

Péptidos antimicrobianos de alacrán



Antimicrobial scorpion peptides

Resumen

El veneno de los alacranes posee una gran variedad de componentes, entre los que se encuentran diversos tipos de toxinas que modulan la función de canales iónicos y receptores en membranas de células excitables, siendo las responsables de los múltiples síntomas conocidos de envenenamiento. Además de las toxinas, también se han aislado del veneno de alacrán péptidos antimicrobianos bioactivos contra bacterias, hongos, levaduras y virus. Sin embargo, se han evaluado pocos péptidos antimicrobianos de alacrán contra cepas bacterianas multiresistentes. Las infecciones bacterianas son un problema de salud pública y tienen una de las morbilidades más alta en el mundo. Parte de la explicación, se entiende por la multiresistencia adquirida por las bacterias y por otra parte, por el lento desarrollo de nuevos antibióticos. Los péptidos antimicrobianos presentes en los venenos de alacrán, se posicionan como potenciales elementos terapéuticos para ser caracterizados y usados en el diseño y desarrollo de fármacos antimicrobianos de nueva generación.

ABSTRACT

The scorpion venom has a wide variety of components, including several types of toxins that modulate the function of ion channels and receptors in excitable cell membranes and are responsible for the many known symptoms of poisoning. In addition to the toxins, bioactive antimicrobial peptides against bacteria, fungi, yeasts and viruses have also been isolated from scorpion venoms. However, few scorpion antimicrobial peptides have been evaluated against multi-resistant bacterial strains. Bacterial infections are a public health problem and have one of the highest morbidity in the world. Part of the explanation is understood by the multiresistance acquired by bacteria and by the slow development of new antibiotics. The antimicrobial peptides present in scorpion venoms are positioned as potential therapeutic elements to be characterized and used in the design and

development of new generation antimicrobial drugs.

Keyword: Scorpion, poison, Peptide antimicrobial, AMP, NDBP.

Veronica Quintero-Hernández^{1, 2*}
Catherine Cesa Luna¹
Jesús Muñoz Rojas¹

¹ Laboratorio de Ecología Molecular Microbiana, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, México.

² CONACYT-BUAP, Puebla, México.

*vquinterohe@conacyt.mx

Quintero-Hernández, V., Cesa Luna C., Muñoz-Rojas J. Péptidos antimicrobianos de alacrán *Alianzas y Tendencias*. 2017, 2 (2): 1-5.

Recibido: 04 mayo 2017. Aceptado: 2 junio 2017.

INTRODUCCIÓN

Los alacranes son animales fascinantes que llevan millones de años existiendo en este planeta, aproximadamente 400 millones, y se calcula que hay más de 1500 especies de alacranes distribuidos en todo el mundo (1,2).

Cuando se ve a un alacrán por primera vez uno puede quedarse paralizado del terror; pero después de años y años de trabajar con ellos, es posible admirar su

belleza (ver Figura 1) y el impresionante poder concentrado en su veneno, el cual ha sido madurado durante millones de años.



Figura 1. Alacrán *Hadogenes sp.* Fotografía de M.C María Teresa Romero Gutiérrez y M.C. Jimena Isaías Cid Uribe..

El primer motivo para estudiarlos fue el envenenamiento y los terribles síntomas que causaba a sus víctimas, especialmente a los humanos. En un inicio se creía que todos los alacranes poseían veneno que podía afectarnos, hoy se sabe que solo ciertas especies de alacranes, principalmente los pertenecientes a la familia Buthidae, son peligrosos para el ser humano. Por lo anterior, los venenos de alacranes más estudiados son aquellos que causan intoxicación a humanos. Algunos géneros de alacranes cuyos venenos han sido estudiados exhaustivamente son *Androctonus*, *Buthus*, *Leiurus* y *Parabuthus*, de las regiones de África, Turquía, Sur y Oeste de Asia, los alacranes del género *Tityus*, de Sudamérica y el género *Centruroides* de México, el cual es el único país que está considerado como una de las 7 regiones de alto riesgo e incidencia en picaduras de alacrán a nivel mundial (3). Las picaduras de alacrán (alacranismo), ocuparon en México el lugar número trece dentro de las veinte principales causas de enfermedad nacional en el año 2015, en el cual se reportaron 272 695 picaduras (4). *Centruroides noxius*, un alacrán pequeño, de tonalidad rojiza y endémico del Estado de Nayarit, es el alacrán con el veneno más potente de todos los alacranes conocidos y estudiados en México, ya que posee en su veneno a la toxina Cn2, una de las toxinas de alacrán más potentes a nivel mundial. Sin embargo, *C. noxius* no es el principal alacrán de importancia médica en el México, esa distinción le corresponde al *Centruroides limpidus*, el famoso alacrán “Güero” de los Estados de Guerrero y Morelos, ya que es el alacrán que causa el mayor número de picaduras en nuestro país. El color no importa cuando se trata de un alacrán, no solo los “Güeros” son peligrosos, algunos son de color negro como *Androctonus crassicauda* (Arabia Saudita, Irán, Turquía) y *Androctonus bicolor* (África del norte y África occidental, Medio oriente), los cuales son considerados de los más peligrosos en el mundo.

Además de la familia Buthidae, los alacranes se han clasificado en un total de 18 familias (5), y del estudio del veneno de alacranes que no son Buthidae se han descubierto péptidos con funciones muy interesantes, las cuales se describirán más adelante.

Veneno de alacranes de la familia Buthidae (peligrosos para el humano)

El veneno de los alacranes Buthidae está compuesto de sales orgánicas, aminoácidos libres, componentes heterocíclicos, péptidos y proteínas (principalmente enzimas) y toxinas que afectan la función de los canales iónicos de sodio (Na⁺), Potasio (K⁺), Calcio (Ca⁺⁺) y Cloruro (Cl⁻), y que además son los componentes con mayor concentración dentro del veneno (6). Cuando las toxinas afectan a los canales iónicos, interrumpen la comunicación normal entre las células y esto conduce a los síntomas de envenenamiento los cuales incluyen el síndrome de dificultad respiratoria, edema pulmonar, disfunción cardíaca, hemostasia alterada, pancreatitis y falla de múltiples órganos (7). Las toxinas que afectan a canales de sodio son los componentes de venenos de alacrán más estudiados, y actualmente se conoce su estructura (la cual se mantiene a través de puentes disulfuro que se forman entre las residuos de cisteínas que contienen), el sitio que interacciona directamente con el receptor del canal e incluso con cual subtipo de canal tiene mayor afinidad (1, 8–10).

En México el tratamiento para contrarrestar los efectos del envenenamiento es mediante la aplicación del antiveneno Alacramyn® (11) (desarrollado por el Instituto Bioclon (12) filial de los Laboratorios Silanes), un antiveneno faboterápico de tercera generación constituido por fragmentos F(ab')₂ de inmunoglobulina G (IgG) hiperinmune antialacrán de caballo (11), los caballos son hiperinmunizados con veneno de alacranes mexicanos del género *Centruroides*. En otras palabras, los caballos son hiperinmunizados con los venenos de los alacranes del género *Centruroides* de mayor importancia médica en México (los que tienen mayor incidencia en picaduras de alacrán); posteriormente, a partir del suero de la sangre de esos caballos se purifican los anticuerpos neutralizantes del veneno, los cuales están constituidos por dos regiones Fab, denominada F(ab')₂, y una región Fc, denominado fragmento cristalizante. Los anticuerpos se digieren enzimáticamente para el eliminar el fragmento Fc de los anticuerpos (porque este fragmento tiene una gran capacidad inmunogénica y antigénica y puede generar efectos secundarios no deseados). De esta manera, se obtienen solo los fragmentos F(ab')₂, los cuales contienen los sitios de unión al antígeno, encargados de neutralizar a las toxinas de los venenos. El faboterápico impide que el sitio activo

del veneno interactúe con su receptor, y por lo tanto evita que se desencadenen los mecanismos fisiopatológicos de la intoxicación (11).

Veneno de alacranes de familias No Buthidae (no peligrosos para el humano)

Por otra parte, los alacranes que no pertenecen a la familia Buthidae (un ejemplo de este tipo de alacranes puede verse en la Figura 2), no son peligrosos para el humano ya que su veneno no contiene toxinas que afecten a canales de sodio de mamíferos. El veneno de este tipo de alacranes contiene toxinas que afectan a canales iónicos de potasio, de calcio (calcinas) y toxinas que afectan canales de sodio de insectos (todas las toxinas en una baja concentración, al contrario de la alta cantidad de toxinas presentes en los venenos de los alacranes Buthidae), péptidos muy parecidos al La1 que tiene actividad insecticida y fue aislado del alacrán *Liocheles australasiae*, enzimas, y además está enriquecido sorprendentemente de péptidos con función antimicrobiana, también conocidos como AMPs (del inglés: antimicrobial peptides). Los péptidos antimicrobianos de alacrán se han clasificado dentro de varios grupos, entre ellos las Escorpinas, péptidos antimicrobianos de cadena larga y péptidos antimicrobianos de cadena corta. Los péptidos tipo escorpina tienen una composición muy especial con un dominio N-terminal, el cual tiene actividad antimicrobiana y se encuentra estructurado por alfa-hélices, sin puentes disulfuro, y con un dominio C-terminal estructurado mediante tres puentes disulfuro, de forma muy similar a las secuencias de toxinas de potasio. La primera escorpina caracterizada fue aislada del veneno del alacrán *Pandinus imperator* (13), está formada por 75 aminoácidos y muestra una actividad antimicrobiana contra *Bacillus subtilis*, con una concentración mínima inhibitoria (MIC; de sus siglas en inglés) alrededor de 1 μM y contra *Klebsiella pneumoniae*, con una MIC aproximadamente de 10 μM . La escorpina mostró también un potente efecto de inhibición de la formación de occinetos, una de las etapas de desarrollo de *Plasmodium berghei*. Los péptidos tipo escorpina se han encontrado, hasta el momento, solo en veneno de alacranes no peligrosos para el humano (no buthidae). La mayoría de los péptidos del veneno de estos alacranes no contienen puentes disulfuro en su estructura, por lo se conocen como péptidos NDBP (del inglés: Non Disulfide-Brigged Peptide). A continuación se describen los tipos de péptidos antimicrobianos de alacrán de la superfamilia NDBP, presentes en el veneno de alacranes no peligrosos para el humano.



Figura 2. Alacrán *Hadrurus gertschi* endémico del Estado de Guerrero, México; no es peligroso para el humano y de su veneno se han aislado péptidos con actividad antimicrobiana tipo Escorpina. Fotografía de M.C María Teresa Romero Gutiérrez y M.C. Jimena Isaías Cid Uribe.

Familia de péptidos de cadena larga multifuncionales del grupo 2

En el año 2000 se reportó el primer péptido, Hadrurin, con actividad antimicrobiana aislado del alacrán mexicano *Hadrurus aztecus* (14), un péptido de 41 aminoácidos y el cual inhibió el crecimiento de las bacterias *Salmonella thyphi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Serratia marscesces* (14). Los péptidos tipo hadrurin pertenecen a la súper familia de péptidos sin puentes disulfuro, grupo 2, que actualmente está integrada por 18 péptidos según la base de datos Uniprot (15). En la Figura 3 podemos ver un alineamiento múltiple del péptido Hadrurin (NDB21_HADAZ) con otros péptidos relacionados, como Opistoporin-1 (*Opisththalmus carinatusi*; NDB24_OPICA) y Pandinin-1 (*Pandinus imperator*; NDB23_PANIM), ambos de 44 aminoácidos, forman estructuras helicoidales y presentan actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas respectivamente (16,17). Este tipo de péptidos provocan la ruptura de las membranas celulares de las bacterias, mediante la formación de poros. Otro péptido es Vejovine (Figura 3; NDB27_VAEME), aislado del veneno del alacrán mexicano *Vaejovis mexicanus*, el cual muestra una potente actividad antimicrobiana contra cepas de aislados clínicos Gram negativas y multiresistentes a antibióticos, como *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, con valores de MIC de alrededor de 4.4 μM . Vejovine muestra también una baja actividad citolítica y hemolítica contra eritrocitos humanos (18). El precursor de este tipo de péptidos está integrado por un péptido señal seguido por el péptido maduro (el antimicrobiano) y un propéptido (ver Figura 3). Posterior a su formación, el precursor es procesado postraduccionalmente y el péptido activo es liberado.



Figura 3. Alineamiento de secuencias de péptidos de alacrán de cadena larga multifuncionales del grupo 2. Las secuencias de diversos péptidos maduros (activos) y precursores de péptidos antimicrobianos de alacrán de este grupo (no todos los precursores están reportados porque ello implica que además de la purificación del péptido antimicrobiano directamente del veneno, se realice un análisis del mRNA que da origen al péptido antimicrobiano), se alinearon mediante Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>). La primera y segunda columna muestran el número de entrada e identificador, respectivamente, para la base de datos Uniprot. La última columna indica la longitud de aminoácidos de cada péptido antimicrobiano. Los aminoácidos resaltados en azul corresponden al péptido señal en los precursores correspondientes, los aminoácidos resaltados en amarillo pertenecen al péptido antimicrobiano y en verde se indica el propéptido.

Familia de péptidos antimicrobianos cortos del grupo 4

Los péptidos que integran este grupo son muy interesantes ya que están formados por alrededor de 13 aminoácidos, no tienen puentes disulfuro y están amidados en el último aminoácido de la región C terminal. El primer péptido caracterizado de este tipo fue el IsCT, del veneno del alacrán *Opisthacanthus madagascariensis* (Figura 4; NDB41_OPIMA), es de 13 aminoácidos (ILGKIWEGIKSLF) y su caracterización mostró baja actividad hemolítica y alta actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, probablemente mediante la formación de poros en la membrana celular. IsCT tiene una estructura de alfa-hélice anfipática (19, 20). Actualmente, hay 67 péptidos cortos antimicrobianos reportados en la base de datos de Uniprot (21), un alineamiento de la mayoría de ellos se puede observar en la Figura 4. Al igual que los del antimicrobianos del grupo 2, los precursores de estos péptidos están constituidos por un péptido señal, un péptido maduro (el péptido antimicrobiano) y un propéptido (Figura 4), el precursor sufre modificaciones postraduccionales y el péptido antimicrobiano corto es liberado. El precursor de IsCT tiene 68 aminoácidos, el péptido activo corresponde a los aminoácidos del 24 al 36, mutaciones en el aminoácido 29 (W), pierden completamente la actividad de hemólisis pero además reducen drásticamente la actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (22); mutaciones en los aminoácidos 30, 31 y 34 (E, G y S), incrementan dos veces la actividad antibacteriana

en Gram positivas y Gram negativas y se pierde actividad hemolítica (22).

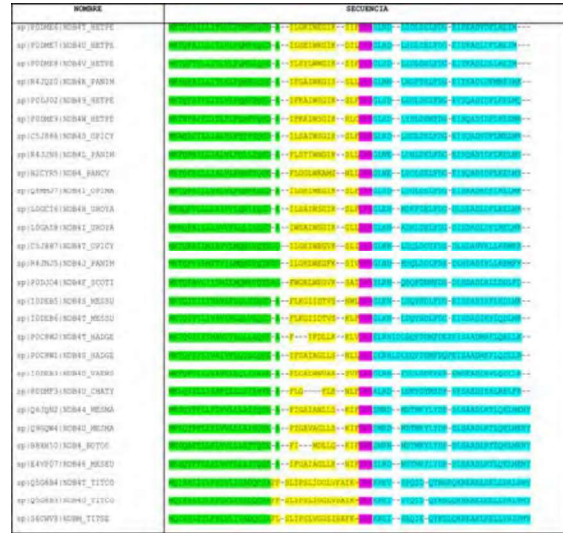


Figura 4. Alineamiento de secuencias precursoras de péptidos antimicrobianos de cadena corta. Las secuencias de diversos precursores de péptidos antimicrobianos de este tipo fueron alineadas utilizando el programa de alineamientos múltiples Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>). En la primera columna se indican los números de acceso para la base de datos UniprotKB, así como el identificador de cada secuencia. En color verde se resalta el péptido señal, en amarillo el péptido antimicrobiano de cadena corta, en rosa se indica el sitio de proteólisis (GKR o GRR) y en azul el propéptido.

A partir de alacranes mexicanos también se han aislado los péptidos antimicrobianos VmCT1 y VmCT2 de *Vaejovis mexicanus* (el mismo alacrán del cual se aisló *Vaejovine*, un antimicrobiano del grupo 2), y VsCT1 y VsCT2 de *Vaejovis subcristatus*. Las secuencias de estos cuatro péptidos fueron dilucidadas a partir de la secuencia precursora de cada uno, obtenida mediante el análisis de secuencia de la caracterización de librerías de cDNA generadas con el RNA mensajero de glándulas venenosas de dichos alacranes (23). Estos péptidos son de 13 aminoácidos y fueron generados por síntesis química y con amidación en la región C-terminal. Su peso molecular está en el rango de 1450 a 1505 Da, con carga +1, excepto VsCT1 (carga 0). El porcentaje de identidad de secuencia de estos cuatro péptidos, con respecto al IsCT, es de entre 52.9 a 54.4 % y solo los péptidos antimicrobianos cortos que provienen de *V. mexicanus*, VmCT1 y VmCT2, mostraron actividad antibacteriana de amplio espectro con MICs en el rango de 5-25 μ M y 10-20 μ M, respectivamente. Adicionalmente, su actividad hemolítica fue baja a esas concentraciones (23).

Como se mencionó, los precursores de los antimicrobianos cortos están integrados por un péptido señal, el péptido maduro o activo y un

propéptido. Entre el péptido activo y propéptido existe un sitio de proteólisis de 3 aminoácidos, GKR ó GRR, que son los sitios de reconocimiento para una posterior modificación postraduccional del precursor; en este sitio se efectúa un corte y al mismo tiempo el ultimo aminoácido del péptido maduro es amidado. La importancia de la amidación en el C-terminal de los péptidos antimicrobianos cortos se evaluó con algunos péptidos del veneno del alacrán australiano *Urodacus yaschenkoi*. De las glándulas venenosas de este alacrán se aisló RNA y, a partir de este, se sintetizó cDNA para generar una librería, y la secuencia nucleotídica de sus clonas permitió identificar 3 péptidos antimicrobianos cortos: UyCT1, UyCT3 y UyCT5 (24). Se probó la actividad antimicrobiana del péptido UyCT3 y de un derivado de este denominado UyCT4 el cual tiene una secuencia idéntica de aminoácidos (ILSAIWSGIKSLF) pero no está amidado en el C-terminal, al contrario del UyCT3 (que si esta amidado) y el resultado fue contundente: UyCT4 no tiene actividad antimicrobiana (ni a la alta concentración de 100 μM) y UyCT3 inhibió el crecimiento bacteriano de bacterias Gram Positivas y Gram Negativas, con valores de MIC de 6 μM y 10 – 15 μM , respectivamente (24). Esto último demuestra que la amidación de este tipo de péptidos es fundamental para su acción antimicrobiana. Otro dato interesante es que UyCT1 (GFWGKLWEGVKNAL) fue caracterizado junto con un derivado de su secuencia, UyCT2, el cual se sintetizó sin el primer aminoácido (G), con el objetivo de evaluar su relevancia en su acción antimicrobiana, el resultado fue que UyCT1 inhibió bacterias Gram positivas y Gram negativas, en un rango de MIC de 10 a 15 μM , respectivamente, mientras que UyCT2 solo fue capaz de inhibir el crecimiento de bacterias Gram negativas con un MIC mayor entre 25 y 40 μM y además su actividad hemolítica disminuyó drásticamente. Un solo aminoácido logró convertir una acción antimicrobiana de amplio rango a una específica contra bacterias Gram negativas (24). El péptido UyCT5 (IWSAIWSGIKGLL) tuvo la actividad antimicrobiana más potente al mostrar MICs de 1 μM frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25953 y 2 μM contra *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; sin embargo, a una concentración de 50 μM presento un 93 % de hemólisis (24).

Un análisis de transcriptoma completo de los transcritos de RNAm de las glándulas venenosas del alacrán *Urodacus yaschenkoi*, realizado mediante RNA seq (secuenciación de última generación), utilizando la plataforma Illumina (25), reveló la cantidad más exacta, hasta ahora dilucidada, de cuantos y cuales compuestos tiene el veneno de este alacrán: 210 secuencias que codifican para 111

secuencias únicas de aminoácidos que pertenecen a: i) toxinas que reconocen a canales de potasio (alfa-toxinas, 8% y beta-toxinas, 2%), ii) toxinas que reconocen a canales de calcio (calcinas, 4%), iii) péptidos inhibidores de proteasas tipo áscaris (3%), iv) proteínas de veneno (9%), v) enzimas (31%), vi) toxinas que reconocen a canales de sodio (de insectos, 1%), vii) péptidos tipo toxinas (15%), viii) alérgenos de veneno (2%), ix) péptidos tipo La1 (4%) y x) péptidos antimicrobianos (21%) (25). Como puede observarse, el veneno de este alacrán, al igual que el de otros alacranes que no son de la familia Buthidae, esta enriquecido de péptidos antimicrobianos; y es importante mencionar que esta acción antimicrobiana es la que se ha detectado en las investigaciones científicas, más no significa que esta sea la acción biológica de este tipo de péptidos dentro de la glándula venenosa, ¿cual es su papel dentro de la glándula o en el veneno? y ¿por que los venenos de los alacranes Buthidae no están enriquecidos de ellos? Preguntas sumamente interesantes que aún no tienen respuesta.

Estudio de péptidos antimicrobianos del veneno del alacrán *Urodacus yaschenkoi* y péptidos diseñados *in silico*

Como resultado del análisis del transcriptoma completo de las glándulas venenosas del alacrán australiano *Urodacus yaschenkoi*, se encontró un alto porcentaje de péptidos antimicrobianos, pero estos son de distintos tipos: a) similares a escorpinas, b) pertenecientes a la familia de péptidos de cadena larga multifuncionales del grupo 2, y c) con similitud a integrantes de la familia de péptidos antimicrobianos cortos del grupo 4. Nuestro interés está enfocado en el estudio de los péptidos antimicrobianos cortos, debido a su potente acción antimicrobiana, su amplio espectro, y su corta longitud, ya que esta última característica facilita su producción mediante síntesis química, algo que no se puede lograr en péptidos largos como los de tipo escorpina. Nuestra investigación actual tiene como objetivo evaluar la acción antimicrobiana de diversos péptidos cortos de alacrán frente a cepas bacterianas multiresistentes a antibióticos y provenientes de aislados clínicos, debido a que las infecciones respiratorias agudas (IRAs), año con año ocupan el primer lugar entre las enfermedades de importancia nacional y un panorama similar se observa en el resto del mundo. Las IRAs representan alrededor de 23 millones de casos anuales en México, según el reporte del anuario de morbilidad 2015, emitido por la Dirección General de Epidemiología de México (4). Dentro de los organismos que las producen se encuentran de manera importante las bacterias, de las cuales un gran porcentaje son multiresistentes a antibióticos comerciales. El incremento de bacterias

resistentes a diversos antibióticos representa un problema de salud pública a nivel mundial. Las infecciones severas por cepas resistentes o multiresistentes son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos o sometidos a cuidados intensivos, situación que condiciona mayor utilización de antibióticos de amplio espectro. Además, las estancias hospitalarias prolongadas incrementan los costos de atención de manera muy importante. Por lo anterior, para combatir estos problemas asociados a los patógenos resistentes o multiresistentes, los esfuerzos se han centrado en descubrir nuevas generaciones de antibióticos con nuevos mecanismos de acción. En este sentido, uno de los principales objetivos de nuestra investigación es caracterizar péptidos de alacrán con propiedades antimicrobianas, diseñar y desarrollar variantes de los mismos, para contender con las infecciones bacterianas por cepas resistentes a antibióticos o causantes de enfermedades difíciles de erradicar, tales como la tuberculosis.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los venenos de alacrán son una inmensa fuente natural de péptidos biológicamente activos con potencial en el área farmacéutica, ya que las toxinas que afectan a canales de sodio de mamífero pueden ser utilizadas como inmunógenos para el desarrollo de nuevos antivenenos (26, 27). Los antivenenos actuales se generan mediante la hiperinmunización de caballos con venenos completos de diversos alacranes, esto implica que la respuesta inmune generada no solo produce anticuerpos contra las toxinas responsables de los síntomas de intoxicación sino también anticuerpos contra los demás componentes del veneno y ello da como resultado un antiveneno que no es específico contra las toxinas. En este sentido, las toxinas recombinantes utilizadas como inmunógenos pueden conducir al desarrollo de un antiveneno más potente y específico. Con respecto a los péptidos antimicrobianos, hasta la fecha se han caracterizado muy pocos péptidos con actividad antimicrobiana, de los miles que pueden existir en los venenos de todos los alacranes en el mundo, y alrededor de veinticinco han sido evaluados contra cepas bacterianas resistentes a antibióticos (28), dejando abierta la oportunidad para comprender su mecanismo de acción, evaluar su actividad contra cepas mutiresistentes de interés médico (obtenidas directamente de aislados clínicos) y realizar pruebas de control de infecciones a nivel *in vivo*, en modelos animales. También, uno de los retos importantes es encontrar péptido(s) antimicrobiano(s) con alta actividad antimicrobiana, pero con muy baja actividad hemolítica. Lo anterior puede realizarse buscando nuevas secuencias de péptidos antimicrobianos, aprovechando la información que se

está generando con el análisis de nuevos transcriptomas completos de glándulas venenosas de alacrán, mediante mutagénesis dirigida de los péptidos antimicrobianos ya caracterizados o bien diseñando racionalmente péptidos antimicrobianos con base en toda la información disponible hasta el momento.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran la ausencia de conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a M.C María Teresa Romero Gutiérrez y M.C. Jimena Isaías Cid Uribe por las fotografías de alacranes amablemente cedidas para publicar en esta revisión. Verónica Quintero Hernández es Investigadora del programa Cátedras del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT (ID de Investigador: 2220), adscrita al Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Catherine Cesa Luna es alumna de Doctorado en el Centro de investigación en Ciencias Microbiológicas, del Instituto de Ciencias de la BUAP, con beca de Doctorado otorgado por CONACYT (No. de Becario: 538125/294272). Los autores agradecen el apoyo de financiamiento a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de posgrados de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (Proyectos 2017; número de proyecto: 279).

REFERENCIAS

- [1]. Possani LD, Becerril B, Delepierre M, Tytgat J. Scorpion toxins specific for Na⁺-channels. *Eur J Biochem.* 1999;264(2):287–300.
- [2]. Jeyaprakash A, Hoy M a. First divergence time estimate of spiders, scorpions, mites and ticks (subphylum: Chelicerata) inferred from mitochondrial phylogeny. *Exp Appl Acarol.* 2009;47(1):1–18.
- [3]. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Tropica.* 2008. p. 71–9.
- [4]. Anuario de Morbilidad 1984 - 2015. 20 PRINCIPALES CAUSAS DE ENFERMEDAD NACIONAL. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html
- [5]. Prendini L, Wheeler WC. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy, and standards for peer review in online publishing. *Cladistics.* 2005. p. 446–94.
- [6]. Quintero-Hernández V, Jiménez-Vargas JM, Gurrola GB, Valdivia HH, Possani LD. Scorpion venom components that affect ion-channels function. *Toxicon.* 2013;76:328–42.
- [7]. Santos MS V, Silva CGL, Neto BS, Grangeiro

- Junior CRP, Lopes VHG, Teixeira Junior AG, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Scorpionism in the World: A Systematic Review. *Wilderness and Environmental Medicine*. 2016. p. 504–18.
- [8]. Couraud F, Jover E, Dubois JM, Rochat H. Two types of scorpion toxin receptor sites, one related to the activation, the other to the inactivation of the action potential sodium channel. *Toxicon*. 1982;20(1):9–16.
- [9]. Meves H, Simard MJ, Watt DD. Interaction of scorpion toxins with the sodium channel. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;479(10):113–32.
- [10]. Weinberger H, Moran Y, Gordon D, Turkov M, Kahn R, Gurevitz M. Positions under positive selection-key for selectivity and potency of scorpion alpha-toxins. *Mol Biol Evol*. 2010;27(5):1025–34.
- [11]. ALACRAMYN IPP-A act.pdf.
- [12]. <http://www.bioclon.com.mx>.
- [13]. 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.
- [14]. 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.
- [15]. <http://www.uniprot.org/uniprot/?query=family:%22non-disulfide-bridged+peptide+%28NDBP%29+superfamily.+Long+chain+multifunctional+peptide+%28group+2%29+family%22>.
- [16]. Moerman L, Bosteels S, Noppe W, Willems J, Clynen E, Schoofs L, et al. Antibacterial and antifungal properties of alpha-helical, cationic peptides in the venom of scorpions from southern Africa. *Eur J Biochem*. 2002;269(19):4799–810.
- [17]. Corzo G, Escoubas P, Villegas E, Barnham KJ, He W, Norton RS, et al. Characterization of unique amphipathic antimicrobial peptides from venom of the scorpion *Pandinus imperator*. *Biochem J*. 2001;359(Pt 1):35–45.
- [18]. 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*. Elsevier Ltd; 2011;57(1):84–92.
- [19]. Dai L, Yasuda a, Naoki H, Corzo G, Andriantsiferana M, Nakajima T. IsCT, a novel cytotoxic linear peptide from scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(4):820–5.
- [20]. Dai L, Corzo G, Naoki H, Andriantsiferana M, Nakajima T. Purification, structure-function analysis, and molecular characterization of novel linear peptides from scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293(5):1514–22.
- [21]. <http://www.uniprot.org/uniprot/?query=family:%22non-disulfide-bridged+peptide+%28NDBP%29+superfamily.+Short+antimicrobial+peptide+%28group+4%29+family%22>.
- [22]. Lee K, Shin SY, Kim K, Lim SS, Hahm KS, Kim Y. Antibiotic activity and structural analysis of the scorpion-derived antimicrobial peptide IsCT and its analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):712–9.
- [23]. Ramírez-Carreto S, Quintero-Hernández V, Jiménez-Vargas JM, Corzo G, Possani LD, Becerril B, et al. Gene cloning and functional characterization of four novel antimicrobial-like peptides from scorpions of the family Vaejovidae. *Peptides*. Elsevier Inc.; 2012;34(2):290–5.
- [24]. Luna-Ramírez K, Quintero-Hernández V, Vargas-Jaimes L, Batista CVF, Winkel KD, Possani LD. Characterization of the venom from the Australian scorpion *Urodacus yaschenkoi*: Molecular mass analysis of components, cDNA sequences and peptides with antimicrobial activity. *Toxicon*. Elsevier Ltd; 2013;63:44–54.
- [25]. 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):e0127883.
- [26]. Jiménez-Vargas JM, Quintero-Hernández V, González-Morales L, Ortiz E, Possani LD. Design and expression of recombinant toxins from Mexican scorpions of the genus *Centruroides* for production of antivenoms. *Toxicon*. 2017;128:5–14.
- [27]. Estrada G, Garcia BI, Schiavon E, Ortiz E, Cestele S, Wanke E, et al. Four disulfide-bridged scorpion beta neurotoxin C_{ss}II: Heterologous expression and proper folding in vitro. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2007;1770(8):1161–8.
- [28]. Harrison PL, Abdel-Rahman M a., Miller K, Strong PN. Antimicrobial peptides from scorpion venoms. *Toxicon*. 2014. p. 115–37.