cierre del canal.

La rápida inactivación del canal de sodio es un proceso vital para la correcta transmisión de señales nerviosas. Este proceso lo media un grupo específico de aminoácidos conocido como IFM (isoleucina-fenilalanina-metionina), ubicado entre los dominios III y IV. Este grupo actúa como una especie de “tapa con bisagras” que bloquea la entrada interna del poro del canal, deteniendo el flujo de iones de sodio y permitiendo que la célula se recupere para la siguiente señal [21].

El filtro de selectividad iónica del canal de sodio es otra característica crucial que define su función. La región situada entre las hélices S5 y S6 de cada dominio se pliega hacia dentro de la membrana, formando la entrada del canal y el filtro de selectividad [22], [23], conocido como p-loop. Este filtro incluye un anillo de aminoácidos específicos: aspartato (D), glutamato (E), lisina (K) y alanina (A), formando lo que se conoce como el filtro de selectividad DEKA [24]. Este anillo es fundamental para la selectividad iónica del canal, permitiendo el paso de iones de sodio y excluyendo otros iones.

Además, el filtro de selectividad DEKA configura un vestíbulo externo en el poro del canal, donde pueden alojarse toxinas como la STX y la tetrodotoxina (TTX). Estas toxinas se unen al filtro de selectividad, actuando como una barrera que bloquea la apertura del canal e impide el flujo de iones de sodio. Este mecanismo de unión es crucial para entender cómo afectan estas toxinas la función del canal y puede utilizarse en estudios de mutagénesis y análisis de relaciones estructura-actividad (SAR).

Los avances en el conocimiento sobre la estructura y función de los canales de sodio han permitido una comprensión exhaustiva de su papel en la transmisión de señales nerviosas. Desde

la identificación de la secuencia de aminoácidos hasta la formulación de modelos estructurales detallados, estos descubrimientos han sido clave para comprender como es la unión entre esas proteínas y las STX y TTX.

3. Fuentes naturales y distribución

Los principales microorganismos productores de saxitoxinas son los dinoflagelados del género *Alexandrium* sp. Estos microorganismos marinos generan floraciones de algas nocivas y producen toxinas que pueden causar intoxicaciones paralíticas severas en humanos. El metabolismo y el crecimiento de estos organismos están influenciados por condiciones ambientales como los nutrientes, la temperatura, la luz y la salinidad de los sistemas acuáticos. Las especies tóxicas de *Alexandrium* son ideales para investigar la producción de STX debido a su toxicidad, amplia distribución y efectos perjudiciales en los ecosistemas marinos. Es crucial entender cómo las condiciones ambientales afectan los rasgos genéticos y la producción de STX en *Alexandrium* [25].

Las especies de *Alexandrium* conocidas por producir saxitoxinas incluyen: *A. minutum*, *A. ostenfeldii*, *A. pacificum*, *A. catenella*, *A. australiense* y *A. tamiyavanichi*. Sin embargo, no todas pertenecen al mismo clado (figura 2. (c)), lo que complica el estudio de la evolución y ecología de la producción de toxinas. La capacidad de producir STX en especies como *A. affine*, *A. andersonii*, *A. taylori* y *A. leei* sigue siendo incierta, ya que los informes sobre cepas productoras de STX no han sido consistentemente replicados. Por ejemplo, algunas cepas de *A. affine* y *A. andersonii* han mostrado bajos niveles de producción de STX en ciertos estudios, mientras que otros no han detectado esta capacidad. De manera similar [26][27], se han reportado cepas de *A. leei* que producen niveles muy bajos de STX, aunque previamente se consideraba no tóxica[28]. Esta variabilidad y la distribución irregular de la producción de STX entre las especies de *Alexandrium* subrayan la necesidad de más investigaciones para aclarar las capacidades toxigénicas y entender mejor la evolución y ecología de la producción de toxinas en este género.

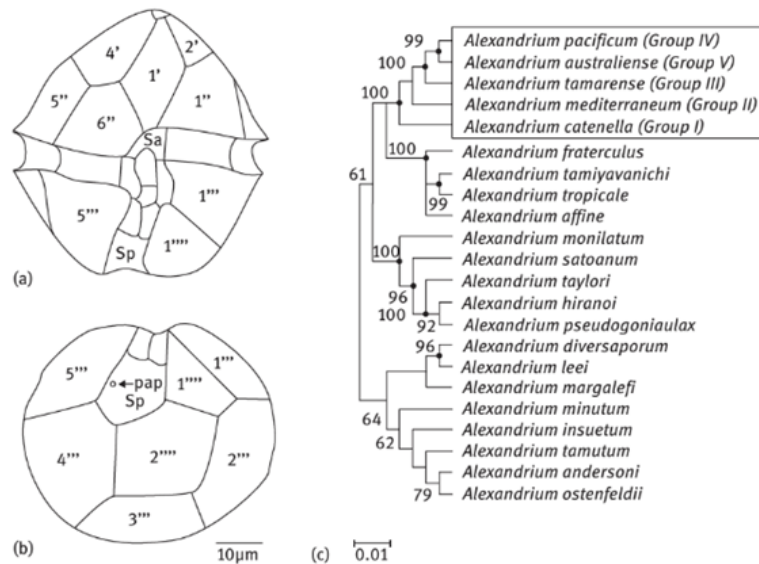


Figura 2. (a) Diagrama lineal de la morfología de *A. diversaporum*, ilustrando el típico patrón de placas del género *Alexandrium*, vista ventral. (b) Vista dorsal de *A. diversaporum*. (c) Filogenia de especies del género *Alexandrium*, fundamentada en las regiones de ADN ribosomal LSU, ITS y SSU. [29]

4. Adaptaciones ecológicas y floraciones de *Alexandrium* sp.

El ciclo de vida de las especies de *Alexandrium* es complejo y está marcado por la alternancia entre una fase de crecimiento pelágico y un periodo de reposo bentónico [30]. Durante la fase pelágica, las células se reproducen asexualmente, permitiendo una rápida expansión en condiciones favorables. En contraste, la etapa de reposo bentónico, representada por quistes hipnocigóticos, ayuda a las especies a sobrevivir en condiciones adversas. Esta alternancia no solo asegura la supervivencia de la especie, sino que también está vinculada a cambios en los modos de reproducción y niveles de ploidía, añadiendo una capa adicional de complejidad a su ciclo de vida [31].

La distribución de quistes en los sedimentos es esencial para la ecología de *Alexandrium*. En muchas regiones, se ha encontrado una correlación directa entre la presencia de quistes y la ocurrencia de floraciones regulares [32]. Los quistes sirven como una reserva que, bajo las condiciones adecuadas, germina y da lugar a nuevas floraciones[33]. Este vínculo resalta la importancia de los quistes no solo como una etapa de reposo, sino también como un componente activo en la dinámica de las floraciones. Los mecanismos que regulan la germinación y formación de quistes son fundamentales para comprender la dinámica de las floraciones de *Alexandrium* [34]. Los patrones de germinación determinan el momento de inicio de la floración, mientras que los mecanismos de enquistación pueden influir en la magnitud de las floraciones e incluso en el fin de

la fase de crecimiento [35]. Estos procesos varían según la especie y el hábitat, lo que significa que diferentes poblaciones de *Alexandrium* pueden tener estrategias de floración únicas adaptadas a sus entornos específicos.

La diversidad genética y fenotípica dentro de las poblaciones de quistes es crucial para la adaptabilidad y resistencia de las especies de *Alexandrium*. Los quistes en reposo ayudan a mantener esta diversidad, permitiendo que las poblaciones puedan adaptarse a cambios ambientales y resistir perturbaciones [36]. Un metaanálisis ha demostrado que las especies de *Alexandrium* con etapas de reposo presentan patrones de diversidad más complejos en comparación con el fitoplancton sin estas etapas, subrayando la importancia de los quistes en la ecología de estas especies. Los quistes no solo impactan la dinámica local de las floraciones, sino que también actúan como vectores de dispersión. Los análisis moleculares han evidenciado la introducción de genotipos desde áreas distantes, sugiriendo que los quistes pueden ser transportados a largas distancias y establecer nuevas poblaciones [37]. Esta capacidad de dispersión aumenta la diversidad genética y permite a las especies de *Alexandrium* colonizar nuevos hábitats, ampliando su rango de distribución y su potencial de floración.

- **Efecto de los factores ambientales sobre las floraciones de *Alexandrium*.**

Las floraciones de fitoplancton tóxico, en particular las de *Alexandrium*, están expandiéndose globalmente debido a factores como el cambio climático y la eutrofización, que crean condiciones propicias para su crecimiento. Las elevadas cargas antropogénicas de nitrógeno (N) y fósforo (P) en el agua, resultantes de actividades humanas como la agricultura y la industria, son un factor determinante en este incremento [38]. Diversos estudios en laboratorio y en ecosistemas acuáticos muestran que la proliferación del dinoflagelado tóxico *Alexandrium*, productor de STX, se ve influenciada por variaciones en parámetros ambientales tales como la intensidad lumínica, la temperatura, el dióxido de carbono (CO₂), la salinidad y la nutrición [39] [40].

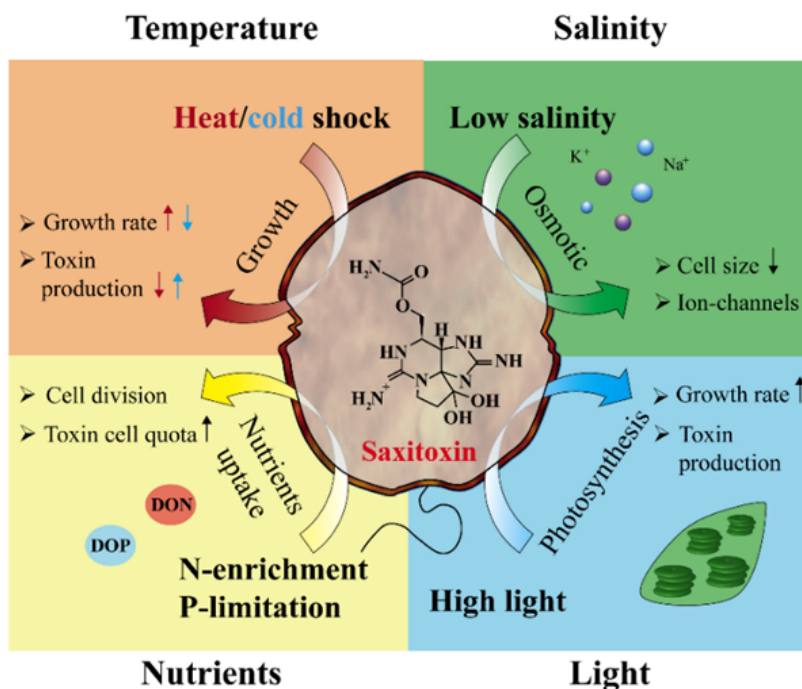


Figura 3. Diagrama esquemático de los factores ambientales que influyen en la fisiología celular y la producción de saxitoxinas: temperatura, salinidad, nutrientes y luz afectan el metabolismo fisiológico y la producción de toxinas en *Alexandrium*. Las flechas hacia arriba y hacia abajo indican un incremento y una disminución de los parámetros, respectivamente [41].

Nutrientes

La producción de STX, que son alcaloides ricos en nitrógeno, depende de la disponibilidad relativa de estos nutrientes [38]. La producción de estas toxinas aumenta cuando hay una limitación de fósforo y disminuye cuando hay una limitación de nitrógeno. Además, el enriquecimiento de nitrógeno puede incrementar la diversidad y toxicidad de las variantes de toxinas PSP. Las proporciones de nitrógeno a fósforo en las células de *Alexandrium* son un indicador importante de la producción de toxinas, con una mayor producción bajo condiciones de limitación de fósforo [42]. La eutrofización y la afluencia temporal de nutrientes pueden aumentar las concentraciones totales de toxinas en las aguas naturales, resaltando la importancia de gestionar las cargas de nutrientes para controlar las floraciones tóxicas y proteger los ecosistemas acuáticos.

Carbono

Las especies de *Alexandrium* son dinoflagelados autótrofos que consumen carbono orgánico e inorgánico disuelto, produciendo oxígeno como otros autótrofos. Sin embargo, tienen tasas de respiración más altas en comparación con otro fitoplancton como *Skeletonema costatum* y *Olisthodiscus luteus* [43], lo que les permite sobrevivir en diversas condiciones ambientales. A

diferencia de otro fitoplancton, *Alexandrium* excreta poco carbono orgánico disuelto, pero pierde bastante carbono inorgánico debido a la respiración, sugiriendo una mayor eficiencia en el uso del carbono disponible. La fijación de carbono en *Alexandrium tamarense* es influenciada mayormente por la disponibilidad de nitrógeno [44]. Estudios han mostrado que el agotamiento de nitrógeno provoca aumentos significativos en las relaciones C/N, indicando que el nitrógeno limita la fijación de carbono [45]. La disponibilidad de carbono también puede afectar la producción de saxitoxina, ya que el enlace carbono-carbono es esencial para su síntesis. Por lo que cambios en la disponibilidad de carbono en el ambiente pueden influir en la toxicidad de *Alexandrium*, siendo esto un factor relevante para la gestión de la calidad del agua. A pesar de los avances en el entendimiento del metabolismo y ecología de *Alexandrium*, la relación entre la toxicidad y disponibilidad de carbono aún no está clara. Se necesita más investigación para entender la producción de saxitoxina bajo diferentes condiciones de carbono, crucial para desarrollar estrategias de gestión y mitigación de los riesgos de floraciones de *Alexandrium* y contaminación por toxinas marinas.

Nitrógeno

El nitrógeno (N) representa otro factor crucial en el metabolismo de *Alexandrium*, puesto que es fundamental para la síntesis del material genético de las células de estos microorganismos. Además, este nutriente es indispensable para la producción de aminoácidos y proteínas, componentes esenciales para la supervivencia celular [46]. Entre los factores determinantes para la proliferación de estos dinoflagelados tóxicos destaca la relación N/P. Algunos estudios sobre *A. minutum* y *Alexandrium fundyense* muestran que un incremento en esta relación se traduce en un aumento en el volumen celular [47]. Este crecimiento del volumen puede ser inducido por la detención de las células en la fase G1 del ciclo celular sin que ocurra la división celular, mientras se sintetizan otros compuestos no relacionados con el fósforo.

Las investigaciones en cultivos de laboratorio han evaluado las tasas de crecimiento de *Alexandrium* bajo diferentes condiciones de disponibilidad de nitrato (NO₃), amonio (NH₄) y urea [48]. En particular, el NH₄ ha demostrado ser una fuente de nitrógeno más efectiva que el NO₃ para satisfacer los requerimientos de crecimiento de *A. catenella*, aunque las diferencias observadas no siempre fueron estadísticamente significativas [49]. Además, también este dinoflagelado también puede consumir urea y utilizarla para apoyar sus procesos fisiológicos y moleculares tanto en condiciones de laboratorio como en ambientes naturales. Sin embargo, la tasa de crecimiento con la suplementación de urea puede ser menor en comparación con el suministro de NO₃ o NH₄. Un estudio previo informó que las cepas de *A. catenella* y *A. fundyense* no crecieron cuando se suministró urea como única fuente de nitrógeno [50]. Además, se ha observado que el amino-N no puede ser utilizado para apoyar un crecimiento significativo de *A. fundyense* [51]. Las variaciones

en el crecimiento dependiente de nitrógeno entre cepas de *Alexandrium* deben ser consideradas, ya que la disponibilidad de nitrógeno y sus diferentes formas no siempre se regulan de manera efectiva en los ecosistemas acuáticos. Estas diferencias pueden influir en la competitividad y la distribución de las especies de *Alexandrium* en diferentes ambientes. La capacidad de *Alexandrium* para utilizar diversas fuentes de nitrógeno puede conferirle una ventaja adaptativa en condiciones fluctuantes de nutrientes, permitiéndole prosperar en una variedad de entornos.

Fosforo

El fósforo es un nutriente esencial para el crecimiento de los dinoflagelados *Alexandrium*. Estos microorganismos pueden asimilar el fósforo tanto en sus formas orgánicas (como trifosfato de adenosina, glicerofosfato y difosfato de guanosina) como inorgánicas [52]. No obstante, diversos estudios indican que la forma principal de fósforo para *Alexandrium* es el fosfato inorgánico (PO₄). *Alexandrium* puede convertir el fósforo orgánico de bajo peso molecular en PO₄ inorgánico antes de utilizarlo y tiene la capacidad de almacenar PO₄ en épocas de escasez [53], lo que sugiere que es un “especialista en almacenamiento de nutrientes”. Unos investigadores de la universidad de malasia reopertaron en 2016 que producción de saxitoxina en *Alexandrium* se ve influenciada por la disponibilidad de fósforo, variando según las concentraciones de PO₄ [54]. Además, el estrés por nitrógeno seguido del estrés por fósforo afecta la regulación del metabolismo de la toxina, mostrando una interacción compleja entre estos nutrientes [55]. Al igual que con la asimilación del nitrógeno, hay poca literatura que aclare cómo se llevan a cabo estos procesos de asimilación e integración de nutrientes [56], requiriéndose más investigación para comprender plenamente cómo afectan las condiciones variables de fósforo en los ecosistemas donde habitan estos microorganismos a la producción de STX.

a. Efecto de la temperatura sobre las floraciones algales nocivas

De forma análoga a el factor de nutrientes, la temperatura juega un rol sumamente relevante en la aparición de las FAN, múltiples investigaciones en todo el mundo han demostrado que las especies de dinoflagelados toxicas como las *Alexandrium* tienen distintas condiciones de temperaturas óptimas para su desarrollo [57]. Además, también señalan que las vías de biosíntesis de esta toxina (STX) se ve afecta por los cambios de temperatura, y también se resalta que la investigación sobre el vínculo entre la regulación de los genes relevantes y la acumulación de STX y la temperatura no se entiende suficientemente. En general, se observa un alto contenido de STX durante el período exponencial en condiciones óptimas de crecimiento [58]. Curiosamente, la síntesis de STX está considerablemente vinculada a la tasa de crecimiento de la especie, especialmente la fase exponencial y, por lo tanto, los niveles más altos de PSP se observan principalmente a temperaturas óptimas de crecimiento. En un estudio realizado en Japón en 2001 se observó que

el dinoflagelado *Alexandrium tamarense*, mostró valores en el rango de 1,4-2,7 STXs eq fmol/célula y 42,3 STXs eq fmol/célula cuando se cultivó a 17 °C y 15 °C, respectivamente, esto sugiere que incluso pequeñas variaciones en la temperatura pueden tener un impacto significativo en la producción de toxinas [59]. Además, la temperatura modula el perfil de STX en *A. catenella*, alterando la composición de las toxinas producidas. Por otro lado, el estrés térmico también juega un papel importante, ya que la producción de STX aumenta bajo estrés por frío y disminuye bajo estrés por calor [60]. Estos hallazgos subrayan la importancia de la temperatura como regulador de la toxicidad en *Alexandrium*, lo que es esencial para la gestión de riesgos asociados con las floraciones de algas tóxicas.

b. Efecto de la salinidad sobre las FAN

La salinidad es un parámetro se suma importancia a consideran en la aparición de las floraciones algales nocivas, en los ecosistemas acuáticos este factor impacta en la concentración de iones y la regulación osmótica, lo que conduce a un cambio en el tamaño de las células de los dinoflagelados causando un estrés osmótico [61]. Los estudios demuestran que diferentes especies de *Alexandrium* tienen distintas tolerancias a los niveles de salinidad, dependiendo del área geográfica donde se encuentran las cepas. Por ejemplo, *A. minutum* puede tolerar salinidades de 5-30 psu, mientras que *A. tamiyavanichii* y *A. tamarense* prosperan en salinidades de 20-30 psu, y *A. pacificum* se desarrolla mejor en salinidades de 30-35 psu [62] [63]. La producción de STX varía según las especies y cepas, con mayores niveles de toxinas producidas en condiciones óptimas de salinidad, generalmente entre 25-35 psu. Los estudios han mostrado que *A. catenella* y *A. tamiyavanichii* alcanzan sus picos de toxicidad dentro de estos rangos, lo que evidencia una correlación positiva entre la tasa de crecimiento dependiente de la salinidad y la toxicidad celular [64].

c. Efecto de la intensidad luminosa sobre la producción STX.

Los microorganismos productores de saxitoxinas (*Dolichospermum* spp., *Raphidiopsis raciborskii*, y dinoflagelados como *Alexandrium* spp. y *G. catenatum*) son fotosintéticos [64], esto significa que la intensidad de la luz influye directamente en la producción de estas toxinas. La biosíntesis de saxitoxinas (STX) depende de los esqueletos de carbono generados durante la fotosíntesis, como los aminoácidos y los acetatos, así como de intermediarios de alta energía como el ATP y el NADH/NADPH. Estos aminoácidos se forman en breves periodos de fotoasimilación y requieren la incorporación de nitrato (NO₃) [65]. Por lo tanto, una menor intensidad de luz puede reducir la síntesis de nuevos aminoácidos y la asimilación de nitrógeno, lo que afecta el crecimiento y otros procesos metabólicos, incluida la producción de metabolitos secundarios.

La cantidad y calidad de la luz que atraviesa el agua son cruciales para la fotosíntesis de los dinoflagelados [66]. El agua absorbe y dispersa la luz blanca, por lo que la intensidad y el tipo de luz cambian según la turbidez y la profundidad. Muchos dinoflagelados tienen un ciclo de vida que incluye migraciones verticales, moviéndose entre aguas superficiales ricas en luz, pero pobres en nutrientes y aguas profundas oscuras pero ricas en nutrientes [67]. Los plastidos de algunos dinoflagelados son únicos porque contienen un sistema de recolección de luz basado en peridininaclorofila-proteína (PCP) [68]. Cuando la luz es limitada, el dinoflagelado *Glenodinium* sp. aumenta la captura de fotones y mantiene la eficiencia fotosintética incrementando las moléculas de pigmento en los cloroplastos. La calidad de la luz afecta la fotosíntesis de las algas, lo que a su vez influye en el metabolismo celular, la composición de pigmentos, la absorción de nutrientes y carbono, y por ende en la producción de toxinas [69].

d. Genes y su variación la producción de saxitoxinas debido a cambios ambientales.

La producción de saxitoxinas (STX) en dinoflagelados, como *Alexandrium*, es un proceso complejo que depende de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Los genes *sxtA* y *sxtG* son esenciales en la síntesis de STX [69]. *sxtA* participa en la etapa inicial de la síntesis y presenta diferentes isoformas en dinoflagelados tóxicos [70], mientras que *sxtG* cataliza la incorporación del grupo amidino en la molécula de STX [71]. La expresión de estos genes varía según la salinidad y la temperatura del agua. Condiciones óptimas de temperatura y estrés por frío aumentan los niveles de STX y la expresión de *sxtA* y *sxtG*, mientras que la alta salinidad reduce la expresión genética sin afectar significativamente la toxicidad celular [72]. El tamaño celular, que cambia con la tasa de división celular, también puede influir en la citotoxicidad de los dinoflagelados. Además, otros genes como *sxtX* y *sxtN* pueden estar involucrados en la conversión de STX a otros derivados tóxicos. La salinidad es otro factor crucial; diferentes especies de *Alexandrium* muestran rangos de tolerancia a la salinidad que afectan su crecimiento y producción de toxinas [63]. Las condiciones óptimas de salinidad, entre 25 y 35 psu, favorecen la mayor producción de STX. En fin, la interacción entre los factores genéticos y ambientales es fundamental para comprender la producción de STX en dinoflagelados.

5. Salud pública.

Las floraciones de algas nocivas, especialmente aquellas causadas por dinoflagelados productores de toxinas, representan un desafío significativo tanto para el medio ambiente como para la salud pública. Estas floraciones han aumentado en frecuencia y severidad en las últimas décadas, lo que ha generado preocupación sobre sus efectos adversos en la vida marina y la salud humana. Uno de los síndromes clínicos más graves asociados con las FAN es la intoxicación paralítica por mariscos. Este síndrome es causado por la ingestión de moluscos bivalvos contaminados

con saxitoxinas [73], toxinas producidas por dinoflagelados como *Alexandrium*, *Gymnodinium*, y *Pyrodinium*. Los síntomas de PSP incluyen hormigueo, entumecimiento, parálisis y, en casos extremos, la muerte. Además, el contacto dérmico con las algas puede causar irritaciones cutáneas y respiratorias, aunque estos efectos son menos comunes.

El diagnóstico de enfermedades relacionadas con las FAN presenta desafíos significativos. Actualmente, no existen pruebas diagnósticas clínicas de rutina para estas enfermedades, lo que lleva a una considerable incertidumbre diagnóstica y subregistro de casos [74]. Los diagnósticos se basan en la presentación de síntomas y los antecedentes de consumo de mariscos. Dado que no hay antídotos específicos para las toxinas de las FAN, el tratamiento se centra en el control de los síntomas y la atención de apoyo.

La prevención de enfermedades relacionadas con las FAN es crucial para proteger la salud humana. El monitoreo de las floraciones de dinoflagelados tóxicos es esencial para anticipar y mitigar sus efectos [76]. Las intervenciones en salud pública, como la vigilancia de casos y la promoción de la salud, son actividades necesarias, aunque desafiantes. Estas intervenciones buscan identificar y proteger a las comunidades en riesgo, reduciendo así la incidencia de enfermedades relacionadas con las FAN.

Retos y perspectivas

El crecimiento celular y la producción de saxitoxinas (STX) por parte de dinoflagelados tóxicos como *Alexandrium* se ven claramente afectados por las condiciones ambientales, incluidos los nutrientes, la salinidad, la temperatura y la intensidad de la luz. Estudios recientes sobre la expresión y regulación de genes relacionados con la producción de STX han arrojado datos sobre la influencia de estos factores abióticos en diversas cepas de *Alexandrium*. Sin embargo, la investigación molecular sobre la síntesis de STX y otras toxinas paralizantes de mariscos (PST) en *Alexandrium* es escasa y aún no se ha llegado a una conclusión definitiva. Por lo tanto, se deben realizar más investigaciones para comprender el mecanismo molecular de la producción de STX, basándose en cambio de la expresión génica en diversas condiciones ambientales.

Las FAN representan un riesgo significativo tanto para la vida marina como para la salud humana. La falta de pruebas diagnósticas clínicas y antídotos específicos subraya la importancia de la prevención y la gestión efectiva de estas floraciones. A través del monitoreo constante y las intervenciones en salud pública, es posible mitigar los riesgos asociados y proteger tanto el medio ambiente como la salud de las comunidades afectadas. La implementación de políticas más estrictas sobre el uso de fertilizantes y el tratamiento de aguas residuales, junto con la colaboración

interdisciplinaria entre científicos, gobiernos y comunidades, es crucial para desarrollar estrategias efectivas de gestión y mitigación de las FAN. Además, aumentar la concienciación pública sobre los riesgos de las FAN y las medidas preventivas puede ayudar a reducir la exposición humana a las toxinas, y capacitar a los profesionales de la salud para reconocer y tratar las enfermedades relacionadas con las FAN puede mejorar la respuesta médica y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- “Cambios en el contenido de toxinas, biomasa y pigmentos del dinoflagelado *Alexandrium minutum* durante la realimentación con nitrógeno y el crecimiento bajo estrés por nitrógeno o fósforo en JSTOR.” Accessed: Sep. 13, 2024. [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/24847614> [55]
- A. . F. of A. Matsuda, T. Nishijima, and K. Fukami, “Effects of nitrogenous and phosphorus nutrients on the growth of toxic dinoflagellate *Alexandrium catenella*,” *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries (Japan)*, vol. 65, no. 5, 1999. [52]
- A. Moustafa, J. E. Loram, J. D. Hackett, D. M. Anderson, F. G. Plumley, and D. Bhattacharya, “Origin of Saxitoxin Biosynthetic Genes in Cyanobacteria,” *PLoS One*, vol. 4, no. 6, p. e5758, Jun. 2009, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0005758. [70]
- A. Murata, S. C. Y. Leong, Y. Nagashima, and S. Taguchi, “Nitrogen:Phosphorus supply ratio may control the protein and total toxin of dinoflagellate *Alexandrium tamarense*,” *Toxicon*, vol. 48, no. 6, pp. 683–689, Nov. 2006, doi: 10.1016/J.TOXICON.2006.08.004. [53]
- A. Reich et al., “Assessing the impact of shellfish harvesting area closures on neurotoxic shellfish poisoning (NSP) incidence during red tide (*Karenia brevis*) blooms,” *Harmful Algae*, vol. 43, pp. 13–19, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.HAL.2014.12.003. [58]
- B. B. Prézelin and R. S. Alberte, “Photosynthetic characteristics and organization of chlorophyll in marine dinoflagellates,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 75, no. 4, pp. 1801–1804, Apr. 1978, doi: 10.1073/PNAS.75.4.1801. [68]
- B. John Chia-Chih Chang, “AN ECOLOGICAL STUDY OF BUTTER-CLAM (*SAXIDOMYS GIGANTEUS*) TOXICITY IN SOUTHEAST ALASKA,” 1971. [2]
- C. Kao and S. Levinson, “Tetrodotoxin, saxitoxin, and the molecular biology of the sodium channel ,” *Ann N Y Acad Sci*, vol. 479, pp. 1–445, 1986. [5]
- C. Langdon, “On the causes of interspecific differences in the growth-irradiance relationship for phytoplankton. Part I. A comparative study of the growth-irradiance relationship of three marine phytoplankton species: *Skeletonema costatum*, *Olisthodiscus luteus* and *Gonyaulax tamarensis*,” *J Plankton Res*, vol. 9, no. 3, pp. 459–482, Jan. 1987,

doi: 10.1093/PLANKT/9.3.459. [43]

- C. Sato et al., “The voltage-sensitive sodium channel is a bell-shaped molecule with several cavities,” *Nature* 2001 409:6823, vol. 409, no. 6823, pp. 1047–1051, Feb. 2001, doi: 10.1038/35059098. [19]
- D. J. McGillicuddy, D. M. Anderson, D. R. Lynch, and D. W. Townsend, “Mechanisms regulating large-scale seasonal fluctuations in *Alexandrium fundyense* populations in the Gulf of Maine: Results from a physical–biological model,” *Deep Sea Research Part II: Topical Studies in Oceanography*, vol. 52, no. 19–21, pp. 2698–2714, Sep. 2005, doi: 10.1016/J.DSR2.2005.06.021. [67]
- D. Jiang et al., “Structure of the Cardiac Sodium Channel,” *Cell*, vol. 180, no. 1, pp. 122–134.e10, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.CELL.2019.11.041/ASSET/BE7C94C3-A60B-4386-BC34-00BC9C66EB52/MAIN.ASSETS/FIGS7.JPG. [23]
- D. M. Anderson and K. Rengefors, “Community assembly and seasonal succession of marine dinoflagellates in a temperate estuary: The importance of life cycle events,” *Limnol Oceanogr*, vol. 51, no. 2, pp. 860–873, Mar. 2006, doi: 10.4319/LO.2006.51.2.0860. [32]
- D. M. Anderson, P. M. Glibert, and J. M. Burkholder, “Harmful algal blooms and eutrophication: Nutrient sources, composition, and consequences,” *Estuaries*, vol. 25, no. 4, pp. 704–726, 2002, doi: 10.1007/BF02804901/METRICS. [38]
- E. Benoit, D. Servent, and J. Molgó, “The voltage-dependent sodium channel: A well-known molecular target of saxitoxins (cyanotoxins), ciguatoxins and brevetoxins (phycotoxins),” in *PHYCOTOX 2023-GDR Annual Conference on Toxic Microalgae*, 2023. [14]
- E. Garcés, I. Bravo, M. Vila, R. I. Figueroa, M. Masó, and N. Sampedro, “Relationship between vegetative cells and cyst production during *Alexandrium minutum* bloom in Arenys de Mar harbour (NW Mediterranean),” *J Plankton Res*, vol. 26, no. 6, pp. 637–645, Jun. 2004, doi: 10.1093/PLANKT/FBH065. [35]
- E. H. JOHN and K. J. FLYNN, “Growth dynamics and toxicity of *Alexandrium fundyense* (Dinophyceae): the effect of changing N[*ratio*]P supply ratios on internal toxin and nutrient levels,” *Eur J Phycol*, vol. 35, no. 1, pp. 11–23, 2000, Accessed: Sep. 13, 2024. [Online]. Available: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-journal-of-phycology/article/abs/growth-dynamics-and-toxicity-of-alexandrium-fundyense-dinophyceae-the-effect-of-changing-nratio-p-supply-ratios-on-internal-toxin-and-nutrient-levels/0EFE4A29F9DC0316C3E5CD653FFC71E2> [51]
- E. J. Schantz et al., “The Structure of Saxitoxin,” *J Am Chem Soc*, vol. 97, no. 5, pp. 1238–1239, Mar. 1975, doi: 10.1021/JA00838A045/SUPPL_FILE/JA00838A045_SI_001.PDF. [7]

- E. L. Lilly, D. M. Kulis, P. Gentien, and D. M. Anderson, “Paralytic shellfish poisoning toxins in France linked to a human-introduced strain of *Alexandrium catenella* from the western Pacific: evidence from DNA and toxin analysis,” *J Plankton Res*, vol. 24, no. 5, pp. 443–452, May 2002, doi: 10.1093/PLANKT/24.5.443. [36]
- E. Usleber, M. Donald, M. Straka, and E. Märklbauer, “Comparison of enzyme immunoassay and mouse bioassay for determining paralytic shellfish poisoning toxins in shellfish,” *Food Addit Contam*, vol. 14, no. 2, pp. 193–198, 1997, doi: 10.1080/02652039709374514. [11]
- G. F. King, P. Escoubas, and G. M. Nicholson, “Peptide toxins that selectively target insect NaV and Ca V channels,” *Channels*, vol. 2, no. 2, pp. 100–116, 2008, doi: 10.4161/CHAN.2.2.6022. [18]
- G. Usup, L. C. Pin, A. Ahmad, and L. P. Teen, “*Alexandrium* (Dinophyceae) species in Malaysian waters,” *Harmful Algae*, vol. 1, no. 3, pp. 265–275, Oct. 2002, doi: 10.1016/S1568-9883(02)00044-6. [28]
- H. Glover, J. Beardall, and I. Morris, “EFFECTS OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON PHOTOSYNTHESIS PATTERNS IN PHAEODACTYLUM TRICORNUTUM (BACILLARIOPHYCEAE). I. EFFECT OF NITROGEN DEFICIENCY AND LIGHT INTENSITY1,” *J Phycol*, vol. 11, no. 4, pp. 424–429, Dec. 1975, doi: 10.1111/J.1529-8817.1975.TB02806.X. [65]
- H. Kim, H. Park, H. Wang, H. Y. Yoo, J. Park, and J. S. Ki, “Low Temperature and Cold Stress Significantly Increase Saxitoxins (STXs) and Expression of STX Biosynthesis Genes *sxtA4* and *sxtG* in the Dinoflagellate *Alexandrium catenella*,” *Marine Drugs* 2021, Vol. 19, Page 291, vol. 19, no. 6, p. 291, May 2021, doi: 10.3390/MD19060291. [57]
- H. R. Guy and P. Seetharamulu, “Molecular model of the action potential sodium channel,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 83, no. 2, pp. 508–512, Jan. 1986, doi: 10.1073/PNAS.83.2.508. [22]
- H. Sommer, “The occurrence of the paralytic shell-fish poison in the common sand crab,” *Science* (1979), vol. 76, no. 1981, pp. 574–575, Dec. 1932, doi: 10.1126/SCIENCE.76.1981.574/ASSET/FD100374-70A9-44CD-92E7-3324BCA26DAF/ASSETS/SCIENCE.76.1981.574.FP.PNG. [4]
- H. Terlau and W. Stühmer, “Structure and function of voltage-gated ion channels,” *Naturwissenschaften*, vol. 85, no. 9, pp. 437–444, Sep. 1998, doi: 10.1007/S001140050527. [15]
- H. Wang, H. Kim, H. Park, and J. S. Ki, “Temperature influences the content and biosynthesis gene expression of saxitoxins (STXs) in the toxigenic dinoflagellate *Alexandrium pacificum*,” *Science of The Total Environment*, vol. 802, p. 149801, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2021.149801. [39]

- I. b. 1842 Petroff, “Report on the population, industries, and resources of Alaska,” 1884, G.P.O. [3]
- I. Bravo, E. Garcés, J. Diogène, S. Fraga, N. Sampedro, and R. I. Figueroa, “Resting cysts of the toxigenic dinoflagellate genus *Alexandrium* in recent sediments from the Western Mediterranean coast, including the first description of cysts of *A. kutnerae* and *A. peruvianum*,” *Eur J Phycol*, vol. 41, no. 3, pp. 293–302, Aug. 2006, doi: 10.1080/09670260600810360. [30]
- J. I. Mardones, C. Bolch, L. Guzmán, J. Paredes, D. Varela, and G. M. Hallegraeff, “Role of resting cysts in Chilean *Alexandrium catenella* dinoflagellate blooms revisited,” *Harmful Algae*, vol. 55, pp. 238–249, May 2016, doi: 10.1016/J.HAL.2016.03.020. [33]
- J. Jerney, S. A. Ahonen, P. Hakanen, S. Suikkanen, and A. Kremp, “Generalist Life Cycle Aids Persistence of *Alexandrium ostenfeldii* (Dinophyceae) in Seasonal Coastal Habitats of the Baltic Sea,” *J Phycol*, vol. 55, no. 6, pp. 1226–1238, Dec. 2019, doi: 10.1111/JPY.12919. [37]
- J. L. Naves, M. P. Prado, M. Rangel, B. De Sanctis, G. Machado-Santelli, and J. C. Freitas, “Cytotoxicity in the marine dinoflagellate *Prorocentrum mexicanum* from Brazil,” *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, vol. 143, no. 1, pp. 73–77, May 2006, doi: 10.1016/J.CBPC.2005.12.002. [72]
- J. P. Parkhill and A. D. Cembella, “Effects of salinity, light and inorganic nitrogen on growth and toxigenicity of the marine dinoflagellate *Alexandrium tamarense* from northeastern Canada,” *J Plankton Res*, vol. 21, no. 5, pp. 939–955, May 1999, doi: 10.1093/PLANKT/21.5.939. [46]
- J. P. Parkhill and A. D. Cembella, “Effects of salinity, light and inorganic nitrogen on growth and toxigenicity of the marine dinoflagellate *Alexandrium tamarense* from northeastern Canada,” *J Plankton Res*, vol. 21, no. 5, pp. 939–955, May 1999, doi: 10.1093/PLANKT/21.5.939. [47]
- J. Sobel and J. Painter, “Illnesses caused by marine toxins,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, no. 9, pp. 1290–1296, Nov. 2005, doi: 10.1086/496926/2/41-9-1290-TBL001. GIF. [74]
- J. W. West, D. E. Patton, T. Scheuer, Y. Wang, A. L. Goldin, and W. A. Catterall, “A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na⁽⁺⁾-channel inactivation,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 89, no. 22, pp. 10910–10914, Nov. 1992, doi: 10.1073/PNAS.89.22.10910. [21]
- K. Flynn, K. J. Jones, and K. J. Flynn, “Comparisons among species of *Alexandrium* (dinophyceae) grown in nitrogen- or phosphorus-limiting batch culture,” *Mar Biol*, vol. 126, no. 1, pp. 9–18, 1996, doi: 10.1007/BF00571372/METRICS. [45]

- K. Hamasaki, M. Horie, S. Tokimitsu, T. Toda, and S. Taguchi, “Variability in Toxicity of the Dinoflagellate *Alexandrium Tamarense* Isolated from Hiroshima Bay, Western Japan, as a Reflection of Changing Environmental Conditions,” *J Plankton Res*, vol. 23, no. 3, pp. 271–278, Mar. 2001, doi: 10.1093/PLANKT/23.3.271. [59]
- K. Huang et al., “Comparative uptake and assimilation of nitrate, ammonium, and urea by dinoflagellate *Karenia mikimotoi* and diatom *Skeletonema costatum* s.l. in the coastal waters of the East China Sea,” *Mar Pollut Bull*, vol. 155, p. 111200, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.MARPOLBUL.2020.111200. [49]
- K. J. James, B. Carey, J. O’Halloran, F. N. A. M. Van Pelt, and Z. Škrabáková, “Shellfish toxicity: human health implications of marine algal toxins,” *Epidemiol Infect*, vol. 138, no. 7, pp. 927–940, Jul. 2010, doi: 10.1017/S0950268810000853. [73]
- K. S. Hii, P. T. Lim, N. F. Kon, Y. Takata, G. Usup, and C. P. Leaw, “Physiological and transcriptional responses to inorganic nutrition in a tropical Pacific strain of *Alexandrium minutum*: Implications for the saxitoxin genes and toxin production,” *Harmful Algae*, vol. 56, pp. 9–21, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.HAL.2016.04.005. [54]
- L. E. Fleming et al., “Review of Florida red tide and human health effects,” *Harmful Algae*, vol. 10, no. 2, pp. 224–233, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.HAL.2010.08.006. [76]
- L. E. Llewellyn, “Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors,” *Nat Prod Rep*, vol. 23, no. 2, pp. 200–222, Mar. 2006, doi: 10.1039/B501296C. [1]
- L. E. Llewellyn, “Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors,” *Nat Prod Rep*, vol. 23, no. 2, pp. 200–222, Mar. 2006, doi: 10.1039/B501296C. [9]
- L. Nguyen-Ngoc, “An autecological study of the potentially toxic dinoflagellate *Alexandrium affine* isolated from Vietnamese waters,” *Harmful Algae*, vol. 3, no. 2, pp. 117–129, Apr. 2004, doi: 10.1016/S1568-9883(03)00062-3. [26]
- L. Ou, D. Wang, B. Huang, H. Hong, Y. Qi, and S. Lu, “Comparative study of phosphorus strategies of three typical harmful algae in Chinese coastal waters,” *J Plankton Res*, vol. 30, no. 9, pp. 1007–1017, Sep. 2008, doi: 10.1093/PLANKT/FBN058. [56]
- M. Laabir et al., “Influence of Environmental Factors on the Paralytic Shellfish Toxin Content and Profile of *Alexandrium catenella* (Dinophyceae) Isolated from the Mediterranean Sea,” *Marine Drugs* 2013, Vol. 11, Pages 1583–1601, vol. 11, no. 5, pp. 1583–1601, May 2013, doi: 10.3390/MD11051583. [64]
- M. Natsuike, K. Yokoyama, G. Nishitani, Y. Yamada, I. Yoshinaga, and A. Ishikawa, “Germination fluctuation of toxic *Alexandrium fundyense* and *A. pacificum* cysts and the relationship with bloom occurrences in Kesenuma Bay, Japan,” *Harmful Algae*, vol. 62,

- pp. 52–59, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.HAL.2016.11.018. [34]
- M. Noda et al., “Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence,” *Nature* 1984 312:5990, vol. 312, no. 5990, pp. 121–127, 1984, doi: 10.1038/312121a0. [20]
 - M. W. Vandersea et al., “Environmental factors influencing the distribution and abundance of *Alexandrium catenella* in Kachemak bay and lower cook inlet, Alaska,” *Harmful Algae*, vol. 77, pp. 81–92, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.HAL.2018.06.008. [42]
 - M. Wiese, P. M. D’Agostino, T. K. Mihali, M. C. Moffitt, and B. A. Neilan, “Neurotoxic Alkaloids: Saxitoxin and Its Analogs,” *Marine Drugs* 2010, Vol. 8, Pages 2185–2211, vol. 8, no. 7, pp. 2185–2211, Jul. 2010, doi: 10.3390/MD8072185. [6]
 - N. Makita, P. B. Bennett, and A. L. George, “Molecular Determinants of β 1 Subunit-Induced Gating Modulation in Voltage-Dependent Na^+ Channels,” *Journal of Neuroscience*, vol. 16, no. 22, pp. 7117–7127, Nov. 1996, doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-22-07117.1996. [17]
 - P. Ciminiello, E. Fattorusso, M. Forino, and M. Montresor, “Saxitoxin and neosaxitoxin as toxic principles of *Alexandrium andersoni* (Dinophyceae) from the Gulf of Naples, Italy,” *Toxicon*, vol. 38, no. 12, pp. 1871–1877, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0041-0101(00)00099-4. [27]
 - P. T. Lim, C. P. Leaw, S. Sato, C. van Thuoc, A. Kobiyama, and T. Ogata, “Effect of salinity on growth and toxin production of *Alexandrium minutum* isolated from a shrimp culture pond in northern Vietnam,” *J Appl Phycol*, vol. 23, no. 5, pp. 857–864, Oct. 2011, doi: 10.1007/S10811-010-9593-8/METRICS. [62]
 - P. Vale, “Metabolites of saxitoxin analogues in bivalves contaminated by *Gymnodinium catenatum*,” *Toxicon*, vol. 55, no. 1, pp. 162–165, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.TOXICON.2009.07.010. [10]
 - Q. T. N. Bui, B. Pradhan, H. S. Kim, and J. S. Ki, “Environmental Factors Modulate Saxitoxins (STXs) Production in Toxic Dinoflagellate *Alexandrium*: An Updated Review of STXs and Synthesis Gene Aspects,” *Toxins* 2024, Vol. 16, Page 210, vol. 16, no. 5, p. 210, Apr. 2024, doi: 10.3390/TOXINS16050210. [41]
 - Q. T. N. Bui, H. Kim, H. Park, and J. S. Ki, “Salinity Affects Saxitoxins (STXs) Toxicity in the Dinoflagellate *Alexandrium pacificum*, with Low Transcription of SXT-Biosynthesis Genes *sxtA4* and *sxtG*,” *Toxins* 2021, Vol. 13, Page 733, vol. 13, no. 10, p. 733, Oct. 2021, doi: 10.3390/TOXINS13100733. [25]
 - Q. T. N. Bui, H. Kim, H. Park, and J. S. Ki, “Salinity Affects Saxitoxins (STXs) Toxicity in the Dinoflagellate *Alexandrium pacificum*, with Low Transcription of SXT-Biosynthesis Genes *sxtA4* and *sxtG*,” *Toxins* 2021, Vol. 13, Page 733, vol. 13, no. 10, p. 733, Oct.

- 2021, doi: 10.3390/TOXINS13100733. [63]
- R. B. Rivkin, “Influence of irradiance and spectral quality on the carbon metabolism of phytoplankton. I. Photosynthesis, chemical composition and growth,” *MARINE ECOLOGY PROGRESS SERIES Mar. Ecol. Prog. Ser.*, vol. 55, no. 2, 1989. [69]
 - R. G. Stafford and H. B. Hines, “Urinary elimination of saxitoxin after intravenous injection,” *Toxicon*, vol. 33, no. 11, pp. 1501–1510, Nov. 1995, doi: 10.1016/0041-0101(95)00081-V. [8]
 - R. I. Figueroa, E. Garcés, and I. Bravo, “Comparative study of the life cycles of *Alexandrium tamutum* and *Alexandrium minutum* (Gonyaulacales, Dinophyceae) in culture1,” *J Phycol*, vol. 43, no. 5, pp. 1039–1053, Oct. 2007, doi: 10.1111/J.1529-8817.2007.00393.X. [31]
 - R. J. S. Orr, A. Stüken, S. A. Murray, and K. S. Jakobsen, “Evolutionary acquisition and loss of saxitoxin biosynthesis in dinoflagellates: The second ‘core’ gene, *sxtG*,” *Appl Environ Microbiol*, vol. 79, no. 7, pp. 2128–2136, Apr. 2013, doi: 10.1128/AEM.03279-12/SUPPL_FILE/ZAM999104223SO1.PDF. [71]
 - R. M. Errera and L. Campbell, “Osmotic stress triggers toxin production by the dinoflagellate *Karenia brevis*,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 108, no. 26, pp. 10597–10601, Jun. 2011, doi: 10.1073/PNAS.1104247108/SUPPL_FILE/PNAS.201104247SI.PDF. [61]
 - R. S. Rogers and H. Rapoport, “The pKa’s of Saxitoxin,” *J Am Chem Soc*, vol. 102, no. 24, pp. 7335–7339, 1980, doi: 10.1021/JA00544A030/ASSET/JA00544A030.FP.PNG_V03. [12]
 - S. C. Y. Leong, M. Maekawa, and S. Taguchi, “Carbon and nitrogen acquisition by the toxic dinoflagellate *Alexandrium tamarense* in response to different nitrogen sources and supply modes,” *Harmful Algae*, vol. 9, no. 1, pp. 48–58, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.HAL.2009.07.003. [44]
 - S. E. Shumway, “A Review of the Effects of Algal Blooms on Shellfish and Aquaculture,” *J World Aquac Soc*, vol. 21, no. 2, pp. 65–104, Jun. 1990, doi: 10.1111/J.1749-7345.1990.TB00529.X. [75]
 - S. J. Oh et al., “Effects of irradiance of various wavelengths from light-emitting diodes on the growth of the harmful dinoflagellate *Heterocapsa circularisquama* and the diatom *Skeletonema costatum*,” *Fisheries Science*, vol. 74, no. 1, pp. 137–145, Feb. 2008, doi: 10.1111/J.1444-2906.2007.01503.X/METRICS. [66]
 - S. Murray, U. John, H. Savela, and A. Kremp, “*Alexandrium* spp.: Genetic and ecological factors influencing saxitoxin production and proliferation,” *Climate Change and Marine and Freshwater Toxins*, pp. 133–166, Dec. 2020, doi: 10.1515/9783110625738-004/

HTML. [29]

- S. Murray, U. John, H. Savela, and A. Kremp, “Alexandrium spp.: Genetic and ecological factors influencing saxitoxin production and proliferation,” *Climate Change and Marine and Freshwater Toxins*, pp. 133–166, Dec. 2020, doi: 10.1515/9783110625738-004/HTML. [40]
- S. T. Dyhrman and D. M. Anderson, “Urease activity in cultures and field populations of the toxic dinoflagellate *Alexandrium*,” *Limnol Oceanogr*, vol. 48, no. 2, pp. 647–655, Mar. 2003, doi: 10.4319/LO.2003.48.2.0647. [48]
- T. Nakagawa, M. Pellegrino, K. Sato, L. B. Voss hall, and K. Touhara, “Ion Channels of Excitable Membranes Third Edition,” (No Title), vol. 7, no. 3, Mar. 2001, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0032372. [16]
- T. Ogata, T. Ishimaru, and M. Kodama, “Effect of water temperature and light intensity on growth rate and toxicity change in *Protogonyaulax tamarens*,” *Mar Biol*, vol. 95, no. 2, pp. 217–220, Jul. 1987, doi: 10.1007/BF00409008/METRICS. [60]
- T. Schlieff, R. Schönherr, K. Imoto, and S. H. Heinemann, “Pore properties of rat brain II sodium channels mutated in the selectivity filter domain,” *European Biophysics Journal*, vol. 25, no. 2, pp. 75–91, 1996, doi: 10.1007/S002490050020/METRICS. [24]
- Y. Collos et al., “Contribution of several nitrogen sources to growth of *Alexandrium catenella* during blooms in Thau lagoon, southern France,” *Harmful Algae*, vol. 6, no. 6, pp. 781–789, Nov. 2007, doi: 10.1016/J.HAL.2007.04.003. [50]
- Y. Shimizu, C. ping Hsu, and A. Genenah, “Structure of Saxitoxin in Solutions and Stereochemistry of Dihydrosaxitoxins,” *J Am Chem Soc*, vol. 103, no. 3, pp. 605–609, 1981, doi: 10.1021/JA00393A017/ASSET/JA00393A017.FP.PNG_V03. [13]