

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas Carrera de Bioquímica y Farmacia

*“Péptidos sintéticos antitumorales y antibacterianos inspirados en
toxinas del veneno de serpientes”*

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de
Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Darwin Israel Abril León

CI:0106641137

Correo: Darwin1609.da36@gmail.com

Nathaly Elizabeth Guamán Congo

CI: 0603975129

Correo: n-aty022@hotmail.com

Directora:

Dra. Eugenia Peñaherrera Wilches. Mgt

CI:0102452075

Cuenca, Ecuador

26 de septiembre de 2022

Resumen.

La búsqueda de nuevas moléculas con actividad biológica a partir de fuentes naturales y su posterior síntesis, es parte del proceso de investigación en materia farmacológica. Los péptidos sintéticos en la actualidad son considerados como pilares fundamentales para el desarrollo de nuevos fármacos; es así que el objetivo de la presente investigación fue recopilar información científica disponible sobre los péptidos sintéticos inspirados en toxinas de serpientes que presentan actividad antitumoral y antibacteriana reportada a nivel experimental. Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos originales, en inglés y español, publicados desde el año 2010 hasta el año 2022, y luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron un total de 27 artículos, los que permitieron obtener una base de datos con la información pertinente para sistematizar algunos péptidos sintéticos con actividad antitumoral y antibacteriana.

Los resultados de esta revisión bibliográfica fueron que los péptidos sintéticos se inspiran a partir de toxinas de serpientes venenosas y son derivados principalmente a partir de las fosfolipasas A₂. Estos péptidos sintéticos presentan diferentes mecanismos de acción antitumoral debido a que pueden detener el ciclo celular o inducir la apoptosis, como es el caso del péptido BthTx-I y BthTx-II, inhiben la migración celular en caso del péptido Drs-PLA2 y afección de la permeabilidad de la membrana celular en caso de los péptidos p-Appk y p-Acl. Mientras que los péptidos antibacterianos dependen de sus propiedades fisicoquímicas, ya que esto les permite generar una inestabilidad isoeléctrica que afecta a las membranas bacterianas, como es el caso de los péptidos Pn-PLA p-Appk y p-Acl, también la actividad antibacteriana se debe a cambios morfológicos con respecto a la membrana bacteriana como lo demuestra los péptidos omw1 y omw2. Esto demuestra que los péptidos sintéticos presentan un gran potencial para el desarrollo de nuevos tratamientos y fármacos menos invasivos y de mayor eficacia en estas patologías

Palabras claves: Péptidos sintéticos. Veneno de serpientes. Toxinas de serpientes. Antibacteriano. Antitumoral.

Abstract.

The search for new molecules with biological activity from natural sources and their subsequent synthesis is part of the pharmacological research process. Synthetic peptides are currently considered as fundamental pillars for the development of new drugs; thus, the objective of the present research was to compile available scientific information on synthetic peptides inspired by snake toxins that present antitumor and antibacterial activity reported at an experimental level. An exhaustive search of original articles, in English and Spanish, published from 2010 to 2022 was carried out, and after applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 27 articles were selected, which allowed obtaining a database with the relevant information to systematize some synthetic peptides with antitumor and antibacterial activity.

The results of this bibliographic review were that synthetic peptides are inspired from toxins of venomous snakes and are mainly derived from phospholipases A2. These synthetic peptides present different mechanisms of antitumor action because they can stop the cell cycle or induce apoptosis, as is the case of the BthTx-I and BthTx-II peptides, inhibit cell migration in the case of the Drs-PLA2 peptide and affect cell membrane permeability in the case of the p-Appk and p-Acl peptides. While antibacterial peptides depend on their physicochemical properties, as this allows them to generate isoelectric instability affecting bacterial membranes, as is the case for Pn-PLA p-Appk and p-Acl peptides, also antibacterial activity is due to morphological changes with respect to the bacterial membrane as demonstrated by omw1 and omw2 peptides.

This shows that synthetic peptides present a great potential for the development of new treatments and less invasive and more effective drugs in these pathologies.

Keywords: Synthetic peptides. Snake venom. Snake toxins. Antibacterial. Antitumoral.

INTRODUCCIÓN.	15
OBJETIVOS.	18
Objetivo general.	18
Objetivos específicos.	18
Capítulo I.	18
MARCO TEÓRICO	18
1.1. Generalidades del cáncer.	18
1.1.1. El ciclo celular.	19
1.1.2. Cánceres sólidos.	22
1.1.3. Leucemias.	22
1.2. Generalidades de los medicamentos antibacterianos.	23
1.2.2.2. Antibacterianos inhibidores de la permeabilidad de la membrana plasmática.	24
1.2.2.3. Antibacterianos inhibidores de la síntesis proteica.	24
1.2.2.4. Antibacterianos inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.	24
1.3. Mecanismo de resistencia de las bacterias.	25
1.4. Generalidades de las serpientes y sus toxinas.	26
1.4.1. Taxonomía de las serpientes.	26
1.4.1.1. Familia Atractaspidinae.	27
1.4.1.2. Familia Hydrophiidae.	27
1.4.1.3. Familia Viperidae.	27
1.4.1.4. Familia Elapidae.	28
1.5. Veneno de serpientes.	28

1.5.1. Composición del veneno.	28
1.6. Péptidos sintéticos.	31
1.6.1. Características fisicoquímicas de los péptidos sintéticos.	32
1.6.2. Péptidos sintéticos derivados de venenos de serpientes con actividad antitumoral y antibacteriana.	32
Capítulo II.	34
MATERIALES Y MÉTODOS	34
2. Metodología.	34
2.1. Diseño y tipo de estudio.	34
2.2. Estrategia de búsqueda.	34
2.2.1. Bases de datos analizadas.	34
2.2.2. Terminología de búsqueda.	34
2.2.3. Criterios de selección.	34
2.2.3.1. Criterios de inclusión.	35
2.2.3.2. Criterios de exclusión.	35
2.3. Recolección de datos.	35
Capítulo III.	37
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	37
3.1. Péptidos sintéticos con actividad antitumoral.	37
3.1.1. Discusión péptidos sintéticos con actividad antitumoral.	59
3.2. Péptidos sintéticos con actividad antibacteriana.	61
3.2.1. Discusión de péptidos sintéticos con actividad antibacteriana.	95
Capítulo IV.	97
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	97

4.1 Conclusiones.	97
4.2 Recomendaciones.	97
Bibliografía.	99
Anexos.	109

Índice de Tablas.

1. Péptidos sintéticos antitumorales.

Tabla 1. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2.	37
Tabla 2. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Lys49.	40
Tabla 3. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Asp49	47
Tabla 4. Péptidos sintéticos derivados de la crotamina.	50
Tabla 5. Péptidos sintéticos derivados de crotalicidina.	56

2. Péptidos sintéticos antibacterianos.

Tabla 1. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2.	38
Tabla 2. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Lys49.	41
Tabla 3. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Asp49	48
Tabla 4. Péptidos sintéticos derivados de la crotamina.	51
Tabla 5. Péptidos sintéticos derivados de crotalicidina.	57

Clausula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Darwin Israel Abril León en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Péptidos sintéticos antitumorales y antibacterianos inspirados en toxinas del veneno de serpientes" de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de septiembre de 2022.



Abril León Darwin Israel

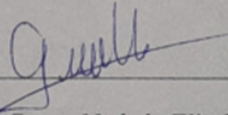
C.I:0106641137

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Nathaly Elizabeth Guamán Congo en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Péptidos sintéticos antitumorales y antibacterianos inspirados en toxinas del veneno de serpientes" de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de septiembre de 2022.



Guamán Congo Nathaly Elizabeth

C.I: 0603975129

Cláusulas de Propiedad Intelectual.

Darwin Israel Abril León, autor del trabajo de titulación "Péptidos sintéticos antitumorales y antibacterianos inspirados en toxinas del veneno de serpientes", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 26 de septiembre de 2022.



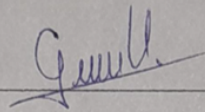
Abril León Darwin Israel

C.I: 0106641137

Cláusulas de Propiedad Intelectual.

Nathaly Elizabeth Guamán Congo, autora del trabajo de titulación “Péptidos sintéticos antitumorales y antibacterianos inspirados en toxinas del veneno de serpientes”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 26 de septiembre de 2022.



Guamán Congo Nathaly Elizabeth

C.I: 0603975129

DEDICATORIAS

Este trabajo de investigación va dedicado de manera muy especial a mi papi, mami y hermano, quienes me han sabido apoyar en todo momento y nunca me han dejado rendir, a mis amigos con quienes he vivido momentos buenos y no tan buenos, pero al final siempre apoyándonos y cumpliendo con nuestras metas.

Darwin Abril León

El presente trabajo de investigación lo dedico a mis padres Elizabeth y Julio que son una fuente de inspiración, además de ser quienes siempre me brindan su apoyo y amor incondicional. A mi hermano Julio por su incansable apoyo y por sus palabras de alimento, además de mis dos hermanos que me dio la vida, Maddelyn y Pablito por su apoyo y ayuda. A mis abuelitos Polivio y Paquita por sus oraciones y consejos que me motivan a superarme. A mi estimado Edisson por su apoyo y a mi Moshi que en estos momentos tan duros ha sabido darme fuerza para seguir adelante. A todos mis amigos y demás familia que de una u otra manera han sabido ser parte de esta etapa.

Nathaly Guamán Congo

AGRADECIMIENTO.

Agradecemos de manera infinita a esta noble institución como es la Universidad de Cuenca por abrirnos las puertas y permitir formarnos como profesionales.

De igual forma expresamos nuestros agradecimientos a la Dra. Eugenia Peñaherrera Wilches, quien confió en nuestras capacidades y aceptó ser tutora de nuestro trabajo de titulación, compartiendo sus conocimientos, tiempo y apoyo para la realización de esta investigación. De igual manera al Dr. Saulo da Silva quien nos permitió ser parte de uno de sus proyectos.

Abreviaturas.

Cdk: Cinasas dependientes de ciclinas.

PLA2: Fosfolipasa A2.

SVMP: Metaloproteinasas.

AMP: Péptidos antimicrobianos.

pI: Punto isoeléctrico.

PM: Peso molecular.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

INSPI: Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública.

INTRODUCCIÓN.

La poca especificidad a la terapia antitumoral y la resistencia microbiana se han convertido en la actualidad en problemas de salud pública a nivel mundial, presentando la necesidad de la búsqueda de nuevos fármacos activos para la terapia contra el cáncer y agentes para la terapia antimicrobiana. Desde el punto de vista epidemiológico; el cáncer es la segunda causa de mortalidad en las Américas (OPS, 2020), habiéndose descrito más de 200 tipos diferentes de tumores, los que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo humano, con diferentes niveles de gravedad y pronóstico, según la sintomatología y características de algunas variables, para cada tipo existen diferentes tratamientos. Según datos obtenidos de “The Global Cáncer Observatory”, en 2020 fueron registrados en Ecuador 29.273 casos de cáncer, siendo el cáncer de seno (12,2%) el de mayor incidencia en las mujeres y el cáncer prostático en los hombres (11,1%) (de la Garza & Juárez, 2017; Roy & Bharadvaja, 2020).

Por otro lado, se han realizado múltiples investigaciones para descubrir los factores que promueven la multiplicación celular incontrolada, y cómo los genes afectan la señalización celular, la cromatina, la regulación epigenómica y el empalme del ARN. La comprensión de los eventos que transforman una célula normal en una célula cancerosa ha provocado el desarrollo de nuevas terapias diseñadas con mayor precisión para tratar un gen crítico o una vía biológica (de la Garza & Juárez, 2017; Roy & Bharadvaja, 2020). Se utilizan varios tratamientos para tratar el cáncer, incluida la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia y la terapia génica, siendo la quimioterapia la principal opción, pero que en la mayoría de los casos, no es selectiva para células neoplásicas, induciendo un deterioro de la calidad de vida del paciente y a la aparición de reacciones adversas sistémicas (Roy & Bharadvaja, 2020).

En lo que se refiere a los antibióticos y la resistencia bacteriana, se conoce que esta última se define como la capacidad que un microorganismo posee para resistir los efectos de uno o más antibióticos (Gamboa et al., 2022). De acuerdo a los datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) y el Foro Económico Mundial, la resistencia antimicrobiana está asociada con cerca 700 mil muertes anualmente. Basado en esos números, se estima que,

para el año 2050, el número de muertes provocadas por microorganismos resistentes estará alrededor de los 10 millones (Calderón & Aguilar, 2016; Robredo & Torres, 2021).

Esta resistencia bacteriana en gran medida es provocada por el mal uso de los medicamentos por parte de los pacientes, además de la incorrecta práctica clínica y farmacéutica, lo que ha permitido el desarrollo de diferentes tipos de resistencias, como son: la resistencia intrínseca y adquirida. En el ambiente hospitalario, la presencia y contaminación por microorganismos resistentes es considerado un problema crítico, al cual contribuyen factores como: la presencia de pacientes altamente susceptibles, uso prolongado e intensivo de antibióticos, interrupción del tratamiento y el empleo de dispositivos médicos invasivos (Giovanetti et al., 2017).

Particularmente en Ecuador, de acuerdo a los datos del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), entidad pública encargada del monitoreo de la resistencia bacteriana, hasta el año 2017 dio a conocer que los principales microorganismos que presentan una multirresistencia son: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomona aeruginosa* (Borja et al., 2021; Giovanetti et al., 2017), por lo que evidentemente es un problema serio dentro del país.

En respuesta a la problemática antes mencionada, en la actualidad, se ha impulsado una intensa labor de investigación para la búsqueda, identificación y desarrollo de agentes antitumorales y antibacterianos. Una de las líneas de investigación son los péptidos derivados de múltiples fuentes naturales como los venenos de serpiente, dichas investigaciones son el resultado de avances de la genómica y proteómica.

Los péptidos sintéticos con actividad antitumoral se caracterizan por presentar una mayor selectividad y especificidad en comparación a otros productos terapéuticos (de la Fuente et al., 2014; Garay, 2012). Sin embargo, aún se necesitan algunos pasos en investigación clínica para que dichos péptidos se comercialicen como medicamentos. Además, son menos tóxicos para los tejidos normales, lo que los convierte en una buena alternativa para el tratamiento de cáncer, siendo su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas, inducir angiogénesis y apoptosis los principales mecanismos de acción descritos (Roy & Bharadvaja, 2020).

Los péptidos sintéticos con actividad antibacteriana obtenidos a partir del veneno de serpientes son considerados como una alternativa prometedora, debido a que poseen un amplio espectro y producen la degradación enzimática de los fosfolípidos presentes en las membranas dianas, preferentemente en las bacterias Gram positivas, de entre otros aspectos (Pérez et al., 2018).

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Sintetizar la información de los péptidos sintéticos inspirados en toxinas de las serpientes con actividad antitumoral y antibacteriana existentes en bases de datos científicas desde el año 2010 al 2022.

Objetivos específicos.

- Describir cada uno de los péptidos sintéticos con actividad antitumoral y antibacteriana reportados.
- Recopilar información sobre la estructura de los péptidos sintéticos que reporten las actividades antes descritas.

MARCO TEÓRICO

1.1. Generalidades del cáncer.

Para hablar de los procesos neoplásicos, es preciso en primera instancia conocer el ciclo celular con el fin de comprender los procesos de diferenciación celular anormales implicados en el cáncer, para luego abordar los tipos de cáncer a los que podría tener aplicación terapéutica los péptidos.

1.1.1. El ciclo celular.

El ciclo celular se divide en dos fases principales: la fase Mitótica, o fase M, y la Interfase. La fase M, a su vez, se subdivide en la mitosis, en donde los cromosomas duplicados se dividen en dos núcleos, y en citocinesis, en donde toda la célula se divide en dos células hijas. En cambio, en la interfase, esta se subdivide en: fase G₁, fase S y fase G₂. A lo largo de la interfase se va a variar el grado de condensación del material genético, así como el contenido de ADN, pero no se va a modificar el número de cromosomas (Salazar et al., 2016).

Una vez dada la mitosis, la célula entra en la fase G₁, en donde las células mantienen un número constante de cromosomas diploides y su contenido en el ADN no se encuentra duplicado. La cromatina se descondensa de forma gradual hasta obtener una conformación totalmente extendida correspondiente a la doble hélice, lo cual es necesario para la separación de las dos hebras en la siguiente fase. En este periodo la célula determina si las condiciones ambientales e internas son las adecuadas para que se dé la división celular (Salazar et al., 2016).

En la fase S, se produce la replicación del ADN, una vez terminada esta replicación, el núcleo va a contener el doble de ADN y de proteínas nucleares. Esto asegura que al dividirse cada una de las células tenga una copia completa de ADN (Salazar et al., 2016).

En tanto que, en la fase G₂, la célula verifica si se ha completado la fase S de forma correcta y se inicia con la condensación gradual de la cromatina, que se completa en las

primeras etapas de la mitosis, dando como resultado cromosomas que son visibles al microscopio (Salazar et al., 2016).

Por último, en la fase M, proceso continuo que consiste en separar y distribuir de manera equitativa los cromosomas, que fueron ya replicados en la fase S, para que cada célula hija reciba una copia idéntica del genoma (Salazar et al., 2016).

La mitosis, a su vez, se subdivide en cinco fases, llamadas profase, prometafase, metafase, anafase y telofase, además de un proceso denominado citocinesis, en el cual la célula en división se separa en dos.

- **Profase:** en esta fase, el material genético se condensa y se prepara para separarse, además el citoesqueleto se desensambla y el huso mitótico se ensambla. Por último, la envoltura nuclear se dispersa (Salazar et al., 2016).
- **Prometafase:** en esta fase se forma el huso mitótico definitivo que permite a los microtúbulos unirse a los cinetocoros, y los cromosomas se mueven al centro del núcleo (Salazar et al., 2016).
- **Metafase:** los cromosomas se encuentran alineados al ecuador en la placa de la metafase, unidos por microtúbulos cromosómicos por ambos polos (Salazar et al., 2016).
- **Anafase:** en esta fase los centrómeros se dividen y las cromátides hermanas se separan. Los cromosomas inician su migración hacia los polos acompañados del acortamiento de los microtúbulos fijos al cinetocoro (Salazar et al., 2016).
- **Telofase:** en esta fase los cromosomas se acercan a sus respectivos polos. La envoltura nuclear se reconstituye según las vesículas membranosas se unen a la superficie de los cromosomas y luego se fusionan para formar una cubierta de doble membrana. La envoltura nuclear reconstituida se acomoda alrededor de cada uno de los dos conjuntos de cromosomas separados para formar dos núcleos (Salazar et al., 2016).
- **Citocinesis:** etapa en donde se produce la separación física del citoplasma en dos células hijas durante la división celular (Salazar et al., 2016).

Existe una fase llamada G₀, en esta fase la célula está "quiescente", es decir, no está en división, por lo que se encuentra fuera del ciclo celular. En el cuerpo o en un medio de cultivo, las células en fase G₀ se encuentran detenidas y, si se generan los estímulos apropiados, o si las condiciones ambientales son las correctas, pueden pasar a la fase G₁ del ciclo y continuar hasta la mitosis (Salazar et al., 2016).

En el ciclo celular participan complejos de proteínas que actúan en cada una de las etapas y permiten, o no, el avance del ciclo celular. Estas proteínas se denominan ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (Cdk), que se unen formando complejos. Cuando hay una concentración baja de ciclina, la cinasa permanece inactiva, pero si la concentración se eleva, la cinasa se activa y la célula avanza dentro del ciclo celular (Herrera et al., 2017).

A su vez, existen distintas etapas que regulan el ciclo celular; el primer punto de transición, se denomina START, y este ocurre antes del final de la fase G₁, y una vez que la célula pase por este punto, es irreversible la replicación de su ADN y completar el ciclo celular. Para que se dé el paso START primero se requiere la activación de Cdk por una o más ciclinas G₁, cuyos niveles se elevan al final de la fase G₁ (Herrera et al., 2017).

El paso de la fase G₂ a la mitosis se requiere de un grupo de ciclinas mitóticas para la activación de Cdk. A este complejo se llama factor promotor de la mitosis (MPF), el cual se encarga de fosforilar los sustratos necesarios para que la célula inicie la mitosis. En cambio, para que se dé la salida de la mitosis y el ingreso en la fase G₁ depende del descenso rápido en la activación de Cdk, este dado a una caída de la concentración de ciclinas mitóticas (Herrera et al., 2017).

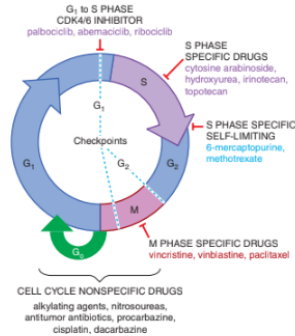


Figura 1. El ciclo celular y fármacos utilizados para el cáncer

Fuente: (Wellstein, 2015).

Si hablamos de los procesos de diferenciación celular anormales implicados en el cáncer, estos pueden ser causados por distintos factores, ya sean físicos, químicos, genéticos o biológicos. Su fisiopatología comprende en aberraciones en cualquier punto del ciclo celular, causando la desregulación del mismo. Teniendo así que, la sobreexpresión de ciclina se ha visto incrementada en múltiples tipos de cáncer, como el cáncer de esófago o estómago. Al igual que las ciclinas A y E, la sobreexpresión se ha visto relacionada con carcinomas hepatocelulares. En cambio, la ciclina B, se incrementa en casos positivos a los virus del papiloma humano 16 y 18, principales causantes del cáncer de cérvix (Herrera et al., 2017).

1.1.2. Cánceres sólidos.

La mayoría de los tumores sólidos exhiben un tipo particular de inestabilidad genética: la inestabilidad cromosómica, que refiere a la tendencia a adquirir o perder cromosomas y poseer un cariotipo variable entre las células de un tumor. Mientras que una mutación afecta a un solo gen, la ganancia o pérdida de un solo cromosoma significa un aumento o disminución de miles de genes, lo que afecta de manera notable el funcionamiento celular. Cualquiera que sea el mecanismo de inestabilidad genética, al parecer este es un requisito indispensable para que una célula normal acumule los daños suficientes para convertirse en cancerosa (Sánchez, 2013).

Una vez que se genera las células cancerosas, estas tienen la capacidad de interactuar con otras células del organismo, las cuales les brindan un soporte nutricional y funcional facilitando el crecimiento tumoral, este proceso genera un microambiente tumoral. El microambiente tumoral se caracteriza por un estado de inflamación crónica, mediado principalmente por macrófagos y mastocitos que se infiltran en el tumor. La inflamación promueve la generación de un estrés genotóxico que favorece en gran medida a nuevas mutaciones y a la proliferación tumoral al generar un proceso de angiogénesis (nuevos vasos sanguíneos) alrededor del tumor y la invasión tisular, facilitando el desarrollo de la metástasis (Sánchez, 2013).

1.1.3. Leucemias.

Las leucemias forman parte del grupo heterogéneo de las neoplasias clonales que surgen a partir de las alteraciones del ADN de las células madres hematopoyéticas, caracterizada por un cúmulo de células malignas en la médula ósea y en la sangre, lo cual le permite provocar un fallo medular e infiltración en los órganos. Un claro ejemplo es la producción de la leucemia mieloide crónica, la cual se produce por una alteración a nivel del cromosoma Filadelfia, que da lugar a la producción de la proteína BCR-ABL, misma que participa activamente en la génesis de la leucemia, ya que permite la proliferación celular y además evita la apoptosis (de la Garza & Juárez, 2017; Moraleda, 2017).

1.2. Generalidades de los medicamentos antibacterianos.

1.2.1. Definición de medicamentos antibacterianos.

Sustancias químicas producidas por los seres vivos o fabricadas por síntesis, capaces de paralizar el desarrollo de las bacterias por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos por su acción bactericida (Flores, 2014).

1.2.2. Mecanismos de acción de los antibacterianos.

1.2.2.1. Antibacterianos inhibidores de la síntesis de la pared celular.

La pared celular de las bacterias está formada por un polímero complejo entrelazado denominado peptidoglicano o mureína, la cual confiere la resistencia física e impide su estallido, ya que al interior de la célula existe una gran presión osmótica (Velázquez, 2018).

La síntesis de la pared bacteriana se lleva a cabo en un proceso de cuatro etapas: formación del precursor en el citoplasma, transporte del precursor a través de la membrana, formación del polímero lineal y la transpeptidación. Cualquier inhibición de la formación o lesión de la pared puede causar la lisis de la célula (Velázquez, 2018).

Dentro de este grupo se encuentra a los siguientes antibacterianos:

- **Fosfomicina:** actúa en la primera etapa de formación del precursor en el citoplasma, impidiendo la agrupación del fosfoenolpiruvato con la unidad básica uridindifosfato -N-acetilglucosamina (Velázquez, 2018).

- **Cicloserina:** debido a la analogía que presenta con la D-alanina, inhibe competitivamente la conversión de la L-alanina en D-alanina, impidiendo la formación del dipéptido D-alanina-D-alanina (Velázquez, 2018).
- **Bacitracina:** actúa en la segunda etapa de transporte del precursor a través de la membrana, debido a que se une al isoprenilfosfato para formar un complejo inutilizable (Velázquez, 2018).
- **Beta-lactámico:** actúan en la última etapa de la síntesis de la pared celular, la transpeptidación, se fijan a los centros activos de la enzima denominada PBP (proteínas fijadoras de penicilina) e impide la formación de los entrecruzamientos de las cadenas de peptidoglicano (Velázquez, 2018).

1.2.2.2. Antibacterianos inhibidores de la permeabilidad de la membrana plasmática.

Su mecanismo de acción se basa en comportarse como detergentes catiónicos, permiten un aumento en la permeabilidad de la membrana citoplasmática con la pérdida de metabolitos esenciales. Estructuralmente, se caracterizan por poseer un extremo liposoluble que se une a los fosfolípidos de la membrana bacteriana y un extremo hidrosoluble que penetra en la parte hidrofílica, produciendo la ruptura de la membrana y llevando a la fuga del contenido celular, provocando la lisis de la bacteria. A este grupo pertenecen los antibacterianos, polimixinas B y E (Velázquez, 2018).

1.2.2.3. Antibacterianos inhibidores de la síntesis proteica.

Los antimicrobianos que pertenecen a este grupo se caracterizan por poseer un efecto bacteriostático, este efecto se debe a una fijación irreversible a diferentes subunidades ribosomales como son 30s y 50s. En caso de interferir en la subunidad 30s inhiben la síntesis y la fijación del ARNt provocando una distorsión en el codón del ARNm, este mecanismo de acción es utilizado por los aminoglucósidos, mientras que el cloranfenicol y las lincosamidas se unen a la subunidad 50s, inhibiendo a la enzima peptidiltransferasa bloqueando así la fase de transferencia y translocación (Velázquez, 2018).

También en este grupo encontramos a las tetraciclinas que de igual manera que los aminoglucósidos bloquean la unión del ARNt con el sitio aceptor y los macrólidos que modifican la translocación debido a corte del suministro de energía necesaria para llevar a cabo este proceso (Velázquez, 2018).

1.2.2.4. Antibacterianos inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.

Los antibacterianos que actúan por este mecanismo pueden hacerlo de 3 formas:

- **Por interferencia en la replicación del ADN:** se inhibe la enzima ADN-girasa, que presenta como función cortar la doble hélice del ADN cromosómico en fragmentos, mismos que superenrolla en sentido negativo y sella los extremos previamente cortados de ADN. Teniendo así a las quinolonas, ejercen su acción con la inhibición del cierre de los extremos que fueron cortados (Velázquez, 2018).
- **Impidiendo la transcripción:** la rifampicina, actúan impidiendo la formación de la enzima ARN-polimerasa al fijarse a la subunidad B de la misma, en cambio, el antibacteriano actinomicina D bloquea la progresión de la enzima ARN-polimerasa en cualquier fase (Velázquez, 2018).
- **Inhibición de la síntesis de los metabolitos esenciales:** los antibacterianos que actúan a este nivel, como la trimetoprima, bloquean la síntesis de metabolitos esenciales. Son moléculas estructuralmente análogas a distintos metabolitos esenciales, como las bases púricas y pirimídicas, usadas para la síntesis de ácidos nucleicos (Velázquez, 2018).

1.3. Mecanismos de resistencia de las bacterias.

En la actualidad se han descrito 5 mecanismos de resistencia, los cuales se pueden resumir de la siguiente manera:

- **Expulsión del antibiótico desde el interior de la célula bacteriana:** este mecanismo limita la concentración intracelular del fármaco por medio de un sistema de flujo. Es decir, la bacteria posee un sistema con bombas de expulsión que

dependen de la energía, permitiendo la expulsión de uno o varios antibióticos. Este mecanismo pertenece a la resistencia intrínseca (OPS, 2019).

- **Neutralización del antibacteriano mediante enzimas:** este mecanismo se encuentra conformado por betalactamasas que inactivan a los betalactámicos que son considerados como tratamiento de primera elección para distintas infecciones, también se encuentra conformado por carbapenemasas que hidrolizan antibióticos carbapenémicos, adenilciclasas y acetilasas que modifican los aminoglucósidos y al cloranfenicol (OPS, 2019).
- **Alteración o modificación del sitio de unión del fármaco antimicrobiano:** este mecanismo de resistencia es utilizado para las quinolonas, debido a que causan una pérdida de afinidad impidiendo la acción del medicamento (OPS, 2019).
- **Alteración de la permeabilidad bacteriana:** este mecanismo es usado por las bacterias gramnegativas debido a que poseen las porinas, que son canales proteicos que permiten o impiden el paso de moléculas hidrofóbicas, por lo cual mutaciones con respecto a la membrana causarán una reducción de las porinas en la membrana afectando al ingreso del fármaco (OPS, 2019).
- **Biofilm:** las bacterias con la capacidad de crear biofilmes son capaces de resistir a la luz ultravioleta, la deshidratación, la acción de los antibióticos, los mecanismos de defensa del organismo (OPS, 2019). Su mecanismo de resistencia pueden ser:
 - Mala penetración del fármaco o disminución de su difusión a través de la matriz extracelular del biofilm.
 - Acción alterada debido a condiciones ambientales.
 - Destrucción del antibiótico por enzimas.
 - Sobreexpresión de enzimas que destruyen antibióticos.
 - Células persistentes.
 - Expresión de genes de resistencia específicos del biofilm.

1.4. Generalidades de las serpientes y sus toxinas.

1.4.1. Taxonomía de las serpientes.

Las serpientes pertenecen al orden *Squamata* (reptiles escamosos) y suborden *Serpentes*. Se encuentran clasificadas en un total de 27 familias, de acuerdo a sus características anatómicas, las familias de serpientes que presentan importancia médica son: *Atractaspidinae*, *Hydrophiidae*, *Elapidae* y *Viperidae* (Aste, 2021).

La clasificación taxonómica interna de las distintas familias de serpientes se basa en una multitud de caracteres anatómicos diferentes, en donde, las serpientes venenosas de importancia “médica” suelen pertenecer a cuatro familias: *Atractaspidinae* (Áspides de madriguera, ampliamente distribuidas en África, ± 60 especies), *Hydrophiidae* (serpientes de mar, ± 70 especies), *Elapidae* (elápidos, ± 360 especies) y *Viperidae* (reúne dos subfamilias: Viperinae y Crotalinae, ± 340 especies) (Silva, 2013).

1.4.1.1. Familia *Atractaspidinae*.

La familia de serpientes *Atractaspididae* (víboras excavadoras) se encuentran principalmente en África y Oriente Medio. Esta familia incluye a un total de 14 géneros y al menos 66 especies, morfológicamente esta serpiente se caracteriza por presentar ojos pequeños, una cola corta y cráneo alargado. La mayoría de las serpientes pertenecientes a esta familia son inofensivas para los humanos, pero el veneno de uno de ellos (*Atractaspis engaddensis*) tiene cardiotoxinas potentes, llamadas safratoxinas, que son potencialmente letales (García et al., 2013; Graham, 2013).

1.4.1.2. Familia *Hydrophiidae*.

Esta familia son serpientes que habitan en ambientes marinos en aguas cálidas costeras del océano Índico y el pacífico. Morfológicamente, estas especies son de gran tamaño corporal, pudiendo llegar a medir entre 120 y 150 cm, presentan ojos relativamente pequeños y propiedades hidrodinámicas, lo cual le permite una mejor adaptabilidad a la vida en el agua. Esta familia se encuentra conformada por cerca de 70 especies (Arce & Morón, 2013).

1.4.1.3. Familia *Viperidae*.

Es una de las familias de serpientes más venenosas que comprenden a las víboras distribuidas en Asia, Europa, y África, esta familia taxonómicamente está conformada por un total de 329 especies, las cuales se encuentra divididas en tres subfamilias que son la *Azemiopinae*, *Viperinae* y *Crotalinae*. Esta familia se caracteriza por poseer el aparato venenoso con mayor evolución, presentando una cabeza grande y triangular, debido a las voluminosas glándulas venenosas (Gutiérrez et al., 2011).

1.4.1.4. Familia *Elapidae*.

La familia *Elapidae*, también conocida como proteroglifos, taxonómicamente se caracteriza por estar dividida en varias subfamilias como son la *Elapinae*, *Hidrophinae*, *Micrurinae*, *Acanthophiinae* y *Laticaudinae*. Morfológicamente, su aparato venenoso es algo primitivo y menos eficiente que el resto de víboras, aunque sus venenos, en general, presentan mucha potencia (Coto et al., 2022).

1.5. Veneno de serpientes.

El veneno de las serpientes es considerado como una secreción seromucosa compleja que se sintetiza y se almacena en áreas específicas del cuerpo de la serpiente, denominadas glándulas de veneno; esta secreción es producida por la incapacidad que tienen las serpientes de matar o cazar por constricción, o usado como un mecanismo de defensa. Esta secreción es administrada por un sistema que incluye: glándula, colmillos y un conjunto de comportamientos específicos que permiten que el veneno llegue a los tejidos receptores, por lo común mediante una inyección (Gopalakrishnakone, 2017). Estas sustancias son usualmente líquidos claros de color ópalo y viscosos, lo cuales al secarse forman cristales debido a su estructura molecular (Ortiz et al., 2015).

1.5.1. Composición del veneno.

El veneno de las serpientes se encuentra conformado por una gran variedad de moléculas, tales como: carbohidratos, nucleótidos, aminoácidos, aminos, iones metálicos, lípidos, péptidos y proteínas, siendo estos dos últimos los principales constituyentes del

peso seco del veneno. Son considerados como las moléculas que poseen actividades biológicas. Estos se pueden clasificar en enzimáticos y no enzimáticos (Cadena et al., 2017; Nosti, 2019).

Dentro de los péptidos y proteínas enzimáticas se tiene las siguientes:

- **Fosfolipasa A₂**: son enzimas que se encuentran en abundancia en la naturaleza, que hidrolizan a los glicerofosfolípidos en la posición sn-2 del esqueleto del glicerol. Estas enzimas son de bajo peso molecular, dependientes del Ca²⁺ y presentan un sitio activo de histidina. En los venenos de serpientes se pueden encontrar una gran cantidad de esta enzima, sobre todo las PLA₂ del grupo I y II. Cabe destacar que la fosfolipasa A₂ y sus complejos se encuentran entre los componentes farmacológicamente activos más tóxicos y potentes de los venenos de serpientes, además esta enzima es la más estudiada de la familia de proteínas del veneno de serpientes (Mackessy, 2010).
- **L_ aminoácido oxidasa**: es una flavoenzima contenida en los venenos de serpiente y cataliza la desaminación oxidativa de los L-aminoácidos formando así un α-cetoácido y amoníaco, además se compone de dos subunidades idénticas, cada una con un peso molecular de 57 a 68 kDa. Esta enzima se ha convertido en objeto de estudio biomédico por sus actividades antitumorales, antimicrobianas, anticoagulantes, anti-VIH, inductoras de apoptosis y por su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria (King, 2015).
- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa**: son toxinas de cadena corta que se caracterizan por tener la capacidad de inhibir la enzima acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular, dando como resultado la fasciculación del músculo. Bloquean el sitio periférico de la enzima, por lo cual no existe una degradación de acetilcolina (Munawar et al., 2018; Nosti, 2019).
- **Hialuronidasas**: son enzimas hidrolíticas que producen daño en los tejidos, ya que causa la degradación de la matriz extracelular y el tejido conectivo, el mismo que rodea los vasos sanguíneos, afectando al ácido hialurónico que es el componente

encargado de mantener la unión celular, produciendo, por lo tanto, la apoptosis (Munawar et al., 2018; Nosti, 2019).

- **Enzimas proteolíticas:** son capaces de la digestión de proteínas y de péptidos tisulares en aminoácidos. Estas enzimas se encuentran generalmente en las familias de *Elapidae* y *Viperidae* y afectan sobre todo al sistema hemostático. Estas enzimas se han dividido en dos grupos, que son:
 - Metaloproteinasas o también SVMP, son de gran peso molecular, que puede ir desde los 22 kDa hasta más de 70 kDa, además todas poseen por lo menos un dominio metaloproteinasa con una secuencia de unión a zinc y un bucle donde se sienta la metionina. Las SVMP se clasifican según su tamaño y presencia, organización o ausencia de diferentes dominios no proteínica, dando como resultado cuatro clases: P-I, P-II, P-III y P-IV. Cabe destacar que el efecto tóxico más relevante es una intensa actividad pro hemorrágica, formación de edemas y necrosis, esto debido a que degrada el tejido conectivo, el cual es responsable de la integridad estructural de los vasos sanguíneos (Mackessy, 2010).
 - Serina proteasas: conforman hasta el 20 % de las proteínas totales de los venenos y se caracterizan de igual manera que las metaloproteasas, en afectar al sistema hemostático (Munawar et al., 2018; Nosti, 2019). Esta proteína es considerada como una toxina multifuncional debido a que posee una amplia especificidad de sustrato, es así que puede interactuar sobre diferentes sistemas orgánicos de la presa (Mackessy, 2010).

En cuanto a las proteínas y péptidos no enzimáticos que conforman parte del veneno de las serpientes, se caracterizan por actuar sobre: receptores de membrana específicos, canales iónicos o proteínas plasmáticas, los cuales causan la presencia de efectos neurotóxicos y cardiotónicos de la presa (el Aziz et al., 2019).

Dentro de las proteínas y péptidos no enzimáticos, se tienen:

- **Desintegrinas:** son péptidos que contienen alta cantidad de cisteína en su composición, son resultados de la escisión postraducciona de las metaloproteinasas obtenidas del veneno de las serpientes. Las desintegrinas se caracterizan por bloquear de manera selectiva a diferentes tipos de integrinas, las cuales son consideradas como agentes promotores de procesos patológicos, por lo que también son conocidos como agentes terapéuticos, sobre todo ayudan al control de la angiogénesis y metástasis de tumores. Las desintegrinas se unen de una forma selectiva a los receptores de integrina que se encuentran presentes en la superficie de las plaquetas, entre otras células (Rivas, 2020).
- **Toxinas de tres dedos:** son una superfamilia de proteínas, que toman este nombre debido a que se encuentran conformados por tres bucles de la hebra beta conectados a un núcleo central, estas toxinas se caracterizan por inhibir de un modo selectivo los receptores de nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular, por lo tanto, se impide la neurotransmisión de la acetilcolina a nivel del músculo esquelético. También las toxinas de tres dedos son consideradas como cardiotoxinas (Sanz et al., 2019).

1.6. Péptidos sintéticos.

Los péptidos son cadenas de aminoácidos unidos por medio de un enlace peptídico, estos enlaces permiten la unión entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilo de otro aminoácido, en dicha unión se da la pérdida de una molécula de agua. Los péptidos se caracterizan por estar conformados por cadenas menores a cien aminoácidos, en los cuales se permite establecer modelos biológicos que se pueden aislar, caracterizar y determinar mecanismos de acción, tanto *in vivo* como *in vitro* (Pérez et al., 2018).

Actualmente, los péptidos se han logrado sintetizar a nivel del laboratorio, tomando el nombre de péptidos sintéticos, dándose un lugar relevante dentro de la investigación biomédica actual, ya que poseen aplicabilidad en la construcción de moléculas farmacológicamente activas. En la industria farmacéutica, los péptidos sintéticos son considerados como el pilar para la formulación de nuevos fármacos, puesto que la mayoría

de estos péptidos han demostrado una gran cantidad de actividades (Bersi, 2018; Lamonte, 2013).

Los péptidos sintéticos presentan características que le brindan cierta ventaja sobre otros productos terapéuticos, como una mejor capacidad para penetrar tumores y órganos que las proteínas recombinantes y anticuerpos, debido a su menor tamaño, son pocos inmunogénicos y sus costos de producción son menores que los de las proteínas recombinantes (Bersi, 2018; Lamonte, 2013).

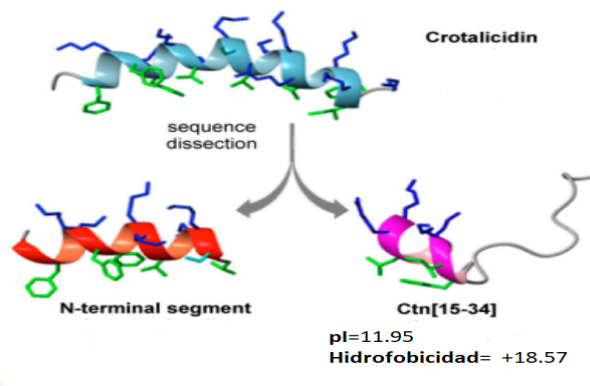


Figura 2. Péptido sintético Cnt (15-34) derivado de la crotalicidina
Fuente: (Falcao et al., 2015).

1.6.1. Características fisicoquímicas de los péptidos sintéticos.

Los péptidos sintéticos se caracterizan por poseer: un tamaño pequeño, ya que se encuentran conformado por menos de 100 aminoácidos, una carga neta positiva, la misma que se encuentra en el rango +2 hasta +9 y son de carácter anfífilos debido a que en su estructura más del 30% de aminoácidos presentan características hidrofóbicas (Garay, 2012).

1.6.2. Péptidos sintéticos derivados de venenos de serpientes con actividad antitumoral y antibacteriana.

La actividad antitumoral del veneno de las serpientes se debe a las proteínas y péptidos que le conforman, mismos que pueden unirse específicamente a las membranas de

las células cancerosas, afectando la migración y proliferación de estas células. Esta propiedad biológica puede ser útil para limitar la metástasis. Se ha observado que algunas células cancerosas son más sensibles a los efectos tóxicos de estos agentes que las células normales (Gopalakrishnakone, 2017).

La citotoxicidad que se presenta en los péptidos sintetizados en el veneno de serpiente, está relacionada con alteración del metabolismo celular, la cual presenta mayor efecto sobre las células tumorales en comparación con las células normales. Los primeros estudios que se realizaron del uso de veneno de serpiente contra las células tumorales están relacionados con el proceso de desfibrilación (Calderón et al., 2014).

Los péptidos antimicrobianos (AMP) son componentes esenciales de la inmunidad innata en los organismos superiores, ya que contribuyen a la primera línea de defensa contra la infección. Los AMP son moléculas pequeñas, anfipáticas y con carga neta positiva entre +2 a +9 a un pH fisiológico, poseen una cadena corta de 10 a 100 aminoácidos. El mecanismo de acción por el cual los péptidos ejercen su acción consiste en dañar la membrana celular del microorganismo patógeno, dicha interacción se produce por fuerzas electrostáticas entre el residuo amino positivo y la carga negativa de la membrana celular del patógeno. La interacción de los AMP con la célula patógena depende de la composición de la membrana lipídica del patógeno, ya que, si existe afinidad de los AMP por la membrana del patógeno, dando la formación del poro intermembrana que provocará la lisis del microorganismo patógeno (Bersi, 2018; Olascoaga et al., 2017).

Capítulo II.

MATERIALES Y MÉTODOS

2. Metodología.

2.1. Diseño y tipo de estudio.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica narrativa, en la cual se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos publicados desde el año 2010 hasta el 2022 sobre los péptidos sintéticos, antitumorales y antibacterianos inspirados en toxinas en el veneno de serpientes.

2.2. Estrategia de búsqueda.

2.2.1. Bases de datos analizadas.

La búsqueda de los documentos bibliográficos de artículos sobre péptidos sintéticos, antitumorales y antibacterianos inspirados en toxinas del veneno de serpientes se realizó en las siguientes bases de datos digitales: PubMed, Scopus, Scielo, SpringerLink, ScienceDirect.

2.2.2. Terminología de búsqueda.

La búsqueda en cada una de las bases digitales ya mencionadas se realizó en inglés y español mediante el empleo de términos clave como “snake venom”, “toxins”, “synthetic peptides”, “antimicrobial”, “antitumor” y “toxinas de serpientes” además se utilizan operadores de búsqueda como “AND”, “OR” y “NOT”.

2.2.3. Criterios de selección.

Para la selección de los artículos primero se procedió a realizar la lectura del título y luego del resumen de cada artículo que se obtuvo como resultado de la búsqueda en las

bases digitales con los términos y operadores booleanos antes mencionados, posterior a esto se emplearon los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

2.2.3.1. Criterios de inclusión.

- Artículos originales.
- Artículos a texto completo.
- Artículos de revisión.
- Artículos escritos en idiomas inglés y español
- Artículos a partir del año 2010 hasta el 2022.

2.2.3.2. Criterios de exclusión.

- Artículos sin acceso al texto completo.
- Artículos con información no relacionada con el tema de investigación.
- Artículos que no cumplan con el parámetro de fecha ya delimitada.

Todos los artículos encontrados en cada una de las bases de datos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados, fueron almacenados y ordenados de acuerdo al año en el cual fueron publicados utilizando la herramienta de Google Drive.

2.3. Recolección de datos.

La información relevante de cada uno de los artículos fue registrada en una base de datos en EXCEL. La base de datos se realizó agrupando los artículos de acuerdo a:

- Toxina del cual proviene el péptido sintético en estudio.
- Nombre del péptido sintético.
- Estructura del péptido sintético.
- Serpiente (veneno) de la cual fue aislada el péptido.
- Características fisicoquímicas del péptido.

Se utilizó la herramienta bioinformática PepDraw (<https://pepdraw.com/>) para calcular el peso molecular, el PI y la hidrofobicidad de los péptidos de los cuales no se disponía la información en el artículo.

UCUENCA

- Mecanismo de acción descrito en los artículos.
- Año de publicación del artículo.
- DOI y URL.

Capítulo III.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En esta revisión bibliográfica se seleccionaron 27 artículos originales que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; de ellos, 9 se relacionaron con actividad antitumoral, 15 con actividad antibacteriana y 3 artículos donde se encontró péptidos con actividad antimicrobiana y antitumoral. La información extraída de dichos artículos se presenta en este apartado en forma de tablas, destacándose la secuencia peptídica y el mecanismo de acción de los mismos, así como también la serpiente de la cual se aisló y las características fisicoquímicas (peso molecular, punto isoeléctrico e hidrofobicidad).

3.1. Péptidos sintéticos con actividad antitumoral.

Los péptidos sintéticos que se describen a continuación son derivados de las fosfolipasas A₂, crotamina y crotalidina.

En la tabla 1 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la fosfolipasa A₂, mismo que poseen la capacidad para hidrolizar los fosfolípidos, específicamente en la posición sn-2 del enlace éster, dando la producción de ácidos grasos y lisofosfolípidos.

Tabla 1. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2.

Péptido Sintético	Secuencia del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Cánceres contra los que presenta actividad		Año	Fuente
							Cáncer sólido	Leucemias		
BthTX-I	SLFELGK MILQETG KNPAKS	<i>Bothrops jararacussu</i>	2190.16 *	9.59*	+22.04 *	<p>-Promueve la apoptosis debido a la externalización de fosfatidilserina y la formación de núcleos hipodiploides.</p> <p>-Aumenta la expresión de las proteínas proapoptóticas procaspasa 3, procaspasa 8 y Beclin -1.</p> <p>-Disminuye la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2.</p> <p>-Promueve la autofagia debido a la expresión de la proteína Beclin-1.</p>	-Disminuyó la viabilidad celular MCF7, SKBR3 y MDAMB231 del cáncer de mama.	ND	2019	(Bezerra et al., 2019).

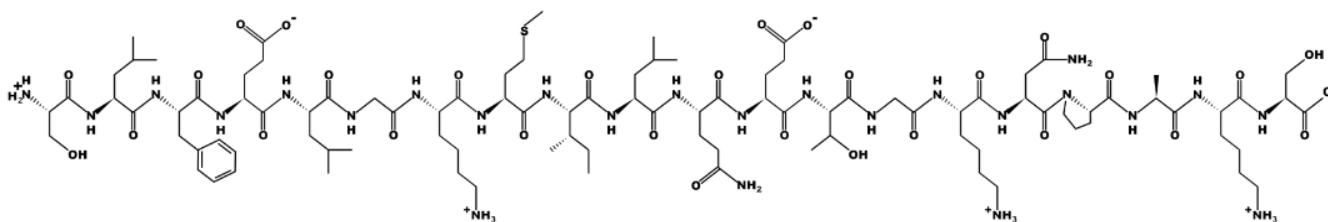


Figura 3. Estructura del Péptido BthTX-I; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

BthTX-II	DLWQGQ MILKETG KLPFPYY TTYGCYC GWGGR	<i>Bothrops jararacussu</i>	3730.73 *	8.2*	+17.74*	-Induce citotoxicidad por la activación de la autofagia. -Induce la apoptosis debido a la modulación al alza de los genes TNF y los genes de su receptor TNFRSF1A. -Provocó un ciclo celular Sub-G ₀ y una disminución significativa de las células en fase G ₁ . -Promueve la detención del ciclo celular G2/M, mediada por la regulación a la baja de proteínas del ciclo celular como lo son: CDC25A, ciclina, D1, Ciclina E y E2F-1. -Disminuye la expresión de proteínas y genes de importantes integrinas (α 2, β 1y α v β 3).	-Inhibe la adhesión celular, migración, invasión y crecimiento de células. MDA-MB-231 del cáncer de mama.	ND	2019	(de Vasconcelos et al., 2019).
----------	--	---------------------------------	--------------	------	---------	---	---	----	------	--------------------------------

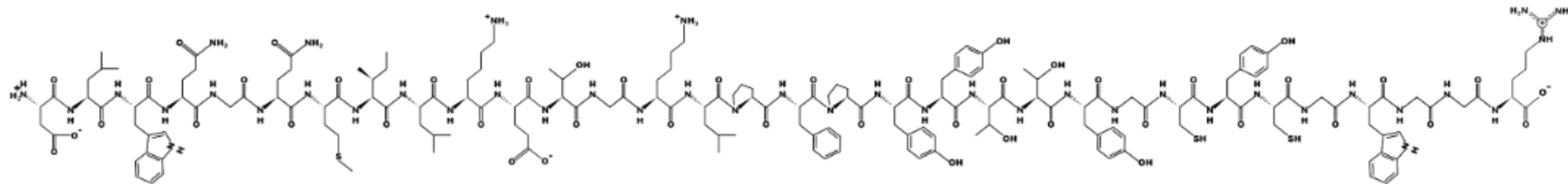


Figura 4. Péptido sintético BthTX-II; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Drs-PLA2	NLFQFAR MINGKLG AFSV	<i>Daboia russelli</i>	2012.06 *	11.5*	+8.86*	-Inhibe la migración celular.	la migración	-Disminuyó la viabilidad celular de SK-MEL-28 del cáncer de piel. -Inhibió la colonización de tumores de pulmón B16F10 en ratones.	ND	2011	(Khunsap et al., 2011).
----------	----------------------------	------------------------	--------------	-------	--------	-------------------------------	--------------	---	----	------	-------------------------

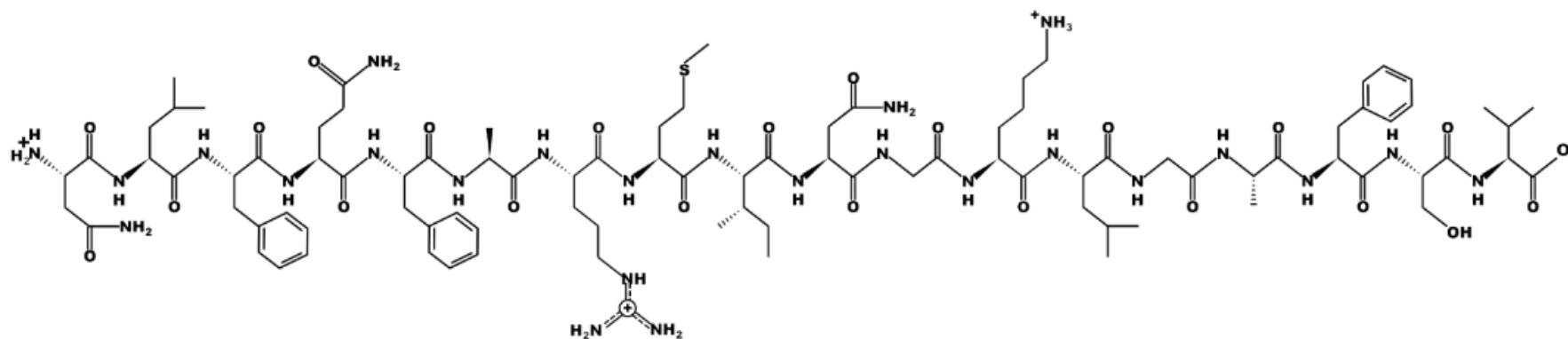


Figura 5. Péptido sintético Drs-PLA2; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

*Las características fisicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

En la tabla 2 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la fosfolipasa A₂ Lys49, los cuales se caracterizan estructuralmente por poseer una lisina en la posición 49 y funcionalmente por generar una interacción electrostática entre la toxina y la membrana fosfolipídica lo que genera su actividad miotóxica.

Tabla 2. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Lys49.

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Cánceres contra los que presenta actividad		Año	Fuente
							Cáncer sólido	Leucemias		
p-Appk	KKYKAYF KLKCKK	<i>Agkistrodon piscivorus</i>	1674.14	10.5	23.60	-Penetración selectiva de las membranas tumorales, debido a una deformación a nivel de las cabezas de fosfolípidos, lo cual causa una penetración profunda de moléculas de agua en la membrana, demostrando una afectación a la permeabilidad de la membrana.	-Inhibió la viabilidad celular de OVCAR del adenocarcinoma de ovario humano. -Inhibió la viabilidad celular de MG63 del osteosarcoma. -Inhibió la viabilidad celular de SHSY5S del neuroblastoma humano.	-Inhibió la viabilidad celular de K562 de la leucemia mieloide crónica. -Inhibió la viabilidad celular de NB4 de leucemia promielocítica aguda. -Inhibió la viabilidad celular de HL 60 de la leucemia. -Inhibió la viabilidad celular de RAMOS del linfoma de Burkitt. -Inhibió la viabilidad celular de NALM6 del linfoblasto B agudo. -Inhibió la viabilidad celular de B15 de la leucemia precursora de células B humanas. -Inhibió la viabilidad celular de REH de la leucemia linfocítica	2022	(Almeida et al., 2022).

aguda.
 -Inhibió la viabilidad celular de JURKAT de los linfoblastos de células T humanas.
 -Inhibió la viabilidad celular de TALL de la leucemia linfoblástica aguda de células T.
 -Inhibió la viabilidad celular de CEM de la leucemia linfoblástica aguda humana.

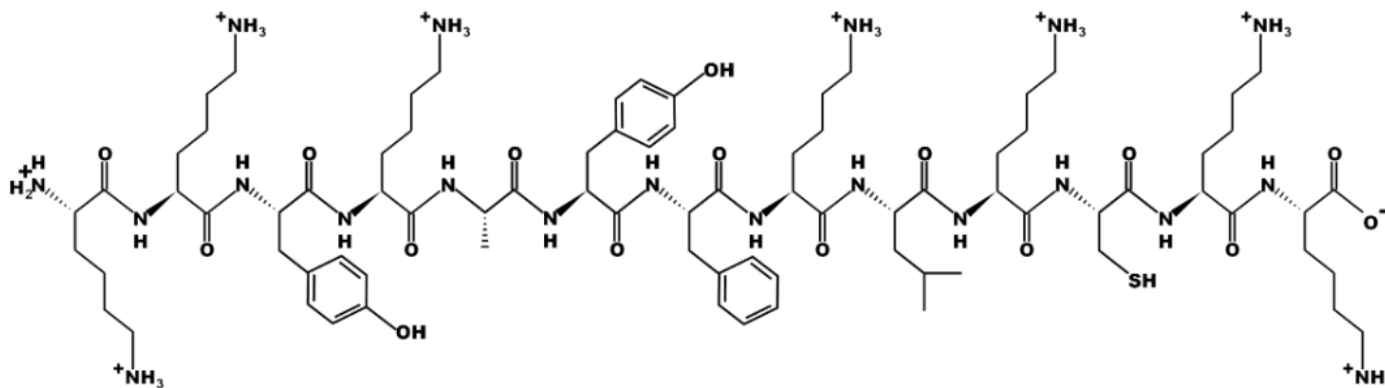


Figura 6. Péptido sintético p-Appk ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

p-Acl	KKYKAYF FKCKK	<i>Agkistrodon laticinctus</i>	709.15	10.76	23.14	-Penetración selectiva de las membranas tumorales, debido a una deformación a nivel de las cabezas de fosfolípidos, lo cual causa una penetración profunda de moléculas de agua en la membrana, demostrando una afectación a la permeabilidad de la membrana.	-Inhibió la viabilidad celular de OVCAR del adenocarcinoma de ovario humano. -Inhibió la viabilidad celular de MACL1 del cáncer de mama. -Inhibió la viabilidad celular de MCF7 del adenocarcinoma de mama humano. -Inhibió la viabilidad celular de MG63 del osteosarcoma humano. -Inhibió la viabilidad celular de SHSY5S del neuroblastoma humano. -Inhibió la viabilidad celular de PC3 del cáncer de próstata humano. -Inhibió la viabilidad celular de HOS del osteosarcoma	la viabilidad celular de K562 de la leucemia mieloide crónica. -Inhibió la viabilidad celular de NB4 de leucemia promielocítica aguda. -Inhibió la viabilidad celular de HL 60 de la leucemia promielocítica aguda. -Inhibió la viabilidad celular de RAMOS del linfoma de Burkitt. -Inhibió la viabilidad celular de NALM6 del linfoblasto B agudo. -Inhibió la viabilidad celular de B15 de la leucemia precursora de células B humanas. -Inhibió la viabilidad celular de REH de la leucemia linfocítica aguda. -Inhibió la viabilidad celular de JURKAT de los linfoblastos de células T humanas. -Inhibió la viabilidad celular de TALL de la leucemia linfoblástica	2022	(Almeida et al., 2022).
-------	------------------	------------------------------------	--------	-------	-------	---	---	---	------	-------------------------

humano.

aguda de células T.
-Inhibió la viabilidad celular de CEM de la leucemia linfoblástica aguda humana.

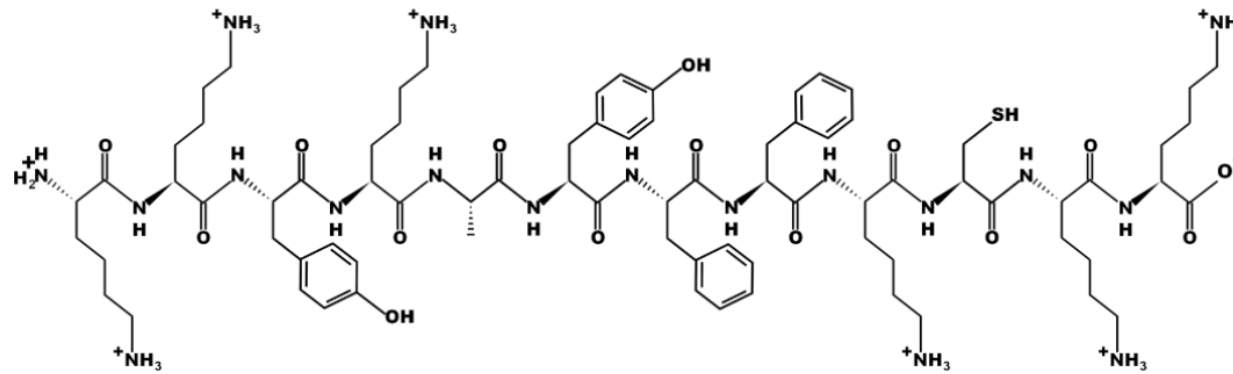


Figura 7. Péptido sintético *p-Acl* ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

BnSP-6	SLFELKG MILQETG KNPAKSY GAYGCNC GVLGRG	<i>Bothrops pauloensis</i>	3560.7*	8.83*	+27.78*	-Induce la apoptosis temprana y tardía debido a la elevación de los genes relacionados con la apoptosis como son el TNF, TNFRSF10B, TNFRSF1A y CASP8. -Disminuye la expresión del gen antiapoptótico BCL2 y BCL2L. -Promovió una disminución del número de células en fase G ₁ y G ₂ /M. -Expresión de genes supresores BRCA2 y TP53. -Formación de vacuolas autofágicas que digieren los constituyentes celulares -Induce daño al ADN por un aumento de formación de micronúcleos.	-Inhibió el crecimiento MDA-MB-231 y MCF-7 del cáncer de mama	ND	2016 2018	(Azevedo et al., 2016; M. Silva et al., 2018).
--------	--	----------------------------	---------	-------	---------	--	---	----	--------------	--

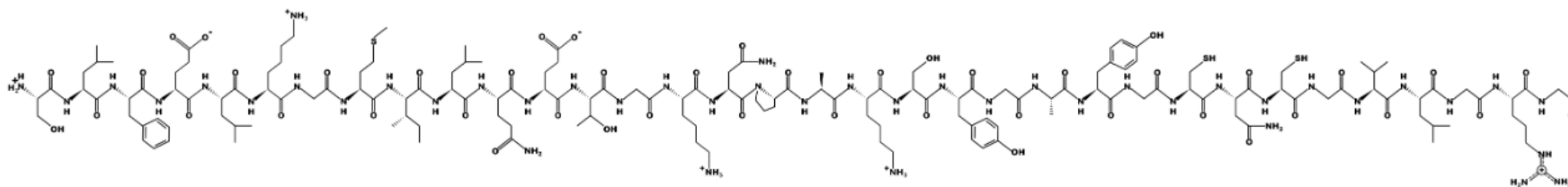


Figura 8. Péptido sintético BnSP-6 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

PepC	KKYNYLK PFCKK	<i>Lachesis muta</i>	1559.9*	9.90*	+18.49 *	-Los residuos ubicados en la región C-terminal de la molécula (que consiste en una combinación de residuos hidrófobos y catiónicos) están involucrados en la desestabilización y perturbación de las membranas, con preferencia por los fosfolípidos aniónicos.	ND	-Mieloblastos murinos (C2C12).	2018	(Diniz et al., 2018).
------	------------------	----------------------	---------	-------	-------------	---	----	--------------------------------	------	-----------------------

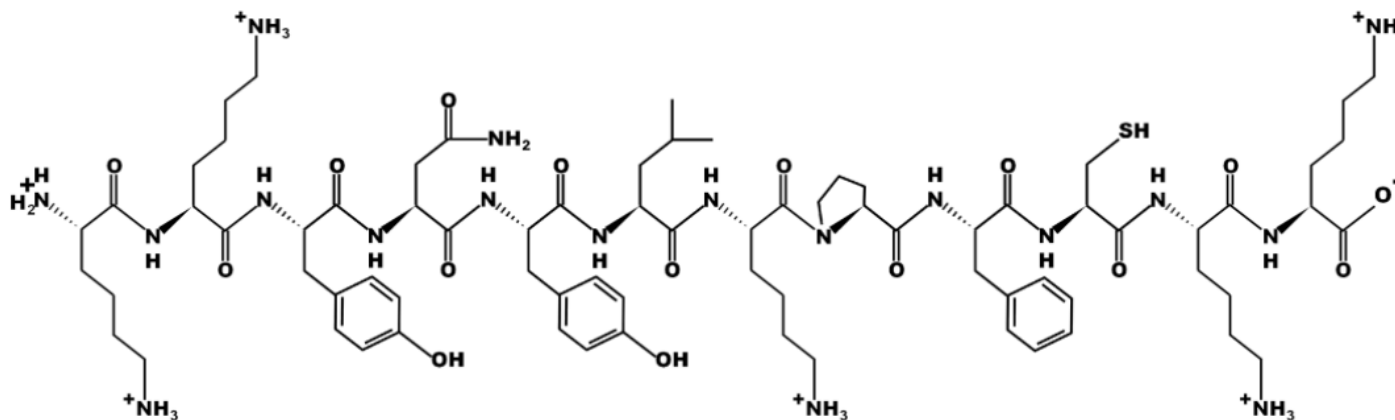


Figura 9. Péptido sintético PepC ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

PepC-W	KKYNWL KPFCKK	<i>Lachesis muta</i>	1606.0*	10.2*	+17.11 *	-Los residuos ubicados en la región C-terminal de la molécula (que consiste en una combinación de residuos hidrófobos y catiónicos) están involucrados en la desestabilización y perturbación de las membranas, con preferencia por los fosfolípidos aniónicos.	ND	-Mieloblastos murinos (C2C12).	2018	(Diniz et al., 2018).
--------	------------------	----------------------	---------	-------	-------------	---	----	--------------------------------	------	-----------------------

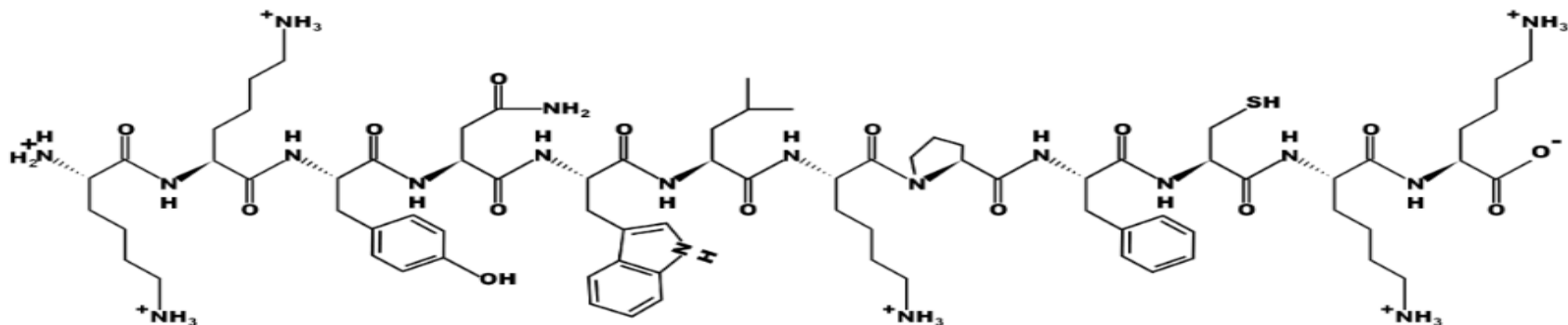


Figura 10. Péptido sintético *PepC W*; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática *PepDraw*.

*Las características fisicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática *PepDraw*.

En la tabla 3 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la fosfolipasa A_2 Asp49, la cual se caracteriza estructuralmente por poseer un aspartato en la posición 49 y funcionalmente se caracterizan por causar una desorganización de la membrana plasmática debido a la generación de una fuerza isoeléctrica.

Tabla 3. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Asp49

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Cánceres contra los que presenta actividad		Año	Fuente
							Cáncer sólido	Leucemias		
pCergo	NLRITYKK RYMFY	<i>Bothrops godmani</i> .	1680.88	10.4	+12.46	-Las células cancerosas se han caracterizado por la sobreexpresión de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos son de carácter catiónico lo cual genera una inestabilidad en la membrana celular.	-Efecto citotóxico contra las células MCF-7 del cáncer de mama.	ND	2021	(Peña et al., 2021).

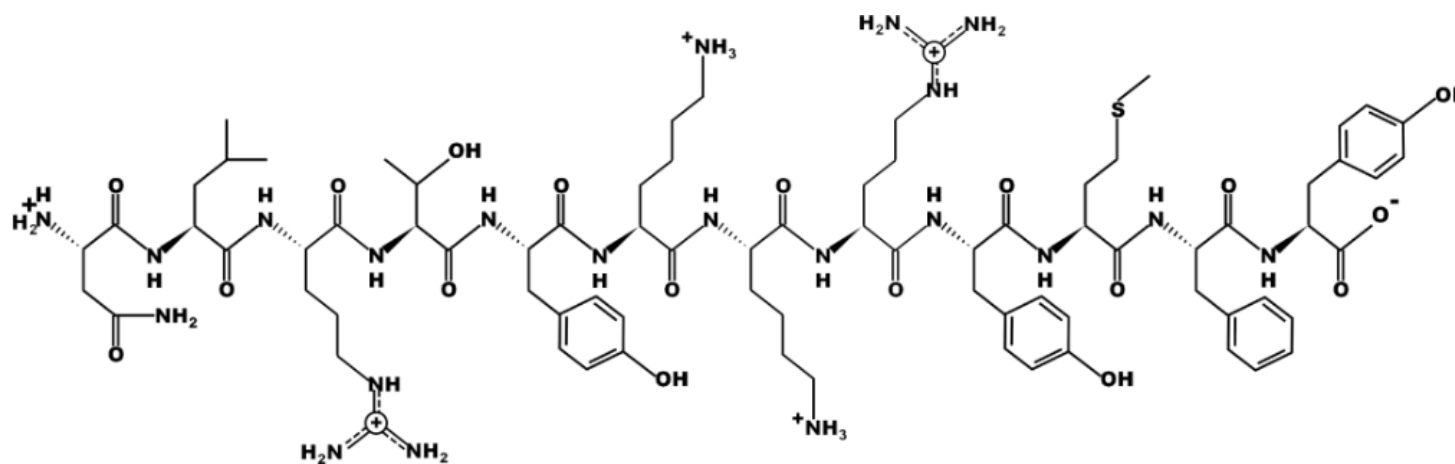


Figura 11. Péptido sintético pCergo ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

pBmTxJ	YNKKYMK HLKPCKK A	<i>Bothrops moojeni.</i>	1878.04	10.4	+25.16	-Las células cancerosas se han caracterizado por la sobreexpresión de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos son de carácter catiónico lo cual genera una inestabilidad en la membrana celular.	-Efecto citotóxico contra las células MCF-7 del cáncer de mama.	ND	2021	(Peña et al., 2021).
--------	-------------------------	------------------------------	---------	------	--------	---	---	----	------	----------------------

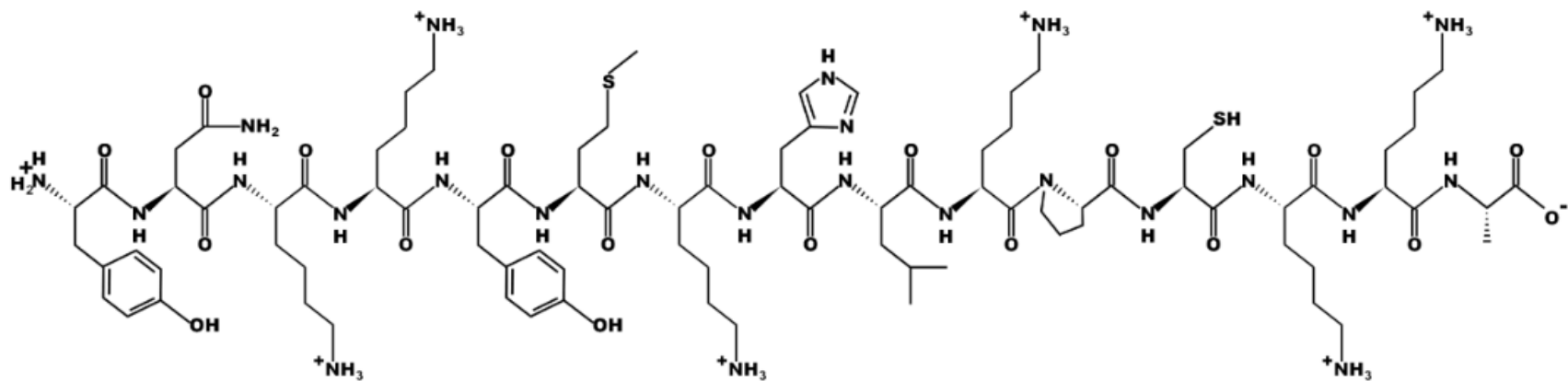


Figura 12. Péptido sintético pBmTxJ ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Tabla 4. Péptidos sintéticos derivados de la crotamina.

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Cánceres contra los que presenta actividad		Año	Fuente
							Cáncer sólido	Leucemias		
NrTP1	YKQCHKKG GKKGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1712.8*	10.49*	+32.16*	-Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	-Células HeLa del cáncer del cuello uterino. -Adenocarcinoma de páncreas humano (BxPC-3). -Carcinoma de glándula mamaria (BT-474).	ND	2015 2012	(Falcao & Radis-Baptista, 2020; Rodrigues et al., 2015).

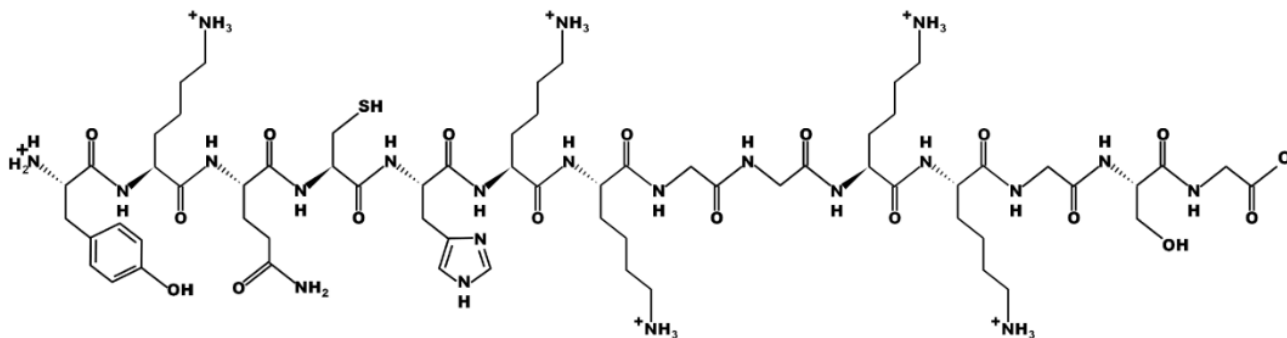


Figura 14. Péptido sintético NrTP1 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

NrTP2	YKQCHKKG GAHKKGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1712.8*	10.52*	+32.16*	-Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	-Células HeLa del cáncer del cuello uterino. -Adenocarcinoma de páncreas humano (BxPC-3) -Carcinoma de glándula mamaria (BT-474).	ND	2015	(Rodrigues et al., 2015).
-------	----------------------	--------------------------------	---------	--------	---------	---	---	----	------	---------------------------

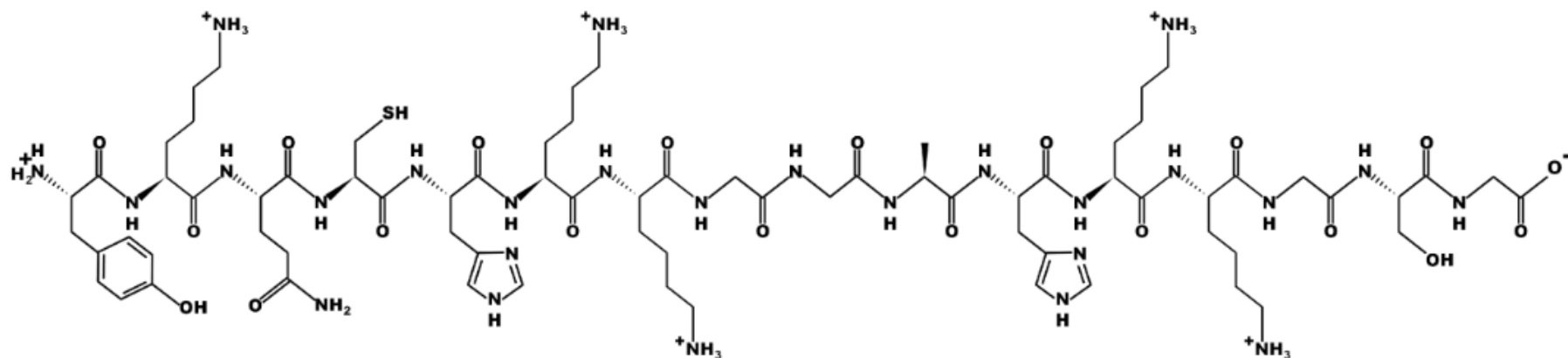


Figura 15. Péptido sintético NrTP2 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

NrTP5	YKQCHKKG GKKGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1504.7*	10.52*	+29.33*	-Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	-Células HeLa del cáncer del cuello uterino. -Adenocarcinoma de páncreas humano (BxPC-3). -Carcinoma de glándula mamaria (BT-474).	ND	2015	(Rodrigues et al., 2015).
-------	--------------------	--------------------------------	---------	--------	---------	---	--	----	------	---------------------------

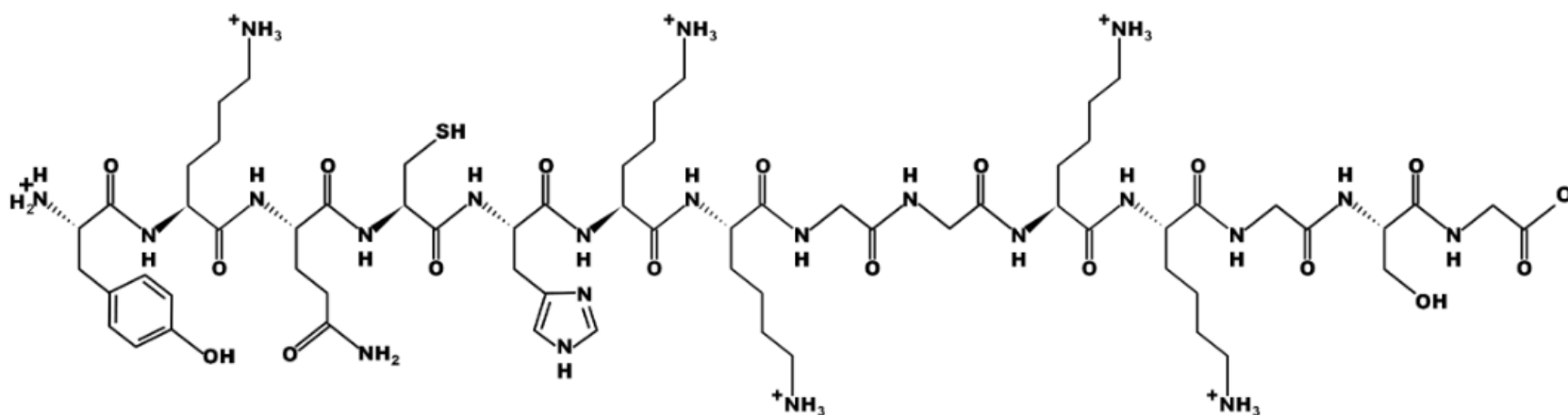


Figura 16. Péptido sintético NrTP5 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

NrTP6	YKQSHKKG GKKGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1488.8*	10.81*	+29.81*	-Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	-Células HeLa del cáncer del cuello uterino. -Adenocarcinoma de páncreas humano (BxPC-3). -Carcinoma de glándula mamaria (BT-474).	ND	2015	(Rodrigues et al., 2015).
-------	--------------------	--------------------------------	---------	--------	---------	---	--	----	------	---------------------------

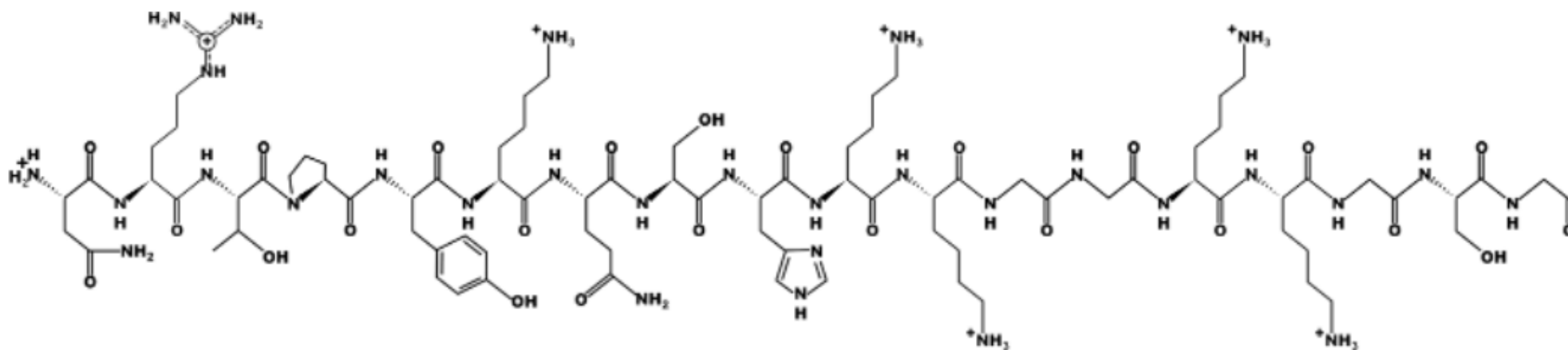


Figura 17. Péptido sintético NrTP6 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

NrTP7	YRQSHRRG GRRGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1628.8*	12.66*	+24.86*	-Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	-Células HeLa del cáncer del cuello uterino. -Adenocarcinoma de páncreas humano (BxPC-3). -Carcinoma de glándula mamaria (BT-474).	ND	2015	(Rodrigues et al., 2015).
-------	--------------------	--------------------------------	---------	--------	---------	---	--	----	------	---------------------------

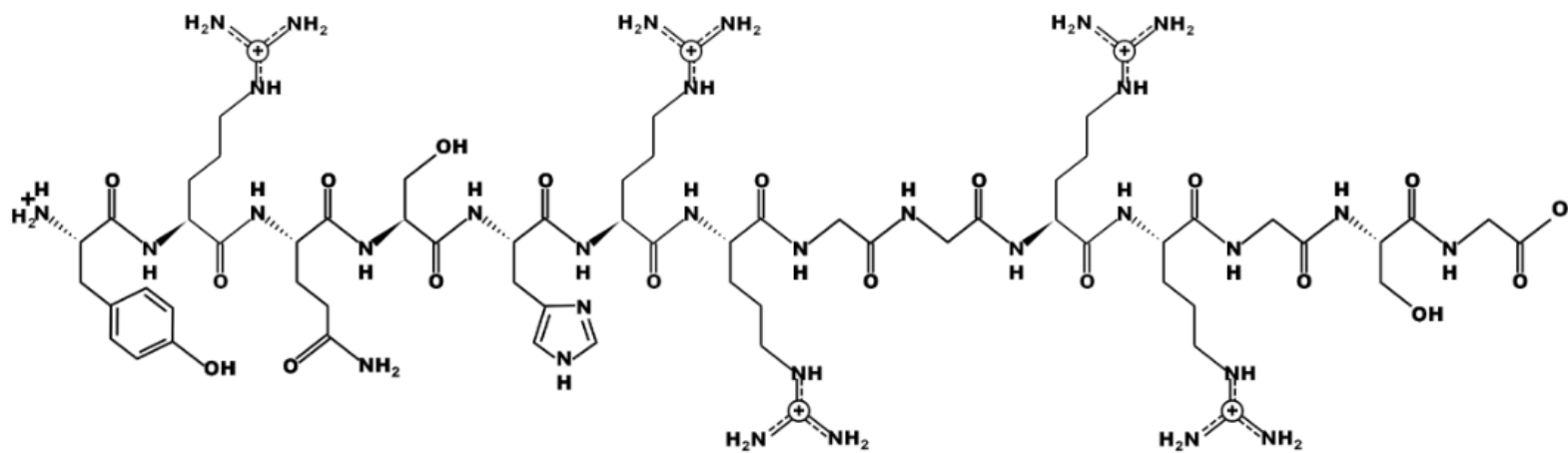


Figura 18. Péptido sintético NrTP7 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

En la tabla 5 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la crotalidina péptido obtenido a partir del veneno de la serpiente cascabel, por medio de la disección racional del péptido nativo, con el objetivo de extraer las propiedades selectivas y estables.

Tabla 5. Péptidos sintéticos derivados de crotalidina.

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Cánceres contra los que presenta actividad		Año	Fuente
							Cáncer sólido	Leucemias		
Ctn (15-34)	KKRLKKIFK KPMVIGVTI PF	<i>Crotalus durissus</i>	2371.1	11.9*	+18.57*	- Debido a su alta carga catiónica, causa una inestabilidad de la membrana de las células cancerígenas.	-Línea celular HeLa del cáncer del cuello uterino.	-Línea celular THP-1 de la leucemia monocítica humana. Línea celular U937 del linfoma histiocítico de humano.	2015	(Falcao et al., 2015).

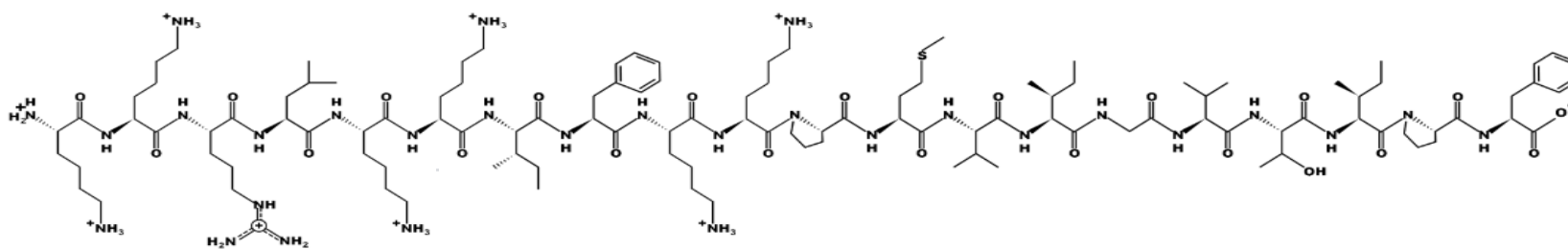


Figura 20. Péptido sintético Ctn (15-34) ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Cbf-K16	KFFRKLKKS VKKRAKKF FKKPRVIGV SIPF	<i>Bungarus fasciatus</i>	3635.2*	12.8*	+30.76*	-Provoca un daño de la membrana debido a que afectan a la permeabilización, lo que resulta en una fuga del contenido celular, -Causa un tamaño anormal de las mitocondrias.	-Línea celular de melanoma humano A375 -Línea celular de melanoma de ratón (B16) -Línea celular de melanoma maligno de ratón.	ND	2013	(Tian et al., 2013).
---------	--	-------------------------------	---------	-------	---------	--	---	----	------	----------------------

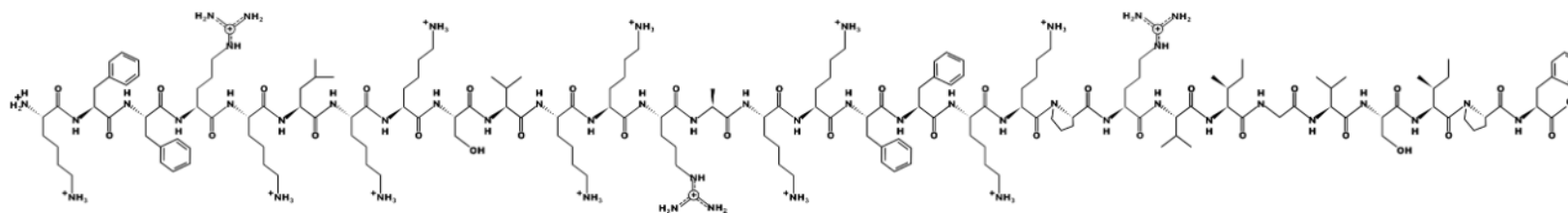


Figura 21. Péptido sintético Cbf-K16 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

*Las características fisicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

3.1.1. Discusión péptidos sintéticos con actividad antitumoral.

En la actualidad, las fuentes naturales son consideradas como una de las principales plantillas para el desarrollo de agentes terapéuticos contra el cáncer, debido a que poseen una gran diversidad de moléculas bioactivas Sachdeva et al., (2020). Dentro de las fuentes naturales tenemos a los venenos producidos por los diferentes animales, como son los venenos las serpientes, las abejas, los escorpiones, los escarabajos, las arañas y las hormigas los cuales han demostrado resultados prometedores para curar varios tipos de tumores malignos (Aaghaz et al., 2019).

En la presente revisión bibliográfica se dio a conocer sobre las toxinas del veneno de serpientes y sus derivados sintéticos, los cuales presentaron actividad contra diferentes tipos de cánceres sólidos y leucemias. No obstante en la actualidad también se han logrado identificar péptidos sintéticos con actividad antitumoral derivados de otros animales como es el caso del péptido solenopsina A, péptido derivado de la hormiga *Solenopsis invicta*, la cual de acuerdo al estudio realizado por Al-Tamimi et al., (2018) demostró poseer actividad antineoplásica en la línea celular MCF-7 del cáncer de mama, al igual que los péptidos BthTX-I y BthTX-II, péptidos aislados a partir del veneno de serpiente *Bothrops jararacussu* y el péptido pBmje aislado de la serpiente *Bothrops marajoensis*, estos péptidos son derivados de la fosfolipasa A₂ y de la fosfolipasa A₂ Asp49 respectivamente.

La melitina, un compuesto de gran importancia a nivel del veneno de las abejas, se ha caracterizado por ser ampliamente estudiado por sus características antitumorales, puesto que en el ensayo desarrollado por Kim et al., (2018) dio a conocer qué este compuesto produce un efecto apoptótico debido a la desnaturalización, degradación y fragmentación del ADN en la línea celular MDA-MB-231 del cáncer de mama, este compuesto presenta igual efectividad que los péptidos derivados de la fosfolipasa A₂ Lys49 como son el p-Ac1 y BnSP-6.

El veneno producido por el escarabajo se caracteriza por ser muy tóxico, pero uno de sus derivados ha demostrado poseer propiedades antitumorales, dicho derivado es conocido como la

cantaridina, la cual fue aislada del escarabajo *Mylabris caragnae*, la cual en el estudio de Mahmoud et al., (2020) demostró poseer actividad frente a las células leucémicas humanas, la cantaridina se pueden comparar con la efectividad demostrada *in vitro* de los péptidos p-Appk y p-Ac1 derivados de la fosfolipasa A₂ Lys 49, que demostraron actividad frente a diferentes tipos de leucemias.

De acuerdo al autor Pal et al., (2015) el veneno de los escorpiones posee la capacidad de unirse un tipo específico de células cancerosas, es así que el veneno *Buthus matensii* demostró inhibir el crecimiento de las células del cáncer de mama humano al inducir la apoptosis y bloquear la progresión del ciclo celular, al igual que los péptidos derivados de la crotamina como lo son NrTP1, NrTP2, NrTP5, NrTP6, NrTP7 y NrTP8.

El veneno de las arañas también han demostrado poseer actividad antitumoral, es así que en el estudio realizado por Okada et al., (2019) demostraron la presencia del péptido LaFr26 aislado del veneno de la araña *Lachesanasp* la cual demostró *in vitro* citotoxicidad frente al cáncer del pulmón, de igual forma que el péptido Drs-PLA2 derivado de la fosfolipasa A₂.

3.2. Péptidos sintéticos con actividad antibacteriana.

Los péptidos sintéticos que se describen a continuación son derivados de las fosfolipasas A₂, crotamina, crotalidina, catecilidina y Omwaprin.

En la tabla 6 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A₂ que poseen la capacidad para hidrolizar los fosfolípidos, específicamente en la posición sn-2 del enlace éster, dando la producción de ácidos grasos y lisofosfolípidos.

Tabla 6. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A₂.

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Bacterias contra las que presentó actividad		Año	Fuente
							Gram +	Gram -		
PnPLA2	DLLQFXDMMK	<i>Porthidium nasutum</i>	1139.5*	3.9*	13.20*	-Produce alteraciones morfológicas a nivel de la membrana bacteriana, ya que induce la presencia de ampollas.	- <i>S.aureus</i> ATCC 25923 y 29213	ND	2012	(Vargas et al., 2012).

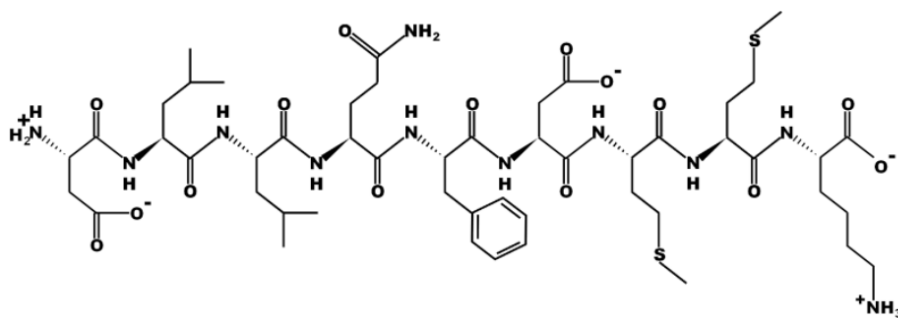


Figura 22. Péptido sintético PnPLA2 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

*Las características fisicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

En la tabla 7 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A₂ Lys49, los cuales se caracterizan estructuralmente por poseer una lisina en la posición 49

Tabla 7. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A₂ Lys49

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Bacterias contra las que presentó actividad		Año	Fuente
							Gram +	Gram -		
p-Appk	KKYKAYFK LKCKK	<i>Agkistrodon piscivorus</i>	1675.14	10.7	23.60	-Produce una deformación de las cabezas de los fosfolípidos, lo cual permite la penetración de moléculas de agua en la membrana afectando a la permeabilidad.	- <i>S.aureus</i> BEC 9393 y rib1.	- <i>P.aeruginosa</i> 31 NM y ATCC 27853. - <i>E. coli</i> ATCC 25922.	2022	(Almeida et al., 2022).

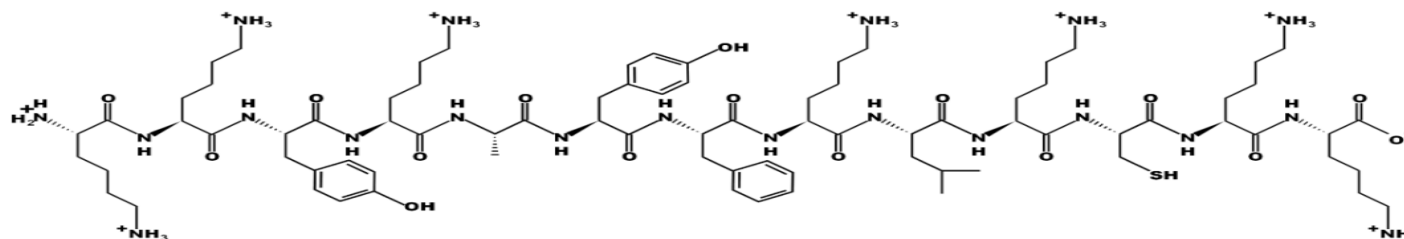


Figura 23. Péptido sintético p-Appk ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

p-Acl	KKYKAYFF KCKK	<i>Agkistrodon laticinctus</i>	1709.15	10.76	23.14	-Produce una deformación de las cabezas de los fosfolípidos, lo cual permite la penetración de moléculas de agua en la membrana afectando a la permeabilidad.	- <i>S.aureus</i> 9393 y rib1.	BEC	- <i>P.aeruginosa</i> cepa 31 NM - <i>E.coli</i> ATCC 25922.	2022	(Almeida et al., 2022).
-------	------------------	------------------------------------	---------	-------	-------	---	--------------------------------	-----	---	------	-------------------------

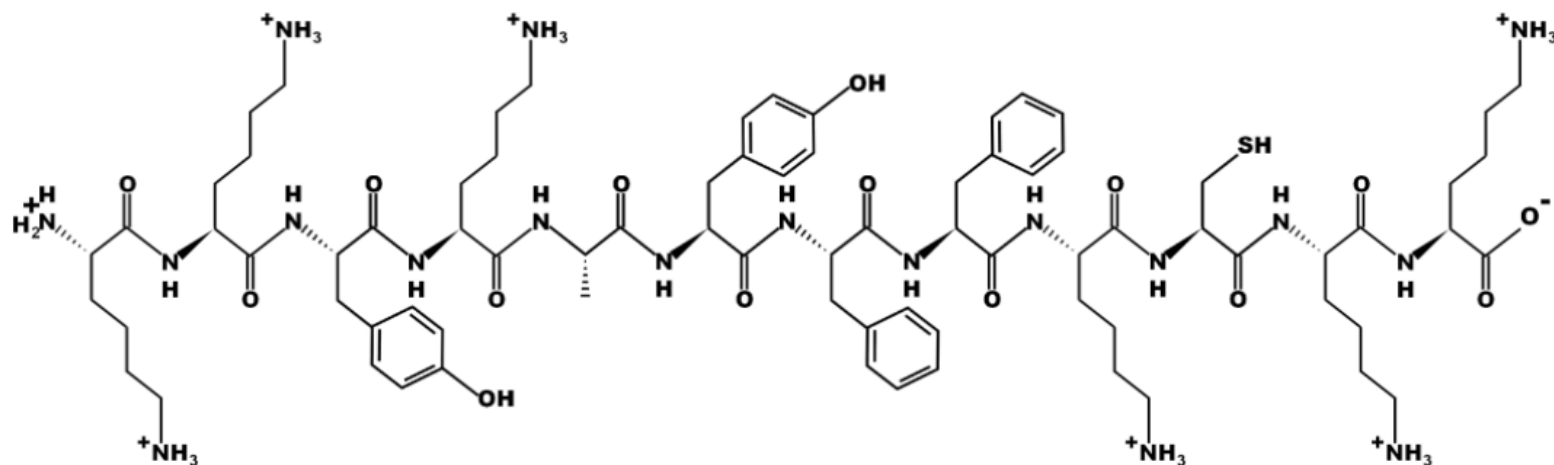


Figura 24. Péptido sintético p-Acl ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

PS1	SRRWKSSS KKGSG	<i>Crotalus durissus</i>	1449.77	12.51	+22.43	-Provocan la ruptura de la membrana bacteriana logrando unirse a diferentes dianas como lo es el ADN, inhibiendo así la síntesis de la pared bacteriana.	- <i>S.aureus</i> - <i>M.luteus</i> A270	- <i>E.coli</i> ATCC 25922. - <i>K.pneumoniae</i> . - <i>C. freundii</i> .	2021	(Oguiura et al., 2021).
-----	-------------------	--------------------------	---------	-------	--------	--	---	--	------	-------------------------

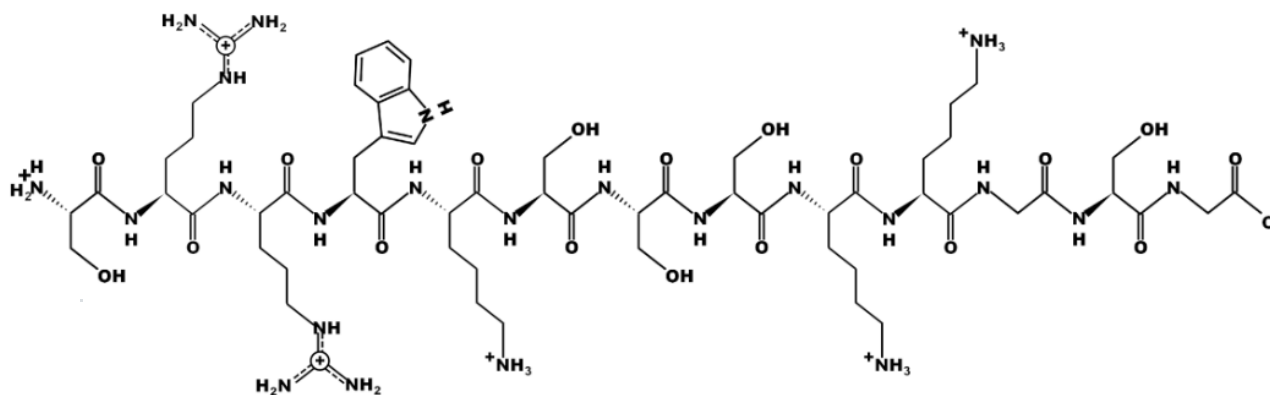


Figura 25. Péptido sintético PS1 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

PS2	SQMGRMS SRRRFGK	<i>Crotalus durissus</i>	1682.85	12.96	+19.34	-Provocan la ruptura de la membrana bacteriana logrando unirse a diferentes dianas como lo es el ADN , dificultando a las bacterias el desarrollo de resistencia.	- <i>S.aureus</i> . - <i>M.luteus</i> A270.	- <i>E.coli</i> ATCC 25922. - <i>K.pneumoniae</i> . - <i>C.freundii</i> .	2021	(Oguiura et al., 2021).
-----	--------------------	--------------------------	---------	-------	--------	---	--	---	------	-------------------------

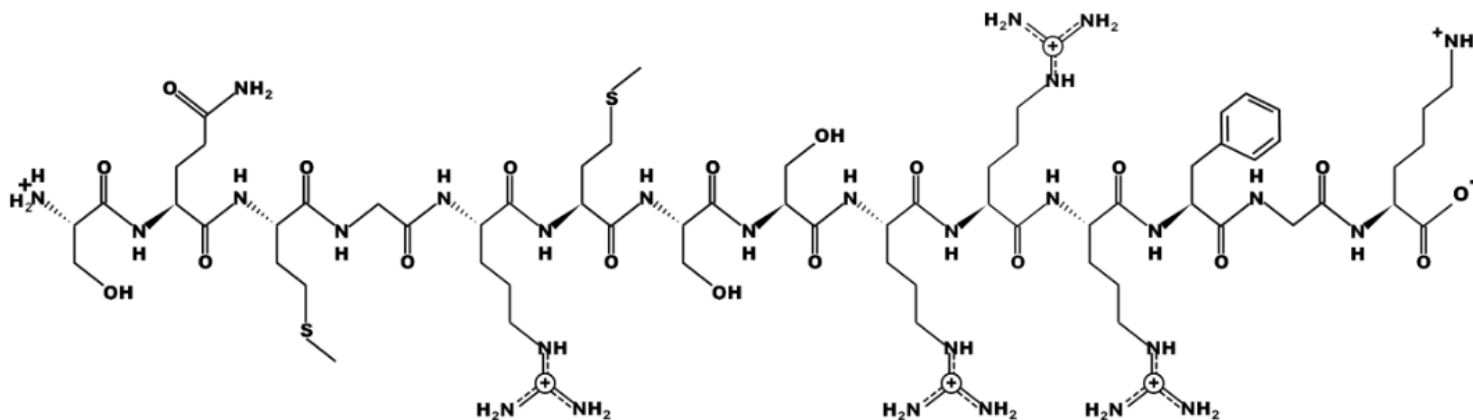


Figura 26. Péptido sintético PS2 ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

PS4	SQMGQMS SRRRFG	<i>Crotalus durissus</i>	1526.71	12.79	+15.50	-Provocan la ruptura de la membrana bacteriana logrando unirse a diferentes dianas como lo es el ADN , dificultando a las bacterias el desarrollo de resistencia.	- <i>M. luteus</i> A270.	ND	2021	(Oguiura et al., 2021).
-----	-------------------	--------------------------	---------	-------	--------	---	--------------------------	----	------	-------------------------

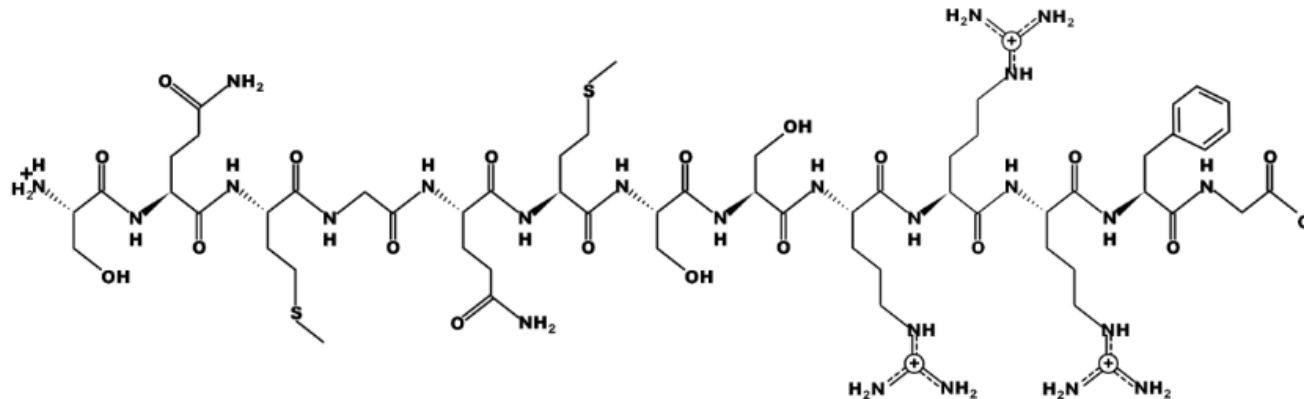


Figura 28. Péptido sintético PS4; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

PS5	SGPGRRSSR RRWK	<i>Crotalus durissus</i>	1584.87	13.09	+21.48	-Provocan la ruptura de la membrana bacteriana logrando unirse a diferentes dianas como lo es el ADN, dificultando a las bacterias el desarrollo de resistencia.	- <i>S.aureus</i> - <i>M.luteus</i> A270	- <i>E.coli</i> ATCC 25922 - <i>K.pneumoniae</i> - <i>C.freundii</i>	2021	(Oguiura et al., 2021).
-----	-------------------	--------------------------	---------	-------	--------	--	---	--	------	-------------------------

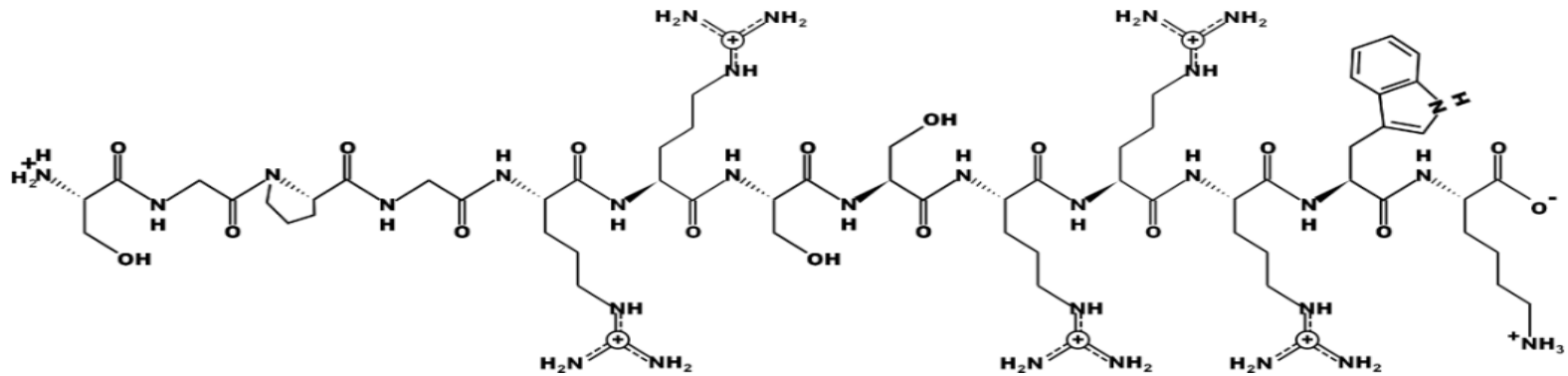


Figura 29. Péptido sintético PS5; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

PS6	SRWRWKS	<i>Crotalus durissus</i>	1004.52	12.49	+11.06	-Provocan la ruptura de la membrana bacteriana logrando unirse a diferentes dianas como lo es el ADN, dificultando a las bacterias el desarrollo de resistencia.	- <i>S.aureus</i> - <i>M.luteus</i> A270	- <i>E.coli</i> 25922	ATCC	2021	(Oguiura et al., 2021).
-----	---------	--------------------------	---------	-------	--------	--	---	--------------------------	------	------	-------------------------

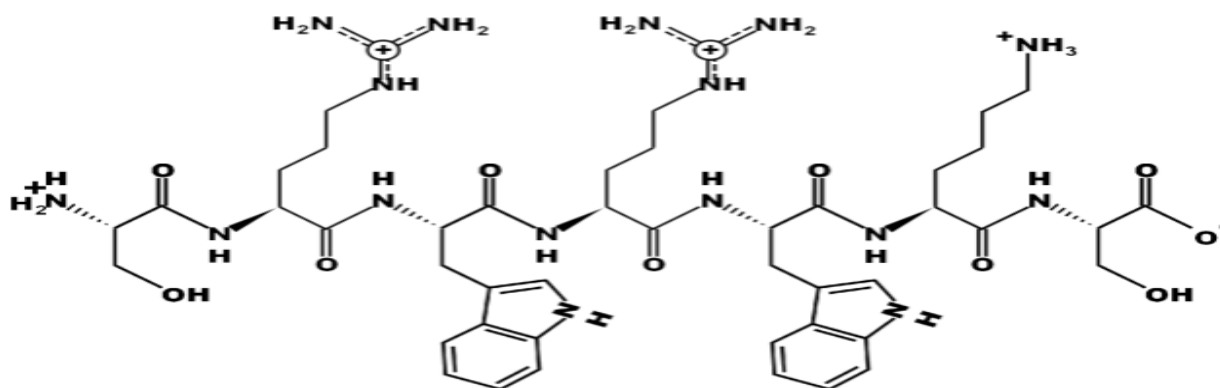


Figura 30. Péptido sintético PS6; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

p-BthTX-I	KKYRYHLK PFCKK	<i>Bothrops moojeni</i>	1737.9*	10.5*	+21.78*	-En bacterias Gram positivas, el péptido puede unirse al peptidoglucano y/o LTA, un constituyente principal de la envoltura celular, mientras que en las bacterias Gram negativas, esta unión ocurre en menor escala, ya que una membrana externa protege la capa de peptidoglucano.	- <i>S.aureus</i> ATCC 25923	- <i>E.coli</i> ATCC 25922	2021 2017	(Santos-Fi lho et al., 2017, 2021)
-----------	-------------------	-----------------------------	---------	-------	---------	--	------------------------------	----------------------------	--------------	------------------------------------

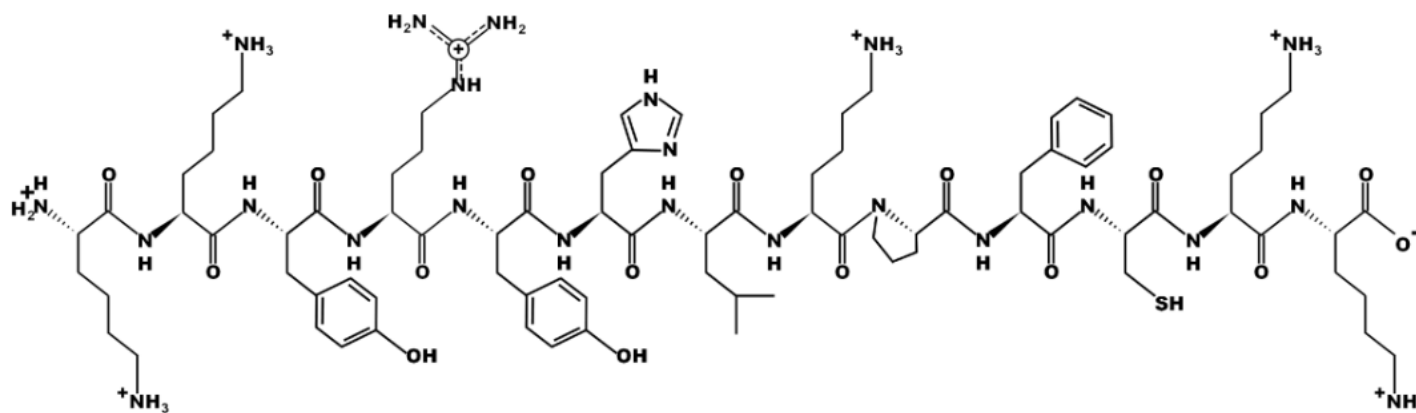


Figura 31. Péptido sintético p-BthTX-I ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

pC-Coa Tx-II	KKYRIYPKF LCKK	<i>Crotalus terrificus</i>	1713.02	10.5*	+18.33*	-Aumenta la permeabilidad de la membrana, debido que está completamente protonado lo que promueve la difusión de agua de la membrana hacia el núcleo causando un choque osmótico.	- <i>S. aureus</i> BEC9393 y rib1.	- <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853 Y 31 NM. <i>-E.coli</i> ATCC 25922	2018	(Almeida et al., 2018).
-----------------	-------------------	--------------------------------	---------	-------	---------	---	---------------------------------------	---	------	-------------------------

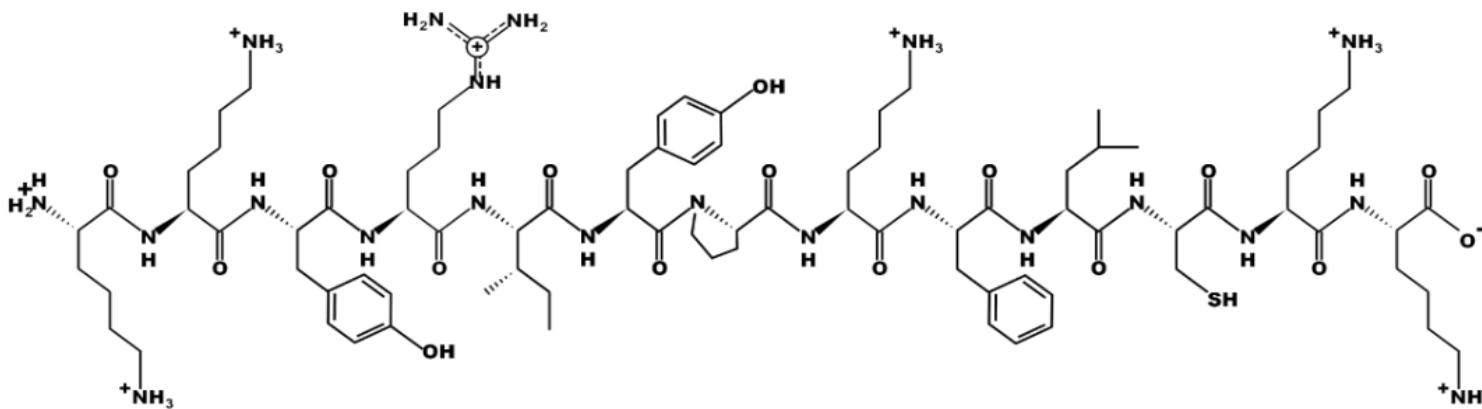


Figura 32. Péptido sintético Pc-CoaTxII ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

PepC	KKYNYLKPF CKK	<i>Lachesis muta</i>	1559.9*	9.9*	+18.49*	-Sus características cationicas e hidrofólicas generan una interacción electrostática con la pared celular afectando a la permeabilidad de la misma.	- <i>S.aureus</i> ATCC 29213 - <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	ND	2018	(Diniz et al., 2018).
------	------------------	----------------------	---------	------	---------	--	---	----	------	-----------------------

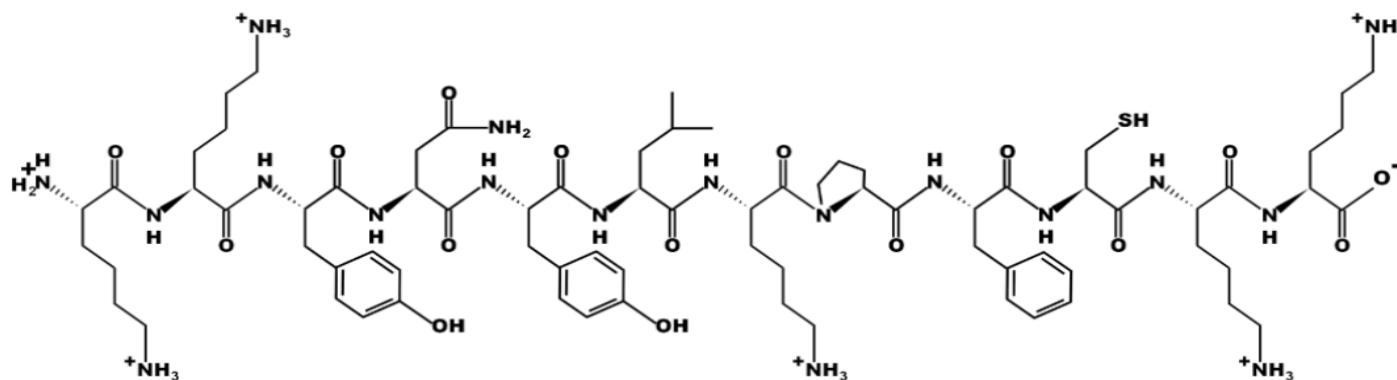


Figura 33. Péptido sintético PepC ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

PepC-W	KKYNWLKP FCKK	<i>Lachesis muta</i>	1606.0*	10.2*	+17.11*	-Sus características cationicas e hidrofólicas generan una interacción electrostática con la pared celular afectando a la permeabilidad de la misma.	- <i>S.aureus</i> ATCC 29213 - <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	- <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	2018	(Diniz et al., 2018).
--------	------------------	----------------------	---------	-------	---------	--	---	----------------------------------	------	-----------------------

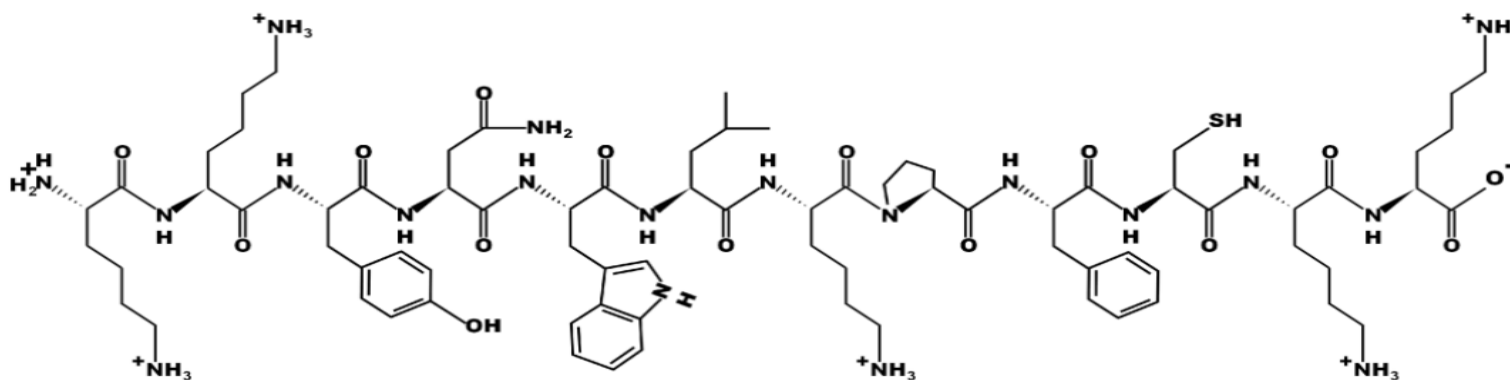


Figura 34. Péptido sintético PepC-W ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

*Las características fisicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

En la tabla 8 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A₂ Asp49, la cual se caracteriza estructuralmente por poseer un aspartato en la posición 49 y funcionalmente se caracterizan por causar una desorganización de la membrana plasmática debido a la generación de una fuerza isoeléctrica.

Tabla 8. Péptidos sintéticos derivados de la Fosfolipasa A2 Asp49.

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Bacterias contra las que presentó actividad		Año	Fuente
							Gram +	Gram -		
pBmTxJ	YNKKYMKHL KPCKKA	<i>Bothrops moojeni</i>	1878.04	10.45	+25.16	-Produce un daño a nivel de la membrana bacteriana, debido a que contienen un alto grado de hidrofobicidad y una carga neta positiva.	- <i>S.aureus</i> <i>ATCC 25923</i>	ND	2021	(Peña et al., 2021).

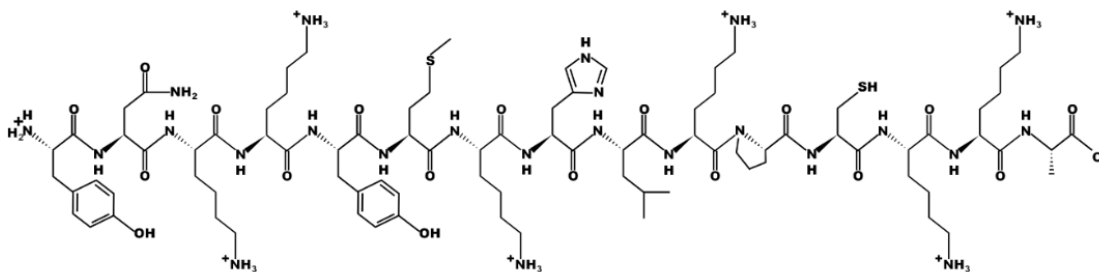


Figura 35. Péptido sintético pBmTxJ ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

pCergo	NLRITYKKRY MFY	<i>Bothrops moojeni</i>	1680.88	10.45	+12.46	-Produce un daño a nivel de la membrana bacteriana, debido a que contienen un alto grado de hidrofobicidad y una carga neta positiva.	ND	<i>-E.coli</i> ATCC 25922	2021	(Peña et al., 2021).
--------	-------------------	-----------------------------	---------	-------	--------	---	----	---------------------------	------	----------------------

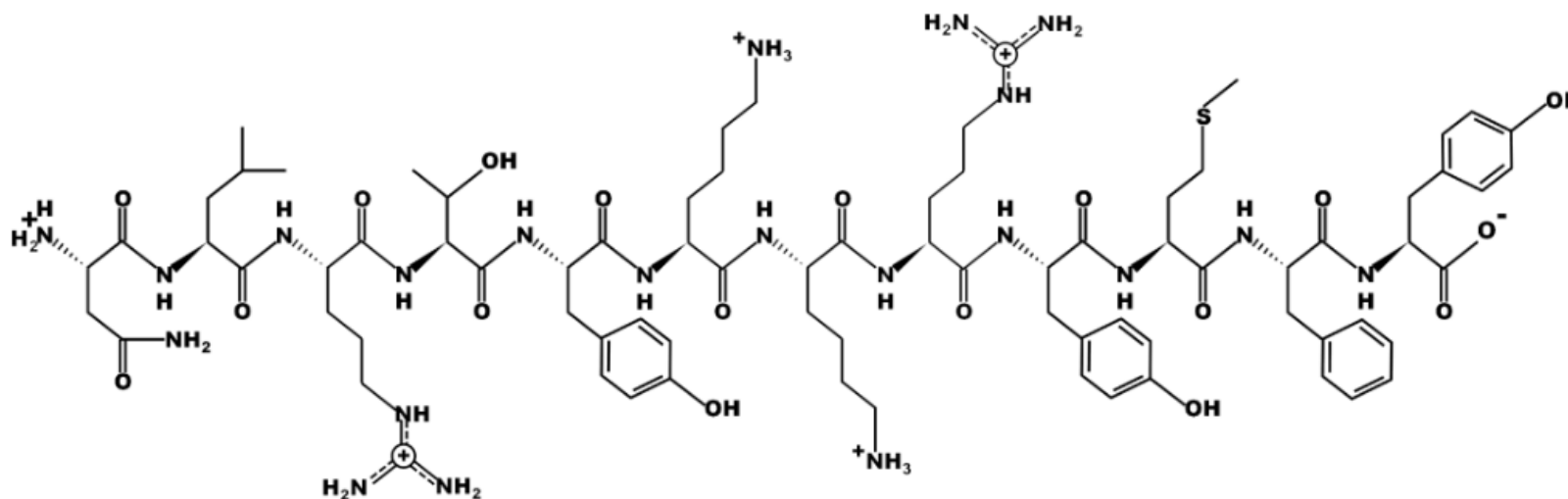


Figura 36. Péptido sintético pCergo ;Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

En la tabla 9 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la Crotamina, que es un polipéptido de penetración celular aislado de las serpientes cascabel con la capacidad de transportar genes a las células *in vitro* e *in vivo*.

Tabla 9. Péptidos sintéticos derivados de la crotamina

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Bacterias contra las que presentó actividad		Año	Fuente
							Gram +	Gram -		
CyLoP-1	KCRWRWKCK K	<i>Crotalus terrificus</i>	1523.7*	10.56*	+18.48*	-Inducen un daño a nivel de la membrana citoplasmática, debido a su elevado valor de hidrofobicidad y carga neta.	- <i>B.cereus</i> - <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina ATCC 43300	- <i>E.coli DH5a</i> - <i>Salmonella typhi</i> - <i>Vibrio cholerae</i> 01	2017	(Ponnappan et al., 2017).

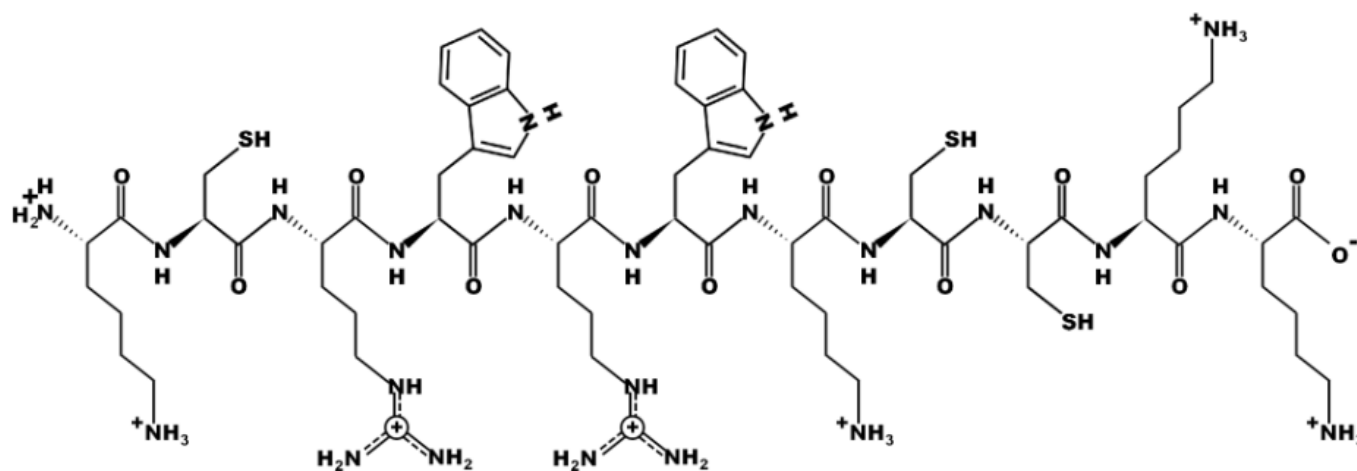


Figura 37. Péptido sintético CyLoP-1; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Mut-CyL oP-1	SRRWKSSSKK	<i>Crotalus terrificus</i>	1248.7*	12.51*	+19.67*	-Inducen un daño a nivel de la membrana citoplasmática, debido a la formación de poros que conducen la lisis celular.	- <i>B.cereus</i> - <i>S. aureus</i> resistente a la metilina ATCC 43300	- <i>E.coli DH5α</i> - <i>Salmonella typhi</i> - <i>Vibrio cholerae</i> 01	2017	(Ponnappan et al., 2017).
--------------	------------	----------------------------	---------	--------	---------	---	--	--	------	---------------------------

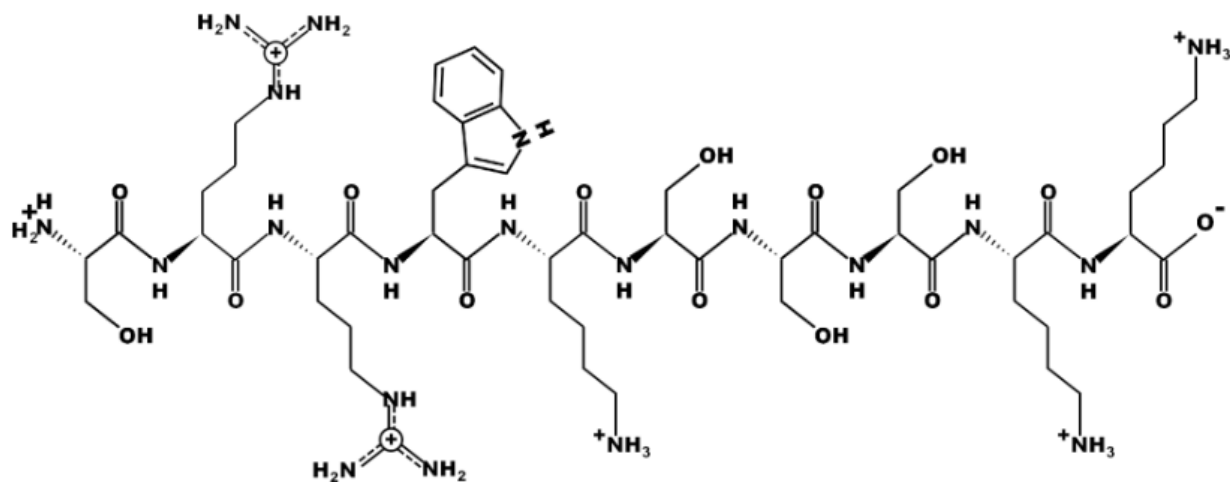


Figura 38. Péptido sintético MutCyLoP-1; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

En la tabla 10 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la catecilidina, estos tienen la capacidad de interactuar sobre la membrana de los patógenos llevando a la lisis del microorganismo.

Tabla 10. Péptidos derivados de la catecilidina

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Bacterias contra las que presentó actividad		Año	Fuente
							Gram +	Gram -		
Cath-A	KRFKKFFRKLKK SVKKRKKEFKK KPRVIKVSIPF	<i>Bungarus fasciatus</i>	4307.4	12.05	+45.75*	-Los residuos de lisina condujeron a la unión y a la inestabilidad de la membrana celular bacteriana.	- <i>S. aureus</i> cepa ATCC 33591	- <i>E.coli</i> cepas ATCC 51446 y ATCC 25922 - <i>K. pneumoniae</i> cepas ATCC 700603 y ATCC 13883	2018	(Tajbakhs h et al., 2018).

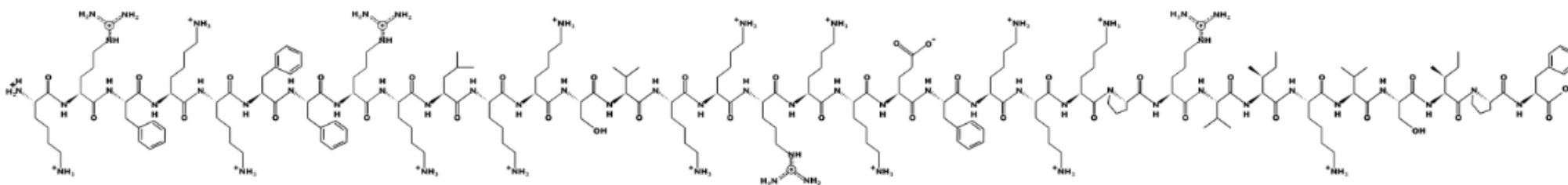


Figura 39. Péptido sintético Cath-A; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Cath-B	KRFKKFFRKLKK SVKKRKKEFKK KPRVIGVSIPF	<i>Bungarus fasciatus</i>	4236.3	2.05	+44.10*	-Los residuos de lisina condujeron a la unión y a la inestabilidad de la membrana celular bacteriana.	- <i>S. aureus</i> cepa ATCC 33591	- <i>E.coli</i> cepas ATCC 51446 y ATCC 25922 - <i>K. pneumoniae</i> cepas ATCC 700603 y ATCC 13883	2018	(Tajbakhs h et al., 2018).
--------	--	-------------------------------	--------	------	---------	---	--	---	------	----------------------------------

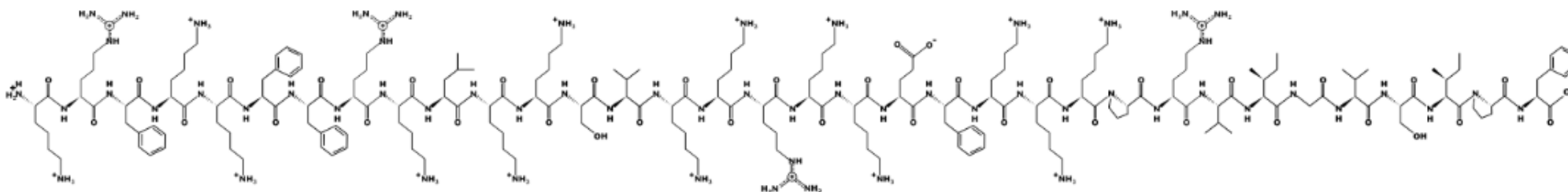


Figura 40. Péptido sintético Cath-B; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Cath-BF	KRFKKFFRKLKK SVKKRAKEFFKK PRVIGVSIPIF	<i>Bungarus fasciatus</i>	4198.2	12.04	+37.29*	-Los residuos de lisina condujeron a la unión y a la inestabilidad de la membrana celular bacteriana	- <i>S. aureus</i> cepa ATCC 33591	- <i>E.coli</i> cepas ATCC 51446 y ATCC 25922 - <i>K. pneumoniae</i> cepas ATCC 700603 y ATCC 13883	2018 (Tajbakhsh et al., 2018).
---------	---	-------------------------------	--------	-------	---------	--	--	---	---

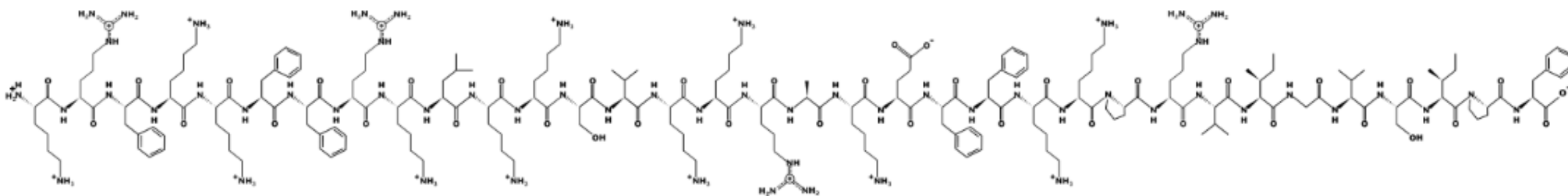


Figura 41. Péptido sintético Cath-BF; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

OH-CATH 30	KFFKLLKNSVK KRAKKFFKKPRV IGVSIPF	<i>Ophiophagus Hannah</i>	3593.2	12.57	+29.80	-Sus altos valores del punto isoelectrico y los puntos de hidrofobicidad le permite alterar la membrana bacteriana	- <i>S.aureus</i> - <i>S.pneumoni</i> <i>ae</i>	- <i>Acinobacter spp</i> - <i>Citrobacter spp</i> - <i>Enterobacter spp</i> - <i>Escherichia spp</i> - <i>Klebsiella spp</i> - <i>Proteus spp</i> - <i>Pseudomona spp</i> - <i>Salmonella spp</i> - <i>Serratia spp</i>	2018	(Zhao et al., 2018).
---------------	--	-------------------------------	--------	-------	--------	--	---	---	------	----------------------

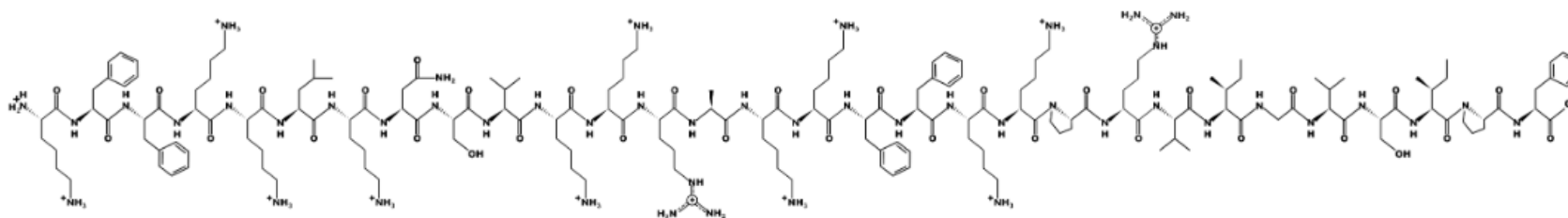


Figura 42. Péptido sintético OH-CATH30; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Pb-CATH 1	KRVKRFKKFRK KIKKGFRKIFKK TKIFIGGT	<i>Pitón bivittatus</i>	3839.4*	12.9*	+39.20*	-Causa cambios morfológicos en la pared celular donde se incluye la ruptura de ésta y la formación de poros. -Desprendimiento de la membrana externa de la zona citoplasmática	- <i>S. aureus</i> ATCC 29213 - <i>B. cereus</i> ATCC 10876	- <i>E.coli</i> ATCC 25922 - <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 - <i>Typhimurium</i> ATCC 14028	2017	(Kim et al., 2017).
--------------	---	-----------------------------	---------	-------	---------	---	--	--	------	---------------------

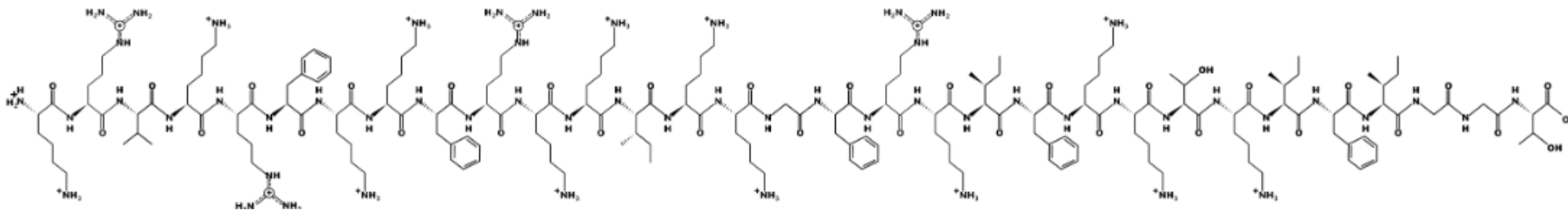


Figura 43. Péptido sintético PbCATH1; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Pb-CATH 4	TRSRWRRFIRG AGRFARRYGW RIAL	<i>Pitón bivittatus</i>	3163.7*	13.0*	+18.05*	-Causa cambios morfológicos en la pared celular donde se incluye la ruptura de esta y la formación de poros. -Desprendimiento de la membrana externa de la zona citoplasmática.	- <i>S. aureus</i> ATCC 29213 - <i>B. cereus</i> ATCC 10876	- <i>E.coli</i> ATCC 25922 - <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 -Typhimurium ATCC 14028	2017	(Kim et al., 2017).
--------------	-----------------------------------	-----------------------------	---------	-------	---------	--	--	--	------	---------------------

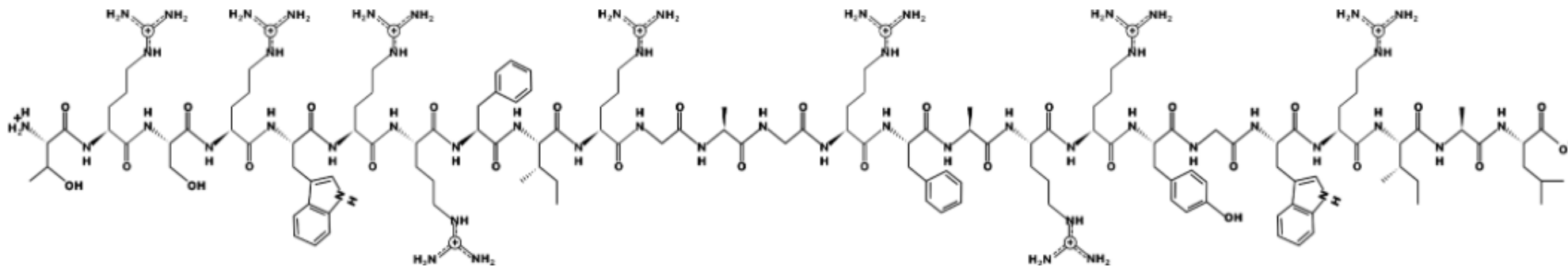


Figura 44. Péptido sintético PbCATH4; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Hc-CATH	KFFKRLLSVRR AVKKFRKKPRLI GLSTLL	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	3628.5	12.61	+24.84*	-Causa la disrupción y alteración morfológica de las células bacterianas.	- <i>S. aureus</i> cepa ATCC 25923	- <i>E.coli</i> ATCC 25922 - <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2015	(Wei et al., 2015).
---------	---------------------------------------	-------------------------------	--------	-------	---------	---	------------------------------------	---	------	---------------------

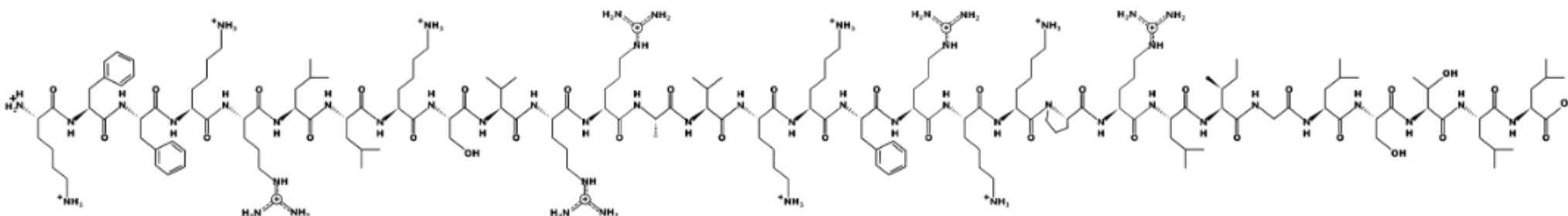


Figura 45. Péptido sintético Hc-CATH ; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Hc-CATH1	KFFARLASVRAA VKKFRKKPRLIG LSTLL	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	3429.2	12.49	+18.39*	-Causa la disrupción y alteración morfológica de las células bacterianas.	ND	- <i>E.coli</i> ATCC 25922 - <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2015	(Wei et al., 2015).
----------	---------------------------------------	-------------------------------	--------	-------	---------	---	----	---	------	---------------------

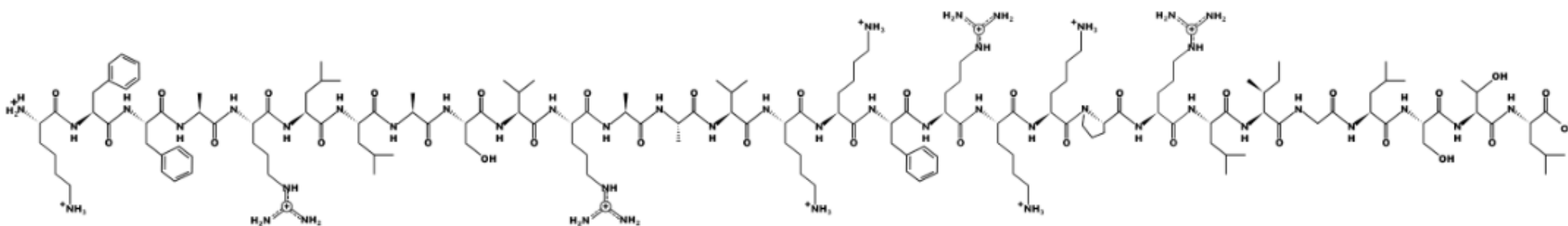


Figura 46. Péptido sintético Hc-CATH1 ; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Hc-CATH2	AFFARLLASVRA AVKAFAKKPRLI GLSTLL	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	3229.9	12.31	+13.02*	-Causa la disrupción y alteración morfológica de las células bacterianas.	ND	<i>E.coli</i> ATCC 25922 <i>-P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2015	(Wei et al., 2015).
----------	--	-----------------------------------	--------	-------	---------	---	----	--	------	---------------------

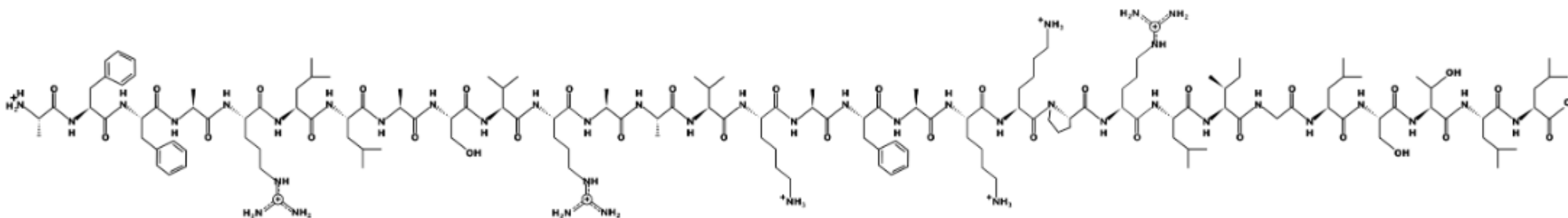


Figura 47. Péptido sintético Hc-CATH2 ; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Cbf-K16	KFFRKLKKS VKK RAKKFFKKPRVI GVSI PF	<i>Bungarus fasciatus</i>	3635.2*	12.8*	+30.76*	-Péptido cargado positivamente por lo cual interactúa directamente con las membranas celulares cargadas negativamente aumentando la permeabilidad de la membrana y provocando una muerte celular rápida.	ND	- <i>E.coli</i> ATCC25922	BL21 y 2013	(Hao et al., 2013).
---------	--	-------------------------------	---------	-------	---------	--	----	---------------------------	-------------	---------------------

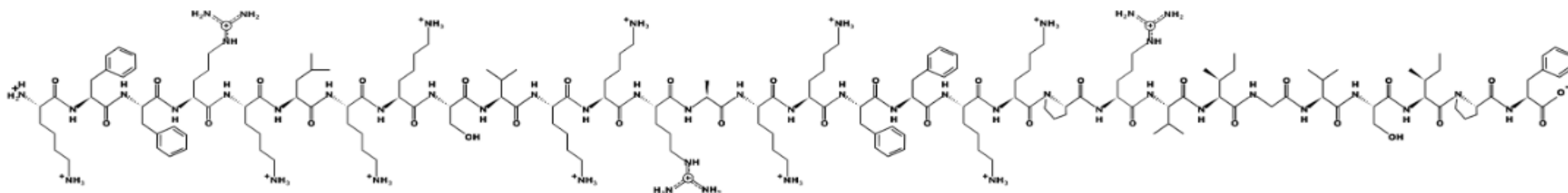


Figura 48. Péptido sintético Cbf-K16; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Cbf-A _{7A13}	KFFRKLAKSVKK AAKEFFKKPRVI GVSIPF	<i>Bungarus Fasciatus</i>	3494.1*	11.8*	+27.98*	-Péptido cargado positivamente por lo cual interactúa directamente con las membranas celulares cargadas negativamente aumentando la permeabilidad de la membrana y provocando una muerte celular rápida.	ND	- <i>E.coli</i> BL21 ATCC25922	y 2013	(Hao et al., 2013).
-----------------------	--	-------------------------------	---------	-------	---------	--	----	--------------------------------	--------	---------------------

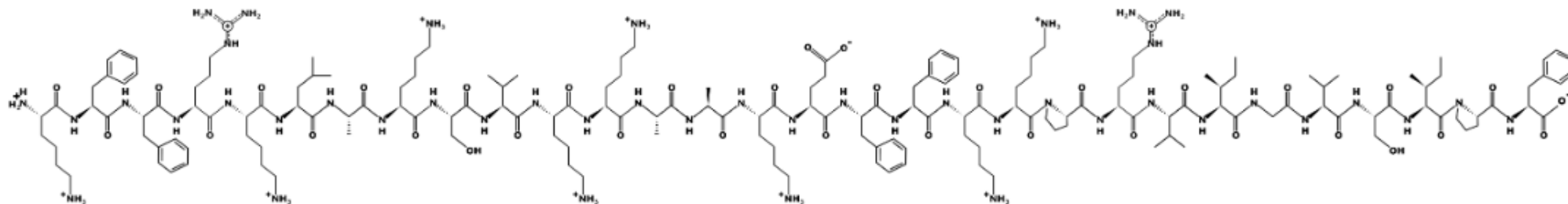


Figura 49. Péptido sintético Cbf-A7A13; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

BF-15	VKRFKKFFRKL KKS	<i>Bungarus fasciatus</i>	1939.24	12.54*	+21.48*	-Provoca la ruptura de la membrana bacteriana y un citoplasma de color oscuro lo que afecta a las células bacterianas que se encuentran en etapas de replicación.	- <i>S.aureus</i> ATCC 25923 - <i>B. subtilis</i> (cepas clínicament e aisladas)	- <i>E.coli</i> ATCC 259022 - <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 - <i>Salmonella Typhi</i> (cepas clínicamente aisladas)	ATCC 2011	(Chen et al., 2011).
-------	--------------------	---------------------------	---------	--------	---------	---	---	--	-----------	----------------------

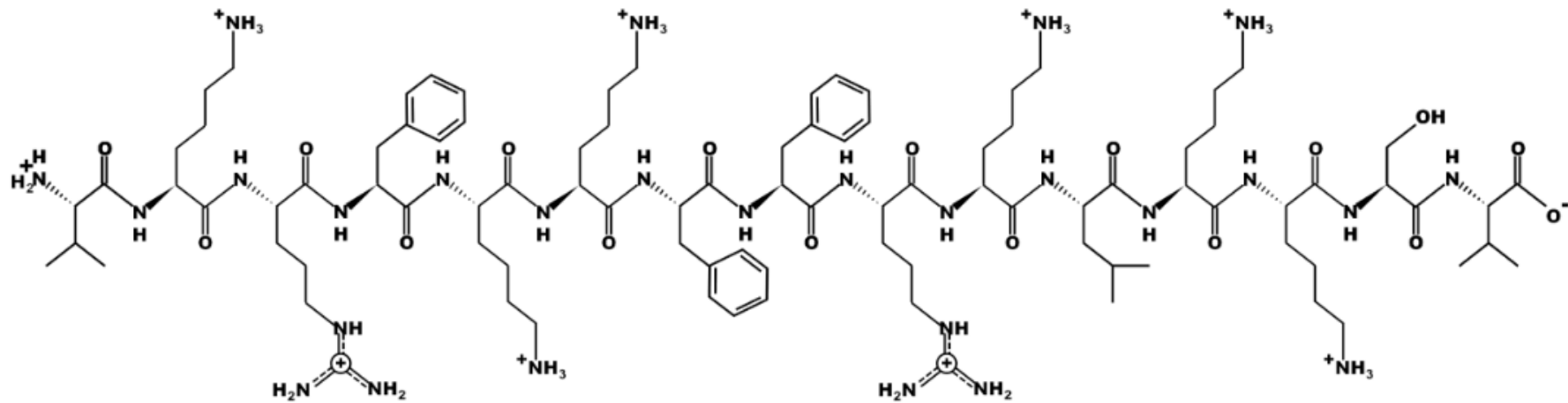


Figura 50. Péptido sintético BF-15; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

ATRA-1	KRFKKFFKCLK	<i>Naja atra</i>	1496.96	19.5*	+20.13*	-Adquiere conformaciones helicoidales al interactuar con las membranas microbianas causando la destrucción de la misma.	ND	<i>-E.coli</i> ATCC 25404	2010	(de Latour et al., 2010)
--------	-------------	------------------	---------	-------	---------	---	----	---------------------------	------	--------------------------

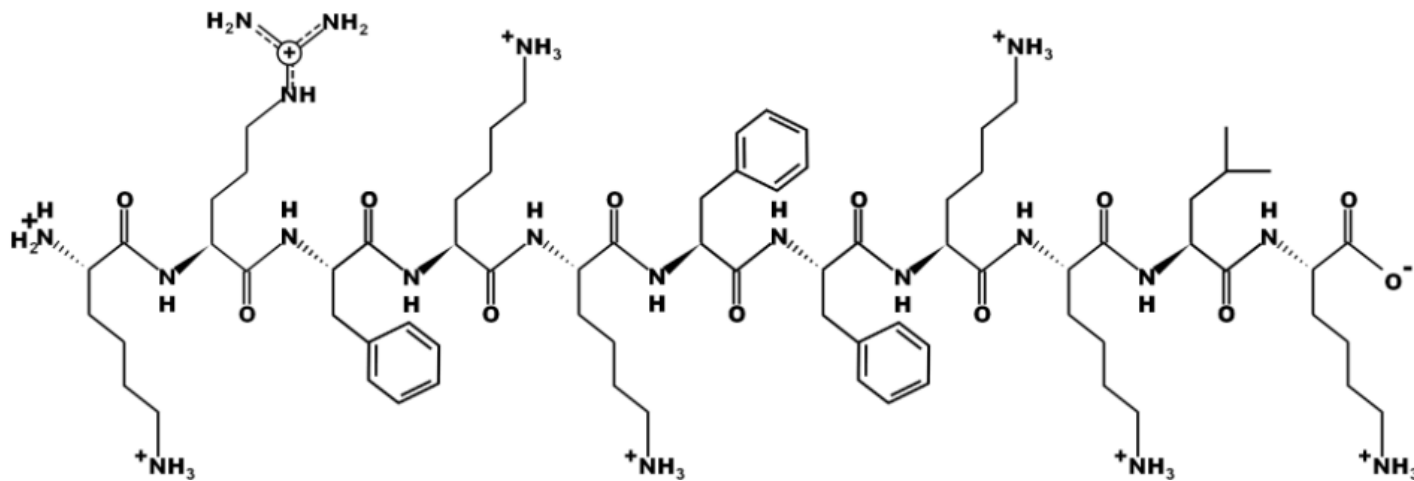


Figura 51. Péptido sintético ATRA-1; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

ATRA-1 ^a	KRAKKFFKCLK	<i>Naja atra</i>	1420.84	11.9*	+22.34*	-Adquiere conformaciones helicoidales al interactuar con las membranas microbianas causando la destrucción de la misma.	ND	- <i>E.coli</i> ATCC 25404	2010	(de Latour et al., 2010).
---------------------	-------------	------------------	---------	-------	---------	---	----	----------------------------	------	---------------------------

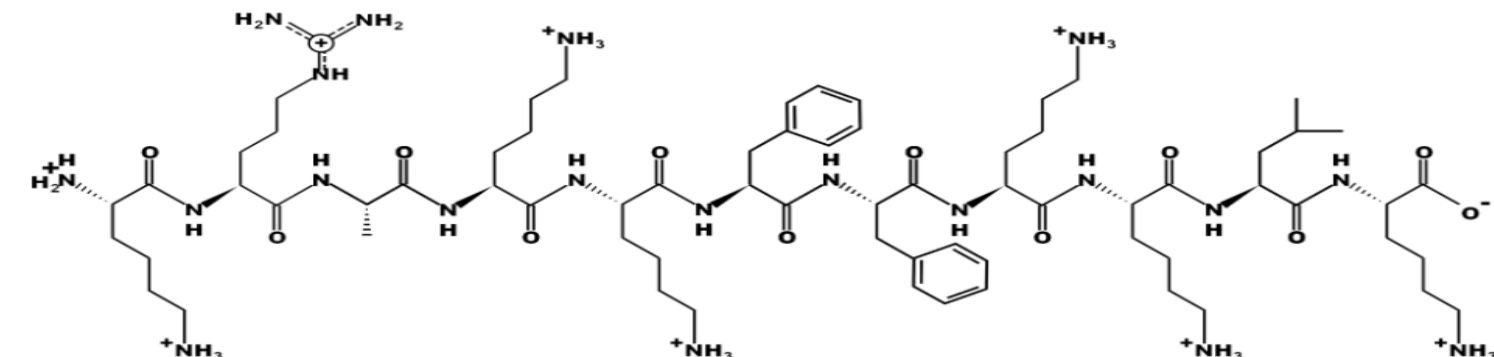


Figura 52.. Péptido sintético ATRA-1A; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Cbf-14	RLLRKFFRKLK KSV	<i>Bungarus fasciatus</i>	1819.3	12.31	+17.36*	-Se acumula en la superficie de las bacterias y neutraliza las cargas negativas, aumentando así la permeabilidad de la membrana celular y alterando la estructura de la membrana bacteriana. -Forman poros lo que provocó la fuga de citoplasma	- <i>S. aureus</i> ATCC 27853	- <i>E. coli</i> BL21 - <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2016	(Ma et al., 2016).
--------	--------------------	---------------------------	--------	-------	---------	--	-------------------------------	--	------	--------------------

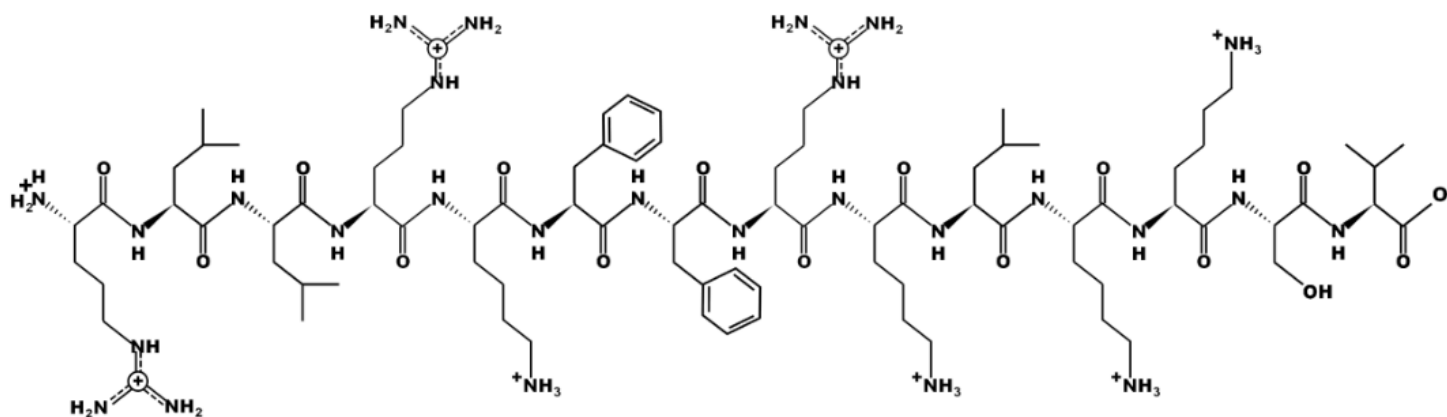


Figura 53. Péptido sintético Cbf14; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

*Las características fisicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

En la tabla 11 se describen específicamente los péptidos sintéticos derivados de la Omwaprin, cuya principal característica es causar un daño severo a nivel de la membrana bacteriana.

Tabla 11. Péptidos sintéticos derivados de la Omwaprin.

Péptido Sintético	Estructura del péptido	Serpiente del Aislamiento	PM (Da)	pI	Hidrofobicidad (Kcal/mol)	Mecanismo de Acción	Bacterias contra las que presentó actividad		Año	Fuente
							Gram +	Gram -		
omw1	KDRPKKPGL CPLIWVLIHK VG	<i>Oxyuranus microlepidotus</i>	2459.4*	10.03	+15.50*	-Provocó cambios en la morfología celular con la aparición de poros y vesículas en la superficie celular provocando fugas celulares.	- <i>S. aureus</i> ATCC 25923	- <i>E. coli</i> ATCC 25922	2019	(Thankappan & Angayarkanni, 2019).

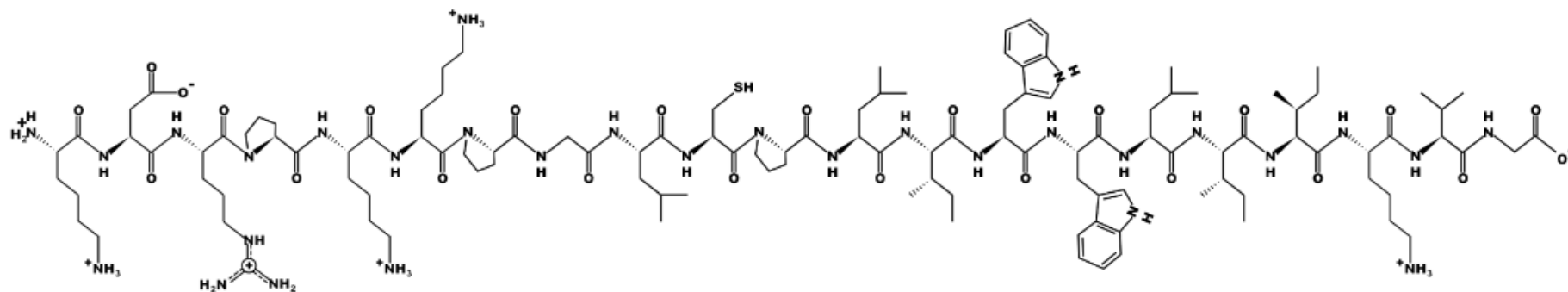


Figura 54. Péptido sintético omw1; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

omw2	KDRPKKPGL CPAAKKAAA AKA	<i>Oxyuranus microlepidotus</i>	2119.2*	10.31	+33.95*	-Provocó cambios en la morfología celular con la aparición de poros y vesículas en la superficie celular provocando fugas celulares.	- <i>S. aureus</i> ATCC 25923	- <i>E.coli</i> ATCC 25922	2019	(Thankappan & Angayarkanni, 2019).
------	-------------------------------	-------------------------------------	---------	-------	---------	--	-------------------------------	----------------------------	------	------------------------------------

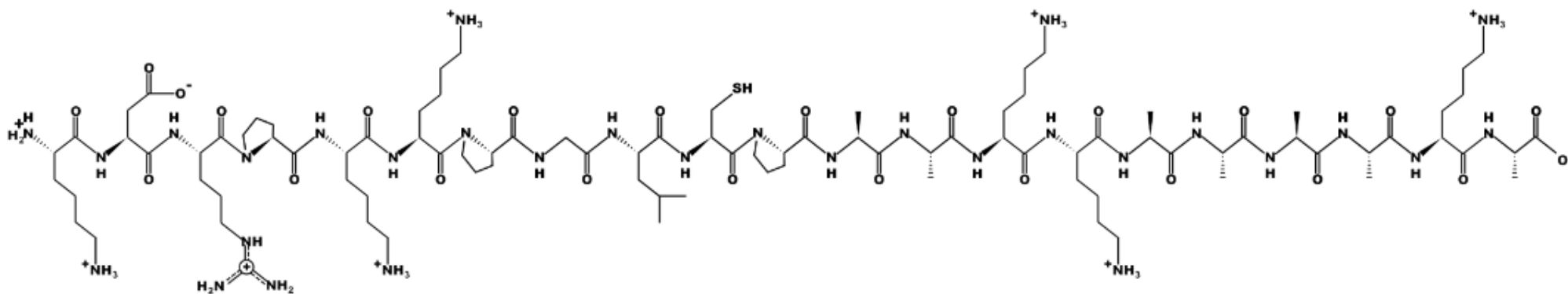


Figura 55. Péptido sintético omw2; Obtenido a partir de la herramienta bioinformática PepDraw.

Las características físicoquímicas (masa atómica, pI, hidrofobicidad) fueron obtenidas a partir de la herramienta bioinformática PepDraw

3.2.1. Discusión de péptidos sintéticos con actividad antibacteriana.

En la actualidad el rápido aumento de la resistencia microbiana a diferentes fármacos ha generado una fuerte limitación para el control de infecciones, generando preocupación a nivel mundial y viéndose en la necesidad de buscar nuevos tratamientos alternativos, sobre todo por la existencia de patógenos multirresistentes (Perumal et al., 2017).

En la presente revisión bibliográfica se dio a conocer sobre las toxinas del veneno de serpientes y sus derivados sintéticos, los cuales presentaron actividad contra diferentes bacterias, mismos que presentan varios mecanismos de acción, como lo demostraron los estudios de Almeida et al., (2022) y Hao et al., (2013) que dieron a conocer que los péptidos tienen la capacidad de producir la deformación de las cabezas de los fosfolípidos, lo cual permite la penetración de moléculas de agua afectando a la permeabilidad de la membrana, promoviendo la difusión de agua desde la membrana hacia el núcleo causando un choque osmótico. Igualmente, en el ensayo de Oguiura et al., (2021) comprobaron que los péptidos sintéticos poseen la capacidad de interactuar con diferentes dianas, como lo es el ADN, dificultando el desarrollo de la resistencia por parte de las bacterias. Adicional a estos mecanismos de acción, en el estudio de Ponnappan et al., (2017) se demostró que los péptidos poseen la capacidad de inducir daño a nivel de la membrana citoplasmática, debido a la formación de poros que conducen a la lisis celular.

Los mecanismos de acción empleados por los péptidos pueden ser objeto de comparación con los fármacos utilizados en la actualidad, como es el caso de los betalactámicos, los cuales poseen como mecanismo de acción interferir en la síntesis del peptidoglucano de la pared celular de las bacterias lo que conduce a una lisis celular Rang et al., (2020). En caso de los péptidos que causan alteraciones a nivel del ADN se los puede comparar con las quinolonas, los cuales presentan como mecanismo de acción inhibir a la topoisomerasa II, enzima encargada de superenrollamiento negativo del ADN, impidiendo de esta manera la replicación bacteriana (Rang et al., 2020).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones.

Esta revisión bibliográfica contiene información científica que proporciona una descripción general de la actividad antitumoral y antibacteriana que poseen los péptidos sintéticos derivados de las toxinas del veneno de las serpientes. La información analizada de los péptidos sintéticos se organizó en tablas para facilitar la comprensión del lector.

Tras el análisis de un total de 27 artículos científicos, se obtuvo 12 péptidos sintéticos que presentaron actividad antitumoral, 27 péptidos con actividad antibacteriana y 7 péptidos que presentan tanto actividad antitumoral como antibacteriana. De cada uno de estos péptidos sintéticos se describió: la especie de serpiente de la cual fue aislada, su secuencia peptídica y sus propiedades fisicoquímicas como lo son peso molecular, punto isoeléctrico e hidrofobicidad. También de cada uno de los péptidos se dio a conocer su posible mecanismo de acción general y contra qué tipo de líneas cancerígenas y bacterias presentan actividad.

La recopilación de esta información científica servirá como base para la formulación de nuevos estudios con el fin de generar nuevos fármacos y brindar tratamientos alternativos para la terapia contra el cáncer y la resistencia bacteriana.

4.2 Recomendaciones.

- Se recomienda mayores estudios del mecanismo de acción de los péptidos sintéticos desde un punto de vista molecular, ya que presentan un gran potencial para el desarrollo de nuevos tratamientos y fármacos, para combatir al cáncer y la resistencia antimicrobiana.

UCUENCA

- Implementar una base digital con los péptidos sintéticos derivados de toxinas de veneno de serpientes descubiertos en los últimos años, con sus respectivos mecanismos de acción.
- Implementar estudios clínicos o estudios bioinformáticos de estos péptidos sintéticos con el interés de identificar sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas, así como la seguridad
- Se recomienda realizar estudios de péptidos sintéticos en serpientes de Ecuador porque existe un gran número de especies.

Bibliografía.

- Aaghaz, S., Gohel, V., & Kamal, A. (2019). Peptides as Potential Anticancer Agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(17), 1491–1511. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190125161517>
- Almeida, J. R., Mendes, B., Lancellotti, M., Franchi, G. C., Passos, Ó., Ramos, M. J., Fernandes, P. A., Alves, C., Vale, N., Gomes, P., & da Silva, S. L. (2022). Lessons from a Single Amino Acid Substitution: Anticancer and Antibacterial Properties of Two Phospholipase A2-Derived Peptides. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(1), 46–62. <https://doi.org/10.3390/CIMB44010004/S1>
- Almeida, J. R., Mendes, B., Lancellotti, M., Marangoni, S., Vale, N., Passos, Ó., Ramos, M. J., Fernandes, P. A., Gomes, P., & da Silva, S. L. (2018). A novel synthetic peptide inspired on Lys49 phospholipase A2 from *Crotalus oreganus abyssus* snake venom active against multidrug-resistant clinical isolates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 149, 248–256. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2018.02.055>
- Al-Tamimi, J., Semlali, A., Hassan, I., Ebaid, H., Alhazza, I. M., Mehdi, S. H., Al-Khalifa, M., & Alanazi, M. S. (2018). Samsun Ant Venom Exerts Anticancer Activity Through Immunomodulation In Vitro and In Vivo. *Https://Home.Liebertpub.Com/Cbr*, 33(2), 65–73. <https://doi.org/10.1089/CBR.2017.2400>
- Arce, R., & Morón, M. (2013). The genus *Hydrophilus* (Coleoptera: Hydrophilidae: Hydrophilina) in Mexico and Central America. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 84, 140–152. <https://doi.org/10.7550/rmb.32113>
- Aste, C. (2021). *El veneno de las serpientes como farmacopea natural* [Universidad de Zaragoza]. <https://zaguan.unizar.es/record/111721/files/TAZ-TFG-2022-387.pdf><https://zaguan.unizar.es/record/111721/files/TAZ-TFG-2022-387.pdf>
- Azevedo, F. V. P. V., Lopes, D. S., Cirilo Gimenes, S. N., Achê, D. C., Vecchi, L., Alves, P. T., Guimarães, D. de O., Rodrigues, R. S., Goulart, L. R., Rodrigues, V. de M., & Yoneyama, K. A. G. (2016). Human breast cancer cell death induced by BnSP-6, a Lys-49 PLA2 homologue from

Bothrops pauloensis venom. *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 671–677.
<https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2015.10.080>

- Bersi, G. (2018). *Síntesis de péptidos bioactivos, de interés alimenticio y farmacéutico, utilizando nuevas fitoproteasas* [Universidad Nacional de San Luis].
https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/86713/Tesis_Doctoral_Grisel_agosto_de_2018_.pdf?sequence=5&isAllowed=y
- Bezerra, P. H. A., Ferreira, I. M., Franceschi, B. T., Bianchini, F., Ambrósio, L., Cintra, A. C. O., Sampaio, S. V., de Castro, F. A., & Torqueti, M. R. (2019). BthTX-I from *Bothrops jararacussu* induces apoptosis in human breast cancer cell lines and decreases cancer stem cell subpopulation. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 25, 20190010. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0010>
- Borja, J., Espinosa, C., Mejía, C., Ortega, J., Morales, G., Toapanta, L., Cassis, A., Castañeda, D., Mendieta, G., Moscoso, L., Barragán, K., & Saquipay, H. (2021, August 10). Microorganismos multirresistentes en la UCI del Hospital General del Norte los Ceibos, Ecuador . *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* , 517–519. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5451417>
- Cadena, H., Barahona, A., Bahamonde, D., & Brito, J. (2017, June). Anecdotal predation events of some snakes in Ecuador. *Herperozoa*, 93–96.
- Calderón, G., & Aguilar, L. (2016). Infectología Resistencia Antimicrobiana : Microorganismos Más Resistentes Y Antibióticos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*, 73(621), 757–763. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc164c.pdf>
- Calderon, L. A., Sobrinho, J. C., Zaqueo, K. D., de Moura, A. A., Grabner, A. N., Mazzi, M. v., Marcussi, S., Nomizo, A., Fernandes, C. F. C., Zuliani, J. P., Carvalho, B. M. A., da Silva, S. L., Stábeli, R. G., & Soares, A. M. (2014, February 13). Antitumoral activity of snake venom proteins: New trends in cancer therapy. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/203639>
- Chen, W., Yang, B., Zhou, H., Sun, L., Dou, J., Qian, H., Huang, W., Mei, Y., & Han, J. (2011). Structure–activity relationships of a snake cathelicidin-related peptide, BF-15. *Peptides*, 32(12), 2497–2503. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2011.10.005>

- Coto, F., Murillo, F., & Rocha, S. (2022). Accidente ofídico. *Revista Médica Sinergia*, 7(2), e756. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i2.756>
- de la Fuente, N., Villareal, J. M., Díaz, M. Á., & García, A. (2014, April 12). Evaluation of the activity of antimicrobial agents against the challenge of bacterial resistance. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI Document M 100-S24*, 166. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-01952015000200007&script=sci_arttext
- de la Garza, J., & Juárez, P. (2017). El cáncer. In *Folia clinica internacional* (Segunda, Vol. 26, Issue 2). Universidad Autónoma de Nuevo León.
- de Latour, F. A., Amer, L. S., Papanastasiou, E. A., Bishop, B. M., & Hoek, M. L. van. (2010). Antimicrobial activity of the Naja atra cathelicidin and related small peptides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(4), 825–830. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2010.04.158>
- de Vasconcelos, F., Zóia, M. A. P., Lopes, D. S., Gimenes, S. N., Vecchi, L., Alves, P. T., Rodrigues, R. S., Silva, A. C. A., Yoneyama, K. A. G., Goulart, L. R., & de Melo Rodrigues, V. (2019). Antitumor and antimetastatic effects of PLA2-BthTX-II from Bothrops jararacussu venom on human breast cancer cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, 135, 261–273. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2019.05.164>
- Diniz, R., Caldeira, C. A. S., Kayano, A. M., Paloschi, M. v., Pimenta, D. C., Simões-Silva, R., Ferreira, A. S., Zanchi, F. B., Matos, N. B., Grabner, F. P., Calderon, L. A., Zuliani, J. P., & Soares, A. M. (2018, April 1). Identification of the Molecular Determinants of the Antibacterial Activity of LmutTX, a Lys49 Phospholipase A2 Homologue Isolated from Lachesis muta muta Snake Venom (Linnaeus, 1766). *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 122(4), 413–423. <https://doi.org/10.1111/BCPT.12921/FORMAT/PDF>
- el Aziz, T. M., Soares, A., & Stockand, J. . (2019). Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/TOXINS11100564>
- Falcao, C. B., Pérez-Peinado, C., de La Torre, B. G., Mayol, X., Zamora-Carreras, H., Jiménez, M. Á., Rádis-Baptista, G., & Andreu, D. (2015). Structural Dissection of Crotalicidin, a Rattlesnake Venom Cathelicidin, Retrieves a Fragment with Antimicrobial and Antitumor Activity. *Journal*

of *Medicinal Chemistry*, 58(21), 8553–8563.
https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.5B01142/SUPPL_FILE/JM5B01142_SI_001.PDF

Falcao, C. B., & Radis-Baptista, G. (2020). Crotonamine and crotonalidicidin, membrane active peptides from *Crotalus durissus terrificus* rattlesnake venom, and their structurally-minimized fragments for applications in medicine and biotechnology. *Peptides*, 126, 170234.
<https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2019.170234>

Flores, B. (2014). *Uso de antibióticos en adultos hospitalizados* [Instituto Mexicano del Seguro Social]. <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/06/TESIS-arely.pdf>

Gamboa, Y., Pellicier, Y., Cantillo, Y., & Yanez, Y. (2022). Resistencia Microbiana a los Antibióticos: Un Problema de Salud Creciente. *Revista Científica Hallazgos21*, 7(1), 103–114.
<https://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/article/view/562>

Garay, H. (2012). *Síntesis de péptidos modificados químicamente con aplicaciones terapéuticas* [Universidad de la Habana]. <http://tesis.sld.cu/FileStorage/000157-6D04-GarayPerez.pdf>

Garcia, H., Tanowitz, H., & del Brutto, O. (2013). Neurological effects of venomous bites and stings: Snake, spiders and scorpions. In *Neuroparasitology and Tropical Neurology* (1st ed., Vol. 1). Elsevier.
<https://books.google.com.ec/books?id=osxzDAAAQBAJ&pg=PT6&dq=:+Atractaspididae&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKewiBp6DayPH3AhX9SzABHSR-ABIQ6AF6BAgHEAI#v=onepage&q=%3A%20Atractaspididae&f=true>

Giovanetti, M., Morales, G., & Quintero, C. (2017, August 20). Vista de Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas en el departamento del Cesar (Colombia). *Medicina & Laboratorio*, 387–398. <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/35/29>

Gopalakrishnakone, P. (2017). *Snake Venoms* (H. Inagaki, C.-W. Vogel, A. K. Mukherjee, & T. R. Rahmy, Eds.). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6410-1>

Graham, A. (2013). African Burrowing Snakes: Family Atractaspidinae. In C. Alves (Ed.), *A guide to the reptiles of Southern Africa : Vol. Primera* (2nd ed.). Struik Nature.

Gutiérrez, J., Lamonte, B., Rucavado, A., & Chaves, F. (2011). *Venenos de serpientes de la familia Viperidae en América: Bioquímica y Fisiopatología*.

https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/74734/2011_Venoms_Gutierrez_Capitulo_Libro_Bioquimica_fisiopatologia.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- Hao, Q., Wang, H., Wang, J., Dou, J., Zhang, M., Zhou, W., & Zhou, C. (2013). Effective antimicrobial activity of Cbf-K16 and Cbf-A7A13 against NDM-1-carrying *Escherichia coli* by DNA binding after penetrating the cytoplasmic membrane in vitro. *Journal of Peptide Science*, *19*(3), 173–180. <https://doi.org/10.1002/PSC.2488>
- Heinen, T. E., de Farias, C. B., Abujamra, A. L., Mendonça, R. Z., Roesler, R., & da Veiga, A. B. G. (2014). Effects of *Lonomia obliqua* caterpillar venom upon the proliferation and viability of cell lines. *Cytotechnology*, *66*(1), 63. <https://doi.org/10.1007/S10616-013-9537-7>
- Herrera, Á., Ñamendys, S., & Meneses, A. (2017). *Manual de Oncología: Procedimientos Quirúrgicos* (6 ed). McGraw-Hill Companie.
- Khunsap, S., Pakmanee, N., Khaw, O., Chanhom, L., Sitprijia, V., Suntravat, M., Lucena, S. E., Perez, J. C., & Sánchez, E. E. (2011). Purification of a phospholipase A2 from *Daboia russelii* siamensis venom with anticancer effects. *Journal of Venom Research*, *2*(2), 51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210966/>
- Kim, D., Lee, G.-J., Jung, G. B., Park, H.-K., Lee, H.-J., Lee, J.-D., & Huh, J.-E. (2018). Anti-cancer effect of bee venom on human MDA-MB-231 breast cancer cells using Raman spectroscopy. *Biomedical Optics Express*, *Vol. 9, Issue 11, Pp. 5703-5718*, *9*(11), 5703–5718. <https://doi.org/10.1364/BOE.9.005703>
- Kim, D., Soundrarajan, N., Lee, J., Cho, H. sun, Choi, M., Cha, S. Y., Ahn, B., Jeon, H., Le, M. T., Song, H., Kim, J. H., & Park, C. (2017). Genome wide analysis of the antimicrobial peptides in python bivittatus and characterization of cathelicidins with potent antimicrobial activity and low cytotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(9). <https://doi.org/10.1128/AAC.00530-17>
- King, G. (2015). *Vemons to Drugs* (G. King, Ed.). The Royal Society of Chemistry.
- Lamonte, B. (2013). Utilidad de Péptidos Sintéticos en estudios de estructura- funcion e identificación de Epitopos en toxinas. In C. Alvarez (Ed.), *Toxinas de interes para la biomedicina* (pp. 71–80). Iberoamericano . <http://www.iq.usp.br/biotox/images/stories/e-book.pdf>

- Ma, L., Wang, Y., Wang, M., Tian, Y., Kang, W., Liu, H., Wang, H., Dou, J., & Zhou, C. (2016). Effective antimicrobial activity of Cbf-14, derived from a cathelin-like domain, against penicillin-resistant bacteria. *Biomaterials*, 87, 32–45. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.02.011>
- Mackessy, S. (2010). *Venoms and Toxins of Reptiles*. Taylor & Francis Group .
- Mahmoud, S., El-Khashab, L. A., Moselhy, W., Zayed, A., Salama, M., Mahmoud, S., El-Khashab, L. A., Moselhy, W., Zayed, A., & Salama, M. (2020). In Vitro Anti-Cancer Activity of Larval Hemolymph and Fat Body of Flesh Fly *Sarcophaga argyrostoma* (Diptera: Sarcophagidae). *Advances in Entomology*, 8(2), 93–105. <https://doi.org/10.4236/AE.2020.82007>
- Moraleda, J. M. (2017). *Pregrado de hematología* (4 ed). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- Muller, J. A. I., Lawrence, N., Chan, L. Y., Harvey, P. J., Elliott, A. G., Blaskovich, M. A. T., Gonçalves, J. C., Galante, P., Mortari, M. R., Toffoli-Kadri, M. C., Koehbach, J., & Craik, D. J. (2021). Antimicrobial and Anticancer Properties of Synthetic Peptides Derived from the Wasp *Parachartergus fraternus*. *ChemBioChem*, 22(8), 1415–1423. <https://doi.org/10.1002/CBIC.202000716>
- Munawar, A., Ali, S. A., Akrem, A., & Betzel, C. (2018). Snake Venom Peptides: Tools of Biodiscovery. *Toxins*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/TOXINS10110474>
- Nosti, A. (2019). *Venenos de Serpiente, no tan malos como los pintan* [Universidad de Sevilla]. <https://doi.org/10.2307/j.ctv9zcyj53.5>
- Oguiura, N., Corrêa, P. G., Rosmino, I. L., de Souza, A. O., & Pasqualoto, K. F. M. (2021). Antimicrobial Activity of Snake β -Defensins and Derived Peptides. *Toxins*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.3390/TOXINS14010001>
- Okada, M., Ortiz, E., Corzo, G., & Possani, L. D. (2019). Pore-forming spider venom peptides show cytotoxicity to hyperpolarized cancer cells expressing K⁺ channels: A lentiviral vector approach. *PloS One*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215391>
- Olascoaga, K., Sanchez, G., Carmona, I., Galicia, M. del C., Gómez, A., Islas, S., & Castañeda, J. (2017, May 5). Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de

enfermedades infecciosas Gaceta Médica de México Artículo de revisión Correspondencia. *Gaceta Medica de Mexico* , 681–688. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003445>

- OPS. (2019). *Tratamientos de las Enfermedades Infecciosas 2020-2022* (8ed ed.). Organización Panamericana de Salud . https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51695/9789275321133_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y
- OPS. (2020, February 9). *Perfiles de país sobre cáncer*. Organización Panamericana de La Salud. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es
- Ortiz, E., Molina, C., Ramírez, D., Espín, E., & Fierro, D. (2015, November 23). Perspectivas actuales sobre el uso terapéutico del veneno de serpientes. *Rev Med Vozandes* , 47–52. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999866/am_01.pdf
- Pal, P., Roy, S., Chattopadhyay, S., & Pal, T. K. (2015). Medicinal value of animal venom for treatment of Cancer in Humans-A Review. *World Scientific News* , 22, 128–144. www.worldscientificnews.com
- Peña, M. S., Pinos, E. A., Mendes, B., Domínguez-Borbor, C., Proaño-Bolaños, C., Miguel, D. C., & Almeida, J. R. (2021). Dissection of phospholipases A2 reveals multifaceted peptides targeting cancer cells, Leishmania and bacteria. *Bioorganic Chemistry*, 114, 105041. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2021.105041>
- Pérez, L., González, M., & Pérez, N. (2018). Los péptidos y su utilidad en la práctica clínica. *Panorama*, 13(2), 78–82. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcs182k.pdf>
- Perumal, R., Stiles, D., Gautam, S., & Lim, L. (2017). Animal venoms as antimicrobial agents. *Biochemical Pharmacology*, 134, 127–138. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2017.03.005>
- Ponnappan, N., Budagavi, D. P., & Chugh, A. (2017). CyLoP-1: Membrane-active peptide with cell-penetrating and antimicrobial properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1859(2), 167–176. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2016.11.002>
- Rang, H., Ritter, J., Flower, R., & Henderson, G. (2020). Fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones y el cáncer. In *Rang and Dale's Pharmacology* (9 th, pp. 630–633). ELSEVIER.

- Rivas, E. (2020). *Aislamiento de Desintegrinas de Crotalus totonacus y caracterización toxicológica de su veneno*. Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Robredo, B., & Torres, C. (2021). ¿Es consciente el alumnado de secundaria de la trascendencia de los microorganismos y la problemática sobre la resistencia a los antibióticos? *Revista Eureka Sobre Enseñanza y Divulgación de Las Ciencias*, 18(3), 3301. https://doi.org/10.25267/Rev_Eureka_ensen_divulg_cienc.2021.v18.i3.3301
- Rodrigues, M., Andreu, D., & Santos, N. C. (2015). Uptake and cellular distribution of nucleolar targeting peptides (NrTPs) in different cell types. *Biopolymers*, 104(2), 101–109. <https://doi.org/10.1002/BIP.22610>
- Roy, A., & Bharadvaja, N. (2020). Venom-Derived Bioactive Compounds as Potential Anticancer Agents: A Review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 2020 27:1, 27(1), 129–147. <https://doi.org/10.1007/S10989-020-10073-Z>
- Sachdeva, V., Roy, A., & Bharadvaja, N. (2020). Current prospective of nutraceuticals: A review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, . In *Bentham Science Publishers* (10th ed., Vol. 21). Bentham Science Publishers . <https://sci-hub.se/http://dx.doi.org/10.2174/1389201021666200130113441>
- Salazar, A., Sandoval, A., & Armendáriz, J. (2016). Ciclo celular. In J. León (Ed.), *Biología Molecular: Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud* (2 ed). Mc Graw Hill. www.mhhe.com/med/salazar_bmfa1e
- Sanchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553–562. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- Santos-Filho, N. A., de Freitas, L. M., Santos, C. T. dos, Piccoli, J. P., Fontana, C. R., Fusco-Almeida, A. M., & Cilli, E. M. (2021). Understanding the mechanism of action of peptide (p-BthTX-I)₂ derived from C-terminal region of phospholipase A2 (PLA2)-like bothropstoxin-I on Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Toxicon*, 196, 44–55. <https://doi.org/10.1016/J.TOXICON.2021.03.015>

- Santos-Filho, N. A., Fernandes, R. S., Sgardiolli, B. F., Ramos, M. A. S., Piccoli, J. P., Camargo, I. L. B. C., Bauab, T. M., & Cilli, E. M. (2017). Antibacterial Activity of the Non-Cytotoxic Peptide (p-BthTX-I)₂ and Its Serum Degradation Product against Multidrug-Resistant Bacteria. *Molecules*, *22*(11), 1898. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22111898>
- Sanz, L., de Freitas, L., Quesada, S., de Souza, V., Soares, A., Calderon, L., Calvet, J., & Caldeira, C. (2019). Comparative venomomics of Brazilian coral snakes: *Micrurus frontalis*, *Micrurus spixii* spixii, and *Micrurus surinamensis*. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, *166*, 39–45. <https://doi.org/10.1016/J.TOXICON.2019.05.001>
- Silva, A. (2013). Dangerous snakes, deadly snakes and medically important snakes. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/1678-9199-19-26>
- Silva, M., Lopes, D., Teixeira, S., Gimenes, S., Azevedo, F., Polloni, L., Borges, B., da Silva, M., Barbosa, M., Oliveira, R., da Silva, C., Yoneyama, K. A., Rodrigues, V., & Rodrigues, R. (2018). Genotoxic effects of BnSP-6, a Lys-49 phospholipase A2 (PLA2) homologue from *Bothrops pauloensis* snake venom, on MDA-MB-231 breast cancer cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, *118*, 311–319. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.06.082>
- Tajbakhsh, M., Karimi, A., Tohidpour, A., Abbasi, N., Fallah, F., & Akhavan, M. M. (2018). The antimicrobial potential of a new derivative of cathelicidin from *Bungarus fasciatus* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Microbiology*, *56*(2), 128–137. <https://doi.org/10.1007/S12275-018-7444-5>
- Thankappan, B., & Angayarkanni, J. (2019). Biological characterization of omw1 and omw2: antimicrobial peptides derived from omwaprin. *3 Biotech*, *9*(8). <https://doi.org/10.1007/S13205-019-1801-X>
- Tian, Y., Wang, H., Li, B., Ke, M., Wang, J., Dou, J., & Zhou, C. (2013). The cathelicidin-BF Lys16 mutant Cbf-K16 selectively inhibits non-small cell lung cancer proliferation in vitro. *Oncology Reports*, *30*(5), 2502–2510. <https://doi.org/10.3892/OR.2013.2693/HTML>
- Vargas, L. J., Londoño, M., Quintana, J. C., Rua, C., Segura, C., Lomonte, B., & Núñez, V. (2012). An acidic phospholipase A2 with antibacterial activity from *Porthidium nasutum* snake venom.

Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology, 161(4), 341–347. <https://doi.org/10.1016/J.CBPB.2011.12.010>

- Velazquez, L. (2018). Quimioterapia Antiinfecciosa y Antitumoral . In P. Lorenzo, A. Moreno, J. Leza, M. Moro, & A. Portolés (Eds.), *Farmacología Básica y Clínica* (19 ed). Panamerica .
- Wei, L., Gao, J., Zhang, S., Wu, S., Xie, Z., Ling, G., Kuang, Y. Q., Yang, Y., Yu, H., & Wang, Y. (2015). Identification and characterization of the first cathelicidin from sea snakes with potent antimicrobial and antiinflammatory activity and special mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 290(27), 16633–16652. <https://doi.org/10.1074/JBC.M115.642645>
- Wellstein, A. (2015). General Principles in the Pharmacotherapy of Cancer. In L. Bruton (Ed.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Vol. 64, Issue 10, p. 1161). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2014-307595>
- Zeng, X., Zhou, L., Shi, W., Luo, X., Zhang, L., Nie, Y., Wang, J., Wu, S., Cao, B., & Cao, H. (2013). Three new antimicrobial peptides from the scorpion *Pandinus imperator*. *Peptides*, 45, 28–34. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2013.03.026>
- Zhao, F., Lan, X.-Q., Du, Y., Chen, P.-Y., Zhao, J., Zhao, F., Lee, W.-H., Zhang, Y., Zhao, F., Lan, X.-Q., Du, Y., Chen, P.-Y., Zhao, J., Zhao, F., Lee, W.-H., & Zhang, Y. (2018). King cobra peptide OH-CATH30 as a potential candidate drug through clinic drug-resistant isolates. *Zoological Research*, 39(2), 87–96. <https://doi.org/10.24272/J.ISSN.2095-8137.2018.025>

Anexos.

Anexo 1: Base de datos de la información extraída de los artículos recuperados con actividad antitumoral.

Toxina	Péptido Sintético	Estructura del Péptido	Serpiente del aislamiento	Propiedades Fisicoquímicas			Mecanismo de Acción	Año de Publicación	DOI o URL
				Peso Molecular (Da)	Punto Isoeléctrico	Hidrofilicidad (Kcal/mo)			
Fosfolipasa A2	BthTX-I	SLFELGKMILQETGKNPAKS	<i>Bothrops jararacussu</i>	2190,16	9,59	+22,04	Promueve la apoptosis debido a la externalización de fosfatidilserina y la formación de núcleos hipodiploides. Aumenta la expresión de las proteínas proapoptóticas 3 y 8. Disminuye la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Promueve la autofagia debido a la expresión de la proteína Beclin-1.	2019	https://doi.org/10.1159/1678-9199-JVA-TT-2019-0010
Fosfolipasa A2	BthTX-II	DLWQQQMLKQETGKLPFPYYTTYGCYCGWGGRR	<i>Bothrops jararacussu</i>	3730,73	8,2	+17,74	Inhibe la proliferación celular y promueve la detención del ciclo celular G2M, medida por la regulación a la baja de proteínas del ciclo celular como lo son: CDC25A, ciclina, D1, Cyclina E y E2F-1. Disminuye la expresión de proteínas y genes de importantes interinas.	2019	https://doi.org/10.1016/j.jbiomac.2019.05.164
Fosfolipasa A2	Dn-PLA2	NLFQFARMNNGKLGAFSV	<i>Daboia russelii</i>	2012,06	11,5	+8,86	Inhibe la migración celular.	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210966/
Fosfolipasa A2 Lys49	p-Appk	KKYKAYFKLKCKK	<i>Aghistrakon piscivorus</i>	1674,14	10,55	+23,60	Penetración efectiva de las membranas tumorales, debido a una deformación a nivel de los cabezas de fosfolípidos, lo cual causa una penetración profunda de moléculas de agua en la membrana, demostrando una afectación a la permeabilidad de la membrana.	2022	https://doi.org/10.3390/chem44010004
Fosfolipasa A2 Lys49	p-Acl	KKYKAYFFKCKK	<i>Aghistrakon latrocinus</i>	709,15	10,76	+23,14	Penetración efectiva de las membranas tumorales, debido a una deformación a nivel de los cabezas de fosfolípidos, lo cual causa una penetración profunda de moléculas de agua en la membrana, demostrando una afectación a la permeabilidad de la membrana.	2022	https://doi.org/10.3390/chem44010004
Fosfolipasa A2 Lys49	BaSP-6	SLFELGKMILQETGKNPAKSYGAYGCNCGVLGRG	<i>Bothrops paulsenis</i>	3560,7	8,83	+27,78	Induce la apoptosis temprana y tardía debido a la elevación de los genes relacionados con la apoptosis como son el TNF, TNFStF10B, TNFStF1A y CASP8. -Disminuye la expresión del gen antiapoptótico BCL2 y BCL2L. Indujo cambios en la fase G1 del ciclo. Forma vacuolas autofágicas que digieren los constituyentes celulares. Indujo daño al ADN por un aumento de formación de microhitones.	2016 2018	https://doi.org/10.1016/J.JBICOMAC.2015.10.080 https://doi.org/10.1016/J.JBICOMAC.2018.06.082
Fosfolipasa A2 Lys49	Pe pC	KKYNYLKPFCCK	<i>Lachesis muta</i>	1559,9	9,9	18,49	Los residuos ubicados en la región C-terminal de la molécula (que cambió en una combinación de residuos hidrofóbicos y catiónicos) están involucrados en la desestabilización y perturbación de las membranas, con preferencia por los fosfolípidos aniónicos.	2018	https://doi.org/10.1111/BCPT.12921/FORMAT/PDF
Fosfolipasa A2 Lys49	Pe pC-W	KKYNWLKPFCCK	<i>Lachesis muta</i>	1606,0	10,2	17,11	Los residuos ubicados en la región C-terminal de la molécula (que cambió en una combinación de residuos hidrofóbicos y catiónicos) están involucrados en la desestabilización y perturbación de las membranas, con preferencia por los fosfolípidos aniónicos.	2018	https://doi.org/10.1111/BCPT.12921/FORMAT/PDF
Fosfolipasa A2 Asp49	pC-190	NLRTYKKRYMFY	<i>Bothrops godmani</i>	1680,88	10,4	12,46	Los células cancerosas se han caracterizado por la sobreexpresión de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos con de carácter catiónico lo cual genera una interacción en la membrana celular.	2021	https://doi.org/10.1016/J.BICORG.2021.105041

Fosfolipasa A2 Asp49	pBnTxJ	YNKKYMKHLKPKCKKA	<i>Bothrops moojeni</i>	1878,04	10,4	25,16	Las células cancerosas se han caracterizado por la sobreexpresión de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos son de carácter catiónico lo cual genera una inestabilidad en la membrana celular.	2021	https://doi.org/10.1016/J.JBIOORG.2021.105041
Fosfolipasa A2 Asp49	pBmj	YNKKYRYHLKSKCKKADK	<i>Bothrops moojeni</i>	2171,17	10,3	30,89	Las células cancerosas se han caracterizado por la sobreexpresión de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos son de carácter catiónico lo cual genera una inestabilidad en la membrana celular.	2021	https://doi.org/10.1016/J.JBIOORG.2021.105041
Crotamina	NrTP1	KQCHKKGGKKGGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1504,7	10,52	29,33	Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	2015 2020	https://doi.org/10.1016/J.IPEPTIDES.2019.170234 http://doi.org/10.1002/BIP.22610
Crotamina	NrTP2	YKQCHKKGGAHKKGGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1712,8	10,52	32,16	Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	2020	https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170234
Crotamina	NrTP5	YKQCHKKGGKKGGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1504,7	10,52	29,33	Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	2020	https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170234
Crotamina	NrTP6	YKQSHKKGGKKGGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1488,8	10,81	29,81	Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	2020	https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170234
Crotamina	NrTP7	YRQSHRRGGRRGGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1628,8	12,66	24,86	Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	2020	https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170234
Crotamina	NrTP8	WKQSHKKGGKKGGSG	<i>Crotalus terrificus</i>	1511,8	11,17	28,43	Se basa en la internalización por endocitosis a las células cancerígenas suprimiendo su ciclo de división celular.	2020	https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170234
Crotacilidina	Ctn (15-34)	KKRLKKIKFKPMVIGVTF F	<i>Crotalus durissus</i>	2371,1	11,9	18,57	Debido a su alta carga catiónica, causa una inestabilidad de la membrana de las células cancerígenas	2015	https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.5B01142/SUP.PL_FILE/JM5B01142_SI_001.PDF
Crotacilidina	Cbf-E16	KFFRKLKKSVKKRAKFF FKKPRVIGVSIPIF	<i>Burgarus fasciatus</i>	3635,2	12,8	30,76	Provoca un daño de la membrana debido a que afectan a la permeabilización, lo que resulta en una fuga del contenido celular. Causa un tamaño anormal de las mitocondrias.	2013	https://doi.org/10.3892/OR.2013.2693/HTML

Anexo 2: Base de datos de la información extraída de los artículos recuperados con actividad antibacteriana.

Texto	Péptido Sintético	Estructura del péptido	Español del ambiente	Propiedades Fisicoquímicas		Hidrofilicidad (Kosher)	Mecanismos de Acción	Año de Publicación	DOI o URL
				Peso Molecular (Da)	Rango Isoeléctrico				
Fortálipos A2	PePLA2	DLLQFNMEMEK	<i>Forficula auricularia</i>	1189,3	5,9	18,2	Peptidomimético a nivel de la membrana bacteriana, dobla a su lado el eje de la membrana y una carga positiva que le permite generar una fuerza de atracción que afecta a la membrana bacteriana.	2012	https://doi.org/10.1016/j.bpr.2011.12.010
Fortálipos A2 Lys49	p-App4	KKVKAVFKLEKK	<i>Agkistrodon piscivorus</i>	1674,34	10,33	+23,40	Penetración directa de la membrana bacteriana, dobla a una de sus mitades el eje de la membrana, lo cual genera una penetración profunda de sus lóbulos de agua en la membrana, demostrando una afinidad a la permeabilidad de la membrana.	2022	https://doi.org/10.3350/ajmb.4.010004
Fortálipos A2 Lys49	p-Ac1	KKVKAQFFEK	<i>Agkistrodon piscivorus</i>	709,13	10,76	+23,14	Penetración directa de la membrana bacteriana, dobla a una de sus mitades el eje de la membrana, lo cual genera una penetración profunda de sus lóbulos de agua en la membrana, demostrando una afinidad a la permeabilidad de la membrana.	2022	https://doi.org/10.3350/ajmb.4.010004
Fortálipos A2 Lys49	PS1	SKKWKSSKRSFG	<i>Crotalus durissus</i>	1449,77	12,31	22,48	De vacan la ruptura de la membrana bacteriana. Le genera un efecto de ruptura de la membrana bacteriana.	2021	https://doi.org/10.3350/TCXN.SI.401001
Fortálipos A2 Lys49	PS2	SQMGKMSKRRFG	<i>Crotalus durissus</i>	1682,83	12,96	19,34	De vacan la ruptura de la membrana bacteriana. Le genera un efecto de ruptura de la membrana bacteriana.	2021	https://doi.org/10.3350/TCXN.SI.401001
Fortálipos A2 Lys49	PS3	SGPKRSKRRK	<i>Crotalus durissus</i>	1483,88	15,09	24,08	De vacan la ruptura de la membrana bacteriana. Le genera un efecto de ruptura de la membrana bacteriana.	2021	https://doi.org/10.3350/TCXN.SI.401001
Fortálipos A2 Lys49	PS4	SQMGQMSKRRFG	<i>Crotalus durissus</i>	1526,71	12,79	13,3	De vacan la ruptura de la membrana bacteriana. Le genera un efecto de ruptura de la membrana bacteriana.	2021	https://doi.org/10.3350/TCXN.SI.401001
Fortálipos A2 Lys49	PS5	SGPKRSKRRK	<i>Crotalus durissus</i>	1384,87	15,09	21,48	De vacan la ruptura de la membrana bacteriana. Le genera un efecto de ruptura de la membrana bacteriana.	2021	https://doi.org/10.3350/TCXN.SI.401001
Fortálipos A2 Lys49	PS6	SKKWKSS	<i>Crotalus durissus</i>	1004,32	12,49	11,06	De vacan la ruptura de la membrana bacteriana. Le genera un efecto de ruptura de la membrana bacteriana.	2021	https://doi.org/10.3350/TCXN.SI.401001
Fortálipos A2 Lys49	p-BdLX-I	KKVKVHLKPKK	<i>Bolitoglossa macrinii</i>	1787,9	10,3	21,78	Amorfo, la permeabilidad de la membrana bacteriana, dobla a la membrana celular. No es bactericida.	2021 2017	https://doi.org/10.1016/j.tcnx.2021.03.015 https://doi.org/10.1016/j.tcnx.2019.05.001
Fortálipos A2 Lys49	pC-Cea.1re-II	KKVAVFKLEKK	<i>Crotalus durissus</i>	1735,02	10,3	18,38	Amorfo, la permeabilidad de la membrana bacteriana, dobla a la membrana celular. No es bactericida.	2018	https://doi.org/10.1016/j.fjmb.2018.02.055
Fortálipos A2 Lys49	Po1C	KQVWLPKPK	<i>Lactococcus lactis</i>	1379,9	9,9	18,49	Las moléculas unidas en el extremo terminal de la membrana (que consisten en una combinación de moléculas hidrofílicas y catiónicas) ordenadas en la membrana, se combinan por los sitios hidrofílicos.	2018	https://doi.org/10.1111/BCPT.12921/FORMA1.PDF
Fortálipos A2 Lys49	Po1C-W	KKVWLPKPK	<i>Lactococcus lactis</i>	1464,0	10,2	17,11	Las moléculas unidas en el extremo terminal de la membrana (que consisten en una combinación de moléculas hidrofílicas y catiónicas) ordenadas en la membrana, se combinan por los sitios hidrofílicos.	2018	https://doi.org/10.1111/BCPT.12921/FORMA1.PDF
Fortálipos A2 Arg49	pCarg	NLRVKKKVMFY	<i>Bolitoglossa macrinii</i>	1480,88	10,4	12,44	Las células cancerosas se han combinado por la retroseparación de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos resultan catiónicos, lo cual genera una inestabilidad en la membrana celular.	2021	https://doi.org/10.1016/j.bjoc.2021.10.041
Fortálipos A2 Arg49	pBm1f	VNRKVMKHLKPKKA	<i>Bolitoglossa macrinii</i>	1878,04	10,4	23,36	Las células cancerosas se han combinado por la retroseparación de moléculas aniónicas, mientras que los péptidos resultan catiónicos, lo cual genera una inestabilidad en la membrana celular.	2021	https://doi.org/10.1016/j.bjoc.2021.10.041

Crotamita	CyLoP-1	KCRWRWKCCKK	<i>Crotalus terrificus</i>	1529,7	10,56	18,48	Induce un daño a nivel de la membrana citoplasmática, debido a su elevado valor de hidrofobicidad y carga neta.	2017	https://doi.org/10.1016/j.bbametm.2016.11.002
Crotamita	Mt-CyLoP-1	SRRWKSSSKK	<i>Crotalus terrificus</i>	1248,7	12,51	19,67	Induce un daño a nivel de la membrana citoplasmática, debido a su elevado valor de hidrofobicidad y carga neta.	2017	https://doi.org/10.1016/j.bbametm.2016.11.002
Catechidina	CatA	KRFKFFFKLKKSV KKRKKKFKKPRVI KVSIPF	<i>Bungarus fasciatus</i>	4307,4	12,06	45,75	Los residuos de leucina contribuyen a la unión a la hidrofobicidad y carga neta.	2018	https://doi.org/10.1002/G.12275-018-7444-5
Catechidina	CatB	KRFKFFFKLKKSV KKRKKKFKKPRVI GVSDP	<i>Bungarus fasciatus</i>	4296,3	12,06	44,1	Los residuos de leucina contribuyen a la unión a la hidrofobicidad y carga neta.	2018	https://doi.org/10.1002/G.12275-018-7444-5
Catechidina	CatB-BF	KRFKFFFKLKKSV KKRAKFKKPRVIG VSDP	<i>Bungarus fasciatus</i>	4198,2	12,04	37,29	Los residuos de leucina contribuyen a la unión a la hidrofobicidad y carga neta.	2018	https://doi.org/10.1002/G.12275-018-7444-5
Catechidina	OH-CATHE0	KFFKLLKNS VKKRA KFFKPRVIGVSDP	<i>Opheophagus hawak</i>	3593,22	12,57	29,8	Sus altos valores del punto isoeléctrico y los puntos de hidrofobicidad le permite alterar la membrana bacteriana.	2018	https://doi.org/10.24272/ISSN.2095-8137.2018.025
Catechidina	Pb-CATH1	KRVKRFKFKRKLK KGFKFKKTRIFGG T	<i>Pison divitatus</i>	3839,4	12,9	39,2	Causa cambios morfológicos en la pared celular donde se induce la ruptura de esta y la formación de poros. Desprendimiento de la membrana externa de la zona citoplasmática.	2017	https://doi.org/10.1128/AAC.00530-17
Catechidina	Pb-CATH	RSRWRFIRGAGRFA RFYGVRIAL	<i>Pison divitatus</i>	3163,7	13	18,05	Causa cambios morfológicos en la pared celular donde se induce la ruptura de esta y la formación de poros. Desprendimiento de la membrana externa de la zona citoplasmática.	2017	https://doi.org/10.1128/AAC.00530-17
Catechidina	Hk-CATCH	KFFKLLKS VRRAVK KFRKPRLI GLS TLL	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	3628,5	12,61	24,84	Causa la disrupción a nivel morfológico de las células bacterianas.	2015	https://doi.org/10.1074/BC.M115.64.2645
Catechidina	Hk-CATH1	KFFAELLASVRAVK KFRKPRLI GLS TLL	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	3429,2	12,49	18,39	Causa la disrupción a nivel morfológico de las células bacterianas.	2015	https://doi.org/10.1074/BC.M115.64.2645
Catechidina	Hk-CATH2	AFFAELLASVRAVK AFAKPRLI GLS TLL	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	3229,9	12,31	13,02	Causa la disrupción a nivel morfológico de las células bacterianas.	2015	https://doi.org/10.1074/BC.M115.64.2645
Catechidina	Cat-A7A13	KFFKLLKS VKKAA KFFKPRVIGVSDP	<i>Bungarus fasciatus</i>	3494,1	11,8	27,98	Péptido cargado positivamente por el cual interactúa directamente con las membranas celulares cargadas negativamente aumentando la permeabilidad de la membrana y provocando una muerte celular rápida.	2013	https://doi.org/10.1002/PS.C.2488
Catechidina	BF-15	VKRFKFFFKLKKSV	<i>Bungarus fasciatus</i>	1939,24	12,54	21,48	Provoca la ruptura de la membrana bacteriana y un colapso de color oscuro lo que afecta a las células bacterianas que se encuentran en etapas de replicación.	2011	https://doi.org/10.31434/ams.v7i2.756
Catechidina	ATRA-1	KRFKFFFKLKK	<i>Naja atra</i>	1496,96	19,5	20,13	Adquiere conformaciones helicoidales al interactuar con las membranas microbimas causando la destrucción de la misma.	2010	https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.158
Catechidina	ATRA-1A	KRAKFFFKLKK	<i>Naja atra</i>	1420,84	11,9	22,34	Adquiere conformaciones helicoidales al interactuar con las membranas microbimas causando la destrucción de la misma.	2010	https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.158
Catechidina	Cat-14	RLLRKFFFKLKKSV	<i>Bungarus fasciatus</i>	1819,3	12,31	17,36	Se acumula en la superficie de las bacterias y neutraliza las cargas negativas, aumentando así la permeabilidad de la membrana celular y alterando la estructura de la membrana bacteriana. Forma poros lo que provocó la fuga de citoplasma.	2016	https://doi.org/10.1016/j.biomat.2016.02.011
Oncopeptid	onw1	KDRPKKPLGLCPLIV VLIIVVG	DRPKKPLGLCPAAKKAATA	2459,4	10,08	15,5	Provocó cambios en la morfología celular con la aparición de poros y vesículas en la superficie celular provocando fugas celulares.	2019	https://doi.org/10.1002/G.13205-019-1801-X
Oncopeptid	onw2	KDRPKKPLGLCPAAK KAAAAKA	DRPKKPLGLCPAAKKAATA	2119,2	10,31	33,95	Provocó cambios en la morfología celular con la aparición de poros y vesículas en la superficie celular provocando fugas celulares.	2019	https://doi.org/10.1002/G.13205-019-1801-X https://doi.org/10.1002/G.13205-019-1801-X