

Artículo



Revista

Ciencia
y Naturaleza

Diversidad de los venenos: Cascabel de Cola Negra como clave del misterio

Vanessa Zarzosa
Edgar Enrique Neri Castro
Juan Miguel Borja Jiménez


1117



Artículo



Diversidad de los venenos: Cascabel de Cola Negra como clave del misterio



Cómo citar este artículo: Zarzosa V, Neri-Castro EE, Borja-Jiménez JM. 2024. Diversidad de los venenos: Cascabel de Cola Negra como clave del misterio. Revista Ciencia y Naturaleza (1117).





Hablemos sobre serpientes y venenos

México posee una gran diversidad y abundancia de serpientes, entre las que destacan las serpientes venenosas de las familias Viperidae (víboras) y Elapidae (serpientes de coral o coralillos). La familia Viperidae cuenta con 10 géneros y 76 especies distribuidas en todo el país¹. Aproximadamente, 40 especies pertenecen al género *Crotalus* o mejor conocidas como serpientes de cascabel. Éstas, son de suma importancia ya que ocasionan alrededor del 70% de los envenenamientos en el país, sin embargo, se conoce poco sobre la diversidad en la composición de sus venenos, historia natural y taxonomía².



Dentro de estas especies, se han identificado grupos filogenéticamente cercanos conocidos como "complejos", estos son grupos de especies relacionadas que se caracterizan por presentar



límites poco claros, generalmente debido a sus similitudes³. Uno de los más destacados, debido a su amplia distribución en gran parte de México (Figura 1), es el complejo *Crotalus molossus*. Éste, engloba siete especies de serpientes: *Crotalus basiliscus* (cascabel del pacífico), *C. estebanensis* (cascabel de la Isla San Esteban), *C. molossus molossus* (cascabel de cola negra), *C. m. nigrescens* (cascabel de cola negra mexicana), *C. m. oaxacus* (cascabel de cola negra de Oaxaca), *C. m. ornatus* (cascabel de cola negra ornamentada) y *C. totonacus* (cascabel totonaca).



Estas especies son de relevancia médica debido a su temperamento nervioso y su amplia distribución, que pueden resultar en un alto número de **accidentes ofídicos** (ver cuadro de conceptos) (Figura 1). No obstante, existen diferencias en términos de número y abundancia de toxinas, en los venenos de las diversas especies, las cuales desempeñan un papel crucial en los cuadros clínicos de los envenenamientos. A pesar de que México ostenta el primer lugar en diversidad de herpetofauna venenosa en el continente americano, se conoce poco acerca de la composición y las características bioquímicas y biológicas de sus venenos.

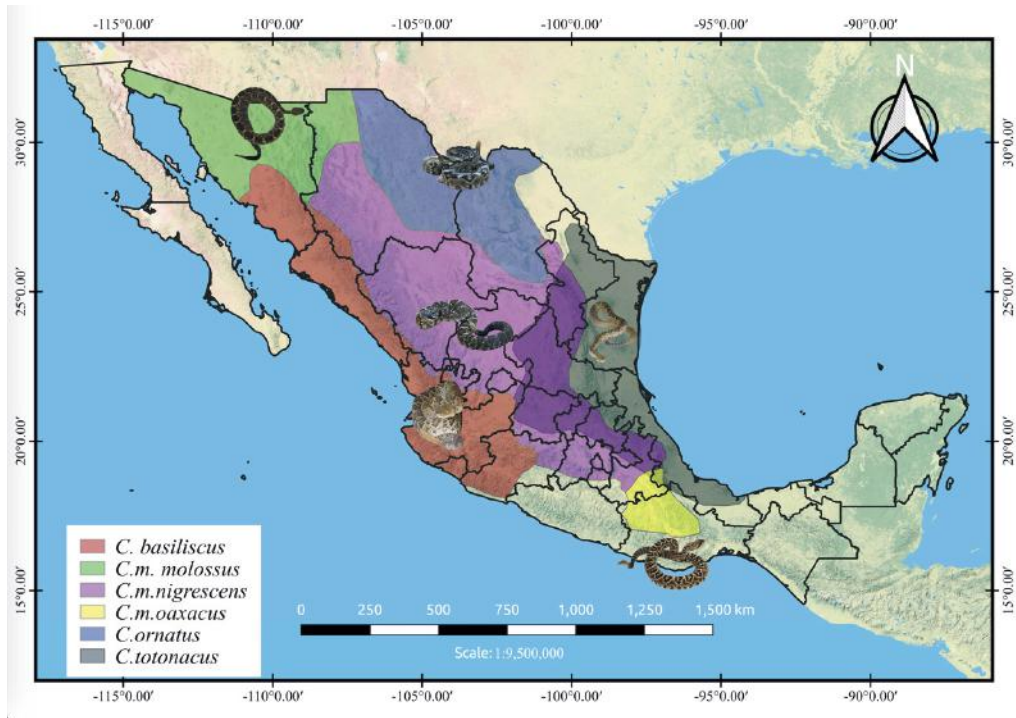
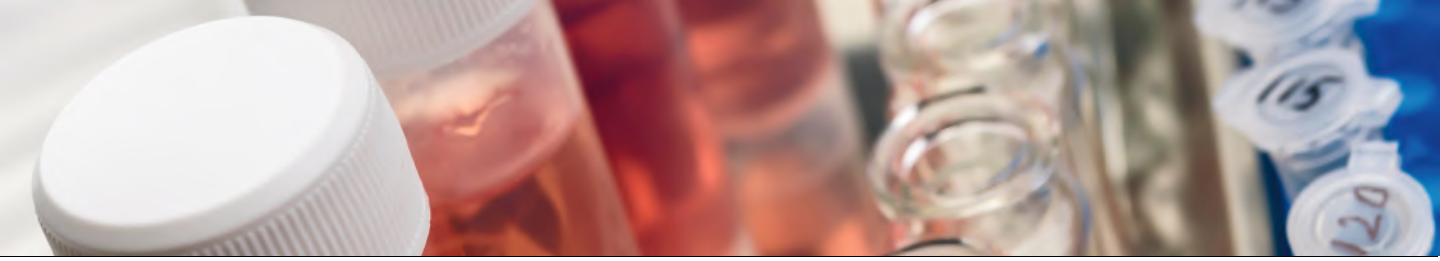


Figura 1. Distribución de seis especies del complejo *Crotalus molossus*. El complejo tiene una amplia distribución abarcando desde el norte hasta la zona centro sur de México, este es un factor determinante en la cantidad de mordeduras que ocasionan en el país.

Los venenos de serpientes son mezcla de diversas sustancias, incluyendo moléculas orgánicas e inorgánicas. Las **proteínas** y péptidos, constituyen entre el 90 y el 95% del peso seco del veneno y son las principales responsables de los efectos tóxicos cruciales para matar y digerir a las presas⁴. Las proteínas pueden clasificarse en familias según similitudes estructurales o funciones biológicas. Se han identificado 11 familias proteicas en serpientes de cascabel (pertenecientes al género *Crotalus*), mientras que a nivel global se conocen 73. En los venenos del complejo *Crotalus molossus* dos toxinas destacan por su abundancia y/o letalidad: la crotamina y la crotovina. La **crotamina** es una proteína pequeña de 42 aminoácidos que provoca parálisis rígida y está presente en algunos venenos de cascabeles.



En el veneno de las especies *C. basiliscus* y *C. m. nigrescens*, se ha observado que esta toxina se presenta en mayor proporción en el veneno de ejemplares juveniles². Por otro lado, la **crotoxina** esta compuesta por dos subunidades, una básica y una ácida que en conjunto inducen parálisis flácida. Ésta toxina, se ha identificado en algunos venenos de víboras como en la cascabel neotropical de Veracruz (*C. mictlantecuhtli*), la cascabel yucateca (*C. tzabcan*) y en especies del complejo, como en *C. basiliscus*². Curiosamente, se ha informado que en algunos ejemplares de *C. basiliscus* no se encuentra presente. La cantidad y concentración de los componentes varían tanto entre especies (variación interespecífica) como dentro de una misma especie (variación intraespecífica). Factores como la región geográfica, el sexo y el estadio de vida influyen en esta variabilidad, aunque aún no se comprende completamente.

Las “ómicas” en el estudio de los venenos y las pruebas biológicas



En el estudio de venenos, las ciencias "**ómicas**" (genómica, transcriptómica y proteómica) nos brindan una visión amplia. La genómica nos ayuda a entender la información genética de las serpientes, mientras que la transcriptómica analiza qué genes están activos durante la producción de veneno; sin embargo, no todos los genes llegan a ser o se expresan como toxinas y aquí es donde entra la proteómica (Figura 2). Esta técnica identifica las proteínas presentes en los venenos y es posible determinar su abundancia, además, es crucial para mejorar la producción de los **antivenenos** y para diagnosticar envenenamientos.

Con estas herramientas investigamos las proteínas que generan la diversidad en los venenos, buscando entender cómo se regula la expresión de toxinas y como esto influye en el fenotipo del veneno y sus efectos biológicos. Los estudios ómicos son fundamentales para comprender la composición de los venenos; no obstante presentan desafíos, ya que la mera identificación de componentes no garantiza necesariamente conocer su relevancia biológica, especialmente en términos de actividad letal. Por este motivo, es crucial complementar estos estudios con caracterizaciones bioquímicas y biológicas de los venenos. La realización integral de estos estudios asegura un entendimiento más completo de las propiedades y funciones de los venenos.

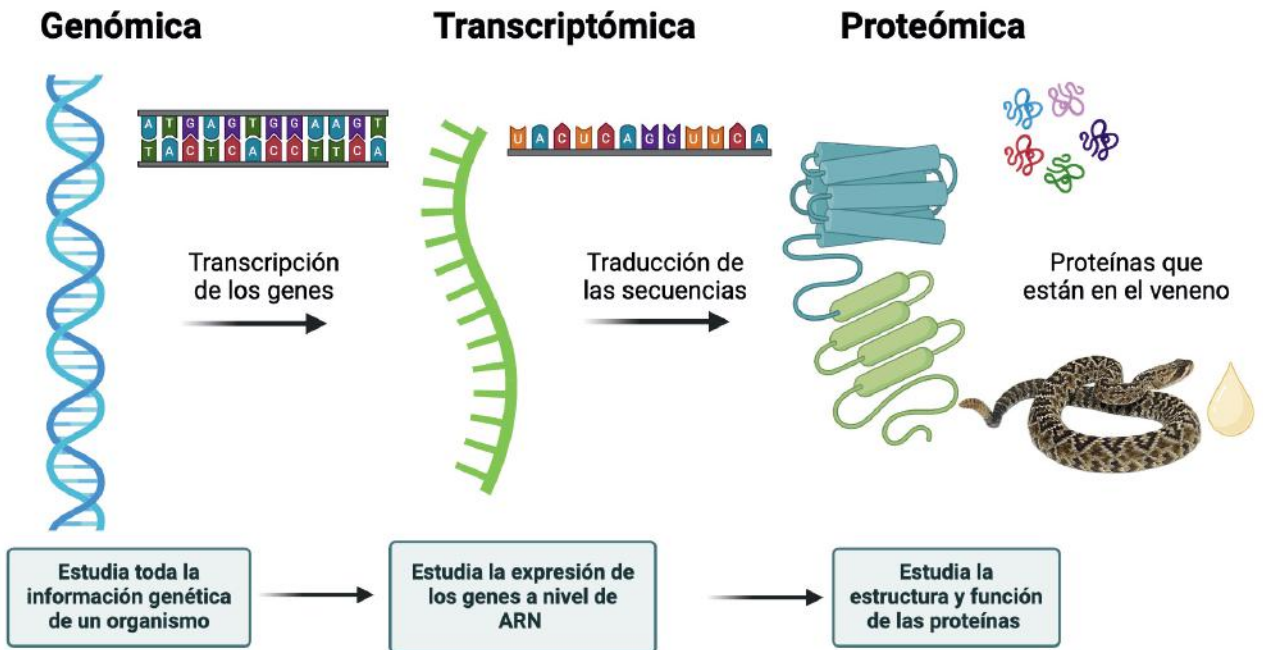


Figura 2. Ómicas como herramientas para el estudio de los venenos. Las técnicas conocidas como "ómicas" nos permiten estudiar desde la información genética de un organismo, como y que genes se están expresando y finalmente, que proteínas son las que encontramos en los organismos, en este caso en los venenos de las serpientes. transporte y liberación controlada de fármacos con MOFs.



Avances de las investigaciones



En 2018, realizamos un estudio con 27 ejemplares de la especie *C. molossus nigrescens* de ocho estados diferentes y encontramos variaciones intraespecíficas en la composición del veneno⁵. Destacando que, el veneno de los juveniles contenían en mayor abundancia de cromatina, mientras que en individuos adultos eran más abundantes en **metaloproteasas**. Además, los antivenenos que fueron retados contra estos venenos presentaron dificultades para neutralizar a la crotamina, por ende, los venenos de individuos juveniles eran mal neutralizados.

Recientemente, se está llevando a cabo una investigación en la que hemos secuenciado el genoma de cinco individuos de *C. basiliscus*, *C. m. molossus*, *C. m. nigrescens*, *C. m. oaxacus* y *C. ornatus*, lo que permitió conocer la secuencia de todos los genes para las toxinas del veneno. Se observó que los genes de algunas familias de toxinas, como las metaloproteasas y las **fosfolipasas**, se presentaron como conjuntos de genes ubicados uno después del otro en una región específica del genoma. De manera interesante, el número de genes para estas familias de toxinas difirió entre las cinco especies, lo que indica la presencia de procesos que influyen en la variación del número de genes en cada especie. Por ejemplo, los genes que codifican para las dos subunidades que forman la crotoxina, una fosfolipasa neurotóxica, solo se presentaron en la especie *C. basiliscus*. El número de genes de toxinas expresados en las glándulas de veneno también fue diferente entre las cinco especies. (Figura 3).



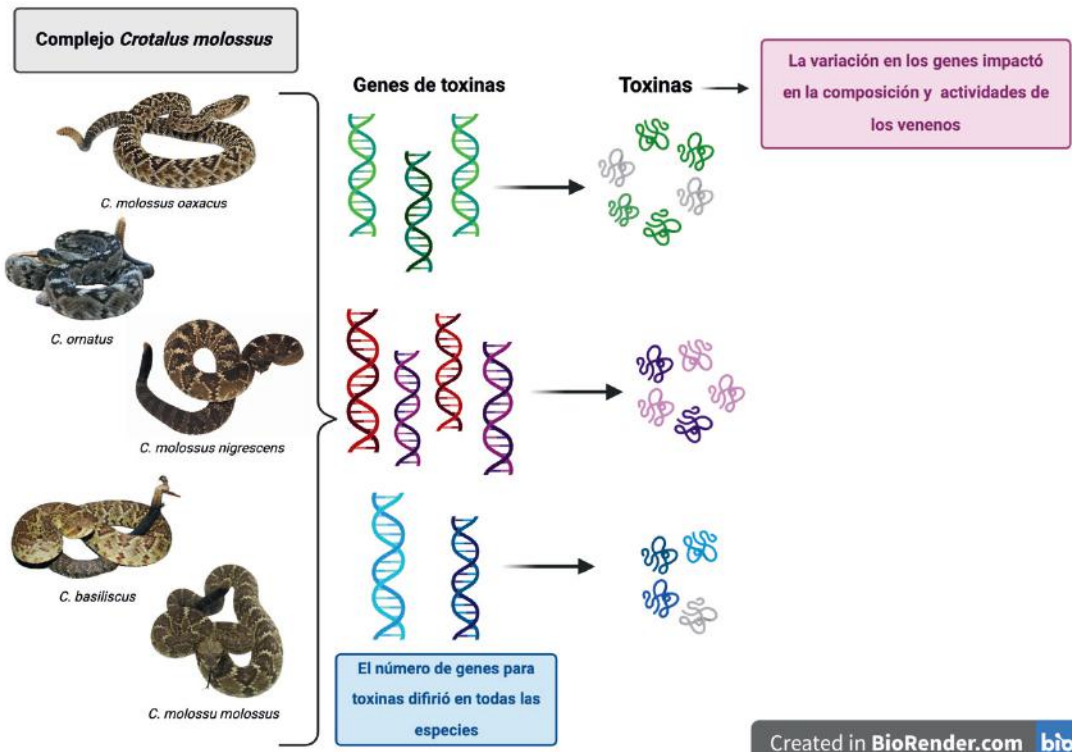
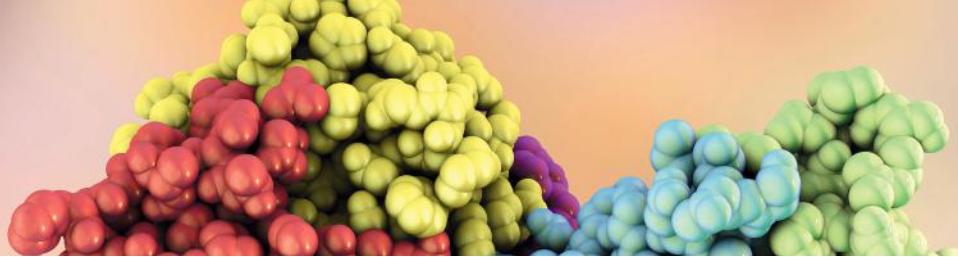


Figura 3. Breve análisis de lo encontrado en el complejo *C. molossus*. A pesar de existir una estrecha relación filogenética entre las especies existen variaciones a nivel génico que repercuten de gran manera en la composición del veneno y en las actividades bioquímicas y biológicas, como lo es la letalidad de los venenos.

Las diferencias en el número de genes que codifican toxinas en el veneno, así como su expresión en la glándula de veneno, influyen en la composición, actividades bioquímicas y letalidad de los venenos. Por ejemplo, en cuatro de las cinco especies analizadas (excepto *C. m. oaxacus*), los venenos de individuos más pequeños son ricos en crotamina y resultaron más letales para los ratones que los venenos de individuos más grandes. Por otro lado, los venenos de individuos más grandes tienden a contener más metaloproteasas y muestran una mayor capacidad de degradación de proteínas (proteolíticas) en comparación con los venenos de individuos más pequeños en todas las especies estudiadas.



Así mismo, la abundancia de fosfolipasas A_2 varía entre individuos de diferentes tamaños y entre especies. Por ejemplo, el veneno de los ejemplares más pequeños de *C. basiliscus* presentó una mayor abundancia de fosfolipasas que los venenos de los ejemplares más grandes, sin embargo, se observó un patrón contrario en el resto de las especies. Adicionalmente *C. basiliscus* presentó una actividad fosfolipasa significativamente mayor a la de los venenos de *C. m. oaxacus* y *C. ornatus*.

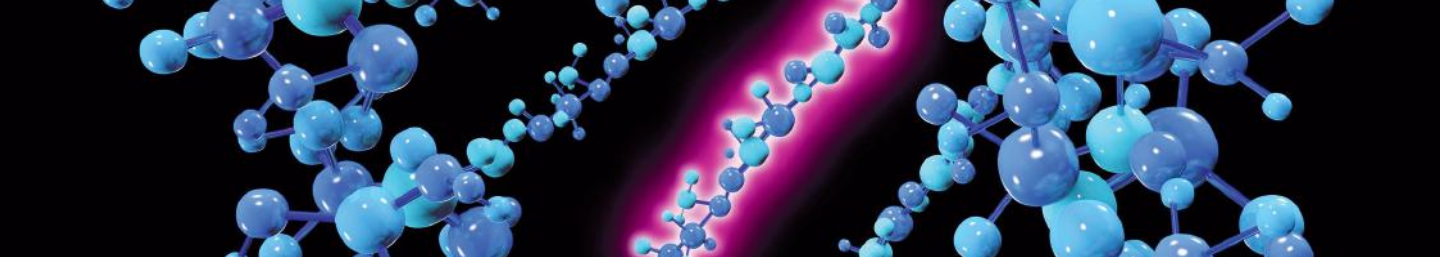


Los estudios de caracterización bioquímica nos han brindado conocimiento muy importante sobre los mecanismos de acción de las toxinas, sin embargo, a pesar de los importantes esfuerzos realizados hasta ahora, aún queda mucho por descubrir. Estimamos que, hasta la fecha, solo hemos logrado comprender aproximadamente el 10-15% de la composición de los venenos de serpientes mexicanas². Por lo tanto, queda un extenso trabajo por realizar.



Para llevar

La investigación sobre la composición y efectos biológicos de los venenos de serpientes no solo resulta crucial para comprender los procesos fisiopatológicos en casos de envenenamiento, sino también para alertar a los médicos sobre posibles signos y síntomas. La importancia de estos estudios se enfatiza aún más al considerar cómo la variación en los venenos incide directamente en la fisiopatología de los envenenamientos. Comprender la diversidad y los factores que originan esta variación resulta esencial para avanzar en el desarrollo de antivenenos más eficaces y para comprender la biología evolutiva de las serpientes.



Los resultados demuestran que incluso en especies de serpientes de cascabel filogenéticamente relacionadas como los linajes del complejo *C. molossus*, diferentes mecanismos moleculares pueden generar variación interespecífica y ontogenética con implicaciones en la función de los venenos. 🍀

Conceptos

Antivenenos: Fármaco diseñado como tratamiento para neutralizar el veneno de animales de importancia médica para los humanos. Existen antivenenos contra el veneno de serpientes, de alacranes y de arañas.

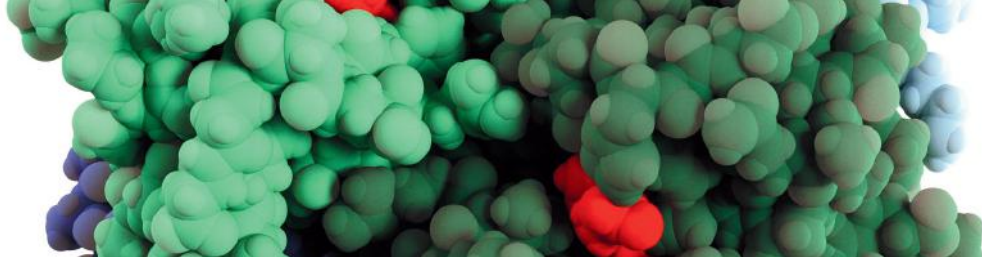
Accidente ofídico: Es toda mordedura ocasionada por una serpiente.

Ciencias “ómicas”: Son las ciencias que permiten estudiar, de manera simultánea, diversas moléculas y los mecanismos por los que se regulan. Nos permite indagar la relación entre los genes y las proteínas.

Proteína: Las proteínas son macromoléculas (moléculas grandes) formadas por compuestos orgánicos llamados aminoácidos. La secuencia de los aminoácidos determina la función y estructura de las proteínas y a su vez, la secuencia de los aminoácidos está determinada por los genes.

Metaloproteasas: Es una familia de proteínas presentes en diversos organismos y que son capaces de degradar otras proteínas, para llevar a cabo su función es necesaria la presencia de átomos de metales como el zinc. Por ejemplo, las metaloproteasas presentes en los venenos de serpientes son capaces de romper (degradar) proteínas cruciales en la estructura de los vasos sanguíneos, lo que ocasiona hemorragias.

Fosfolipasas: Son proteínas capaces de degradar componentes esenciales en las membranas celulares (fosfolípidos).



Agradecimientos

Al CONAHcyT (Proyecto No. 1715618), al Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Gracias al CONAHcyT por el programa "Investigadores por México" por el apoyo al proyecto 2024.

Para Consulta

- ◆ [1] Uetz P, Freed P, Aguilar R, *et al.* 2023. The Reptile Database, <http://www.reptile-database.org>, consultado el 29 de febrero de 2024.
- ◆ [2] Neri-Castro E, Bénard-Valle M, *et al.* 2020. Serpientes venenosas en México: Una revisión al estudio de los venenos, los antivenenos y la epidemiología. *Revista Latinoamericana de Herpetología* 3: 5-22.
- ◆ [3] Sigovini M, Keppel E, *et al.* 2016. Open Nomenclature in the biodiversity era. *Methods in Ecology and Evolution* 7: 1217-1225.
- ◆ [4] Mackessy, S. 2021. Reptile Venoms and Toxins: Unlimited Opportunities for Basic and Applied Research. 3-18. In: Mackessy, S. (Ed.). *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. CRC Press.
- ◆ [5] Borja M, Neri-Castro E, *et al.* 2018. Ontogenetic change in the venom of Mexican blacktailed rattlesnakes (*Crotalus molossus nigrescens*). *Toxins (Basel)* 10 (12): 501.

Crédito de imágenes en orden de aparición: yongkiet jitwattanatham's Images, SteveByland (Getty Images), MaRabelo (GI), Dan Rieck (GI), Shoemcfly (GI), Leremy Gan, BlueRingMedia (blueringmedia), Steve Byland (GI), felipecaparros, Volodymyr Kalyniuk (GI), molekuul.be (Studio Molekuul's Images), digicomphoto (GI), Hailshadow (Getty Images Signature, GIS), bsd studio, Steve Byland (GI), Science Photo Library, Md Saiful Islam Khan (GI), Yayayoyo, Science Photo Library, Science Photo Library, ground, Vectortwins, Science Photo Library, Giuseppe Ramos S, Giuseppe Ramos S, Giuseppe Ramos S, pitchwayz (GI). Crédito de figuras: Proporcionadas por los autores.

Dr. Jorge Rocha
Editor Asociado Revista CyN

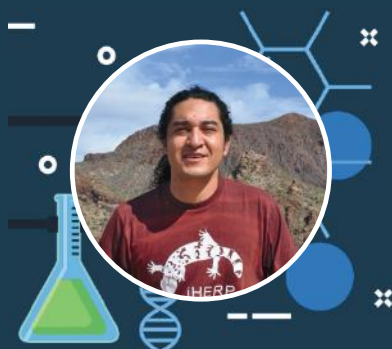
Diseño: Isis G. Tovar De La Cruz



Vanessa Zarzosa

Estudiante en el Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México (IBt, UNAM). Bióloga por la Facultad de Ciencias de la UNAM y actual estudiante de doctorado en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Sus intereses se centran en el conocimiento de las actividades bioquímicas y biológicas y la composición proteica de los venenos de serpientes mexicanas.

Contacto: vanessa.zarzosa@ibt.unam.mx



Edgar Enrique Neri Castro

Catedrático CONAHcyT en la Universidad Juárez del Estado de Durango. Biólogo por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Realizó una Maestría en Biotecnología y un Doctorado en Ciencias Biomédicas en la Universidad Nacional Autónoma de México, seguido de un posdoctorado en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Actualmente, es nivel I en el Sistema Nacional de Investigadores. Cuenta con 46 publicaciones en revistas indexadas, 7 capítulos de libro y varias publicaciones de divulgación.

Contacto: edgare.neri@conahcyt.mx



Juan Miguel Borja Jiménez

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Juárez del Estado de Durango. Biólogo egresado de la Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Maestro por la Universidad Autónoma de Coahuila y Doctor en Ciencias Biomédicas por la UJED. Es profesor de tiempo completo en la Facultad de Ciencias Biológicas, UJED y nivel I en el Sistema Nacional de Investigadores. Cuenta con cerca de 30 publicaciones en revistas indexadas y ha sido director de tesis a nivel licenciatura y maestría.



Zarzosa V, Neri-Castro EE, Borja-Jiménez JM. 2024. Diversidad de los venenos: Cascabel de Cola Negra como clave del misterio. Revista Ciencia y Naturaleza (1117).