

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas Carrera de Bioquímica y Farmacia

“Farmacología y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos de serpientes”

**Trabajo de Titulación previo a la obtención del título de
Bioquímico Farmacéutico**

Autores:

Polet Socorro Barrionuevo Carmilema
C.I. 0604185553
Correo electrónico: poletbarrionuevo@gmail.com

Vanessa Carolina Uguña Andrade
C.I. 0105526388
Correo electrónico: vanessa.uguna24@gmail.com

Tutor:

Dra. María Elena Cazar Ramírez
C.I. 0602243800

Cuenca, Ecuador

21 - septiembre - 2022

RESUMEN

La resistencia a los antibióticos es una de las más grandes problemáticas de salud pública y pone en peligro la capacidad para tratar infecciones comunes. Esta problemática conduce al estudio de nuevas alternativas antimicrobianas. El hombre desde siempre ha desarrollado una fascinación por los venenos, principalmente los secretados por las serpientes, los cuales han sido intensamente investigados y estudiados. Actualmente se cuenta con procedimientos estandarizados de aislamiento de sus componentes, los mismos que son utilizados en terapias farmacológicas. Al reconocer la importancia farmacológica y el potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos de serpientes, el presente trabajo planteó recopilar y presentar información científica actualizada en forma de una revisión bibliográfica narrativa.

En la búsqueda general de información en las bases digitales se obtuvieron 101 artículos científicos, en los cuales se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, reduciendo el número de selección a 52 artículos científicos. Los mismos que señalan los péptidos antimicrobianos ofídicos de mayor potencial bactericida a las viperidinas, catelicidinas, crotalidicina, defensinas y waprin, los mismos que presentan mecanismo de acción antimicrobiano catalítico sobre la pared bacteriana, además de su actividad antimicrobiana sobre bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus*, *Enterococo faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus cereus*) y bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio cholerae*).

Además de estos péptidos antimicrobianos se menciona el gran potencial antimicrobiano de las toxinas ofídicas, resaltando especialmente la fosfolipasa A2 y L-amino ácido oxidasa. Las cuales emplean un mecanismo de acción enzimático para ejercer su acción antibacteriana sobre microorganismos sensibles grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*,

UCUENCA

Bacillus cereus, Bacillus subtilis) y gramnegativos (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella*).

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana. Antibióticos. Venenos de serpientes. Compuestos proteináceos. Toxinas ofídicas. Péptidos antimicrobianos. Potencial biotecnológico.

ABSTRACT

Antibiotic resistance is one of the greatest public health problems and jeopardizes the ability to treat common infections. This concern has led to the study of new antimicrobial alternatives. Mankind has always developed a fascination for venoms, mainly those secreted by snakes, which have been intensively investigated and studied. Currently, there are standardized procedures for snake's venom compounds isolation, which are used in pharmacological therapies. Recognizing the pharmacological importance and biotechnological potential of the antibacterial peptides and toxins present in snake venoms, the present work proposed to compile and present updated scientific information in the form of a narrative bibliographic review.

First research search for information in the digital bases, 101 scientific articles were obtained, in which inclusion and exclusion criteria were applied, reducing the selection number to 52 scientific articles. The same ones that indicate the ophidian antimicrobial peptides with the greatest bactericidal potential to viperidins, cathelicidins, crotalidicin, defensins and waprin, the same ones that present a catalytic antimicrobial mechanism of action on the bacterial wall, in addition to their antimicrobial activity on gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus cereus*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio cholerae*).

In addition to these antimicrobial peptides, the great antimicrobial potential of ophidian toxins is mentioned, especially phospholipase A2 and L-amino acid oxidase. Which use an enzymatic mechanism of action to exert their antibacterial action on Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*) and Gram-negative (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*) sensitive microorganisms.

Keywords: Antimicrobial resistance. Antibiotics. Snake venoms. Proteinaceous compounds. Ophidic toxins. Antimicrobial peptides. Biotechnological potential.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
CLÁUSULAS	10
DEDICATORIA.....	14
AGRADECIMIENTOS	15
ABREVIATURAS.....	16
INTRODUCCIÓN	18
OBJETIVOS.....	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos	20
CAPÍTULO I.....	21
MARCO TEÓRICO	21
1.1. ANTIBIÓTICOS CONVENCIONALES Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: GENERALIDADES.....	21
1.2. VENENOS DE SERPIENTES.....	23
1.2.1. Generalidades.....	23
1.2.2. Efectos tóxicos	27
1.2.3. Efectos terapéuticos	30
CAPITULO II	33
METODOLOGÍA.....	33
2.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	33
2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	33
2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	34
2.3.1. Criterio de inclusión	34
2.3.2. Criterio de exclusión.....	34
2.4. SELECCIÓN Y RECOPIACIÓN DE ARTÍCULOS.....	35
CAPÍTULO III.....	36
RESULTADOS	36
3.1. SUSTANCIAS BIOQUÍMICAS ANTIBACTERIANAS PRESENTES EN LOS VENENOS DE SERPIENTES	36

3.1.1. Péptidos antimicrobianos	36
3.1.1.1. Definición.....	36
3.1.1.2. Tipos de PAMs	37
3.1.1.2.1. Viperidinas.....	37
3.1.1.2.2. Catelicidinas.....	38
3.1.1.2.2.1. Crotalidicina.....	39
3.1.1.2.2. Defensinas	39
3.1.1.1.3.1. β – defensinas.....	40
3.1.1.2.4. Waprin	41
3.1.2. Toxinas antimicrobianas	41
3.1.2.1. Definición.....	41
3.1.2.2. Tipos de toxinas antimicrobianas.....	42
3.1.2.3.1. Fosfolipasa A2.....	42
3.1.2.3.2. L- amino ácido oxidasas.....	44
3.1.3. Venenos de serpiente crudos con capacidad de eliminar microorganismos....	45
3.2. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA, ESPECIES DE MICROORGANISMOS	
VULNERABLES Y SUS CONCENTRACIONES MÍNIMAS INHIBITORIAS DE LOS	
PÉPTIDOS Y TOXINAS PRESENTES EN LOS VENENOS DE SERPIENTES.....	47
3.2.1. Péptidos antimicrobianos.....	47
3.2.1.1. Mecanismo de acción antimicrobiana	47
3.2.1.1.1. Modelo de alfombra.....	48
3.2.1.1.2. Modelo de barril	49
3.2.1.1.3. Modelo de poro toroidal	50
3.2.1.2. Especies de microorganismos vulnerables y su concentración mínima	
inhibitoria	51
3.2.1.2.1. Catelicidinas	51
3.2.1.2.1.1. Crotalidicina	51
3.2.1.2.1.2. Otras catelicidinas	53
3.2.1.2.2. Defensinas	58
3.2.1.2.2.1. β – defensinas.....	58
3.2.1.2.3. Waprin	60
3.2.2. Toxinas antimicrobianas	62

3.2.2.1. Fosfolipasa A2	62
3.2.2.1.1. <i>Mecanismo de acción antimicrobiana</i>	62
3.2.2.1.2. <i>Especies de microorganismos vulnerables y su concentración mínima inhibitoria</i> 64	
3.2.2.2. L- amino ácido oxidasas	70
3.2.2.2.1. <i>Mecanismo de acción antimicrobiana</i>	70
3.2.2.2.2. <i>Especies de microorganismos vulnerables y su concentración mínima inhibitoria</i> 72	
3.3. POTENCIAL FARMACOLÓGICO Y BIOTECNOLÓGICO DE PÉPTIDOS Y TOXINAS ANTIBACTERIANAS PRESENTES EN LOS VENENOS DE SERPIENTES	77
3.3.1. Potencial farmacológico y biotecnológico de los péptidos antibacterianos presentes en los venenos de serpientes.....	77
3.3.2. Potencial farmacológico y biotecnológico de las toxinas antibacterianas presentes en los venenos de serpientes.....	79
CAPÍTULO IV	81
DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	81
4.1. DISCUSIÓN.....	81
4.2. CONCLUSIÓN.....	85
4.3. RECOMENDACIONES.....	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
ANEXOS.....	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Proteínas en los venenos de serpientes.	25
Tabla 2. Efectos patológicos ocasionados por compuestos de veneno de serpiente.....	28
Tabla 3. Principales medicinas obtenidas de venenos de serpientes, aprobadas por la FDA.	31
Tabla 4. Número de artículos científicos seleccionados de las diferentes bases de datos digitales.	33
Tabla 5. Actividad antimicrobiana de los venenos ofídicos: microorganismos sensibles y CMI.	46
Tabla 6. Resumen - Péptidos antimicrobianos aislados de venenos ofídicos.	51
Tabla 7. Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales catelicidinas aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.	56
Tabla 8. Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales defensinas aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.	59
Tabla 9. Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre los principales waprin aislados de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.....	61
Tabla 10. Resumen – Fosfolipasas A2 aisladas de venenos ofídicos.	63
Tabla 11. Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales fosfolipasas A2 (svPLA2s) aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.	68
Tabla 12. Resumen – L-amino ácido oxidasas aisladas de venenos ofídicos.....	72
Tabla 13. Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales L-amino ácido oxidasa (svLAAO)aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.	76

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, Polet Socorro Barrionuevo Carmilema en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación " Farmacología y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos 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, 21 de septiembre del 2022



Polet Socorro Barrionuevo Carmilema
C.I. 0604185553

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, Vanessa Carolina Uguña Andrade, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Farmacología y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos 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, 21 de septiembre del 2022



Vanessa Carolina Uguña Andrade
C.I. 0105526388

Cláusula de Propiedad Intelectual

Yo, Polet Socorro Barrionuevo Carmilema, autora del trabajo de titulación " Farmacología y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos de serpientes ", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 21 de septiembre del 2022



Polet Socorro Barrionuevo Carmilema
C.I. 0604185553

Cláusula de Propiedad Intelectual

Yo, Vanessa Carolina Uguña Andrade, autora del trabajo de titulación "Farmacología y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos de serpientes", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 21 de septiembre del 2022



Vanessa Carolina Uguña Andrade
C.I. 0105526388

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo que refleja la culminación de esta etapa universitaria a Dios y a la Auxiliadora por darme fuerzas y cuidarme en este tiempo lejos de casa, a mis padres Valerio y Laura, mis principales guías y por quienes todo lo que soy es posible, por cuidarme y siempre estar ahí para mí, a mi hermano Boris, por motivarme, a mis tías y tíos por sus palabras de aliento y preocuparse por mi bienestar siempre.

Polet.



Dedico esta tesis a mis padres, los cuales me han educado, cuidado y apoyado en todo momento y les estoy infinitamente agradecida. A mi hermano que me ha visto crecer y madurar, a mis ñañas que me hicieron reír después de un día agotador en la universidad, a mis maravillosos amigos con quienes he reído y llorado a lo largo de toda la carrera. Por último, a Christian quien es una bendición en mi vida.

Vanessa.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros padres y familiares por su apoyo incondicional y por motivarnos a seguir adelante y alcanzar un futuro prometedor.

Agradecemos el tiempo y los conocimientos aprendidos en toda nuestra carrera universitaria a nuestra alma máter la Universidad de Cuenca, un lugar donde nos formamos para la vida y compartimos buenos momentos.

Agradecemos a nuestros docentes, quienes han sido una guía en nuestra formación académica, gracias por compartirnos sus conocimientos e inspirarnos para ser buenos profesionales.

Agradecemos al Dr. Saulo da Silva por ser el principal motor para la realización de este tema de tesis, gracias por motivarnos y guiarnos.

Agradecemos a la Dra. María Elena Cazar por ayudarnos a la revisión de este trabajo, por darse su tiempo y brindarnos sus conocimientos, por ser paciente y apoyarnos.

Agradecemos a la Dra. Eugenia Peñaherrera por darnos sus observaciones y estar pendiente en el desarrollo del presente trabajo.

Agradecemos a nuestros amigos: Jessica, Johanna, Geanella y Genaro, con quienes fuimos juntos en este camino universitario, donde aprendimos a ser un buen grupo de trabajo, por ayudarnos mutuamente y comprendernos en los buenos y malos momentos. Nos llevamos con nosotras los mejores recuerdos y anécdotas.

ABREVIATURAS

3FTX: Péptidos de tres dedos

ATCC: Microorganismos certificados para control de calidad

BatxC: Batroxidicina

BPP: Bradicinina

CMI: Concentración mínima de inhibición

CMB: Concentración mínima bactericida

cPLA2: Fosfolipasa A2 citosólicas

Ctn: Crotalidicina

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

FAD: Dinucleótido de adenina y flavina (forma oxidada)

FADH 2: Dinucleótido de adenina y flavina (forma reducida)

FC: Fosfatidil colina

FDA: Food and Drug Administration

FE: Fosfatidiletanolamina

FG: Fosfatidil glicerol

FMN: Monocleótido de flavina

FS: Fosfatidilserina

IC50: Concentración inhibidora media máxima

iPLA2: Fosfolipasa A2 independiente del calcio

LAAO: L-amino ácido oxidasa

LAAOs: L-amino ácido oxidasas

LpPLA2 s: Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas

MDRB: Bacterias multidrogo resistentes

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

PAF-AH: Fosfolipasa acetil hidrolasas del factor de activación de plaquetas

PAMs: Péptidos antimicrobianos

UCUENCA

PLA2: Fosfolipasa A2

RAM: Resistencia a los antibióticos

ROS: Especies reactivas del oxígeno

SLPI: Inhibidor de proteinasa leucocitaria secretora

SPAI: Inhibidor de Na⁺, K⁺, ATPasa

sPLA2: Fosfolipasa A2 secretora

svLAAO: L-amino oxidasa de venenos de serpientes

svLAAOs: L-amino ácido oxidasas del veneno de serpiente

svPLA2: Fosfolipasa A2 del veneno de serpiente

svPLA2s: Fosfolipasa A2 secretora del veneno de serpiente

svPLA2s GI: Fosfolipasa A2 secretora del veneno de serpiente del grupo I

svPLA2s GII: Fosfolipasa A2 secretora del veneno de serpiente del grupo II

SVMPs: Metaloproteinasas de veneno de serpiente

SVSPs: Serina proteasas de veneno de serpiente

SWAM 1 y SWAM2: Proteínas de WAP

UFC: Unidad formadora de colonias

WAP: Proteína ácida del suero

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas tienen un gran impacto en la salud pública, ya que son causantes de estragos en la vitalidad del paciente. Los humanos pueden tener el contacto con las bacterias a través del agua, el aire, los alimentos o vectores vivos. Existen medidas preventivas que tienen un impacto positivo al disminuir la morbilidad y mortalidad. La resistencia bacteriana a los antibióticos es una preocupación creciente que exige su uso prudente (González Mendoza et al., 2019).

La resistencia a los antibióticos es una de las más grandes problemáticas de salud pública y pone en peligro la capacidad para tratar infecciones comunes. Es una falla multidimensional y sistémica de la salud y la educación, que influye en el comportamiento de la sociedad, en sus políticas y prácticas médicas. Los mecanismos de resistencia producidos y transmisibles son los más importantes y consisten fundamentalmente en la producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos o en la aparición de modificaciones que impiden la llegada del fármaco al punto diana o en la alteración de la diana farmacológica (González Mendoza et al., 2019).

Desde hace miles de años, el hombre desarrolló una verdadera fascinación por los venenos de origen animal. Los más estudiados son aquellos secretados por las serpientes. Estos materiales han sido intensamente investigados y estudiados, hasta el punto que actualmente se cuenta con procedimientos estandarizados de aislamiento de sus componentes (toxinas) así como sus efectos tóxicos. Además, este tipo de moléculas pueden utilizarse como moldes para el desarrollo de prototipos en el estudio de nuevos fármacos (Munawar et al., 2018).

Estos venenos poseen en su composición péptidos antimicrobianos (PAMs) y toxinas antimicrobianas, las cuales han demostrado ser potenciales bactericidas y bacteriostáticos. Algunos péptidos y toxinas presentes en los venenos de serpientes ya fueron utilizados para desarrollar fármacos como son los casos del Captopril®, Tirofiban®, y Eptifibatide® (González García et al., 2017).

Ampliar el conocimiento del potencial farmacológico de los péptidos y toxinas antimicrobianas obtenidas de los venenos de serpientes abrirá el camino y servirá como base para la innovación farmacológica y de herramientas terapéuticas. En particular al potencial antibacteriano, el desarrollo de nuevas moléculas será de gran ayuda para sobrellevar la actual resistencia a los antibióticos y así evitar una crisis en salud y asegurar el progreso biotecnológico y farmacológico del mundo (Chan et al., 2016).

Por consiguiente, el propósito de este trabajo es recopilar y proporcionar información científica actualizada que muestre la importancia farmacológica y el potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antimicrobianas ofídicas. Y con ello, presentar una alternativa para el desarrollo de nuevos fármacos frente al problema de la resistencia antimicrobiana.

OBJETIVOS

Objetivo general

Compilar y presentar información científica actualizada mediante una revisión bibliográfica narrativa que indique la importancia farmacológica y el potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianas presentes en los venenos de serpientes.

Objetivos específicos

- Distinguir los diferentes tipos de péptidos y toxinas antibacterianas presentes en los venenos de serpientes.
- Describir la actividad antibacteriana de los péptidos y toxinas antimicrobianas derivados de los venenos ofídicos actualmente en análisis.
- Sistematizar información científica que respalde el potencial farmacológico y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianas presentes en los venenos de serpientes.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. ANTIBIÓTICOS CONVENCIONALES Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: GENERALIDADES

Aproximadamente hace 90 años comenzó la era de los antibióticos, este hito revolucionó el campo de las enfermedades infecciosas, dejando atrás la etapa pre-antibiótica. Sin embargo, con la propagación y desarrollo de antimicrobianos, la resistencia de bacterias, hongos, parásitos e incluso virus ha aumentado de manera notoria. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud clasifica la resistencia a los antimicrobianos (RAM) como una de las problemáticas más importantes que se enfrenta en este siglo, ya que se convierte en una de las mayores amenazas para la salud mundial (UNEP, 2020). Los compuestos o derivados descubiertos durante 1940 a 1960, engloban la mayoría de antibióticos en uso hoy en día y, a pesar del gran desarrollo biotecnológico desde la década de 1990, solo dos nuevas clases de antimicrobianos fueron aprobados en los últimos 20 años (Hutchings et al., 2019).

La alarmante y rápida difusión mundial de bacterias multirresistentes genera mayores costos de atención médica, debido a las prolongadas estancias hospitalarias, además de afectar la seguridad alimentaria y ambiental, por lo que es fundamental esfuerzos y acciones nacionales e internacionales para detenerlo (Gould, 2016).

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno normal, omnipresente en el medio ambiente. Durante miles de millones de años, las bacterias han evolucionado para resistir los efectos de los compuestos bactericidas naturales. Existe evidencia que la resistencia a los

antibióticos en bacterias estaba presente antes de la introducción a la selección moderna, causada por el uso de antibióticos en humanos. Es el uso generalizado de antibióticos en los últimos 70 años lo que ha llevado a un aumento dramático en la selección, así, acelerando la evolución y propagación de bacterias resistentes a los antibióticos. Aunque esta resistencia es un fenómeno complejo, sus mecanismos se pueden dividir en tres categorías: resistencia intrínseca, resistencia adquirida/transmitida y resistencia adaptativa (Gould, 2016).

La resistencia intrínseca indica un mecanismo de defensa natural en la bacteria, sin necesidad que exista exposición previa a los antibióticos. Un ejemplo de ello es la bacteria *Mycoplasma* que carece de pared celular; por lo tanto, los antibióticos betalactámicos no pueden generar su mecanismo de acción en ella (Becerra et al., 2019).

Los mecanismos de resistencia adquirida/transmitida son los más importantes e incluyen principalmente la producción de enzimas bacterianas que inactivan el antibiótico o la aparición de modificaciones que impiden que el fármaco llegue al sitio diana o cambie el destino (Gould, 2016).

La resistencia adaptativa se refiere a factores fenotípicos propios de las poblaciones bacterianas o fracciones de estas que son genéticamente homogéneas y susceptibles llegan a activar mecanismos de indiferencia, persistencia o formación de biopelículas que tienen como fin ser resistentes a antibióticos (Becerra et al., 2019).

Una cepa puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o más antibióticos, y del mismo modo, un antibiótico puede ser inactivado por diferentes mecanismos por otros tipos de bacterias en conjunto (Alam et al., 2019).

Se estima que anualmente 25.000 europeos y 23.000 estadounidenses mueren como consecuencia directa de infecciones por bacterias multirresistentes. Sin embargo, lo preocupante no es tanto el impacto actual de la resistencia a los antibióticos sino las posibles implicaciones futuras. Se prevé que la resistencia a los antibióticos provoque un aumento de la morbilidad y la mortalidad, con el consiguiente incremento desorbitado de los costes sanitarios y las repercusiones económicas indirectas en todo el mundo (Uluseker et al., 2021).

1.2. VENENOS DE SERPIENTES

1.2.1. Generalidades

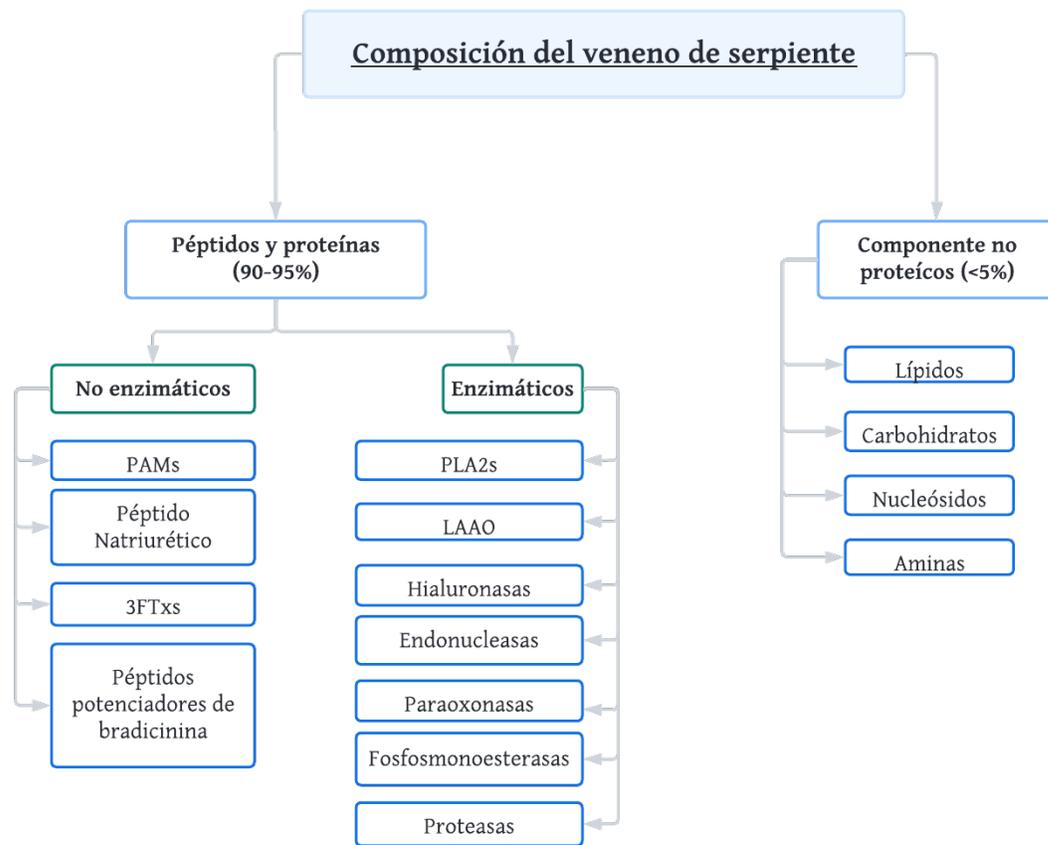
El veneno de serpiente consta de una variedad de moléculas, como proteínas, aminoácidos péptidos, carbohidratos, lípidos y nucleósidos. La composición del veneno de serpiente está ligada a varios factores tales como: género, especie, edad, dieta, temporada y ubicación. De igual manera, está influido por las mutaciones que afectan a la expresión de los genes, la duplicación y la pérdida de genes relacionados con las toxinas, el procesamiento proteolítico y la regulación postranscripcional de los microARN (Jallouk et al., 2016). Las proteínas y los péptidos son los componentes principales del peso seco de los venenos ofídicos, además, generan gran interés en las investigaciones científicas, así como en diversas aplicaciones farmacológicas (Munawar et al., 2018).

Los venenos ofídicos comprenden de 50 a 200 componentes distribuidos en familias dominantes y secundarias que se presentan en múltiples isoformas. De igual manera, los venenos más heterogéneos poseen entre 100 a 1000 péptidos bioactivos (Chan et al., 2016). Las familias predominantes están conformados por las fosfolipasas A2 (PLA2), metaloproteinasas de veneno de serpiente (SVMPs), serina proteasas de veneno de serpiente (SVSPs) y péptidos de tres dedos

(3FTX), por otro lado, las familias secundarias comprenden proteínas secretoras ricas en L-aminoácido oxidasas, cisteína, C -tipo lectinas, péptidos de Kunitz, péptidos natriuréticos y desintegrinas (Munawar et al., 2018). El veneno secretado por las serpientes es usado principalmente como arma ofensiva para inmovilizar e incapacitar a sus presas, como herramienta de defensa contra depredadores y para ayudar a su digestión (Waheed et al., 2017).

Figura 1.

Composición de los venenos de serpientes



Nota: *PAMs (Péptidos antimicrobianos), 3FTxs (Péptidos de tres dedos), PLA2 (Fosfolipasa A2), LAAO (L-amino ácido oxidasa). *Realizado bajo la información obtenida de Munawar et al., 2018.

Las proteínas que se encuentran en el veneno incluyen principalmente enzimas y toxinas (Post et al., 2020). Las enzimas, poseen un peso molecular estimado de 13 - 150 KDa, y constituyen el 80 - 90 % de los venenos de *Vipéridos* y el 25 - 70 % de los venenos de *Elápidos*, incluidas las hidrolasas digestivas, L-aminoácido oxidasa, fosfolipasas, serina proteasas y metaloproteinasas similares a la calicreína (hemorraginas) (Modahl et al., 2021).

Las toxinas polipeptídicas tienen un peso molecular entre 5 - 10 KDa, e incluyen citotoxinas, cardiotoxinas y neurotoxinas postsinápticas (α -bungarotoxina y la α -cobratoxina) (Thornton, 2016).

En la tabla 1 se indica con detalle la clase de proteínas presente en el veneno ofídico.

Tabla 1.

Proteínas en los venenos de serpientes.

Clase de proteínas en el veneno de serpientes	Porcentaje en el veneno de serpientes	Principales actividades biológicas	Otras características relevantes
5'-Nucleotidasas	< 0.1 - 4.8	Inhibición de la agregación plaquetaria	Actúan en sinergismo con las ADP asas, fosfolipasas y desintegradores, aumentando el efecto anticoagulante.
Derivados de la catelicidina	--	Actividad antimicrobiana	--
Factores de los venenos de cobra (CVFs)	0.1 - 2.8	Deficiencia del sistema del complemento	Se encuentra principalmente en la familia <i>Elapidae</i>
Cistatinas	1.7	Inhibición de proteasas	Inhibición de la metástasis en las células tumorales
Las proteínas secretoras ricas en cisteína (CRISP)	0.1 – 15.9	Bloqueo de los canales iónicos	Existe 16 residuos de cisteína, los cuales presentan 8 enlaces disulfuro

Hialuronidasas	0.1 – 1.9	Desgaste del hialuronano en la matriz extracelular	Actúan como un precursor del factor en el envenenamiento, además de potenciar los efectos de distintas toxinas.
Inhibidores de tipo Kazal	8.3	Inhibición de las proteasas	Pertenecen a las proteínas de bajo peso molecular.
Inhibidores tipo Kunitz	0.4 – 12.6	Inhibición de las proteasas	Bloqueo de los canales iónicos, además de disfunción en el proceso de coagulación e inflamación.
Factores de crecimiento nervioso (NGFs)	0.3 – 5	Genera una diferenciación neuronal, en el sistema nervioso central y periférico se produce una neuro protección	Aumenta la permeabilidad vascular, como consecuencia se produce la difusión de diversos tipos de toxinas. También posee actividad de pro-apoptótico factor
Fosfodiesterasas (PDE)	0.1 – 3.2	Hipotensión, depresión locomotora y la agregación plaquetaria	--
Fosfolipasas B (PLB)	< 0.1 – 1.4	Rotura de fosfolípidos de membrana y actividad hemolítica	La hidrólisis de los fosfolípidos en las posiciones sn-1 y sn-2
Factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)	< 0.1 – 3.2	Proliferación de las células endoteliales vasculares e hipotensión	--
Viperidinas	0.2 – 14.4	Hipolocomoción, hipernocicepción	Presenta un único residuo de cisteína
Wapriins		Actividad antimicrobiana	Similitud estructural con la proteína ácida del suero (WAP)

Nota. Información obtenida de (Babaie et al., 2020; Boldrini-França et al., 2017; Vanzolini et al., 2022).

1.2.2. Efectos tóxicos

Los componentes activos de los venenos de serpiente abarcan una mezcla compleja y variable de proteínas que producen una gama diversa de efectos farmacológicos y tóxicos. (Bickler, 2020).

Los efectos tóxicos producidos por los venenos de las serpientes dependen de la especie, cantidad inoculada, concentración, presencia de las toxinas y potencia, además de la susceptibilidad de la víctima (Ortiz Prado et al., 2016).

La mayoría de los eventos patológicos importantes que siguen al envenenamiento se derivan de un pequeño grupo de actividades similares a las de las enzimas y las acciones de péptidos tóxicos. Estas enzimas permiten que el veneno incorpore sistemas de señalización endógenos homólogos con suficiente intensidad y duración para producir y amplificar el daño celular independiente del impacto directo de una dosis completa de veneno. Es decir, que la mordedura de serpiente no es solo una condición mediada directamente por las proteínas del veneno, sino también por la reacción del cuerpo al veneno, en conjunto produciendo muchas de las consecuencias y secuela más agudas e importantes del envenenamiento (Gutiérrez et al., 2017). Los mecanismos de transducción reúnen respuestas endógenas que incluyen: calcio intracelular, péptidos bioactivos, ácido araquidónico, citoquinas y dimerización de homólogos de proteínas (Longbottom et al., 2018).

Los mecanismos de acción de las varias toxinas ofídicas son distintos pues sus dianas también son distintas. Sin embargo, estas toxinas pueden actuar de manera sinérgica amplificando sus acciones tóxicas y alterando el correcto funcionamiento de la matriz extracelular, tejido

muscular, tejido epitelial vascular, filtración vascular, cascada de coagulación, gasto cardiaco, tejido nervioso central o periférico. Manifestándose clínicamente en: inflamación, coagulopatía, disfunción neuromuscular, neurotoxicidad generalizada, miotoxicidad, alteración de los mecanismos homeostáticos y necrosis, además de daños permanentes si la víctima de la mordedura sobrevive (Debono et al., 2019; Ortiz Prado et al., 2016).

En la siguiente tabla 2 se describe un compendio de los componentes con sus respectivos efectos producidos en el organismo.

Tabla 2.

Efectos patológicos ocasionados por compuestos de veneno de serpiente.

Compuesto en el veneno de serpiente	Sitio de Acción	Efecto patológico primario	Acción de veneno potenciado por la presa
Desintegrinas	Espacios intersticiales	Inhibir la matriz extra celular, aflojar el tejido de anclaje	Aumenta la inflamación
Hialuronidasas	Capilares y espacios intersticiales.	Promueve la diseminación del veneno, expone el factor tisular	Promueve la coagulopatía e inflamación.
Metaloproteasas	Tejido conjuntivo y capilares	Asimila la lámina basal	Formación de péptidos bioactivos
Serina proteasas	Sangre	Inhibe la coagulación, efecto antitrombina	Alteración en la cascada de señalización.

UCUENCA

Antitrombinas	Sangre	Hidrólisis de trombina, afectación en la formación de coágulos	--
Proteínas secretoras ricas en cisteína	Endotelio, leucocitos	Canales iónicos objetivo, liberación de Ca^{++}	--
Proteínas similares a la calicreína	Vasodilatador	Choque alteración fisiológica	Promueve la inflamación
PLA2 (inflamación y coagulación)	Leucocitos, plaquetas, células endoteliales	Producción de ácido araquidónico, mediadores de inflamación	Aumento de Ca^{++} , ácido araquidónico, fosforilación.
PLA2 (neurotoxina)	Unión neuromuscular	Parálisis	Activación de proteínas homólogas
3FTx (neurotoxinas)	Antagonistas de los receptores nicotínicos/muscarínicos	Parálisis/anticolinérgico	--
L-aminoácido oxidasas	Sangre, líquido extracelular	Daño tisular por radicales libres, activación inmunológica	Expresión génica de citoquinas
Miotoxinas	Sarcolema	Daño celular	Sinergismo con PLA2
Fosfodiesterasas	Membrana celular, intracelular	Vasodilatación, hidrólisis de nucleótidos cíclicos, señalización celular	Vías de señalización celular

Nota. Información obtenida de (Escalante et al., 2011; Luchini et al., 2019; Oliveira-Mendes et al., 2019; Tasoulis & Isbister, 2017c)

1.2.3. Efectos terapéuticos

La complejidad de los venenos producidos por las serpientes ha causado intriga e interés en la comunidad científica que ha reconocido en estas toxinas fuentes de moléculas bioactivas con gran potencial farmacológico para el desarrollo de agentes terapéuticos (Rodríguez Solís et al., 2019).

Los péptidos y las enzimas de los venenos de las serpientes, muestran una variedad de actividades farmacológicas por sus objetivos biológicos. Por lo tanto, los compuestos derivados de toxinas son de interés en la investigación farmacéutica y varios venenos, o componentes de los mismos, ya se han utilizado para el diseño de nuevos agentes terapéuticos (Fischer & Riedl, 2022).

Hay varios ejemplos de fármacos producidos a partir de estas toxinas que materializan sus importantes potenciales para el desarrollo nuevas medicinas como el Captopril® que fue desarrollado a partir de un péptido potenciados de la bradicinina (BPP) aislado del veneno de la serpiente brasileña *Bothrops jararaca*. El Captopril® presenta actividad hipotensiva por inhibir la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). De igual manera, el Eptifibatide®, derivado del veneno de la serpiente *Sistrurus miliarius barbouri*, es empleado en el tratamiento de cardiopatías isquémicas (Rodríguez Solís et al., 2019).

Muchos venenos de serpientes contienen toxinas que afectan la agregación plaquetaria, tales como las metaloproteasas de las clases PI a PIV, serinproteasas y PLA2, además de proteínas sin actividad enzimática, como desintegrinas y lectinas del tipo C. Se ha utilizado la estructura

de las desintegrinas ofídicas como modelo para el diseño de moléculas que se unen con alta afinidad al fibrinógeno endógeno. Dando como resultado la producción y aprobación del fármaco Tirofiban® por la FDA (Mohamed Abd El-Aziz et al., 2019).

Las toxinas candidatas a fármacos deben pasar por una amplia gama de pruebas *in vitro* e *in vivo*. El desarrollo de un fármaco incluye el descubrimiento de una molécula candidata, estudios preclínicos (farmacocinética, farmacodinámica, toxicidad) y clínicos, además estos suelen ser costosos y requieren de un tiempo considerable para cumplir los requisitos establecidos por las agencias reguladoras (Chan et al., 2016).

En la tabla 3 se muestran algunos medicamentos aprobados por la FDA, los cuales han sido desarrollados a partir de venenos de serpientes.

Tabla 3.

Principales medicinas obtenidas de venenos de serpientes, aprobadas por la FDA.

Molécula (nombre comercial)	Especie de origen del veneno	Producción	Mecanismo de acción	Uso
Batroxobin (Defibrase®) (Vivostat®)	<i>Bothrops moojeni</i>	Purificado	Rompe la cadena alfa de la fibrina	Angina de pecho, infarto cerebral agudo
Batroxobina (Reptilase®)	<i>Bothrops jararaca</i>	Sintético	Serina proteasa	Diagnóstico del trastorno de la coagulación sanguínea.
Batroxobin (Plateltex Act®)	<i>Bothrops atrox</i>	Purificado	Rompe la cadena alfa de la fibrina	Gelificación de la sangre
Captopril (Capoten®)	<i>Bothrops jararacá</i>	Sintético	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina	Hipertensión, fallo cardiaco

UCUENCA

Enalapril (Vasotec®)	<i>Bothrops jararacá</i>	Sintético	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina	Insuficiencia cardíaca por hipertensión
Ecarin®	<i>Echis carinatus</i>	Sintético	Activador de protrombina proteasa	Anticoagulante e inhibidor de trombina
Tirofiban (Aggrastat®)	<i>Echis magus</i>	Sintético	Antagonista de la unión del fibrinógeno al receptor GPIIb/IIIa	Síndrome coronario agudo

Nota. Datos obtenidos de (Bordon et al., 2020).

CAPITULO II

METODOLOGÍA

2.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica narrativa de la literatura científica sobre la farmacología y potencial biotecnológico de los péptidos y toxinas antibacterianos presentes en los venenos de serpientes.

2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

La búsqueda de información se efectuó en diversas bases de datos como: ScienceDirect, PubMed, PubMed Central, SciELO, SpringerLink, Scopus, Taylor and Francis y otros, además en los sitios web de la OPS/OMS. Se utilizaron las siguientes palabras clave y operadores booleanos de búsqueda: snake venoms AND antimicrobial peptides, snake antimicrobial peptides, toxin snake, natural snake antimicrobial peptides, ophidic toxins, PAMs activity. Se seleccionaron publicaciones en los idiomas español, inglés y portugués; considerando el año de publicación limite a 2016.

Después de la búsqueda en las bases de datos antes mencionadas, se seleccionó en una matriz de Excel un total de 101 artículos científicos, los cuales se detallan en la tabla 4.

Tabla 4.

Número de artículos científicos seleccionados de las diferentes bases de datos digitales.

Base de datos digital	Numero de artículos encontrados
PudMed	27
PudMed Central	24

ScienceDirect	24
SciELO	5
SpringerLink	5
Scopus	3
Taylor and Francis	2
Otros*	11
TOTAL	101

Nota. Otros* simplifica información obtenida de revistas científicas que no se encuentran en las anteriores bases digitales. Tabla sintetizada y realizada por las autoras.

2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron los artículos pertinentes en la medida en que mostraron importancia farmacológica y biotecnológica en el tema principal y los subtemas analizados. Para iniciar la selección de la información a utilizar se dio lectura del título y el resumen de cada artículo, además se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

2.3.1. Criterio de inclusión

- Artículos originales y que presenten su información completa, además de priorizar artículos de revisión y experimentales.
- Publicaciones en español, inglés y portugués.
- Fecha de publicación desde el 2016.

2.3.2. Criterio de exclusión

- Publicaciones sin acceso al texto completo, además de los artículos que no cumplan los parámetros de inclusión antes mencionado.
- Artículos científicos cuya fuente de información sea de origen dudoso o poco confiable.

2.4. SELECCIÓN Y RECOPIACIÓN DE ARTÍCULOS

La selección de los artículos empezó con la búsqueda en las bases de datos digitales, donde se eligieron los artículos de interés que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se decidió que toda la información importante sea almacenada y ordenada en una matriz de Excel, de la cual se obtuvo un total de 101 artículos científicos, de los mismos se analizó el título y resumen, y a partir de este análisis se subdividió una nueva matriz, la cual engloba 52 artículos científicos los cuales fueron leídos en su totalidad y fueron usados como base principal para plasmar como evidencia la acción antimicrobiana de los péptidos y toxinas ofídicas, que es el tema central de la presente revisión bibliográfica.

Una vez seleccionados los artículos científicos incluidos en esta revisión bibliográfica, estos fueron registrados en el gestor bibliográfico Zotero. La información obtenida apoyo la creación de la base de datos de Excel. En esta base se recopiló la siguiente información: Autores, año de publicación, país, título del artículo, tipo de estudio, idioma de origen, revista de publicación, base de datos digital donde fue obtenido, resumen, link o DOI; la visualización de ambas matrices: general y específica se pueden encontrar en el anexo 1 y anexo 2.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

3.1. SUSTANCIAS BIOQUÍMICAS ANTIBACTERIANAS PRESENTES EN LOS VENENOS DE SERPIENTES

Las serpientes al igual que otros animales, producen sustancias para la protección contra los microorganismos. Muchas de estas sustancias son péptidos y toxinas. Con el creciente problema de la resistencia antimicrobiana, existe un mayor interés en la aplicación farmacológica de péptidos y toxinas ofídicas para tratar infecciones. En la actualidad se están realizando esfuerzos para aumentar la potencia y la especificidad de estos péptidos y toxinas para que sean letales contra los microorganismos, y no produzcan toxicidad. Para lograr esto de manera eficiente, es importante comprender el mecanismo de acción de estos agentes y la razón de su selectividad (Lewies et al., 2019).

3.1.1. Péptidos antimicrobianos

3.1.1.1. Definición

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) aislados de los venenos de las serpientes son péptidos cortos, estructuralmente diversos de bajo peso molecular (menores a 10 kDa), catiónicas con una carga neta de +2 a +9, por su alto contenido de lisina y arginina. Además, son anfipáticas a pH fisiológico, lo que les concede estabilidad. Se clasifican, de acuerdo a la estructura secundaria que poseen, en cuatro grupos de PAMs: α -hélice, hoja β (estabilizados por dos o tres enlaces de disulfuro), estructuras extendidas con uno o más residuos predominantes (como

triptófano y prolina) y en forma de lazo por la presencia de puentes simples de disulfuro (da Silva Caldeira et al., 2021; Hollmann et al., 2018)

Los PAMs poseen aproximadamente un 50% de residuos hidrofóbicos, lo que favorece una conformación anfipática, al interactuar con las membranas de grupos cargados positivamente e hidrofóbicos se segregan en caras opuestas de una hélice alfa, una hoja beta o alguna otra estructura terciaria (da Silva Caldeira et al., 2021).

3.1.1.2. Tipos de PAMs

La mayoría de los estudios relativos a los péptidos antimicrobianos de los venenos de serpiente engloban una amplia y nueva investigación, los mismos que se centran en las propiedades antimicrobianas del grupo de las viperacidinas, dentro de las cuales se encuentran catelicidinas y crotalidicina, además de las defensinas y waprín. En este apartado se mencionarán a los mismos en mayor detalle (Tasoulis & Isbister, 2017)

3.1.1.2.1. *Viperacidinas*

Las viperacidinas son péptidos precursores, los cuales están relacionados con las catelicidinas, estos péptidos provienen de las glándulas venenosas de *Bothrops atrox* (Batroxicidina), *Bothrops lutzi* (Lutzicidina), *Crotalus durissus terrificus* (Cotralicidina) y *Lachesis muta rhombeata* (Lachesicidina) (Lima et al., 2022).

En este grupo de péptidos antimicrobianos de serpiente se mantienen las características estructurales generales que son típicas de todos los precursores de catelicidinas, incluyendo precursores de pro péptidos codificados por un péptido señal, con 20 residuos de aminoácidos,

seguido de una pro secuencia altamente conservada (dominio N – terminal llamado catelina) y un carboxilo-terminal hipervariable en el que están contenidas las secuencias catiónicas de PAMs y que se liberan proteolíticamente (Falcao & Radis-Baptista, 2020).

Estos péptidos antimicrobianos son de amplio espectro, activos en la membrana que alteran la integridad de la bicapa lipídica, penetran en el citoplasma celular, interactúan con las moléculas de ADN e impiden los procesos celulares, provocando una muerte celular rápida y eficaz. Se ha evidenciado una gran actividad contra cepas clínicas y estándar de bacterias, incluidos los aislados resistentes a los antibióticos (Sala et al., 2018).

3.1.1.2.2. *Catelicidinas*

Las catelicidinas derivadas del veneno de serpiente han sido ampliamente estudiadas, principalmente en las familias *Elapidae* y *Viperidae*. Por medio del estudio completo del genoma de los venenos de serpiente, se ha podido identificar este tipo de péptidos (Barros et al., 2019).

Las catelicidinas son un grupo de PAMs que funcionan como efectoras multifuncionales de la inmunidad innata. Esta familia son moléculas bioactivas multifuncionales provenientes de la escisión proteolítica (Forde & Devocelle, 2016). En su estructura posee un péptido señal, el cual, está codificado por un gen en el segmento N-terminal y un dominio de catelina, siendo este último un pro-péptido altamente conservado, seguido de un dominio antimicrobiano C-terminal estructuralmente diverso (Barros et al., 2019).

Las catelicidinas tienden a ser lineales y formar hélices α anfipáticas al entrar en contacto con las membranas bacterianas. Esta característica juega un papel fundamental en su

actividad antimicrobiana (Barros et al., 2019), ya que la principal propiedad antimicrobiana de amplio espectro de las catelicidinas es la interacción con la membrana bacteriana (Pérez-Peinado et al., 2018).

Se puede observar que los mecanismos de acción de las catelicidinas son los mismos que los de la mayoría de los PAMs catiónicos, es decir, los tres principales modelos de interacción de la membrana bacteriana: modelo de alfombra, modelo de barril y modelo de poro toroidal (Kumar et al., 2018; Mahlapuu et al., 2016).

Además de los objetivos de la membrana, las catelicidinas también pueden actuar intracelularmente, uniéndose o degradando moléculas, incluidos el ADN, el ARN y las proteínas. Pueden interferir con la síntesis de ADN y ARN y afectar las funciones de enzimas y otras proteínas, que son moléculas cruciales para la supervivencia celular (Agier et al., 2015; van Harten et al., 2018).

3.1.1.2.2.1. Crotalidicina

Barros et al., (2019) menciona que la crotalidicina está conformada por 34 residuos de aminoácidos y un perfil estructural alfa helicoidal anfipático, el cual ha sido aislado de la glándula venenosa de *Crotalus durissus terreficus*. Además, indica que la actividad antimicrobiana de este péptido radica en su fragmento C-terminal, en el cual también se han realizado estudios de potencial antibacteriano. La crotalidicina tiene su actividad antimicrobiana contra microorganismo gramnegativos, además, en varios estudios no se ha observado la hemólisis de eritrocitos.

3.1.1.2.2. Defensinas

Las serpientes para la depredación y composición de su veneno han desarrollado muchos péptidos activos, entre los cuales se resalta la actividad de las defensinas, de las cuales se destaca la actividad de la β -defensinas (Oguiura et al., 2022).

Las defensinas en las serpientes son estructuralmente complejas conformadas por 29 - 40 aminoácidos, con un pliegue rico en hojas β y un marco de seis cisteínas unidas por disulfuro. Constan de una subfamilia β que puede expresarse en los reptiles, a diferencia de los mamíferos que poseen las subfamilias α , β y recientemente la θ -defensina (Oguiura et al., 2022).

Las defensinas presentan actividad contra bacterias, especialmente cuando se encuentran en condiciones de bajas concentraciones de cationes divalentes, baja fuerza iónica, proteínas plasmáticas y otras sustancias interferentes. Su actividad antimicrobiana se puede observar en bajas concentraciones como 1 - 10 μM , cabe mencionar que a concentraciones más altas puede presentar actividad citotóxica para las células de mamíferos. Generalmente, las bacterias metabólicamente activas son más sensibles a la actividad antimicrobiana de las defensinas (Bocian & Hus, 2020).

3.1.1.1.3.1. β – defensinas

Las β -defensinas es la única subfamilia de las defensinas expresada por las serpientes, se encuentran dentro del grupo más importante de péptidos antimicrobianos conocidos. Estos son de naturaleza catiónica, con poca similitud de secuencia, pero con una estructura terciaria conformada de tres cadenas β dispuestas en una hoja antiparalela conservada y estabilizada gracias a seis cisteínas (Y. S. de Oliveira et al., 2018).

3.1.1.2.4. *Waprin*

Waprin es una de las nuevas familias de péptidos de venenos de serpientes. Estas presentan una similitud estructural con las proteínas ácidas del suero (WAP). El dominio WAP consta de 50 residuos de aminoácidos, con 8 residuos de cisteína que forman 4 enlaces disulfuro. Aunque los residuos de cisteína se conservan, los segmentos entre cisteínas son distintos entre miembros de la misma familia, además consta con proteínas con funciones divergentes como lo son: SPAI (inhibidor de Na^+ , K^+ , ATPasa), elafina, SLPI (inhibidor de proteinasa leucocitaria secretora) caracterizados por ser inhibidores de proteinasa con una gran actividad antimicrobiana, SWAM 1 y SWAM2 (proteínas de WAP) que son proteínas antibacterianas (Tasoulis & Isbister, 2017). (Tasoulis & Isbister, 2017).

3.1.2. Toxinas antimicrobianas

3.1.2.1. Definición

El veneno ofídico es una mezcla compleja de componentes farmacológicamente activos. La toxicidad del veneno de serpientes generalmente está relacionada con pocas toxinas. Para que una toxina produzca su efecto biológico tiene que poseer dos importantes propiedades: la afinidad para unirse al receptor formando un complejo y la eficacia o actividad intrínseca, es decir, la capacidad de desencadenar su efecto tóxico una vez que se haya unido con un determinado receptor (Trim et al., 2021).

Las toxinas ofídicas suelen ser moléculas estables, capaces de sobrevivir al entorno proteolítico de la glándula del veneno gracias a formación de enlaces disulfuro. Esta estabilidad es la que ayuda a alcanzar los receptores diana en el momento del envenenamiento. La elevada

afinidad hacia un tipo de receptor es una gran ventaja a la hora de usar estos componentes del veneno en ensayos terapéuticos, permitiendo alcanzar el objetivo y minimizar el riesgo de efectos secundarios. No obstante, se han identificado y caracterizado menos del 0,01% de estos compuestos y una gran proporción de toxinas actúa sobre receptores aún desconocidos. Adicionalmente, la mayoría de las toxinas conocidas se han descrito sólo de forma incompleta (Trim et al., 2021).

3.1.2.2. Tipos de toxinas antimicrobianas

Como anteriormente se ha mencionado la variabilidad de los componentes de los venenos de serpientes dependen mucho de factores intrínsecos y extrínsecos. Basado en una constante repetición en estudios genómicos, se determinó que los componentes de los venenos ofídicos varían en cantidad y en presencia de ciertos componentes, pero se ha determinado que existen toxinas en mayor abundancia en todas las serpientes, tales como: metaloproteasas (SVMPs), serina proteinasas similar a trombina (SVSPs), fosfolipasas A2 (PLA2), L-aminoácido oxidasas (LAAO), lectina tipo-C (Alam et al., 2019).

Además, los componentes individuales del veneno de serpiente se han aislado y probado por sus propiedades antibacterianas, siendo las dos familias de proteínas más comúnmente estudiadas PLA2 y LAAO (Rheubert et al., 2020).

3.1.2.3.1. Fosfolipasa A2

La fosfolipasa A2 (PLA2) es uno de los componentes mayormente estudiados del veneno de serpiente, son una familia de enzimas lipolíticas que catalizan específicamente la hidrólisis de los enlaces de éster de ácidos grasos para producir ácidos grasos libres y

lisofosfolípidos. Además, poseen una longitud de 120 a 130 residuos de aminoácidos que están entrecruzadas por siete enlaces disulfuro (Ben Bacha et al., 2018).

Las PLA2 se pueden clasificar en más de 15 grupos diferentes, pero las 4 principales son: PLA2 secretora (sPLA2), PLA2 citosólicas (cPLA2), PLA2 independiente del calcio (iPLA2) y acetil hidrolasas del factor de activación de plaquetas (PAF-AH), también llamadas como fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LpPLA2 s) (Almeida et al., 2019).

La PLA2 del veneno de serpiente (svPLA2) es parte de las PLA2 secretoras. Estas se caracterizan por tener un bajo peso molecular entre 13 y 15 kDa, además presenta Ca^{+2} unido al sitio activo cuando es catalíticamente activo y seis enlaces disulfuro conservados con uno o dos enlaces disulfuro variables. Este bucle de unión permite que sea altamente conservada y que sea un buen sitio catalítico (Almeida et al., 2019).

La sPLA2 del veneno de serpiente (svPLA2s) juega un papel importante en la morbilidad y mortalidad tempranas por mordedura de serpiente, causando destrucción de tejidos, alteración de los mecanismos homeostáticos críticos para la coagulación y el transporte de oxígeno, y muerte por parálisis (Almeida et al., 2019).

La svPLA2s se clasifican en PLA2 del grupo I (svPLA2s GI) y del grupo II (svPLA2s GII) en función a la secuencia de sus aminoácidos, fuente y patrones de enlaces disulfuro. Las svPLA2s GI están presentes en *Hydrophiidae* y *Elapidae*, mientras que las svPLA2s GII se encuentran en serpientes *Crotalidae* y *Viperidae*, además este grupo se puede subdividir en dos isoformas: Asp49, que son catalíticamente activos, y Lys49, que no tienen actividad catalítica (Charvat et al., 2018).

El grupo svPLA2s G II son las enzimas más estudiadas entre las svPLA2s con respecto a la infección, la inflamación y sus efectos bactericidas, esto se debe principalmente a que muestran una diversidad funcional significativa independientemente de su capacidad para hidrolizar fosfolípidos, lo que explica por qué se pueden usar para diferentes propósitos terapéuticos (Abid et al., 2020).

3.1.2.3.2. *L- amino ácido oxidasas*

L- amino ácido oxidasas de venenos de serpientes, por sus siglas svLAAOs, son enzimas homodiméricas, que poseen una masa molecular entre 120 – 150 kDa; estas enzimas se encuentran en los venenos de serpientes de las familias *Viperidae*, *Crotalidae* y *Elapidae* (Ullah, 2020). Presenta en cada sub unidad un enlace no covalente con cofactores FAD (dinucleótido de adenina y flavina) o FMN (monocleótido de flavina) (Costa et al., 2016). La presencia de riboflavina produce el color amarillo en los venenos, y este hecho facilita su purificación. Estas enzimas catalizan la desaminación oxidativa de un sustrato L-amino ácido a un alfa cetoácido en donde se produce amoníaco y peróxido de hidrógeno (Costa et al., 2016).

En general, la composición de los svLAAO es similar, con varios residuos de asparagina, ácido glutámico y ácido aspártico y pocos residuos de metionina y triptófano. El número de residuos de cisteína varía, lo que muestra variaciones en la estructura terciaria de estas enzimas (Costa et al., 2016; Costal-Oliveira et al., 2019).

Los productos generados de esta reacción, desencadenan una gran diversidad de funciones, incluyendo la inducción del edema, hemorragia, la inhibición o la inducción de la agregación plaquetaria, inducción de apoptosis y actividad antimicrobiana (Ullah, 2020).

Varios estudios han indicado que la actividad antibacteriana de los svLAAO es completamente inhibida por las catalasas, lo que muestra que la acción antibacteriana de los svLAAO se genera por el peróxido de hidrógeno producido durante la oxidación de los L-amino ácidos. El peróxido de hidrógeno es un agente antimicrobiano, y el daño inducido en el ADN y la muerte celular se atribuyen a la citotoxicidad directa del peróxido de hidrógeno y de las especies reactivas del oxígeno (ROS) que se producen por el peróxido de hidrógeno (Costal-Oliveira et al., 2019; Kasai et al., 2016).

3.1.3. Venenos de serpiente crudos con capacidad de eliminar microorganismos

Se ha determinado previamente que los venenos ofídicos crudos y sus constituyentes son efectivos contra las bacterias. Aunque la composición del veneno puede ser similar entre taxones, ciertas familias de proteínas pueden estar limitadas a un grupo selecto de serpientes, como las toxinas de 3 dedos (3FTX), principalmente limitadas a *Elápidas*. Lo que genera que la eficacia antibacteriana dependa de cada especie de serpientes y que se muestre una eficacia marcadamente diferente hacia varias bacterias (Rheubert et al., 2020).

Por ejemplo, Rheubert et al., (2020) analiza que el veneno crudo de *Crotalus atrox* es efectivo contra *Escherichia coli*, mientras que el veneno crudo de *Crotalus durissus* no lo es; Esta diferencia puede atribuirse a la variación en la composición del veneno, ya que *Crotalus atrox* tiene altas concentraciones de metaloproteinasas ofídicas, mientras que *Crotalus durissus* tiene bajas concentraciones.

Además, para ejemplificar la actividad antimicrobiana de los venenos de serpientes se puede mencionar el estudio de Solano Godoy et al., (2020) donde se demostró que el veneno

extraído de la cascabel *Crotalus durissus* presentaba una amplia acción bactericida al inhibir el crecimiento de *Escherichia coli* con una CMI de 50 µg/mL, *Staphylococcus aureus* CMI de 125 µg/mL y *Pseudomona aeuroginosa* CMI de 62,5 µg/mL; Numerosos estudios se centraron en las propiedades antibacterianas del veneno de serpiente y más del 58% de esos estudios informaron resultados efectivos (Charvat et al., 2018).

Sulca et al., (2017), evidenció la capacidad antibacteriana del veneno crudo de la *Bothriopsis oligolepis* contra *Staphylococcus aureus* a una CMI de 0,78 µg/mL, *Micrococcus luteus* a una CMI de 50 µg/mL, *Escherichia coli* a una CMI de 25 µg/mL, *Pseudomonas aeruginosa* a una CMI de 25 µg/mL y *Salmonella choleraesuis* a una CMI de 50 µg/mL, así probando una vez más el potencial antimicrobiano de los venenos crudos ofídicos.

En la tabla 5 se plasma la actividad antimicrobiana de los venenos crudos ofídicos, los microorganismos sensibles y la CMI.

Tabla 5.

Actividad antimicrobiana de los venenos crudos ofídicos: microorganismos sensibles y CMI.

Actividad antimicrobiana venenos crudos ofídicos				
Especie de la que se obtuvo		Microorganismos sensibles	CMI	Autor – Año
1	<i>Crotalus durissus</i>	<i>Escherichia coli</i>	50 µg/mL	(Solano Godoy et al., 2020)
		<i>Staphylococcus aureus</i>	125 µg/mL	
		<i>Pseudomona aeuroginosa</i>	62,5 µg/mL	
2	<i>Bothriopsis oligolepis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,78 µg/mL	(Sulca et al., 2017)
		<i>Micrococcus luteus</i>	50 µg/mL	
		<i>Escherichia coli</i>	25 µg/mL	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25 µg/mL	
		<i>Salmonella choleraesuis</i>	50 µg/mL	

3	<i>Vipera ammodytes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 – 512 µg/mL	(Gopcevic et al., 2021)
4	<i>Naja siamensis</i> (Thailand)	<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA, clinical isolate), <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Escherichia coli</i>	0,125 µg/ml a 256 µg/ml	(Rangsipanuratn et al., 2019)
	<i>Naja naja</i> (Pakistan)			
	<i>Naja naja</i> (India)			
	<i>Naja kaouthia</i> (Thailand)			
	<i>Naja oxiana</i> (Pakistan)			
	<i>Naja karachiensis</i> (Pakistan)			
	<i>Bungarus sindanus</i> (Pakistan)			
	<i>Bungarus fasciatus</i> (Thailand)			
	<i>Ophiophagus hannah</i> (Thailand)			
5	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62,5 µg/ml	(do Carmo Dietz et al., 2018)
		<i>Staphylococcus aureus</i>	125 µg/ml	
		<i>Micrococcus luteus</i>	≤500 µg/ml	
		<i>Salmonella enterica</i> serovar typhimurium	62,5 µg/mL	
		<i>Corynebacterium glutamicum</i>	500 µg/mL	

Nota. Sintetizado y realizado por las autoras.

3.2. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA, ESPECIES DE MICROORGANISMOS VULNERABLES Y SUS CONCENTRACIONES MÍNIMAS INHIBITORIAS DE LOS PÉPTIDOS Y TOXINAS PRESENTES EN LOS VENENOS DE SERPIENTES

3.2.1. Péptidos antimicrobianos

3.2.1.1. Mecanismo de acción antimicrobiana

Los péptidos antimicrobianos aislados de los venenos de serpientes se definen como moléculas que tienen una defensa crítica contra todo tipo de microorganismos. Desempeñan un papel importante en la inmunidad innata y exhiben el efecto bactericida. En los últimos años, los PAMs han suscitado un interés considerable como nuevo tipo de agentes antimicrobianos por varias razones, tales como su selectividad hacia las membranas microbianas, rápido mecanismo de acción, amplio espectro antimicrobiano y la baja frecuencia en la selección de cepas resistentes. Para las aplicaciones clínicas, es importante desarrollar PAMs potentes con menos toxicidad contra las células del huésped (Alam et al., 2019).

De manera general su mecanismo de acción antimicrobiano consiste en desestabilizar la membrana celular del patógeno. Los PAMs poseen carga neta positiva, lo que permite su interacción con los fosfolípidos aniónicos de la membrana bacteriana. La interacción de los PAMs con la bacteria depende de la composición de la membrana del patógeno, así como de la concentración del péptido antimicrobiano disponible (Oñate-Garzón et al., 2017).

Al momento en el que se genera la interacción que produce el complejo PAMs - bacteria, donde se forman poros intramembranales a través de la bicapa lipídica de la membrana, permitiendo ingreso de agua, lo cual genera lisis de la bacteria y, por lo tanto, su muerte (Oñate-Garzón et al., 2017).

3.2.1.1.1. Modelo de alfombra

Los PAMs no tienen que actuar necesariamente a través de la formación de poros, y en muchos casos se cree que actúan a través de la permeabilización no específica de la membrana. Los péptidos son atraídos inicialmente a las membranas específicas a través de fuerzas electrostáticas (Woo & Lee, 2017). Tras la unión se produce un cambio conformacional y las

regiones hidrofóbicas del péptido pueden o no insertarse en el núcleo de la membrana. Al alcanzar una concentración crítica, cubren efectivamente la superficie de la membrana en forma de alfombra. Una vez alcanzada la concentración crítica, esto provoca un cambio en la energía y la fluidez de la membrana hasta que la estructura de la membrana se desestabiliza y ya no se puede mantener. El mecanismo de alfombra se considera principalmente como el paso previo a la formación de poros toroidales (Ha Gan et al., 2021; Woo & Lee, 2017).

3.2.1.1.2. Modelo de barril

De manera general, en un poro de duela de barril, los péptidos interactúan lateralmente entre sí para formar una estructura específica que recuerda a un canal iónico de proteína de membrana (Bin Hafeez et al., 2021; Rončević et al., 2019).

La formación de poros de duela de barril es impulsada por coincidencia hidrofóbica. Las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas son importantes ya que las moléculas de PAMs interactúan tanto con los grupos de cabeza como con las colas de lípidos (Zhang et al., 2021).

Para la mayoría de los péptidos, un evento temprano es la formación de enlaces de hidrógeno entre los residuos básicos (arginina y lisina) y los grupos fosfato de los lípidos. Tanto la lisina como la arginina son donantes de enlaces de hidrógeno, los residuos hidrófobos pueden penetrar aún más y desorganizar la región de la cola lipídica de la membrana (Chung & Khanum, 2017).

Los péptidos antimicrobianos se agregan entre sí, penetran la bicapa de la membrana celular en forma de multímeros y forman canales. A medida que se acumulan más moléculas de PAMs en la interfaz membrana-agua, la membrana se adelgaza. El adelgazamiento de la

membrana da como resultado una expansión lateral, lo que afecta las propiedades mecánicas de la membrana (Mwangi et al., 2019; Zhang et al., 2021).

3.2.1.1.3. Modelo de poro toroidal

En este modelo, los PAMs se unen a la superficie de la membrana a través de atracciones electrostáticas donde luego sufre un cambio conformacional adoptando una estructura anfipática. Los dominios hidrofóbicos se orientan hacia fuera (núcleo de la membrana), y las regiones hidrofílicas hacia dentro (poro acuoso). Esto permite una mínima exposición de los residuos hidrofílicos a las colas hidrofóbicas de los lípidos y las regiones hidrofóbicas del complejo, así evitando el poro acuoso hidrofílico (Avci et al., 2018; Sanhajariya et al., 2018; Wang et al., 2016).

Esta tensión, junto con el adelgazamiento de la membrana, hace que la superficie sea más vulnerable a los PAMs al desestabilizar la integridad de la membrana. Cuando se alcanza un umbral crítico de concentración de péptidos, los péptidos individuales se auto-ensamblan y crean una estructura mayor, compuesta por una cantidad variable de péptidos que se inserta más profundamente en la membrana formando un anillo como un poro (Sanhajariya et al., 2018).

Esta disposición no es tan estable, es más transitoria, ya que se ve afectada por la carga del péptido, un mayor número de cadenas laterales positivas provoca una repulsión y produce poros con vidas más cortas (Pino & Lazaridis, 2018; Sanhajariya et al., 2018).

En la tabla 6 se observa un resumen sobre la actividad de los péptidos antimicrobianos obtenidos de los venenos ofídicos.

Tabla 6.

Resumen - Péptidos antimicrobianos aislados de venenos ofídicos.

Péptidos antimicrobianos aislados de los venenos ofídicos.		
Péptidos con mayor relevancia e impacto	Estructura proteica	Mecanismo de acción antimicrobiana
Viperidinas, Catelicidinas, Crotalidicina, Defensinas, Waprin	α -hélice, hoja β (estabilizados por dos o tres enlaces de disulfuro), estructuras extendidas con uno o más residuos predominantes (como triptófano y prolina) y en forma de lazo por la presencia de puentes simples de disulfuro	Desestabilizar la membrana: Modelo de alfombra, Modelo de barril, Modelo de poro toroidal

Nota. Información obtenida de (Alam et al., 2019; da Silva Caldeira et al., 2021; Mohamed Abd El-Aziz et al., 2019; Munawar et al., 2018; Oliveira-Júnior et al., 2018; Sanhajariya et al., 2018; Tasoulis & Isbister, 2017a)

3.2.1.2. Especies de microorganismos vulnerables y su concentración mínima inhibitoria

3.2.1.2.1. Catelicidinas

3.2.1.2.1.1. Crotalidicina

Su mecanismo de acción antimicrobiano es por medio de un fragmento del péptido crotalidicina, el cual se dirige a la superficie de la bacteria mediante atracciones electrostáticas entre su carga positiva y los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares bacterianas. Los residuos hidrofóbicos del péptido interactúan con las colas hidrofóbicas de los fosfolípidos, y la membrana plasmática bacteriana se desestabiliza, lo que conduce a la muerte celular bacteriana (Oliveira-Júnior et al., 2018).

La CMI y la CMB de las viperidinas resultaron prometedoras contra las bacterias ATCC, y sobre todo contra las MDRB, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. El péptido crotalidicina es más activo contra las bacterias ATCC *Klebsiella pneumoniae* 13883 (4

UCUENCA

$\mu\text{g/mL}$) y *Escherichia coli* 25922 (2 $\mu\text{g/mL}$), mientras que la batroxidina (8 $\mu\text{g/mL}$ para ambas bacterias), pero menos activo contra *Pseudomona aeruginosa* 27853 (16 y 8 $\mu\text{g/mL}$). Por otro lado, el péptido batroxidina se mostró tan activo como la crotalidina frente a los dos aislados clínicos *Klebsiella pneumoniae* 1445333 y *Escherichia coli* 2101123, presentando una CMI de 16 $\mu\text{g/mL}$ y 8 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Para el aislado clínico *Escherichia coli* 2101123, la batroxidina demostró ser más activa que la crotalidina (4 y 16 $\mu\text{g/mL}$) (Oliveira-Júnior et al., 2018). De igual manera los estudios demostraron que la Crotalidicina y Batroxidina presentan bajos efectos hemolíticos lo que puede estar relacionada a su estructura alfa helicoidal (Oliveira-Júnior et al., 2018).

Pérez-Peinado et al., (2018) realizaron su experimento con el péptido total de crotalidicina, además de aislar el fragmento C terminal de la crotalidicina (Cnt 15-34), el cual ha demostrado la actividad antimicrobiana. Estos péptidos fueron aislados del veneno de *Crotalus durissus terrificus*. La actividad antimicrobiana de crotalidicina y Ctn 15-34 se estudió contra las cepas de referencia *E. coli* 25922 y *P. aeruginosa* 27853. Las CIM y CBM se determinaron por el método de microdilución en caldo. se prepararon suspensiones bacterianas por el método de suspensión directa de colonias en el caldo Mueller Hinton y se incubaron 18 horas a 37 °C con diluciones seriadas de péptidos péptido en placas de poliestireno de 96 pocillos. Transcurrido las 24 horas se observó los resultados. Con respecto a la crotalidicina, se observa una CMI de 1.56 μM tanto para *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*; mientras que Cnt 15-34 posee una CMI de 12.5 μM y 6.25 μM para *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli* respectivamente.

3.2.1.2.1.2. Otras catelicidinas

BF-30, es un péptido de la familia de las catelicidinas, este es derivado de *Bacillus fasciatus*. Estudios han demostrado la actividad antimicrobiana de la catelicidina-BF contra *Acinetobacter*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae* incluidas cepas de microorganismos resistentes a múltiples fármacos, es muy eficaz contra diversas bacterias resistentes a los antibióticos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) incluidas las que causan heridas (MRSA). Este péptido es capaz de inhibir y matar eficazmente bacterias, especialmente cepas gram-negativas (Barros et al., 2019).

Además, se demostró que la presencia de sales, como tampón fosfato y cloruro de sodio en soluciones puede mejorar la actividad antibacteriana de la catelicidina-BF en comparación con el medio acuático, frente a cepas estándar (Falcao et al., 2016).

Entre las ventajas de este péptido se encuentra que previene la inflamación, no poseen propiedades hemolíticas y/o citotóxicas en los eritrocitos humanos y células tumorales hepáticas humanas a la concentración más alta probada. De igual manera, este péptido mostró una alta estabilidad en suero durante aproximadamente 2 horas (Falcao et al., 2016).

Estudios realizados por Wei et al. (2015) aislaron la catelicidina Hc-CATH de la serpiente marina *Hydrophis cyanocinctus*; donde pusieron a prueba su actividad antimicrobiana contra *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* con CMI que van desde 0,16 a 20,67 µg/ml. Donde demostraron que las catelicidinas son capaces de provocar la ruptura de la membrana celular bacteriana, lo que lleva a la fuga del contenido citoplasmático y, en consecuencia, matar a la bacteria.

La catelicidina OH-CATH es derivada de serpientes de origen asiático como *Ophiophagus hannah*. Este péptido fue estudiado, en presencia de NaCl al 1 %; contra cepas bacterianas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococo faecalis*) inhibiendo todas las cepas y mostrando mejores resultados para cepas aisladas clínica resistente a múltiples fármacos de *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter spp.*, incluyendo *Acinetobacter baumannuu* resistente a múltiples fármacos (MDRB) además se observó una actividad hemolítica débil (Barros et al., 2019).

Por otro lado, Falcao, et al., (2016) analizaron la actividad antimicrobiana de los péptidos Pt_CRAMP1, Oh_CRAMP y BatxC (Batroxidina); estos péptidos son aislados de *Pseudonaja textiles*, *Ophiophagus hannah* y *Bothrops atrox* respectivamente. Se utilizó bacterias Gram negativas como, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y positivas como, *Staphylococcus aureus*, *Enterococo faecalis*, *Streptococcus pyogenes*. Pt_CRAMP1 indicó un rango de CMI 2-64 ug/mL, Oh_CRAMP CMI 0.25-64 ug/mL, y BatxC 0.25-128 ug/mL

Cai et al. (2018) evidenciaron que el péptido CATHPb1, derivado de *Python bivittatu*, tiene actividad antimicrobiana de amplio espectro in vitro contra varios microorganismos, incluidas las cepas resistentes a los medicamentos como *Staphylococcus aureus* multi resistente (vancomicina y meticilina resistente). En comparación con los antibióticos de uso común, mostró una mayor eficacia y un excelente potencial bactericida en ensayos cinéticos de muerte. CATHPb1 también fue capaz de inhibir la formación de biopelículas y erradicar biopelículas preformadas o maduras de *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* y *Staphylococcus aureus*, mostrando una CMI entre 1.17 – 37.5 ug/mL.

Dematei et al., (2021) evaluaron la actividad bactericida de batroxidina (BatxC) y dos análogos sintéticos, BatxC(C-2.15Phe) y BatxC(C-2.14Phe)des-Phe1, los cuales fueron aislados del venenos de *Bothrops atrox* (serpiente cabeza de lanza), donde pusieron a prueba dicha actividad para inhibir en crecimiento de las cepas de *Escherichia coli* donde los CMI fue de 0,48 μM (BatxC), 0,48 μM (BatxC(C-2.15Phe)) y 0,93 μM (BatxC(C-2.14Phe)); *Pseudomona aeruginosa* 0,94 μM (BatxC), 0,97 μM (BatxC(C-2.15Phe)) y 1,87 μM (BatxC(C-2.14Phe)), *Enterococcus faecalis* 7,51 μM (BatxC), 7,75 μM (BatxC(C-2.15Phe)) y 7,48 μM (BatxC(C-2.14Phe)), *Staphylococcus aureus* 7,51 μM (BatxC), 1,94 μM (BatxC(C-2.15Phe)) y 1,87 μM (BatxC(C-2.14Phe)); así se pudo concluir que estos péptidos son valiosos prototipos de fármacos para combatir infecciones bacterianas.

N. G. J. Oliveira et al., (2020) dos nuevos péptidos similares a catelicidina, llamados BotrAMP14 y CrotAMP14, que fueron rediseñados a partir de batroxidina y crotalicidina de serpiente *Bothrops atrox* y *Crotalus durissus terrificus*, respectivamente. BotrAMP14 y CrotAMP14 mostraron actividad antibacteriana de amplio espectro contra microorganismos susceptibles (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) con concentraciones inhibitorias mínimas que oscilan entre 2 y 35,1 μM .

La tabla 7 resume los artículos científicos seleccionados sobre las principales catelicidinas aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Tabla 7.

Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales catelicidinas aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Actividad antimicrobiana: microorganismos sensibles y CMI – Viperidinas: Catelicidinas					
Crotalidicina aislada		Especie de la que se obtuvo	Microorganismos sensibles	CMI	Autor – Año
1	Crotalidicina	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i>	2 a 64 μg/mL	Oliveira-Júnior et al., 2018
2			<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i>	2 a 52 μg/mL	Falcao y Radis-Baptista, 2020
3			<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	0.25 a 32 μg/mL	Falcao et al., 2016
4	Ctn(15–34)	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	<i>Escherichia coli</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.1 a 100 μm	Pérez-Peinado et al., 2018.
Otras catelicidinas aisladas		Especie de la que se obtuvo	Microorganismos sensibles	CMI	Autor – Año

1	BF-30	<i>Bungarus fasciatus</i>	<i>Acinetobacter</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	0,6 a 9,4 µg/mL	Barros et al., 2019.
2	Hc-CATH	<i>Hydrophis cyanocinctus</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,16 a 20,67 µg/mL	Wei et al. 2015.
3	OH-CATH	<i>Ophiophagus hannah</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Acinetobacter baumannii (MRAB)</i>	0,25 a 64 µg/mL	Barros et al., 2019.
4	Pt_CRAMP1	<i>Pseudonaja textiles</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	2 a 64 µg/mL	Falcao et al., 2016.
	BatxC	<i>Bothrops atrox</i>		0,25 a 32 µg/mL	
	Oh_CRAMP	<i>Ophiophagus hannah</i>		0,25 a 64 µg/mL	
5	CATHPb1	<i>Python bivittatus</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus MRSA</i> y <i>Staphylococcus aureus VRSA</i>	1.17 a 37.5 µg/mL	Cai et al., 2018.

6	BotrAMP14	<i>Bothrops atrox</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	2 a 35,1 μM	N. G. J. Oliveira et al., 2020.
	CrotAMP14	<i>Crotalus durissus terrificus</i>			
7	BatxC	<i>Bothrops atrox</i>	<i>Escherichia coli</i>	0,48 μM	Dematei et al., 2021.

Nota. Sintetizado y realizado por las autoras.

3.2.1.2.2. Defensinas

3.2.1.2.2.1. β – defensinas

La primera β -defensina descrita en serpientes es la crotamina, aislada del veneno de la serpiente cascabel *Crotalus durissus terrificus*, estudios realizados por Costa Andrade, (2016) ha evidenciado una mejor actividad antifúngica que antimicrobiana esto a través del uso de micro dilución en placa, donde se evidencia un alto potencial de inhibición en biofilms de *Candida krusei*, además de las cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, se observó la inhibición a estos microorganismos en CMI de 5 - 10 μM ; esto dado a una mayor afinidad por membranas lipídicas con carga negativa, esto dado a su composición lipídica aniónica.

Otros estudios como el realizado por Oguiura et al., (2022) al estudiar péptidos lineales, derivados de β -defensinas de diferentes serpientes brasileñas a las cuales se les denominó: Crotamina (aislado de *Crotalus durissus*), Crotasina (aislado de *Crotalus durissus*), defbBd03 (aislado de *Bothrops diporus*), defbBj (aislado de *Bothrops jararaca*), defbBju (aislado de *Bothrops jararacussu*), defbBm02 (aislado de *Bothrops mattogrossensis*), defbBm03 (aislado de *Bothrops mattogrossensis*), defbBn02 (aislado de *Bothrops neuwiedi*), defbLm01 (aislado de *Lachesis muta*), defbLm02 (aislado de *Lachesis muta*), defbPm (aislado

de *Phalotris mertensis*), defbTs (aislado de *Thamnophis strigatus*); donde se evaluó su actividad antimicrobiana contra cepas de *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus*; Todas estas bacterias fueron sensibles a estos péptidos en CMI de 1,7 a 105 μM (Crotamina), 108 μM (Crotasina), 0,9 a 115 μM (defbBd03), 3,2 a 105 μM (defbBj), 111 μM (defbBju), 0,8 a 12,8 μM (defbBm02), 1,6 a 103 μM (defbBm03), 113 μM (defbBn02), 28,4 a 113 μM (defbLm01), 0,4 a 6,8 μM (defbLm02), 6,8 a 109 μM (defbPm) y 15,3 a 122 μM (defbTs); Además, esto se pudo dar por la carga neta catiónica de las defensinas. En fin, este estudio refleja que la actividad antimicrobiana fue la más óptima, y puede servir como un molde para el desarrollo de antibióticos.

La tabla 8 resume los principales artículos científicos seleccionados sobre las principales defensinas aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Tabla 8.

Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales defensinas aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Actividad antimicrobiana: microorganismos sensibles y CMI – Defensinas / β -defensina					
	Defensinas aisladas	Especie de la que se obtuvo	Microorganismos sensibles	CMI	Autor – Año
1	Crotamina (β -defensina)	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	Cepas de <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	5 a 10 μM	Costa Andrade, 2016.
2	Crotamina	<i>Crotalus durissus</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Citrobacter freundii</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	1,7 a 105 μM	Oguiura et al., 2022.
	Crotasina	<i>Crotalus durissus</i>		108 μM	
	defbBd03	<i>Bothrops diporus</i>		0,9 a 115 μM	

defbBj	<i>Bothrops jararacá</i>	3,2 a 105 μM
defbBju	<i>Bothrops jararacussu</i>	111 μM
defbBm02	<i>Bothrops mattogrossensis</i>	0,8 a 12,8 μM
defbBm03	<i>Bothrops mattogrossensis</i>	1,6 a 103 μM
defbBn02	<i>Bothrops neuwiedi</i>	113 μM
defbLm01	<i>Lachesis muta</i>	28,4 a 113 μM
defbLm02	<i>Lachesis muta</i>	0,4 a 6,8 μM
defbPm	<i>Phalotris mertensis</i>	6,8 a 109 μM
defbTs	<i>Thamnophis strigatus</i>	15,3 a 122 μM

Nota. Sintetizado y realizado por las autoras.

3.2.1.2.3. *Waprin*

El primer miembro de esta familia es Nawaprin, fue aislado del veneno de serpiente *Naja nigricollis*, estructuralmente presenta una corta hebra β antiparalela, con cuatro segmentos circulares proyectados hacia el interior y conectados por cuatro enlaces disulfuro, además de varios residuos de prolina. Se ha evaluado su actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, siendo inhibidas en CMI de 2 a 10 μg; esta se da gracias a la acción del SLPI y SWAM 1 y 2 que se han presentado como inhibidores de actividad antimicrobiana (Bala et al., 2022).

Un nuevo miembro de esta familia es Omwaprin, aislado de *Oxyuranus microlepidotus*, conformado por 50 residuos de aminoácidos, estructuralmente conformado por una columna vertebral en espiral con dos segmentos circulares unidos por 4 enlaces disulfuro, además de 3 cadenas β en forma de bucle con N-terminal y C-terminal proyectados al exterior. Su parte N-

terminal consta de 6 residuos de carga positiva, que es la base esencial para la actividad antimicrobiana (Thankappan & Angayarkanni, 2019).

Varios estudios aislaron e identificaron el Omwaprin aislado de *Oxyuranus microlepidotus*, donde probaron su actividad antimicrobiana contra cepas de *Bacillus megaterium* y *Staphylococcus warneri* realizando ensayos de difusión radial, donde las dosis inhibitorias mínimas fueron de 1,7 a 560,2 µg/ml. Además de conocer que el mecanismo de acción fue por ruptura de membrana. Evidenciando la actividad antibacteriana selectiva, específica y dependiente de la dosis contra bacterias gram-positivas (Bocian & Hus, 2020).

Thankappan & Angayarkanni. (2019) a partir de los seis residuos N-terminales diseñaron dos péptidos derivados de Omwaprin (omw 1 y omw 2), los cuales presentaron una amplia actividad antimicrobiana y antibiopelícula para las cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*; con una CMI que oscilaba entre 15,625 a 250 µg/ml para omw1 y entre 31,3 a 500 µg/ml para omw2. Demostrando y evidenciando que al ser mejorado y sintetizado es una ventaja para la creación de nuevo antimicrobianos.

La tabla 9 resume los principales artículos científicos seleccionados sobre los principales waprin aislados de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Tabla 9.

Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre los principales waprin aislados de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Actividad antimicrobiana: microorganismos sensibles y CMI – Waprin

Waprin aisladas		Especie de la que se obtuvo	Microorganismos sensibles	CMI	Autor – Año
1	Nawaprin	<i>Naja nigricollis</i>	<i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	2 a 10 µg/mL	Bala et al., 2022.
2	Omwaprin	<i>Oxyuranus microlepidotus</i>	<i>Bacillus megaterium</i> y <i>Staphylococcus warneri</i>	1,7 a 560,2 µg/ml	Bocian & Hus, 2020.
3	omw 1	<i>Oxyuranus microlepidotus</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,625 a 250 µg/ml	Thankappan & Angayarkanni., 2019.
	omw 2			31,3 a 500 µg/ml	

Nota. Sintetizado y realizado por las autoras.

3.2.2. Toxinas antimicrobianas

3.2.2.1. Fosfolipasa A2

3.2.2.1.1. Mecanismo de acción antimicrobiana

Las svPLA2s muestran selectividad por la posición del enlace éster acilo de los fosfolípidos. Presentan una selectividad de ascenso gradual por el grupo polar en posición sn-3 del glicerol: fofstidil glicerol (FG), fosfatidil colina (FC) y fosfatidiletanolamina (FE). El ion calcio (Ca^{2+}) es esencial en la actividad catalítica de la svPLA2s. Una de las características de la svPLA2s es su acción preferencial sobre los fosfolípidos localizados en la hoja interna de las membranas: los fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina (FS) o el FG y las FE, particularmente abundantes en esta hemicapa; mientras que es poco activa sobre la FC, de la hemicapa externa (Torrejón et al., 2019).

Teniendo en cuenta su selectividad catalítica, la pérdida de la asimetría fosfolipídica pudiera ser el fenómeno celular que desencadenaría la acción de las svPLA2s. Este fenómeno ha sido correlacionado con la actividad bactericida mostrada por la svPLA2s, atribuyéndose a

la abundancia de fosfolípidos aniónicos y FE en las membranas de las bacterias (Cota Teixeira et al., 2022).

Para que ocurra la pérdida de la simetría fosfolípida de las membranas se ha planteado la acción de una enzima llamada flipasa o escambrasa que cataliza el paso de los fosfolípidos de la cara interna a la externa (movimiento de flip-flop) así, consiguiendo la pérdida de la distribución asimétrica de estos en la membrana, lo que provoca la evaginación de esta, y la formación de microvesículas que se desprenden. La formación de estas microvesículas permite el incremento de la actividad de la svPLA2s; además se ha mostrado un fuerte aumento de la concentración del calcio en el citoplasma (Cota Teixeira et al., 2022).

En la tabla 10 se puede observar un resumen sobre la actividad antimicrobiana de la fosfolipasa A2 aisladas de venenos ofídicos.

Tabla 10.

Resumen – Fosfolipasas A2 aisladas de venenos ofídicos.

Toxinas antimicrobianas aisladas de los venenos ofídicos.		
Toxinas con mayor relevancia e impacto	Estructura proteica	Mecanismo de acción antimicrobiano
Fosfolipasa A2 (svPLA2s)	Familia de enzimas lipolíticas, con una longitud de 120 a 130 residuos de aminoácidos que están entrecruzadas por siete enlaces disulfuro. Perteneciente los venenos ofídicos de la familia PLA2s, los cuales a su vez se dividen en svPLA2s GI y svPLA2s GII.	Actividad catalítica: selectividad por la posición del enlace éster acilo de los fosfolípidos, produciendo asimetría fosfolípida de membrana celular.

Nota. Información obtenida de (Chan et al., 2016; Costal-Oliveira et al., 2019; Izidoro et al., 2016; Kasai et al., 2016; Rheubert et al., 2020; Torrejón et al., 2019; Ullah, 2020; Waheed et al., 2017)

3.2.2.1.2. Especies de microorganismos vulnerables y su concentración mínima inhibitoria

Se ha visto evidencia científica que ha ido identificando nuevos PLA2 que presentan actividad antimicrobiana, como es el caso de svPLA2s GI denominada BFPA extraída a partir del veneno de *Bungarus fasciatus*, está conformada por 15 medias cisteínas que forman 7 puentes disulfuro intramoleculares. Esta cisteína extra, ya que lo habitual es que sea conformado con 14 cisteínas, es decir que su actividad catiónica sea la responsable de su actividad antimicrobiana, principalmente en bacterias Gram-positivas debido a la capacidad de penetrar la pared aniónica de dichas bacterias, además que se prepararon varios ensayos para comprobar su actividad bactericida frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, presenta una concentración inhibitoria mínima (CMI) de 0,4 μM y 0,1 μM respectivamente; mostrando efectivamente que inhibe a estas bacterias (Akef, 2019).

Para ejemplificar la acción antimicrobiana de svPLA2s GII, se puede mencionar el estudio experimental realizado por Abid et al., (2020) donde purificaron y caracterizaron una nueva svPLA2s GII del veneno de cobra del desierto de *Walterinnesia aegyptia* en Arabia Saudita, la misma que llamaron WaPLA2-II, esta presento una alta estabilidad en medios con pH ácido y alcalino, y a altas temperaturas; además se probó su actividad antimicrobiana utilizando el método de dilución en agar contra *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Salmonella enteric*, donde los resultados mostraron que efectivamente que WaPLA2-II fue eficaz contra estas bacterias patógenas con valores de IC50 que oscilaron entre $9 \pm 0,2$ y 20 ± 1 $\mu\text{g/mL}$. Es importante mencionar que la

investigación de Abid et al., (2020) nace a partir de la purificación y caracterización que realizaron Ben Bacha et al., (2018) de una svPLA2s GI del veneno de cobra *Walterinnesia aegyptia*, al mismo que llamaron WaPLA2-I, en el mismo evaluaron su actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*) y cuatro gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella*), dando como resultado que es eficaz contra bacterias susceptibles con valores de IC50 y CMI que oscilan entre 10 y 17 µg/mL y entre 5 y 12 µg/mL, respectivamente.

La svPLA2s de *Crotalus adamanteus*, llamada toxina-II (CaTx-II) posee propiedades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus* con una CMI 7,8 µg/ml, mientras que sobre *Burkholderia pseudomallei* y *Enterobacter aerogenes* se eliminaron a CMI 15,6 µg/ml. Provocando la desintegración de la pared celular, mediante la generación de poros en la membrana (Samy Perumal et al., 2016).

Resende et al., (2017) realizaron la purificación de una svPLA2s ácida a partir de veneno serpiente *Agkistrodon piscivorus leucostoma*, a la cual denominaron AplTx-I, para probar su actividad antimicrobiana se ocuparon las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, se ocuparon CMI de 3 mg/mL, y como resultado se observó un efecto bajo, pero esto no impedía que se tomara como un futuro modelo base antibacteriano.

Nunes et al., (2020) aislaron y purificaron una nueva svPLA2s del veneno de la serpiente brasileña *Bothrops erythromelas* (la cual es de gran interés bio-farmacológico), al cual denominaron como BE-I-PLA2; a esta isoforma purificada probaron su actividad

antimicrobiana, donde obtuvieron buenos resultados de inhibición en CMI de 37.49 μM para cepas de *Staphylococcus aureus* (62% de actividad inhibitoria), *Escherichia coli* (12% de actividad inhibitoria), *Acinetobacter baumannii* (37% de actividad inhibitoria).

Sudharshan & Dhananjaya, (2016) evaluaron el potencial antibacteriano de una fosfolipasa A2 fracción VIIIa a la cual denominaron VRV-PL-VIIIa; la misma que fue aislada del veneno de *Daboia russelii pulchella*; Fue puesta a prueba contra bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*) y bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella paratyphi*); donde se vio que eficazmente inhibían a estas bacterias con una CMI entre 11,1 y 19,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Además, el potencial antibacteriano de VRV-PL-VIIIa fue comparable al de los estándares de gentamicina, cloranfenicol y estreptomycin.

Bocian et al., (2020) analizaron el veneno de la cobra *Naja ashei* para buscar específicamente actividades antimicrobianas, descubrieron una composición específica de proteínas: 3FTx (F4–F7, F9–F10), donde la mayor proporción de esta estaba conformada por fosfolipasas A2; para evaluar la actividad antibacterial se demostró frente a cepas de *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (CMI = 37,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 (CMI= 9,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$), donde efectivamente se acredita la acción las propiedades bacteriostáticas y bactericidas de la svPLA2s.

Diniz-Sousa et al., (2018) en su estudio describieron el aislamiento de un homólogo de Lys49 PLA2 del veneno de *Lachesis muta muta*, al cual denominaron LmutTX y donde examinaron sus propiedades antimicrobianas contra cepas de *Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*

pneumoniae y *Escherichia coli*; a una CMI de 12,5 µg/mL por un periodo de 24 y 48 horas, se pudo observar favorablemente que LmutTX pudo inhibir el 60 % del crecimiento de las cepas de *Staphylococcus aureus* y MRSA durante períodos de 24 y 48 horas. Se observó una inhibición de 35 % para *Pseudomona aeruginosa* en 24 h, aumentando este porcentaje a 50 % en 48 h; 30% del crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* fue inhibido por la toxina en ambos períodos de incubación. Las bacterias *Escherichia coli* no fueron susceptibles a la acción de la toxina a la concentración evaluada.

Sudharshan & Dhananjaya, (2016) evaluaron el potencial antibacteriano de una proteína ácida denominada NN-XIb-PLA2 (fracción de fosfolipasa A2 del veneno de *Naja naja*, XIb) del veneno de la cobra *Naja naja*, mostró una acción bactericida significativa contra las cepas patógenas humanas probadas, ya que inhibía con mayor eficacia las bacterias gram positivas como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, en comparación con las bacterias gram negativas como *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Klebsiell pneumoniae* y *Salmonella paratyphi*; esta acción inhibitoria del crecimiento bacteriano, se daba con valores de CMI que oscilaban entre 17 y 20 µg/ml. Además, se encontró una fuerte relación entre las actividades de PLA2 y antibacteriana, esto debido a su actividad catalítica.

Almeida et al., (2016) estudiaron una nueva Lys49 fosfolipasa A2 dimérica del veneno de serpiente *Crotalus oreganus abyssus* a la cual denominaron Coa Tx-II, esta fue purificada y caracterizada estructuralmente; además se evaluó su potencial bactericida, el mismo que fue puesto a prueba y dio resultados positivos de inhibición con una CMI de 10 µg/ml, frente a bacterias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) y positivas (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*).

Corrêa et al., (2016) aislaron, caracterizaron bioquímica y biológicamente un homólogo de la Lys49 fosfolipasa A2 del veneno de *Bothrops neuwiedi urutu*, a la cual denominaron BnuTX-I y lo probaron su actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, además se mostró que tenía una mayor inhibición del crecimiento bacteriano para *Pseudomonas aeruginosa* en concentraciones de 50 y 100 µg/mL.

La tabla 11 resume los principales artículos científicos seleccionados sobre las principales fosfolipasas A2 (svPLA2s) aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Tabla 11.

Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales fosfolipasas A2 (svPLA2s) aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Actividad antimicrobiana: microorganismos sensibles y CMI – Fosfolipasa A2 (svPLA2s)					
	svPLA2s aisladas	Especie de la que se obtuvo	Microorganismos sensibles	CMI	Artículo Autor – Año
1	BFPA	<i>Bungarus fasciatus</i>	<i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	0,4 µM a 0,1 µM	Akef, 2019.
2	WaPLA2-I	<i>Walterinnesia aegyptia</i>	Bacterias grampositivas (<i>Bacillus Cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>)	10 a 17 µg/mL	Ben Bacha et al., 2018.
			Bacterias gramnegativas (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i>)	5 a 12 µg/mL	

			<i>aeruginosa</i> y <i>Salmonella</i>)		
3	WaPLA2-II	<i>Walterinnesia aegyptia</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Salmonella enteric</i>	9 ± 0,2 a 20 ± 1 µg/mL	Abid et al., 2020.
4	CaTx-II	<i>Crotalus adamanteus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	7,8 µg/ml	Samy Perumal et al., 2016
			<i>Burkholderia pseudomallei</i> y <i>Enterobacter aerogenes</i>	15,6 µg/ml	
5	AplTx-I	<i>Agkistrodon piscivorus leucostoma</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	3 mg/mL	Resende et al., 2017
6	BE-I-PLA2	<i>Bothrops erythromelas</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i>	37.49 µM	Nunes et al., 2020.
7	VRV-PL-VIIIa	<i>Daboia russelii pulchella</i>	Bacterias grampositivas (<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Bacillus subtilis</i>) y bacterias gramnegativas (<i>Escherichia coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Salmonella paratyphi</i>)	11,1 a 19,2 µg/mL	Sudharshan & Dhananjaya, 2016.
8	3FTx (F4– F7, F9–F10)	<i>Naja ashei</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	37,25 µg/mL	Bocian et al., 2020.
			<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	9,3 µg/mL	
9	LmutTX	<i>Lachesis muta muta</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>methicillin-resistant</i>	12,5 µg/mL	Diniz-Sousa et al., 2018.

			<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>		
10	NN-XIb-PLA2	<i>Naja naja</i>	Bacterias gram positivas (<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Bacillus subtilis</i>) y bacterias gram negativas (<i>Escherichia coli</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Salmonella paratyphi</i>)	17 a 20 µg/ml	Sudharshan & Dhananjaya, 2016.
11	Coa Tx-II	<i>Crotalus oreganus abyssus</i>	Bacterias gram positivas (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>) y bacterias gram negativas (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i>)	10 µg/ml	Almeida et al., 2016.
12	BnuTX-I	<i>Bothrops neuwiedi urutu</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>	50 a 100 µg/mL	Corrêa et al., 2016.

Nota. Sintetizado y realizado por las autoras.

3.2.2.2. L- amino ácido oxidasas

3.2.2.2.1. Mecanismo de acción antimicrobiana

El mecanismo de acción antibacteriana de los svLAAO se ha investigado ampliamente, y se ha informado de que los svLAAO matan a las bacterias mediante el peróxido de hidrógeno generado a partir de la oxidación de los L-amino ácidos en los medios de crecimiento (Geueke & Hummel, 2016; Izidoro et al., 2016). Los svLAAO son flavoenzimas pertenecientes a la clase de oxidorreductasas que catalizan la desaminación oxidativa estereoespecífica de L-amino

ácidos. Durante la semirreacción de reducción, el sustrato de aminoácido se oxida a un iminoácido, con una reducción concomitante del cofactor FAD. El iminoácido luego se somete a hidrólisis no enzimática, produciendo α -cetoácido y amoníaco. También, otra semirreacción de oxidación completa el ciclo catalítico, reoxidando FADH₂ en presencia de oxígeno molecular y generando así peróxido de hidrógeno (Abdelkafi-Koubaa et al., 2016).

El peróxido de hidrógeno generado durante la reacción enzimática es una especie reactiva de oxígeno altamente tóxica que posee la capacidad de actuar sobre los ácidos nucleicos, las proteínas y las membranas de las células plasmáticas. Esta especie de oxígeno reactivo, se forma extracelularmente, y actúa directamente sobre las membranas celulares alterando la permeabilidad del área atacada, y también está involucrado en la necrosis o apoptosis (Izidoro et al., 2016). El proceso de necrosis podría estar relacionado con la acción directa del peróxido de hidrógeno sobre la membrana celular plasmática, ya que dentro del mecanismo de apoptosis se desarrollan cambios morfológicos, bioquímicos y moleculares que conducen a la muerte celular. Los cambios morfológicos más comunes fueron la condensación de la cromatina, la reducción y desintegración del volumen del nucléolo, entre otros. También parece estar implicado en los mecanismos citotóxicos de la enzima que, en última instancia, pueden representar otro mecanismo de defensa del organismo en respuesta al medio ambiente (Abdelkafi-Koubaa et al., 2016; Costal-Oliveira et al., 2019; Izidoro et al., 2016).

En la tabla 12 se puede observar un resumen sobre la actividad antimicrobiana de la L-amino ácido oxidasas aisladas de venenos ofídicos.

Tabla 12.

Resumen – L-amino ácido oxidasas aisladas de venenos ofídicos.

Toxinas antimicrobianas aisladas de los venenos ofídicos.		
Toxinas con mayor relevancia e impacto	Estructura proteica	Mecanismo de acción antimicrobiano
L-amino ácido oxidasa (svLAAO)	Enzimas homodiméricas, en cada sub unidad un enlace no covalente con cofactores FAD (dinucleótido de adenina y flavina) o FMN (monocleótido de flavina). Con varios residuos de asparagina, ácido glutámico y ácido aspártico y pocos residuos de metionina y triptófano.	Acción antibacteriana se genera por el peróxido de hidrógeno producido durante la oxidación de los L-amino ácidos. El peróxido de hidrógeno actúa directamente sobre las membranas celulares alterando la permeabilidad del área atacada.

Nota. Información obtenida de (Chan et al., 2016; Costal-Oliveira et al., 2019; Izidoro et al., 2016; Kasai et al., 2016; Rheubert et al., 2020; Torrejón et al., 2019; Ullah, 2020; Waheed et al., 2017)

3.2.2.2.2. Especies de microorganismos vulnerables y su concentración mínima inhibitoria

Abdelkafi-Koubaa et al., (2016) realizó un estudio experimental en donde mostró la actividad antimicrobiana de la L amino ácido oxidasa en la serpiente *Cerastes cerastes* (CC-LAAO). Se empleó el método de difusión, con cepas Gram-positivas: *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Brevibacterium flavum*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus xylosus*, y bacterias Gram negativas: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Pseudomona aeruginosa*. Pasado las 24 horas, se midieron los halos de inhibición, los cuales demostraron que CC-LAAO es activo contra estas bacterias. El diámetro de la zona de inhibición fluctúa

entre 6 y 12 mm. De igual manera, se observó una mayor actividad antimicrobiana contra *Micrococcus luteus*, *Brevibacterium flavum*, *Klebsiella pneumonia* y las menores actividades se determinaron contra *Enterobacter cloacae*, *Salmonella*, *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus epidermidis*. Los efectos bactericidas de CC-LAAO también se probaron midiendo el número de UFC después de incubar bacterias vivas con varias concentraciones de CC-LAAO durante 6 h. Se observó una actividad bactericida muy eficaz para CC-LAAO, incluso en la concentración más baja empleada de 6,25 µg/mL. A una concentración final de 50 µg/mL CC-LAAO mató al 95% de *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* y el 80% de *Salmonella* en 6 h.

De igual manera, Salamá et al., (2018) realizó una investigación sobre la L- amino ácido oxidasa derivada del veneno de *Cerastes vipera* (Cv-LAAOI). Las cepas bacterianas utilizadas incluyen a gram negativas como, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumonia*; mientras en gram positivas se empleó *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*. Las bacterias fueron enriquecidas en medios de caldo de soja Tryptone (TSB). La suspensión microbiana en TSB contenía 10^8 UFC/ml de bacterias patógenas, esta concentración se ajustó a una turbidez de 0,5 McFarland, los inóculos bacterianos fueron sembrados en el medio de Mueller Hinton. Se añadieron individualmente cantidades seriadas de Cv-LAAOI (8, 6, 24, 32 y 48 µg de proteína), 10 µg de Ampicilina como control positivo y 50 µl de tampón fosfato sódico de pH 7 como control negativo. Tras la inoculación, se incubaron durante 18 horas a 37 °C en condiciones aeróbicas. Los resultados revelaron que el crecimiento bacteriano fue inhibido con el aumento de las cantidades de enzima. En el caso de las bacterias gramnegativas, *Escherichia coli* mostró la mayor zona de inhibición, de 20 mm de

diámetro, seguida de las cepas *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, con zonas de inhibición de 15 y 13 mm, respectivamente. Por otro lado, en las bacterias grampositivas, *Staphylococcus aureus* mostró la mayor zona de inhibición, con un diámetro de 20 mm, mientras que las cepas *Bacillus cereus* y *Bacillus subtilis* tuvieron las zonas de inhibición más bajas, con 8 y 10 mm, respectivamente. Por último, se analizó las CMI de Cv-LAAOI contra las bacterias susceptibles grampositivas y gramnegativas. Los resultados mostraron que los valores de CMI de la enzima Cv-LAAOI contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* fueron de 20 µg/ml, mientras que los valores de CMI contra *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* fueron de 40 µg/ml.

Para el ensayo de (Lazo et al., 2017) se utilizó la LAAO proveniente del veneno de la serpiente peruana *Bothrops pictus* (Bpic-LAAO). Este ensayo fue realizado por medio de difusión de agar. Se empleó *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*. Estas cepas se suspendieron en 5 mL de caldo Mueller Hinton. Para el antibiograma se aplicaron diez microlitros de una cantidad variable de la muestra (3, 6 y 12 µg/µL). Se utilizó diez microlitros de tetraciclina (2,5 µg/µL) como control positivo, y PBS como control negativo. Tras la incubación a 35 °C durante 24 h, se registró el halo de inhibición. El crecimiento de las bacterias *Pseudomona aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli* se suprimió de forma dependiente de la concentración. A una concentración máxima de Bpic-LAAO (12 ug/uL), se observó una mayor inhibición en la bacteria *Enterococcus faecalis* con un diámetro de 20 mm, seguido de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa* con un diámetro de 19 mm,

Vibrio cholerae obtuvo una inhibición de 18 mm, y la zona de inhibición más baja fue para *Escherichia coli* con 15 mm.

Soares et al., (2020) descubrieron un nuevo tipo de L- amino ácido oxidasa, el cual es derivado de *Micrurus Lemniscatus*, y se denomina ML-LAAO. La actividad antibacteriana se ve reflejada gracias a la producción de peróxido de hidrógeno. Para este ensayo se realizó la prueba de la actividad antibacteriana tanto en el veneno crudo (ML-V) como con el ML-LAAO purificado. El análisis se realizó mediante un ensayo de inhibición del crecimiento bacteriano contra bacterias Gram-positivas: *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* y Gram-negativos: *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*. Se suspendió el inóculo (10 ug) en caldo de Mueller Hinton. Además, se empleó cloranfenicol (150,0 ug/mL) como control positivo. El inóculo fue sembrado en agar sangre. Las placas se incubaron a 37°C por 24 horas. Transcurrido este tiempo, se determinó que tanto ML-V como ML-LAAO mostraron actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, pero no contra *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*. La CMI estimadas para el ML-V contra *Staphylococcus aureus* fue de 50,0 µg/mL y 20,3 µg/mL, respectivamente. Con ello también se demuestra que la enzima purificada posee una mejor actividad antimicrobiana. De igual manera, Rey-Suárez et al., (2018) aisló una LAAO del veneno de la serpiente *Micrurus mipartitus*, con siglas MipLAAO, la cual analizó su potencial antimicrobiano con distintas bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En este ensayo se observó inhibición únicamente para *Staphylococcus aureus*, con una CMI 19 µg/mL.

Phua et al., (2017) ejecutaron un estudio experimental, con el veneno de *Ophiophagus Hannah*, en donde se separó a la svLAAO al cual denominaron Oh-LAAO. Utilizaron cepas de

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *MRSA*, *Escherichia coli* y *Salmonella enteritidis*. Para el desarrollo de las bacterias utilizaron Mueller Hinton, las placas se incubaron a 37°C por 24 horas, el proceso se realizó por triplicado. Los resultados mostraron una mayor eficacia para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *MRSA* con una CMI 7,5 µg/mL, sin embargo, existió una baja efectividad para *Escherichia coli* con una CMI de 27,5 µg/mL.

La tabla 13 resume los principales artículos científicos seleccionados sobre las principales L-amino ácido oxidasa (svLAAO) aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Tabla 13.

Resumen - Artículos científicos seleccionados sobre las principales L-amino ácido oxidasa (svLAAO) aisladas de los venenos ofídicos, su acción antimicrobiana ante microorganismos sensibles.

Actividad antimicrobiana: microorganismos sensibles y CMI – L-amino ácido oxidasa (svLAAO)					
svLAAO aisladas	Especie de la que se obtuvo	Microorganismos sensibles	CMI	Autor – Año	
1	CC-LAAO	<i>Cerastes cerastes</i>	Gram-positivas: <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Brevibacterium flavum</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus xylosum</i> , y bacterias Gram negativas: <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Pseudomona aeruginosa</i>	6.25 a 50 µg/mL	Abdelkafi-Koubaa et al., 2016
2	Cv-LAAOI	<i>Cerastes vipera</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	20 a 40 µg/mL	Salamá et al, 2018

3	Bpic-LAAO	<i>Bothrops pictus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Vibrio cholerae</i> .	3 a 12 μg/μL	Lazo et al., 2017
4	ML-LAAO	<i>Micrurus Lemniscatus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	20.3 μg/mL	Soares et al., 2020
5	Mip-LAAO	<i>Micrurus mipartitus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	19.8 μg/mL	Rey-Suárez et al., 2018.
6	Oh-LAAO	<i>Ophiophagus Hannah (King cobra)</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus MRSA</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> ,	7.5 μg/mL	Phua et al., 2017.

Nota: sintetizado y realizado por las autoras.

3.3. POTENCIAL FARMACOLÓGICO Y BIOTECNOLÓGICO DE PÉPTIDOS Y TOXINAS ANTIBACTERIANAS PRESENTES EN LOS VENENOS DE SERPIENTES

3.3.1. Potencial farmacológico y biotecnológico de los péptidos antibacterianos presentes en los venenos de serpientes

Uno de los problemas actuales de la medicina moderna de enfermedades infecciosas es el creciente número de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos y multirresistentes. Por esta razón, muchos estudios se enfocan a la búsqueda de sustancias antimicrobianas altamente activas que puedan ser utilizadas en la terapia antimicrobiana. Resulta que los venenos de serpiente son una rica fuente de proteínas que ejercen un fuerte efecto antibacteriano y, por lo tanto, se han convertido en un interesante material de investigación (Bocian & Hus, 2020).

El estudio de los venenos de serpientes, y especialmente el de sus péptidos, se convierte ahora en una estrategia que aportará excelentes beneficios terapéuticos; el posible descubrimiento y caracterización de nuevos péptidos podría llevar a la descripción de nuevos objetivos

farmacológicos tomando como punto de partida toda la información estructural y funcional disponible y el uso de técnicas como la síntesis de péptidos (Rodríguez Solís et al., 2019).

En una nueva era de terapias biológicas, los péptidos de veneno ofídico presentan oportunidades para una mayor acción antimicrobiana y potenciales biotecnológicos, pues debido a su unión extremadamente fuerte a los objetivos celulares pueden ofrecer alta especificidad y baja toxicidad. El desarrollo de péptidos como agentes terapéuticos requiere una sinergia entre la longitud del péptido y los niveles de actividad farmacológica (Trim et al., 2021).

Mediante la realización de análisis proteómicos y transcriptómicos se ha demostrado que los venenos de serpiente son de naturaleza diversa en términos de composición, además se ha podido estudiar tanto el veneno crudo y purificado individualmente (Charvat et al., 2018). Siendo esta la base de partida para la realización de varios estudios que han tenido como fin demostrar que una variedad de venenos de diferentes especies ofídicas tienen un efecto antimicrobiano; por ejemplo, la catelicidina (cobra real y krait rayada) provocan una fuerte inhibición reversible de la ATP sintasa en *Escherichia coli* (Trim et al., 2021).

Numerosas especies dentro de las familias altamente tóxicas *Elápidas* y *Vipéridas* han sido probadas para determinar sus propiedades antibacterianas. Sin embargo, son taxonómicamente diversas y las familias *Elápidas* y *Vipéridas* consisten en más de 700 especies combinadas. Además, varios autores sugieren en general que el veneno de serpiente es una fuente poderosa para combatir las bacterias y que el número de especies que pueden contener propiedades antibacterianas es alto (Charvat et al., 2018).

Aunque los componentes efectivos dentro del veneno ofídico han sido aislados y probados para determinar su eficacia antibacteriana, faltan síntesis sobre la relación entre la composición del veneno y la eficacia antibacteriana (Rheubert et al., 2020). La evidencia científica indica que existen diferencias en la efectividad del veneno a nivel de familia, por ejemplo, siendo el veneno crudo de *Vipéridas* más efectivo contra ciertas bacterias (Gram-negativas) que *Elápidas*. Además, las pruebas antibacterianas del veneno de serpiente actualmente carecen de una dirección cuantitativa para encaminar los estudios futuros sobre qué venenos pueden tener la mayor probabilidad de eficacia (Rheubert et al., 2020).

A pesar que se evidencia y existe el avance científico, esto no ha sido suficiente, ya que hasta la fecha no hay compuestos antimicrobianos de proteínas o péptidos del veneno de una serpiente ha sido autorizado para uso clínico (Akef, 2019; Alam et al., 2019; Trim et al., 2021).

3.3.2. Potencial farmacológico y biotecnológico de las toxinas antibacterianas presentes en los venenos de serpientes

Los métodos empleados con anterioridad para el desarrollo de nuevos antibióticos no han podido cubrir el gran desarrollo de cepas multirresistentes que se ha generado; por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar estrategias antimicrobianas efectivas basadas en agentes naturales con diferentes mecanismos de acción (Boldrini-França et al., 2017).

Las moléculas antimicrobianas obtenidas a partir del veneno de serpiente han demostrado ser una interesante alternativa para controlar los microorganismos resistentes a los antibióticos convencionales, contribuyendo a la medicina por sus mecanismos de acción diferenciales y su versatilidad. Aunque los venenos de serpiente presentan efectos toxicológicos, todavía varias

proteínas, enzimas y toxinas aislados del veneno de serpiente han encontrado aplicación práctica como agentes farmacéuticos (Boldrini-França et al., 2017).

Las toxinas antimicrobianas a más de poseer efectos antimicrobianos también generan otro tipo de acciones, como por ejemplo, producen fuertes efectos miotóxicos, que a menudo producen una necrosis severa, además generan inflamación incluido la formación de edemas, producción de citoquinas, dolor al inducir alodinia térmica e hiperalgesia mecánica y parálisis por bloqueo de la transmisión neuromuscular (Chan et al., 2016). Por lo tanto, comprender el mecanismo de acción responsable de los efectos tóxicos y farmacológicos de los venenos, junto con sus caracterizaciones bioquímicas y estructurales, es fundamental para que puedan ser utilizados como prototipos biotecnológicos en diversas áreas médicas y científicas (Da Silva et al., 2016).

Uno de los procesos claves para ello es la caracterización venómica, que incluye técnicas proteómicas y transcriptómicas, el cual ayuda a mejorar la comprensión de los aspectos clínicos del envenenamiento humano, el mecanismo de acción de los venenos y sus toxinas, la prospección de toxinas con potencial biotecnológico-fármacos (Charvat et al., 2018).

En la literatura se han descrito varias toxinas que presentan actividad antimicrobiana en los venenos de serpiente. Muchas enzimas del veneno han demostrado una alta eficacia *in vitro*, pero aún existen desafíos para superar la toxicidad del huésped, la actividad hemolítica, así como la biodisponibilidad y la estabilidad de los mismos. Esto da como resultado la necesidad de una producción rentable y una optimización fisicoquímica de estas toxinas cuando sea necesario (Chan et al., 2016).

DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

4.1. DISCUSIÓN

Desde la aparición de los antibióticos, suscitada en 1940, la síntesis y el uso de diferentes antibióticos han tenido un impacto importante en la salud humana. La aparición de cepas resistentes ha hecho que las infecciones bacterianas sean cada vez más difíciles de tratar con los antibióticos disponibles. En particular, las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos para adquirir o modificar sus genes, un mecanismo acelerado de adaptación para la supervivencia de microorganismos tanto patógenos como no patógenos (Alam et al., 2019).

Por todo ellos se vuelve imprescindible el descubriendo y desarrollo de nuevas alternativas que sean capaces de generar actividad antimicrobiana. Los venenos de serpientes no son los únicos que poseen dicha actividad y que se encuentran en investigación. Entre estos animales venenosos, se puede mencionar de igual manera a los escorpiones, en el cual se han identificado péptidos antimicrobianos capaces de inhibir bacterias gramnegativas y grampositivas (Bordon et al., 2020).

Los venenos de escorpión son mezclas complejas constituidos por péptidos antimicrobianos, enzimas, aminoácidos, nucleótidos, lípidos etc. Estos péptidos antimicrobianos están constituidos por 13 a 56 aminoácidos de longitud, con secuencias muy diversas. La mayoría de ellos son catiónicos y presentan una notable flexibilidad estructural. Existen en conformaciones de espiral aleatorias, pero adoptan fácilmente estructuras helicoidales α anfipáticas (Harrison et al., 2016).

Entre los péptidos más estudiados se encuentra el Hadrurin, el cual fue capaz de inhibir el crecimiento de bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus* y gramnegativas, como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, con una CMI de 10–50 μM , sin embargo, también fue altamente hemolítico para los eritrocitos humanos a 30 μM . Por ello, se propuso como posible antimicrobiano solo para aplicaciones tópicas (Ortiz et al., 2016).

Otro péptido que se investiga es Pandinin1, que inhibe eficazmente el crecimiento de bacterias grampositivas con una CMI de 2–6 μM , mientras mantenía la hemólisis muy baja en concentraciones de hasta 21 μM (Parente et al., 2018).

De igual manera, BmKbpp demostró una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas con un rango de CMI de 2,3 a 4,7 μM . También fue activo contra algunas bacterias grampositivas, pero con una CMI más alta. Su actividad hemolítica puede considerarse leve, con un 40 % de hemólisis de eritrocitos humanos a una concentración relativamente alta de 50 μM (Parente et al., 2018).

Al revisar la actividad antimicrobiana se puede observar que una de las mayores desventajas con los péptidos de escorpiones es que la CMI contra los microorganismos probados es muy cercana a la concentración en la que son citotóxicos para las células de mamíferos. Además, estos PAMs no poseen especificidad, es decir, tienen la capacidad de formar poros en membranas distintas a las de las células bacterianas (Ghosh et al., 2019).

Por ello, para el desarrollo farmacéutico surgen dos problemáticas principales, en primer lugar, la toxicidad de los PAMs contra las células normales no puede predecirse con exactitud porque los PAMs se dirigen a la bicapa lipídica de las membranas de cualquier célula y no tienen objetivos o receptores específicos; y, en segundo lugar, los PAMs no cumplen sus objetivos

principales durante el desarrollo de la investigación farmacéutica hasta los ensayos clínicos avanzados (Ortiz et al., 2015). Otra dificultad para el desarrollo de los ensayos clínicos es el coste de la producción farmacéutica comercial, ya que un gramo de PAMs cuesta entre 100 y 600 dólares. Por ejemplo, el análogo sintético del péptido (omiganan), tiene una potente y amplia gama de actividades antibacterianas y antifúngicas *in vitro* contra un amplio espectro de microorganismos, pero cuando se llevó a cabo el ensayo clínico de fase III, el omiganan no logró alcanzar los objetivos primarios (Harrison et al., 2016).

Mientras que para los PAMs ofídicos el escenario es completamente diferente, ya que la CMI esta distante de la concentración necesaria para generar toxicidad, lo que indica una ventaja sobre los péptidos de escorpiones. No obstante, en ellos aún no se ha generado estudios en *in vivo* para poder dilucidar todos los efectos positivos y negativos que se podrían producir (Boldrini-França et al., 2017).

El desarrollo reciente de procesos proteómicos y transcriptómicos es útil para dilucidar la estructura química y las familias de péptidos de las proteínas purificadas de varios venenos de serpiente. Hasta el momento, se ha observado que la mayoría de los PAMs y toxinas del veneno de serpiente reportados y aislados de varias especies tienen el sistema de membrana bacteriana como su objetivo principal, es decir poseen especificidad (Parente et al., 2018). A pesar de contar con estudios innovadores que sustentan la actividad antimicrobiana de los venenos ofídicos, estos no muestran una síntesis sobre la relación entre la composición del veneno y la eficacia antibacteriana, lo que genera una carencia en la dirección cuantitativa para así poder encaminar los estudios futuros sobre qué venenos pueden tener la mayor probabilidad de eficacia (Bin Hafeez et al., 2021).

Además del énfasis en las propiedades terapéuticas antibacterianas del veneno de serpiente, también se debe prestar mucha atención a las nuevas tecnologías de síntesis química y el sistema de expresión heterólogo. Esto se puede realizar en la producción a gran escala, que es el objetivo final de la estrategia alternativa de descubrimiento de prototipos antibacterianos (Cao et al., 2018).

Por lo tanto, los estudios futuros deben centrarse en el mecanismo de acción de estos compuestos ofídicos en un sistema de cultivo de células de mamíferos *in vitro* o en el modelo animal *in vivo* para así poder conocer si estos venenos de serpiente presentan un efecto tóxico en el sistema de los mamíferos; particularmente probando y generando dosis de acción antimicrobiana seguras. Ya que en comparación a la información antes expuesta los péptidos y toxinas antimicrobianas de los venenos de serpientes no cuenta con esta clase de estudios a diferencia de los péptidos antimicrobianos de los escorpiones (Cao et al., 2018).

Es considerable mencionar un caso especial que respalda la falta de estudios y de importancia que gira en torno a la acción antimicrobiana de los péptidos ofídicos; El waprin es parte del grupo de PAMs (Nawaprin y Omwaprin), aislado de los venenos de las serpientes *Naja nigricollis* y *Oxyuranus microlepidotus* respectivamente. Este PAMs es uno de los últimos de ser aislados y a pesar de demostrar en los estudios de Nair et al., (2007) y Torres et al., (2003) una efectiva acción bactericida sobre cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, no ha existido estudios actuales que sigan con la línea investigativa.

4.2. CONCLUSIÓN

El presente trabajo investigativo evidencia el potencial farmacológico y biotecnológico de los péptidos y toxinas antimicrobianas aislados de veneno de serpientes. Para el efecto se analizaron 52 artículos científicos de revisión y experimentales, los mismos que fueron obtenidos gracias a motores de búsqueda y de diferentes bases digitales.

Se determinó que los péptidos antimicrobianos aislados de los venenos de serpientes más destacables son las catelicidinas, crotalidicina, defensinas y waprín, sin embargo, la línea investigativa resalta la acción e importancia de la crotalidicina y beta defensinas, pues estos son los que más han demostrado actividad antimicrobiana incluso en cepas multirresistentes. Por ejemplo, crotalidicina mostró actividad contra bacterias gramnegativas, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*; mientras que las beta-defensinas inhibieron a bacterias grampositivas como, *Staphylococcus aureus*, y gramnegativas como *Escherichia coli*. De igual manera, estos dos tipos de péptidos demostraron baja incidencia de generar hemólisis en los eritrocitos. Con respecto a los otros péptidos ofídicos es necesario más estudios para evaluar con mayor claridad su potencial antimicrobiano, ya que la cantidad de estudios experimentales es reducida.

Por otro lado, dentro de las toxinas antimicrobianas aisladas de los venenos de serpientes las que tienen mayor importancia y estudios enfocados a su acción antimicrobiana son la PLA2 y LAAO. Las mismas que poseen y evidencian un alto potencial antimicrobiano ante bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus cereus* y bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella*, además de que varios estudios demuestran su efectividad para la inhibición de cepas multirresistentes.

UCUENCA

Así, los péptidos y toxinas de los venenos ofídicos con acción antimicrobiana, llaman la atención por el actual creciente fármaco resistencia y este fue el principal motivo para esta investigación. Los estudios analizados se enfocan en aislar y probar la acción antibacteriana *in vitro*, por lo que se evidencia la necesidad de desarrollar estudios de ADME-Tox (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción - Toxicidad), para evaluar su potencial como una alternativa eficaz para combatir a infecciones bacterianas multirresistentes.

4.3. RECOMENDACIONES

- Seguir con la iniciativa de realizar mayor investigación experimental actual sobre péptidos y toxinas antimicrobianas, ya que se avecina una nueva era de resistencia antimicrobiana y se puede ver que el uso indiscriminado de antibióticos continua sin ningún reparo.
- Enfocar los estudios e investigaciones respecto al potencial antimicrobiano de los péptidos y toxinas ofídicas a pruebas con un enfoque al uso farmacológico en humanos, que prueben su eficacia y seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelkafi-Koubaa, Z., Aissa, I., Morjen, M., Kharrat, N., El Ayeb, M., Gargouri, Y., Srairi-Abid, N., & Marrakchi, N. (2016). Interaction of a snake venom l-amino acid oxidase with different cell types membrane. *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 757-764. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.09.065>
- Abid, I., Jemel, I., Alonazi, M., & Ben Bacha, A. (2020). A New Group II Phospholipase A2 from *Walterinnesia aegyptia* Venom with Antimicrobial, Antifungal, and Cytotoxic Potential. *Processes*, 8(12), 1560. <https://doi.org/10.3390/pr8121560>
- Agier, J., Efenberger, M., & Brzezińska-Błaszczak, E. (2015). Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Central-European Journal of Immunology*, 40(2), 225-235. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>
- Akef, H. M. (2019). Snake venom: Kill and cure. *Toxin Reviews*, 38(1), 21-40. <https://doi.org/10.1080/15569543.2017.1399278>
- Alam, I., Ojha R, Alam Ma, Quasimi H, & Alam O. (2019). Therapeutic potential of snake venoms as antimicrobial agents. *Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research*, 2(4). <https://doi.org/10.15761/FDCCR.1000136>
- Almeida, J. R., Lancellotti, M., Soares, A. M., Calderon, L. A., Ramirez, D., González, W., Marangoni, S., & Da Silva, S. L. (2016). CoaTx-II, a new dimeric Lys49 phospholipase A2 from *Crotalus oreganus abyssus* snake venom with bactericidal potential: Insights into its structure and biological roles. *Toxicon*, 120, 147-158. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.08.007>
- Almeida, J. R., Palacios, A. L. V., Patiño, R. S. P., Mendes, B., Teixeira, C. A. S., Gomes, P., & da Silva, S. L. (2019). Harnessing snake venom phospholipases A2 to novel approaches for overcoming antibiotic resistance. *Drug Development Research*, 80(1), 68-85. <https://doi.org/10.1002/ddr.21456>
- Babaie, M., Ghaem panah, A., Mehrabi, Z., & Mollaei, A. (2020). Partial Purification and Characterization of Antimicrobial Effects from Snake (*Echis carinatus*), Scorpion (*Mesosobothus epues*) and Bee (*Apis mellifera*) venoms. *Iranian Journal of Medical Microbiology*, 14(5), 460-477. <https://doi.org/10.30699/ijmm.14.5.460>
- Bala, A. A., Malami, S., Muhammad, Y. A., Kurfi, B., Raji, I., Salisu, S. M., Mohammed, M., Ambrose, G. O., Jibril, M., Galan, J. A., Sanchez, E. E., & Chedi, B. A. Z. (2022). Non-compartmental toxicokinetic studies of the Nigerian *Naja nigricollis* venom. *Toxicon: X*, 14, 100122. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2022.100122>
- Barros, E., Gonçalves, R. M., Cardoso, M. H., Santos, N. C., Franco, O. L., & Cândido, E. S. (2019). Snake Venom Cathelicidins as Natural Antimicrobial Peptides. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1415. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01415>

- Becerra, G., Plascencia, A., Luévanos, A., Domínguez, M., & Hernández, I. (2019). Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 29, 7.
- Ben Bacha, A., Alonazi, M. A., Elshikh, M. S., & Karray, A. (2018). A novel bactericidal homodimeric PLA2 group-I from *Walterinnesia aegyptia* venom. *International Journal of Biological Macromolecules*, 117, 1140-1146. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.024>
- Bickler, P. E. (2020). Amplification of Snake Venom Toxicity by Endogenous Signaling Pathways. *Toxins*, 12(2), 68. <https://doi.org/10.3390/toxins12020068>
- Bin Hafeez, A., Jiang, X., Bergen, P. J., & Zhu, Y. (2021). Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11691. <https://doi.org/10.3390/ijms222111691>
- Bocian, A., Ciszkowicz, E., Hus, K. K., Buczkowicz, J., Lecka-Szlachta, K., Pietrowska, M., Petrilla, V., Petrillova, M., Legáth, L., & Legáth, J. (2020). Antimicrobial Activity of Protein Fraction from *Naja ashei* Venom against *Staphylococcus epidermidis*. *Molecules*, 25(2), 293. <https://doi.org/10.3390/molecules25020293>
- Bocian, A., & Hus, K. K. (2020). Antibacterial properties of snake venom components. *Chemical Papers*, 74(2), 407-419. <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00939-y>
- Boldrini-França, J., Cologna, C. T., Pucca, M. B., Bordon, K. de C. F., Amorim, F. G., Anjolette, F. A. P., Cordeiro, F. A., Wiesel, G. A., Cerni, F. A., Pinheiro-Junior, E. L., Shibao, P. Y. T., Ferreira, I. G., de Oliveira, I. S., Cardoso, I. A., & Arantes, E. C. (2017). Minor snake venom proteins: Structure, function and potential applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1861(4), 824-838. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.12.022>
- Bordon, K. de C. F., Cologna, C. T., Fornari-Baldo, E. C., Pinheiro-Júnior, E. L., Cerni, F. A., Amorim, F. G., Anjolette, F. A. P., Cordeiro, F. A., Wiesel, G. A., Cardoso, I. A., Ferreira, I. G., Oliveira, I. S. de, Boldrini-França, J., Pucca, M. B., Baldo, M. A., & Arantes, E. C. (2020). From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.01132>
- Cai, S., Qiao, X., Feng, L., Shi, N., Wang, H., Yang, H., Guo, Z., Wang, M., Chen, Y., Wang, Y., & Yu, H. (2018). Python Cathelicidin CATHPb1 Protects against Multidrug-Resistant Staphylococcal Infections by Antimicrobial-Immunomodulatory Duality. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(5), 2075-2086. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00036>
- Cao, L., Dai, C., Li, Z., Fan, Z., Song, Y., Wu, Y., Cao, Z., & Li, W. (2018). Antibacterial Activity and Mechanism of a Scorpion Venom Peptide Derivative In Vitro and In Vivo. *PLOS ONE*, 7(7), e40135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040135>
- Chan, Y. S., Cheung, R. C. F., Xia, L., Wong, J. H., Ng, T. B., & Chan, W. Y. (2016). Snake venom toxins: Toxicity and medicinal applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(14), 6165-6181. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7610-9>

- Charvat, R. A., Strobel, R. M., Pasternak, M. A., Klass, S. M., & Rheubert, J. L. (2018). Analysis of snake venom composition and antimicrobial activity. *Toxicon*, *150*, 151-167. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.05.016>
- Chung, P. Y., & Khanum, R. (2017). Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *50*(4), 405-410. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.12.005>
- Corrêa, E. A., Kayano, A. M., Diniz-Sousa, R., Setúbal, S. S., Zanchi, F. B., Zuliani, J. P., Matos, N. B., Almeida, J. R., Resende, L. M., Marangoni, S., da Silva, S. L., Soares, A. M., & Calderon, L. A. (2016). Isolation, structural and functional characterization of a new Lys49 phospholipase A2 homologue from *Bothrops neuwiedi* urutu with bactericidal potential. *Toxicon*, *115*, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.02.021>
- Costa Andrade, B. (2016). Estudos dos mecanismos de ação envolvidos na atividade antimicrobiana da crotamina. *Repositório Institucional - Universidade Federal de São Paulo*. <https://repositorio.unifesp.br/xmlui/handle/11600/48315>
- Costa, T. R., Burin, S. M., Menaldo, D. L., de Castro, F. A., & Sampaio, S. V. (2016). Snake venom L-amino acid oxidases: An overview on their antitumor effects. *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, *20*, 23. <https://doi.org/10.1186/1678-9199-20-23>
- Costal-Oliveira, F., Stransky, S., Guerra-Duarte, C., Naves de Souza, D. L., Vivas-Ruiz, D. E., Yarlequé, A., Sanchez, E. F., Chávez-Olortegui, C., & Braga, V. M. M. (2019). L-amino acid oxidase from *Bothrops atrox* snake venom triggers autophagy, apoptosis and necrosis in normal human keratinocytes. *Scientific Reports*, *9*(1), 781. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37435-4>
- Cota Teixeira, S., Santos da Silva, M., Severo Gomes, A. A., Silvio Moretti, N., Silva Lopes, D., Ferro, E. A. V., & de Melo Rodrigues, V. (2022). Panacea within a Pandora's box: The antiparasitic effects of phospholipases A2 (PLA2s) from snake venoms. *Trends in Parasitology*, *38*(1), 80-94. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.07.004>
- da Silva Caldeira, C. A., Diniz-Sousa, R., Pimenta, D. C., dos Santos, A. P. A., Teles, C. B. G., Matos, N. B., da Silva, S. L., Stabeli, R. G., Camperi, S. A., Soares, A. M., & de Azevedo Calderon, L. (2021). Antimicrobial peptidomes of *Bothrops atrox* and *Bothrops jararacussu* snake venoms. *Amino Acids*, *53*(10), 1635-1648. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03055-y>
- Da Silva, S. L., Rowan, E. G., Albericio, F., Stábeli, R. G., Calderon, L. A., & Soares, A. M. (2016). Animal Toxins and Their Advantages in Biotechnology and Pharmacology. *BioMed Research International*, *2016*, 951561. <https://doi.org/10.1155/2014/951561>
- de Oliveira, Y. S., Corrêa, P. G., & Oguiura, N. (2018). Beta-defensin genes of the Colubridae snakes *Phalotris mertensi*, *Thamnodynastes hypoconia*, and *T. strigatus*. *Toxicon*, *146*, 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.02.048>

- Debono, J., Bos, M. H. A., Do, M. S., & Fry, B. G. (2019). Clinical implications of coagulotoxic variations in Mamushi (Viperidae: Gloydius) snake venoms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 225, 108567. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.108567>
- Dematei, A., Nunes, J. B., Moreira, D. C., Jesus, J. A., Laurenti, M. D., Mengarda, A. C. A., Vieira, M. S., do Amaral, C. P., Domingues, M. M., de Moraes, J., Passero, L. F. D., Brand, G., Bessa, L. J., Wimmer, R., Kuckelhaus, S. A. S., Tomás, A. M., Santos, N. C., Plácido, A., Eaton, P., & Leite, J. R. S. A. (2021). Mechanistic Insights into the Leishmanicidal and Bactericidal Activities of Batroxicidin, a Cathelicidin-Related Peptide from a South American Viper (*Bothrops atrox*). *Journal of Natural Products*, 84(6), 1787-1798. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00153>
- Diniz-Sousa, R., Caldeira, C. A. S., Kayano, A. M., Paloschi, M. V., Pimenta, Daniel. 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). 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 & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(4), 413-423. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12921>
- do Carmo Dietz, J., Andrade de Almeida, D., Cardoso Cintra, L., Francesco Rodrigues de Oliveira, B., Regina Magalhães, M., & Santos Amorim Jesuino, R. (2018). EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF *Crotalus durissus terrificus* CRUDE VENOM. *Ciência Animal Brasileira*, 19. <https://doi.org/10.1590/1809-6891v19e-51322>
- Escalante, T., Rucavado, A., Fox, J. W., & Gutiérrez, J. M. (2011). Key events in microvascular damage induced by snake venom hemorrhagic metalloproteinases. *Journal of Proteomics*, 74(9), 1781-1794. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.03.026>
- Falcao, C. B., & Radis-Baptista, G. (2020). Crotamine and crotalicidin, 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>
- Falcao, C. B., Torre, B. G., Pérez-Peinado, C., Barron, A. E., Andreu, D., & Rádis-Baptista, G. (2016). Viperidins: A novel family of cathelicidin-related peptides from the venom gland of South American pit vipers. *Amino Acids*, 46(11), 2561-2571. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1801-4>
- Fischer, T., & Riedl, R. (2022). Paracelsus' legacy in the faunal realm: Drugs deriving from animal toxins. *Drug Discovery Today*, 27(2), 567-575. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.003>
- Forde, E., & Devocelle, M. (2016). Pro-Moieties of Antimicrobial Peptide Prodrugs. *Molecules*, 20(1), 1210-1227. <https://doi.org/10.3390/molecules20011210>

- Geueke, B., & Hummel, W. (2016). A new bacterial l-amino acid oxidase with a broad substrate specificity: Purification and characterization. *Enzyme and Microbial Technology*, 31(1), 77-87. [https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(02\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(02)00072-8)
- Ghosh, A., Roy, R., Nandi, M., & Mukhopadhyay, A. (2019). Scorpion Venom–Toxins that Aid in Drug Development: A Review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 25(1), 27-37. <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9721-x>
- González García, M., San Juan Galán, J., Morales Ernesto, F. E., & González, A. J. O. (2017). Péptidos antimicrobianos: Potencialidades terapéuticas. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(2), 13.
- González Mendoza, J., Maguiña Vargas, C., & González Ponce, F. de M. (2019). La resistencia a los antibióticos: Un problema muy serio. *Acta Médica Peruana*, 36(2), 145-151.
- Gopcevic, K., Karadzic, I., Izrael-Zivkovic, L., Medic, A., Isakovic, A., Popović, M., Kekic, D., Stanojkovic, T., Hozic, A., & Cindric, M. (2021). Study of the venom proteome of *Vipera ammodytes ammodytes* (Linnaeus, 1758): A qualitative overview, biochemical and biological profiling. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part D: Genomics and Proteomics*, 37. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.cbd.2020.100776>
- Gould, K. (2016). Antibiotics: From prehistory to the present day. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(3), 572-575. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
- Gutiérrez, J. M., Calvete, J. J., Habib, A. G., Harrison, R. A., Williams, D. J., & Warrell, D. A. (2017). Snakebite envenoming. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63>
- Ha Gan, B., Gaynord, J., M. Rowe, S., Deingruber, T., & R. Spring, D. (2021). The multifaceted nature of antimicrobial peptides: Current synthetic chemistry approaches and future directions. *Chemical Society Reviews*, 50(13), 7820-7880. <https://doi.org/10.1039/D0CS00729C>
- Harrison, P. L., Abdel-Rahman, M. A., Miller, K., & Strong, P. N. (2016). Antimicrobial peptides from scorpion venoms. *Toxicon*, 88, 115-137. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.06.006>
- Hollmann, A., Martinez, M., Maturana, P., Semorile, L. C., & Maffia, P. C. (2018). Antimicrobial Peptides: Interaction With Model and Biological Membranes and Synergism With Chemical Antibiotics. *Frontiers in Chemistry*, 6(204). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922648/>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Izidoro, L. F. M., Sobrinho, J. C., Mendes, M. M., Costa, T. R., Grabner, A. N., Rodrigues, V. M., da Silva, S. L., Zanchi, F. B., Zuliani, J. P., Fernandes, C. F. C., Calderon, L. A., Stábeli, R. G., & Soares, A. M. (2016). Snake Venom L-Amino Acid Oxidases: Trends in Pharmacology and Biochemistry. *BioMed Research International*, 2015, 19. <https://doi.org/10.1155/2014/196754>

Jallouk, A. P., Palekar, R. U., Pan, H., Schlesinger, P. H., & Wickline, S. A. (2016). Chapter Two—Modifications of Natural Peptides for Nanoparticle and Drug Design. En R. Donev (Ed.), *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (Vol. 98, pp. 57-91). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2014.12.001>

Kasai, K., Ishikawa, T., Nakamura, T., & Miura, T. (2016). Antibacterial properties of l-amino acid oxidase: Mechanisms of action and perspectives for therapeutic applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(19), 7847-7857. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6844-2>

Kumar, P., Kizhakkedathu, J. N., & Straus, S. K. (2018). Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>

Lazo, F., Vivas-Ruiz, D. E., Sandoval, G. A., Rodríguez, E. F., Kozlova, E. E. G., Costal-Oliveira, F., Chávez-Olortegui, C., Severino, R., Yarlequé, A., & Sanchez, E. F. (2017). Biochemical, biological and molecular characterization of an L-Amino acid oxidase (LAAO) purified from *Bothrops pictus* Peruvian snake venom. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 139, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.10.001>

Lewies, A., Du Plessis, L. H., & Wentzel, J. F. (2019). Antimicrobial Peptides: The Achilles' Heel of Antibiotic Resistance? *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(2), 370-381. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9465-0>

Lima, H. V. D., Cabral dos Santos, T. M., Alves de Sousa Silva, M. M., da Silva Albuquerque, J. V., Magalhães Melo, L., de Figueirêdo Freitas, V. J. de F., & Rádis-Baptista, G. (2022). The Rhodamine B-encrypted Viperacidin Peptide, RhoB-Ctn[1-9], Displays In vitro Antimicrobial Activity Against Opportunistic Bacteria and Yeasts. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 23(2), 172-179. <https://doi.org/10.2174/1389201022666210322123903>

Longbottom, J., Shearer, F. M., Devine, M., Alcoba, G., Chappuis, F., Weiss, D. J., Ray, S. E., Ray, N., Warrell, D. A., Castañeda, R. R. de, Williams, D. J., Hay, S. I., & Pigott, D. M. (2018). Vulnerability to snakebite envenoming: A global mapping of hotspots. *The Lancet*, 392(10148), 673-684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31224-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31224-8)

Luchini, L. S. G., Pidde, G., Squaiella-Baptistão, C. C., & Tambourgi, D. V. (2019). Corrigendum: Complement System Inhibition Modulates the Pro-Inflammatory Effects of a Snake Venom Metalloproteinase. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01539>

Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5186781/>

Modahl, C. M., Saviola, A. J., & Mackessy, S. P. (2021). Integration of transcriptomic and proteomic approaches for snake venom profiling. *Expert Review of Proteomics*, 18(10), 827-834. <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1995357>

- Mohamed Abd El-Aziz, T., Garcia Soares, A., & Stockand, J. D. (2019). Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. *Toxins*, *11*(10), 564. <https://doi.org/10.3390/toxins11100564>
- Munawar, A., Ali, S. A., Akrem, A., & Betzel, C. (2018). Snake Venom Peptides: Tools of Biodiscovery. *Toxins*, *10*(11), 474. <https://doi.org/10.3390/toxins10110474>
- Mwangi, J., Hao, X., Lai, R., & Zhang, Z.-Y. (2019). Antimicrobial peptides: New hope in the war against multidrug resistance. *Zoological Research*, *40*(6), 488-505. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2019.062>
- Nair, D. G., Fry, B. G., Alewood, P., Kumar, P. P., & Kini, R. M. (2007). Antimicrobial activity of omwaprin, a new member of the waprins family of snake venom proteins. *The Biochemical Journal*, *402*(1), 93-104. <https://doi.org/10.1042/BJ20060318>
- Nunes, E., Friehling, B., Barros, E., de Oliveira, C., Verbisck, N., Flores, T., de Freitas Júnior, A., Franco, O., de Macedo, M., Migliolo, L., & Luna, K. (2020). Antibiofilm Activity of Acidic Phospholipase Isoform Isolated from Bothrops erythromelas Snake Venom. *Toxins*, *12*(9), 606. <https://doi.org/10.3390/toxins12090606>
- Oguiura, N., Corrêa, P. G., Rosmino, I. L., de Souza, A. O., & Pasqualoto, K. F. M. (2022). Antimicrobial Activity of Snake β -Defensins and Derived Peptides. *Toxins*, *14*(1), 1. <https://doi.org/10.3390/toxins14010001>
- Oliveira, N. G. J., Cardoso, M. H., Velikova, N., Giesbers, M., Wells, J. M., Rezende, T. M. B., de Vries, R., & Franco, O. L. (2020). Physicochemical-guided design of cathelicidin-derived peptides generates membrane active variants with therapeutic potential. *Scientific Reports*, *10*(1), 9127. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66164-w>
- Oliveira-Júnior, N. G., Freire, M. S., Almeida, J. A., Rezende, T. M. B., & Franco, O. L. (2018). Antimicrobial and proinflammatory effects of two viperidins. *Cytokine*, *111*, 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.09.011>
- Oliveira-Mendes, B. B. R. de, Miranda, S. E. M., Sales-Medina, D. F., Magalhães, B. de F., Kalapothakis, Y., Souza, R. P. de, Cardoso, V. N., Barros, A. L. B. de, Guerra-Duarte, C., Kalapothakis, E., & Horta, C. C. R. (2019). Inhibition of Tityus serrulatus venom hyaluronidase affects venom biodistribution. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *13*(4), e0007048. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007048>
- Oñate-Garzón, J. F., Manrique-Moreno, M., & Patiño González, E. (2017). Actividad antimicrobiana de péptidos catiónicos diseñados a partir de un péptido neutro. *Acta Biológica Colombiana*, *22*(2), 35. <https://doi.org/10.15446/abc.v22n2.59665>
- Ortiz, E., Gurrola, G. B., Schwartz, E. F., & Possani, L. D. (2015). Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon*, *93*, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.233>

- Ortiz, E., Gurrola, G. B., Schwartz, E. F., & Possani, L. D. (2016). Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon*, *93*, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.233>
- Ortiz Prado, E., Molina, C., Ramírez, D., Espín, E., & Fierro, D. (2016). Perspectivas actuales sobre el uso terapéutico del veneno de serpientes. *VozAndes*, 47-52.
- Parente, A. M. S., Daniele-Silva, A., Furtado, A. A., Melo, M. A., Lacerda, A. F., Queiroz, M., Moreno, C., Santos, E., Rocha, H. A. O., Barbosa, E. G., Carvalho, E., Silva-Júnior, A. A., Silva, M. S., & Fernandes-Pedrosa, M. D. F. (2018). Analogs of the Scorpion Venom Peptide Stigmurin: Structural Assessment, Toxicity, and Increased Antimicrobial Activity. *Toxins*, *10*(4), 161. <https://doi.org/10.3390/toxins10040161>
- Pérez-Peinado, C., Dias, S. A., Domingues, M. M., Benfield, A. H., Freire, J. M., Rádis-Baptista, G., Gaspar, D., Castanho, M. A. R. B., Craik, D. J., Henriques, S. T., Veiga, A. S., & Andreu, D. (2018). Mechanisms of bacterial membrane permeabilization by crotalicidin (Ctn) and its fragment Ctn(15-34), antimicrobial peptides from rattlesnake venom. *The Journal of Biological Chemistry*, *293*(5), 1536-1549. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.000125>
- Phua, C. S., Vejayan, J., Ambu, S., Ponnudurai, G., & A, G. (2017). Purification and antibacterial activities of an L-amino acid oxidase from king cobra (*Ophiophagus hannah*) venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, *18*, 198-207. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992012000200010>
- Pino, A., & Lazaridis, T. (2018). Effects of Peptide Charge, Orientation, and Concentration on Melittin Transmembrane Pores. *Biophysical Journal*, *114*(12), 2865-2874. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.05.006>
- Post, Y., Puschhof, J., Beumer, J., Kerckamp, H. M., de Bakker, M. A. G., Slagboom, J., de Barbanson, B., Wevers, N. R., Spijkers, X. M., Olivier, T., Kazandjian, T. D., Ainsworth, S., Iglesias, C. L., van de Wetering, W. J., Heinz, M. C., van Ineveld, R. L., van Kleef, R. G. D. M., Begthel, H., Korving, J., ... Clevers, H. (2020). Snake Venom Gland Organoids. *Cell*, *180*(2), 233-247.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.038>
- Rangsipanuratt, W., Sandee, A., Daduang, J., & Janwithayanuchit, I. (2019). Antibacterial activity of snake venoms against bacterial clinical isolates. *Pharmaceutical Sciences Asia*, *46*(2), 80-87. <https://doi.org/10.29090/psa.2019.02.018.0003>
- Resende, L. M., Almeida, J. R., Schezaro-Ramos, R., Collaço, R. C. O., Simioni, L. R., Ramírez, D., González, W., Soares, A. M., Calderon, L. A., Marangoni, S., & da Silva, S. L. (2017). Exploring and understanding the functional role, and biochemical and structural characteristics of an acidic phospholipase A2, AplTx-I, purified from *Agkistrodon piscivorus leucostoma* snake venom. *Toxicon*, *127*, 22-36. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.01.002>

Rey-Suárez, P., Acosta, C., Torres, U., Saldarriaga-Córdoba, M., Lomonte, B., & Núñez, V. (2018). MipLAAO, a new L-amino acid oxidase from the redbellied coral snake *Micrurus mipartitus*. *PeerJ*, 2018(6). Scopus. <https://doi.org/10.7717/peerj.4924>

Rheubert, J. L., Meyer, M. F., Strobel, R. M., Pasternak, M. A., & Charvat, R. A. (2020). Predicting antibacterial activity from snake venom proteomes. *PLOS ONE*, 15(1), e0226807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226807>

Rodríguez Solís, A. J., Villegas Villarreal, E. C., & Corzo Burguete, G. A. (2019). Venenos animales, fuente para el desarrollo de agentes terapéuticos. *Inventio*, 15(36), 45-53. <https://doi.org/10.30973/inventio/2019.15.36/6>

Rončević, T., Puizina, J., & Tossi, A. (2019). Antimicrobial Peptides as Anti-Infective Agents in Pre-Post-Antibiotic Era? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5713. <https://doi.org/10.3390/ijms20225713>

Sala, A., Cabassi, C. S., Santospirito, D., Polverini, E., Flisi, S., Cavirani, S., & Taddei, S. (2018). Novel *Naja atra* cardiotoxin 1 (CTX-1) derived antimicrobial peptides with broad spectrum activity. *PLOS ONE*, 13(1), e0190778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190778>

Salamá, W. H., Ibrahim, N. M., El Hakim, A. E., Bassuiny, R. I., Mohamed, M. M., Mousa, F. M., & Ali, M. M. (2018). L-Amino acid oxidase from *Cerastes vipera* snake venom: Isolation, characterization and biological effects on bacteria and tumor cell lines. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 150, 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.06.064>

Samy Perumal, R. P., Kandasamy, M., Gopalakrishnakone, P., Stiles, B. G., Rowan, E. G., Becker, D., Shanmugam, M. K., Sethi, G., & Chow, V. T. K. (2016). Wound Healing Activity and Mechanisms of Action of an Antibacterial Protein from the Venom of the Eastern Diamondback Rattlesnake (*Crotalus adamanteus*). *PLOS ONE*, 9(2), e80199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080199>

Sanhajariya, S., Duffull, S. B., & Isbister, G. K. (2018). Pharmacokinetics of Snake Venom. *Toxins*, 10(2), 73. <https://doi.org/10.3390/toxins10020073>

Soares, T. G., Santos, J. L. D., Alvarenga, V. G. D., Santos, J. S. C., Leclercq, S. Y., Faria, C. D., Oliveira, M. A. A., Bemquerer, M. P., Sanchez, E. O. F., de Lima, M. E., Figueiredo, S. G., & Borges, M. H. (2020). Biochemical and functional properties of a new L-amino acid oxidase (LAAO) from *Micrurus lemniscatus* snake venom. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 1517-1527. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.033>

Solano Godoy, J. A., Molano Cardona, E. D., Bernal Bautista, M. H., Murillo Arango, W., Solano Godoy, J. A., Molano Cardona, E. D., Bernal Bautista, M. H., & Murillo Arango, W. (2020). Actividad fosfolipasa, hemolítica y bactericida preliminar del veneno de la serpiente de cascabel del Tolima. *Ciencia en Desarrollo*, 11(1), 119-127. <https://doi.org/10.19053/01217488.v11.n1.2020.9869>

- Sudharshan, S., & Dhananjaya, B. L. (2016a). Antibacterial activity of an acidic phospholipase A2 (NN-XIb-PLA2) from the venom of *Naja naja* (Indian cobra). *SpringerPlus*, 5, 112. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1690-y>
- Sudharshan, S., & Dhananjaya, B. L. (2016b). Antibacterial potential of a basic phospholipase A2 (VRV-PL-VIIIa) from *Daboia russelii pulchella* (Russell's viper) venom. *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 21, 17. <https://doi.org/10.1186/s40409-015-0014-y>
- Sulca, M. A., Remuzgo, C., Cárdenas, J., Kiyota, S., Cheng, E., Bemquerer, M. P., & Machini, M. T. (2017). Venom of the Peruvian snake *Bothriopsis oligolepis*: Detection of antibacterial activity and involvement of proteolytic enzymes and C-type lectins in growth inhibition of *Staphylococcus aureus*. *Toxicon*, 134, 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.05.019>
- Tasoulis, T., & Isbister, G. K. (2017a). A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *Toxins*, 9(9), E290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>
- Tasoulis, T., & Isbister, G. K. (2017b). A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *Toxins*, 9(9), 290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>
- Tasoulis, T., & Isbister, G. K. (2017c). A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *Toxins*, 9(9), 290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>
- Thankappan, B., & Angayarkanni, J. (2019). Biological characterization of omw1 and omw2: Antimicrobial peptides derived from omwaprin. *3 Biotech*, 9(8), 295. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1801-x>
- Thornton, S. L. (2016). Snakes. En P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)* (pp. 310-312). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00786-7>
- Torrejón, D., Quispe, E., Bautista, L., Sandoval, G., Rodríguez, E., Lazo, F., vivas-Ruiz, D., & Yarlequé, A. (2019). Purificación y algunas propiedades bioquímicas y moleculares de una nueva fosfolipasa A2 no miotóxica del veneno de la serpiente *Bothrops atrox*. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 85(4), 505-517. <https://doi.org/10.37761/rsqp.v85i4.263>
- Torres, A. M., Wong, H. Y., Desai, M., Moochhala, S., Kuchel, P. W., & Kini, R. M. (2003). Identification of a novel family of proteins in snake venoms. Purification and structural characterization of nawaprin from *Naja nigricollis* snake venom. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40097-40104. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305322200>
- Trim, C. M., Byrne, L. J., & Trim, S. A. (2021). Utilisation of compounds from venoms in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 1-66. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.001>
- Ullah, A. (2020). Structure-Function Studies and Mechanism of Action of Snake Venom L-Amino Acid Oxidases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 110. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00110>

- Uluseker, C., Kaster, K. M., Thorsen, K., Basiry, D., Shobana, S., Jain, M., Kumar, G., Kommedal, R., & Pala-Ozkok, I. (2021). A Review on Occurrence and Spread of Antibiotic Resistance in Wastewaters and in Wastewater Treatment Plants: Mechanisms and Perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 12, 717809. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717809>
- UNEP. (2020). *Antimicrobial resistance: A global threat*. UNEP - UN Environment Programme. <http://www.unep.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/antimicrobial-resistance-global-threat>
- van Harten, R. M., van Woudenberg, E., van Dijk, A., & Haagsman, H. P. (2018). Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines*, 6(3), E63. <https://doi.org/10.3390/vaccines6030063>
- Vanzolini, T., Bruschi, M., Rinaldi, A. C., Magnani, M., & Fraternali, A. (2022). Multitalented Synthetic Antimicrobial Peptides and Their Antibacterial, Antifungal and Antiviral Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 545. <https://doi.org/10.3390/ijms23010545>
- Waheed, H., Moin, S. F., & Choudhary, M. I. (2017). Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics. *Current Medicinal Chemistry*, 24(17), 1874-1891. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170605091546>
- Wei, L., Gao, J., Zhang, S., Wu, S., Xie, Z., Ling, G., Kuang, Y.-Q., Yang, Y., Yu, H., & Wang, Y. (2016). Identification and Characterization of the First Cathelicidin from Sea Snakes with Potent Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity and Special Mechanism *. *Journal of Biological Chemistry*, 290(27), 16633-16652. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.642645>
- Woo, S. Y., & Lee, H. (2017a). Effect of lipid shape on toroidal pore formation and peptide orientation in lipid bilayers. *Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP*, 19(32), 21340-21349. <https://doi.org/10.1039/c7cp02708g>
- Woo, S. Y., & Lee, H. (2017b). Effect of lipid shape on toroidal pore formation and peptide orientation in lipid bilayers. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19(32), 21340-21349. <https://doi.org/10.1039/C7CP02708G>
- Zhang, Q.-Y., Yan, Z.-B., Meng, Y.-M., Hong, X.-Y., Shao, G., Ma, J.-J., Cheng, X.-R., Liu, J., Kang, J., & Fu, C.-Y. (2021). Antimicrobial peptides: Mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Medical Research*, 8, 48. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2>

ANEXOS

Anexo 1.

Matriz general – Base de datos de Excel con 101 artículos científicos e información relacionada a los venenos ofídicos, toxinas y péptidos con actividad antimicrobiana.

INGRESAR AL LINK:

https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vQWr-RPx-0aWUz-PcVyhU1pBxJy6rd83SMUmIvLTynPibsvC1-Ysqx_GQZKLJG9WkoZkbJ-Y-T-vEyO/pubhtml?gid=0&single=true

Anexo 2.

Matriz específica – Base de datos de Excel con 52 artículos científicos e información relacionada a los venenos ofídicos, toxinas y péptidos con actividad antimicrobiana, fueron previamente seleccionados de la matriz general según los criterios de inclusión y exclusión.

INGRESAR AL LINK:

https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vQWr-RPx-0aWUz-PcVyhU1pBxJy6rd83SMUmIvLTynPibsvC1-Ysqx_GQZKLJG9WkoZkbJ-Y-T-vEyO/pubhtml?gid=1165396614&single=true