

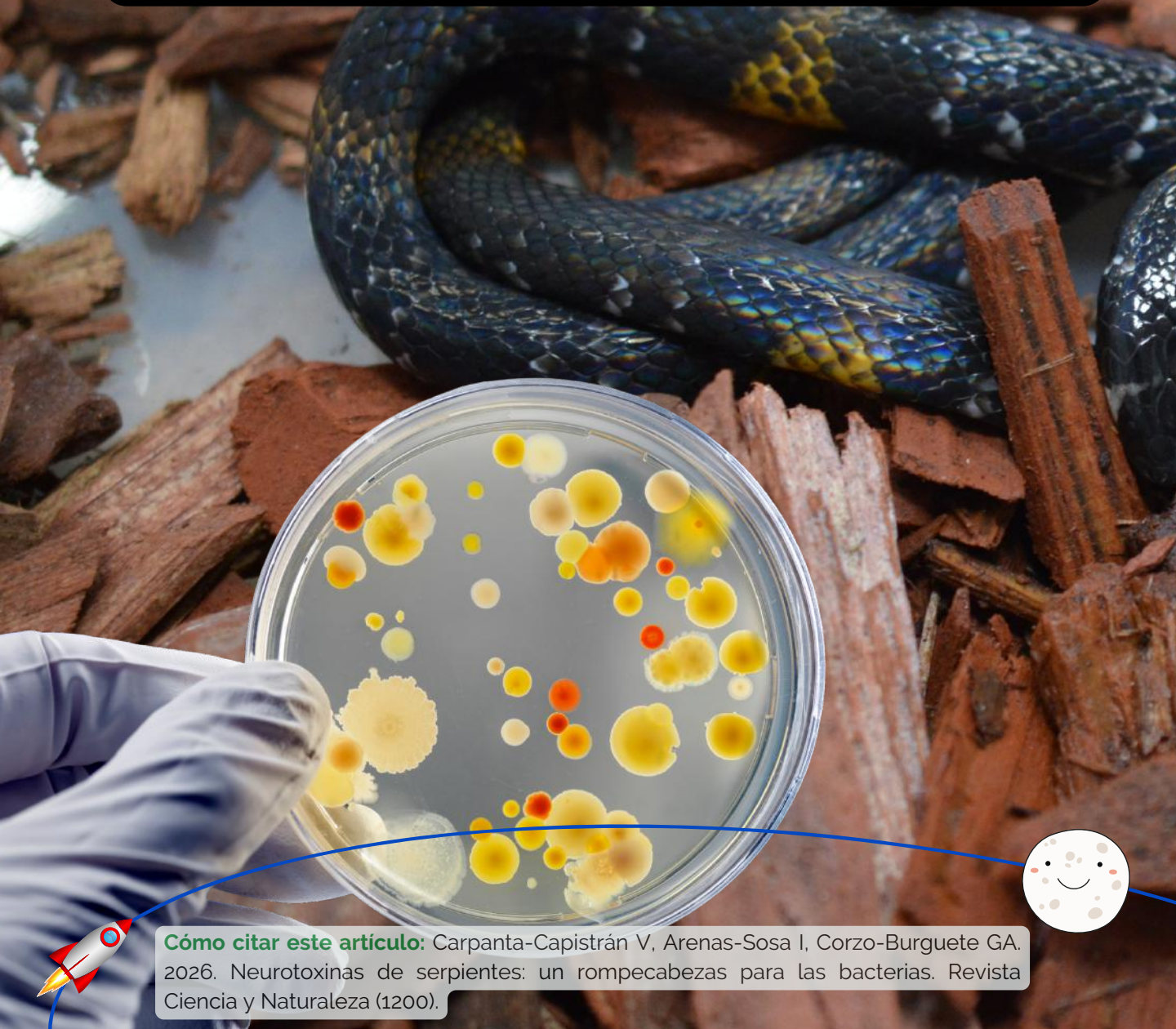
Neurotoxinas de serpientes: un rompecabezas para las bacterias



Ciencia al Instante

Las mordeduras de serpientes venenosas son un problema de salud pública. Los científicos intentan mejorar los antivenenos produciendo toxinas sintéticas en bacterias para generar anticuerpos más efectivos. Sin embargo, las neurotoxinas de serpientes elápidas (cobras, mambas y coralillos) tienen una estructura molecular compleja con enlaces especiales llamados puentes disulfuro, esenciales para su función. Las bacterias luchan por replicar correctamente estos enlaces, resultando en toxinas con arquitectura molecular incorrecta y menor actividad. A pesar de esto, los investigadores han logrado éxitos parciales: anticuerpos contra toxinas de cadena corta neutralizan venenos de tres continentes, y combinados con otros anticuerpos, contrarrestan el veneno de la mortal mamba negra. Descifrar este "rompecabezas molecular" es crucial para desarrollar antivenenos más eficaces y económicos.

Neurotoxinas de serpientes: un rompecabezas para las bacterias



Cómo citar este artículo: Carpanta-Capistrán V, Arenas-Sosa I, Corzo-Burguete GA. 2026. Neurotoxinas de serpientes: un rompecabezas para las bacterias. Revista Ciencia y Naturaleza (1200).



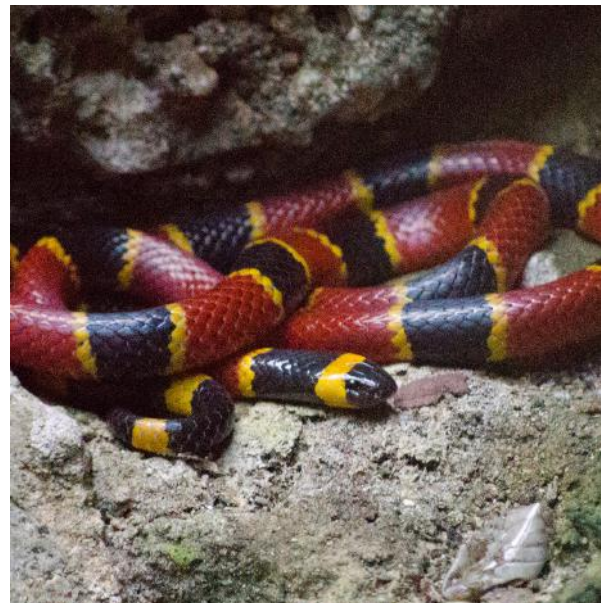


Las bacterias actúan como un ‘caballo de Troya’ al producir toxinas sintéticas derivadas de elápidos

Mordeduras de serpientes (elápidos) un problema de salud pública. La producción de toxinas sintéticas en bacterias es una oportunidad de innovación. La compleja configuración de las toxinas de elápidos un desafío para replicarla en bacterias. Los elápidos son serpientes de importancia médica debido al gran número de mordeduras que causan cada año. Su veneno provoca principalmente parálisis, efecto mediado por toxinas que, a lo largo de la evolución, han refinado su estructura molecular y estabilidad mediante enlaces resistentes como los puentes disulfuro. Al analizar estas toxinas, descubrimos que son muy similares entre sí, lo que nos permitió diseñar versiones sintéticas para generar anticuerpos de amplio espectro.



Estos anticuerpos han mostrado gran eficacia neutralizando venenos de diferentes continentes. Sin embargo, un desafío persiste: al producir las toxinas en bacterias, no siempre logramos replicar su estructura tridimensional exacta, lo que puede reducir su actividad y la eficiencia de los anticuerpos generados (Fig. 1).



*"Mira Profundamente En La Naturaleza
y Entonces Comprenderás Todo Mejor."
Albert Einstein*



Las mordeduras de serpientes representan un grave problema de salud pública a nivel mundial, concentrándose principalmente en las regiones tropicales. Es allí donde se localizan los hábitats de serpientes con venenos altamente tóxicos, pertenecientes a las familias Viperidae (cascabeles y nauyacas) y Elapidae (serpientes de coral, cobras y mambas). En México, ambas familias están presentes (cascabeles y coralillos).

Dada la relevancia de este problema, se han desarrollado antídotos para contrarrestar los efectos tóxicos del veneno. Si bien los antivenenos actuales funcionan con una elevada eficacia, siempre son susceptibles de mejora.



Uno de los mayores inconvenientes en su producción es la compleja composición de los venenos, que contienen una gran diversidad de componentes en proporciones variables. Sin embargo, el estudio constante ha permitido identificar un componente crucial: uno de los responsables directos de la parálisis flácida y del consecuente paro cardíaco y respiratorio. Estas toxinas, predominantes en el veneno de los elápidos, se conocen como neurotoxinas de tres dedos (3FTX) debido a su particular arreglo molecular.



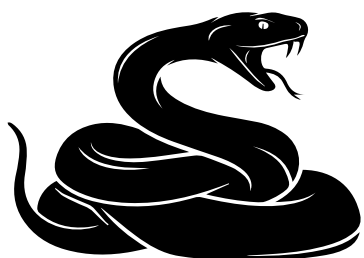
Estas toxinas de tres dedos poseen varias peculiaridades. Están presentes en una baja proporción dentro del veneno, aunque su concentración puede variar según la zona geográfica donde habite la especie de elárido, tiene una tendencia a la baja.



Además, son pobremente reconocidas por el sistema inmunológico debido a su tamaño y composición, lo que significa que, en los protocolos convencionales de producción antídotos, se generan pocos anticuerpos que impidan sus efectos adversos. Incluso después de la administración del antídoto comercial, los efectos de parálisis y fallo cardíaco o respiratorio pueden persistir. Este es un punto clave que demuestra la necesidad de seguir mejorando los antivenenos.



Las tecnologías actuales nos proporcionan información detallada sobre la composición y arquitectura de estas toxinas. Por medio de la información disponible en las bases de datos, que a menudo se nutren con información sobre estas toxinas y usando la información disponible, realizamos un análisis de similitud en cuanto a arquitectura molecular y composición química.

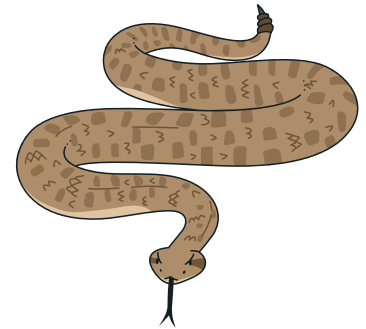


Lo que nos llevó a observar que la posición de las cisteínas está conservada ampliamente en 8 de ellas para cadenas cortas y 10 para largas. Debido a que las cisteínas son piedra angular de la estructura y función en de las toxinas de tres dedos es una conservación relevante.

Otro aspecto interesante es que comparten más del 80% de la composición molecular y con ello pudimos crear un par de toxinas sintéticas. La neurotoxina de cadena corta y larga comparten alta similitud y una de las diferencias principales consta de un par de cisteínas adicional que se ubican en el dedo central lo que permite a la cadena larga ser más tóxica.



Las toxinas sintéticas conservan la información más relevante para su función. Dado que estas toxinas sintéticas son una creación artificial, deben obtenerse utilizando la maquinaria celular disponible.



Sin embargo, este salto abrupto de un organismo superior como una serpiente a una bacteria plantea varios inconvenientes, que es el tema central de este artículo.



La compleja arquitectura de las toxinas de tres dedos se convierte en un cuello de botella al intentar obtenerlas en bacterias. El verdadero rompecabezas para las bacterias es entregar una toxina con la misma composición tridimensional. El problema radica en un solo tipo de enlace molecular: los puentes disulfuro, formados entre residuos de cisteína.

Estos enlaces existen en la naturaleza para proporcionar cohesión y estabilidad a las proteínas; no existe otro enlace que se equipare a su fuerza e importancia biológica. Las toxinas de tres dedos contienen, en su composición, al menos cuatro o cinco puentes disulfuro, lo que equivale a ocho o diez residuos de cisteína.



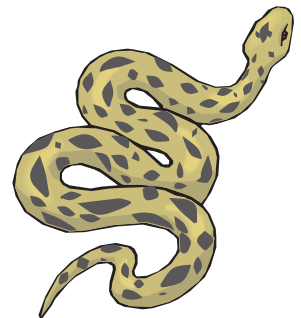
En las glándulas de veneno de las serpientes, las toxinas son producidas con la composición y el arreglo ideales para su funcionamiento. La maquinaria celular de estas glándulas provee los aditamentos necesarios para asegurar su arreglo molecular y la formación perfecta de los puentes disulfuro. Para simplificar este fenómeno, podemos recurrir a la siguiente analogía.

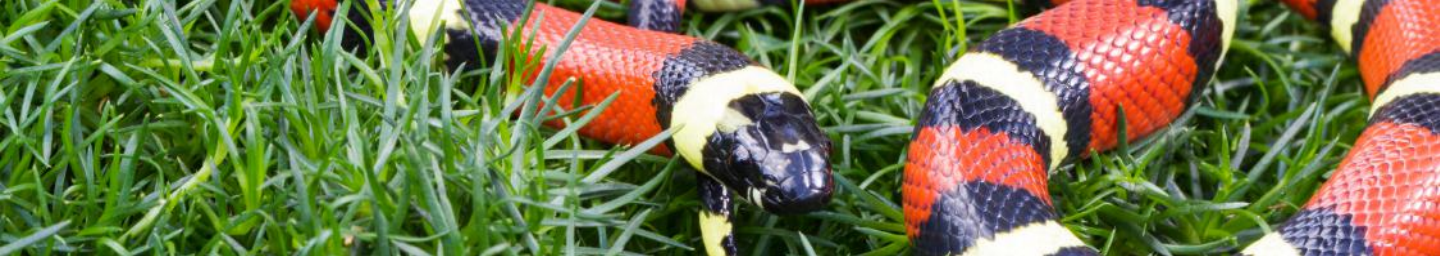
Las proteínas están compuestas por aminoácidos. Podemos pensar en una proteína como un collar donde cada cuenta es un aminoácido, unido al siguiente por el enlace peptídico. Existen veinte tipos diferentes de cuentas (aminoácidos), pero sólo una, la cisteína, puede formar una unión fuerte consigo misma (el puente disulfuro), el cual es crucial para mantener la forma tridimensional adecuada del collar (proteína).



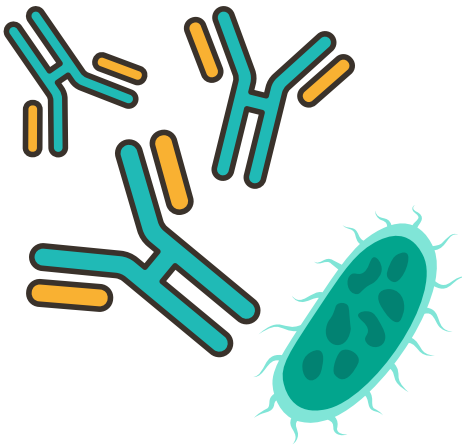
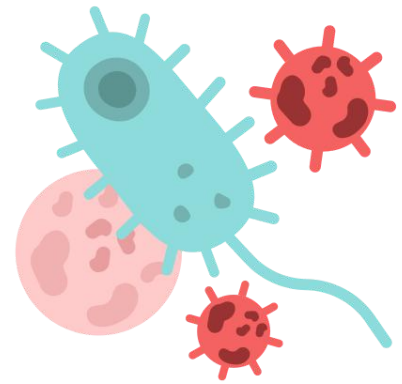
Fig. 2

En el sistema ideal de las glándulas de veneno, todo funciona en orden. No obstante, al transferir la información de estas toxinas a bacterias, se presentan dificultades. Si bien las bacterias pueden formar uniones de cisteínas, su maquinaria celular es menos especializada que las células animales. Las bacterias suelen formar combinaciones de puentes disulfuro menos específicos y complicados de controlar, lo que dificulta la obtención de estas toxinas con la arquitectura correcta.





A pesar de este reto, se ha logrado obtener en bacterias, proteínas con el mismo arreglo molecular y función biológica, como es el caso de la neurotoxina de cadena corta. Sin embargo, esto no ha sido posible con la neurotoxina de cadena larga. Mediante el estudio de esta última, logramos determinar que existen diferentes versiones de la misma toxina sin actividad biológica aparente.



Esto nos demuestra que se producen versiones con distintas combinaciones de puentes de cisteína. Al obtener los anticuerpos contra estas versiones diferentes, observamos importantes diferencias en cuanto al reconocimiento y la capacidad de neutralización de venenos y toxinas de la misma familia.

El objetivo principal del desarrollo de toxinas sintéticas recombinantes de elápidos es generar anticuerpos eficaces que puedan emplearse en el tratamiento de envenenamientos causados por estos animales. Nuestro grupo de trabajo ha tenido éxito en este propósito: los anticuerpos obtenidos a partir de toxinas sintéticas de cadena corta lograron neutralizar el efecto de venenos de elápidos de importancia médica provenientes de África, América y Asia (Fig. 2).





A partir de estos resultados, decidimos extender el estudio hacia las toxinas de cadena larga. Aunque los anticuerpos generados frente a estas moléculas no mostraron la eficacia esperada, los experimentos nos brindaron información valiosa sobre cómo la arquitectura molecular de las toxinas influye de manera decisiva tanto en su actividad biológica como en su reconocimiento por el sistema inmunológico.

Si bien el anticuerpo contra las toxinas de cadena larga no fue capaz de neutralizar por sí solo los efectos de los venenos, su combinación con el anticuerpo dirigido a las toxinas de cadena corta permitió contrarrestar el veneno de la mamba negra, un resultado muy alentador que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias más efectivas.

Aún sigue siendo un reto entender cómo el sistema bacteriano forma los enlaces disulfuro de estas proteínas. Comprender este mecanismo es crucial para poder producirlas en este sistema, que es de bajo costo, fácil de manipular y requiere de bajos niveles de infraestructura. Si logramos entender el sistema bacteriano, podríamos adaptarlo para obtener toxinas con actividad biológica.

Estas moléculas podrían utilizarse en la industria farmacéutica para la producción de anticuerpos eficaces y moléculas bioactivas con diversos blancos moleculares. Es así, cómo descifrar el rompecabezas de la replicación tridimensional es un paso esencial para la mejora de la salud pública. 🍀



Fig. 3.



Conceptos

La **cisteína** es un aminoácido, una de las pequeñas unidades que forman las proteínas. Se distingue por contener azufre en su estructura, lo que le permite formar enlaces llamados puentes disulfuro. Estos enlaces actúan como "ganchos" que estabilizan la forma tridimensional de las proteínas, ayudándolas a mantener su función.

Proteínas sintéticas de consenso: Son proteínas diseñadas en laboratorio a partir de la comparación de muchas versiones naturales de una misma proteína. Se construyen usando los aminoácidos más comunes en cada posición, lo que les da mayor estabilidad y funcionalidad que a las proteínas naturales.

Escherichia coli: Es una bacteria que vive normalmente en el intestino de los seres humanos y otros animales. Aunque la mayoría de sus cepas son inofensivas y útiles para la digestión y la investigación científica, algunas pueden causar enfermedades intestinales. En biotecnología, *E. coli* es una de las bacterias más usadas para producir proteínas y medicamentos en el laboratorio.




Agradecimientos

Agradezco a la UNAM y al Instituto de Biotecnología (IBt). Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-UNAM), por el apoyorecibido a través del proyecto IT200724 y al proyecto CONACYT-PRONII titulado "Venenos y antivenenos" (No.303045)

Crédito de imágenes en orden de aparición: Getty Images, The Creative Idea, Hikmat Studios, Pexels, Reptiles4All, westode, Pexels (Pex), pixabay (pxb), Elena Platova, Jaboor Magics, sketchify, Getty Images Pro (GIP), Artisan's Edge, Kout Yoe's Illustrations, Anpan, Getty Images Signature, Anna, amethyststudio, Reptiles4All, sparklestroke, Vintage Illustrations, Nomad Vintage Illustrations, Ljudmila Kopecka. Crédito de figuras: Proporcionadas por los autores. Figuras 1-3 creadas con IA ([Link](#)). Los autores declaran que ningún párrafo ha sido generado completamente o con más del 50% de sus palabras con herramientas AI.

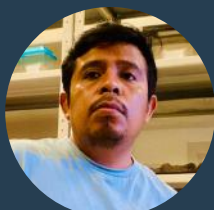


Para Consulta

-  Carpanta V, Clement H, Arenas I, Corzo G. 2024. A consensus recombinant elapid long-chain α -neurotoxin and how protein folding matters for antibody recognition and neutralization of elapid venoms. *Biochem Biophys Res Commun* 732(150420): 150420. [\[Link\]](#)
-  de la Rosa G, Olvera F, Archundia IG, *et al.* 2019. Horse immunization with short-chain consensus α -neurotoxin generates antibodies against broad spectrum of elapid venomous species. *Nat Commun* 10: 3642. [\[Link\]](#)
-  de la Rosa G, Corrales-García LL, Rodríguez-Ruiz X, *et al.* 2018. Short-chain consensus alpha-neurotoxin: a synthetic 60-mer peptide with generic traits and enhanced immunogenic properties. *Amino Acids* 50: 885–895. [\[Link\]](#)

Dr. David A. Paz García
Editor en Jefe Revista CyN

Diseño de publicación: Sofía Paz



Víctor Carpanta Capistrán

Investigador posdoctoral por México de SECIHTI, adscrito al Instituto de Biotecnología de la UNAM. Su trabajo se enfoca en el diseño experimental, metodología y análisis formal de proteínas recombinantes y toxinas de venenos animales, con énfasis en su caracterización estructural, funcional e inmunológica.



Iván Arenas Sosa

Investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM. Técnico especialista en bioquímica e inmunología, con experiencia en validación experimental, análisis de proteínas y péptidos, estudios de interacción toxina-receptor, evaluación de respuestas inmunes y desarrollo de estrategias para la neutralización de venenos.



Gerardo A. Corzo Burguete

Investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM. Especialista en bioquímica y biología molecular, con amplia experiencia en el estudio de toxinas de venenos animales, diseño de péptidos recombinantes y su aplicación en inmunología, biotecnología y desarrollo de antivenenos.