

DOI: <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.704>

Análisis bioinformático de toxinas animales con aplicaciones farmacológicas y su incidencia en posibles terapias para la salud

Bioinformatic analysis of animal toxins with pharmacological applications and their incidence in possible therapies for health

María Belén Álvarez Robles

malvarez2856@uta.edu.ec

Universidad Técnica de Ambato

Ambato – Ecuador

Christian Alexander Salinas Villegas

casalinasv@estudiantes.uhemisferios.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-9808-9224>

Universidad Técnica de Ambato

Ambato – Ecuador

Artículo recibido: 30 de mayo de 2023. Aceptado para publicación: 03 de junio de 2023.

Conflictos de Interés: Ninguno que declarar.

Resumen


En este estudio se analizó los péptidos presentes en las toxinas de diferentes animales con aplicación biotecnológica, especialmente para el sector farmacéutico como alternativa medicinal, en la investigación se abordó la actividad peptídica con carácter antinociceptivo, antiepiléptico, y anticancerígeno. Para el desarrollo, se inició con la recopilación de la información genética en base a sus toxinas peptídicas de diferentes especies que tengan cierta homología tanto secuencial como estructural, para ello se usaron bases de datos almacenadas en fuentes como UNIPROT y RCS PDB. Con la ayuda de programas digitales como ESPript 3.0 se comparó las secuencias de aminoácidos (aa) a la par y con ayuda del software PYMOL, se observa como el péptido con actividad biológica confiere su estructura tridimensional, es destacable la participación de la formación de los puentes de cisteína que brindan estabilidad a la estructura peptídica. Además, con el uso de MEGA X se realizaron árboles filogenéticos que permiten evidenciar la distancia evolutiva de los grupos de toxinas establecidos. Al final se logró clasificar los diferentes péptidos de acuerdo con su secuencia y estructura mismas que presentan una alta homología, por tanto, compartiendo mecanismos de acción entre sí, para el grupo antinociceptivo y antiepiléptico actúan modulando los canales iónicos del sistema nervioso central, y el grupo de péptidos anticancerígeno, su actividad radica en los receptores de membrana. Por otra parte, la distancia evolutiva entre los grupos resulta muy estrecha a pesar de sus diferentes cualidades entre especies de la misma familia, por tanto, la conciliación del fármaco puede encontrarse en la mayoría de los péptidos de los diferentes grupos estudiados.

Palabras clave: péptidos, toxinas, aminoácidos, secuencias homólogas, bioinformática

Abstract

In this, the peptides present in the toxins of different animals with biotechnological application were analyzed, especially for the pharmaceutical sector as a medicinal alternative, in the investigation the peptide activity with an antinociceptive, antiepileptic and anticancer character was addressed. For the development, it began with the compilation of the genetic information based on its toxic peptides of different species that will have a certain homology, both sequential and structural, for this purpose its use of hidden databases in sources such as UNIPROT and RCS PDB. With the help of digital programs such as ESPript 3.0, the amino acid sequences (aa) were compared side by side and with the help of the PYMOL software, it is observed how the peptide with biological activity transmitted its three-dimensional structure, the participation of the formation of the cysteine bridges that provide stability to the peptide structure. In addition, with the use of MEGA X, phylogenetic trees were made that allow evidencing the evolutionary distance of the established toxic groups. At the end, the different peptides will be defined according to their identical sequence and structure that present a high homology, therefore, sharing mechanisms of action with each other, for the antinociceptive and antiepileptic group to act by modulating the ion channels of the central nervous system, and for the group of anticancer peptides, their activity lies in membrane receptors. On the other hand, the evolutionary distance between the groups is very close despite their different qualities between species of the same family, therefore, the reconciliation of the drug can be found in most of the peptides of the different studies.

Keywords: peptides, toxins, amino acids, homologous sequences, bioinformatic

Todo el contenido de LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, publicados en este sitio está disponibles bajo Licencia Creative Commons . 

Como citar: Álvarez Robles, M. B., & Salinas Villegas, C. A. (2023). Análisis bioinformático de toxinas animales con aplicaciones farmacológicas y su incidencia en posibles terapias para la salud. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* 4(2), 1560–1581. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.704>

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones científicas en las áreas farmacéuticas y biotecnológicas han revolucionado la calidad de vida de las personas, esto se debe a mejoras en cuanto la salud se refiere, así lo señala las Naciones Unidas (2019) según los indicadores por cada mil habitantes, se refleja la disminución de 19.1 a 7.6, desde el año 1950 hasta mediados del 2020. Así como también se evidencia en el crecimiento demográfico, el cual se estima llegar a los 8.5 billones de habitantes para el año 2030 (World Health Organization, 2021).

Pese a lo mencionado anteriormente, la salud a nivel mundial constantemente vive bajo riesgo, las principales causas de muerte a nivel mundial continúan siendo por enfermedades crónicas e infecciones, los derrames cerebrales y enfermedades coronarias lideran con el mayor número de muertes, 9 y 6 millones respectivamente, mientras que en tercer puesto de la lista se encuentran los fallecimientos ocasionados por COVID-19, alcanzando alrededor de 3 millones de muertes para finales del 2021 (OMS, 2021).

Bajo estos hechos, es conveniente y oportuno estar a la vanguardia con soluciones eficientes y accesible a la población, con la creación de fármacos que puedan, no solo tratar dichas enfermedades sino también prevenirlas (Trevelyan, 2021).

En la actualidad el desarrollo de herramientas biotecnológicas, abren la posibilidad de enfrentar cualquier problemática a nivel mundial, gracias el estudio, descubrimiento y desarrollo de técnicas moleculares, en medio de la naturaleza siempre se ha encontrado la respuesta ante cualquier eventualidad, valiéndose así de diversas fuentes como minerales, plantas y animales, en estos últimos se basará este estudio, con la peculiaridad que para ellos se ha enfocado en las toxinas presentes en lo venenos de ciertas especies, mismos que ancestralmente fueron usados, sim embargo con el refinamiento de los procedimientos y nuevas técnicas se puede dar origen a soluciones médicas.

La ciencia encargada del estudio de los agentes químicos y el comportamiento en el organismo es la toxicología. Uno de los agentes en estudio son los venenos, y se perciben como una sustancia tóxica, en contacto con un individuo puede generar efectos nocivos y/o letales, en pequeñas dosis (Roldán, 2016).

El uso de estos venenos como medicina tradicional, presenta cierta cuestionabilidad en cuanto a su efectividad, debido a que estos se componen de varias enzimas (coctel enzimático), péptidos, sales minerales, carbohidratos entre otros, todos estos presentan individualmente ciertos beneficios y perjuicios a la salud, el 95% del total en peso seco son polipéptidos activos, el aislamiento y regulación de alguno de ellos puede tener un carácter benéfico, tomando en cuenta la actividad biológica que desempeñe, una vez en contacto con un organismo vivo (Karalloedde, 1995).

Los avances en las ciencias ómicas han permitido que mediante tecnológicas bioinformáticas, moleculares, y fisicoquímicas se pueda separar, diferenciar y caracterizar la funcionalidad de los péptidos en una determinada especie, por ejemplo, en el veneno del arácnido *Hadronyche versuta* se han encontrado 1,000 péptidos activos, hallando a través de los mismos, nuevos fármacos efectivos, así es el caso de Captopril, fármaco usado para tratar la hipertensión, proveniente del veneno de la especie de serpiente *Bothrops jararaca* (Chen, Xu, Zhang, & Wang, 2018) (Rodriguez, Villarreal, Corzo, 2019).

Ciencias como la proteómica, genómica y transcriptómica, han permitido el análisis de cada péptido, además de saber a detalle su estructura y funcionalidad, dando lugar a la diferenciación y posterior clasificación en familias y superfamilias de acuerdo con cada una de las particulares

que estas presenten (Wilson & Dally, 2018). Todos estos descubrimientos en la actualidad son recopilados y almacenados en bases de datos bioinformáticos como Gene Bank, UniprotKB, PDB entre muchas otras (Kaas & Craik, 2015).

A partir de estas bibliotecas virtuales se puede, generar, descubrir nuevos compuestos con interés medicinal o biotecnológico, partiendo de sus estudio y análisis y su posterior ensayo, logrando su producción en pequeña y gran escala, siempre y cuando se establezcan todos los protocolos, procedimientos y pruebas que garanticen y respalden el funcionamiento de dichos compuestos y que no alteren o de manera mínima funciones vitales para la vida o el desarrollo normal de esta (Calvete et al., 2015).

Para la comunidad científica es importante organizar a cada molécula o conjunto de ellas como lo son péptidos y proteínas, de acuerdo con sus características genéticas y actividad bioquímica, generando familias y posteriormente super familias. Como consecuencia el análisis secuencial y estructural y los mecanismos de acción de cada dominio, dicho esto se estima que pueden existir alrededor de 100 000 familias dentro de cada 15 000 superfamilias (Das, Dawson, & Orengo, 2015). Sin embargo, las agrupaciones pueden variar dependiendo el tipo de variable a considerar, de manera general se presentan las siguientes familias.

La familia α , este tipo de estructura secundaria se caracteriza por presentar un enrollamiento α -helicoidal, el número de aminoácidos varía entre 25 y 40 (Beltrán, 2014). Otra importante familia es del tipo β y se diferencia de la anterior por poseer una estructura a manera de hoja plegada, presente en las toxinas de animales venenosos (Yeaman & Yount, 2004). La combinación de estos dos tipos de familias resulta en otro grupo de mayor número de aminoácidos, y por el contrario la ausencia de estos en otra familia.

Los mecanismos de acción resultantes de la actividad de los péptidos de las toxinas de estos animales se basan en dos, el primero de ellos se concentra en la regulación de los canales iónicos o el bloqueo de estos, estos canales actúan principalmente en iones de Na, Ca y K y dentro de cada 9 subtipos cada uno con propiedades diferentes y específicas, actúan directamente en células del sistema nervioso (Gonçalves, Benoit, & Kurz, 2018).

El segundo mecanismo es el que actúa directamente sobre las líneas celulares, específicamente en la membrana celular, inhibiendo el crecimiento de estas por apoptosis o necrosis, esto se debe por la estabilidad que posee esta unión, gracias a los puentes (Dubinnyi & Dubovskii, 2021).

El desarrollo de las herramientas biotecnológicas ha permitido conocer estas características anteriormente mencionadas y no solo eso, sino también la regulación y control de cada una, develando así el potencial y ventajas de estos péptidos bioactivos pueden llegar a poseer, logrando así el tratamiento de enfermedades crónicas e infecciosas a través de fármacos específicos y eficientes (Chen, Xu, Zhang, & Wang, 2018).

Hace algunos años se pensaría en la dificultad de producción de fármacos a través de muestras de venenos, sin embargo con las actuales herramientas moleculares y bioinformáticas es posible sintetizar millones de péptidos para su uso comercial, sin embargo antes de ello es importante conocer técnicas bioquímicas para filtrar la muestra hasta alcanzar cierta pureza que permita caracterizarla completamente, así se tiene el uso de cromatografía HPLC, electroforesis, SDS-PAGE, para finalmente con ayuda de sistemas de expresión, junto al ADN recombinante, el uso de PCR, permita su producción en volúmenes considerables y de fácil acceso para la población mundial (Hu et al., 2014) (Rodríguez, Villareal & Corzo, 2019).

MÉTODO

Recopilación de secuencias y estructuras tridimensionales en péptidos de toxinas de animales

Como primer paso se realizó la búsqueda de toxinas que han sido usadas con alguna aplicación biotecnológica, como agentes antimicrobianos, antipiréticos, anticancerígenos, y analgésicos. Posterior a ello se buscó en la base de datos (RCSB-PDB) péptidos con características similares, recopilando de esta manera la secuencia de aminoácidos, estructuras tridimensionales y entre otras especificaciones de interés (Sánchez & García, 2021).

Evaluación de Homologías secuenciales y estructurales

Una vez encontradas las secuencias, se procedió a clasificarlas según el mecanismo de acción de cada una y a partir de estas, descubrir otras estructuras, esto se realizó con la intervención de la plataforma UniProt, que permite el análisis de la homología de una secuencia de interés (BLAST), además que la plataforma brinda información relevante como el porcentaje de identidad, la fuente del organismos o especie entre otras características. Con fines investigaciones se escogió una variada gama de péptidos con diferentes variables para lograr un mejor análisis a la par que se pueda generar una base de datos con información amplia y relevante (Espín & García, 2021).

El proceso en este punto es similar a lo realizado anteriormente con la única diferencia que, en vez de colocar una secuencia, se agrega una estructura tridimensional, y la plataforma encargada de proporcionar dicha información y análisis es la denominada PDBFold, de acuerdo con sus siglas Protein structure comparison in 3D data base of secondary structure matching (Instituto Europeo de Bioinformática; EMBL-EBI, 2021).

Alineamiento Múltiples de Secuencias

Una vez recopilada y agrupada (Antinociceptivo, antiepiléptico, anticancerígeno) la base de datos de acuerdos a los péptidos en las toxinas del veneno de animales de diferentes especies, con las secuencias de cada uno en formato FASTA, y con el uso de la herramienta T-Coffe, se logró obtener un alineamiento múltiple. Posteriormente con el resultado obtenido se introduce a otra herramienta bioinformática en este caso se usó ESript 3, esta plataforma permite un análisis más detallado, en lo que respecta a las secuencias como la diferenciación entre aminoácidos con respecto a la conservación.

Análisis de la estructura de las secuencias

Para este punto, es necesario el uso del software PYMOL, mediante el cual es posible obtener estructuras tridimensionales a través de sus secuencias o simplemente el análisis de estas, puesto que este programa tiene relación con las anteriores herramientas mencionadas, de tal manera que resulta preciso su análisis de manera visual, lo cual esclarece la contrastación entre cada una de ellas.

Determinación de la Filogenia

Como último paso a seguir es la evaluación filogenética que posean los diferentes péptidos dentro de cada grupo formado es decir por su aplicación biotecnológica, para ello se usó el software MEGA X, en donde se inserta las respectivas secuencias alineadas se ajustan los parámetros de análisis y se obtienen los tres diferentes arboles filogenéticos (Balseca & Cerda, 2021).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta investigación se compiló diferentes toxinas peptídicas y se las agrupó en función de su respectiva actividad biológica para este análisis se reconocen 3 grupos: antinociceptivo, antiepiléptico, y anticancerígeno, cada uno de ellos posee 12, 14 y 14 péptidos, respectivamente. El primero que encabeza cada grupo es el modelo principal, punto de partida para la búsqueda (BLAST) y análisis posteriores de los demás, para ello se seleccionó aquellos péptidos con mayor porcentaje de identidad (I%) superior al 40% en secuencia y/o estructura. (Nota: La información a detalle de cada péptido se puede visualizar al final del documento)

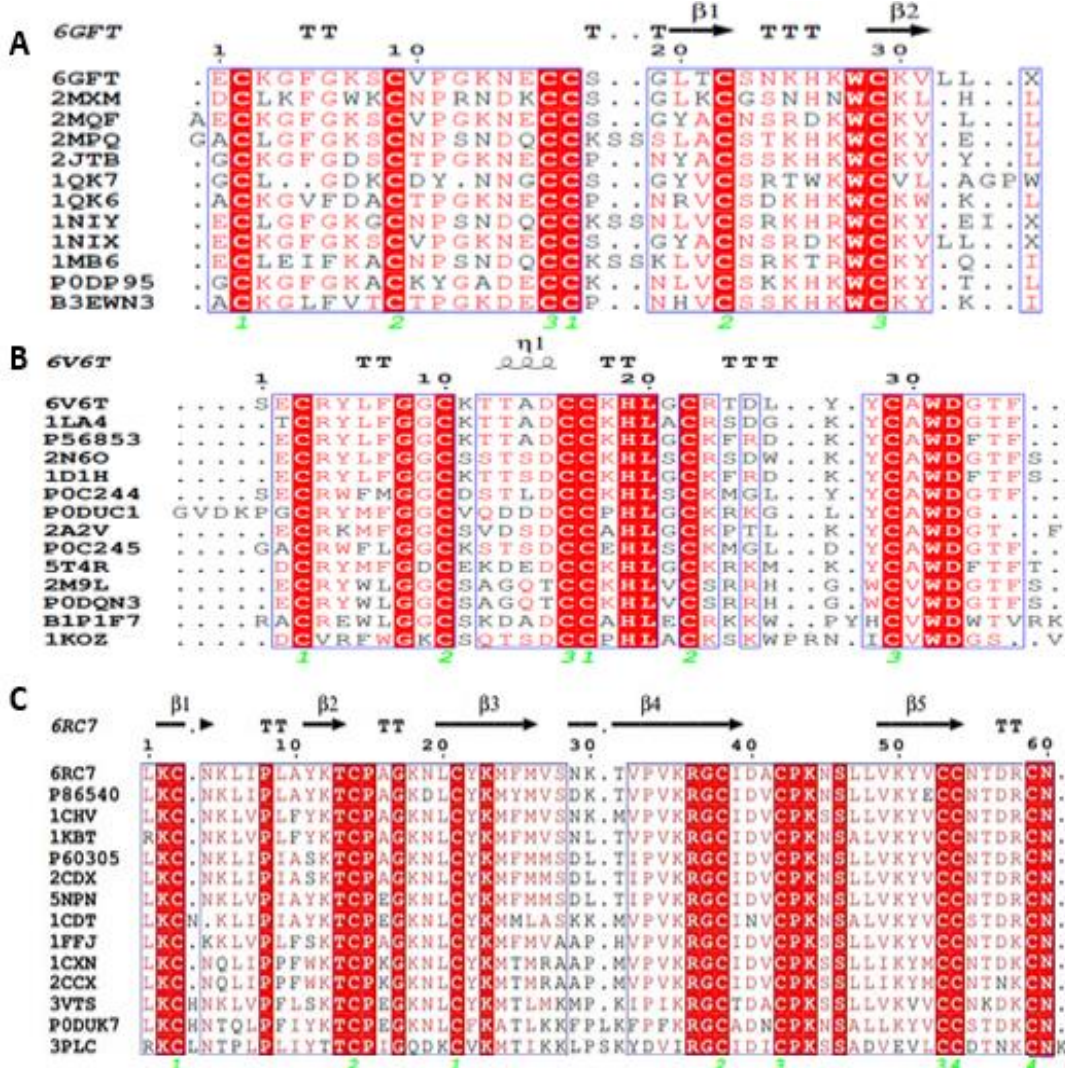
De modo que para el grupo con actividad antinociceptiva, se tiene como base al péptido Cyriotoxina-1a, correspondiente a la especie *Cyriopagopus schioedtei* de 34 aminoácidos (aa), el número de aa de este grupo varía de 32 a 36, además cada uno de ellos posee un código proporcionado por la base de datos (RSCB y UNIPROT) (Ver Anexos). Para el péptido descrito se maneja el código 6GFT, este y todos los pertenecientes a este grupo tienen como mecanismo de acción la regulación total o parcial de los canales iónicos (Na, K, Ca) presentes en las células del sistema nervioso central, responsables de la transmisión del olor, de ahí su importancia del estudio para desarrollar nuevas y mejores terapias para tratar el dolor, ocasionado por enfermedades o accidentes catastróficos (Ferrat, Bosmans, Tytgat, Pimentel, & Chagot, 2005) (Gonçalves, y otros, 2019).

El grupo de péptidos antiepilépticos por otro lado, basan su mecanismo de acción en la activación de los canales iónicos principalmente y en la mayoría, de sodio (NaV) y en los subtipos 1.1 y 1.3 es la diferencia con el anterior grupo mencionado, aunque, recientes estudios han demostrado que la inhibición del subtipo 2.1 del canal de potasio ha logrado cierta eficacia en el tratamiento del Síndrome de Dravet, en la actualidad únicamente se logra tratar esporádicamente dicho síndrome, la mira está puesta en la contrastación total del efecto (Chun, Yanni, & Linlin, 2020).

El último grupo de estudio corresponde al de actividad anticancerígena, sin lugar a duda representa hasta el día de hoy, un problema que necesita soluciones inmediatas, el tratamiento o posible solución es directamente sobre las líneas celulares mediante actividad cito y/o hemolítica, ambas interactúan en sobre los componentes de las membranas celulares, como fosfolípidos, sulfatos, los canales iónicos también tienen cierta incidencia, sin embargo la eficiencia de tratamiento todavía representa un reto, en ocasiones por su baja especificidad (Susuki, Athauda, & Moriyama, 2015).

Figura 1

Secuencia y Estructura de péptidos con mecanismos: antinociceptivo, antiepiléptico y anticancerígeno



Nota: Alineamiento múltiple de secuencias antinociceptivas con un parámetro de puntaje de global de identidad mínimo del 50% utilizando plataforma bioinformática ESript 3.0. (Robert & Gouet, 2014). (A) Antinociceptivo, (B) Antiepiléptico, (C) Anticancerígeno.

En la Figura 1 se compilan los análisis de las secuencias correspondientes a cada grupo antes mencionado. Para el primero de ellos, que corresponde al grupo de toxinas peptídicas con función antinociceptiva, se puede evidenciar una elevada similitud general se evidencia por la coloración roja de cada letra (AA), los aa que presentan una estricta similitud corresponden a la Cisteína (Cys - C), los pares de estos resultan en 3 puentes di sulfuro, debajo de cada cuadro se indica el emparejamiento del aa, el triptófano es otro de compuesto que presenta una estricta similaridad según el análisis realizado (Dabrowski-Tumanski, y otros, 2018).

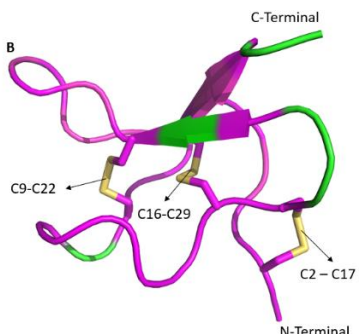
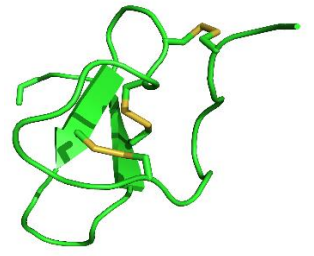
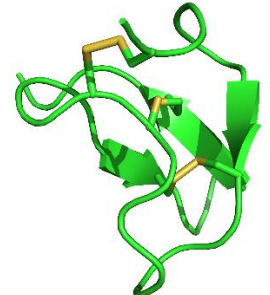
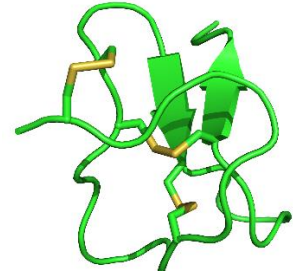
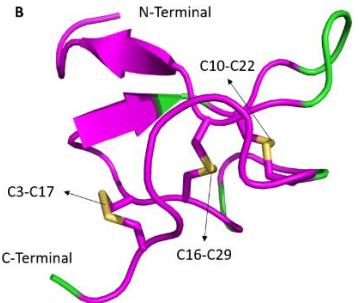
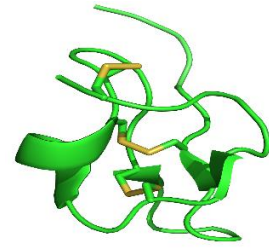
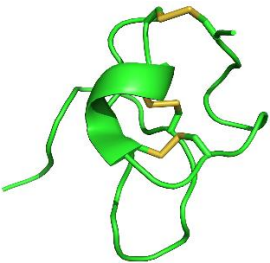
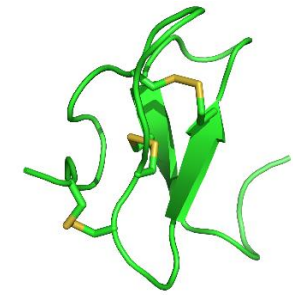
Para el grupo de toxinas peptídicas con carácter antiepiléptico (Figura 1-B), sucede algo similar a lo mencionado anteriormente con la diferencia de que, la identidad estricta, además de los puentes de Cisteina (C-C) también están presentes aminoácidos como: Glicina, Histidina, Leucina, Acido Aspártico y nuevamente el Triptófano, aunque ciertos autores señalan como aa representativos para este grupo únicamente a glicina, leucina y lisina. El software usado además

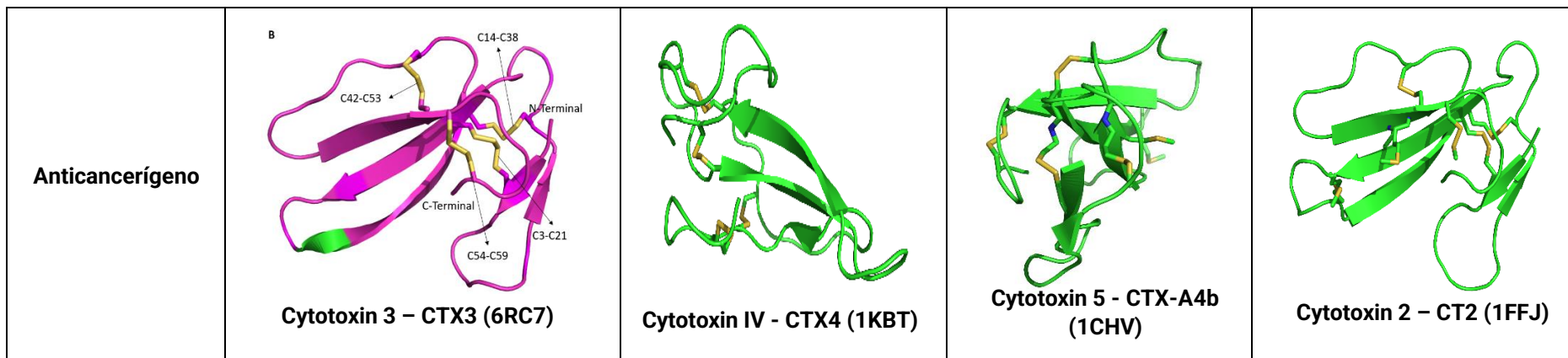
de permitir el análisis secuencial brinda informacional adicional como el tipo de plegamiento que posee la estructura tridimensional de la misma, en la parte superior se observar lo que representaría a una alfa hélice (Beltrán, 2014).

La similitud global del alineamiento en la Figura 1-C sigue siendo muy alta, pero en menor porcentaje (90%) que los dos grupos anteriores, esto se debe a que las cadenas de aminoácidos son más extensas (alrededor de 60 aa), mientras que los que presentan estricta identidad son: lisina, prolina, treonina, serina, asparagina y cisteína, este en ultimo en particular, además de estar presente en todos los grupos, para este en especial cabe resaltar la presencia de 4 puentes disulfuro, y la conformación estructural que brinda la parte superior del recuadro de la Figura 1-C es del tipo lamina β , e informa la presencia de 5 estructuras.

Tabla 1

Contrastación Estructural de las secuencias con aplicaciones biotecnológicas

Estructura Base		Estructuras con Identidad estructural		
		1	2	3
Antinociceptivo	 <p>Cyriotoxin-1a (6GFT)</p>	 <p>Mu-terapeotoxina-Hhn2b (2MQF)</p>	 <p>Mu-terapotoxina-Tp1a (2MXM)</p>	 <p>Huwentoxin-I (1QK6)</p>
	 <p>Delta-theraphotoxin-Hm1b (6V6T)</p>	 <p>Delta-theraphotoxin-Hm1a (2N6O)</p>	 <p>Beta/omega-theraphotoxin-Tp1a (2M9L)</p>	 <p>Kappa-theraphotoxin-Scg1a (1LA4)</p>



Nota: Para las estructuras base: Nombre – (Código **PDB**), región **conservada** en “rosa” región **no conservada** en “verde” y **puentes disulfuro** en “amarillo”.

En el grupo perteneciente a estructuras con carácter antinociceptivo, se evidencia la presencia de tres puentes disulfuro, este motivo estructural que presentan estas estructuras se conoce con el nombre de Inhibidor del nudo de cisteína (ICK) comúnmente hallado en péptidos de las toxinas de arañas y ciertos moluscos (Dabrowski-Tumanski, y otros, 2018). Además en la Tabla 1 se logra apreciar la similitud entre los diferentes péptidos de distintas especies del mismo grupo, así la estructura base 6GFT (*Cyriopagopus schioedtei*) y 2MXM (*Thrixopelma pruriens*), el primero señalado corresponde al asilamiento de la tarántula de tierra proveniente de Malasia, mientras que el segundo proviene de países de América del sur, se puede distinguir el distanciamiento geográfico, pero, a pesar de ello la similitud es palpable, tanto así que los puentes disulfuro de ambas estructuras coinciden en las mismas posiciones, además la desviación cuadrática media (RMSD) obtenida en el software PYMOL es de apenas 0.630, en comparación al porcentaje de similitud secuencial (57.1%) es decir que a pesar de no tener una similitud estrictamente secuencial, el carácter biológico que otorga la estructura tridimensional es semejante (Museo de Historia Natural de Berna, 2022). Este análisis ocurre para el resto de los casos en los grupos identificados anteriormente.

Según Ferrat, et al. (2005) las estructuras del primer grupo (antinociceptiva) poseen una conformación denominada "típica de Knottina" debido a que poseen dos hojas beta en sentido antiparalelo, junto hasta 3 hilos de residuos unidos por puentes disulfuro, en conjunto esto confiere la estabilidad necesaria para que el péptido logre actuar modulando los canales iónicos de las células del sistema nervioso central. Estas toxinas logran inhibir alrededor de 9 subtipos de canales iónicos, el canal "target" de interés es el 1.7, en este se ha logrado modular los niveles de dolor, el resto controla problemas relacionados al corazón y musculo, por tanto, un riesgo potencial, ya que puede generar parálisis, o incluso la muerte (Gonçalves, Benoit, & Kurz, 2018).

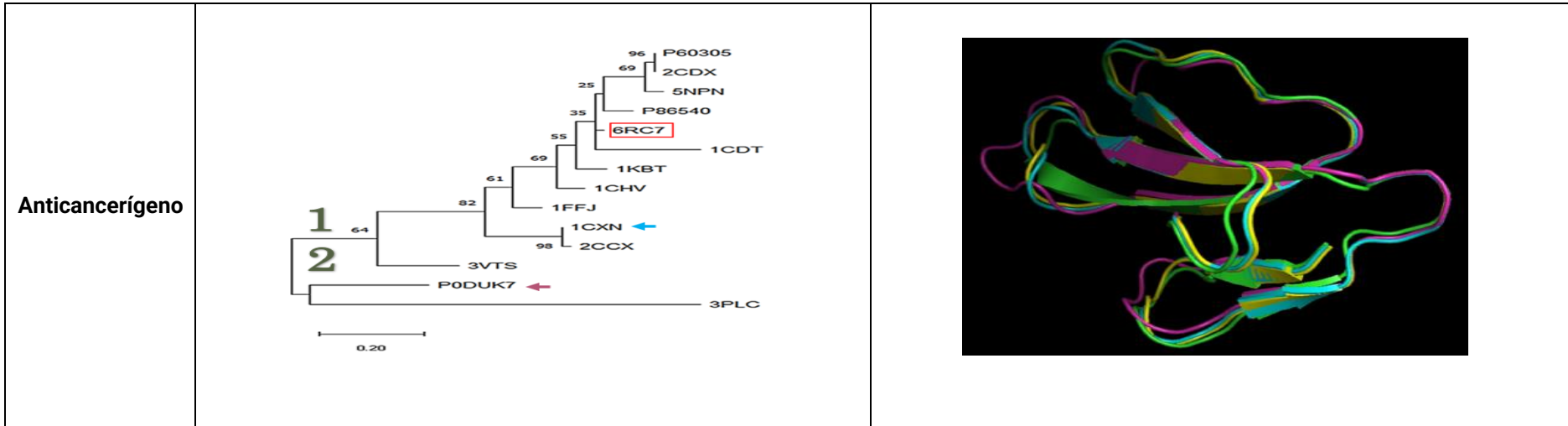
El segundo grupo, tiene una estructura bastante similar, cuenta con el mismo motivo estructural "knottina" siendo también muy estable a diferentes temperaturas, pH, y diversas enzimas actuando sobre distintos tipos de canales iónicos para prometedoras terapias médicas (Kintzing & Cochran, 2016). La única diferencia con el anterior grupo (antinociceptivo) es que en vez de hojas plegadas beta, estas poseen 2 alfa hélices, cabe destacar que, a pesar de esto, el mecanismo de acción no se ve afectado (Richards & Milligan, 2018). Al comparar estructuras como 6V6T y 1LA4 el RMSD incrementa a 1.115 en comparación al del grupo de péptidos antinociceptivo, a pesar de ellos esta desviación no resulta significativa, y su similitud estructural perdura, en el análisis estructural por posición con respecto a los puentes de disulfuro estos, apenas difieran en una posición.

Con respecto al último grupo con actividad anticancerígena la conformación estructural es diferente a lo mencionado, esta forma 5 láminas beta, lo que da origen a 3 bucles, las mismas que se conectan por 4 puentes disulfuro, según lo descrito por Kini & Doley, (2010) este tipo de estructura se denomina "3 dedos" (3FP o TFPD) esta estructura se caracteriza por la reacción fosfaditilserina, que se da entre el peptido y los fosfolípidos de la membrana, la serina y lisina son los aminoácidos que mayor interacción tienen para estabilizar la unión. Al comparar las especies *Naja kaouthia* (6RC7) y *Naja atra* (1KBT) de manera estructural tienen un RMSD de 1.542 teniendo en cuenta el volumen de dicha estructura (60 aminoácidos), la similitud resulta claramente idéntica, al igual que los puentes disulfuro en cada una de las posiciones. Las investigaciones hechas por Dubovski et al. (2003) señala que las secuencias de estas toxinas que tengan en la posición 28 el residuo de serina, o el residuo prolina posición 30, en presencia de líneas celulares cuentan con actividad anticancerígena, pero el residuo Ser28 posee una desventaja frente a Pro30 en cuanto a efectividad debido a que este último permite que los bucles hidrofóbicos pueden penetrar mucho más en la membrana lipídica de manera que solo las toxinas con esta característica poseen una interacción más intensa y son: 1FFJ, 1CXN, 2CCX, 3VTS, P0DUK7 y 3PLC.

Tabla 2

Análisis de la filogenia en contraste con la estructura

	FILOGENIA	SIMILITUD ESTRUCTURAL
Antinociceptivo		
Antiepiléptico		



Nota: Árbol filogenético generado de las secuencias de aminoácidos de péptidos, por el modelo Dayhoff; modelo seleccionado a partir del método Maximum Likelihood (Máxima verosimilitud) con un bootstrap de 1000 réplicas.

Para entender el análisis de cada árbol filogenético es importante conocer su lectura, de modo que la distancia evolutiva está condicionado por la longitud de cada rama, es decir mientras menos longitud exista, mayor será la conservación evolutiva de cada especie en relación con el ancestro común, además si dentro de cada grupo existe una distancia corta como sucede con 1NIX y 2MQF (Antinociceptivo), significa que sus características son muy similares pero con gran distanciamiento al ancestro común, para el primer grupo los más próximos son los péptidos 2MPQ Y 1NIY. Sin embargo, el análisis para el péptido **Cyriotoxina-1a** (6GFT), de cual surgen el resto, indica tener mayor relación con los señalados en la Tabla 2, que son: **Mu-terafotoxina-Osp1a** (P0DP95), **Huwentoxina-I** (1QK6) y **Beta / kappa-terapotoxina-Hlv1a** (B3EWN3), mismos que se representa a la derecha, y como se ve al realizar la superposición de estos 4 péptidos, se tiene una relación aproximada del 100% en su estructura, mientras que el RMSD es de tan solo 0.55 Å correlacionando así la estructura con la filogenia obtenida.

El segundo grupo, se logran evidenciar 3 clados o ramales, además si observa una estrecha relación especialmente entre los péptidos del clado 1 y 2, la mayoría de ellos se debe a que están relacionados por pertenecer a la misma familia o especie, (P56853 y 1D1H – POC244 y POC245) exceptuando 2M9L (*Thrixopelma pruriens*) y P0DQN3 (*Bumba pulcherrimaklaasi*) que a pesar de no pertenecer ni a la misma especie o familia, comparten características similares o conservadas, ciertos autores señalan que se debe a una evolución convergente de las diferentes especies, para adaptarse a diferentes hábitats (**Stern, 2013**). Estructuralmente se aprecia la similitud entre las estructuras **Delta-terafotoxina-Hm1b** (6V6T) con **Kappa-theraphotoxina-Scg1a** (1LA4), **Kappa-terafotoxina-Cg1a 1** (2A2V) y **Mu-terafotoxina-Pn3a** (5T4R), teniendo una similitud del 100% y un RMSD de 1.1 Å.

La filogenia del grupo de péptidos con carácter anticancerígeno muestra un arraigamiento mayor al encontrado en el grupo anterior, tanto así que tan solo se logran evidenciar dos clados (Ver Tabla 2) el primero de ellos con una estrecha similitud entre la mayoría de toxinas peptídicas, pero con una distancia evolutiva considerable, las familias y especies influyen de manera directa, en cuanto a la similitud estructural se tiene que los péptidos **Citotoxina 3 – CTX3** (6RC7) mayor relación estructural con **Cardiotoxina gamma - CRTγ** (1CXN), **Mu-elapitoxina-Na1a** (P0DUK7) y **Citotoxina 4 - CTXM3** (1CDT) poseen 100% de similitud con RMSD de 0.8 Å concordando con la filogenia presentada.

CONCLUSIONES

En la investigación se logró recopilar diferentes toxinas con una posible utilidad en biotecnológica sobre todo en el área de farmacología, aislados de distintos animales como arañas, tarántulas y serpientes, la ayuda bioinformática permite realizar rigurosos análisis con aplicación directa y potencial en terapias antinociceptiva, antiepiléptica y anticancerígena. El estudio y análisis permitió obtener una clasificación de acuerdo a sus mecanismos de acción, filtrando y analizando la secuencia estructural y secuencial dentro de cada grupo, de tal manera que se identificó que péptidos con carácter antinociceptivo y antiepiléptico actúan modulando los canales iónicos del sistema nervioso mediante el bloqueo o inhibición parcial de los mismos, mientras que los péptidos de las toxinas anticancerígenas influyen directamente sobre los receptores de líneas celulares.

También se evidenció que a pesar de tener secuencias con porcentaje de similitud bajas (alrededor del 50%) tienen o presentan la misma funcionalidad, si es que la conformación estructural presenta las características necesarias para cumplir dicha funcionalidad, esto se demostró también a través del análisis filogenético.

REFERENCIAS

Beltrán, J. (2014). Métodos para la selección de características y clasificación de péptidos. CENTRO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y DE EDUCACIÓN SUPERIOR DE ENSENADA, BAJA CALIFORNIA, 28-29-30-31.

Cardoso, F. C., Dekan, Z., Rosengren, K. J., Erickson, A., Vetter, I., Deuis, J. R., . . . Lewis, R. J. (2015). Identification and Characterization of ProTx-III [-TRTX-Tp1a], a New Voltage-Gated Sodium Channel Inhibitor from Venom of the Tarantula *Thrixopelm pruriens*. *Molecular Pharmacology*, 88(2), 291–303. doi:10.1124/mol.115.098178

Chen, J.-Q., Zhang, Y.-Q., Dai, J., Luo, Z.-M., & Liang, S.-P. (2005). Antinociceptive effects of intrathecally administered huwentoxin-I, a selective N-type calcium channel blocker, in the formalin test in conscious rats. *Toxicon*, 45(1), 15-20. doi:10.1016/j.toxicon.2004.08.018

Chong, H. P., Tan, K. Y., & Tan, C. (2020). Cytotoxicity of Snake Venoms and Cytotoxins From Two Southeast Asian Cobras (*Naja sumatrana*, *Naja kaouthia*): Exploration of Anticancer Potential, Selectivity, and Cell Death Mechanism. *Front Mol Biosci*. doi:10.3389/fmolb.2020.583587

Chun, G., Yanni, K., & Linlin, M. (2020). A selective NaV1.1 activator with potential for treatment of Dravet syndrome epilepsy. *BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY*, 1-3.

Dabrowski-Tumanski, P., Rubach, P., Goundaroulis, D., Dorier, J., Sułkowski, P., Millett, K. C., . . . Sulkowska, J. I. (2018). KnotProt 2.0: a database of proteins with knots and other entangled structures. *Nucleic Acids Research*, 1-9. doi:10.1093/nar/gky1140

Dubovskii, P. V., Dubinnyi, M. A., Konshina, A. G., Kazakova, E. D., Sorokoumova, G. M., Ilyasova, T. M., . . . Efremov, R. G. (2017). Structural and Dynamic “Portraits” of Recombinant and Native Cytotoxin I from *Naja oxiana*: How Close Are They? *Biochemistry*, 56(34), 4468-4477. doi:10.1021/acs.biochem.7b00453

DUBOVSKII, P. V., LESOVOY, D. M., DUBINNYI, M. A., KONSHINA, A. G., UTKIN, Y. N., EFREMOV, R. G., & ARSENIYEV, A. S. (2005). 2005). Interaction of three-finger toxins with phospholipid membranes: comparison of S- and P-type cytotoxins. *Biochemical Journal*, 387(3), 807-815. doi:10.1042/BJ20041814

Ferrat, G., Bosmans, F., Tytgat, J., Pimentel, C., & Chagot, T. (2005). *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 1-3.

Ferrat, G., Bosmans, F., Tytgat, J., Pimentel, C., Chagot, B., Gilles, N., . . . Corzo, G. (2005). Solution structure of two insect-specific spider toxins and their pharmacological interaction with the insect voltage-gated Na⁺ channel. *Proteins: Structure, Fu and Bioinformatics*, 59(2), 368-379. doi:10.1002/prot.20424

Gilquin, B., Roumestand, C., Zinn-Justin, S., Ménez, A., & Toma, F. (1993). Refined three-dimensional solution structure of a snake cardiotoxin: Analysis of the side-chain organization suggests the existence of a possible phospholipid binding site. *Biopolymers*, 33(11), 1659-1675. doi:10.1002/bip.360331104

Girish, V. M., Kumar, S., Joseph, L., Jobichen, C., Kini, R. M., & Sivaraman, J. (2012). Identification and Structural Characterization of a New Three-Finger Toxin Hemachatoxin from *Hemachatus haemachatus* Venom. *PLoS ONE*, 7(10). doi:10.1371/journal.pone.0048112

Gonçalves, T. C., Benoit, E., Kurz, M., Lucarain, L., F. S., Combemale, S., . . . Partiseti, M. (2019). From identification to functional characterization of cyriotoxin-1a, an antinociceptive toxin from *Cyriopagopus schioedtei* spider. *British Journal of Pharmacology*., 1298-1314. doi:10.1111/bph.14628

Gonçalves, T., Benoit, E., & Kurz, M. (2018). From identification to functional characterization of cyriotoxin-1a, an antinociceptive toxin from the spider *Cyriopagopus schioedtei*. *British Pharmacological Society*, 2-3.

Gonçalves, T., Benoit, E., Kurz, M., Lucarain, L., Fouconnier, S., Combemale, S., . . . Partiseti, M. (2019). From identification to functional characterization of cyriotoxin-1a, an antinociceptive toxin from *Cyriopagopus schioedtei* spider. *British Journal of Pharmacology.*, 1298-1314. doi:10.1111/bph.14628

Jahnke, W., Mierke, D. F., Béress, L., & Kessler, H. (1994). Structure of Cobra Cardiotoxin CTXI as Derived from Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Distance Geometry Calculations. *Journal of Molecular Biology*, 240(5), 445–458. doi:10.1006/jmbi.1994.1460

Jayaraman, G., Kumar, T. K., Tsai, C.-C., Srisailam, S., Yu, C. C.-H., & Ho, C.-L. (2000). Elucidation of the solution structure of cardiotoxin analogue V from the Taiwan cobra (*Naja naja atra*)-Identification of structural features important for the lethal action of snake venom cardiotoxin. *Protein Science*, 9(4), 637-646. Obtenido de 10.1110/ps.9.4.637

K.-Y., C., C.-M., C., Y.-C., H., A.A., V., G.S., R., & W.-G., W. (1994). Two distinct types of cardiotoxin as revealed by the structure and activity relationship of their interaction with zwitterionic phospholipid dispersions. *Journal of Biological Chemistry*, 269(20), 14473-14483. Obtenido de [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)36647-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)36647-4/pdf)

Kini, R. M., & Doley, R. (2010). Structure, function and evolution of three-finger toxins: Mini proteins with multiple targets. *Toxicon*, 56(6), 855–867. doi:10.1016/j.toxicon.2010.07.010

Kintzing, J. R., & Cochran, J. R. (2016). Engineered knottin peptides as diagnostics, therapeutics, and drug delivery vehicles. *Current Opinion in Chemical Biology*, 34, 143–150. doi:10.1016/j.cbpa.2016.08.022

Klint, J. K., Chin, Y. K.-Y., & Mobli, M. (2015). Rational Engineering Defines a Molecular Switch That Is Essential for Activity of Spider-Venom Peptides against the Analgesics Target NaV1.7. *Molecular Pharmacology*, 88(6), 1002–1010. doi:10.1124/mol.115.100784

Klint, J. K., Smith, J. J., Vetter, I., Rupasinghe, D. B., Er, S. Y., Senff, S., . . . King, G. F. (2015). Seven novel modulators of the analgesic target NaV1.7 uncovered using a high-throughput venom-based discovery approach. *British Journal of Pharmacology*, 172(10), 2445–2458. doi:10.1111/bph.13081

Lee, S.-C., Lin, C.-C., Wang, C.-H., Wu, P.-L., Huang, H.-W., Chang, C.-I., & Wu, W. (2014). Endocytotic Routes of Cobra Cardiotoxins Depend on Spatial Distribution of Positively Charged and Hydrophobic Domains to Target Distinct Types of Sulfated Glycoconjugates on Cell Surface. *Journal of Biological Chemistry*, 289(29), 20170-20181. doi:10.1074/jbc.M114.557157

Li, D., Xiao, Y., Hu, W., Xie, J., Bosmans, F., Tytgat, J., & Liang, S. (2003). Function and solution structure of hainantoxin-I, a novel insect sodium channel inhibitor from the Chinese bird spider *Selenocosmia hainana*. *FEBS Letters*(555), 616–622. doi:10.1016/s0014-5793(03)01303-6

Liu, Z., Cai, T., Zhu, Q., Deng, M., Li, J., Zhou, X., . . . Liang, S. (2013). Structure and Function of Hainantoxin-III, a Selective Antagonist of Neuronal Tetrodotoxin-sensitive Voltage-gated Sodium Channels Isolated from the Chinese Bird Spider *Ornithoctonus hainana*. *Journal of Biological Chemistry*, 288(28), 20392–20403. doi:10.1074/jbc.M112.426627

Liu, Z., Dai, J., Chen, Z., Hu, W., Xiao, Y., & Liang, S. (2003). Isolation and characterization of hainantoxin-IV, a novel antagonist of tetrodotoxin-sensitive sodium channels from the Chinese bird spider *Selenocosmia hainana*. *Cellular and Molecular Life Science*, 60(5), 972-978. doi:10.1007/s00018-003-2354-x

- Lü, S., Liang, S., & Gu, X. (1999). Three-Dimensional Structure of Selenocosmia huwena Lectin-I (SHL-I) from the Venom of the Spider Selenocosmia huwena by 2D-NMR. *Journal of Protein Chemistry*, 18(5), 609–617. doi:10.1023/a:1020663619657
- Meir, A., Cherki, R., Kolb, E., Lagunt, Y., & Bajayo, N. (2011). Jerusalem Patente n° WO 2011/033358 A2. Obtenido de <https://patentimages.storage.googleapis.com/0a/8a/65/168f85343bbbe1/WO2011033358A2.pdf>
- Minassian, N. A., Gibbs, A., Shih, A. Y., Liu, Y., Neff, R. A., Sutton, S. W., . . . Wickenden, A. D. (2013). Analysis of the Structural and Molecular Basis of Voltage-sensitive Sodium Channel Inhibition by the Spider Toxin Huwentoxin-IV (μ -TRTX-Hh2a). *Journal of Biological Chemistry*, 288(31), 22707–22720. doi:10.1074/jbc.m113.461392
- Museo de Historia Natural de Berna. (25 de Noviembre de 2022). Catálogo mundial de arañas. Obtenido de "Detalles taxonómicos *Omothymus schioedtei* Thorell, 1891: <https://wsc.nmbe.ch/species/37369>
- Nguyen, T. T., Folch, B., Létourneau, M., Truong, N. H., Doucet, N., Fournier, A., & Chatenet, D. (2014). Design of a Truncated Cardiotoxin-I Analogue with Potent Insulinotropic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(6), 2623–2633. doi:10.1021/jm401904q
- O'CONNELL, J. F., BOUGIS, P. E., & WUTHRICH, K. (1993). Determination of the nuclear-magnetic-resonance solution structure of cardiotoxin CTX IIb from *Naja mossambica mossambica*. *European Journal of Biochemistry*, 213(3), 891–900. doi:10.1111/j.1432-1033.1993.tb17833.x
- Richards, K., & Milligan, K. (2018). Selective Nav1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death. *University of Chicago*, 1-7.
- Robert, X., & Gouet, P. (2014). Deciphering key features in protein structures with the new ENDscript server. *Nucleic Acids Research*, 42(W1), W320–W324. doi:10.1093/nar/gku316, 42(W1), W320–W324. doi:10.1093/nar/gku316
- Roy, A., Sun, Q., Alex, C., Rajagopalan, N., Jobichen, C., Sivaraman, J., & Kini, R. M. (2019). Identification of a α -helical molten globule intermediate and structural characterization of β -cardiotoxin, an all β -sheet protein isolated from the venom of *Ophiophagus hannah* (king cobra). *Protein Science*. doi:10.1002/pro.3605
- Stern, D. L. (2013). The genetic causes of convergent evolution. *Nature Reviews Genetics*, 751–764. doi:10.1038/nrg3483
- Suzuki, M., Athauda, S., & Moriyama, A. (2015). Comparison of the primary structures, cytotoxicities, and affinities to phospholipids of five kinds of cytotoxins from the venom of Indian cobra, *Naja naja*. *ELSEVIER*, 1-3.
- Suzuki-Matsubara, M. A. (2016). 2016 Comparison of the primary structures, cytotoxicities, and affinities to phospholipids of five kinds of cytotoxins from the venom of Indian cobra, *Naja naja*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 179, 158-164. doi:10.1016/j.cbpc.2015.09.015
- Zhang, F., Zhang, C., Xu, X., Zhang, Y., Gong, X., Yang, Z., . . . Liu, Z. (2019). *Naja atra* venom peptide reduces pain by selectively blocking the voltage-gated sodium channel Nav1.8. *Journal of Biological Chemistry*. doi:downloaded on 2019-02-26

ANEXOS

Tabla 1

Información de toxinas peptídicas con actividad Anti nociceptiva

ESPECIE	PÉPTIDO	CÓDIGO	AA	I %	MECANISMOS DE ACCIÓN	REFERENCIAS
<i>Cyriopagopus schioedtei</i>	cyriotoxin-1a	6GFT	34	100	Bloqueador del canal de señalización del dolor Na V 1.7 altamente expresado en los ganglios de la raíz dorsal del sistema nervioso sensorial.	(Ferrat G. , y otros, 2005)
		A0A4V8GZX0 1NIX				(Gonçalves, y otros, 2019)
<i>Haplopelma hainanum</i>	HAINANTOXIN-I	D2Y1X6	34	81.8	puede bloquear rNa (v) 1.2 / beta (1) y el canal de sodio de insectos para / tipE	(Li, y otros, 2003)
<i>Cyriopagopus hainanus</i>	Mu-terapeotoxina-Hhn2b	2MQF	34	81.8	Inhibe de forma potente el Nav1.7	(Klint, Chin, & Mobli, 2015)
		D2Y1X8 2JTB				
<i>Haplopelma hainanum</i>	Hainantoxina-III 1	D2Y1X9 1QK6	33	76.7	Inhibe los canales de sodio sensibles a Tetrodotoxina Neuronal (TTX) dependientes de voltaje y Nav1.1, 1.2, 1.3 y 1.7	(Liu, y otros, 2013)
<i>Cyriopagopus schmidti</i>	HUWENTOXIN-I	P56676 2MPQ	33	66.7	Inhibe los canales de sodio sensibles a TTX dependientes de voltaje y Nav1.7/SCN9A	(Chen, Zhang, Dai, Luo, & Liang, 2005)
<i>Cyriopagopus doriae</i>	Mu-terapotoxina-Hd1a	A0A0J9X1W9	36	64.5	Inhibe de forma reversible e independiente del voltaje Nav1.1 / SCN1A y Nav1.7 / SCN9A humanos	(Klint, y otros, 2015)
<i>Cyriopagopus lividus</i>	Beta / kappa-terapotoxina-Hlv1a	B3EWN3	33	63.3	Bloquea el canal de sodio Nav1.3	(Jerusalem Patente nº WO 2011/033358 A2, 2011)
<i>Orphnaecus sp</i>	Mu-terapotoxina-Osp1a	P0DP95	33	62.5	Inhibidor Nav1.7 / SCN9A del canal de sodio controlado por voltaje.	(Klint, y otros, 2015)
<i>Cyriopagopus hainanus</i>	Mu-terapeotoxina-Hhn1b 1	1NIY	32	59.4	Bloquea selectivamente los canales neuronales tetrodotoxina sensibles de voltaje de sodio Nav1.2, Nav1.6 / y Nav1.7	(Klint, y otros, 2015) (Liu, y otros, 2003)
		D2Y232				

<i>Thrixopelma pruriens</i>	Mu-terapotoxina-Tp1a	2MXM P0DL64 1QK7	33	57.1	Inhibe preferentemente los canales hNav1.7, Nav1.6, Nav1.2, Nav1.1 y Nav1.3	(Cardoso, y otros, 2015)
<i>Cyriopagopus schmidtii</i>	Selenocosmia HUWENA LECTIN-I	Q86C51 1MB6	32	42.9	Aglutina eritrocitos humanos y de ratón, con toxicidad muy baja tanto en mamíferos e insectos.	(Lü, Liang, & Gu, 1999)
<i>Cyriopagopus schmidtii</i>	Huwentoxin-IV	P83303	35	41.9	Inhibe preferentemente los canales hNav1.7, Nav1.6, Nav1.2 y Nav1.3	(Minassian, y otros, 2013)

Nota: Aa: Número de aminoácidos, I%: Porcentaje de identidad. Las celdas sombreadas con gris corresponden a péptidos encontradas tanto en UNIPROT (homología secuencia) y PDB fold (homología secuencial).

Tabla 2

Información toxinas peptídicas con actividad Antiepiléptica

ESPECIE	PÉPTIDO	CÓDIGO	AA	I %	MECANISMOS DE ACCIÓN	REFERENCIAS
<i>Heteroscodra maculata</i>	Delta-theraphotoxin (Hm1b)	6V6T	35	100	Activador del canal de sodio 1.1 (Nav1.1)	(Chow, y otros, 2020)
<i>Stromatopelma calceatum griseipes</i>	Kappa-theraphotoxin-Scg1a	P0DOC5 1LA4	34	87.9	Inhibe de forma reversible los canales de potasio dependientes de voltaje Kv2.1	(Lee, y otros, 2004)
<i>Grammostola rosea</i>	Kappa-theraphotoxin-Gr1b	P56855 P56853	35	80.6	Inhibe los canales Kv2.1	(Swartz & MacKinnon, 1995)
<i>Heteroscodra maculata</i>	Delta-theraphotoxin-Hm1a	2N60	35	79.4	Inhibe la inactivación del canal Nav1.1 y moderadamente la de Nav1.2 Bloquea moderadamente Kv2.1	(Richards K. L., y otros, 2018)
<i>Grammostola rosea</i>	Kappa-terapia fotoxina-Gr1a	1D1H	35	77.8	Inhibe los canales de potasio activados por voltaje Kv2.1, Kv4.2 y Cav2.1	(Takahashi, y otros, 2000)
<i>Psalmopoeus cambridgei</i>	Tau / kappa-theraphotoxin-Pc1a	P56852 POC244	35	71.4	Activa selectivamente el TRPV1 de mamífero Inhibe significativamente los canales de potasio Kv2.1	(Siemens, y otros, 2006)

<i>Monocentropus balfouri</i>	Mu / omega-theraphotoxin-Mb1a	P0DUC1	32	69.7	Toxina parálitica que inhibe los canales de sodio (Nav) y calcio (Cav) dependientes de voltaje.	(Smith, y otros, 2017)
<i>Chilobrachys guangxiensis</i>	Kappa-theraphotoxin-Cg1a 1	2A2V	34	67.6	Inhibe Nav1.5 y Kv2.1. Inhibe parcialmente Kv4.2 y Kv4.1	(Tang, y otros, 2014)
<i>Psalmopoeus cambridgei</i>	Tau-theraphotoxin-Pc1b	P0C247 P0C245	35	66.7	Activa selectivamente el receptor de capsaicina de mamíferos TRPV1 y TRPV1 aviar	(Siemens, y otros, 2006)
<i>Pamphobeteus nigricolor</i>	Mu-terapotoxina-Pn3a	5T4R	35	61.8	Inhibe canal de Sodio dependiente de voltaje Nav1.7. Inhibe débilmente otros canales de Na.	(Nicolas, y otros, 2019)
<i>Thrixopelma pruriens</i>	Beta/omega-theraphotoxin-Tp1a	P0DM12 2M9L	35	55.6	Inhibe el canales dependiente de voltaje Cav3.1, Kv2.1, Nav1.2, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8.	(Nicolas, y otros, 2019)
<i>Bumba pulcherrimaklaasi</i>	Beta / omega-theraphotoxin-Bp1a	P83480 P0DQN3	35	55.6	Inhibe el canales dependiente de voltaje Cav3.1, Kv2.1, Nav1.2, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8. Inhibe canal catiónico nociceptor TRPA1	(Rupasinghe, 2020)
<i>Chilobrachys guangxiensis</i>	Mu-theraphotoxin-Cg1a	B1P1F7		54.8	Inhibidor potente y selectivo de hNav1.7 y actividad débil hacia Nav1.3. Muestra actividad analgésica en tres modelos de dolor en roedores	(zheng, Ley, & Hu, 2018)
<i>Grammostola rosea</i>	Omega-theraphotoxin-Gr1a	1KOZ P60590	37	41.9	Inhibe los canales de calcio dependientes de Cav2.1 y Cav2.2. Inhibe moderadamente Kv2.1 Inhibe débilmente Kv11.1, Kv1.2, Kv1.3, Kv1.5, Kv1.7.	(Correnti, y otros, 2018)

Nota: Aa: Número de aminoácidos, I%: Porcentaje de identidad. Las celdas sombreadas con gris corresponden a péptidos encontradas tanto en UNIPROT (homología secuencia) y PDB fold (homología secuencial).

Tabla 3

Información de toxinas peptídicas con actividad anticancerígena

ESPECIE	PÉPTIDO	CÓDIGO	AA	I %	MECANISMOS DE ACCIÓN	REFERENCIAS
<i>Naja kaouthia</i>	Cytotoxin 3 – CTX3	6RC7 P01446	60	100	Inhibidores del crecimiento por necrosis en líneas celulares pulmonares A549; y apoptosis tardía en líneas celulares de próstata PC-3 y líneas celulares de mama MCF-7	(Chong, Tan, & Tan, 2020)
<i>Naja naja</i>	Cytotoxin 8 – CTX8	P86540	60CT	91.7	Actividad citolítica, forma poros en membrana lipídica.	(Suzuki-Matsubara, 2016)
<i>Naja atra</i>	Cytotoxin 5 - CTX-A4b	1CHV P07525	60	91.7	Cardiotóxico y citocida para las células del sarcoma de Yoshida.	(Jayaraman, y otros, 2000)
<i>Naja atra</i>	Cytotoxin IV - CTX4	1KBT P01443	60	91.5	Se une a las sulfátidas membrana celular y despolariza los cardiomiocitos.	(Lee, y otros, 2014)
<i>Naja kaouthia</i>	Cytotoxin 1 - CX1	P60305	60	88.3	Actividad citolítica.	(Nguyen, y otros, 2014)
<i>Naja atra</i>	Cytotoxin 1 - CTX1	2CDX P60304	60	88.3	Se une a las sulfátidas membrana celular y despolariza los cardiomiocitos. Causa necrosis del músculo esquelético en ratones	(Jahnke, Mierke, Béress, & Kessler, 1994)
<i>Naja oxiana</i>	Cytotoxin 1 – CT1	5NPN P01451	60	86.7	Tipo S. Interactúa y penetra en la membrana celular, con las puntas de los tres bucles.	(Dubovskii, y otros, 2017)
<i>Naja mossambica</i>	Cytotoxin 4 - CTXM3	1CDT P01452	60	81.7	Tipo S, residuo de serina en posición 28. Actividad citolítica en muchas células, formando poros en las membranas lipídicas.	(K.-Y., y otros, 1994)
<i>Naja oxiana</i>	Cytotoxin 2 – CT2	1FFJ	60	81.7	Tipo P. Interactúa y penetra en la membrana celular, con las puntas de los tres bucles.	(DUBOVSKII, y otros, 2005)

<i>Naja pallida</i>	Cardiotoxin gamma - CRT γ	P01441 1CXN	60	73.3	Tipo P. Se une a las sulfátidas membrana celular y despolariza los cardiomiocitos.	(Gilquin, Roumestand, Zinn-Justin, Ménez, & Toma, 1993)
<i>Naja mossambica</i>	Cytotoxin 1 CTXM1	P01468 2CCX	60	71.7	Tipo P, residuo de prolina en posición 30. Actividad citolítica en muchas células, formando poros en las membranas lipídicas.	(O'CONNELL, BOUGIS, & WUTHRICH, 1993)
<i>Hemachatus haemachatus</i>	Three-finger hemachatoxin- CTXH1	P01467 3VTS	61	67.2	Tipo P Lisa los glóbulos rojos y tiene actividades cardiotoxícas e hipotensivas	(Girish, y otros, 2012)
<i>Naja atra</i>	Mu-elapitoxin-Na1a	B3EWH9 P0DUK7	62	59.7	Potente inhibidor de hNav1.8, efecto reversible. No muestra actividades citotóxicas, hemolíticas y cardiotoxícas	(Zhang, y otros, 2019)
<i>Ophiophagus hannah</i>	Beta-cardiotoxina CTX27	3PLC Q69CK0	63	53.8	Betabloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2. Produce bradicardia.	(Roy, y otros, 2019)

Nota: Aa: Número de aminoácidos, I%: Porcentaje de identidad. Las celdas sombreadas con gris corresponden a péptidos encontradas tanto en UNIPROT (homología secuencia) y PDB fold (homología secuencial).