

Peptidos antimicrobianos de alacrán en la guerra contra bacterias multidrogo-resistentes

Deyna Victoria Regalado López¹ **iD**, Pedro Alejandro Fong Coronado² **iD**, Verónica Quintero Hernández^{3*} **iD**

¹Facultad de Ciencias Químicas, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Puebla, México. ²Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas (CICM), Instituto de Ciencias (IC), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Puebla, México. ³CONAHCYT-CICM, IC, BUAP, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Puebla, México.

Email de autor para correspondencia: *vquinterohe@conahcyt.mx

Recibido: 30 diciembre 2023. **Aceptado:** 11 agosto 2024

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana representa una de las principales amenazas a la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica 10 millones de muertes al año, en 2050, ocasionadas por organismos resistentes a antimicrobianos. Los péptidos antimicrobianos representan una alternativa a los antibióticos convencionales, para combatir a las infecciones causadas por microorganismos a antibióticos. El veneno de alacrán es una fuente abundante de péptidos antimicrobianos. Estas moléculas se caracterizan por ser de naturaleza catiónica, anfipáticas y en estructura de α -hélice. Aquellos menores a 20 residuos de aminoácidos son ideales para su utilización debido al bajo costo que resulta la síntesis de moléculas pequeñas. El Uy234 es un péptido corto de alacrán que presenta actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas. Estudiar las propiedades que influyen en el mecanismo de acción de estos péptidos, es esencial para un diseño racional de terapias antimicrobianas.

Palabras clave: Resistencia a antibióticos; Péptidos antimicrobianos; Alacrán; Uy234.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance represents one of the main health threats. The World Health Organization (WHO) predicts 10 million deaths per year by 2050 caused by antimicrobial-resistant organisms. Antimicrobial peptides provide an alternative to conventional antibiotics in combating infections caused by antibiotic-resistant microorganisms. Scorpion venom is an abundant source of antimicrobial

peptides. These molecules are characterized by being cationic, amphipathic, and adopting an α -helical structure. Peptides with fewer than 20 amino acid residues are ideal for use due to the cost-effectiveness of synthesizing small molecules. Uy234 is a short scorpion peptide that exhibits antimicrobial activity against Gram-positive bacteria. Studying the properties influencing the mechanism of action of these peptides is essential for a rational design of antimicrobial therapies.

Keywords: Antibiotic resistance; antimicrobial peptides; Scorpion; Uy234.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana (RAM) se define como la capacidad de un microorganismo de resistir o tolerar el efecto del mismo [1]. Se puede clasificar a la RAM en tres tipos de acuerdo a cómo se origina: puede ser inherente a las características del organismo (resistencia intrínseca), mediante mutaciones o la adquisición de material genético exógeno (resistencia adquirida) [2] y en respuesta a cambios en el ambiente, como la presencia de antimicrobianos (resistencia adaptativa) [3].

El uso excesivo de antibióticos tiene un efecto directo en el incremento de la RAM. Adicionalmente, existen otros factores que tienen efectos en los cambios en las tendencias de RAM como la selección inadecuada de tratamientos, falta de adherencia al esquema terapéutico [4], uso de medicamentos falsificados y utilización de antibióticos en la ganadería [5].

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) argumenta que la resistencia antibacteriana es una de las principales amenazas a la salud debido a que pone en riesgo el desarrollo humano. Como consecuencia de

esto, se pronostica que, en 2050, los organismos resistentes a antimicrobianos serán responsables de 10 millones de muertes a nivel mundial [1]. En México, la Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia (INFIVAR) ha documentado este problema. Esta organización indica, en hospitales mexicanos, una alta resistencia a carbapenémicos y fluoroquinolonas en *Acinetobacter baumannii*, una elevada resistencia a cefalosporinas y fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, así como una alta resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*; respecto a Gram positivos, *Enterococcus faecium* presenta una alta resistencia a tetraciclinas [6].

En febrero de 2017, la OMS publicó un listado de microorganismos resistentes a antibióticos para los cuales se necesita el desarrollo de nuevos antibióticos. En esta lista se encuentra *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y Enterobacteriaceae resistente a los carbapenémicos, *S. aureus* resistente a la meticilina y vancomicina (SARM Y SARV) y *E. faecium* resistente a la vancomicina (ERV) [7]. A pesar de la creciente necesidad para la



implementación de nuevas terapias antimicrobianas, en la realidad, el desarrollo de antibióticos ha disminuido. Las compañías farmacéuticas han abandonado el desarrollo de antibióticos debido a los altos costos en la implementación de pruebas clínicas, ambiguos requisitos de aprobación, y baja rentabilidad económica [8].

Durante los últimos años, se han investigado alternativas a los antibióticos convencionales, como: fagoterapia, utilización de anticuerpos, y péptidos antimicrobianos (AMPs, por sus siglas en inglés). Debido a las características estructurales y mecanismo de acción de los AMPs, de las cuáles se hablará más adelante, presentan toxicidad selectiva contra células humanas y son poco susceptibles a para generar resistencia [9], lo que los posiciona como una opción prometedora.

Péptidos antimicrobianos

Los AMPs son polipéptidos de bajo peso molecular que presentan actividad antimicrobiana contra un amplio espectro de bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas, hongos y hasta algunos virus y parásitos [10, 11]. A pesar de la amplia diversidad en las secuencias aminoácidas, que varían desde 9 a cien residuos de aminoácidos (principalmente L-aminoácidos) los AMPs presentan características en común. Estas propiedades son la carga neta positiva (la mayoría de éstos) que varía entre +2 a +13, y la anfipaticidad, necesaria para ejercer su acción antimicrobiana. En medio acuoso, estos

péptidos se encuentran desordenados, pero presentan una tendencia a formar estructuras organizadas al estar en contacto con la membrana celular, principalmente α -hélices, aunque también pueden presentar láminas β -plegadas, una combinación de ambas, y circulares en presencia de puentes disulfuro o tioéteres [12]. La naturaleza catiónica es una característica fundamental que propicia la primera interacción entre el péptido y la membrana celular [13, 14]. La anfipaticidad hace referencia a la proporción y polarización de aminoácidos hidrofílicos e hidrofóbicos en el péptido [15]. Esta última es una de las características más importantes, puesto que es la responsable de que puedan ejercer su mecanismo de acción, del cual hablaremos más adelante.

En función de sus mecanismos de acción, los AMPs pueden clasificarse en aquellos que desestabilizan la membrana celular, los que inhiben la síntesis de la pared celular, aquellos que interfieren con la síntesis proteica, los que intervienen en la replicación de ADN, etc [16]. En los siguientes párrafos, nos enfocaremos en aquellos que se cree actúan sobre la membrana. Para comprender cómo actúan los péptidos sobre la membrana plasmática, es necesario hablar sobre las interacciones intermoleculares. La primera interacción se origina por fuerzas electrostáticas, puentes salinos e interacción ion-dipolo, entre las regiones polares del péptido y la superficie aniónica de la membrana. Enfocándonos en las bacterias, sus membranas son ricas en lípidos anfifílicos, como fosfatidilglicerol (PG),

fosfatidiletanolamina (PE) y cardiolipina (CL) [17] los cuales poseen un grupo fosfato ionizado que les confiere carga negativa. Una vez que los péptidos se encuentran adsorbidos a la superficie de la membrana, las interacciones entre las regiones hidrofóbicas presentes del péptido con las cadenas aciladas de los lípidos median la inserción de éste [15].

Se han propuesto modelos para describir la interacción péptido-membrana, de las cuáles resaltan tres: modelo de alfombra, modelo de barril, y modelo de poro toroidal. En el modelo de alfombra, el péptido se orienta de manera paralela a la membrana, desestabilizando el

empaquetamiento lipídico y cubriendo la superficie similar a una alfombra (figura 1). Una cualidad de este modelo es la ausencia de autoasociación entre los péptidos y la falta de inserción en el núcleo hidrofóbico de la membrana [18]. Una vez alcanzado el umbral de concentración necesario para el efecto lítico, los péptidos desplazan a los lípidos, comprometen la integridad de la membrana y la desintegran en micelas. Este último evento es por el cual este modelo se describe como causante de un efecto detergente [19].

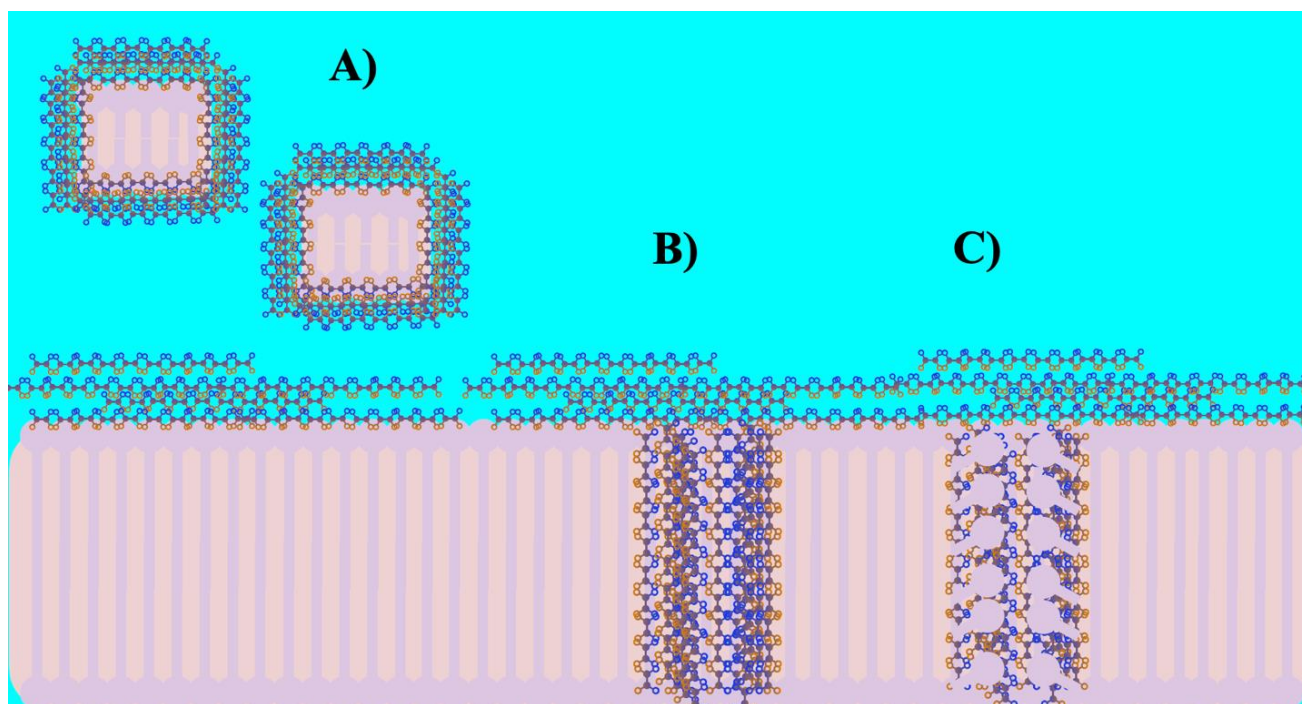


Figura 1. Modelos de acción de los AMPs. La figura A) representa al modelo de alfombra en el cual el péptido origina la micelización de la membrana. En la figura B) se observa la Representación del modelo de barril y en la figura C) se ilustra el modelo de poro toroidal; en ambos modelos se propone la formación de poros en la membrana. Las regiones hidrofílicas del AMP se observan de color azul y las hidrofóbicas de color café.

En el modelo de barril, el péptido se posiciona paralelamente a la bicapa lipídica y una vez alcanzado el umbral de concentración requerido, se auto agrega e inserta de manera perpendicular en la membrana, formando poros [14, 20]. Los poros presentan las caras hidrofóbicas de la α -hélice orientadas hacia las cadenas aciladas y las hidrofílicas hacia el lumen del poro [14]. Una característica de este modelo es que los péptidos necesitan ser lo suficientemente grandes para atravesar la membrana [18]. Similar al modelo de barril, en el modelo de poro toroidal los péptidos se posicionan de forma perpendicular a la monocapa lipídica. El siguiente evento es el doblez de la membrana sobre sí misma generando un poro con forma toroide o de agujero de gusano. El poro se reviste de péptidos y porciones lipídicas de manera alternada [21, 22].

Existe suficiente evidencia sobre los AMPs y su actividad contra células eucariotas. Algunos ejemplos son la Vejovina, que presenta una hemólisis del 50% a una concentración de 100 μ M en eritrocitos humanos [23]. El AMP TtAP-1, proveniente de *Tityus trinitatis*, ha limitado su actividad terapéutica debido a su alta actividad hemolítica ($LC_{50} = 18 \pm 2 \mu\text{g/mL}$) [24]. Por su parte, el Uy234 presenta una hemólisis del 26.18% a 380 μ M en eritrocitos humanos, una concentración superior a la necesaria para llevar a cabo su actividad antimicrobiana [25]. La diferencia entre la actividad que ejercen contra membranas bacterias y eucariotas puede explicarse a partir de la composición de ambas membranas. Las

bacterias poseen membranas compuestas principalmente de lípidos aniónicos como fosfatidilglicerol y cardiolipina. Mientras tanto, las membranas eucariotas se componen, en su mayoría, de lípidos zwitteriónicos como fosfatidilcolina y esfingomiélin. Otra diferencia es la presencia de esteroides, a excepción de *Mycoplasma* y bacterias metanotróficas [26, 27], otro lípido mayormente neutro. Sin embargo, se ha observado que los AMPs exhiben actividad antineoplásica, debido a que en el cáncer la asimetría de las células se ve afectada con un aumento en la cantidad de fosfatidilserina en la cara exterior de la membrana [12].

La interacción con las membranas biológicas se ve afectada en gran medida por la estructura primaria del AMP. Aminoácidos catiónicos como la lisina y la arginina se ven involucrados en la interacción con el grupo fosfato, lo que convierte a la carga en cadena lateral en una propiedad sumamente importante para llevar a cabo su actividad antimicrobiana. La flexibilidad es otra propiedad que se relaciona con la actividad antimicrobiana. Un incremento en la rigidez se asocia con un aumento en su actividad, mientras que un aumento en la flexibilidad la disminuye; sin embargo, un aumento abrupto en la rigidez conlleva a la pérdida de la actividad [28]. En conclusión, la flexibilidad es un parámetro que debe ser analizado con criterio. Aminoácidos como la glicina, serina y alanina incrementan la flexibilidad, mientras que aminoácidos como la prolina, isoleucina y valina, la disminuyen [29]. La hidrofobicidad es un parámetro importante

a tener en cuenta para el funcionamiento de los AMPs. Aminoácidos como la leucina, tirosina, fenilalanina, y triptófano tienen preferencia por la bicapa lipídica sobre el medio acuoso [30]. En el caso del triptófano, este posee características que lo hacen ideal para el efecto antimicrobiano, como su forma rígida y plana que favorece su internalización en la bicapa lipídica [31].

Las fuentes de los AMPs son extremadamente diversas. En bacterias se han reportado tanto en Gram positivas como en Gram negativas, hongos, plantas y artrópodos; estos últimos representan una fuente significativa de péptidos, ya que son sintetizados en sus cuerpos grasos [32]; dentro de este grupo se encuentra la melitina, proveniente del veneno de la abeja europea *Apis mellifera*, que es el AMP más estudiado [33]. Dentro de los artrópodos, se encuentran los alacranes cuyo veneno es una gran fuente de estas moléculas [34]. Más adelante se profundizará sobre AMPs provenientes de alacrán.

Las funciones de los AMPs son diversas. En procariontes se han asociado con ventajas competitivas entre distintas especies [32]. En eucariontes estos forman parte del sistema inmunitario innato y constituyen el principal sistema de defensa para la mayoría [11]. Sin embargo, también son importantes inmunomoduladores, ya que actúan como reguladores en la expresión génica, así como quimiocinas y moduladores de la respuesta inmune adaptativa. Es por esta razón que se les ha descrito como “puentes entre la respuesta inmune innata y adaptativa” [35].

Existen reportes de resistencia antimicrobiana generada contra los AMPs. En *Listeria monocytogenes*, se observó la presencia de la proteína Mpr, cuya función es la lisinación de fosfatidilglicerol, lo que limita la acción de AMPs. Como consecuencia, esta bacteria fue resistente contra la gallidermina, un AMP proveniente de *Staphylococcus gallinarum*. Asimismo, se ha documentado la presencia de proteasas que degradan a los AMPs. Tal es el caso de la aureolisina que hidroliza los enlaces peptídicos en la región del C-terminal del péptido LL-37. Específicamente actúa sobre los residuos Arg₁₉-Ile₂₀, Arg₂₃-Ile₂₄, Leu₃₁-Val₃₂ [36]. Pese a lo anterior, la existencia de resistencia a AMPs, como la modificación de la membrana, continúa siendo inviable para los microorganismos. Esto se debe a que la composición de membrana es importante para mantener la homeostasis celular, por lo que la alteración de su composición podría llevar a la muerte celular [37].

AMPs y los alacranes

Las picaduras de alacranes se consideran un problema de salud pública. Derivado de esto, la búsqueda de medidas resultó en el desarrollo de antídotos, capaces de hacer frente al polimorfismo estructural antigénico y funcional del veneno [38]. Este polimorfismo es el resultado de la gran mezcla compleja de moléculas activas presentes en el veneno como mucoproteínas, lípidos, enzimas, sales, nucleótidos, aminas y péptidos [39, 40]. Considerando que, se han descrito 1,500

especies de alacrán, se puede estimar que existen cerca de 100,000 diferentes polipéptidos, de los cuales menos del 1% son conocidos. La respuesta a la alta diversidad de péptidos de alacrán, deriva de la teoría que, el hecho que los animales desarrollaran canales iónicos, promovió una respuesta evolutiva por parte de los alacranes para producir toxinas que obstaculizaran a los mismos, y que estos pudiesen defenderse, y atacar a sus depredadores y presas [39].

La caracterización de los componentes del veneno de alacrán ha permitido su posicionamiento como moléculas con un alto potencial para utilización terapéutica [41]. Un total de 18 familias agrupan a las especies de alacrán, de las cuales la familia Buthidae alberga a la mayoría de las especies consideradas peligrosas para los humanos. Sin embargo, aquellas que no pertenecen a la familia Buthidae son las que presentan mayor diversidad de AMPs [42]. Una forma de clasificar a los AMPs es según su estructura. Por ejemplo, se pueden distinguir aquellos que presentan cisteínas y forman puentes disulfuro (Disulfide bridged peptides, DBP), de aquellos que no (Non-disulfide bridged peptides, NDBP) [34, 42]. Los DBP presentan de 3 a 4 puentes disulfuro y ejercen su actividad citotóxica al unirse a los canales de Na^+ , K^+ , Ca^{+2} y Cl^- por lo que se han establecido 4 clasificaciones dependiendo de su interacción [42]. La escorpina es un AMP perteneciente a este grupo, y la primera fue aislada en el año 2000, procedente del veneno de *Pandinus imperator*. Esta escorpina presentó actividad

antimicrobiana contra *Bacillus subtilis* y *Klebsiella pneumoniae*, y un efecto inhibitorio sobre dos estadios de *Plasmodium berghei* [34, 43]. Otros DBPs son las opiscorpinas aisladas de *Opisththalmus carinatus* y la heteroescorpina-1 de *Heterometrus laoticus*; todas presentan actividad antibacteriana [34].

A diferencia de los DBP, los NDBP son estructuralmente diversos y con una amplia variedad de funciones, tales como actividad antimicrobiana, anticancerígena, anti-inflamatoria e inmunomoduladora [42]. En función de su estructura secundaria, la mayoría presenta una conformación α -helicoidal, aunque con algunas variaciones en su organización. Se han agrupado en tres clases: los pertenecientes a la primera presentan la α -hélice en los extremos terminales C y N, y tienen una región enrollada aleatoriamente. Algunos AMPs de este tipo son la Pandinina2, BmKb1, IsCT, y la Mauriporina. En la segunda clase se encuentran la Hadrurina, Pandinina 1, Opistorporin 1, Parabutoporin, BmKbpp, entre otros. En su estructura poseen una región enrollada al azar que separa dos regiones α -helicoidales. En la última clase están incluidos AMPs que muestran una helicidad total, como la Imcporina y StCT2(42). A pesar de que los NDBP representan la mayoría de péptidos de alacrán, son los menos caracterizados. A su vez, los NDBP se subdividen según el tamaño de su secuencia de residuos de aminoácidos: larga (>35), intermedia (20-25), y cortos (<20) [34].

AMPs cortos de alacrán

Un gran número de péptidos de alacrán constan de 10 a 25 residuos aminoacídicos, siendo mencionados como péptidos cortos en la literatura. Son de naturaleza catiónica, y la carga es conferida por residuos de lisina y arginina. Asimismo, aproximadamente el 50% de los residuos son de carácter hidrofóbico, lo que les confiere una propiedad anfipática [44]. En solución, permanecen desordenados; sin embargo, al interactuar con las membranas lipídicas adoptan una configuración característica de α -hélice [45]. Estructuralmente, los péptidos de este tipo se encuentran amidados en su C-terminal, lo cual es importante para evitar la proteólisis [46] y proporcionarle estabilidad a la α -hélice. En la Tabla 1 se presentan distintos péptidos de alacrán de distintos tamaños. Aunque la tabla es solamente representativa, es posible observar que los cortos se encuentran amidados, y esta amidación disminuye conforme aumenta la longitud de la secuencia.

Los AMPs cortos contienen aminoácidos conservados que desempeñan una función importante, muchos de los cuales aún no se ha dilucidado completamente su rol. En la figura 2 ilustramos un alineamiento de secuencias entre AMPs cortos de diferentes especies de alacrán, destacando los residuos aminoacídicos conservados, como la fenilalanina en la primera posición y la lisina/arginina en el extremo C-terminal. De igual forma, se destaca el posible motivo S-L-I-P en el centro de las secuencias. La ausencia de cisteína es característica de estos péptidos [46].

Su característico tamaño los convierte en alternativas atractivas para su utilización, dado el bajo costo que resulta la síntesis de moléculas pequeñas. Asimismo, se ha observado que los péptidos cortos se insertan fácilmente en la membrana celular a diferencia de péptidos de mayor longitud [46]. La inserción en la membrana celular se correlaciona con una mayor actividad antimicrobiana. Cherkasov y colaboradores (2009) demostraron que péptidos con menos de 10 residuos presentan concentraciones mínimas inhibitorias (MICs), por lo general, inferiores a 2 μ M contra bacterias resistentes a antibióticos [51]. Entre las limitaciones de los péptidos cortos radica su incapacidad para atravesar las membranas celulares, lo que restringe su potencial para tratar infecciones, específicamente aquellas en el sistema nervioso central. Adicionalmente, son inestables en plasma debido a la rápida degradación provocada por procesos proteolíticos [44].

AMPs como moléculas prometedoras

Dentro de todos los AMPs cuya actividad se ha caracterizado *in vitro*, pocos han sido aprobados para su uso clínico. Dentro de este grupo se encuentra la polimixina B y la colistina, lipopéptidos provenientes de bacterias, de naturaleza cíclica y catiónicos, con un amplio espectro de actividad y un alto nivel de toxicidad. Por consiguiente, se consideran la última línea de defensa contra bacterias resistentes a antibióticos [52]. Entre los péptidos provenientes de animales, el mayor

Tabla 1. AMPs de alacrán de distintos tamaños.

Número de acceso ¹	Nombre	Secuencia (número de aminoácidos)	Alacrán	Carga neta	Actividad antimicrobiana	Referencia
9947	Uy234	FPFLLSLIPS AISAIKRL- NH ₂ (18)	<i>Uradocus yaschenkoii</i>	(+1/+2)	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> sp.	[25]
1466	BmKb-1	FLFSLIPSAIS GLISAFK- NH ₂ (18)	<i>Mesobuthus martensii</i>	(+1/+1)	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	[47, 48]
21410	TtAP-1	FLGSLFSIGS KLLPGVFKL FSRKKQ-NH ₂ (25)	<i>Tityus trinitatis</i>	(+1/+5)	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Clostridioides difficile</i>	[24]
5177	Hadrurin	GILDTIKSIA SKVWNSKT VQDLKRRGI NWWANKLG VSPQAA (41)	<i>Hadrurus aztecus</i>	(0/+5)	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	[49]
966	Opistoporin-1	GKVWDWIK STAKKLWN SEPVKELKN TALNAAKN LVAEKIGAT PS(44)	<i>Opisththalmus carinatus</i>	(0/+4)	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	[50]
4724	Vejovina	GIWSSIKNL ASKAWNSDI GQSLRNKA AGAINKFVA DKIGVTPSQ AAS(47)	<i>Vaejovis mexicanus</i>	(0/+4)	<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>	[23]
1848	Scorpine	GWINEEKIQ KKIDERMGN TVLGGMAK AIVHKMAK NEFQCMAN MDMLGNCE KHCQTSGEK GYCHGTKC KCGTPLSY(7 5)	<i>Pandinus imperator</i>	(0/+6)	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. berghei</i>	[43]

¹Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides, DBAASP. La carga neta se encuentra representada por (X1/X2) en donde X1 representa las cargas en residuos terminales y X2 las cargas en residuos laterales.

[9947]Uy234	FPFLLSLIPSAISAIK-RL--	18
[13649]AcrAP2	--FLFSLIPNAISGLL-SAFK	18
[3845]D4-beta	--FPFSLIPHAIGGLI-SAIK	18
[11211]MeuFSPL-2	--FLFSLIPSAISGLI-NAFK	18
[1466]BmKb1	--FLFSLIPSAISGLI-SAFK	18
[3844]D3-beta	--FLFSLIPHAIGGLI-SAFK	18
[13647]AcrAP1	--FLFSLIPHAISGLI-SAFK	18
[2144]Meucin-18	---FFGHLFKLATKIIPSLFQ	18
[14624]Marcin-18	---FFGHLFKLATKIIPSLFR	18
[14625]Megicin-18	---FFGALFKLATKIIPSLFR	18
[16149]MK049518	---FLGLLGSVLSVLPISFK	18
	: . : .	

Figura 2. Alineamiento de secuencias de AMPs cortos de alacrán. [Número de acceso, *DBAASP*]. Dos puntos (:) indica conservación entre grupos con propiedades fuertemente similares. Punto (.) indica conservación entre grupos con propiedades débilmente similares. A) El alineamiento se realizó en el servidor de Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/jdispatcher/msa/clustalo>). B) La fenilalanina en el N-terminal se encuentra altamente conservada, indicando que podría desempeñar una función en la actividad antimicrobiana. C) El motivo SLIP se encuentra conservado en la mayoría de las secuencias, por lo que podría desempeñar una función estructural. D) En el extremo C-terminal se encuentra un residuo catiónico altamente conservado, esencial para su actividad antibacteriana.

caso de éxito corresponde a la magainina-2, proveniente de *Xenopus laevis*. Modificaciones realizadas a la magainina -2, por Zasloff y colaboradores [53], resultaron en el desarrollo de MSI-78 o Pexiganan, un análogo de este AMP. Actualmente, el Pexiganan se encuentra en ensayos clínicos, en espera de la aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de úlceras en el pie diabético [53]. Aunque en la actualidad, ningún péptido de alacrán ha sido aprobado para su uso clínico, se ha demostrado que péptidos cortos derivados del escorpión *Androctonus crassicauda*, además de su actividad antimicrobiana, exhiben actividad antiproliferativa en líneas celulares de melanoma (A375), glioma cerebral (U87), y

cáncer de mama (MCF 7) [54]. Por otro lado, AMPs provenientes de *Mesobuthus eupeus* han demostrado actividad insecticida contra *Acheta domesticus*, más conocido como grillo domestico [55].

Uy234, un AMP corto de alacrán

En 2013, Luna-Ramírez y colaboradores caracterizaron el veneno del alacrán australiano *Urodacus yaschenkoi* [56]. El transcriptoma completo de las glándulas venenosas de *U. yaschenkoi* fue caracterizado, identificando ARNm codificantes para inhibidores de proteasas, AMPs, toxinas de canales de Na⁺, alérgenos, hialuronidasas, proteínas

ribosomales, y proteínas relacionadas a procesos celulares. Se obtuvieron las secuencias codificantes para los AMPs Uy217, Uy192 y Uy234 [56]. Cesa-Luna y colaboradores determinaron la estructura de Uy234 y evaluaron su actividad contra aislamientos clínicos de bacterias multidrogo-resistentes (MDR). Referente a Uy234, este presentaba la secuencia FPFLLSLIPSAISAIKRL-NH₂ y adoptaba una estructura de α -hélice [25]. Con respecto a su actividad antibacteriana, presentó una concentración mínima bactericida (CMB) de 29.6 μ M contra *S. aureus* y 2.9 - 5.9 μ M contra aislados de *Streptococcus* sp., posicionandolo como un candidato prometedor contra microorganismos resistentes a antibióticos. Adicionalmente, se evaluó su actividad hemolítica, donde se encontró que se necesitaba una concentración de 380 μ M para alcanzar el 26.8% de hemólisis, lo cual es una concentración bastante alta en comparación con las CMI_s obtenidas, en conclusión a las CMI_s correspondientes no sería altamente tóxico [25].

Uno de los objetivos de los autores es continuar estudiando al Uy234, por lo que se ha creado un grupo de investigación. Con el objetivo de mejorar este pequeño AMP, se ha planteado una interrogante: ¿Cuáles son las propiedades que tienen mayor influencia en la actividad antimicrobiana? Acorde con Torres y colaboradores, la carga neta, la hidrofobicidad, la anfipaticidad, la flexibilidad y el tamaño [57].

En principio, hemos comenzado a determinar la

hidrofobicidad de nuestro péptido. Hemos utilizado el servidor de Heliquest, creado para determinar propiedades fisicoquímicas de estructuras en hélice [58]. A continuación, en la figura 3 mostramos una de las imágenes obtenidas por este servidor, en donde se observa el momento hidrofóbico, un parámetro fisicoquímico que retrata el grado de anfipaticidad y determina la fuerza y magnitud que impulsa al péptido hacia la membrana. Asimismo, utilizamos el servidor de PEP-FOLD 4 para predecir la estructura tridimensional de Uy234 (figura 4). Con respecto a la carga, observamos que Uy234 posee una carga neta total de +3; dos puntos provienen de la cadena lateral (arginina y lisina) y uno de la amina del extremo N-terminal.

El péptido Uy234 presenta características importantes para su actividad antimicrobiana, como su fenilalanina en el N-terminal, la prolina flexibilizada en el centro, las dos cargas ubicadas en el C-terminal, y la amidación en la leucina de la posición 18. Mejorar a este AMP requeriría de cambios “milimétricos” en su secuencia, como reforzar la cara hidrofóbica (figura 3), aumentar la carga en cadena lateral, colocar residuos que confieran resistencia a aminopeptidasas (glicina) [57] y agregar residuos que confieran rigidez al péptido. Por otro lado, consideramos que la composición de las membranas a las que se intenta permeabilizar es importante para realizar un diseño racional de los AMPs. Estas propiedades incluyen la carga y su distribución sobre la superficie de la membrana, la curvatura intrínseca, cadenas aciladas de los fosfolípidos

que la componen, su fluidez, y el tipo de empaquetamiento. Debido a que no sería adecuado diseñar un AMP contra bacteria, es necesario realizar un consenso y destacar las características en común que comparten las membranas de las bacterias, discriminando entre Gram-positivas de Gram-negativas.

Uno de nuestros proyectos a futuro es la aplicación del AMP Uy234 en modelos vivos. Uno de los cuestionamientos que constantemente se plantea se relaciona con las reacciones que podría desencadenar al ingresar al torrente circulatorio. Aunque no se comprende completamente como podría comportarse el Uy234 al entrar al sistema circulatorio debido a variables aún no consideradas, la aplicación tópica pudiese ser

un comienzo prometedor para su evaluación.

CONCLUSIÓN

Los AMPs provenientes del veneno de alacrán son una alternativa prometedor para combatir microorganismos resistentes a antibióticos. Aunque esta idea es innovadora, algunos péptidos antimicrobianos, como la polimixina, ya se usa en la práctica clínica, y otros, como el Pexiganan, se encuentran en fases de aprobación. Comprender la forma en que estos péptidos actúan y las propiedades fundamentales tanto de los péptidos como de las membranas celulares, contribuirá a la comprensión integral de este intrigante grupo de moléculas.

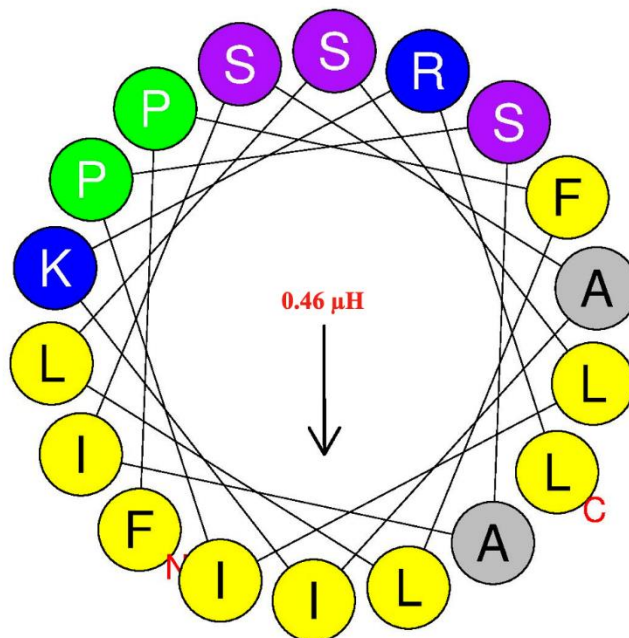


Figura 3. Análisis estructural de Uy234. El perfil hidrofóbico o "Wheel projection" (Los residuos cargados positivamente se muestran en azul, los hidrofóbicos en amarillo y los hidrofílicos en púrpura). De color rojo se observa el momento hidrofóbico (μH). Imagen generada en el servidor de Heliquest (<https://heliquest.ipmc.cnrs.fr/cgi-bin/ComputParams.py>).



Figura 4. Modelos predictivos de la estructura tridimensional de Uy234. Los tres modelos fueron predichos a partir de su secuencia primaria, utilizando el servidor de PEP-FOLD 4 (<https://moby2.rpbs.univ-paris-diderot.fr/cgi-bin/portal.py#forms::PEP-FOLD4>). En color negro se observan la cadena lateral de los residuos de propina; la propina central es considerada el residuo flexibilizador en Uy234 debido a su rigidez. En color rojo se observan la cadena lateral de la fenilalanina; el residuo de fenilalanina en la posición uno es considerado crucial para su actividad antimicrobiana. En color anaranjado se observan las cadenas laterales de los residuos polares; esto se encuentran más concentrados en dirección hacia el C-terminal, lo que refuerza su cara hidrofílica. En color blanco se observan las cadenas laterales de los residuos no polares; a diferencia de los polares, estos se encuentran distribuidos alrededor de la secuencia, reforzando su momento hidrofóbico. Estos residuos son importantes en las interacciones hidrofóbicas con las cadenas aciladas de los lípidos de la membrana. Estos residuos (importante para su acción antimicrobiana). En azul se observan las cadenas laterales de los residuos catiónicos; se encuentran en el extremo C-terminal. Estos residuos son importantes para establecer los puentes salinos entre los grupos amino cargados de la lisina y arginina, con los grupos aniónicos de la membrana celular (grupo fosfato). Estas interacciones, junto con las ión-dipolo entre los residuos polares, podrían ser consideradas el primer contacto con la célula.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores confirman que el contenido de este artículo no tiene ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el financiamiento al proyecto CONAHCYT Ciencia Básica y de Frontera 2023-2024 No. CBF-2023-2024-3926 asignado a Verónica Quintero Hernández y a la beca de

CONAHCYT otorgada a Pedro A. Fong Coronado (No. Becario 1278039) para la realización de su maestría.

REFERENCIAS

- [1]. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfin-Otero MDR, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gac Med Mex.* 2020;156:171–8. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=405
- [2]. Salimiyan Rizi K, Ghazvini K, Noghondar M kouhi. Adaptive Antibiotic Resistance: Overview and Perspectives. *Journal of Infectious Diseases & Therapy.* 2018;06(03):9–11. Disponible en: <http://doi.org/10.4172/2332-0877.1000363>
- [3]. Fernández L, Breidenstein EBM, Hancock REW. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. *Drug Resistance Updates.* 2011;14(1):1–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368764611000021>
- [4]. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G, Dreser A, Vj W, *et al.* Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex.* 2008;50(4):480–7. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008001000009
- [5]. Sulis G, Sayood S, Gandra S. Antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: current status and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2022;20(2):147–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1951705>
- [6]. López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, *et al.* Increment Antimicrobial Resistance during the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microbial Drug Resistance.* 2022;28(3):338–45. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2021.0231?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
- [7]. Yu-Xuan M, Chen-Yu W, Yuan-Yuan L, Jing L, Qian-Qian W, Ji-Hua C, *et al.* Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Advanced Science.* 2020;7:1–43. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.201901872?msocid=2fa08a48afb36a8f2b698477ae916bb5>
- [8]. Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, *et al.* Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(9). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24655>
- [9]. Ghosh C, Sarkar P, Issa R, Haldar J. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends*

- Microbiol [Internet]. 2019;27(4):323–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.12.010>
- [10]. Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(4):543–9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14712598.4.4.543>
- [11]. Jenssen H, Hamill P, Hancock REW. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):491–511. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847082/>
- [12]. Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. Antimicrobial peptides: Diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules.* 2018;8(1). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/8/1/4>
- [13]. Dathe M, Wieprecht T. Structural features of helical antimicrobial peptides: Their potential to modulate activity on model membranes and biological cells. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 1999;1462(1–2):71–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590303/>
- [14]. Yeaman M, Yount N. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *Pharmacol Rev.* 2003;55(1):27–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615953/>
- [15]. Sitaram N, Nagaraj R. Interaction of antimicrobial peptides with biological and model membranes: Structural and charge requirements for activity. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 1999;1462(1–2):29–54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273699001996?via%3Dihub>
- [16]. Talapko J, Meštrović T, Juzbašić M, Tomas M, Erić S, Horvat Aleksijević L, *et al.* Antimicrobial Peptides—Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. *Antibiotics.* 2022;11(10). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/10/1417>
- [17]. Sohlenkamp C, Geiger O. Bacterial membrane lipids: Diversity in structures and pathways. *FEMS Microbiol Rev.* 2015;40(1):133–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862689/>
- [18]. Wimley W. Describing the Mechanism of Antimicrobial Peptide Action with the Interfacial Activity Model. *ACS Chem Biol.* 2010;5(10):905–17. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cb1001558>
- [19]. Fernandez DI, Le Brun AP, Whitwell TC, Sani MA, James M, Separovic F. The antimicrobial peptide aurein 1.2 disrupts model membranes via the carpet mechanism. *Physical Chemistry Chemical Physics.* 2012;14(45):15739–51. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/cp/c2cp43099a>
- [20]. Ehrenstein G, Lecar H. Electrically gated ionic channels in lipid bilayers. *Q Rev Biophys.* 1977;10(1):1–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327501/>
- [21]. Ludtke SJ, He K, Heller WT, Harroun TA, Yang L, Huang HW. Membrane pores induced

by magainin. Biochemistry. 1996;35(43):13723–8. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi9620621>

[22]. Yang L, Harroun T, Weiss T, Ding L, Huang H. Barrel-Stave Model or Toroidal Model? A Case Study on Melittin Pores. Biophys J. 2001;81:1475–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11509361/>

[23]. Hernández-Aponte CA, Silva-Sanchez J, Quintero-Hernández V, Rodríguez-Romero A, Balderas C, Possani LD, *et al.* Vejovine, a new antibiotic from the scorpion venom of *Vaejovis mexicanus*. Toxicon. 2011;57(1):84–92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010110003752?via%3Dihub>

[24]. Mechkarska M, Cunning TS, Taggart MG, Ternan NG, Leprince J, Coquet L, *et al.* Identification of an Antimicrobial Peptide from the Venom of the Trinidad Thick-Tailed Scorpion *Tityus trinitatis* with Potent Activity against ESKAPE Pathogens and *Clostridioides difficile*. Antibiotics. 2023;12(9). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/9/1404>

[25]. Cesa-Luna C, Muñoz-Rojas J, Saab-Rincon G, Baez A, Morales-García YE, Juárez-González VR, *et al.* Structural characterization of scorpion peptides and their bactericidal activity against clinical isolates of multidrug-resistant bacteria. PLoS One. 2019;14(11):1–19. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222438>

[26]. Wei JH, Yin X, Welander PV. Sterol

synthesis in diverse bacteria. Front Microbiol. 2016; 7(JUN): fmicb.2016.00990. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2016.00990/full>

[27]. Sprankel L, Vizarraga D, Martín J, Manger S, Meier-Credo J, Marcos M, *et al.* Essential protein P116 extracts cholesterol and other indispensable lipids for Mycoplasmas. Nat Struct Mol Biol. 2023 Mar 1;30(3):321–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41594-023-00922-y>

[28]. Liu L, Fang Y, Wu J. Flexibility is a mechanical determinant of antimicrobial activity for amphipathic cationic α -helical antimicrobial peptides. Biochim Biophys Acta Biomembr [Internet]. 2013;1828(11):2479–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.06.017>

[29]. Huang F, Nau WM. A conformational flexibility scale for amino acids in peptides. Angewandte Chemie . 2003;42(20):2269–72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ange.200250684>

[30]. Wimley W, White S. Experimentally determined hydrophobicity scale for proteins at membrane interfaces. Nat Struct Mol Biol. 1996;3(10):842–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8836100/>

[31]. Norman KE, Nymeyer H. Indole localization in lipid membranes revealed by molecular simulation. Biophys J.

2006;91(6):2046–54. Disponible en:
[https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495\(06\)71920-](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(06)71920-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0006349506719208%3Fshowall%3Dtrue)

[8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0006349506719208%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/biophysj/fulltext/S0006-3495(06)71920-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0006349506719208%3Fshowall%3Dtrue)

[32]. Chakraborty S, Chatterjee R, Chakravorty D. Evolving and assembling to pierce through: Evolutionary and structural aspects of antimicrobial peptides. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2022;20:2247–58. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.05.002>

[33]. Hong J, Lu X, Deng Z, Xiao S, Yuan B, Yang K. How Melittin Inserts into Cell Membrane: and Disturbance on the Membrane. *Molecules*. 2019;24(9):1–17.

<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1775>

[34]. Harrison PL, Abdel-Rahman MA, Miller K, Strong PN. Antimicrobial peptides from scorpion venoms. *Toxicon* [Internet]. 2014;88:115–37. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.06.006>

[35]. Lai Y, Gallo RG. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;23(1):1–7. Disponible en:

[https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906\(09\)00005-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490609000052%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(09)00005-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471490609000052%3Fshowall%3Dtrue)

[36]. Assoni L, Milani B, Carvalho MR, Nepomuceno LN, Waz NT, Guerra MES, *et al.*

Resistance Mechanisms to Antimicrobial Peptides in Gram-Positive Bacteria. *Front Microbiol*. 2020 Oct 21;11. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.593215/full>

[37]. Kabelka I, Vácha R. Advances in Molecular Understanding of α -Helical Membrane-Active Peptides. *Acc Chem Res*. 2021;54(9):2196–204. Disponible en:
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.1c00047>

[38]. Delori P, Van Rietschoten J, Rochat H. Scorpion venoms and neurotoxins: An immunological study. *Toxicon*. 1981;19(3):393–407. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0041010181900441?via%3Dihub>

[39]. Possani LD, Becerril B, Delepierre M, Tytgat J. Scorpion toxins specific for Na⁺-channels. *Eur J Biochem*. 1999;264:287–300. Disponible en:
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1432-1327.1999.00625.x?sid=nlm%3Apubmed>

40. Rincón-Cortés CA, Bayona-Rojas MA, Reyes-Montaña EA, Vega-Castro NA. Antimicrobial Activity Developed by Scorpion Venoms and Its Peptide Component. *Toxins* (Basel). 2022;14(11):1–17. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/2072-6651/14/11/740>

[41]. Ortiz E, Gurrola GB, Schwartz EF, Possani LD. Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon*. 2015;93:125–35. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/>

[pii/S0041010114006047?via%3Dihub](https://doi.org/10.1016/j.crb.2023.100182)

[42]. Almaaytah A, Albalas Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: A review. *Peptides* (NY). 2014;51:35–45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978113003537?via%3Dihub>

[43]. Conde R, Zamudio FZ, Rodríguez MH, Possani LD. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Lett.* 2000;471(2–3):165–8. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793%2800%2901384-3?sid=nlm%3Apubmed>

[44]. Sharma K, Aaghaz S, Shenmar K, Jain R. Short Antimicrobial Peptides. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2018;13(1):12–52. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/91323>

[45]. Islam MM, Asif F, Zaman SU, Arnab MKH, Rahman MM, Hasan M. Effect of charge on the antimicrobial activity of alpha-helical amphibian antimicrobial peptide. *Curr Res Microb Sci* [Internet]. 2023; 4: 100182. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2023.100182>

[46]. Amorim-Carmo B, Parente AMS, Souza ES, Silva-Junior AA, Araújo RM, Fernandes-Pedrosa MF. Antimicrobial Peptide Analogs From Scorpions: Modifications and Structure-Activity. *Front Mol Biosci.* 2022;9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35712354/>

[47]. Zeng XC, Corzo G, Hahin R. Scorpion venom peptides without disulfide bridges.

IUBMB Life. 2005;57(1):13–21. Disponible en:

<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/15216540500058899>

[48]. Zeng XC, Wang SX, Zhu Y, Zhu SY, Li WX. Identification and functional characterization of novel scorpion venom peptides with no disulfide bridge from *Buthus martensii* Karsch. *Peptides* (NY). 2004;25(2):143–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978103004108?via%3Dihub>

[49]. Torres-Larios A, Gurrola GB, Zamudio FZ, Possani LD. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur J Biochem.* 2000;267(16):5023–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931184/>

[50]. Moerman L, Bosteels S, Noppe W, Willems J, Clynen E, Schoofs L, *et al.* Antibacterial and antifungal properties of α -helical, cationic peptides in the venom of scorpions from southern Africa. *Eur J Biochem.* 2002;269(19):4799–810. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1432-1033.2002.03177.x>

[51]. Cherkasov A, Hilpert K, Fjell CD, Waldbrook M, Mullaly SC, Volkmer R, *et al.* Use of Artificial Intelligence in the Design of Small Peptide Antibiotics Effective against a Broad Spectrum of Highly Antibiotic-Resistant Superbugs. *ACS Chem Biol.* 2009;4(1):65–74. Disponible en: <http://doi.org/10.1021/cb800240j>

[52]. Trimble MJ, Mlynárcik P, Kolar M,



Hancock REW. Polymyxin: Alternative Mechanisms of Action. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(10):a025288. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503996/>

[53]. Gottler L, Ramamoorthy A. Structure, Membrane Orientation, Mechanism, and Function of Pexiganan – A Highly Potent Antimicrobial Peptide Designed From Magainin. Biochim Biophys Acta. 2009;61(6):515–25. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010301/>

[54]. Ma R, Wong SW, Ge L, Shaw C, Siu SWI, Kwok HF. *In Vitro* and MD Simulation Study to Explore Physicochemical Parameters for Antibacterial Peptide to Become Potent Anticancer Peptide. Mol Ther Oncolytics. 2020 Mar 27;16:7–19. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940675/>

[55]. Gao B, Zhu S. *Mesobuthus* venom-derived antimicrobial peptides possess intrinsic multifunctionality and differential potential as

drugs. Front Microbiol. 2018;9(FEB):1–20. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2018.00320/full>

[56]. Luna-Ramírez K, Quintero-Hernández V, Juárez-González VR, Possani LD. Whole transcriptome of the venom gland from *Urodacus yaschenkoi* scorpion. PLoS One. 2015;10(5):1–33. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127883>

[57]. Torres MDT, Sothiselvam S, Lu TK, de la Fuente-Nunez C. Peptide Design Principles for Antimicrobial Applications. J Mol Biol [Internet]. 2019;431(18):3547–67. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.12.015>

[58]. Gautier R, Douguet D, Antonny B, Drin G. HELIQUEST: A web server to screen sequences with specific α -helical properties. Bioinformatics. 2008;24(18):2101–2. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn392>