



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA

**IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS
CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES
ANTICANCERÍGENOS**

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MAESTRO EN BIOTECNOLOGÍA
P R E S E N T A:
BIOL. JOSE ANTONIO DIAZ SOTO**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. ALEXIS JOAVANY RODRIGUEZ SOLIS**

CUERNAVACA, MORELOS

OCTUBRE, 2019



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN
EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
BIOTECNOLOGÍA, DE LA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS.

CONTÓ CON EL APOYO DEL CONSEJO
NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA, A
TRAVÉS DE LA BECA CON NÚMERO DE
CVU **858456**.

AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante el posgrado de Maestría en Biotecnología.

Centro de Investigación en Biotecnología (CeIB-UAEM) por permitirme realizar el proyecto de investigación en sus instalaciones.

Quiero agradecer de manera sincera al Dr. Alexis Joavany Rodríguez Solís por brindarme su valioso tiempo, conocimientos y sobre todo por su paciencia durante el desarrollo de este proyecto de investigación. Además, le agradezco para seguir adelante durante mi formación académica.

A los miembros del comité evaluador, que con sus comentarios y observaciones enriquecieron el presente trabajo de investigación: Dra. Irene de la Concepción Perea Arango, Dra. Herlinda Catalina Clement Carretero, Dr. Alexandre Cardoso Taketa y finalmente al Dr. José Augusto Ramírez Trujillo.

DEDICATORIAS

La presente tesis la dedico con todo mi cariño a:

A mi mama *Amalia Soto* que siempre ha estado apoyándome, por impulsarme a seguir con mis estudios académicos, solo puede decirte: muchas gracias por todo, por toda mi vida.

A mis hermanos Ivan, Samuel y Rebeca.

A mis compañeros del Laboratorio de Estructura-Función en Proteínas y a mis únicos amigos dentro y fuera del ambiente académico: Fer, Liz, Dany, Mony, Johana, Nalle, muchas gracias por ofrecerme su apoyo y amistad.

ÍNDICE

ÍNDICE	i
ÍNDICE DE FIGURAS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	iv
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 ¿Qué es el cáncer?.....	4
2.1.2 Causas de cáncer	7
2.2 Incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial	8
2.3 Incidencia y mortalidad por cáncer en México	10
2.4 Tratamientos contra el cáncer	11
2.5 Péptidos bioactivos.....	11
2.5.1 Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos	13
2.5.2 Propiedades fisicoquímicas de los péptidos antimicrobianos	14
2.6 Péptidos antimicrobianos con actividad anticancerígena	16
2.6.1 Diferencias entre células normales y células cancerígenas	17
2.6.2 Mecanismo de acción de los péptidos anticancerígenos	18
2.6.3 Péptidos anticancerígenos aislados de anfibios.....	19
2.7 Bases de datos para péptidos bioactivos.....	21
2.7.1 ADP3 (The Antimicrobial Peptide Database)	24
2.7.2 CAMPR3 (Collection of Anti-Microbial Peptides)	24
2.7.3 DRAMP (Data Repository of Antimicrobial Peptides).....	25
2.7.4 LAMP (Linking Antimicrobial Peptides).....	26
2.7.5 DADP (Database Anuran Defense Peptide).....	26
3. JUSTIFICACIÓN	27
4. HIPÓTESIS	28
5. OBJETIVOS	29
5.1 Objetivo General	29
5.2 Objetivos particulares.....	29
6. METODOLOGÍA	30
6.1 Estrategia experimental.....	30
6.2 Búsqueda de secuencias peptídicas	31
6.3 Cálculo de parámetros fisicoquímicos	31

6.4 Alineamiento múltiple y análisis filogenético de secuencias peptídicas de anuros	32
6.5 Generación de secuencias consenso y modelado estructural	32
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
7.1 Secuencias peptídicas con actividad anticancerígena	34
7.2 Propiedades fisicoquímicas representativas en los PACs	35
7.3 Alineamiento de secuencias y construcción de árboles filogenéticos	39
7.3.1 Familia de las bombininas.....	40
7.3.2 Familia de las breveninas	44
7.3.3 Familia de las caerinas	52
7.3.4 Familia de las dermaseptinas.....	55
7.4 Predicción de actividad antimicrobiana y hemolítica.....	61
8. CONCLUSIONES	62
9. PERSPECTIVAS	63
10. LITERATURA CITADA.....	64
ANEXO A. CARACTERÍSTICAS DE LAS SECUENCIAS ANTICANCERÍGENAS	i
ANEXO B. SECUENCIAS PEPTIDICAS DE ANFIBIOS	xvii
ANEXO C. PARTICIPACIONES EN CONGRESOS	i

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de cáncer con mayor incidencia en el mundo	8
Figura 2. Tipos de cáncer con mayor mortalidad en el mundo	9
Figura 3. Distribución de la tasa de mortalidad provocada por cáncer.	10
Figura 4. Tipos de cáncer con mayor incidencia en México.....	11
Figura 5. Mecanismos de acción propuestos para los péptidos anticancerígenos.....	19
Figura 6. Estrategia experimental empleada en el proyecto.....	30
Figura 7. Distribución de la longitud en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena..	35
Figura 8. Distribución de la carga en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.	36
Figura 9. Distribución respecto al % de hidrofobicidad en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.....	37
Figura 10. Distribución relacionada al índice de Boman en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.....	38
Figura 11. Distribución del índice GRAVY presente en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.....	39
Figura 12. Alineamiento múltiple de las secuencias de la familia de las bombininas.	41
Figura 13. Árbol filogenético de la familia de las bombininas	42
Figura 14. Consenso de las secuencias perteneciente a la familia de las bombininas.....	42
Figura 15. Alineamiento múltiple de las secuencias de la familia de las breveninas.....	45
Figura 16. Árbol filogenético de la familia de las breveninas.....	46
Figura 17. Clado 1 perteneciente a la familia de las breveninas	47
Figura 18. Alineamiento de la secuencia LL-37 con Brevenin-2SN4, Fallaxidin 3.2, y Prepofallaxidin-7.....	47
Figura 19. Secuencia consenso del clado 1 de la familia de las breveninas.....	48
Figura 20. Clado 2 perteneciente a la familia de las breveninas	48
Figura 21. Secuencia consenso del clado 2 de la familia de las breveninas.....	49
Figura 22. Secuencia consenso de la familia de las breveninas.	49
Figura 23. Alineamiento múltiple de secuencias de la familia de las caerinas.	52
Figura 24. Filogenia de la familia de las caerinas	53
Figura 25. Secuencia consenso de la familia de las caerinas.	53
Figura 26. Alineamiento múltiple de secuencias agrupadas en la familia de las dermaseptinas.	56
Figura 27. Árbol filogenético de la familia de las dermaseptinas.	57
Figura 28. Alineamiento de las secuencias Ocellatin-4 y LL-37.....	57
Figura 29. Secuencia consenso de la familia de las dermaseptinas.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Genes supresores de tumores	5
Tabla 2. Péptidos bioactivos de la piel de anuros con actividad anticancerígena.	21
Tabla 3. Bases de datos de tipo general.....	22
Tabla 4. Base de datos de carácter específico.	23
Tabla 5. Opciones utilizadas en el alineamiento múltiple de secuencias en MEGAX.....	32
Tabla 6. Cantidad de secuencias peptídicas encontradas en cada base de datos.	34
Tabla 7. Cantidad de secuencias encontradas por cada grupo de organismos.	34
Tabla 8. Rangos de los valores de parámetros fisicoquímicos más representativos en los PACs....	39
Tabla 9. Péptidos de anfibios agrupado en familias.	40
Tabla 10. Representación estructural y helicoidal de la bombina consenso.	44
Tabla 11. Secuencias similares a la brevenina consenso.....	50
Tabla 12. Representación estructural y helicoidal de la brevenina consenso.....	51
Tabla 13. Secuencias similares a la secuencia consenso de la familia de las caerinas.....	54
Tabla 14. Representación estructural y helicoidal de la caerina consenso.	55
Tabla 15. Secuencias similares a la secuencia consenso de la familia de las dermaseptinas.	58
Tabla 16. Representación estructural y helicoidal de la dermaseptina consenso.	59
Tabla 17. Selección de secuencias con potencial para el desarrollo de agentes anticancerígenos. ..	60
Tabla 18. Predicción de la actividad antimicrobiana y hemolítica de las secuencias consenso.	61

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, durante el año 2018 se reportaron alrededor de 18.1 millones de casos nuevos y 9.6 millones de muertes ocasionadas por esta enfermedad. El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionados a la proliferación descontrolada de células anómalas, dichas células son producto de mutaciones en genes encargados de la regulación del ciclo celular y la reparación del ADN. En la actualidad existen diferentes tratamientos para el control esta enfermedad, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida, etc.

Los péptidos bioactivos son el principal mecanismo de acción de defensa en diversos organismos en contra de infecciones provocadas por virus, bacterias, hongos y protozoarios; se encuentran ampliamente distribuidos en plantas, insectos y vertebrados, como anfibios, aves, peces y mamíferos. Estas moléculas poseen una variedad de actividad biológicas tales como antimicrobiana, antifúngica, antiparasitaria, antiviral, citotóxica, inhibidores de canales de Na, antidiabética, anticancerígena, antitumoral, etc.

En los últimos años se ha demostrado que existen péptidos con actividad antimicrobiana (siendo la más común) y actividad anticancerígena los cuales muestran ser moléculas prometedoras para el tratamiento contra el cáncer y una alternativa al uso de los antibióticos. En la piel de los anfibios, principalmente en ranas y sapos, se han identificado un gran número de péptidos con actividades antimicrobianas, sin embargo, solo una pequeña proporción de estos ha sido reportada con efectos anticancerígenos.

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo la identificación de secuencias peptídicas de anfibios, mediante el uso de herramientas bioinformáticas, con potencial terapéutico para el diseño y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos y anticancerígenos.

Palabras clave: anfibios, cáncer, diseño de proteínas, péptidos, productos naturales.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionadas al crecimiento descontrolado de células anormales, las cuales son producto de mutaciones en los genes encargados de la regulación del ciclo celular (Bertram, 2001; Harrington, 2011). De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos de América (NCI por sus siglas en inglés) existen diferentes tipos de tratamientos contra el cáncer, tales como: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, terapia hormonal, trasplantes de células madre, y medicina de precisión. Es importante destacar, que la mayoría de los tratamientos anticancerígenos son costosos, presentan toxicidad y son poco selectivos, por lo que suelen provocar efectos secundarios adversos en los pacientes, tales como anemia, caída del cabello, dolor, fatiga, náuseas, entre otros, razón por la cual existe la necesidad de desarrollar nuevos terapéuticos efectivos y seguros para su tratamiento. La naturaleza ofrece un importante repositorio de moléculas para la búsqueda de principios activos con potencial anticancerígeno (Rayan *et al.*, 2017). Dentro de este grupo compuestos de origen natural, secuencias proteicas pequeñas, péptidos, con características bioactivas se han descrito con gran potencial para el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer (Malaker & Ahmad, 2013; Wu *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2016; Hilchie *et al.*, 2019).

En organismos superiores, estos péptidos son moléculas importantes que constituyen parte del sistema de defensa innato contra infecciones (Hancock, 2000; Jenssen *et al.*, 2006; Mahlapuu *et al.*, 2016). Sin embargo, además de sus efectos antimicrobianos, estos péptidos presentan otras actividades de interés farmacológico. Durante los últimos años se ha demostrado que diferentes péptidos presentan actividades citotóxicas en contra de líneas celulares cancerígenas. Péptidos como, **Aurein 1.2** (Rana, *Litora raniformis*), **LL-37** (Humano, *Homo sapiens*), **Pardaxin** (Pez, *Pardachirus marmoratus*), **Tachyplestin** (Cangrejo, *Tachypleus tridentatus*), y **XLAsp-P1** (Rana, *Xenopus laevis*), han sido determinados como anticancerígenos (Rozek *et al.*, 2000; Henzler-Wildman *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2016).

En la actualidad existen un gran número de secuencias peptídicas, procedentes de diferentes tipos de organismos, que han sido reportadas con actividades biológicas, principalmente como agentes antimicrobianos, su información (actividad, secuencia, características y estructura) se encuentra almacenada en distintas bases de datos, como CAMP_{R3}

(Waghu *et al.*, 2014; Waghu *et al.*, 2015) y APD3 (Wang & Wang, 2004). No obstante, además de los efectos antimicrobianos sobre virus, bacterias, hongos y parásitos, muchas de estas secuencias presentan otras bioactividades, entre las que destacan los efectos angiogénicos, anticancerígenos, antiinflamatorios, bioinsecticidas, espermicidas, inhibidores enzimáticos, inmunomoduladores y la modulación de la actividad de canales iónicos (Zhang & Falla, 2010; Silva *et al.*, 2011; enburg *et al.*, 2012).

Dentro de este grupo de péptidos, los provenientes de anfibios ocupan un lugar preponderante, dos de los primeros péptidos antimicrobianos identificados en vertebrados fueron de anfibios, bonbinina del sapo *Bombina variegata* (Csordas & Michl, 1970) y magainina de la rana *Xenopus laevis* (Zasloff, 1987), actualmente las secuencias de más de 1,900 péptidos de anfibios han sido reportadas en la base de datos de péptidos de defensa de Anuros, DAPD por siglas en inglés (Novković *et al.*, 2012). Sin embargo, la gran mayoría de los efectos anticancerígenos potenciales de estas secuencias no han sido evaluados. Por lo que el presente trabajo tiene como objetivo, la identificación de secuencias peptídicas de anfibios con posible potencial anticancerígeno mediante el uso de un conjunto de parámetros fisicoquímicos comunes en las secuencias de péptidos anticancerígenos de diversas fuentes y herramientas bioinformáticas, las secuencias identificadas, podrán ser utilizadas como modelo para el diseño de nuevos agentes terapéuticos en contra del cáncer.

2. ANTECEDENTES

2.1 ¿Qué es el cáncer?

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan principalmente por el crecimiento y proliferación descontrolada de células que han sufrido mutaciones en el ADN, provocando patrones anormales en la expresión génica (Carbone & Pass, 2004; Dixon & Kopras, 2004; Harrington, 2011). Estas mutaciones suelen ser producto de procesos endógenos, tales como errores en la replicación o la inestabilidad química intrínseca del ADN. Los agentes exógenos como la radiación ionizante, radiación UV y los carcinógenos químicos suelen también provocar daños en el ADN (Bertram, 2001).

Los eventos moleculares desencadenados en las células cancerígenas a consecuencia de las mutaciones en el ADN afectan los genes que codifican proteínas encargadas de la regulación del ciclo celular y apoptosis (Schneider, 2011). En células eucariotas, el ciclo celular se encuentra conformado por cuatro fases:

- Fase G1. Durante esta fase la célula posee un centrosoma conformado por dos centriolos rodeados de material pericentriolar.
- Fase S. El ADN y los cromosomas se duplican.
- Fase G2. Los centrosomas completan su duplicación y cada centriolo está totalmente ensamblado.
- Fase M. El núcleo y la célula se divide.

Las células que se encuentra en la fase G0, mantienen su actividad metabólica, pero pierden la capacidad de proliferación y crecimiento. La regulación del ciclo celular está controlada por dos tipos de proteínas: las **ciclinas** y las **proteínas cinasas dependientes de ciclina** (Cdk).

Las ciclinas se unen a las Cdk para formar el complejo Ciclina–Cdk, el cual se activa cada vez que la célula ingresa a nueva fase del ciclo celular. El complejo activo transfiere un grupo fosfato a otras proteínas que se encargan de ejecutar la división celular. Los complejos

Ciclina–Cdk son fundamentales en la regulación del ciclo celular, pero no son los únicos sistemas regulación (Bertman, 2001, Schneider, 2011; Kierszenbaum & Tres, 2015).

Los tejidos emplean estrategias para limitar la proliferación celular, mediante genes reguladores. Los *genes supresores de tumores* (**Tabla 1**) tienen como función la inhibición de la proliferación celular. La mayoría de las veces se encuentran involucrados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis (Harrington, 2011). En células normales, los protooncogenes codifican las proteínas que estimulan la división celular en el núcleo. Por otra parte, los oncogenes se derivan de las mutaciones ocurridas en los protooncogenes.

Tabla 1. Genes supresores de tumores (Tomada y modificada de Schneider, 2011).

Nombre	Función ^a	Enfermedad	Tipo de gen
<i>APC</i>	Regulación de la transcripción de genes	Cáncer colorrectal	Supresor de tumor
<i>BCL2</i>	Involucrado en el proceso de apoptosis	Leucemia y linfoma	Oncogénico
<i>BLM</i>	Reparación del ADN	Síndrome Bloom	Reparación de DNA
<i>BRCA1</i>	Regulación del ciclo celular	Cáncer de mama, ovario, próstata y colon	Supresor de tumor
<i>BRCA2</i>	Reparación del ADN	Cáncer de mama, páncreas y leucemia	Supresor de tumor
<i>HER2</i>	Receptor para el factor de crecimiento	Cáncer de mama y ovario	Oncogénico
<i>MYC</i>	Involucrada con la interacción proteína–proteína	Linfoma de Burkitt	Oncogénico
<i>P16</i>	Inhibidor de la Quinasa dependiente de ciclina	Leucemia, melanoma, múltiple mieloma y cáncer de páncreas	Supresor de tumor
<i>P21</i>	Inhibidor de la Quinasa dependiente de ciclina		Supresor de tumor
<i>P53</i>	Apoptosis; Factor de transcripción	Cáncer colorrectal y Síndrome de Li–Fraumeni	Supresor de tumor
<i>RAS</i>	Señalización celular	Cáncer de páncreas, colorrectal, mama, riñón y pulmón; leucemia y melanoma	Oncogénico
<i>RB</i>	Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma	Supresor de tumor
<i>SIS</i>	Factor de crecimiento	Dermatofibrosarcoma, meningioma y cáncer de piel	Oncogénico
<i>XP</i>	Reparación de ADN	Xeroderma pigmentoso	Reparación de ADN

^a Función que ejercen los genes en células normales, al verse afectados por mutaciones provocan el desarrollo de ciertos tipos de cáncer.

Las células cancerígenas ignoran por completo los sistemas responsables del crecimiento, proliferación y apoptosis celular. La proliferación celular descontrolada provoca la formación de masas celulares conocidas como tumores. De acuerdo con el NCI (2015) los tipos de cáncer se categorizan de acuerdo con las de células comprometidas por las masas tumorales.

- **Carcinoma:** Se caracteriza principalmente por afectar los tejidos epiteliales que revisten los órganos internos. Los cánceres más comunes de este tipo son: cáncer de mama, próstata, pulmón y colon.
- **Leucemia:** Relacionado con el tejido hematopoyético, en este tipo de cáncer no se forman tumores sólidos.
- **Linfoma:** Las células que conforman el sistema linfático se ven comprometidas en este tipo de cáncer.
- **Melanoma:** Este tipo de cáncer involucra a las células productoras de pigmento, la mayoría de los melanomas se forman en la piel.
- **Mieloma:** Es un tipo de cáncer que afecta la médula ósea, provocando la degeneración maligna de las células plasmáticas, que se encuentran normalmente en la médula.
- **Sarcoma:** Se forman en el tejido conjuntivo o de soporte (por ejemplo, hueso, cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos).
- **Tumores de cerebro y de la médula espinal:** Cánceres que comienzan en los tejidos del cerebro y médula espinal.

Como se señaló anteriormente, las células cancerígenas son producto del daño intrínseco ocasionado en el ADN. Sin embargo, existen otros factores conocidos que dañan el ADN y aumentan el riesgo de cáncer, estos factores incluyen agentes exógenos como la radiación ionizante, radiación UV y la exposición a productos químicos o a otras sustancias (Bertram, 2001).

2.1.2 Causas de cáncer

La Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS por sus siglas en inglés), en su sitio web enlista una serie de factores que aumentan el riesgo a desarrollar cáncer.

- **Asociados al medio ambiente.** El cáncer puede ser causado por la exposición ambiental a diferentes agentes. Por ejemplo, la exposición a la radiación ultravioleta (UV) es un factor de riesgo principal para la mayoría de los cánceres de piel. Por otro parte, las sustancias carcinogénicas como el arsénico, asbesto, benceno, cadmio, formaldehído, hollín, óxido de etileno, polvo de madera, radón, solo por mencionar algunos, tienen mayor probabilidad de afectar la salud de ser humano. Sin embargo, aunque se trate de sustancias catalogadas como carcinógenas, no significa necesariamente que sean causantes de cáncer. La cantidad, duración de la exposición y antecedentes genéticos son factores que influyen de cierta manera en un individuo que ha sido expuesto a un agente carcinógeno.
- **Causado por microorganismos.** Ciertos microorganismos aumentan los riesgos de cáncer, como *Helicobacter pylori*, esta bacteria es capaz de causar úlceras estomacales relacionadas específicamente al cáncer gástrico. Incluso algunos virus son capaces de interrumpir las señales que controlan normalmente el crecimiento y la proliferación de las células. Las infecciones virales (incluyendo Epstein–Barr, PVH, hepatitis B y C) también se han relacionado con el desarrollo de cáncer.
- **Estilo de vida y alimentación.** El estilo de vida también está involucrado en el desarrollo de cáncer, por ejemplo, el consumo bajo en nutrientes, el sedentarismo, la obesidad, consumo excesivo de alcohol, consumo de tabaco, y la exposición a sustancias químicas y toxinas, están asociados con un mayor riesgo de cáncer.
- **Las mutaciones genéticas causan cáncer.** Por ejemplo, las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (*breast cancer gene*), inhiben la capacidad para proteger y reparar el ADN. Las copias de los genes mutados se transmiten a las nuevas generaciones de células, lo que lleva a un aumento del riesgo de cáncer heredado genéticamente.

2.2 Incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial

En lo concerniente a las estadísticas relacionadas a la incidencia y mortalidad, la plataforma web Observatorio Global del Cáncer (GCO por sus siglas en inglés) informa que durante el año 2018 se reportaron cerca de 18.1 millones de casos nuevos y poco más de 9.5 millones de muertes asociadas a cáncer (Ferlay *et al.*, 2018). Para el cáncer de pulmón y mama se reportaron 2.1 millones de casos diagnosticados (representando el 11.6 % del total), mientras que en tercer lugar se encuentra el cáncer colorrectal con 1.8 millones de casos (**Fig. 1**).

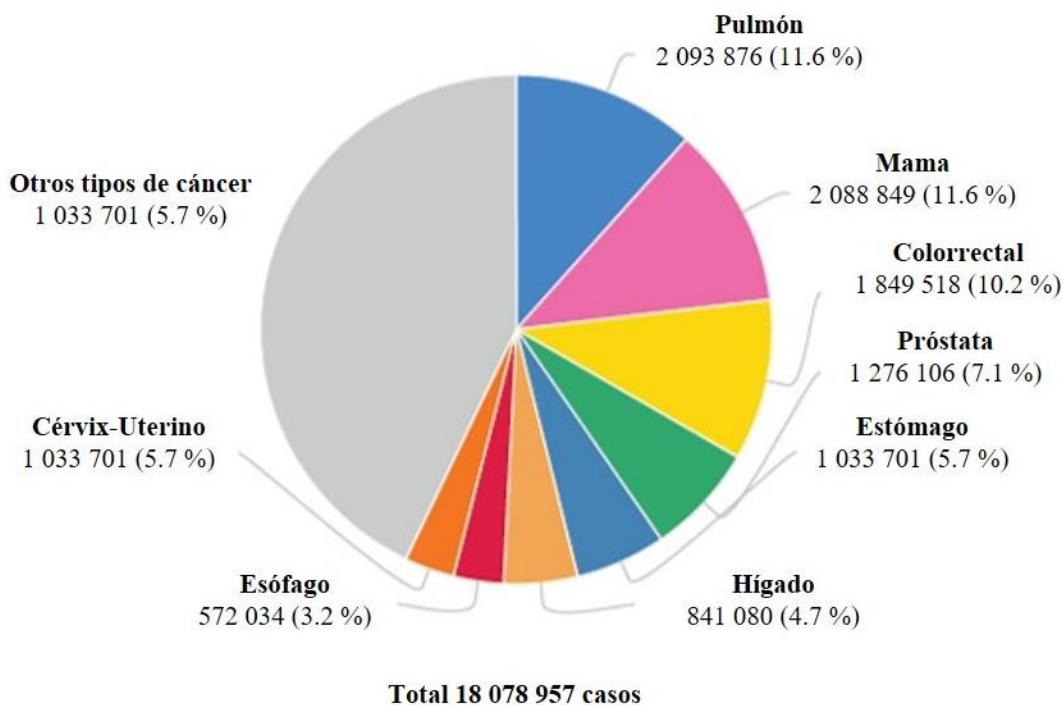


Figura 1. Tipos de cáncer con mayor incidencia en el mundo (Ferlay *et al.*, 2018).

El cáncer de pulmón ocasiona el mayor número de muertes, probablemente a un diagnóstico deficiente, mientras que en segundo lugar se encuentran el cáncer colorrectal. Tanto el cáncer de estómago y de hígado representan el 8.2% del total de muertes ocasionadas durante el año 2018. El cáncer de mama se sitúa como la quinta causa de muerte ocasionada por cáncer con 627,679 muertes (**Fig. 2**).

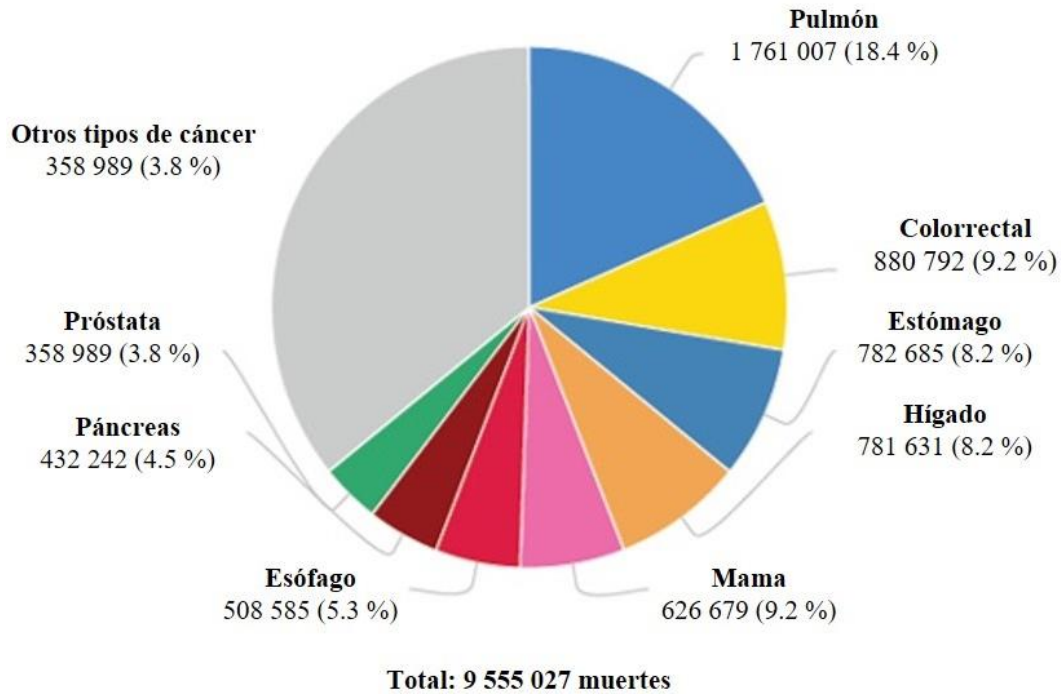


Figura 2. Tipos de cáncer con mayor mortalidad en el mundo (Ferlay *et al.*, 2018).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1 de cada 5 hombres y 1 de cada 6 mujeres en todo el mundo desarrollan cáncer durante su vida; mientras que 1 de cada 8 hombres y 1 de cada 11 mujeres morirá a causa de cáncer. Se estima que para el año 2040 la incidencia del cáncer será de alrededor de 29.5 millones y la mortalidad de 16.3 millones (Ferlay *et al.*, 2018).

En el mundo se reporta (**Fig. 3**), que más de la mitad de las muertes ocasionadas por cáncer durante el año 2018, se registraron en el continente asiático. Europa representa el 23.4% de los casos diagnosticados en el mundo y el 20.3% de las muertes por cáncer. Las muertes asociadas a cáncer en Asia y en África representan el 57.3% y 7.3%, respectivamente, estas regiones se ven afectadas con un mayor número de casos, debido al acceso limitado que tienen a tratamientos o medicamentos.

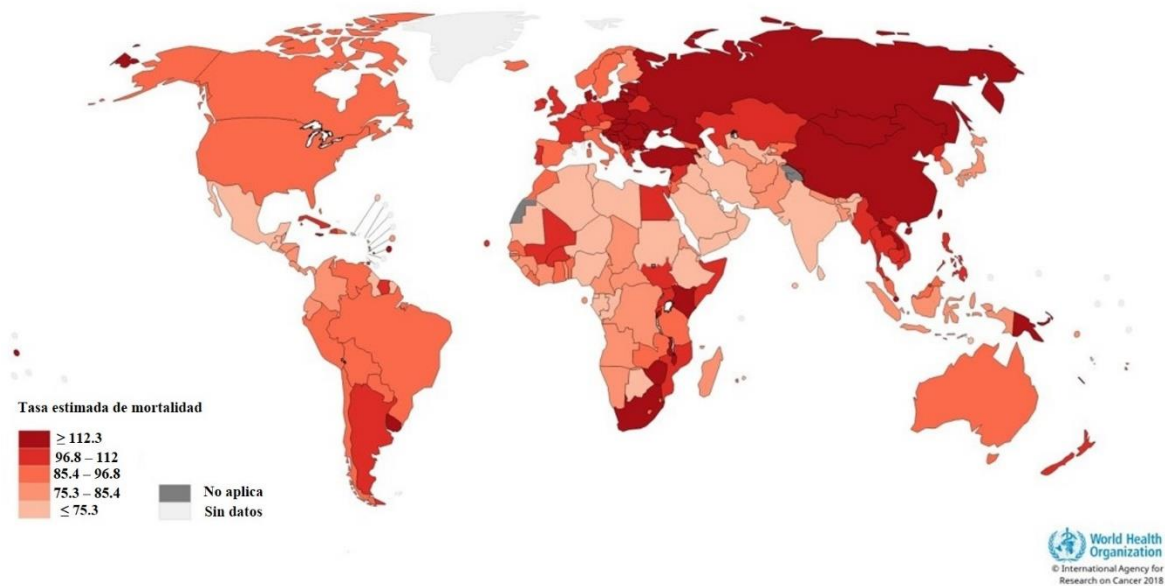


Figura 3. Distribución de la tasa de mortalidad provocada por cáncer (Fuente: CGO, 2019).

2.3 Incidencia y mortalidad por cáncer en México

La tasa de mortalidad e incidencia respecto al cáncer en México no es muy diferente al panorama mundial, ya que es la tercera causa de muerte en el país, después de enfermedades cardiovasculares y la diabetes. De acuerdo con las organizaciones internacionales, el cáncer de mama, próstata, cervicouterino, colorrectal y cáncer de tiroides son los más recurrentes en la población mexicana (**Fig. 4**).

En el caso de los hombres, los tipos de cáncer con mayor índice de mortalidad por orden de importancia son de próstata, próstata, colorrectal, hígado y estómago; mientras que para las mujeres son el de mama, cervicouterino, hígado, colón y ovario (CGO, 2019). En la población menor a 20 años, los tipos de cáncer que más presentan son en los órganos hematopoyéticos (médula ósea, bazo y timo), la mayoría de estos por leucemia, que afecta más a hombres que a mujeres. Del total de egresos hospitalarios por cáncer que resultan mortales, el grupo de edad más vulnerable es de 15 a 19 años con 59% en hombres y 40% en mujeres. Esta enfermedad es curable en la mayoría de los casos, solo si se detecta o diagnostica de forma temprana, sin embargo, el 60% de los casos se detectan en etapas avanzadas.

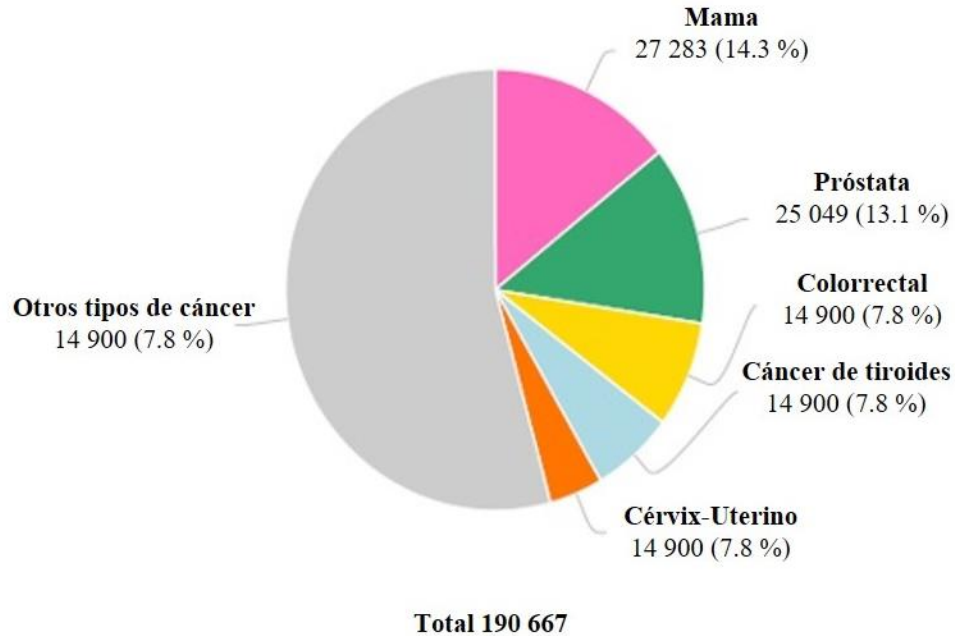


Figura 4. Tipos de cáncer con mayor incidencia en México (GCO, 2019).

2.4 Tratamientos contra el cáncer

Entre los tratamientos médicos contra el cáncer se encuentra la quimioterapia, radiación, tratamientos dirigidos (medicamentos diseñados para atacar un tipo específico de célula cancerosa) o medicamentos inmunosupresores utilizados para disminuir la propagación del cáncer en todo el cuerpo, estos también pueden causar daño a las células sanas. Se ha observado que algunos "cánceres secundarios", completamente separados del cáncer inicial, se producen después de tratamientos agresivos, por tal motivo, los investigadores están produciendo medicamentos que causen menos daño a las células sanas, por ejemplo, la terapia dirigida (ACS, 2019; NIC, 2015). Estos métodos físicos o químicos son costosos y tienen algunos efectos secundarios nocivos en células sanas. Por lo tanto, es urgente desarrollar nuevos agentes con potencial anticancerígeno como es el caso de los péptidos bioactivos.

2.5 Péptidos bioactivos

Los péptidos bioactivos son moléculas naturales sintetizadas en las células mediante la expresión de genes específicos o son derivados de la digestión proteolítica de proteínas de mayor tamaño, estas pequeñas proteínas están involucradas en diferentes procesos fisiológicos y de defensa en los organismos que las producen (Sharma *et al.*, 2011; Sánchez & Vázquez, 2017). Evolutivamente se conservan en el genoma y son producidas por todas las formas de vida

(Hancock, 2000; Giuliani *et al.*, 2007). Se encuentran ampliamente distribuidos en organismos unicelulares, plantas, artrópodos, anfibios, aves, peces y mamíferos, incluyendo al ser humano (Wang, 2004; Jenssen *et al.*, 2006).

Una de las actividades ampliamente caracterizadas en péptidos es la antimicrobiana, la producción de péptidos antimicrobianos (PAMs), en bacterias tiene la finalidad de eliminar a otras bacterias que compiten por el mismo nicho ecológico (Hassan *et al.*, 2012; Mahlapuu *et al.*, 2016). Por el contrario, en organismos multicelulares los péptidos son constituyentes importantes del sistema inmune innato, protegiendo al huésped contra infecciones. La expresión de los péptidos puede ser constitutiva o inducible por procesos infecciosos y/o inflamatorios, por la presencia de citocinas proinflamatorias, bacterias, o moléculas bacterianas que inducen la inmunidad innata y estimulan el desarrollo de la inmunidad adaptativa, por ejemplo, lipopolisacáridos (Hancock, 2000; Jenssen *et al.*, 2006).

Debido a la diversidad de organismos productores de PAMs, estas proteínas presentan gran diversidad a nivel de secuencia y estructura. Sin embargo, estas moléculas comparten tres características que son comunes.

- Son moléculas relativamente cortas, que comúnmente consisten en menos de 100 aminoácidos (Hancock, 2000; Jenssen *et al.*, 2006; Giuliani *et al.*, 2007; Mahlapuu *et al.*, 2016).
- La mayoría de los péptidos poseen carga neta positiva (generalmente entre +2 a +9), debido a la presencia de múltiples residuos de arginina (Arg) y lisina (Lys), y una porción sustancial ($\geq 30\%$ más) de residuos hidrofóbicos (Hancock, 2000; van 't Hof *et al.*, 2001; Jenssen *et al.*, 2006; Giuliani *et al.*, 2007; Mahlapuu *et al.*, 2016).
- En solventes no polares los tienden a formar estructuras anfipáticas (van 't Hof *et al.*, 2001).

Debido a estas características fisicoquímicas, los PAMs tienden a asociarse a las superficies o membranas lipídicas con carga negativa. De acuerdo con su conformación estructural estos péptidos se clasifican en α -hélice, β -plegada y péptidos extendidos. El grupo estructural α -hélice se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, y corresponden al

grupo de péptidos más ampliamente estudiado (Hancock & Lehrer, 1998; van't Hof *et al.*, 2001; Giuliani *et al.*, 2007; Mahlapuu *et al.*, 2016).

2.5.1 Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos

El mecanismo de acción de los PAMs con estructura α -hélice inicia con la atracción electrostática a las membranas bacterianas cargadas negativamente. En el caso de las bacterias Gram negativas, los PAMs interactúan inicialmente con la membrana externa rica en lipopolisacáridos (LPS). Mientras que en bacterias Gram positivas, la superficie está cargada negativamente debido a la presencia de ácidos teicoicos, y además de los grupos carboxilo de aminoácidos que conforman la multicapa del peptidoglicano.

Una vez que se alcanzan la membrana citoplásmica bacteriana, los péptidos interactúan inicialmente con los grupos polares de la cabeza de los fosfolípidos, cargados negativamente, de la membrana externa, luego asumen una conformación helicoidal anfipática que les permite insertar la cara hidrofóbica en la bicapa y ejercer diferentes efectos. Se han propuesto varios modelos para describir los eventos moleculares que tienen lugar durante la interacción del péptido con la célula blanco. A continuación, se describen los modelos principales de interacción entre los péptidos y las membranas bacterianas:

- **Modelo de barril.** Después de la unión electrostática inicial a la hoja externa de la membrana bacteriana, los péptidos anfipáticos helicoidales forman grupos en forma de barril que recubren los poros anfipáticos (Boheim *et al.*, 1974). Las cadenas laterales no polares se encuentran a las colas de ácido graso hidrofóbico en el interior de la bicapa de fosfolípidos y las cadenas laterales hidrófilas apuntan hacia adentro del poro lleno de agua. El reclutamiento progresivo de monómeros peptídicos adicionales conduce a un tamaño de poro cada vez mayor. La salida de componentes intracelulares a través de estos poros conduce posteriormente a la muerte celular.
- **Modelo de Alfombra.** En este modelo, segmentos de la membrana de la célula bacteriana está completamente cubierta por un grupo de péptidos en forma de alfombra. Cuando se alcanza una concentración crítica, la membrana se colapsa y, en un breve lapso, se forman poros en toda la membrana, lo que lleva a la lisis celular (Jenssen *et al.*, 2006). El modelo de alfombra ha sido propuesto como el mecanismo de acción de las magaininas. Los datos de dispersión de neutrones en el plano mostraron que los poros provocados por

estas moléculas son casi dos veces más grandes que los poros de generados por la alameticina.

- **Mecanismo de agregado.** Forman estructuras parecidas a las micelas, estas se extienden en la bicapa en un complejo lipídico. Los agregados transmembranales de lípido, péptido y agua forman un canal por el cual se liberan iones, causando la muerte celular, o pueden desintegrarse espontáneamente, lo que lleva a la translocación de los péptidos hacia el citoplasma donde afectan blancos de acción interna (Jenssen *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2010).

2.5.2 Propiedades fisicoquímicas de los péptidos antimicrobianos

Existen varios parámetros fisicoquímicos y estructurales que desempeñan un papel fundamental para el desarrollo de la actividad antimicrobiana de los péptidos, a continuación, se describen los parámetros fisicoquímicos principales:

Longitud. Los péptidos naturales son generalmente pequeños, con secuencias menores a 100 residuos de aminoácidos. El impacto del tamaño para la actividad que ejercen los PAMs sobre las membranas lipídicas se ha investigado profundamente.

Benincasa *et al* (2003), reportaron que un PAM sintético de 15 residuos, correspondiente a la región carboxilo terminal del péptido de 26 aminoácidos melitin, presentó una reducción de en sus efectos antimicrobianos de 5 a 7 veces aproximadamente, pero a su vez los efectos hemolíticos se redujeron significativamente en 300 veces en comparación con los efectos antimicrobianos y hemolíticos del péptido parental.

En otro estudio, se sintetizó el péptido de 15 aminoácidos HP-A3, eliminando la región amino terminal de la estructura α -hélice del péptido parental HP (2-20), el PAM derivado presentó efectos antibacterianos y antifúngicos mejorados en 2 y 4 veces respectivamente, sin presentar efectos hemolíticos (Park *et al.*, 2007).

Carga. La interacción de los PAMs con la membrana depende en gran medida de la fuerza electrostática. Sin embargo, la correlación entre la carga del PAM y la actividad biológica es compleja. La alteración de la carga peptídica causará cambios en otros parámetros.

Esto se sustenta con el experimento que fue realizado por Jiang *et al* (2008), en el cual se alteraron sistemáticamente las cargas del PAM α -helicoidal anfipático de 26 residuos V13K, para analizar el impacto de la carga parcial polar en su actividad biológica. Al introducir o sustituir los aminoácidos básicos o los aminoácidos con carga negativa en la cara polar del PAM V13K, demostraron que tanto el número de residuos cargados positivamente en la cara polar como la carga neta del péptido desempeñan funciones importantes en la actividad antimicrobiana y en la actividad hemolítica de los PAMs

En el estudio se observó que la actividad hemolítica se alteraba al aumentar una carga positiva de +8 a +9 en la cara polar de V13K. Sin embargo, el aumento de la carga neta de +4 a +8 causó que los análogos de V13K presentaron efectos antimicrobianos más potentes, al mismo tiempo que mantuvieron una baja actividad hemolítica (250 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Un aumento adicional en la carga neta a +9 y +10 mejoró la actividad antimicrobiana, pero también causó un aumento en la actividad hemolítica. Estos datos sugieren que existe un umbral crítico para el aumento de la carga neta positiva o la densidad de carga positiva en un PAM y dependerán de la cantidad de aminoácidos positivos que se encuentren en la secuencia peptídica.

Hidrofobicidad. Aunque el mecanismo de acción preciso de los PAMs no se ha descifrado completamente, se cree que la membrana citoplásmica es el objetivo principal de los PAMs y la hidrofobicidad es un parámetro crucial para la actividad biológica. En general, el aumento de la hidrofobicidad de la cara no polar de un péptido con estructura α -hélice mejora la actividad antimicrobiana de los péptidos (Dathe *et al.*, 1997; Wieprecht *et al.*, 1997; Avrahami & Shai, 2002; Huang *et al.*, 2010).

En 2002 Lee *et al*, utilizaron la secuencia del péptido nativo HP (2–20) (AKKVFKR–LEKLFSKIQNDK) para diseñar varios análogos con sustituciones de aminoácidos y así alterar la hidrofobicidad neta. En el estudio realizado, sustituyeron los aminoácidos Gln17 y Asp19 de la secuencia por Trp, el cambio aumentó la hidrofobicidad de los péptidos y la actividad antimicrobiana, sin alterar la actividad hemolítica. En contraste, la reducción de la hidrofobicidad, al sustituir los aminoácidos Leu12 y Phe19 por Ser, no generaron alteraciones significativas en la actividad antimicrobiana.

De manera general un porcentaje de 50% de residuos de aminoácidos hidrofóbicos, en comparación con los residuos de aminoácidos totales, es necesario para la actividad óptima hacia

las membranas de microorganismos y cualquier disminución sobre este porcentaje dado como resultado la pérdida de especificidad antimicrobiana (Chen *et al.*, 2007), por lo que el rango de hidrofobicidad requerido para que un péptido presente efectos antimicrobianos potentes es del 40–60%.

Anfipaticidad y el momento hidrofóbico. La capacidad de asumir una estructura anfipática es un requisito funcional importante para la incorporación de PAMs en las membranas. La anfipaticidad se suele cuantificar por el momento hidrofóbico, el cual se define como la suma vectorial de la hidrofobicidad de los aminoácidos individuales (Eisenberg *et al.*, 1984). Varios estudios han demostrado que el ángulo de la α -hélice es un factor importante que afecta la actividad antimicrobiana, la razón más aceptada es que la interacción inicial entre el péptido con los lípidos de la membrana bacteriana un menor ángulo supone una interacción más eficaz (Huang *et al.*, 2010).

2.6 Péptidos antimicrobianos con actividad anticancerígena

Péptidos inicialmente reportados con efectos antimicrobianos, han presentado efectos anticancerígenos en estudios posteriores. Se ha reportado que los péptidos anticancerígenos (PACs) no alteran las funciones fisiológicas normales del cuerpo, por lo tanto, el estudio y caracterización de estas moléculas abren perspectivas prometedoras para el desarrollo de tratamiento del cáncer. Se han reportado que la mayoría de los PACs poseen estructuras α -helicoidal, β -plegadas y algunas estructuras extendidas, entre otras características que se detallan a continuación:

- i. Generalmente los PACs son secuencias cortas. Los péptidos reportados con actividad anticancerígena están conformados generalmente por secuencias conformadas por entre 30–40 aminoácidos (Raucher & Ryu, 2015; Felicio *et al.*, 2017).
- ii. El descubrimiento de los PACs ha proporcionado un enfoque alternativo para tratar el cáncer. A pesar de algunos inconvenientes potenciales durante su proceso de desarrollo, como la baja estabilidad *in vivo* y los altos costos de producción, los PACs tienen algunas ventajas únicas y excepcionales. Esto se debe a que los PACs son productos biológicos naturales y, por lo tanto, son más seguros que los fármacos sintéticos, además de tener una mayor eficacia, selectividad y especificidad, respecto a moléculas quimioterapéuticas.

- iii. Además, como los PACs son de naturaleza catiónica, pueden interactuar con los componentes de la membrana de las células cancerígenas y luego eliminarlas de forma selectiva. Durante la última década, muchas estrategias basadas en péptidos contra varios tipos de tumores se han utilizado de forma clínica, lo que indica que los PACs pueden ser alternativas prometedoras para futuros tratamientos contra el cáncer. En vista del hecho de que los ensayos clínicos de los ACP aún están en desarrollo, los estudios sobre los mecanismos de acción de los ACP son cruciales para entender sus efectos sobre células cancerígenas y establecerlos como terapéuticos para el tratamiento del cáncer.

2.6.1 Diferencias entre células normales y células cancerígenas

Existen características fundamentales entre las membranas de células normales y las células cancerígenas, lo que puede explicar la interacción selectiva de los péptidos con actividad citotóxica sobre las células cancerígenas. Las membranas de las células cancerígenas se caracterizan por tener una carga negativa debido a la presencia de moléculas aniónicas. En las membranas de las células cancerígenas se presenta una elevada proporción de fosfatidilserina, fosfolípido aniónico, mientras que en la membrana de las células normales la carga es neutra, por la presencia de fosfatidilcolina y esfingomielina, ambos fosfolípidos zwitteriónicos. Por otra parte, en la membrana de las células cancerígenas se encuentran otras moléculas aniónicas como las mucinas O-glicosiladas, gangliósidos sialilados, y los sulfatos de heparano, estas características aniónicas favorecen la selectividad de los PACs (Schweizer, 2009; Sadredinamin *et al.*, 2016).

Se ha demostrado que la magainin 2 (GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS) y sus análogos muestran actividad selectiva en contra de células tumorales hematopoyéticas y sólidas (Cruciani *et al.*, 1991; Schweizer, 2009; Deslouches & Di, 2017). Los experimentos realizados por Cruciani *et al* (1991), demuestran que las concentraciones utilizadas en líneas celulares cancerígenas hematopoyéticas fueron >150 mg/mL, mientras en líneas celulares de tumores sólidos los valores fueron >200 mg/mL.

En otro estudio, Shin *et al* (2000) evaluaron los efectos anticancerígenos de un péptido híbrido entre la cecropin A y la magainin 2 llamado CA-MA2 (KWKLFKKI-P-KFLHSAKKF-NH2) sobre diferentes líneas celulares de cáncer observando valores de IC₅₀ de 20-35 μM,

mientras que sobre las células normales (fibroblastos NIH-3T3) los valores de IC50 fueron superiores a 100 μM , sin presentar efectos hemolíticos en glóbulos rojos humanos.

2.6.2 Mecanismo de acción de los péptidos anticancerígenos

El modo de acción de los PACs es muy similar al mecanismo que ejercen los PAMs al provocar la ruptura de la membrana celular, después de la unión inicial a la membrana de las células cancerígenas, mediante una interacción electrostática entre la carga neta positiva de los péptidos y las cargas negativas de la membrana celular, los péptidos deben concentrarse localmente hasta alcanzar su concentración de umbral (concentración de proteína necesaria mínima en la superficie de la membrana promover sus efectos biológicos) para ejercer su actividad anticancerígenos, después de que la concentración de umbral ha sido alcanzada, los péptidos se reorganizan estructuralmente en la interface lípido/agua de la superficie de la membrana, lo que conduce a su inserción y la posterior lisis celular mediante diferentes tipos de poros, la disolución de la membrana o la inducción de la muerte celular por apoptosis o necrosis (**Fig. 5**).

Los procesos disruptivos de los PACs, mediados por la concentración de umbral, están influenciados por parámetros como la propensión de ensamblaje, la carga neta, la hidrofobicidad y la anfipaticidad de los péptidos, además de la fluidez y composición de la membrana (Camilio, 2013).

El mecanismo disruptivo de los PACs fue descrito para el péptido magainin 2 y sus análogos sintéticos, en células cancerígenas hematopoyéticas y de tumores sólidos, sin embargo, otros PACs pueden ejercer sus efectos anticancerígenos actuando sobre otros blancos celulares al inducir apoptosis, mediante la inactivación de las mitocondrias o la activación de la cascada de caspasas, excitando canales iónicos e incrementando la entrada Ca^{+2} , inducción de la actividad de células NK (Natural Killer Cells) e interferón, inhibición de genes involucrados en los procesos de replicación del ADN o el arresto del ciclo celular en las fases G0, G1 o S (Mulder *et al.*, 2013).

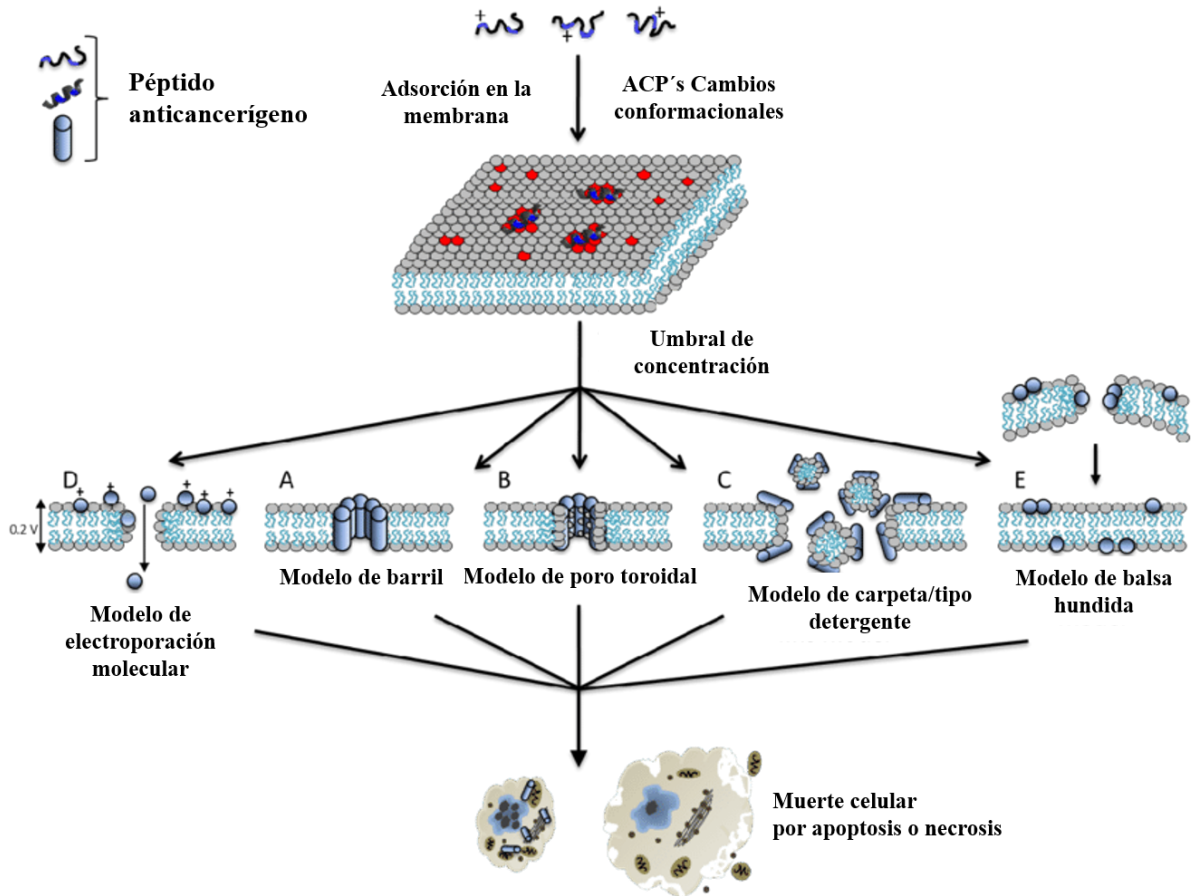


Figura 5. Mecanismos de acción propuestos para los péptidos anticancerígenos (PACs) (modificada de Camilio, 2013).

2.6.3 Péptidos anticancerígenos aislados de anfibios

La superficie de la piel de los anfibios representa un hábitat ideal para el crecimiento de microorganismos patógenos, como las bacterias (Li *et al.*, 2016). En la piel de los anfibios un gran número de glándulas segregan un conjunto de péptidos antimicrobianos y otros compuestos bioactivos para protegerse de las infecciones. Los péptidos son sintetizados y almacenados en glándulas granulares, son liberados usualmente como respuesta a factores de estrés como depredación o a la presencia de una infección (Amiche *et al.*, 2000; Shi *et al.*, 2016).

Los péptidos antimicrobianos de la piel de ranas y sapos son una clase de péptidos heterogénea, aunque comparten tres características importantes para efectuar su actividad biológica (Ladram & Nicolas, 2016).

- i. Carga positiva (debido a la presencia de aminoácidos básicos).

- ii. Presencia de al menos el 50 % de aminoácidos hidrofóbicos.
- iii. Secuencias que tiendan a formar α -hélices anfipáticas y/o β -plegadas hasta su interacción con los fosfolípidos de la membrana.

Las secreciones de diversas especies de anuros (ranas y sapos) contienen una variedad de compuestos con actividad biológica, a menudo en altas concentraciones (Colon *et al.*, 2014), esto ha despertado el interés para el potencial desarrollo y aplicación de nuevos agentes farmacológicos. Ciertos péptidos de anfibios son selectivamente citotóxicos para las células tumorales (**Tabla 2**), los cuales podrían resultar como posibles agentes anticancerígenos muy prometedores (Colon *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017).

Las magaininas se encuentran compuestas por 21 a 27 aminoácidos, generalmente se forma una estructura secundaria helicoidal caracterizada por caras catiónicas e hidrofóbicas separadas. Los análogos sintéticos del péptido magainin 2 (magaininas A, B y G) causan lisis de tumores sólidos en concentraciones entre 5–10 veces más bajas que las concentraciones de magainin 2 (Cruciani *et al.*, 1991; Jacob *et al.*, 1994). Sin embargo, la magainin 2 muestra actividad citotóxica en contra células cancerígenas de próstata con una concentración 200 μ M (Lehmann *et al.*, 2006).

Por otra parte, la aurein 1.2 (GLFDIHKKIAESF) es un pequeño péptido catiónico, compuesto de 13 aminoácidos, este péptido se aisló de la rana australiana, *Litoria raniformis* (Rozek *et al.*, 2000). Los estudios de resonancia magnética nuclear realizados en aurein 1.2 indican que adopta una estructura α -helicoidal. La aurein 1.2 es moderadamente citotóxica para 57 de las 60 líneas de células tumorales presentes en humano. Citropin 1.1 (GLFDVIKKVASVIGGL) es un péptido relativamente pequeño aislado de la rana arbórea *Litoria citropa*. Este péptido es capaz de destruir una amplia gama de líneas celulares tumorales hematopoyéticas y no hematopoyéticas humanas en concentraciones que no causan una lisis significativa de los glóbulos rojos (Doyle *et al.*, 2003). Finalmente, los todos PACs de anfibios se clasifican como altamente selectivos, debido a que no causan efectos tóxicos sobre células normales (Mulder *et al.*, 2013).

Tabla 2. Péptidos bioactivos de la piel de anuros con actividad anticancerígena.

Péptido	Secuencia	Líneas celulares	Referencia
Alyteserin-2	ILGKLLSTAAGLLSNL	Células A549	Colon <i>et al.</i> , 2013
Ascaphin-8	GFKDLLKGAALKALV	Células HepG2	Colon <i>et al.</i> , 2008
Aurein 1.2	GLFDIHKIAESF	Actividad anticancerígena	Rozek <i>et al.</i> , 2000
Aurein 3.1	GLFDIVKKIAGHIAGSI	Actividad anticancerígena	Rozek <i>et al.</i> , 2000
Dermaseptin B2	GLWSKIKEVVGKEAAKAAKAAGKAALGAVSEAV	Inhibición de la proliferación de células PC-3.	van Zoggel <i>et al.</i> , 2012
Dermaseptin B3	ALWKNMLKGIGKLAGQAALGAVKTLVG	Inhibición de la proliferación de células PC-3.	van Zoggel <i>et al.</i> , 2012
Dermaseptin L1	GLWSKIKEAAKAAGKAALNAVTGLVNQGDQPS	Células HepG2	Conlon <i>et al.</i> , 2007
Dermaseptin-PD-1	GMWSKIKETAMAAAKEAAKAAGKTISDMIKQ	Crecimiento inhibitorio de células PC-3, H157, U251MG	Shi <i>et al.</i> , 2016
Dermaseptin-PD-2	GMWSKIKNAGKAAKAAKAAGKAALDAVSEAI	Crecimiento inhibitorio de células PC-3, H157, U251MG	Shi <i>et al.</i> , 2016
Esculentin-2CHa	GFSSIFRGVAKFASKGLGKDLAKLGVDLVACKISKQC	Células A549	Attoub <i>et al.</i> , 2013
Hymenochirin-1B	KLSPETKDNLKKVLKGAIKGAIVAKMV	Células A549, MDA-MB-231, células HT-29, y células HepG2.	Attoub <i>et al.</i> , 2013
Magainin-2	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	Actividad contra células de cáncer de pulmón	Ohsaki <i>et al.</i> , 1992 Lehmann <i>et al.</i> , 2006
Pentadactylin	GLLDTLKGAAKNVVGSLASKVMEKL	Células B16F10	Libério <i>et al.</i> , 2011
Peptide XT-7	GLLGPLLKIAAKVGSNLL	Células HepG2	Colon <i>et al.</i> , 2008
Phylloseptin L1	LLGMIPLAISALSASKL	Células HepG2	Conlon <i>et al.</i> , 2007
Phylloseptin-PBa	MAFLKKSFLVLF(F/L)GLVLSLISIC	Actividad antiproliferativa	Wan <i>et al.</i> , 2015
XLA _{sp} -P1	DEDDD	Actividad inhibitoria contra células de cáncer de mama.	Li <i>et al.</i> , 2016

El número de péptidos ha incrementado durante los últimos años, lo que implica un inconveniente al momento de organizar y manejar una amplia cantidad de datos de forma manual, por lo que estas secuencias se han organizado en diferentes bases de datos.

2.7 Bases de datos para péptidos bioactivos

Las secuencias, así como la información biológica relacionada a los péptidos, se encuentra reportada en una gran cantidad de publicaciones o en el mejor de los casos se almacena en extensas bases de datos tales como UniprotKB. En la actualidad, se han integrado distintas bases de datos como apoyo en la disposición, consulta, y extracción de secuencias peptídicas, con la finalidad de desarrollar herramientas informáticas eficientes para la predicción y diseño de péptidos (Liu *et al.*, 2017).

De acuerdo con Torrent *et al.* (2012) las bases de datos se dividen en dos grupos principales: generales y específicas. Las bases de datos generales contienen información sobre secuencias peptídicas de diferentes fuentes de origen; con la finalidad de extender el rango de

búsqueda de secuencias peptídicas (**Tabla 3**). Mientras que las bases de datos específicas almacenan un número limitado de secuencias peptídicas pertenecientes a una familia en particular, función biológica, fuente de origen o características específicas (**Tabla 4**).

Tabla 3. Bases de datos de tipo general (Tomada y modificada de Liu *et al.*, 2017).

Nombre	No. de secuencias ^a	Fuente de datos	Herramientas	Referencias
ADP3	3,128	PubMed	BLAST Alineamiento Predicción Diseño	Wang & Wang, 2004 Wang & Wang, 2008 Wang & Wang, 2015 Liu <i>et al.</i> , 2017
CAMPR3	10,247	NCBI UniprotKB PDB	BLAST ClustalW Predicción Cálculo de parámetros PRATT PDB	Thomas <i>et al.</i> , 2009 Waghu <i>et al.</i> , 2014 Waghu <i>et al.</i> , 2015 Liu <i>et al.</i> , 2017
DRAMP	19,899	Swiss-Prot PDB, PubMed	BLAST Alineamiento Predicción Búsqueda de dominios conservados	Fan <i>et al.</i> , 2016 Liu <i>et al.</i> , 2017 Liu <i>et al.</i> , 2018 Kang <i>et al.</i> , 2019
LAMP	5,547	Swiss-Prot CAMP ADP3 PubMed	BLASTP	Zhao <i>et al.</i> , 2013

^a Número de secuencias almacenadas hasta la fecha 30 de septiembre de 2019.

Es importante destacar, que la mayoría de las bases de datos actuales poseen herramientas predictivas mediante la generación de perfiles fisicoquímicos de las secuencias peptídicas. Dichos algoritmos, que se describirán más adelante en esta revisión, proporcionan una herramienta confiable para evaluar la actividad antimicrobiana potencial utilizando información de secuencia. Algunas bases de datos también pueden generar perfiles fisicoquímicos, que pueden ser útiles para evaluar algunas características de PAMs.

Tabla 4. Base de datos de carácter específico (Tomada y modificada de Liu *et al.*, 2017).

Base de datos	No. de secuencias	Naturaleza	Referencias
Basadas en fuente de origen			
BACTIBASE	177	Bacteriocinas	Hammami <i>et al.</i> , 2007 Hammami <i>et al.</i> , 2010
DADP	2571	Péptidos de defensa de anuros	Novković <i>et al.</i> , 2012
MilkAMP	371	PAMs derivados de lácteos	Théolier <i>et al.</i> , 2014
PhytAMP	271	PAMs de plantas	Hammami <i>et al.</i> , 2008
Penbase	110	Camarones penéidos	Gueguen <i>et al.</i> , 2006
Basadas en funciones biológicas			
AVPdb	2683	Péptidos antivirales	Qureshi <i>et al.</i> , 2013
HIPdb	981	Péptidos inhibidores de VIH	Qureshi <i>et al.</i> , 2013
YADAMP	2525	Péptidos antibacteriales	Piotto <i>et al.</i> , 2012
Basadas en familias			
Defensins Knowledgebase	363	Defensinas	Seebah <i>et al.</i> , 2006
Thiobase	~100	Péptidos de tiozolilo	Li <i>et al.</i> , 2012
Peptaibols	317	Peptaibols	Whitmore & Wallace, 2012
Cybase	427	Ciclotidos	Mulvenna <i>et al.</i> , 2006 Wang <i>et al.</i> , 2007
Basadas en características de PAMs			
RAPD	~180	Enfoques recombinantes	Li & Chen, 2008
DBAASP	~8000	Actividad y estructura de PAMs	Gogoladze <i>et al.</i> , 2014 Pirtskhalava <i>et al.</i> , 2015
Hemolytik	~5000	Actividad hemolítica	Gautam <i>et al.</i> , 2013

Se ha realizado una gran cantidad de investigación para predecir las actividades antimicrobianas de los péptidos utilizando diferentes bases de datos y sistemas de predicción. Sin embargo, la heterogeneidad de los datos experimentales debido a la disparidad en los protocolos experimentales hace que las herramientas de predicción computacional sean difíciles de implementar.

Por lo tanto, los esfuerzos futuros para estandarizar las metodologías experimentales para combinar datos de diferentes laboratorios y desarrollar herramientas predictivas eficientes podrían ser particularmente útiles.

2.7.1 ADP3 (The Antimicrobial Peptide Database)

La versión más reciente de ADP3 (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>) es una base de datos general que contiene la secuencia y características de 3,128 PAMs procedentes de bacterias, plantas e incluso animales. Esta plataforma incluye como características: búsqueda de información, glosario, nomenclatura, clasificación, predicción, diseño y estadísticas de PAMs, entre otras funciones.

Los datos almacenados en ADP3 se adquirieron manualmente de diversas fuentes bibliográficas (Google académico, PubMed, PDB, y Swiss-Prot). Para tener un conjunto de datos limpio, el APD3 establece ciertos criterios para su registro. Los péptidos que están registrados en esta base cumplen con los siguientes criterios (Wang *et al.*, 2015):

- i. La mayoría son de fuentes naturales (se incluyen algunos péptidos derivados y sintéticos).
- ii. Reporte de actividad antimicrobiana (CMI <100 μ M o 100 μ g / ml).
- iii. Las secuencias de aminoácidos de los péptidos maduros se han dilucidado, por lo menos parcialmente.
- iv. Los PAMs contienen menos de 100 residuos de aminoácidos.

2.7.2 CAMPR3 (Collection of Anti-Microbial Peptides)

CAMPR3 (<http://www.camp.bicnirrh.res.in>) actualmente posee 10,247 secuencias peptídicas, de las cuales 4,857 se hallan experimentalmente validadas. Se ha predicho la estructura de 5,390 secuencias, peptídicas, de estas 3,491 han sido identificadas recientemente (Waghu *et al.*, 2015).

Los datos que se encuentran en CAMPR3 fueron recolectados de las bases de datos NCBI, UniprotKB y PDB, utilizando la combinación de palabras claves “antimicrobial”, “antibacterial”, “antiviral”, “antifungal”, “antitumor”, “anticancer” y “antiparasitic peptides” (Thomas *et al.*, 2009; Waghu *et al.*, 2014; Waghu *et al.*, 2015).

Waghu *et al* (2015) describen como se encuentra organizada la interfaz de la plataforma en las siguientes particularidades:

- i. **Inicio:** Proporciona información acerca de las características de la propia base datos.
- ii. **Bases de datos:** Incluye cuatro opciones de búsqueda, tales como secuencia, estructura, patentes y bases de datos de firmas.
- iii. **Herramientas:** Contiene predicción de PAMs, BLAST, Clustal Omega, PRATT, PROSITE, PHI-BLAST.
- iv. **Búsqueda:** Organizada en secuencia, estructura, firma y familia.
- v. **Enlaces:** Vínculos en línea a otras bases de datos.
- vi. **Estadísticas:** Información referente a al número de secuencias presente en la base de datos.
- vii. **Ayuda:** Descripción detallada sobre el uso de las diferentes funciones y herramientas incorporadas en la base de datos.

2.7.3 DRAMP (Data Repository of Antimicrobial Peptides)

Las secuencias peptídicas compiladas en el DRAMP (<http://dramp.cpu-bioinform.org>) proceden de tres diferentes fuentes: bases de datos de acceso público (Swiss-Prot, PDB, PubMed), péptidos antimicrobianos clínicos y patentes. La versión actualizada del DRAMP contiene 19,899 secuencias peptídicas; de las cuales 5,084 son PAMs generales, 14,739 son secuencias patentadas y 76 secuencias peptídicas en vía de desarrollo farmacéutico (Kang *et al.*, 2019).

En el DRAMP, la información relacionada con los péptidos se encuentra organizada en seis categorías (Fan *et al.*, 2016):

- i. **Información General:** ID DRAMP, nombre/clase del péptido, fuente de origen, familia, gen, secuencia (péptido maduro), longitud de la secuencia (< 100 aa) e ID Swiss-Prot.
- ii. **Información acerca de la actividad:** Actividad biológica (por ejemplo, antiviral, antimicrobiana, antifúngica, etc.), organismo blanco (valor de actividad detallado).
- iii. **Información respecto a la estructura:** Estructura secundaria (si se encuentra reportada), descripción de la estructura, ID PDB.

- iv. **Información sobre características fisicoquímicas:** Longitud, peso molecular, punto isoeléctrico teórico, composición de aminoácidos, carga neta, fórmula, coeficiente de extinción molar, vida media estimada (en células de mamíferos, levadura y *E. coli*), índice de inestabilidad, índice alifático, GRAVY.
- v. **Comentarios:** Función de contención, modo de acción, modificaciones postraduccionales, toxicidad (hemolítica o citotoxicidad).
- vi. **Información bibliográfica:** ID Pubmed, referencia, autor y título.

2.7.4 LAMP (Linking Antimicrobial Peptides)

LAMP (<http://biotechlab.fudan.edu.cn/database/lamp/index.php>) recolecta secuencias de péptidos cortos, de menos de 100 residuos de aminoácidos e incluyen PAMs naturales, sintéticos y de predicción. Los PAMs disponibles en el LAMP se agrupan en tres categorías de acuerdo con la fuente de datos: experimental, previsto y patente (Zhao *et al.*, 2013). Esta base de datos curada de manera manual contiene 5,547 secuencias peptídicas, incluidas 3,904 de origen natural y 1,643 sintéticas.

En el año 2017 (Liu *et al.*), realizaron un análisis de distintas bases de datos y compararon las similitudes y diferencias que cada una puede brindar. Dichas bases de datos se caracterizan por tener un número limitado de péptidos que provienen de una familia, una fuente de origen en particular o de acuerdo con su actividad (Torrent *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2017).

2.7.5 DADP (Database Anuran Defense Peptide)

Actualmente la DADP (<http://split4.pmfst.hr/dadp/>) almacena 1,954 secuencias peptídicas bioactivas de anuros, de las cuales, 921 péptidos cuentan con la concentración mínima inhibitoria (CMI) determinada contra al menos un microorganismo. Las secuencias han sido recopiladas de publicaciones y de las entradas existentes en el UniprotK.

La base de datos contiene actualmente 1,766 péptidos señal, la mayoría son idénticos en diferentes secuencias precursoras. Por ejemplo, el péptido señal MFTLKKSLLLLFFLGTINLSLC que se encuentra en 164 entradas precursoras de varias especies diferentes de ranas está asociado con más de cien péptidos bioactivos maduros, como brevininas, nigrosinas, temporinas y muchas otras clases de PAMs.

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, en 2018 se reportaron alrededor de 9.6 millones de muertes (OMS, 2019). Para su control, actualmente existen diferentes tipos de tratamientos. No obstante, estos tratamientos provocan efectos secundarios, derivados de su baja selectividad entre células sanas y cancerígenas. Por esta razón es de suma importancia el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Los péptidos bioactivos se han propuesto como alternativa prometedora para el desarrollo de agentes anticancerígenos de origen natural.

Los péptidos bioactivos con efectos antimicrobianos son el principal mecanismo de acción de defensa innato en contra de diferentes tipos de infecciones en diversos organismos. Se encuentran ampliamente distribuidos en plantas, insectos y vertebrados, como anfibios, aves, peces y mamíferos. Además de sus efectos antimicrobianos, estas moléculas poseen actividades antivirales, antifúngicas, antiparasitarias, citotóxicas, inhibidoras de canales de Na, antidiabéticas, anticancerígenas, antitumorales, etc.

La piel de los anfibios presenta un gran número de glándulas secretoras de péptidos y otros compuestos bioactivos, entre ellos péptidos con actividades anticancerígenas propuestos como candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos contra el cáncer. Los PACs de anfibios poseen varias ventajas sobre algunos quimioterapéuticos usados para el tratamiento de cáncer: son de moléculas pequeñas, fáciles de sintetizar, presentan efectos potentes, así como una alta selectividad, debidos a que los PACs de anfibios no causan efectos tóxicos sobre células normales.

Las secuencias de más de 1,900 péptidos bioactivos de anfibios han sido reportadas. Sin embargo, en su gran mayoría sus efectos anticancerígenos potenciales no han sido evaluados. Por lo que el presente trabajo se pretende identificar secuencias peptídicas novedosas provenientes de anfibios con potencial anticancerígeno, a través del uso de parámetros fisicoquímicos comunes en las secuencias de PACs de diversas fuentes y herramientas bioinformáticas.

4. HIPÓTESIS

El uso de los parámetros fisicoquímicos más representativos, identificados en el conjunto de secuencias anticancerígenas conocidas, permitirá, con ayuda de herramientas bioinformáticas, identificar péptidos bioactivos provenientes de anfibios con efectos anticancerígenos potenciales.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Identificar secuencias peptídicas de anfibios, mediante el uso de herramientas bioinformáticas, con posible potencial anticancerígeno en función de sus parámetros fisicoquímicos.

5.2 Objetivos particulares

- Identificar, seleccionar y organizar un conjunto de secuencias peptídicas de diversas fuentes naturales con actividad antitumoral/anticancerígena.
- Determinar y analizar los rangos de valores más representativos para los parámetros fisicoquímicos y estructurales relacionados con los efectos terapéuticos de los PACs mediante el uso de herramientas bioinformáticas y computacionales.
- Generar una base de datos de péptidos de anfibios y seleccionar las secuencias peptídicas con posible actividad antitumoral/anticancerígena, en función de sus parámetros fisicoquímicos y estructurales, para su uso como modelo en el diseño de péptidos bioactivos con potencial anticancerígeno.
- Diseñar y proponer péptidos bioactivos de anfibios con potencial anticancerígeno.

6. METODOLOGÍA

6.1 Estrategia experimental

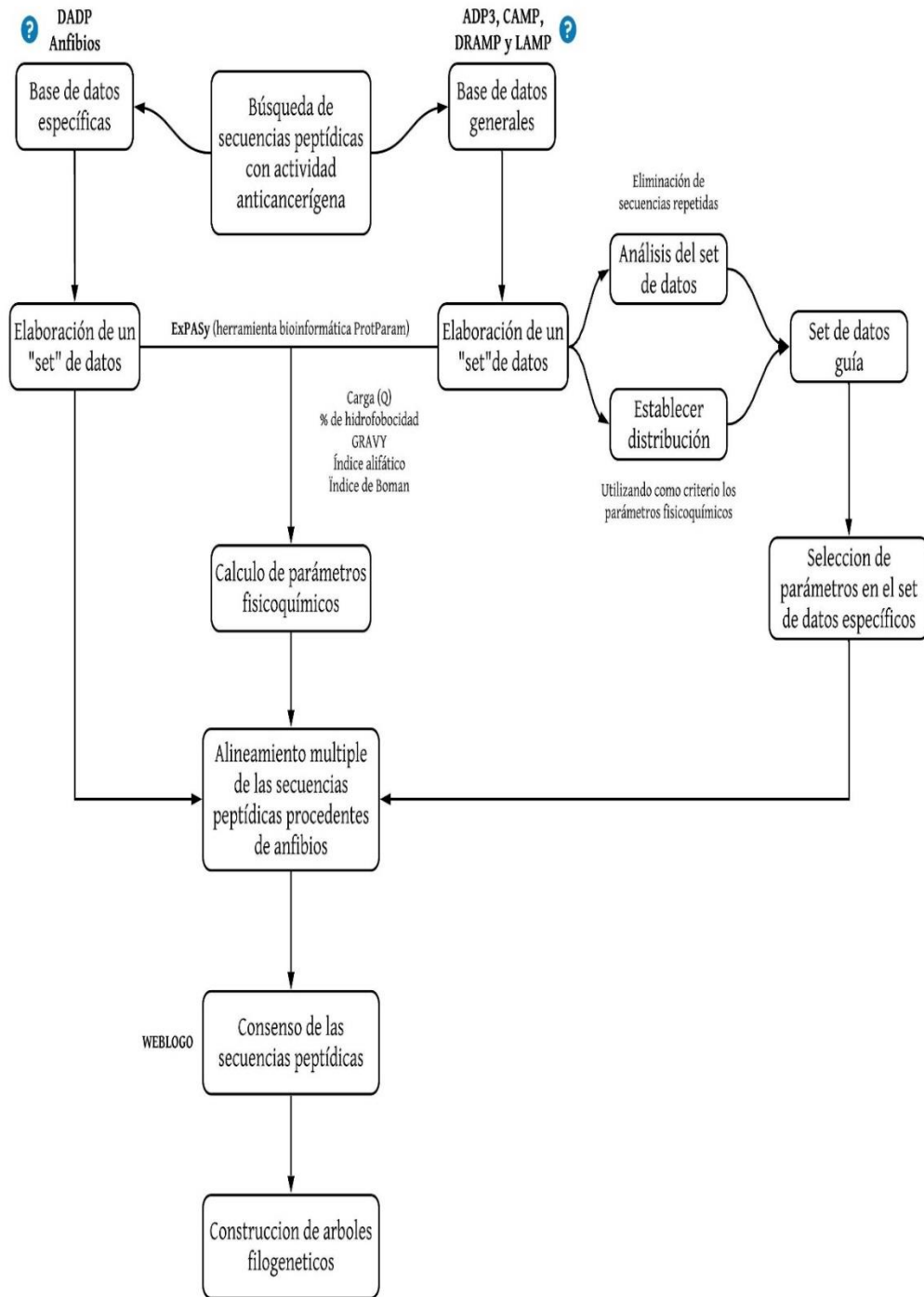


Figura 6. Estrategia experimental empleada en el proyecto.

6.2 Búsqueda de secuencias peptídicas

Las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena se recolectaron de las siguientes bases de datos generales: ADP3, CAMP_{R3}, DRAMP y LAMP, empleando el uso de las palabras claves “*anticancer*” y “*antitumor*”. A continuación, se generó un conjunto de datos (designado como *fichero general*) con todas las secuencias recopiladas en las diferentes bases de datos anteriormente mencionadas. La organización de los datos se realizó de la siguiente manera: nombre del péptido, fuente de origen, número de identificación en la base de datos (ID), secuencia, tamaño y referencias. Posteriormente se examinó el *fichero general*, con la finalidad de eliminar cualquier secuencia peptídica repetida. También, se creó un segundo conjunto de datos (denominado *fichero específico*) conformado únicamente por secuencias peptídicas procedentes de anuros (base de datos DADP), organizado de la misma manera que el *fichero general*.

6.3 Cálculo de parámetros fisicoquímicos

Se realizó el cálculo de propiedades fisicoquímicas tales como: peso molecular, carga neta (Q), porcentaje de hidrofobicidad (%), gran promedio de hidropatía (GRAVY), índice alifático e índice de Boman, empleando ProtParam. Esta herramienta se encuentra en el Portal de Recursos Bioinformáticos (SIB ExpASy), y es capaz de calcular varios parámetros físicos y químicos a partir de una secuencia. Los parámetros incluidos en esta plataforma para su cálculo son: peso molecular, punto isoelectrico teórico, composición de residuos de aminoácidos, coeficiente de extinción molar, vida media estimada, índice de inestabilidad, índice alifático y GRAVY.

Posteriormente se realizó un análisis de la distribución con los valores de las propiedades fisicoquímicas calculadas, tales como longitud de secuencia, carga neta (Q), % de hidrofobicidad, índice de Boman y GRAVY. Los rangos de los valores más representativos en los parámetros del conjunto de secuencias anticancerígenas fueron utilizados para determinar el potencial anticancerígeno en las secuencias peptídicas de anuros (*fichero específico*).

6.4 Alineamiento múltiple y análisis filogenético de secuencias peptídicas de anuros

Se seleccionaron las secuencias peptídicas de anuros que mostraron estar dentro del rango representativo de cada uno de los parámetros fisicoquímicos. Posteriormente, estas secuencias se agruparon en familias mediante el uso de la base de datos Pfam y Uniprot/KB. La base de datos Pfam es una colección de familias proteicas, cada una representada por alineamientos múltiples de secuencia y modelos ocultos de Markov (El-Gebali *et al.*, 2018).

Los alineamientos múltiples de secuencias para cada una de las familias se realizaron en la plataforma EMBL–EBI, específicamente en el servicio de alineamiento múltiple Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/>). Igualmente, se utilizó la herramienta bioinformática MEGAX para realizar el alineamiento múltiple de las secuencias peptídicas de anuros (**Tabla 5**). Para la elaboración de los árboles filogenéticos se utilizó el método estadístico Neighbor–joining, con un valor *bootstrap* de 1000 réplicas. Es importante señalar que los alineamientos y análisis filogenéticos se destinaron únicamente a las secuencias peptídicas de anuros.

Tabla 5. Opciones utilizadas en el alineamiento múltiple de secuencias en MEGAX.

Penalizaciones de Gap	
Opciones	Configuración
Abertura del Gap	-2.90
Extensión del Gap	0.00
Multiplicador de hidrofobicidad	1.20
Memoria de interacciones	
Máxima memoria (MB)	2048
Interacciones máximas	16

6.5 Generación de secuencias consenso y modelado estructural

Las secuencias peptídicas correspondientes a cada grupo se ingresaron en el servidor WEBLOGO (<https://weblogo.berkeley.edu/logo.cgi>), con la finalidad de generar las secuencias consenso para cada familia identificada. Se realizó el modelado estructural y la proyección de la distribución de aminoácidos mediante la representación de estructura helicoidal, para las secuencias consenso obtenidas.

Para el modelado estructural de las secuencias consenso se utilizó la plataforma web I-TASSER (<https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER/>), y para la proyección helicoidal el servidor NetWheels: Peptides Helical Wheel and Net projections maker (<http://lbqp.unb.br/NetWheels/>).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Secuencias peptídicas con actividad anticancerígena

La búsqueda de péptidos bioactivos con actividad anticancerígena proporcionó como resultado 483 secuencias peptídicas, en las bases de datos generales ADP3, CAMP_{R3}, DRAMP y LAMP (**Tabla 6**). Tras la eliminación de secuencias repetidas, se elaboró y organizó el *fichero general* con un total de 279 secuencias peptídicas.

Tabla 6. Cantidad de secuencias peptídicas encontradas en cada base de datos.

Base de datos	Número de secuencias
ADP3	225
CAMP	26
DRAMP	222
LAMP	10

Las secuencias peptídicas presentes en el *fichero general* se encuentran distribuidas en una gran variedad de organismos (Jenssen *et al.*,2006), siendo el grupo Amphibia el más abundante (101 secuencias) respecto al número total de secuencias (**Tabla 7**).

Tabla 7. Cantidad de secuencias encontradas por cada grupo de organismos.

Grupo	Número de secuencias	Grupo	Número de secuencias
Actinobacteria	3	Cycadopsida	2
Actinopterygii	10	Gammaproteobacteria	2
Agaricomycetes	1	Insecta	19
Amphibia	101	Magnoliopsida	58
Arachnida	11	Malacostraca	2
Arthropoda	1	Mammalia	40
Bacilli	6	Sauropsida	5
Bivalvia	1	Sin clasificar	9
Chilopoda	1	Thermoprotei	1
Clitellata	3	Virus	2
Coccus	2	Total	279

7.2 Propiedades fisicoquímicas representativas en los PACs

Longitud. La distribución muestra que la gran mayoría de secuencias peptídicas se encuentra en el rango de 1–90 aminoácidos de longitud (Hancock, 2000; Jenssen *et al.*, 2006; Giuliani *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2007; Mahlapuu *et al.*, 2016). El péptido **XLAsp-P1** aislado de la rana de uñas africana (*Xenopus laevis*) es la secuencia más pequeña, por otro lado, el péptido **Acidic phospholipase A2 BthA-1** procedente de la yararacusú (*Bothrops jararacussu*) es la secuencia con mayor número de aminoácidos presente en el *fichero general*.

Se observa claramente que los PACs que conforman el *fichero general* se encuentran en el rango de 11–30 aminoácidos de longitud (Raucher & Ryu, 2015; Felicio *et al.*, 2017), lo que representa el 67.7% del total de las secuencias (**Fig. 7**). El promedio de longitud de todas las secuencias peptídicas almacenadas en el *fichero general* es de 25 aminoácidos.

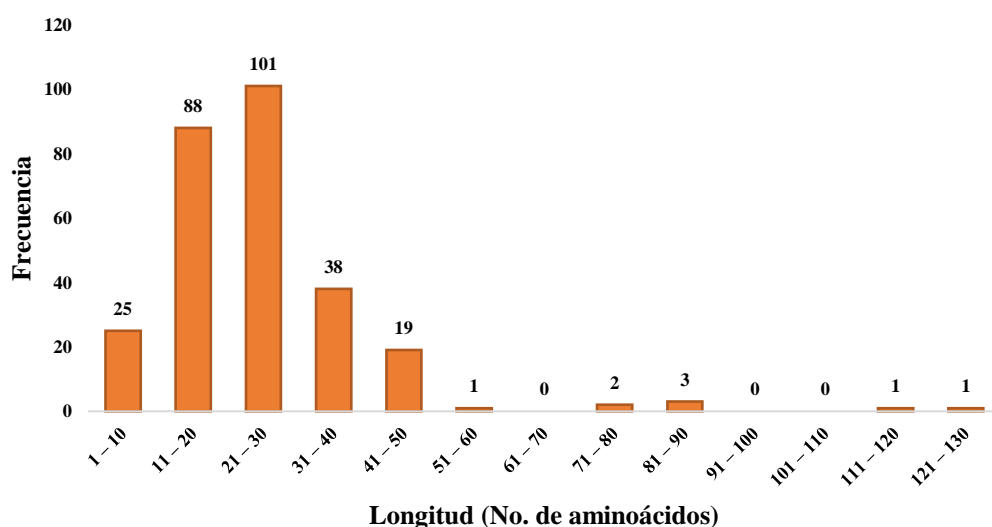


Figura 7. Distribución de la longitud en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.

Carga. El número de secuencias dentro de los valores de carga es bastante amplio, se identificaron 21 secuencias con carga aniónica (-6 a -1), 29 secuencias con carga neutra (0) y 229 secuencias con carga catiónica (+1 a +16). Los péptidos **Lunasin** (SKWQHQQDSCRKQLQGVNLTPEKHIMEKIQGRGDDDDDDDDDD) y **Turmerin** (LCPLDVLQLSSELLDIDGNEVEASRILSDITAFGGIRCPLTVVQSRGIGTISSPYRFIAEG HPLSLKDMDGWFRVSDDEFNYYK) aislados de la soya (*Glicine max*) y de la cúrcuma (*Curcuma longa*), son secuencias con carga de -6, debido a que se poseen aminoácidos con carga negativa como ácido glutámico (Glu) y ácido aspártico (Asp). Por el contrario, el péptido CCL21

presente en el ser humano (SDGGAQDCCLKYSQRKIPAKVVRSYRKQEPSLGCSIPAILFLPRKRSQAELCADPKEL WVQQLMQHLDKTPSPQKPAQGCRKDRGASKTGKKGKGSKGCKRTERSQTPKGP) poseen la carga catiónica más alta (+16) de todo el *fichero general*.

El 82 % de las secuencias que forman el conjunto de datos presenta carga catiónica, la mayoría de los PACs se hallan en el rango de +1–+2 representando el 34.7% respecto al número total de secuencias (**Fig. 8**). La carga neta promedio presente en los PACs es de +3 (carga catiónica).

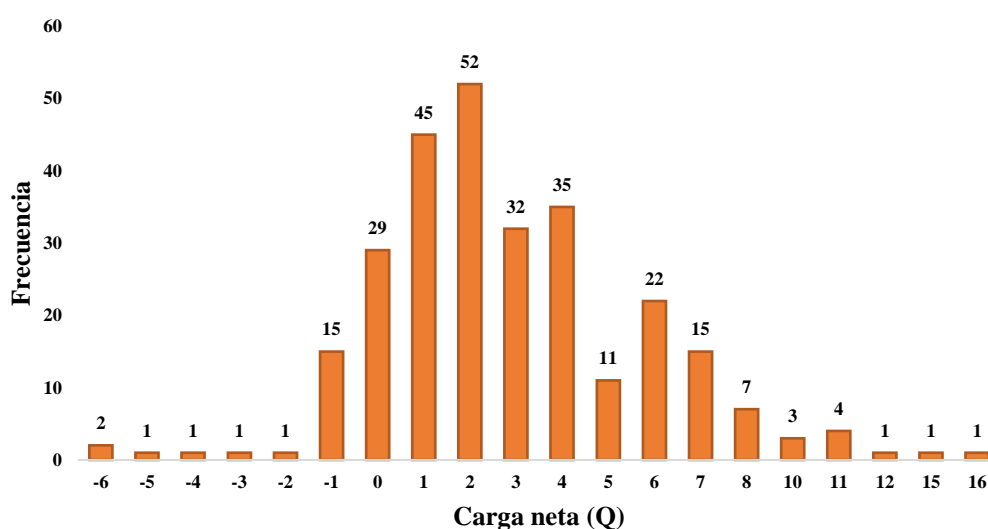


Figura 8. Distribución de la carga en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.

Porcentaje de hidrofobicidad. La mayoría de los PACs se encuentran en el rango del 40 a 60% de hidrofobicidad. De acuerdo con Cheng *et al* (2017), la hidrofobicidad de los péptidos es crítica para una actividad efectiva y puede ser uno de los parámetros determinantes para la interacción del péptido con las bicapas lipídicas de la membrana celular. En el *fichero general* se definieron 171 secuencias peptídicas en el rango de 40 a 60% de hidrofobicidad, representando el 61.3% respecto al número total de secuencias, cabe destacar que 101 secuencias dentro de este rango pertenecen anuros (**Fig. 9**). El promedio respecto al % de hidrofobicidad presentes en el *fichero general* de PACs es del 47%.

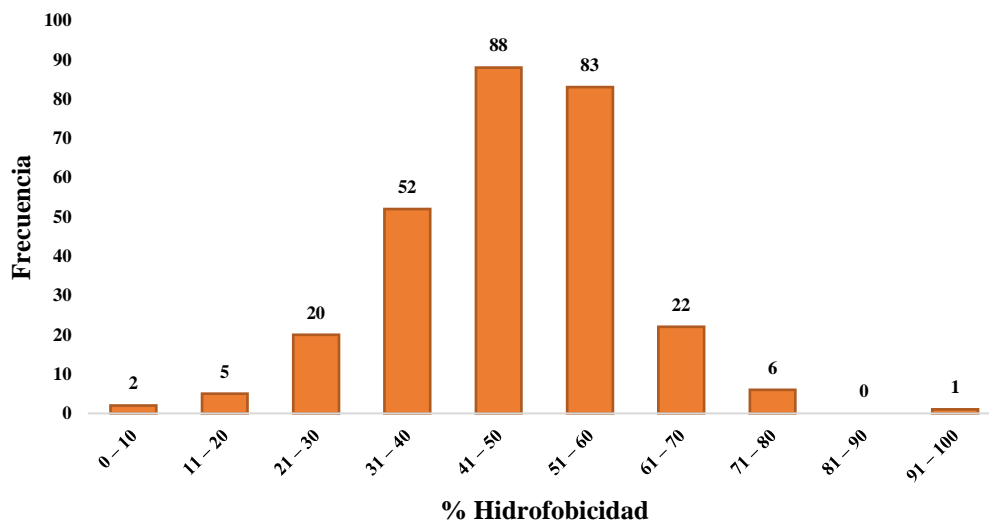


Figura 9. Distribución respecto al % de hidrofobicidad en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.

Índice de Boman. Se define como el potencial de interacción de una proteína basada en la secuencia de aminoácidos que la conforman. El índice de Boman genera una estimación del potencial de un péptido para unirse a las membranas u otros receptores como proteínas (Boman, 2003). Un péptido más hidrófobo tiende a tener un índice negativo, mientras que un péptido más hidrofílico tiende a poseer un índice positivo y dentro del *fichero general* identificamos 138 secuencias que corresponden al 49.4% del total, con valores de 0 (**Fig. 10**). El promedio de las secuencias para el valor de este parámetro es de 0.6.

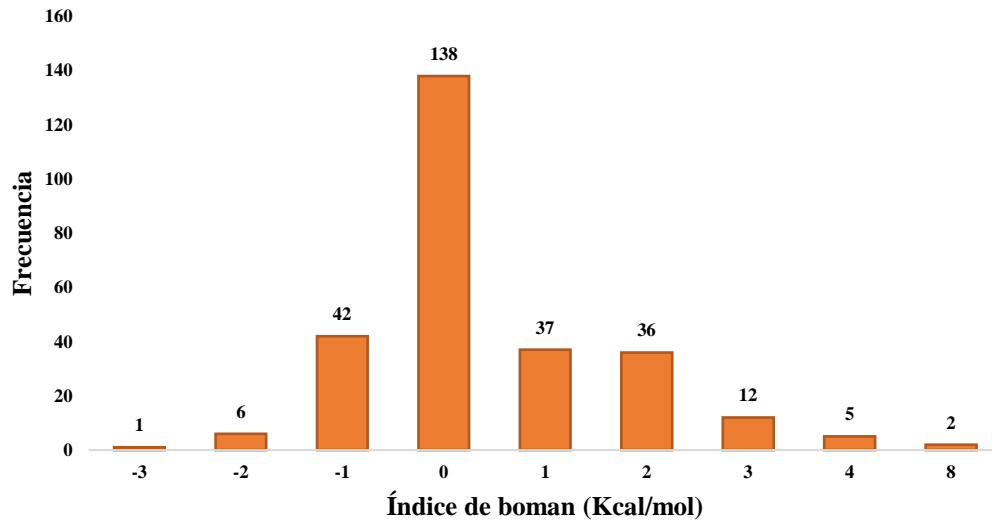


Figura 10. Distribución relacionada al índice de Boman en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.

GRAVY. Es el valor de una proteína o péptido que se calcula como la suma de los valores de hidropatía de todos los aminoácidos, dividida por el número de residuos que conforman la secuencia. El índice GRAVY se puede utilizar para medir la hidrofobicidad de un péptido o proteína específica en una muestra, este valor se puede usar para medir la hidrofobicidad de un péptido. Se encontraron 200 secuencias peptídicas con un valor GRAVY de 0, mientras que el promedio se presente con valor de 0.33 (**Fig. 11**).

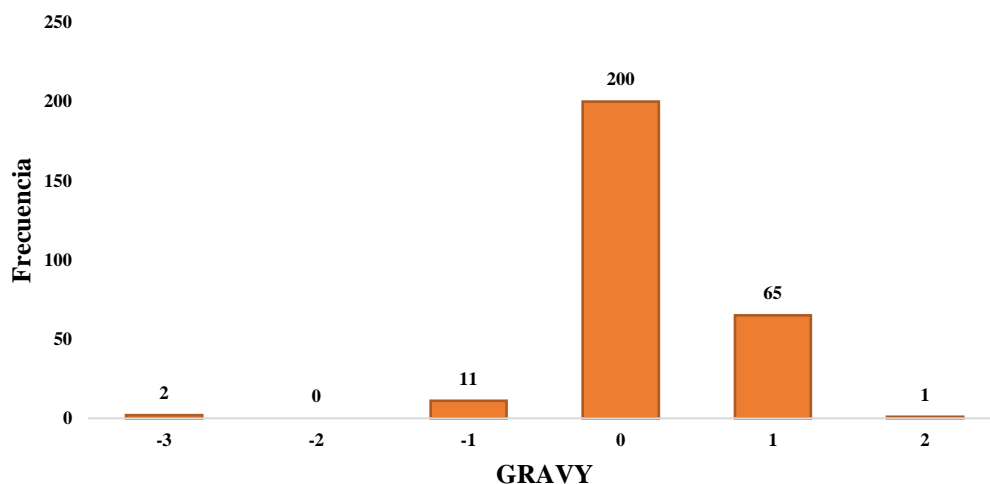


Figura 11. Distribución del índice GRAVY presente en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena.

Los valores para los parámetros fisicoquímicos anteriormente mencionados se utilizaron para elegir las secuencias peptídicas de anuros, presentes en el *fichero específico* (**Tabla 8**).

Tabla 8. Rangos de los valores de parámetros fisicoquímicos más representativos en los PACs.

Parámetro	Rango	Numero de secuencias
Longitud	11–30	189
Carga (Q)	+3	97
Porcentaje de hidrofobicidad (%)	40–60	171
Índice de Boman	0	138
GRAVY	0	200

7.3 Alineamiento de secuencias y construcción de árboles filogenéticos

La alineación de secuencias múltiples resalta áreas de similitud que pueden estar asociadas con características específicas que han sido más altamente conservadas que otras regiones. La alineación de secuencias múltiples también es un paso importante para el análisis filogenético, cuyo objetivo es modelar las sustituciones que se han producido a lo largo de la evolución y derivar las relaciones evolutivas entre las secuencias. Los resultados se pueden inferir en la homología y las relaciones evolutivas entre las secuencias estudiadas. La mayoría de los programas de alineación de secuencias múltiples utilizan métodos heurísticos en lugar de

optimización global, porque la identificación de la alineación óptima entre secuencias de longitud moderada es incorrecta desde el punto computacional.

Se obtuvieron 179 secuencias peptídicas procedentes de anfibios de la base de datos DADP, utilizando las propiedades fisicoquímicas que se encontraban con mayor frecuencia en las secuencias peptídicas con actividad anticancerígena (*Fichero general*). Estas secuencias se agruparon en familias mediante el uso de la base de datos pfam, con la finalidad de hacer más fácil su manejo (**Tabla 9**).

Tabla 9. Péptidos de anfibios agrupado en familias.

Familia	Número de secuencias
Bombesinas	2
Gastrinas	1
Bombininas	9
Breveninas	24
Bradiquininas	2
Caerinas	16
Dermaseptinas	22
Filoseptina	6
No clasificadas	97

7.3.1 Familia de las bombininas

La familia de las **bombininas** incluye dos grupos de PAMs, las bombininas y maximinas aisladas de las secreciones cutáneas del sapo asiático vientre de fuego (*Bombina maxima*). Los péptidos del primer grupo conocidos como maximin 1,2,3,4 y 5, están estructuralmente relacionados con los péptidos **bombin-like peptides** (BLP). Sin embargo, las maximinas poseen actividad antimicrobiana, citotoxicidad contra células tumorales y acción espermicida más potente. Los péptidos del segundo grupo, denominados maximin H1, H2, H3 y H4, son homólogos con los péptidos bombinina (Lai, *et al.*, 2002).

El alineamiento múltiple de las secuencias muestra que la familia de las bombininas, existe entre un 65–72% de identidad entre las secuencias (**Fig. 12**).

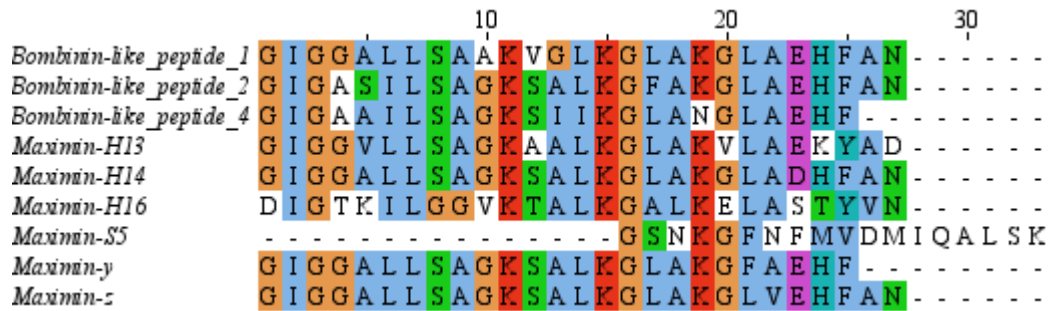


Figura 12. Alineamiento múltiple de las secuencias de la familia de las bombininas.

El software MEGAX es un recurso informático que explora, descubre y analiza secuencias de ADN y proteínas desde una perspectiva evolutiva. MEGAX tiene capacidades de rendimiento avanzadas para la construcción de árboles filogenéticos y selección del modelo. Para la construcción de árbol filogenético se ejecutan varias réplicas de bootstrap simultáneamente. Mientras que, en el análisis de la selección del modelo, se consideran múltiples modelos simultáneamente. El valor *bootstrap* se refiere al uso de los datos disponibles para inferir la incertidumbre de dichos datos.

El método Neighbor-joining es estadísticamente consistente en el sentido de que, si se utilizan distancias de pares correctas sin errores estadísticos, es capaz de reconstruir un árbol verdadero (Saitou *et al.*, 1987). No obstante, en un caso aplicado, las estimaciones de todas las distancias están sujetas a errores estadísticos, por lo que se pueden producir árboles erróneos. En la actualidad, todas las distancias se estiman de forma independiente para cada par de secuencias.

Este método construye árboles filogenéticos, agrupando secuencias vecinas de manera escalonada. En cada paso de la agrupación de la secuencia, se minimiza la suma de longitudes de rama (Saitou *et al.*, 1987), por lo tanto, se examinan topologías múltiples. Sin embargo, para un conjunto de datos grande, el método Neighbor-joining solo examina una fracción del número total de posibles topologías.

Para la familia de bombininas se generó un árbol filogenético utilizando el método estadístico Neighbor-joining. La secuencia del péptido LL-37, la cual proviene de humano y posee actividad anticancerígena se utilizó con la finalidad de generar un grupo externo (Henzler-Wildman *et al.*, 2003). Los números en los nodos indican el valor *Bootstrap*, el cual se refiere al uso de los datos disponibles para inferir la incertidumbre de dichos datos. El *Bootstrap* es la evaluación del nivel de confianza de la relación y la similitud entre los elementos en un clado.

Para este caso se obtienen *Bootstrap* inferiores a 50, exceptuando la secuencia Maximin–H16; lo que sugiere es que la similitud que hay entre las secuencias es muy baja, a pesar de estar organizadas dentro de la misma familia (**Fig. 13**).

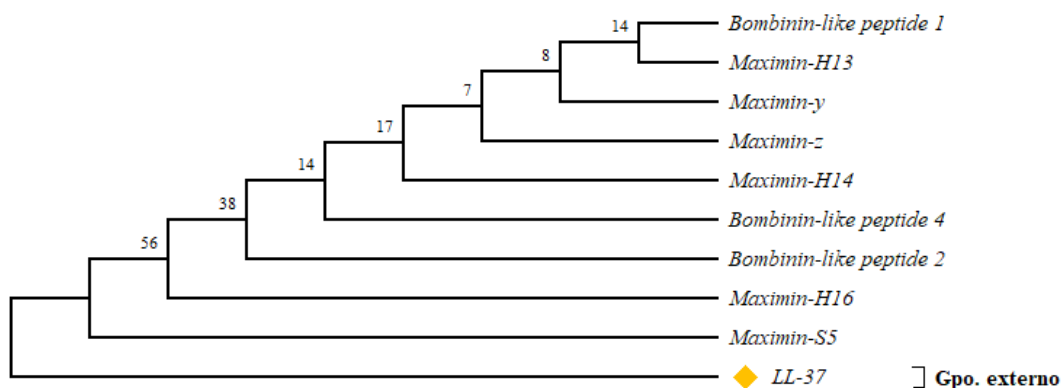


Figura 13. Árbol filogenético de la familia de las bombininas (Kumar *et al.*, 2018).

El consenso de las secuencias de la familia de las bombininas muestra que el tamaño es de 27 aminoácidos y que se encuentran conformados en su mayoría por Gly, Leu, Lys. La secuencia consenso obtenida es: **GIGGALLSAGKSALKGLAKGLAEHFAN**, cuyos parámetros importantes son: longitud de 27 aa, un peso molecular de 2551.97 Da, carga neta de +3, porcentaje de hidrofobicidad 48% y un valor de GRAVY de 0.415 (**Fig. 14**).

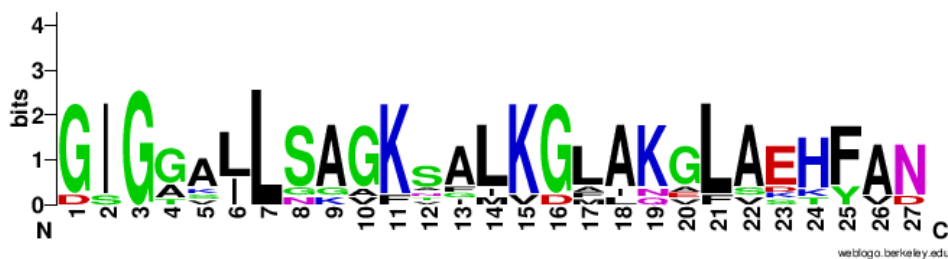


Figura 14. Consenso de las secuencias perteneciente a la familia de las bombininas. El eje de las ordenadas (bits) indica la conservación de la secuencia en esa posición, mientras que la altura de los símbolos indica la frecuencia relativa de cada aminoácido.

A continuación, se realizó una búsqueda en las bases de datos con la finalidad de encontrar similitud con otros péptidos bioactivos. Se encontró que la secuencia consenso esta reportada con el nombre de **Bombinin-like peptide 7** (GIGGALLSAGKSALKGLAKGLAEHFAN), aislado de la rana *Bombina orientalis*. Este péptido posee actividad antimicrobiana sobre *Escherichia coli* (CMI 6.3 uM), *Staphylococcus aureus* (CMI 6.3 uM) y en *Candida albicans* (CMI 12.5 uM). No obstante, también presenta

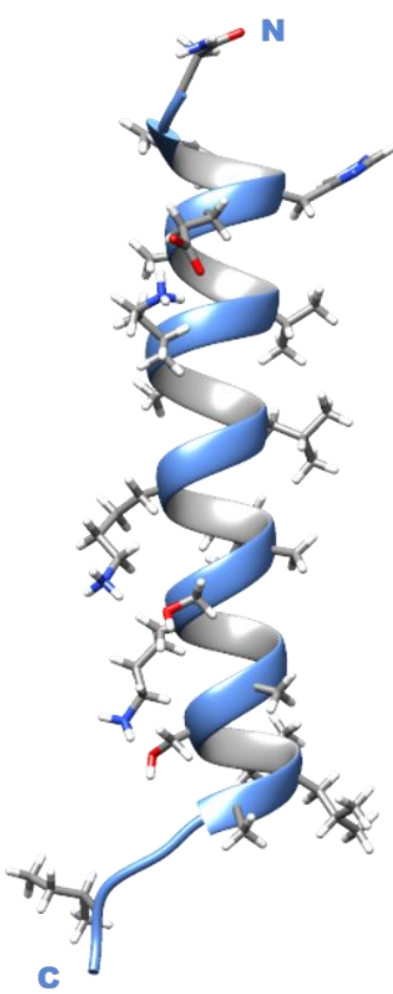
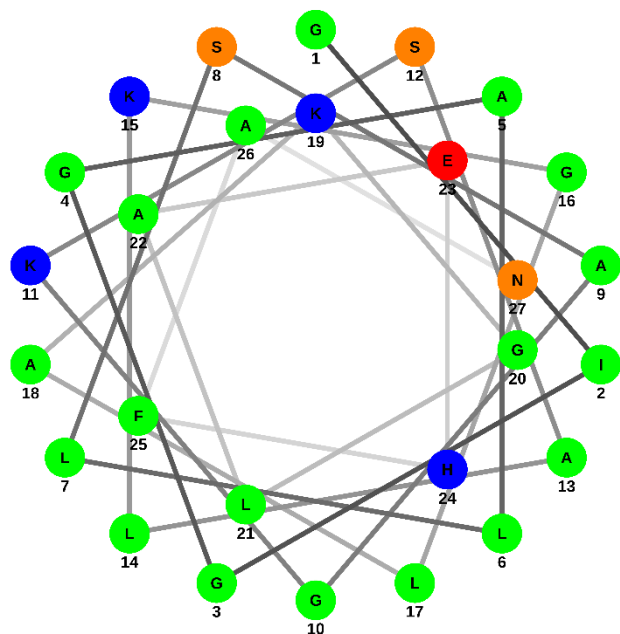
actividad citotóxica contra células cancerígenas de hígado (IC_{50} 0.99 μ M), después de 48 h de tratamiento (Miele *et al.*, 2000; Zhou *et al.*, 2017).

La reproducción del modelo estructural en el servidor I-TASSER se crea a partir de un conjunto de conformaciones estructurales, conocidas como *señuelos*. Para seleccionar los modelos finales, I-TASSER utiliza el programa SPICKER, el cual agrupa todos los *señuelos* en función de la similitud de la estructura en pares. La confianza de cada modelo se estima cuantitativamente mediante C-score, que se calcula en función de la importancia de las alineaciones de plantillas de subprocesos y los parámetros de convergencia de las simulaciones de ensamblaje de estructuras. El rango en el que se presenta este valor es -5 a 2, donde un C-score de mayor valor significa un modelo con alta confianza.

Las propiedades de los aminoácidos juegan un papel fundamental en la definición de las estructuras secundarias en péptidos y proteínas, así como sus interacciones con otras sustancias. La proyección de rueda se utiliza principalmente para visualizar las regiones de la hélice de acuerdo con las propiedades de los péptidos, y la capacidad de formar enlaces hidrófilos o hidrófobos (Castro *et al.* 2006).

Se representó el modelo estructural (I-TASSER) y helicoidal (NetWheels) de la secuencia consenso de la familia de las bombinas (**Tabla 10**).

Tabla 10. Representación estructural y helicoidal de la bombina consenso.

Bombina consenso	Modelo estructural*
<p>Características: Secuencia GIGGALLSAGKSALKGLAKGLAEHFAN CCCHHHHHCCHHHHHHHHHHHHHHHHCC</p> <p>Longitud: 27 aminoácidos PM: 2551.97 Q: +3 Hidrofobicidad: 48% GRAVY: 0.415 Índice alifático: 108.89 Índice de Boman: -0.27 Kcal/mol</p>	
<p>Hélice</p> 	
<p>C: sin estructura; H: hélice *El modelo estructural de la secuencia consenso del grupo de las bombinas se generó en el servidor ITASSER (https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER/)</p>	

7.3.2 Familia de las breveninas

La familia de las **breveninas** comprende las principales clases de PAMs de anfibios, típicamente están conformados entre 10–50 aminoácidos de longitud y son producto de la escisión proteolítica de precursores más grandes. Las principales clases de péptidos que forman esta familia son esculentin, gaegurin, brevinin, rugosin y ranatuerin (Goraya, *et al.*, 2000; Rinaldi, 2002).

Se agruparon 24 secuencias peptídicas dentro de esta familia, el péptido con menor número de aminoácidos es **Lividin-A1** (FLLLLTQQRPVL), mientras que el péptido **Brevinin-2SN4** (GAFGDLLKGVAKEAGLKLLNMAQCKLSGNC) contiene 30 aminoácidos fue el más largo. En el alineamiento múltiple secuencias se observan ciertas clases de péptidos que forman la familia de las breveninas. Las breveninas presentan entre 95.6–78.2% de identidad, las ranaturinas están entre 85.7–75.4% de identidad. Las regiones conservadas están formadas por los aminoácidos Gly, Leu, Ile, Ala, Phe, Val, Met. (**Fig. 15**). Particularmente se identificaron las secuencias **Amolopin-1d**, **Fallaxidin 3.2**, **Lividin-1**, **Lividin-1-RA**, **Lividin-A1**, **Palustrin-2AR**, **Palustrin-2ISd** y **Preprofallaxidin-7** con un porcentaje de identidad entre 93.7–72.2% con el resto de las secuencias. Es importante destacar no hay reporte de estas secuencias dentro la familia de las breveninas.

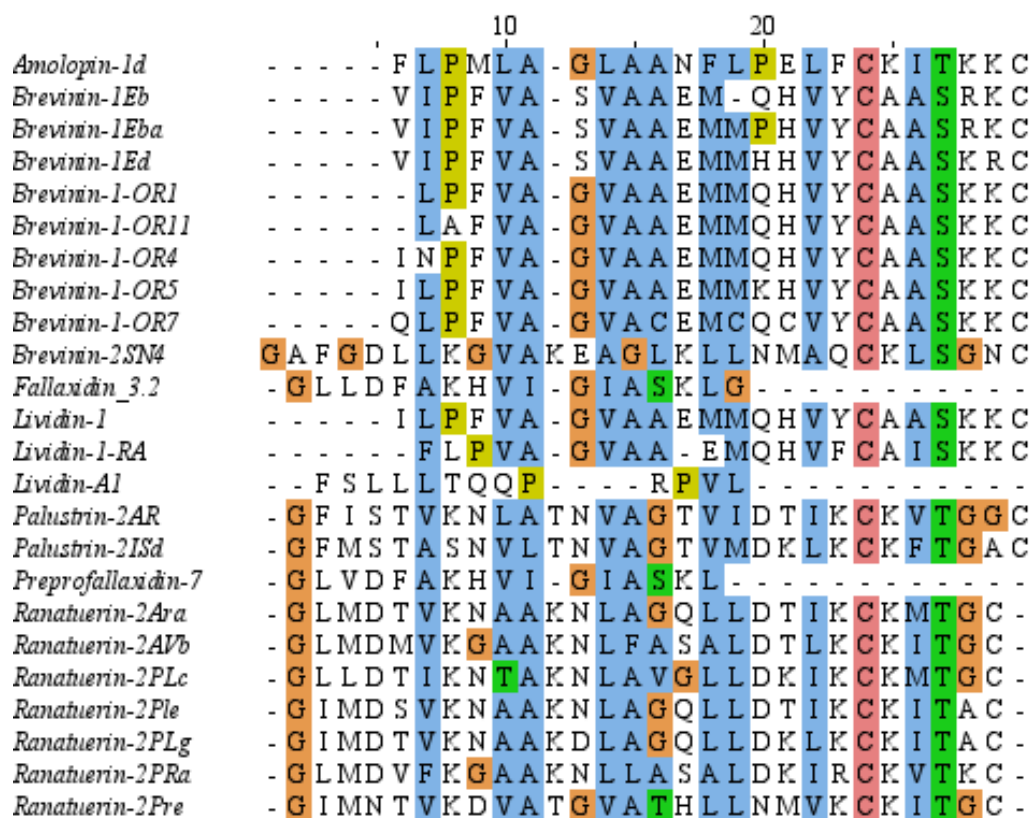


Figura 15. Alineamiento múltiple de las secuencias de la familia de las breveninas.

El análisis filogenético generó un árbol compuesto por dos clados principales, de igual manera se utilizó la secuencia del péptido LL-37 para crear un grupo externo (**Fig. 16**).

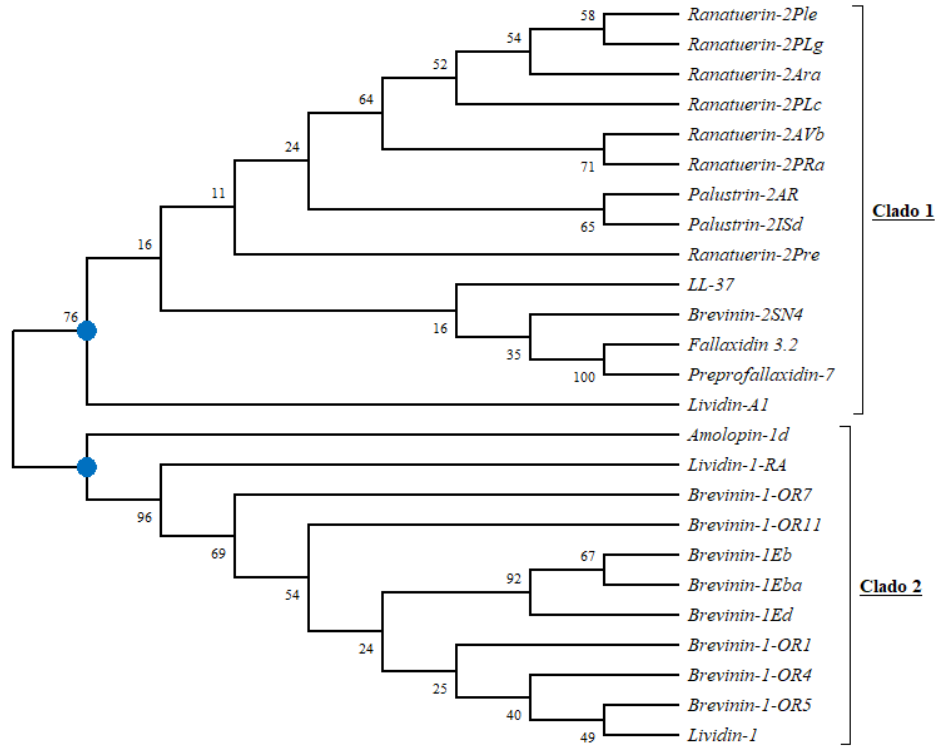


Figura 16. Árbol filogenético de la familia de las breveninas (Kumar *et al.*, 2018).

El primer clado está conformado por 13 secuencias provenientes de las siguientes especies *Rana areolata*, *Odorrana ishikawae*, *Rana nigrovittata*, *Odorrana andersonii*, *Rana areolata*, *Rana arvalis*, *Rana palustris*, *Rana pirica* y *Rana pretiosa*. La mayoría de estas ranas se encuentra distribuida en América del Norte con excepción de *O. andersonii* y *O. ishikawae* que se hallan en el sur de China (**Fig. 17**).

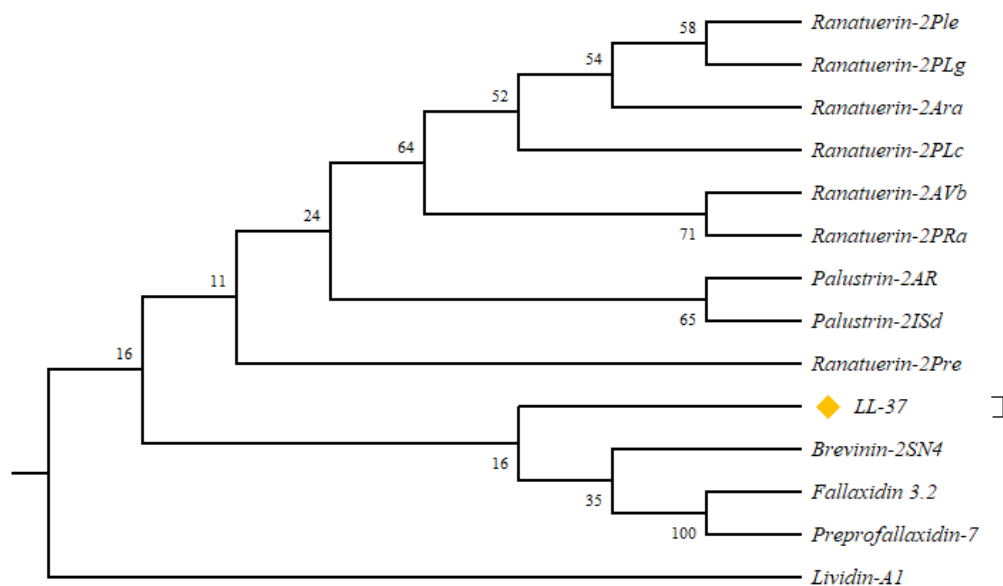


Figura 17. Clado 1 perteneciente a la familia de las breveninas (Kumar *et al.*, 2018).

El péptido LL-37 no formo ningún grupo externo, por el contrario, está relacionado con el subclado que contiene las secuencias peptídicas **Brevinin-2SN4**, **Fallaxidin 3.2**, y **Preprofallaxidin-7**. Tras realizar un alineamiento múltiple solo de estas secuencias, se observa que comparten regiones conservadas entre sí, aunque procedan de diferentes organismos (**Fig.18**).

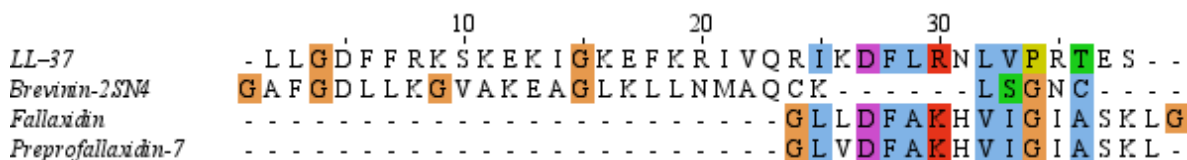


Figura 18. Alineamiento de la secuencia LL-37 con Brevinin-2SN4, Fallaxidin 3.2, y Preprofallaxidin-7.

La secuencia consenso del clado 1 generada en el servidor WEBLOGO es **GLMDTVKNAAKNLAGKLLDKIKCKITGC**, cuyas características son: 28 aminoácidos de longitud, presenta un peso molecular de 2947.60 Da, una carga neta de +4, 46% de hidrofobicidad y un valor GRAVY 0.025. Dichos parámetros están dentro del rango de los péptidos con actividad anticancerígena (**Fig. 19**).



Figura 19. Secuencia consenso del clado 1 de la familia de las breveninas.

El segundo clado 2 muestra 11 secuencias peptídicas presentes en *Amolops loloensis*, *Odorrana andersonii*, *Rana esculenta* y *Odorrana rotodora* distribuidas en China y Europa. Los valores *Bootstrap* observados indican una mayor % de fiabilidad en el número de réplicas presente el árbol filogenético; todas las secuencias agrupadas en este clado se encuentran validados en la base de datos de UniProt/KB (**Fig. 20**).

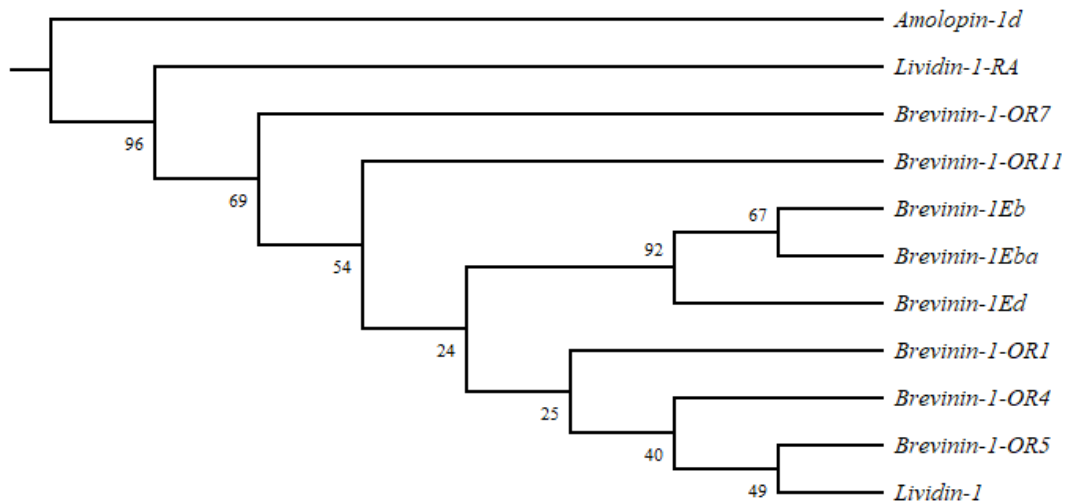


Figura 20. Clado 2 perteneciente a la familia de las breveninas (Kumar *et al.*, 2018).

El alineamiento por separado del clado 2 con la finalidad de identificar la secuencia consenso se realizó en WEBLOGO. La secuencia obtenida es: **ILPFVAGVAAEMMQHVYCAASKKC** con un total de 24 aminoácidos, presentando un peso molecular de 2568.12 Da, una carga neta de +1, porcentaje de hidrofobicidad del 62% y un valor de GRAVY 0.808. (**Fig. 21**).



Figura 21. Secuencia consenso del clado 2 de la familia de las breveninas.

Finalmente, la secuencia consenso general de la familia de las breveninas obtenida es: **GLMDTLKFVAKGVAAEMLDHSVYCKASKKC** con un total de 29 aminoácidos, presentando un peso molecular de 3157.82 Da, una carga neta de +2, porcentaje de hidrofobicidad del 51% y un valor de GRAVY 0.206 (**Fig. 22**).

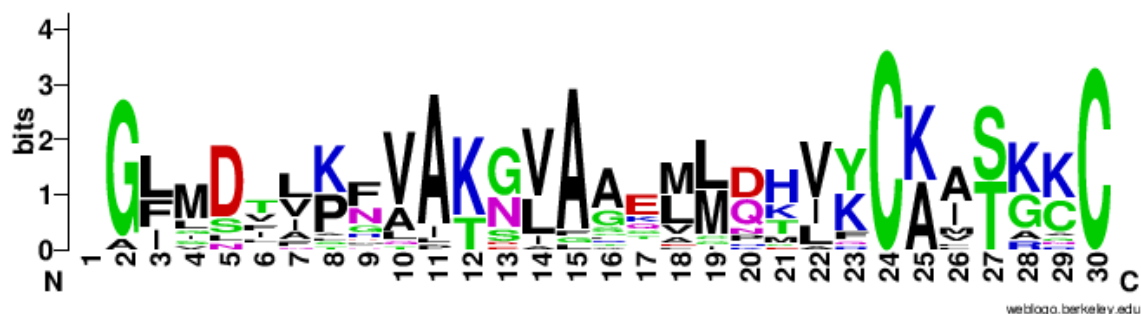


Figura 22. Secuencia consenso de la familia de las breveninas.

La secuencia consenso de la familia de los **breveninas** no se encuentra reportada en ninguna de las bases de datos generales y específicas. Generando un alineamiento en la base de datos ADP3, se identificaron cinco péptidos con un 65.5% de similitud con la secuencia consenso de esta familia (**Tabla 11**).

Tabla 11. Secuencias similares a la brevenina consenso.

Péptido	Fuente	ID*	Secuencia	Similitud	Actividad	Referencia
Brevinin-1-OR1	<i>Odorrana rotodora</i>	AP01823	LPFVAGVAAEMMQHVY CAASKKC C	65.5 %	Antimicrobiana & antifúngica	Yang <i>et al.</i> , 2011.
Brevinin-1-OR3	<i>Odorrana rotodora</i>	AP01825	IDPFVAGVAAEMMQHVY CAASKKC	65.5 %	Antimicrobiana & antifúngica	Yang <i>et al.</i> , 2011.
Brevinin-1-OR5	<i>Odorrana rotodora</i>	AP01827	ILPFVAGVAAEMMKHVY CAASKKC	65.5 %	Antimicrobiana & antifúngica	Yang <i>et al.</i> , 2011.
Brevinin-1-OR8	<i>Odorrana rotodora</i>	AP01830	ILPFVAGVAAEMMEHVY CAASKKC	65.5 %	Antimicrobiana & antifúngica	Yang <i>et al.</i> , 2011.
Brevinin-1-OR11	<i>Odorrana rotodora</i>	AP01833	LAFVAGVAAEMMQHVY CAASKKC	65.5 %	Antimicrobiana & antifúngica	Yang <i>et al.</i> , 2011.

* ID es el número de identificación de la secuencia en la base de datos ADP3, con el cual se puede acceder a información detallada acerca de las secuencias peptídicas.

Los péptidos con los que la secuencia brevenina consenso posee similitud provienen de la rana endémica de China *O. rotodora*. Estos péptidos muestran actividad antimicrobiana en contra de *E. coli* (5.3–13.1 μ M), *S. aureus* (10.6–26.2 μ M), *Bacillus pyocyaneus* (18.2–52.4 μ M) y en *C. albicans* (10.6–13.1 μ M); además ningún de ellos presentan actividad hemolítica en contra de globulos rojos (Yang *et al.*,2011). Se representó el modelo estructural (I-TASSER) y helicoidal (NetWheels) de la secuencia consenso de la familia de las breveninas (**Tabla 12**).

7.3.3 Familia de las caerinas

El alineamiento múltiple de las secuencias agrupadas dentro de esta familia existe una homología de alrededor del 41–57% de similitud (**Fig. 23**).



Figura 23. Alineamiento múltiple de secuencias de la familia de las caerinas.

Las secuencias agrupadas dentro de la familia de las **caerinas** (**Fig. 24**) dieron como resultado 16 secuencias, observándose dos clados dentro de la misma familia. Además, el péptido LL-37 es agrupada dentro de la familia de la Caerinas, esta secuencia se utilizó para generar un grupo externo.

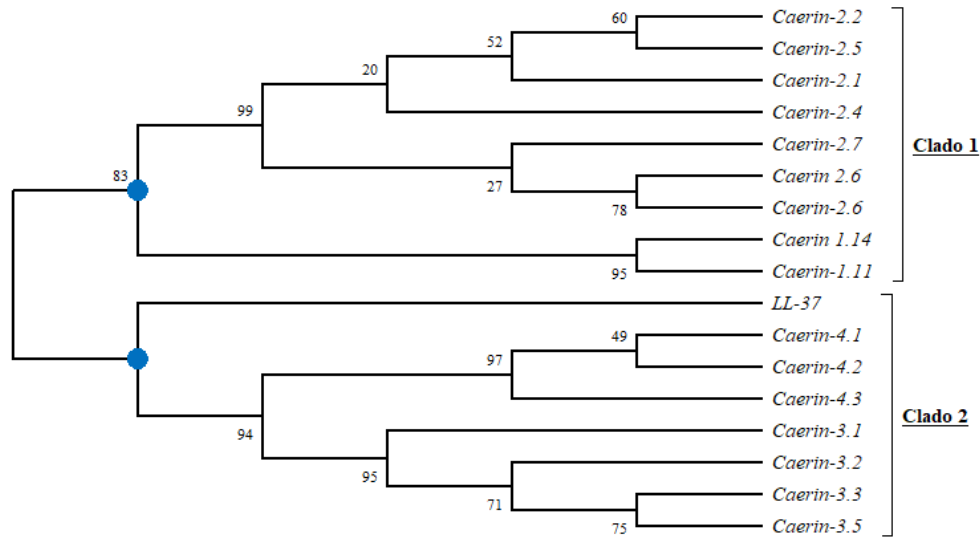


Figura 24. Filogenia de la familia de las caerinas (Kumar *et al.*, 2018).

El alineamiento en las secuencias de la familia de las caerinas identificó la siguiente secuencia consenso: **GLVSKIGKAAGGLSDVVEGKKQPA** con un total de 25 aminoácidos, presentando un peso molecular de 2365.80 Da, una carga neta de +2, porcentaje de hidrofobicidad del 40% y un valor de GRAVY 0.104 (**Fig. 25**).

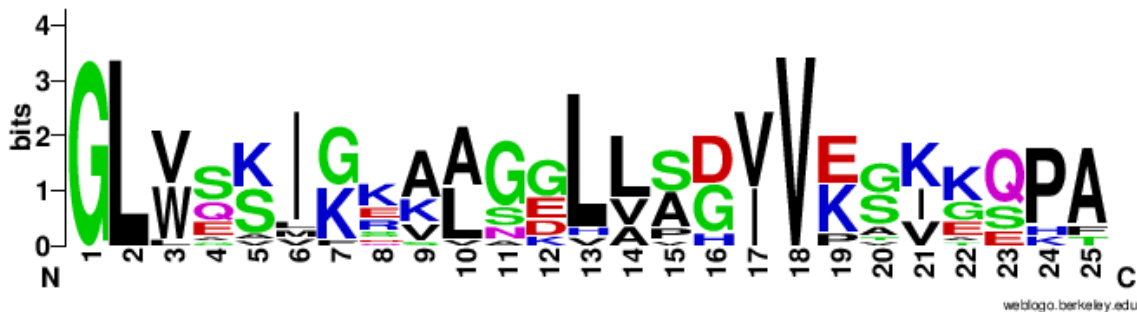


Figura 25. Secuencia consenso de la familia de las caerinas.

La secuencia consenso de la familia de las caerinas no se encuentra reportada en ninguna de las bases de datos generales y específicas. Generando un alineamiento en la base de datos ADP3, se identificaron cinco péptidos con un 72–76% de similitud con la secuencia consenso de esta familia (**Tabla 13**).

Tabla 13. Secuencias similares a la secuencia consenso de la familia de las caerinas.

Péptido	Fuente	ID ^a	Secuencia	Similitud	Actividad	Referencia
Caerin 2.7	<i>Litoria splendida</i> & <i>Litoria caerulea</i>	AP02009	GLVSSIGKALGGLLDVV KSKGQPA	76 %	Antimicrobiana	Pukala <i>et al.</i> , 2006
Caerin 2.4	<i>Litoria splendida</i>	AP00251	GLVSSIGKALGGLLDVV KTKEQPA	76 %	Antimicrobiana	Stone <i>et al.</i> , 1993.
Caerin 2.6	<i>Litoria splendida</i> & <i>Litoria caerulea</i>	AP02008	GLVSSIGKVLGGLLDVV KSKGQPA	72 %	Antimicrobiana	Pukala <i>et al.</i> , 2006
Caerin 2.5	<i>Litoria gilleni</i>	AP00252	GLVSSIGRALGGLLDVV KSKEQPA	72 %	Antimicrobiana	Waugh <i>et al.</i> , 1993
Caerin 2.2	<i>Litoria splendida</i>	AP00250	GLVSSIGRALGGLLDVV KSKEQPA	72 %	Antimicrobiana	Stone <i>et al.</i> , 1993

^aID es el número de identificación de la secuencia en la base de datos ADP3, con el cual se puede acceder a información detallada acerca de las secuencias peptídicas.

Se representó el modelo estructural (I-TASSER) y helicoidal (NetWheels) de la secuencia consenso de la familia de las caerinas (**Tabla 14**).

Se identificaron 22 péptidos bioactivos, cuyas longitudes se encuentra en el rango de 21–28 aminoácidos y el promedio total de las secuencias es de 24. El alineamiento múltiple de las secuencias muestra regiones similares en la mayoría de los péptidos. La presencia de Gly, Leu, Met, Val, Trp, Ile, Phe y Ala son los aminoácidos que se encuentran en la mayoría de dichas regiones (**Fig. 26**).

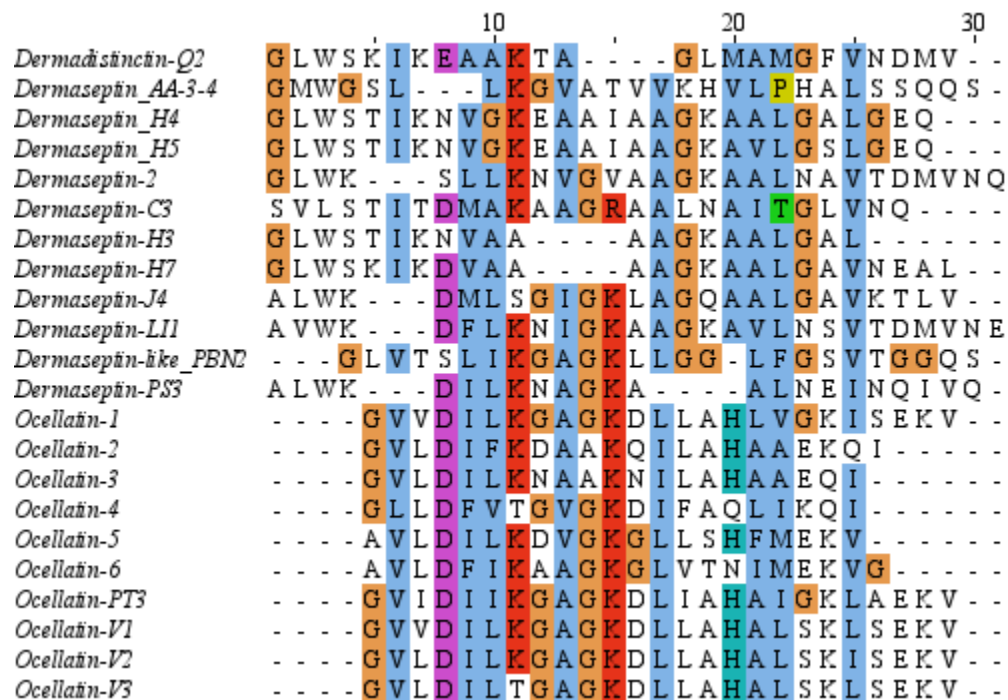


Figura 26. Alineamiento múltiple de secuencias agrupadas en la familia de las dermaseptinas.

El análisis filogenético proporcionó como resultado un árbol compuesto por dos clados, en los que se hallan las dermaseptinas y ocelatinas respectivamente (**Fig. 27**). El primer clado conformado por las dermaseptinas: Dermadistinctin–Q2, Dermaseptin AA–3–4, Dermaseptin H4, Dermaseptin H5, Dermaseptin–2, Dermaseptin–C3, Dermaseptin–H3, Dermaseptin–H7, Dermaseptin–J4, Dermaseptin–LI1, Dermaseptin–like PBN2 y Dermaseptin–PS3; procedentes de las ranas *Phyllomedusa distincta*, *Agalychnis annae*, *P. hypochondrialis*, *P. bicolor*, *P. azurea*, *Phasmahyla jandaia* y *P. tarsius*, la mayoría distribuidas en Sudamérica. El porcentaje de identidad entre las dermaseptinas es del 40–67.8%.

El segundo clado agrupa un total de 10 secuencias peptídicas llamadas ocelatinas; los valores de *Bootstrap* presentes en árbol filo genético son > 50%, mientras que el porcentaje de identidad entre las secuencias está el rango de 42.8–57.1 %. Los péptidos presentes se encuentran



Figura 29. Secuencia consenso de la familia de las dermaseptinas.

Cabe destacar que esta secuencia no se encuentra en ninguna de las bases de datos en la actualidad. Se identificaron cinco secuencias tras el alineamiento en la base de datos ADP3, el rango de similitud con la secuencia consenso es del 57.5–65.1 % (**Tabla 15**).

Tabla 15. Secuencias similares a la secuencia consenso de la familia de las dermaseptinas.

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Similitud	Actividad	Referencia
Ocellatin–V2	<i>Leptodactylus validus</i>	AP01403	GVL DILK GAGK DLLAHL LSKLSEK V	65.1 %	Antimicrobiana	King <i>et al.</i> , 2008.
Ocellatin–V3	<i>Leptodactylus validus</i>	AP01404	GVL DILT GAGK DLLAHL LSKLSEK V	62 %	Antimicrobiana	King <i>et al.</i> , 2008.
Ocellatin–V1	<i>Leptodactylus validus</i>	AP01402	GVVDILK GAGK DLLAHL LSKLSEK V	62 %	Antimicrobiana	King <i>et al.</i> , 2008.
Ocellatin–1	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	AP00543	GVVDILK GAGK DLLAHL V GKISEK V	60 %	Antimicrobiana	Nascimento <i>et al.</i> , 2015
Dermaseptin–B8	<i>Phyllomedusa bicolor</i>	AP00937	GLWSKIKEAGKAVLTAA GKAA LGAVSDAV	57.5 %	Sin reporte	Vouille <i>et al.</i> , 1997

El péptido **Ocellatin–V2** presenta un 65.1 % de similitud con la secuencia consenso de la familia de las dermaseptinas, las características sobresalientes son: 25 aminoácidos de longitud, carga neta (Q) de +2, 48 % de hidrofobicidad e índice de Boman de 0.28 Kcal/mol. Los reportes indican que posee efectos antimicrobianos sobre las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (King *et al.*, 2008).

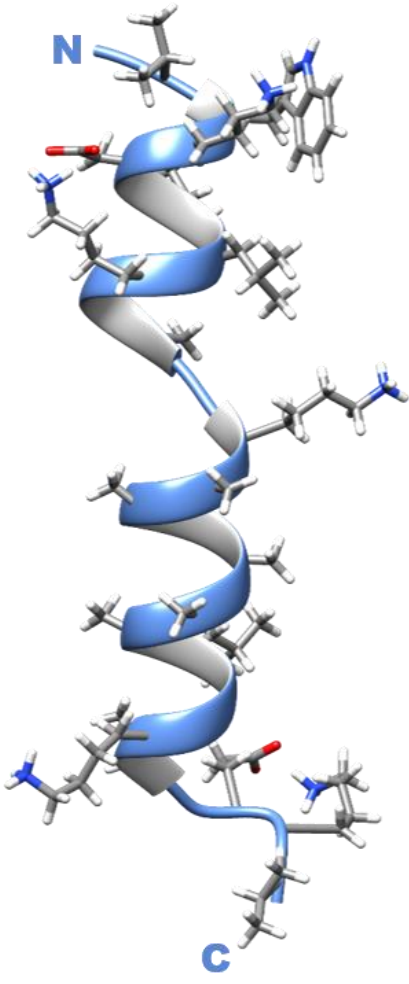
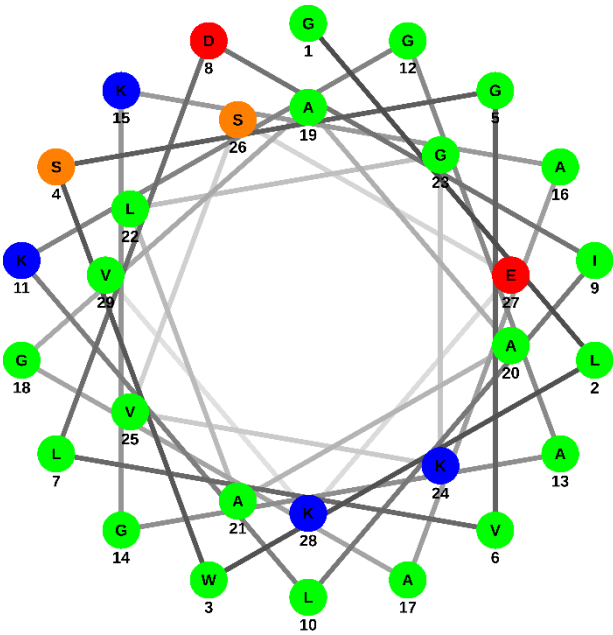
Por otro lado, el péptido **Ocellatin–V3**, cuyas características fisicoquímicas son tamaño de 25 aminoácidos, carga neta (Q) de +1, 48% de hidrofobicidad e índice de Boman de 0.16 Kcal/mol, presenta un 62 % de identidad con la secuencia consenso.

El tercer péptido con mayor porcentaje de similitud fue **Ocellatin–V1** conformado por 25 aminoácidos, carga neta (Q) de +2, 48 % de hidrofobicidad e índice de Boman de 0.32 Kcal/mol; este péptido es activo en contra de *E. coli* (Nascimento *et al.*, 2004). Finalmente, los

péptidos **Dermaseptin-B8** y **Ocellatin-1** (Vouille *et al.*, 1997; Nascimento *et al.*, 2015) poseen el 61.5% de similitud con la secuencia consenso.

Se representó el modelo estructural (I-TASSER) y helicoidal (NetWheels) de la secuencia consenso de la familia de las caerinas (**Tabla 16**).

Tabla 16. Representación estructural y helicoidal de la dermaseptina consenso.

Dermaseptina consenso	Modelo estructural*
<p>Características: Secuencia GLWSGVLDILKGAGKAAGAAALGKVSEKV CCHHHHHHHHHHHHHHHHHHCCCCCCCC</p> <p>Longitud: 29 aminoácidos PM: 2767.26 Q: +2 Hidrofobicidad: 51% GRAVY: 0.537 Índice alifático: 117.93 Índice de Boman: -0.37 Kcal/mol</p>	
<p>Hélice</p> 	
<p>C: sin estructura; H: hélice *El modelo estructural de la secuencia consenso del grupo de las dermaseptinas se generó en el servidor ITASSER (https://zhanglab.cmb.med.umich.edu/I-TASSER/)</p>	

A continuación, se muestran las secuencias seleccionadas después de haber realizados las filogenias y consensos (Tabla 9).

Tabla 17. Selección de secuencias con potencial para el desarrollo de agentes anticancerígenos.

Familia de las Bombininas	
Bombinina consenso	GIGGALLSAGKSALKGLAKGLAEHFAN
Bombinin-like peptide 1	GIGGALLSAAKVGLKGLAKGLAEHFAN
Bombinin-like peptide 2	GIGASILSAGKSALKGFAKGLAEHFAN
Bombinin-like peptide 4	GIGAAILSAGKSIKGLANGLAEHF
Maximin-H13	GIGGVLLSAGKAALKGLAKVLAEKYAD
Maximin-H14	GIGGALLSAGKSALKGLAKGLADHFAN
Maximin-H16	DIGTKILGGVKTALKGALKELASTYVN
Maximin-S5	GSNKGFNFMVDMIQALSK
Maximin-y	GIGGALLSAGKSALKGLAKGFAEHF
Familia de las Breveninas	
Brevenina consenso	GLMDTLKFVAKGVAEMLDHVYCKASKKC
Palustrin-2AR	GFISTVKNLATNVAGTVIDTIKCKVTGGC
Palustrin-2ISd	GFMSTASNVLTNVAGTVMDKLCKCKFTGAC
Ranatuering-2Ara	GLMDTVKNAAKNLAGQLLDTIKCKMTGC
Ranatuering-2AVb	GLMDMVKGAAKNLFASALDTLCKCKITGC
Ranatuering-2PLc	GLLDTIKNTAKNLA VGLLDKIKCKMTGC
Ranatuering-2Ple	GIMDSVKNAAKNLAGQLLDTIKCKITAC
Ranatuering-2PLg	GIMDTVKNAAKDLAGQLLCKITAC
Ranatuering-2PRa	GLMDVFKGAAKNLLASALDKIRCKVTKC
Ranatuering-2Pre	GIMNTVKDVATGVATHLLNMVCKITGC
Familia de Caerinas	
Careina consenso	GLVSKIGKAAGGLSDVVEGKKQPA
Caerin	GLVSSIGKVLGGLADVVKSKGQPA
Caerin-1.11	GLLGAMFKVASKVLPVHPVPAITEHF
Caerin-2.1	GLVSSIGRALGGLADVVKSKGQPA
Caerin-2.2	GLVSSIGRALGGLADVVKSKEQPA
Caerin-2.4	GLVSSIGKALGGLADVVKTKEQPA
Caerin-2.5	GLVASIGRALGGLADVVKSKEQPA
Caerin-2.6	GLVSSIGKVLGGLADVVKSKGQPA
Caerin-2.7	GLVSSIGKALGGLVDVVKSKGQPA
Caerin-3.1	GLWQKIKDKASELVSGIVEGVK
Caerin-4.1	GLWQKIKSAAGDLASGIVEGIKS
Caerin-4.2	GLWQKIKSAAGDLASGIVEAIKS
Caerin-4.3	GLWQKIKQAAGDLASGIVEGIKS
Familia de las Dermaseptinas	
Secuencia consenso	GLWSGVLDILKGAGKAAGAAALGKVSEKV
Dermaseptin	GLWSTIKNVGKEAAIAAGKAVLGSLEQ
Dermaseptin-2	GLWKSLLKNVGAAGKAALNAVTDVMVNO
Dermaseptin-H3	GLWSTIKNVAAAAGKAALGAL
Dermaseptin-H7	GLWSKIKDVAAAAGKAALGAVNEAL
Ocellatin-1	GVVDILKGAGKDLLAHLVKGISEKV
Ocellatin-2	GVLDIFKDAAKQILAHAAEKQI
Ocellatin-3	GVLDILKNAAKNILAHAAEQI
Ocellatin-4	GLLDFVTGVGKDIFAQLIKQI
Ocellatin-5	AVLDILKDVGKGLLSHFMEKV
Ocellatin-PT3	GVI-DIIKGAGKDLIAHAIGKLAEKV
Ocellatin-V3	GVLDILTGAGKDLLAHALSLEKV

7.4 Predicción de actividad antimicrobiana y hemolítica

Finalmente se realizaron los cálculos para predecir la actividad antimicrobiana y hemolítica de las secuencias consenso obtenidas (**Tabla 18**). El servidor AntiBP2 (<http://crdd.osdd.net/raghava/antibp2/>) es capaz de predecir la actividad antimicrobiana a partir de una secuencia peptídica. La predicción se realiza empleado el método de vectores de soporte que utiliza la composición de secuencias de péptidos, la precisión general de este servidor es de ~92.14%. Además, es capaz de predecir la fuente de estos péptidos con una precisión de ~98.52%.

Un péptido terapéutico ideal no debe ser poseer actividad hemolítica en contra de glóbulos rojos. Varios péptidos terapéuticos potenciales no lograron alcanzar entornos clínicos debido a sus altas propiedades hemolíticas. El servidor HemoPI (<http://crdd.osdd.net/raghava/hemopi/design.php>) es útil para predecir y diseñar mejores análogos de péptidos terapéuticos con propiedades hemolíticas deseables. El PROB es el puntaje normalizado y varía entre 0 y 1; es decir, 1 es muy probable que sea hemolítico, 0 muy poco probable que sea hemolítico.

De acuerdo con los cálculos realizado en el servidor AntiBP2, todas las secuencias consenso poseen actividad antimicrobiana, siendo la brevenina consenso, la secuencia menor puntaje. Para el cálculo concerniente a la actividad hemolítica se utilizó como referencia a la magainin 2, el cual tiene reporte de ser poco hemolítico, y de la melitin un péptido altamente hemolítico. Comparando los resultados obtenidos en las secuencias consenso, y teniendo como referencia los péptidos magainin 2 y melitin es probable que las secuencias consenso posean actividad hemolítica moderada.

Tabla 18. Predicción de la actividad antimicrobiana y hemolítica de las secuencias consenso.

Péptido	Secuencia	Puntaje PROB	Puntaje AntiBP2
Magainin2	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	0.17	1.195
Melitin	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	0.83	1
Bombina consenso	GIGGALLSAGKSALKGLAKGLAEHFAN	0.56	1.001
Brevenina consenso	GLMDTLKFVAKGVAAEMLDHVYCKASKKC	0.51	0.560
Caerina consenso	GLVSKIGKAAGLLSDVVEGKKQPA	0.55	1.451
Dermaseptina consenso	GLWSGVLDILKGAGKAAGAAALGKVSEKV	0.62	1.478

8. CONCLUSIONES

- Los péptidos antimicrobianos de diferentes fuentes se han propuesto como nuevos agentes anticancerígenos, de acuerdo con los resultados de este trabajo, en las diferentes bases de datos, se han reportado 279 secuencias naturales únicas con actividades anticancerígenas evaluadas experimentalmente, de las cuales 101 secuencias (42.3%) pertenecen a anfibios, lo que resalta a este grupo de animales como una fuente prometedora para la identificación de secuencias con potencial anticancerígeno.
- Las secuencias de los péptidos reportados como anticancerígenos presentan características y propiedades fisicoquímicas similares, por lo que los valores de estos parámetros pueden ser utilizados para la búsqueda de secuencias con efectos anticancerígenos potenciales de diferentes fuentes.
- Tomando como referencia los rangos de los valores de las propiedades fisicoquímicas de los péptidos anticancerígenos se logró identificar 179 secuencias con potencial anticancerígeno, del conjunto de 1,954 secuencias recopiladas de anfibios en este trabajo, 71 de las cuales se agruparon en cinco familias estructurales.
- Los parámetros fisicoquímicos de las cinco secuencias consenso generadas a partir del alineamiento de las secuencias de los péptidos que integran a cada familia estructural, se sitúan entre los rangos determinados como más frecuentes en péptidos con actividades anticancerígenas, por lo que presentan un gran potencial para su síntesis y evaluación experimental sobre líneas celulares de cáncer.
- Como se demuestra en este trabajo las herramientas bioinformáticas son de gran ayuda para la identificación de secuencias con efectos anticancerígenos potenciales.

9. PERSPECTIVAS

De los resultados generados en el presente estudio se desprende las siguientes perspectivas:

- Generar los modelos estructurales para las secuencias y relacionarlos con sus posibles efectos antimicrobianos y anticancerígenos.
- Sería factible la síntesis de las secuencias peptídicas seleccionadas para evaluar sus actividades anticancerígenas experimentalmente.
- Demostrar la actividad hemolítica y anticancerígena de los péptidos seleccionados en líneas celulares cancerígenas, específicamente en células *HeLa*.

10. LITERATURA CITADA

- ACS, American Cancer Society (2019). What Causes Cancer?. [Consultado en línea, el 21 de agosto de 2019]. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes.html>.
- Avrahami, D., & Shai, Y. (2002). Conjugation of a magainin analogue with lipophilic acids controls hydrophobicity, solution assembly, and cell selectivity. *Biochemistry*, *41*(7), 2254-2263.
- Eisenberg, D., Schwarz, E., Komaromy, M., & Wall, R. (1984). Analysis of membrane and surface protein sequences with the hydrophobic moment plot. *Journal of molecular biology*, *179*(1), 125-142.
- Dathe, M., Wieprecht, T., Nikolenko, H., Handel, L., Maloy, W. L., MacDonald, D. L., Beyermann, M., & Bienert, M. (1997). Hydrophobicity, hydrophobic moment and angle subtended by charged residues modulate antibacterial and haemolytic activity of amphipathic helical peptides. *FEBS letters*, *403*(2), 208-212.
- Ali, M. F., Lips, K. R., Knoop, F. C., Fritsch, B., Miller, C., & Conlon, J. M. (2002). Antimicrobial peptides and protease inhibitors in the skin secretions of the crawfish frog, *Rana areolata*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Proteins and Proteomics*, *1601*(1), 55–63.
- Benincasa, M., Skerlavaj, B., Gennaro, R., Pellegrini, A., & Zanetti, M. (2003). In vitro and in vivo antimicrobial activity of two α -helical cathelicidin peptides and of their synthetic analogs. *Peptides*, *24*(11), 1723-1731.
- Wieprecht, T., Dathe, M., Beyermann, M., Krause, E., Maloy, W. L., MacDonald, D. L., & Bienert, M. (1997). Peptide hydrophobicity controls the activity and selectivity of magainin 2 amide in interaction with membranes. *Biochemistry*, *36*(20), 6124-6132.
- Huang, Y., Huang, J., & Chen, Y. (2010). Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: relationships of structure and function. *Protein & cell*, *1*(2), 143-152.

- Amiche, M., Seon, A. A., Wroblewski, H., & Nicolas, P. (2000). Isolation of dermatoxin from frog skin, an antibacterial peptide encoded by a novel member of the dermaseptin genes family. *European journal of biochemistry*, 267(14), 4583–4592.
- Jiang, Z., Vasil, A. I., Hale, J. D., Hancock, R. E., Vasil, M. L., & Hodges, R. S. (2008). Effects of net charge and the number of positively charged residues on the biological activity of amphipathic α -helical cationic antimicrobial peptides. *Peptide Science*, 90(3), 369-383.
- Lee, D. G., Kim, H. N., Park, Y., Kim, H. K., Choi, B. H., Choi, C. H., & Hahm, K. S. (2002). Design of novel analogue peptides with potent antibiotic activity based on the antimicrobial peptide, HP (2–20), derived from N-terminus of Helicobacter pylori ribosomal protein L1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1598(1-2), 185-194.
- Attoub, S., Arafat, H., Mechkarska, M., & Conlon, J. M. (2013). Anti-tumor activities of the host-defense peptide hymenochirin-1B. *Regulatory peptides*, 187, 51–56.
- Attoub, S., Mechkarska, M., Sonnevend, A., Radosavljevic, G., Jovanovic, I., Lukic, M. L., & Conlon, J. M. (2013). Esculentin-2CHa: a host-defense peptide with differential cytotoxicity against bacteria, erythrocytes and tumor cells. *Peptides*, 39, 95–102.
- Bertram, J. S. (2000). The molecular biology of cancer. *Molecular aspects of medicine*, 21(6), 167–223.
- Boheim, G. (1974). Statistical analysis of alamethicin channels in black lipid membranes. *The Journal of membrane biology*, 19(1), 277-303.
- Boman, H. G. (2003). Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *Journal of internal medicine*, 254(3), 197–215.
- Brandenburg, L. O., Merres, J., Albrecht, L. J., Varoga, D., & Pufe, T. (2012). Antimicrobial peptides: multifunctional drugs for different applications. *Polymers*, 4(1), 539–560.
- Camilio, K. A. (2013). Short Lytic Anticancer Peptides as a Novel Therapy against Cancer. PhD Dissertation, University of Tromsø. Norway. 48 p.

- Carbone, M., & Pass, H. I. (2004). Multistep and multifactorial carcinogenesis: when does a contributing factor become a carcinogen?. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 14, No. 6, pp. 399–405). Academic Press.
- Castro, M. S., Cilli, E. M., & Fontes, W. (2006). Combinatorial synthesis and directed evolution applied to the production of α -helix forming antimicrobial peptides analogues. *Current Protein and Peptide Science*, 7(6), 473-478.
- Charpentier, S., Amiche, M., Mester, J., Vouille, V., Le Caer, J. P., Nicolas, P., & Delfour, A. (1998). Structure, synthesis, and molecular cloning of dermaseptins B, a family of skin peptide antibiotics. *Journal of Biological Chemistry*, 273(24), 14690-14697.
- Chaudhary, K., Kumar, R., Singh, S., Tuknait, A., Gautam, A., Mathur, D., Anand, P., Varshney, G. C., & Raghava, G. P. (2016). A web server and mobile app for computing hemolytic potency of peptides. *Scientific reports*, 6, 22843.
- Chen, J., Xu, X. M., Underhill, C. B., Yang, S., Wang, L., Chen, Y., Hong, S., Creswell, K., & Zhang, L. (2005). Tachyplesin activates the classic complement pathway to kill tumor cells. *Cancer research*, 65(11), 4614–4622.
- Chen, W., Ding, H., Feng, P., Lin, H., & Chou, K. C. (2016). iACP: a sequence-based tool for identifying anticancer peptides. *Oncotarget*, 7(13), 16895.
- Chen, X., Zhang, L., Ma, C., Zhang, Y., Xi, X., Wang, L., Zhou, M., Burrows, J. F., & Chen, T. (2018). A novel antimicrobial peptide, Ranatuerin-2PLx, showing therapeutic potential in inhibiting proliferation of cancer cells. *Bioscience reports*, 38(6), BSR20180710.
- Conlon, J. M., Galadari, S., Raza, H., & Condamine, E. (2008). Design of potent, non-toxic antimicrobial agents based upon the naturally occurring frog skin peptides, ascaphin-8 and peptide XT-7. *Chemical biology & drug design*, 72(1), 58–64.
- Conlon, J. M., Mechkarska, M., Lukic, M. L., & Flatt, P. R. (2014). Potential therapeutic applications of multifunctional host-defense peptides from frog skin as anti-cancer, anti-viral, immunomodulatory, and anti-diabetic agents. *Peptides*, 57, 67–77.

- Conlon, J. M., Mechkarska, M., Prajeep, M., Arafat, K., Zaric, M., Lukic, M. L., & Attoub, S. (2013). Transformation of the naturally occurring frog skin peptide, alyteserin–2a into a potent, non–toxic anti–cancer agent. *Amino acids*, 44(2), 715–723.
- Conlon, J. M., Meetani, M. A., Coquet, L., Jouenne, T., Leprince, J., Vaudry, H., Kolodziejek, J., Nowotny, N., & King, J. D. (2009). Antimicrobial peptides from the skin secretions of the New World frogs *Lithobates capito* and *Lithobates warszewitschii* (Ranidae). *Peptides*, 30(10), 1775–1781.
- Conlon, J. M., Meetani, M. A., Coquet, L., Jouenne, T., Leprince, J., Vaudry, H., Kolodziejek, J., Nowotny, N., & King, J. D. (2011). Characterization of antimicrobial peptides in skin secretions from discrete populations of *Lithobates chiricahuensis* (Ranidae) from central and southern Arizona. *Peptides*, 32(4), 664–669.
- Conlon, J. M., Woodhams, D. C., Raza, H., Coquet, L., Leprince, J., Jouenne, T., Vaudry, H., & Rollins–Smith, L. A. (2007). Peptides with differential cytolytic activity from skin secretions of the lemur leaf frog *Hylomantis lemur* (Hylidae: Phyllomedusinae). *Toxicon*, 50(4), 498–506.
- Cruciani, R. A., Barker, J. L., Zasloff, M., Chen, H. C., & Colamonici, O. (1991). Antibiotic magainins exert cytolytic activity against transformed cell lines through channel formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(9), 3792–3796.
- Csordas, A., & Michl, H. (1970). Isolation and structural resolution of a haemolytically active polypeptide from the immune secretion of a European toad. *Monatsh Chem*, 101, 182–189.
- Deslouches, B., & Di, Y. P. (2017). Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *Oncotarget*, 8(28), 46635.
- Dixon, K., & Koprass, E. (2004). Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 14, No. 6, pp. 441–448). Academic Press.
- Doyle, J., Brinkworth, C. S., Wegener, K. L., Carver, J. A., Llewellyn, L. E., Olver, I. N., Bowie, J. H., Wabnitz, P. A., & Tyler, M. J. (2003). nNOS inhibition, antimicrobial

- El-Gebali, S., Mistry, J., Bateman, A., Eddy, S. R., Luciani, A., Potter, S. C., Qureshi, M., Richardson, L.J., Salazar, G.A., Smart, A., Sonnhammer, E.L.L., Hirsh, L., Paladin, L., Piovesan, D., Tosatto, S. C. E., & Finn, R. D. (2018). The Pfam protein families database in 2019. *Nucleic acids research*, 47(D1), D427-D432.
- Fan, L., Sun, J., Zhou, M., Zhou, J., Lao, X., Zheng, H., & Xu, H. (2016). DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides. *Scientific reports*, 6, 24482.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible: <https://gco.iarc.fr/today>, Consultado [05 de septiembre de 2019].
- Gautam, A., Chaudhary, K., Singh, S., Joshi, A., Anand, P., Tuknait, A., Mathur, D., Varshney, G. C., & Raghava, G. P. (2013). Hemolytik: a database of experimentally determined hemolytic and non-hemolytic peptides. *Nucleic acids research*, 42(D1), D444–D449.
- Giuliani, A., Pirri, G., & Nicoletto, S. (2007). Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Open Life Sciences*, 2(1), 1–33.
- Gogoladze, G., Grigolava, M., Vishnepolsky, B., Chubinidze, M., Duroux, P., Lefranc, M. P., & Pirtskhalava, M. (2014). DBAASP: database of antimicrobial activity and structure of peptides. *FEMS microbiology letters*, 357(1), 63–68.
- Goraya, J., Wang, Y., Li, Z., O'Flaherty, M., Knoop, F. C., Platz, J. E., & Conlon, J. M. (2000). Peptides with antimicrobial activity from four different families isolated from the skins of the North American frogs *Rana luteiventris*, *Rana berlandieri* and *Rana pipiens*. *European Journal of Biochemistry*, 267(3), 894–900.
- Gueguen, Y., Garnier, J., Robert, L., Lefranc, M. P., Mougnot, I., De Lorgeril, J., Janech, M., Gross, P.S., Warr, G. W., Cuthbertson, B., Barracco, M. A., Bulet, P., Aumelas, A., Yang, Y., Bo, D., Xiang, J., Tassanakajon, A., Piquemal, D. & Bachère, E. (2006). PenBase, the shrimp antimicrobial peptide penaeidin database: sequence-based classification and recommended nomenclature. *Developmental & Comparative Immunology*, 30(3), 283–288.

- Hammami, R., Ben Hamida, J., Vergoten, G., & Fliss, I. (2008). PhytAMP: a database dedicated to antimicrobial plant peptides. *Nucleic acids research*, 37(suppl_1), D963–D968.
- Hammami, R., Zouhir, A., Hamida, J. B., & Fliss, I. (2007). BACTIBASE: a new web-accessible database for bacteriocin characterization. *Bmc Microbiology*, 7(1), 89.
- Hancock, R. E. (2000). Cationic antimicrobial peptides: towards clinical applications. *Expert opinion on investigational drugs*, 9(8), 1723–1729.
- Hancock, R. E., & Lehrer, R. (1998). Cationic peptides: a new source of antibiotics. *Trends in biotechnology*, 16(2), 82–88.
- Harrington, K. J. (2011). Biology of cancer. *Medicine*, 39(12), 689–692.
- Hassan, M., Kjos, M., Nes, I. F., Diep, D. B., & Lotfipour, F. (2012). Natural antimicrobial peptides from bacteria: characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance. *Journal of applied microbiology*, 113(4), 723–736.
- Henzler-Wildman, K. A., Lee, D. K., & Ramamoorthy, A. (2003). Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide, LL-37. *Biochemistry*, 42(21), 6545–6558.
- Hilchie, A. L., Hoskin, D. W., & Coombs, M. P. (2019). Anticancer Activities of Natural and Synthetic Peptides. In *Antimicrobial Peptides* (pp. 131–147). Springer, Singapore.
- Jacob, L., & Zasloff, M. (1994). Potential therapeutic applications of magainins and other antimicrobial agents of animal origin. *Antimicrobial peptides*, 186, 197–223.
- Jenssen, H., Hamill, P., & Hancock, R. E. (2006). Peptide antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 19(3), 491–511.
- Kang, X., Dong, F., Shi, C., Liu, S., Sun, J., Chen, J., Li, H., Xu, H., Lao, X., & Zheng, H. (2019). DRAMP 2.0, an updated data repository of antimicrobial peptides. *Scientific data*, 6(1), 1–10.
- Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. (2015). *Histology and Cell Biology: an introduction to pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

- King, J. D., Leprince, J., Vaudry, H., Coquet, L., Jouenne, T., & Conlon, J. M. (2008). Purification and characterization of antimicrobial peptides from the Caribbean frog, *Leptodactylus validus* (Anura: *Leptodactylidae*). *Peptides*, 29(8), 1287–1292.
- Kumar, S., Stecher, G., Li, M., Knyaz, C., & Tamura, K. (2018). MEGA X: molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Molecular biology and evolution*, 35(6), 1547–1549.
- Lai, R., Zheng, Y. T., Shen, J. H., Liu, G. J., Liu, H., Lee, W. H., Tang, S., Z., & Zhang, Y. (2002). Antimicrobial peptides from skin secretions of Chinese red belly toad *Bombina maxima*. *Peptides*, 23(3), 427–435.
- Lehmann, J., Retz, M., Sidhu, S. S., Suttman, H., Sell, M., Paulsen, F., Harder, J., Unteregger, G., & Stöckle, M. (2006). Antitumor activity of the antimicrobial peptide magainin II against bladder cancer cell lines. *European urology*, 50(1), 141–147.
- Li, J., Qu, X., He, X., Duan, L., Wu, G., Bi, D., Deng, Z., Liu, W., & Ou, H. Y. (2012). ThioFinder: a web-based tool for the identification of thiopeptide gene clusters in DNA sequences. *PloS one*, 7(9), e45878.
- Li, J., Xu, X., Xu, C., Zhou, W., Zhang, K., Yu, H., Zhang, Y., Zheng, Y., Ress, H. H., Lai, R., Yang, D., & Wu, J. (2007). Anti-infection peptidomics of amphibian skin. *Molecular & Cellular Proteomics*, 6(5), 882–894.
- Li, S., Hao, L., Bao, W., Zhang, P., Su, D., Cheng, Y., Nie, L., Wang, G., Hou, F., & Yang, Y. (2016). A novel short anionic antibacterial peptide isolated from the skin of *Xenopus laevis* with broad antibacterial activity and inhibitory activity against breast cancer cell. *Archives of microbiology*, 198(5), 473–482.
- Li, Y., & Chen, Z. (2008). RAPD: a database of recombinantly-produced antimicrobial peptides. *FEMS microbiology letters*, 289(2), 126–129.
- Libério, M. S., Joanitti, G. A., Azevedo, R. B., Cilli, E. M., Zanotta, L. C., Nascimento, A. C., Sousa, M.V., Júnior, O. R., Fontes, W., & Castro, M. S. (2011). Anti-proliferative and cytotoxic activity of pentadactylin isolated from *Leptodactylus labyrinthicus* on melanoma cells. *Amino acids*, 40(1), 51–59.

- Liu, S., Bao, J., Lao, X., & Zheng, H. (2018). Novel 3D structure based model for activity prediction and design of antimicrobial peptides. *Scientific reports*, 8(1), 11189.
- Liu, S., Fan, L., Sun, J., Lao, X., & Zheng, H. (2017). Computational resources and tools for antimicrobial peptides. *Journal of Peptide Science*, 23(1), 4–12.
- Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., & Björn, C. (2016). Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 6, 194.
- Malaker, A., & Ahmad, S. A. I. (2013). Therapeutic potency of anticancer peptides derived from marine organism. *Int. J. Eng*, 2, 2305–8269.
- Miele, R., Borro, M., Fiocco, D., Barra, D., & Simmaco, M. (2000). Sequence of a gene from *Bombina orientalis* coding for the antimicrobial peptide BLP-7. *Peptides*, 21(11), 1681-1686.
- modifications: the solution structure of a modified citropin 1.1. *European journal of biochemistry*, 270(6), 1141–1153.
- Mulder, K., Lima, L. A., Miranda, V., Dias, S. C., & Franco, O. L. (2013). Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic antitumor and antiviral peptides. *Frontiers in microbiology*, 4, 321.
- Mulvenna, J. P., Wang, C., & Craik, D. J. (2006). CyBase: a database of cyclic protein sequence and structure. *Nucleic acids research*, 34(suppl_1), D192–D194.
- Nascimento, A. C. C., Zanotta, L. C., Kyaw, C. M., Schwartz, E. N., Schwartz, C. A., Sebben, A., Sousa, M. V., Fontes, W., & Castro, M. S. (2004). Ocellatins: new antimicrobial peptides from the skin secretion of the South American frog *Leptodactylus ocellatus* (Anura: Leptodactylidae). *The protein journal*, 23(8), 501–508.
- NCI, National Cancer Institute (2015). What Is Cancer? [Consultado en línea, 21 de agosto de 2019]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
- Novković, M., Simunić, J., Bojović, V., Tossi, A., & Juretić, D. (2012). DADP: the database of anuran defense peptides. *Bioinformatics*, 28(10), 1406–1407.

- Ohsaki, Y., Gazdar, A. F., Chen, H. C., & Johnson, B. E. (1992). Antitumor activity of magainin analogues against human lung cancer cell lines. *Cancer research*, 52(13), 3534–3538.
- Park, Y., Park, S. C., Park, H. K., Shin, S. Y., Kim, Y., & Hahm, K. S. (2007). Structure-activity relationship of HP (2–20) analog peptide: Enhanced antimicrobial activity by N-terminal random coil region deletion. *Peptide Science: Original Research on Biomolecules*, 88(2), 199–207.
- Piotto, S. P., Sessa, L., Concilio, S., & Iannelli, P. (2012). YADAMP: yet another database of antimicrobial peptides. *International journal of antimicrobial agents*, 39(4), 346–351.
- Pirtskhalava, M., Gabrielian, A., Cruz, P., Griggs, H. L., Squires, R. B., Hurt, D. E., Grigolava, M., Chubinidze, G., Vishnepolsky, B., Alekseev, V., Rosenthal, A., & Tartakovsky, M. (2015). DBAASP v. 2: an enhanced database of structure and antimicrobial/cytotoxic activity of natural and synthetic peptides. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1104–D1112.
- Pukala, T. L., Bertozzi, T., Donnellan, S. C., Bowie, J. H., Surinya-Johnson, K. H., Liu, Y., Jackway, R. J., Doyle, J. R., Llewellyn, L. E., & Tyler, M. J. (2006). Host-defence peptide profiles of the skin secretions of interspecific hybrid tree frogs and their parents, female *Litoria splendida* and male *Litoria caerulea*. *The FEBS journal*, 273(15), 3511–3519.
- Qureshi, A., Thakur, N., & Kumar, M. (2013). HIPdb: a database of experimentally validated HIV inhibiting peptides. *PloS one*, 8(1), e54908.
- Qureshi, A., Thakur, N., Tandon, H., & Kumar, M. (2013). AVPdb: a database of experimentally validated antiviral peptides targeting medically important viruses. *Nucleic acids research*, 42(D1), D1147–D1153.
- Rayan, A., Raiyn, J., & Falah, M. (2017). Nature is the best source of anticancer drugs: Indexing natural products for their anticancer bioactivity. *PLoS One*, 12(11), e0187925.
- Rinaldi, A. C. (2002). Antimicrobial peptides from amphibian skin: an expanding scenario: Commentary. *Current opinion in chemical biology*, 6(6), 799–804.

- Rozek, T., Wegener, K. L., Bowie, J. H., Olver, I. N., Carver, J. A., Wallace, J. C., & Tyler, M. J. (2000). The antibiotic and anticancer active aurein peptides from the Australian bell frogs *Litoria aurea* and *Litoria raniformis*: the solution structure of aurein 1.2. *European Journal of Biochemistry*, 267(17), 5330–5341.
- Sadredinamin, M., Mehrnejad, F., Hosseini, P., & Doustdar, F. (2016). Antimicrobial Peptides (AMPs). *Novelty in Biomedicine*, 4(2), 70–76.
- Saitou, N., & Nei, M. (1987). The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Molecular biology and evolution*, 4(4), 406–425.
- Sánchez, A., & Vázquez, A. (2017). Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety*, 1(1), 29–46.
- Schneider, K. A. (2011). *Counseling about cancer: strategies for genetic counseling*. John Wiley & Sons.
- Schweizer, F. (2009). Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity. *European journal of pharmacology*, 625(1–3), 190–194.
- Seebah, S., Suresh, A., Zhuo, S., Choong, Y. H., Chua, H., Chuon, D., Beuerman, R., & Verma, C. (2006). Defensins knowledgebase: a manually curated database and information source focused on the defensins family of antimicrobial peptides. *Nucleic acids research*, 35(suppl_1), D265–D268.
- Sharma, S., Singh, R., & Rana, S. (2011). Bioactive peptides: a review. *Int J Bioautomation*, 15(4), 223–250.
- Shi, D., Hou, X., Wang, L., Gao, Y., Wu, D., Xi, X., Zhou, M., Kwok, H. F., Duan, J., Chen, T., & Shaw, C. (2016). Two novel dermaseptin-like antimicrobial peptides with anticancer activities from the skin secretion of *Pachymedusa dactylos*. *Toxins*, 8(5), 144.
- Shin, S. Y., Kang, J. H., Jang, S. Y., Kim, Y., Kim, K. L., & Hahm, K. S. (2000). Effects of the hinge region of cecropin A (1–8)–magainin 2 (1–12), a synthetic antimicrobial peptide, on liposomes, bacterial and tumor cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Biomembranes*, 1463(2), 209–218.

- Silva, O. N. O., Mulder, K. C., Barbosa, A. A., Otero–Gonzalez, A. J., Lopez–Abarategui, C., Rezende, T. M. B., Dias, S. C. & Franco, O. L. (2011). Exploring the pharmacological potential of promiscuous host–defense peptides: from natural screenings to biotechnological applications. *Frontiers in microbiology*, 2, 232.
- Stone, D. J. M., Waugh, R. J., Bowie, J. H., Wallace, J. C., & Tyler, M. J. (1993). Peptides from Australian frogs. The structures of the caerins from *Litoria caerulea*. *Journal of chemical research. Synopses*, (4).
- Théolier, J., Fliss, I., Jean, J., & Hammami, R. (2014). MilkAMP: a comprehensive database of antimicrobial peptides of dairy origin. *Dairy Science & Technology*, 94(2), 181–193.
- Thomas, S., Karnik, S., Barai, R. S., Jayaraman, V. K., & Idicula–Thomas, S. (2009). CAMP: a useful resource for research on antimicrobial peptides. *Nucleic acids research*, 38(suppl_1), D774–D780.
- Torrent, M., Victoria–Nogues, M., & Boix, E. (2012). Discovering new in silico tools for antimicrobial peptide prediction. *Current drug targets*, 13(9), 1148–1157.
- van Zoggel, H., Hamma–Kourbali, Y., Galanth, C., Ladram, A., Nicolas, P., Courty, J., Amiche, M., & Delbé, J. (2012). Antitumor and angiostatic peptides from frog skin secretions. *Amino Acids*, 42(1), 385–395.
- van't Hof, W., Veerman, E. C., Helmerhorst, E. J., & Amerongen, A. V. N. (2001). Antimicrobial peptides: properties and applicability. *Biological chemistry*, 382(4), 597–619.
- Verly, R. M., de Moraes, C. M., Resende, J. M., Aisenbrey, C., Bemquerer, M. P., Piló–Veloso, D., Valente, A. P., Almeida, F. C. L., & Bechinger, B. (2009). Structure and membrane interactions of the antibiotic peptide dermadistinctin K by multidimensional solution and oriented 15N and 31P solid-state NMR spectroscopy. *Biophysical journal*, 96(6), 2194–2203.
- Vouille, V., Amiche, M., & Nicolas, P. (1997). Structure of genes for dermaseptins B, antimicrobial peptides from frog skin: Exon 1-encoded prepropeptide is conserved in genes for peptides of highly different structures and activities. *FEBS letters*, 414(1), 27–32.

- Waghu, F. H., Barai, R. S., Gurung, P., & Idicula–Thomas, S. (2015). CAMP_{R3}: a database on sequences, structures and signatures of antimicrobial peptides. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1094–D1097.
- Waghu, F. H., Gopi, L., Barai, R. S., Ramteke, P., Nizami, B., & Idicula–Thomas, S. (2014). CAMP: Collection of sequences and structures of antimicrobial peptides. *Nucleic acids research*, 42(D1), D1154–D1158.
- Wan, Y., Ma, C., Zhou, M., Xi, X., Li, L., Wu, D., Wang, L., Lin, C., López, J. C., Chen, T., & Shaw, C. (2015). Phylloseptin-PBa-A novel broad–spectrum antimicrobial peptide from the skin secretion of the peruvian purple-sided leaf frog (*Phyllomedusa baltea*) which exhibits cancer cell cytotoxicity. *Toxins*, 7(12), 5182–5193.
- Wang, C. K., Kaas, Q., Chiche, L., & Craik, D. J. (2007). CyBase: a database of cyclic protein sequences and structures, with applications in protein discovery and engineering. *Nucleic acids research*, 36(suppl_1), D206–D210.
- Wang, G., Li, X., & Wang, Z. (2008). APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design. *Nucleic acids research*, 37(suppl_1), D933–D937.
- Wang, G., Li, X., & Wang, Z. (2015). APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1087–D1093.
- Wang, L., Dong, C., Li, X., Han, W., & Su, X. (2017). Anticancer potential of bioactive peptides from animal sources. *Oncology reports*, 38(2), 637–651.
- Wang, Z., & Wang, G. (2004). APD: the antimicrobial peptide database. *Nucleic acids research*, 32(suppl_1), D590–D592.
- Waugh, R. J., Stone, D. J. M., Bowie, J. H., Wallace, J. C., & Tyler, M. J. (1993). Peptides from Australian frogs. The structures of the caerins and caeridins from *Litoria gilleni*. *Journal of chemical research. Synopses*, (4).
- Whitmore, L., & Wallace, B. A. (2004). The Peptaibol Database: a database for sequences and structures of naturally occurring peptaibols. *Nucleic acids research*, 32(suppl_1), D593–D594.

- Win, T. S., Malik, A. A., Prachayasittikul, V., S Wikberg, J. E., Nantasenamat, C., & Shoombuatong, W. (2017). HemoPred: a web server for predicting the hemolytic activity of peptides. *Future medicinal chemistry*, 9(3), 275-291.
- Wu, D., Gao, Y., Qi, Y., Chen, L., Ma, Y., & Li, Y. (2014). Peptide-based cancer therapy: opportunity and challenge. *Cancer letters*, 351(1), 13-22.
- Wu, S. P., Huang, T. C., Lin, C. C., Hui, C. F., Lin, C. H., & Chen, J. Y. (2012). Pardaxin, a fish antimicrobial peptide, exhibits antitumor activity toward murine fibrosarcoma in vitro and in vivo. *Marine drugs*, 10(8), 1852-1872.
- Yang, X., Lee, W. H., & Zhang, Y. (2011). Extremely abundant antimicrobial peptides existed in the skins of nine kinds of Chinese odorous frogs. *Journal of proteome research*, 11(1), 306-319.
- Zasloff, M. (1987). Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(15), 5449-5453.
- Zhang, L., & Falla, T. J. (2010). Potential therapeutic application of host defense peptides. In *Antimicrobial Peptides* (pp. 303-327). Humana Press, Totowa, NJ. pp. 303-327.
- Zhao, X., Wu, H., Lu, H., Li, G., & Huang, Q. (2013). LAMP: a database linking antimicrobial peptides. *PloS one*, 8(6), e66557.
- Zhou, C., Wang, Z., Peng, X., Liu, Y., Lin, Y., Zhang, Z., Qiu, Y., Jin, M., Wang, R., & Kong, D. (2018). Discovery of two bombinin peptides with antimicrobial and anticancer activities from the skin secretion of Oriental fire-bellied toad, *Bombina orientalis*. *Chemical biology & drug design*, 91(1), 50-61.

ANEXOS

ANEXO A. CARACTERÍSTICAS DE LAS SECUENCIAS ANTICANCERÍGENAS

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
AaeAP1	<i>Androctonus aeneas</i>	AP02494	FLFSLIPSVIAGLVSAIRN	19	2017.44	2	63	1.584	164.21	-0.86
AaeAP2	<i>Androctonus aeneas</i>	AP02495	FLFSLIPSAIAGLVSAIRN	19	1989.39	2	63	1.458	154.21	-0.74
Acidic phospholipase A2 BthA-1	<i>Bothrops jararacussu</i>	CAMPSQ4585	SLWQFGKMINYVMGESGVLQY LSYGCYCGLGGQGPTDATDR CCFVHDCCYGKVTGCDPKIDS YTYSKKNQDVVCGDDPCKKQ ICECDRVATTCFRDNKDITYDIK YWFYGAKNCQEKSEPC	122	13685.42	-2	32	-0.566	44.67	1.77
Alloferon 1	<i>Calliphora vicina</i>	AP00025	HGVSGHGQHGTVHG	13	1265.31	4	15	-0.823	44.62	1.13
Alloferon 2	<i>Calliphora vicina</i>	AP00024	GVSCHGQHGTVHG	12	1128.17	3	16	-0.625	48.33	0.84
Alyteserin-2a	<i>Alytes obstetricans</i>	AP01461	ILGKLLSTAAGLLSNL	16	1583.93	2	56	1.275	183.12	-1.14
Antibacterial protein LL-37	<i>Homo sapiens</i>	DRAMP03571	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQR IKDFLRNLVPRTES	37	4493.32	6	35	-0.724	89.46	2.99
Anticancerous peptide 1	<i>Cycas revoluta</i>	DRAMP01064	AWKLFDDGV	9	1050.18	-1	55	0.044	86.67	0.66
Antiviral protein Y3	<i>Pleurotus citrinopileatus</i>	CAMPSQ658	VYINKLTPPCGTMYYACEAV	20	2236.64	0	45	0.37	78	-0.14
Ascaphin-8 frog	<i>Ascaphus truei</i>	AP01223	GFKDLLGAAKALVKTVLF	19	2019.5	4	57	0.737	128.42	-0.39
Aurein 1.1	<i>Litoria aurea & Litoria raniformis</i>	AP00012	GLFDIHKKIAESI	13	1446.75	1	53	0.8	157.69	-0.02
Aurein 2.1	<i>Litoria aurea & Litoria raniformis</i>	AP00014	GLLDIVKKVVGAFGSL	16	1615.98	2	56	1.238	158.12	-1.01
Aurein 2.2	<i>Litoria aurea & Litoria raniformis</i>	AP00015	GLFDIVKKVVGALGSL	16	1615.98	2	56	1.238	158.12	-1.01
Aurein 2.3	<i>Litoria aurea & Litoria raniformis</i>	AP00016	GLFDIVKKVVGAIKSL	16	1615.98	2	56	1.238	158.12	-1.01
Aurein 2.5	<i>Litoria aurea & Litoria raniformis</i>	AP00018	GLFDIVKKVVGAFGSL	16	1630	2	56	1.244	158.12	-0.89

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Aurein 2.6	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	AP00019	GLFDIAKKVVIGVIGSL	16	1630	2	56	1.3	164.38	-1.06
Aurein 3.1	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	AP00020	GLFDIVKKIAGHIAGSI	17	1739.09	2	52	0.935	143.53	-0.59
Aurein 3.2	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	AP00021	GLFDIVKKIAGHIASSI	17	1769.12	2	52	0.912	143.53	-0.34
Aurein 3.3	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	AP00022	GLFDIVKKIAGHIVSSI	17	1797.17	2	52	1.053	154.71	-0.47
Aurein-1.2	<i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01607	GLFDIHKKIAESF	13	1480.77	1	53	0.669	127.69	0.12
Aurein-2.4	<i>Litoria aurea</i>	DRAMP01611	GLFDIVKKVVGTLAGL	16	1630	2	56	1.244	158.12	-1.06
Aurein-2.5	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01612	GLFDIVKKVVGAFGSL	16	1649.99	2	56	1.175	133.75	-0.89
Aurein-2.6	<i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01613	GLFDIAKKVVIGVIGSL	16	1630	2	56	1.3	164.38	-1.06
Aurein-3.1	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01614	GLFDIVKKIAGHIAGSI	17	1739.09	2	52	0.935	143.53	-0.59
Aurein-3.1.1	<i>Litoria aurea</i>	DRAMP01615	GLFDIVKKIAGHIA	14	1481.8	1	57	0.9	146.43	-0.55
Aurein-3.1.2	<i>Litoria aurea</i>	DRAMP01616	FDIVKKIAGHIAGSI	15	1568.88	1	53	0.833	136.67	-0.28
Aurein-3.2	<i>Litoria aurea</i> & <i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01617	GLFDIVKKIAGHIASSI	17	1769.12	2	52	0.912	143.53	-0.34
Aurein-3.3	<i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01618	GLFDIVKKIAGHIVSSI	17	1797.17	2	52	1.053	154.71	-0.47
Aurein-3.3.1	<i>Litoria raniformis</i>	DRAMP01619	FDIVKKIAGHIVSSI	15	1626.96	1	53	0.967	149.33	-0.14
Baceridin	<i>Cepa Bacillus-planta</i>	AP02372	WAIVLL	6	713.92	0	100	2.867	260	-3.82
Big defensin (RPD-1)	<i>Venerupis philippinarum</i>	DRAMP02397	AVPDVAFNAYG	11	1123.23	-1	54	0.573	80	-0.17
BMAP-27	<i>Bos taurus</i>	AP00366	GRFKRFRKKFKKLFKKLSPVIPL LHLG	27	3283.15	10	40	-0.367	97.41	1.64
BMAP-28	<i>Bos taurus</i>	AP00367	GGLRSLGRKKILRAWKKYGPIIV PIIRIG	28	3131.89	7	42	0.232	139.29	0.81

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Bombinin H-BO1	<i>Bombina orientalis</i>	AP02921	IIGPVLGLVKGALGGLL	17	1590.03	1	58	1.806	200.59	-2.55
Bombinin-BO1	<i>Bombina orientalis</i>	AP02920	GIGSAILSAGKSIKGLAKGLAE HF	25	2438.9	2	48	0.664	125.2	-0.44
Bombinin-like peptide 7	<i>Bombina orientalis</i>	AP00054	GIGGALLSAGKSALKGLAKGLAEHFAN	27	2551.91	3	48	0.415	108.89	-0.27
Brevinin-1BLa	<i>Lithobates blairi</i>	AP01412	FLPAIVGAAAKFLPKIFCAISKK C	24	2537.21	4	66	1.154	114.17	-1.02
Brevinin-1BLb	<i>Lithobates blairi</i>	AP01413	FLPIIAGVAAKVLVLPKIFCAISKK C	24	2531.24	4	66	1.325	138.33	-1.19
Brevinin-1BLc	<i>Lithobates blairi</i>	AP01414	FLPIIAGIAAKFLPKIFCTISKK C	24	2623.34	4	62	1.175	126.25	-1.00
Brevinin-1BYa	<i>Rana boylei</i>	AP00878	FLPILASLAAKFGPKLFCLVTKK C	24	2609.31	4	62	1.075	122.08	-0.96
Brevinin-1DYa	<i>Rana dybowskii & Rana amurensis</i>	AP00601	FLSLALAALPKFLCLVFKK C	20	2225.87	3	75	1.585	146.5	-1.52
Brevinin-1DYb	<i>Rana dybowskii & Rana amurensis</i>	AP00602	FLSLALAALPKFLCLIFK C	20	2239.89	3	75	1.6	151.5	-1.56
Brevinin-1EMb	<i>Rana rugosa</i>	AP00090	FLPLLAGLAANFLPTIICKISYK C	24	2610.25	2	62	1.283	142.5	-1.26
Brevinin-1Ya	<i>Lithobates yavapaiensis</i>	AP01415	FLPVIAGVAANFLPKLFCISKK C	24	2551.19	3	66	1.242	122.08	-1.06
Brevinin-1Yb	<i>Lithobates yavapaiensis</i>	AP01416	FLPIIAGAAAQVVKIFCAISKK C	24	2520.18	4	66	1.163	126.25	-0.83
Brevinin-1Yc	<i>Lithobates yavapaiensis</i>	AP01417	FLPIIAGAAAQVVEKIFCAISKK C	24	2521.16	3	66	1.163	126.25	-0.78
Brevinin-2R	<i>Pelophylax ridibunda</i>	AP02412	KLKNFAKGVAQSLLNKASCKL SGQC	25	2637.15	5	44	-0.164	86	1.02
Brevinin-2R	<i>Pelophylax ridibundus</i>	DRAMP01978	KLKNFAIGVAQSLLNKASCKL SGC	25	2622.14	4	48	0.172	101.6	0.61
Buforin II	<i>Bufo bufo gargarizans</i>	AP00308	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	21	2434.88	6	33	-0.638	88.1	3.34
Caerin 1.1	<i>Litoria splendida & Litoria rothii</i>	AP00240	GLLSVLGSVAKHVLPHVVPVIA EHL	25	2585.13	1	56	1.188	171.2	-1.04
Caerin 1.10	<i>Litoria splendida</i>	AP00345	GLLSVLGSVAKHVLPHVVPVIA EKL	25	2576.16	2	56	1.16	171.2	-1.00
Caerin 1.3	<i>Litoria caerulea</i>	AP00242	GLLSVLGSVAQHVLPHVVPVIA EHL	25	2585.09	0	56	1.204	171.2	-1.04
Caerin 1.5	<i>Litoria caerulea</i>	AP00244	GLLSVLGSVVKHVIPHVVPVIA EHL	25	2613.19	1	56	1.312	178.8	-1.13

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Caerin 1.6	<i>Litoria xanthomera</i>	AP00245	GLFSVLGAVAKHVLPHVVPVIAEK	24	2481.02	2	58	1.117	150	-0.98
Caerin 1.7	<i>Litoria xanthomera</i>	AP00246	GLFKVLGSAKHLPHVAPVIAEK	24	2524.09	3	54	0.762	142.08	-0.61
Caerin 1.8	<i>Litoria chloris</i>	AP00247	GLFKVLGSAKHLPHVVPVIAEK	24	2552.14	3	54	0.863	150	-0.71
Caerin 1.9	<i>Litoria chloris</i>	AP00248	GLFGVLGSIKHLPHVVPVIAEK	24	2481.02	2	54	1.038	150	-0.98
Cathelicidin-BF	<i>Bungarus fasciatus</i>	AP01239	KFFRKLKKSVKKRAKEFFKKPRVIGVSIPF	30	3638.54	11	40	-0.537	71.33	2.12
CCL21	<i>Homo sapiens</i>	AP02093	SDGGAQDCCLKYSQRKIPAKVRSYRKQEPSLGCSPAILFLPRKRSQAELCADPKELWVQQLMQHLDKTPSPQKPAQGCRKDRGASKTGKKGKSGKCKRTERSQTPKGP	111	12251.2	16	27	-1.064	52.79	2.65
Cecropin 2	<i>Ceratitis capitata & Musca domestica</i>	AP00135	GWLKKGKIERVQHQTRDATIQTIGVAQQAANVAATLK	39	4200.9	5	41	-0.321	97.69	1.49
Cecropin A	<i>Hyalophora cecropia</i>	AP00139	KWKLFFKIEKVGQNRDGIKA GPAVAVVGQATQIAK	37	4004.82	7	45	-0.073	108.11	0.84
Cecropin B	<i>Antheraea pernyi</i>	AP00128	KWKIFKKIEKVGGRNIRNGIIKAG PAVAVLGEAKAL	35	3817.67	7	48	0.003	117.14	0.88
CecropinXJ	<i>Bombyx mori</i>	DRAMP18491	RWKIFKKIEKMGRNIRDGIVKA GPAIEVLGSAKAIGK	37	4079.95	7	43	-0.243	100.27	1.45
CecropinXJ	<i>Bombyx mori</i>	AP02427	RWKIFKKIEKMGRNIRDGIVKA GPAIEVLGSAKAIGK	37	4079.95	7	43	-0.243	100.27	1.45
CGA-N46	<i>Homo sapiens</i>	AP01478	PMPVSQECFETLRGHERILSILRHQNLLKELQDLALQGAKEHAHQ	46	5363.16	0	36	-0.674	97.61	2.38
ChaC1	<i>Chassalia chartacea</i>	DRAMP00767	GDACGETCFTGICFTAGCSCNP WPTCTRN	29	3016.38	-1	41	0.007	20.34	1.09
ChaC10	<i>Chassalia chartacea</i>	DRAMP00770	GEYCGESCYLIPCFTPGCYCVS RQCVNKN	29	3237.72	0	37	-0.069	46.9	1.07
ChaC11	<i>Chassalia curviflora</i>	AP01992	IPCGESCVWIPCISGMFGCSCKD KVCYS	28	3016.6	0	50	0.607	62.5	-0.02
ChaC2	<i>Chassalia chartacea</i>	DRAMP00768	GIPCAESCWIPPCTITALMGCS CKNNVCYNN	32	3406.02	0	50	0.438	73.12	0.16
ChaC4	<i>Chassalia chartacea</i>	DRAMP00769	GASCGTCTFTGICFTAGCSCNP WPTCTRN	29	2988.36	0	41	0.1	20.34	0.91
ChaC7	<i>Chassalia curviflora</i>	AP01989	IPCGESCVWIPCITAIGCSCKN KVCYT	28	2963.57	1	53	0.75	83.57	-0.23

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
ChaC8	<i>Chassalia curviflora</i>	AP01990	AIPCGESCVWIPICISTVIGCSCSN KVCYR	29	3092.69	1	51	0.755	87.24	0.16
Chaxapeptin	<i>Streptomyces leeuwenhoekii</i> Strain C58	DRAMP18198	GFGSKPLDSFGLNFF	15	1632.84	0	40	0.233	52	0.20
ChBac3.4	<i>Capra hirc</i>	AP01521	RFRLPFRPPPIRHHPPFPFRR FL	26	3377.1	8	34	-0.7	60	2.87
Chrysopsin-1	<i>Pagrus major</i>	AP00339	FFGWLKGAIHAGKAIHGLIHR RH	25	2892.46	6	48	0	105.6	1.10
Citropin 1.1	<i>Litoria citropa</i>	AP00351	GLFDVIKKVASVIGGL	16	1615.98	5	56	1.281	158.12	-1.01
Citropin 1.2	<i>Litoria citropa</i>	AP00352	GLFDIIKKVASVVGGL	16	1615.98	2	56	1.281	158.12	-1.01
Citropin 1.3	<i>Litoria citropa</i>	AP00353	GLFDIIKKVASVIGGL	16	1630	2	56	1.3	164.38	-1.06
Clotide T1	<i>Clitoria ternatea</i>	DRAMP00795	GIPCGESCVFIPCITAAIGCSCS KVCYRN	30	3123.74	2	50	0.657	78	0.25
Clotide T10	<i>Clitoria ternatea</i>	AP02326	GVPCAESCWPVCTVTALLGCS CKDKVCYLN	31	3276.92	0	54	0.768	94.19	-0.19
Clotide T12	<i>Clitoria ternatea</i>	AP02327	GIPCGESCYYIPCTVTALLGCS KDKVCYKN	31	3268.9	1	45	0.445	81.61	0.22
Clotide T19	<i>Clitoria ternatea</i>	AP02328	GSVIKCGESCLLGKCYTPGCTC SRPICKKD	30	3150.77	3	36	-0.04	61.67	1.09
Clotide T2	<i>Clitoria ternatea</i>	DRAMP00796	GEFLKCGESCVQGEYTPGCSC DWPICKKN	30	3285.76	-1	36	-0.39	35.67	1.22
Clotide T3	<i>Clitoria ternatea</i>	DRAMP00797	GLPTCGETCTLGTCYVPCDCS WPICMKN	29	3083.61	-1	41	0.214	50.34	0.37
Clotide T4	<i>Clitoria ternatea</i>	DRAMP00798	GIPCGESCVFIPCITGAIGCSCS KVCYRN	30	3109.72	2	46	0.583	74.67	0.27
Clotide T7	<i>Clitoria ternatea</i>	AP02325	GIPCGESCVFIPCTVTALLGCS KDKVCYKN	31	3252.9	1	48	0.577	81.61	0.12
Cn-AMP1	<i>Cocos nucifera</i>	AP01342	SVAGRAQGM	9	876	1	44	0.011	54.44	1.32
Cn-AMP2	<i>Cocos nucifera</i>	AP01343	TESYFVFSVGM	11	1266.43	-1	45	0.764	52.73	-0.09
CPF-ST3	<i>Xenopus tropicalis</i>	AP00427	GLLGPLLKIAAKVGSNLL	18	1777.22	3	55	1.122	178.89	-1.32
Cr-ACP1	<i>Cycas revoluta</i>	AP01805	AWKLFDDGV	9	1050.18	-1	55	0.044	86.67	0.66
Crotalicidin	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	AP02424	KRFKFFKVKKSVKKRLKKIF KKPMVIGVTIPF	34	4152.37	15	41	-0.435	80	1.58
Crotamine	<i>Crotalus durissus terrificus</i>	AP01650	YKQCHKKGGHCFPKEKICLPPS SDFGKMDCRWRWKCCCKGSG	42	4889.81	8	30	-1.095	18.57	2.23

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Cyclosaplin	<i>Santalum album</i>	AP02340	RLGDGCTR	8	876.99	1	25	-0.963	48.75	4.13
Cycloviolacin O2	<i>Viola odorata</i>	AP01036	GIPCGESCWVWIPCISSAIGCSCKSKVCYRN	30	3164.75	2	46	0.443	74.67	0.47
Cypemycin	<i>Streptomyces sp.</i>	CAMPSQ2587	TPATPTVAQFVIQGSTICLVC	21	2149.55	0	52	1.076	106.67	-0.58
Cytotoxin drCT-1 (drCT-I; Fragment)	<i>Daboia russelii</i>	DRAMP18147	LKCNKLVPLFYKTCAPAGKNL	20	2250.79	4	45	0.04	97.5	0.30
DC1	<i>Hedyotis diffusa</i>	AP02659	GAFKCKGESCIVYLPCLTTVVGCSCQNSVCYRD	32	3419.98	0	46	0.506	75.94	0.54
DC2	<i>Hedyotis diffusa</i>	AP02660	GAVPCGETCVYLPCTPDIGCSCQNKVCYRD	31	3308.84	-1	41	0.177	69.03	0.85
DC3	<i>Hedyotis diffusa</i>	AP02661	GTSCGETCVLLPCLSSVLGCTCQNKRCYKD	30	3182.72	1	40	0.123	71.33	1.11
Decoralin	<i>Oreumenes decoratus</i>	AP00723	SLLSLIRKLIT	11	1256.59	2	54	1.227	212.73	0.02
Dermaseptin-B2	<i>Phyllomedusa bicolor</i>	AP00001	GLWSKIKEVKGKAAKAAKAAKAAKAAALGAVSEAV	33	3181.73	4	54	0.197	95.15	0.23
Dermaseptin-B3	<i>Phyllomedusa bicolor</i>	AP00165	ALWKNMLKGIGKLAGQAALGAVKTLVGAE	29	2909.53	3	55	0.514	121.38	-0.48
Dermaseptin-L1	<i>Hylomantis lemur</i>	AP00964	GLWSKIKEAAKAAAGKAALNAV TGLVNQGDQPS	32	3194.64	2	43	-0.191	88.75	0.77
Dermaseptin-PH	<i>Pithecopus hypochondrialis</i>	AP00217	ALWKEVLKNAGKAALNEINNLV	22	2408.83	2	54	0.059	133.18	0.62
Dermaseptin-PS1	<i>Phyllomedusa sauvagei</i>	AP03039	ALWKTMLKKLGTVALHAGKALGAVADTISQ	31	3164.8	5	54	0.503	116.77	-0.17
Distinctin-Like-Peptide-PH	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	AP02976	NLVSALIEGRKYLKNVLKLLNR LKEKNKAKNSKKN	36	4196.95	8	30	-1.197	97.5	2.96
Dybowski-2	<i>Rana chensinensis</i>	AP00565	FLIGMTQGLICLITRKC	17	1910.42	2	58	1.206	137.65	-0.47
Dybowski-3	<i>Rana dybowskii & Pelophylax nigromaculata</i>	AP00566	GLFDVVKGVKGVGKNAVAGSLLEQLKCKLSGGC	33	3318	3	45	0.47	117.88	-0.04
EP3	<i>Eisenia fetida</i>	AP01519	AMVGT	5	477.58	-1	60	1.36	78	-1.31
EP5-1	<i>Eisenia foetida</i>	AP01406	ACSAG	5	407.44	0	60	0.98	40	-0.48
Epinecidin-1	<i>Epinephelus coioides</i>	AP01328	GFIFHIIKGLFHAGKMIHGLV	21	2335.88	3	57	1.09	130	-1.20
Esculentin-2Cha	<i>Lithobates chiricahuensis</i>	AP02111	GFSSIFRQVAKFASKGLGKDLAKLGVDLVACKISKQC	37	3843.6	5	48	0.373	97.57	0.53
Frenatin 2.1S	<i>Sphaenorhynchus lacteus</i>	AP02374	GLVGTLLGHIGKAILG	16	1518.86	2	50	1.275	170.62	-1.70

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Gageostatin A	<i>Bacillus subtilis</i>	AP02378	ELLVDLL	7	813.99	-3	71	1.771	264.29	-1.17
Gomesin	<i>Acanthoscurria gomesiana</i>	AP00191	QCRRLCYKQRCVTYCRGR	18	2292.74	6	33	-1.061	37.78	4.39
Halictine 1	<i>Halictus sexcinctus</i>	AP01922	GMWSKILGHLIR	12	1410.74	3	50	0.367	130	0.19
Halictine 2	<i>Halictus sexcinctus</i>	AP01923	GKWSMLLKHLK	12	1453.85	4	50	0.067	130	-0.04
hBD-1	<i>Homo sapiens</i>	AP00451	DHYNVCVSSGGQCLYSACPIFTK IQGTCYRGKAKCKK	36	3934.57	4	36	-0.272	46.11	1.30
hepcidin TH1-5	<i>Oreochromis mossambicus</i>	AP00809	GIKCRFCCGCCTPGICGVCCRF	22	2329.91	3	59	1	48.64	0.18
hepcidin TH2-3	<i>Oreochromis mossambicus</i>	AP00810	QSHLSLRCRWCCNCCRSNKGC	20	2301.7	3	45	-0.385	39	2.41
Human beta defensin 3	<i>Homo sapiens</i>	AP00283	GIINTLQKYYCRVRGGRCVLS CLPKEEQIGKCSRGRKCCRRK K GRDYRTCLTIVQKLKMMVDKP TQRSVSNAAATRVCRTRGSRWR DVCNRFMRRYQSRVTQGLVAG ETAQQICEDLR	45	5161.2	11	33	-0.7	67.11	2.87
Human granulysin	<i>Homo sapiens</i>	AP01161	GRRRRSVQWCAVSQPEATKCF QWQRNMRKVRGPPVSCIKRDS PIQCIQA	74	8649.98	11	33	-0.818	64.46	3.50
Human lactoferricin	<i>Homo sapiens</i>	AP00780	GRRRRSVQWCAVSQPEATKCF QWQRNMRKVRGPPVSCIKRDS PIQCIQA	49	5743.71	10	36	-0.851	53.67	3.17
Human neutrophil peptide-1	<i>Neutrofilos, Monocitos (Homo Sapiens)</i>	AP00176	ACYCRIPACIAGERRYGTICIYQ GRLWAFCC	30	3448.09	3	53	0.3	65.33	1.07
Human neutrophil peptide-2	<i>Neutrofilos, Monocitos (Homo Sapiens)</i>	AP00177	CYCRIPACIAGERRYGTICIYQGR LWAFCC	29	3377.01	3	51	0.248	64.14	1.17
Human neutrophil peptide-3	<i>Neutrofilos, Monocitos (Homo Sapiens)</i>	AP00178	DCYCRIPACIAGERRYGTICIYQ GRLWAFCC	30	3492.1	2	50	0.123	62	1.42
Hymenochirin-1B	<i>Hymenochirus boettgeri</i>	AP01964	IKLSPETKDNLLKVKLGAIKGAI AVAKMV	29	3064.81	6	48	0.169	124.48	0.47
Hymenochirin-1Pa	<i>Pseudhymenochirus merlini</i>	AP02309	LKLSFKTKDTLKKVLKGAIKGA IAIASMA	29	2995.74	7	48	0.262	121.38	0.26
Imcroporin	<i>Isometrus maculatus</i>	AP01512	FFSLLPSLIGGLVSAIK	17	1762.17	2	58	1.594	160.59	-1.61
Lactoferricin B	<i>Bos taurus</i>	AP00026	FKCRRWQWRMKKLGAPSITCV RRAF	25	3125.82	8	45	-0.576	50.8	2.75

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Lasioglossin LL-II	<i>Lasioglossum laticeps</i>	DRAMP02990	VNWKILGKIIKIVAK	15	1738.24	6	53	0.213	149.33	0.10
Lasioglossin LL-III	<i>Lasioglossum laticeps</i>	DRAMP02991	VNWKILGKIIKVVK	15	1766.29	6	53	0.373	162	-0.04
Laterosporulin10	<i>Brevibacillus sp. strain SKDU10</i>	AP02850	ACVNQCPDAIDRFIVKDKGCHG VEKKYYKQVYVACMNGQHLY CRTEWGGPCQL	53	6068.02	2	39	-0.428	62.45	1.50
LL-37	<i>Homo sapiens</i>	AP00310	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQR IKDFLRNLVPRTES	37	4493.32	6	35	-0.724	89.46	2.99
LL-37(13-37)(C-terminal fragment of LL-37; Human, mammals, animals)	<i>Homo sapiens</i>	DRAMP03573	IGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTE S	25	3043.61	4	36	-0.624	101.2	3.08
LL-37(17-29) (C-terminal fragment of LL-37, LL; Human, mammals, animals)	<i>Homo sapiens</i>	DRAMP03575	FKRIVQRIKDFLR	13	1719.11	4	46	-0.438	112.31	3.48
LL-37(17-32)(C-terminal fragment of LL-37)	<i>Homo sapiens</i>	DRAMP03574	FKRIVQRIKDFLRNLV	16	2045.51	4	50	-0.075	133.75	2.69
Lunasin	<i>Glycine max</i>	AP02329	SKWQHQQDSCRKQLQGVNLT CEKHIMEKIQGRGDDDDDDDD D	43	5028.36	-6	20	-1.763	43.02	4.13
Lunatusin	<i>Phaseolus lunatus</i>	AP00532	KTCENLADTFRGPCFATSNC	20	2178.44	0	40	-0.34	29.5	2.05
Lycosin-I	<i>Lycosa singorensis</i>	AP02228	RKGWFKAMKSIKFAIAKEKLKE HL	24	2888.56	7	45	-0.608	77.5	1.61
Macropin 1	<i>Macropis fulvipes</i>	AP01956	GFGMALKLLKVKL	13	1417.86	4	61	1.031	150	-1.23
Macropin 2	<i>Macropis fulvipes</i>	AP01957	GTGLPMSERRKIMLMR	17	2007.52	4	41	-0.3	68.82	2.17
Maculatin 1.1	<i>Litoria genimaculate & Litoria eucnemis</i>	AP00260	GLFVGVLAQVAHVVPVPAIAEH F	22	2245.7	1	68	1.432	141.82	-1.37
Maculatin 1.2	<i>Litoria genimaculate</i>	AP00261	GLFVGLAKVAAHNNPAIAEHF QA	23	2375.72	1	56	0.443	102.17	-0.04
Maculatin 1.3	<i>Litoria eucnemis</i>	AP00640	GLLGLLGSVVSHVVPVPAIVGHF	21	2071.49	1	57	1.624	166.67	-1.77
Maculatin 1.4	<i>Litoria eucnemis</i>	AP00770	GLLGLLGSVVSHVLPVPAITQHL	21	2124.55	1	52	1.271	176.19	-1.28
Maculatin 2.1	<i>Litoria genimaculate</i>	AP00262	GFVDFLKKVAGTIANVVT	18	1879.23	2	55	0.961	118.89	-0.32

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Magainin 2	<i>Xenopus laevis</i>	AP00144	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMN S	23	2466.93	3	43	0.083	72.17	0.41
Malanin chain A	<i>Malania oleifera</i>	DRAMP00301	DYPKLTFTTS	10	1172.3	0	20	-0.66	39	1.76
Mastoparan	<i>Vespula lewisii</i>	AP00201	INLKALAALAKKIL	14	1479.91	4	71	1.157	195.71	-0.96
Mastoparan B	<i>Vespa basalis</i>	AP00200	LKLKSIVSWAKKVL	14	1613.06	5	57	0.571	160	-0.20
Maximin 1	<i>Bombina maxima</i>	AP00058	GIGTKILGGVKTALKGALKELA STYAN	27	2675.16	4	40	0.252	112.22	0.05
Maximin 3	<i>Bombina maxima</i>	AP00060	GIGGKILSGLKTALKGAAKELA STYLH	27	2698.2	4	40	0.244	115.93	-0.02
Maximin 4	<i>Bombina maxima</i>	AP00061	GIGGVLLSAGKAALKGLAKVL AEKYAN	27	2613.14	4	51	0.593	130.37	-0.51
Maximin 5	<i>Bombina maxima</i>	AP00062	SIGAKILGGVKTFFKGALKELAS TYLQ	27	2841.39	3	44	0.404	108.52	-0.07
Maximin H1	<i>Bombina maxima</i>	AP00823	ILGPVISTIGVGLGLLKLN	20	1934.39	2	50	1.42	185	-1.69
Maximin-1	<i>Bombina maxima (Giant fire-bellied toad)</i>	DRAMP01107	GIGTKILGGVKTALKGALKELA STYAN	27	2675.16	4	40	0.252	112.22	0.05
Maximin-3	<i>Bombina maxima (Giant fire-bellied toad)</i>	DRAMP01109	GIGGKILSGLKTALKGAAKELA STYLH	27	2698.2	4	40	0.244	115.93	-0.02
Maximin-4	<i>Bombina maxima (Giant fire-bellied toad)</i>	DRAMP01110	GIGGVLLSAGKAALKGLAKVL AEKYAN	27	2613.14	4	51	0.593	130.37	-0.51
Maximin-5	<i>Bombina maxima (Giant fire-bellied toad)</i>	DRAMP01111	SIGAKILGGVKTFFKGALKELAS TYLQ	27	2841.39	4	44	0.404	108.52	-0.07
mBD-2	<i>Mus musculus</i>	AP02823	CHTNGGYCVRAICPPSARRPGS CFPEKNPCKCYM	34	3747.39	4	35	-0.503	25.88	1.81
mCRAMP	<i>Mus musculus, Homo sapiens</i>	AP00281	GLLRKGGKIGKELKKIGQKIK NFFQLVPQPEQ	34	3878.66	6	29	-0.894	88.82	1.74
Melittin	<i>Apis mellifera & Apis cerana</i>	AP00146	GIGAVLKVLTTLGLPALISWIKRK RQQ	26	2847.49	6	46	0.273	135	0.57
Microcin E492	<i>Klebsiella pneumoniae RY C492</i>	AP01196	GETDPNTQLLNDLGNMMAWG AALGAPGGGLGSAALGAAGGAL	84	7936.63	-4	35	0.065	81.43	0.28

QTVGQGLIDHGPVNVFIPVLIGP
SWNGSGSGYNSATSSSGSGS

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
MP-C	<i>Vespa crabro</i>	AP03041	LNLKALLAVAKKIL	14	1507.97	4	71	1.279	209.29	-1.12
Mram 8	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00775	GIPCGESC VFIPCLTSAIDCCKS KVCYRN	30	3197.78	1	46	0.443	74.67	0.74
NaD1	<i>Nicotiana alata</i>	AP00979	RECKTESNTFPGICITKPPCRKA CISEKFTDGHCSKILRRCLCTKP C	47	5304.32	6	36	-0.472	51.91	2.27
Nisin A	<i>Lactococcus lactis</i>	AP00205	ITSISLCTPGCKTGALMGCNMK TATCHCSIHVSK	34	3498.2	3	44	0.415	71.76	0.37
Nisin Z	<i>Lactococcus lactis SIK-83</i>	AP00204	ITSISLCTPGCKTGALMGCNMK TATCNCSIHVSK	34	3475.16	3	44	0.406	71.76	0.43
Non-specific lipid-transfer protein	<i>Peganum harmala</i>	DRAMP00361	ITCPQVTQSLAPCVPYLISG	20	2090.48	0	45	0.765	112	-0.49
OEP3121	<i>Eisenia foetida</i>	DRAMP02396	ACSAG	5	407.44	0	60	0.98	40	-0.48
PaDef	<i>Persea americana</i>	AP02332	CETPSKHFNGLCIRSSNCASVC HGEHFTDGRGQGVRRRCMCLK PC	45	5028.82	4	37	-0.456	41.11	2.50
Palustrin-Ca	<i>Lithobates Catesbeianus</i>	AP02142	GFLDIKDTGKEFAVKILNNLKC KLAGGCPP	31	3303.97	2	45	0.148	103.87	0.43
Pardaxin 4	<i>Pardachirus marmoratus</i>	AP00644	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGS ALSSSGGQE	33	3323.88	1	45	0.745	112.42	-0.35
Penacidin-2a	<i>Penaeus vannamei</i>	AP00393	YRGGYTGPIRPPPIGRPPFRPV CNACYRLSVSDARNCCIKFGSC CHLVK	50	5524.52	7	36	-0.248	60.4	1.63
Pep27	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AP01283	MRKEFHNVLSGGQLLADKRPA RDYNRK	27	3230.7	4	29	-1.293	61.48	3.78
Phylloseptin-L1	<i>Hylomantis lemur & Agalychnis callidryas</i>	AP00973	LLGMIPLAISALSLSKL	18	1811.3	2	66	1.75	190	-1.79
Phylloseptin-PHa	<i>Pithecopus hypochondrialis</i>	AP03057	FLSLIPAAISAVSALANHF	19	1942.29	2	68	1.5	144.21	-1.16
Pis1	<i>Gadus morhua</i>	AP02136	FIHHIIGWISHGVRAIHRAIHG	22	2527.97	7	50	0.441	128.64	0.51
Pis2	<i>Gadus morhua</i>	AP02137	FLHHIVGLIHHGLSLFGDRAD	21	2354.7	3	47	0.452	130	0.48
Piscidin 1	<i>Morone saxatilis</i>	AP00473	FFHHIFRGIVHVGKTIHRLVTG	22	2572.06	3	45	0.455	110.45	0.70
Plantaricin A	<i>Lactobacillus plantarum C11, WCFS1, V90</i>	AP00035	KSSAYS LQMGATAIKQVKKLF KKWGW	26	2985.58	6	42	-0.423	67.69	0.81

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Porcine NK-Lysin	<i>Sus scrofa</i>	AP00429	GLICESCRKIIQKLEDMVGPQPN EDTVTQAASRVCDKMKILRGV CKKIMRTFLRRISKDILTGKKPQ AICVDIKICKE	78	8834.68	6	42	-0.213	97.44	1.92
PR-39	<i>Sus scrofa</i>	AP00396	RRRPRPPYLPRPRPPFFPPRLPP RIPPGFPPRFPPRFPP	39	4720.7	11	20	-1.308	30	3.04
Prepromelittin-related peptide	<i>Rana tagoi</i>	CAMPSQ156	AIGSILGALAKGLPTLISWIKNR	23	2392.91	4	52	0.73	148.7	-0.34
Pseudhymenochirin-1Pb	<i>Pseudhymenochirus merlini</i>	AP02318	IKIPSFERNILKKVVGKEAVSLIAG ALKQS	29	3156.85	5	48	0.328	124.48	0.55
Pseudhymenochirin-2Pa	<i>Pseudhymenochirus merlini</i>	AP02319	GIFPIFAKLLGKVIKVASSLISKG RTE	27	2873.52	4	48	0.648	130	0.06
Psyle A	<i>Psychotria leptothyrsa</i>	DRAMP00771	GIACGESCVFLGCFIPGCSCSKS VCYFN	28	2936.5	1	53	0.882	66.07	-0.36
Psyle C	<i>Psychotria leptothyrsa</i>	DRAMP00772	KLCGETCFKFKCYTPGCSCSY FCK	25	2844.4	3	40	-0.06	15.6	0.71
Psyle E	<i>Psychotria leptothyrsa</i>	DRAMP00773	GVIPCGESCVFIPCISSVLGCSC NKVCYRD	31	3280.91	1	48	0.652	87.74	0.40
Pyrularia thionin	<i>Pyrularia pubera</i>	AP00236	KSCCRNTWARNCYNVCRLPGT ISREICAKKCDCKIISGTTCP PSDY PK	47	5288.19	6	36	-0.511	51.91	2.32
Ranaxenin	<i>Rana catesbeiana</i>	AP00513	FLGGLIKIVPAMICAVTKKC	20	2105.73	3	65	1.4	136.5	-1.34
Ranatuerin-2PLx	<i>Rana palustris</i>	AP03040	GIMDTVKNAAKNLAGQLLDKL KCSITAC	28	2920.49	2	50	0.229	108.21	0.69
Ranatuerin-2Ya	<i>Lithobates yavapaiensis</i>	AP01418	GLMDTIKGVAKTVAASWLDKL KCKITGC	28	2951.59	3	50	0.343	101.07	0.29
RP9	<i>Crocodylus siamensis</i>	AP02691	RGSALTHLP	9	951.09	1	33	-0.2	97.78	1.44
Scolopendrasin VII	<i>Scolopendra subspinipes mutilans</i>	AP02544	FCTCNVKGFNANKRGIHYP	20	2273.7	5	40	-0.275	58.5	1.40
Sequence 1 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15628	CVHAYRS	7	834.95	1	42	-0.186	55.71	2.28
Sequence 10 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15637	CVHTYRA	7	848.98	1	42	-0.171	55.71	2.16
Sequence 10 from Patent US 20100279918	<i>Mus sp.</i>	DRAMP17291	MANLGYWLLALFVTMWTDVG LCKKRPKP	28	3252.99	3	53	0.3	97.5	0.01

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Sequence 12 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15639	CVHTFRA	7	832.98	1	57	0.414	55.71	1.72
Sequence 2 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15629	CVHAYRA	7	818.95	1	57	0.186	70	1.53
Sequence 3 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15630	CVHAFRS	7	818.95	1	57	0.4	55.71	1.83
Sequence 4 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15631	CVHAFRA	7	802.95	1	71	0.771	70	1.09
Sequence 4 from Patent US 20100279918	<i>Human immunodeficiency VIH</i>	DRAMP17285	GRKKRRQRRRPPQ	13	1719.04	8	0	-3.492	0	8.52
Sequence 5 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15632	CVHSYRS	7	850.95	1	28	-0.557	41.43	3.02
Sequence 5 from Patent US 20100279918	<i>Herpes simplex virus type</i>	DRAMP17286	DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRVD	33	3547.91	6	27	-1.348	33.03	4.85
Sequence 6 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15633	CVHSYRA	7	834.95	1	42	-0.186	55.71	2.28
Sequence 6 from Patent US 20100279918	<i>Murinae gen. sp.</i>	DRAMP17287	LLIILRRRIRKQAHASK	18	2209.72	6	44	-0.444	141.11	3.10
Sequence 7 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15634	CVHSFRS	7	834.95	1	42	0.029	41.43	2.58
Sequence 7 from Patent US 20100279918	<i>Rattus sp.</i>	DRAMP17288	RVIRVWFQNKRCCKDKK	16	2104.55	6	37	-1.394	60.62	4.26
Sequence 8 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15635	CVHSFRA	7	818.95	1	57	0.4	55.71	1.83
Sequence 8 from Patent US 20100279918	<i>Homo sapiens (Human)</i>	DRAMP17289	LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP	24	2610.91	0	33	-0.212	52.92	0.74
Sequence 9 from Patent US 20040043936	<i>Sus scrofa (Pig)</i>	DRAMP15636	CVHTYRS	7	864.97	1	28	-0.543	41.43	2.90

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Sesquin	<i>Vigna sesquipedalis</i>	AP00553	KTCENLADTY	10	1157.26	-1	30	-0.9	49	2.49
SK84	<i>Drosophila virilis</i>	AP00140	SQLGDLGSGAGQGSGGGGSIR AAGGAFGKLEAAREEEFFYKK QKEQLERLKNQIHQAEFHHQ QIKEHEEAIQRHKDFLNNLHK	84	9338.27	-1	28	-1.093	60.6	2.50
Ss-arsinin	<i>Scylla serrata</i>	AP03061	SPRVRRRYGRPFGRPFVGGQF GGRPGVCIRSPCPCANYG	41	4442.15	8	29	-0.563	33.17	2.37
Stigmurin	<i>Tityus stigmurus</i>	AP02531	FFSLIPSLVGGGLISAFK	17	1796.18	1	58	1.535	137.65	-1.50
Sungsanpin	<i>Especies marinas</i>	AP02720	GFGSKPIDSFGLSWL	15	1610.83	0	40	0.28	78	-0.09
Tachyplesin I	<i>Streptomyces Tachypleus tridentatus (Japanese horseshoe crab)</i>	DRAMP02926	KWCFRVCYRGICYRRCR	17	2268.77	7	47	-0.518	40	3.53
Tachyplesin I	<i>Tachypleus tridentatus, Tachypleus gigas, Carcinoscorpius rotundicauda</i>	AP00214	KWCFRVCYRGICYRRCR	17	2268.77	7	47	-0.518	40	3.53
Temporin 1OLa	<i>Rana akalooasae</i>	AP00871	FLPFLKSILGKIL	13	1488.92	3	61	1.477	180	-1.69
Temporin L	<i>Rana temporaria</i>	AP00101	FVQWFSKFLGRIL	13	1640.99	3	61	0.823	112.31	-0.12
Temporin-1CEa	<i>Rana chensinensis</i>	AP01794	FVDLKKIANIINSIF	15	1735.1	2	60	0.935	156	0.00
Temporin-1CEb	<i>Rana chensinensis</i>	AP00605	ILPILSLIGLLGK	14	140.82	3	58	1.786	222.86	-2.37
Temporin-1Oc	<i>Rana Ornativentris</i>	AP00819	FLPLLASLFSRLF	13	1523.88	2	69	1.654	157.69	-1.04
Temporin-1RNb	<i>Rana nigromaculata</i>	AP02296	ILPIRSLIKKLL	12	1406.86	4	58	1.167	227.5	-0.41
Temporin-1RNb	<i>Rana nigromaculata</i>	AP02297	FLPLKCLRFGLL	12	1444.87	4	58	0.858	162.5	-0.45
Temporin-L	<i>Rana temporaria (European common frog)</i>	DRAMP01746	FVQWFSKFLGRIL	13	1640.99	3	61	0.823	112.31	-0.12
Temporin-La	<i>Lithobates Catesbeianus</i>	AP02141	LLRHVVKILEKYL	13	1624.05	4	53	0.6	194.62	0.38

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Temporin-PE	<i>Pelophylax kl.esculentus</i>	DRAMP18658	FLPIVAKLLSGLL	13	1383.78	2	69	1.969	210	-2.33
Tilapia piscidin 4	<i>Oreochromis niloticus</i>	DRAMP18494	FIHHIIGGLFSAGKAIHRLIRRRR R	25	2981.6	7	44	-0.128	117.2	2.62
TP	<i>Cepas aisladas del intestino</i>	AP02926	ASVVNKLTTGGVAGLLK	16	1526.84	2	50	0.85	140	-0.60
TP4	<i>Oreochromis niloticus</i>	AP02135	FIHHIIGGLFSAGKAIHRLIRRRR R	25	2981.6	7	44	-0.128	117.2	2.62
TPP3	<i>Lycopersicon esculentum</i>	AP00984	QICKAPSQTFPGLCFMDSSCRK YCIKEKFTGGHCSKLRKCLCT KPC	47	5305.36	7	38	-0.364	43.62	1.62
TsAP-1	<i>Tityus serrulatus</i>)	DRAMP03687	FSLSLPSLVGGSSISAFK	17	1736.08	1	52	1.324	137.65	-1.12
TsAP-2	<i>Tityus serrulatus, Turrilites costatus, Tityus obscurus</i>	AP02235	FLGMIPGLIGGLISAFK	17	1734.17	1	58	1.547	143.53	-2.02
TsAP-2	<i>Tityus serrulatus</i>	DRAMP03688	FLGMIPGLIGGLISAFK	17	1734.17	1	58	1.547	143.53	-2.02
Turmerin	<i>Curcuma longa</i>	DRAMP02472	LCPLDVLQLSSELLDIDGNEVE ASRILSDITAFGGIRCLTVVQS RGIGTIHSSPYRFIAEGHPLSLKD MDGWFRVSDDEFNNYK	85	9416.66	-6	40	0	103.18	1.46
Vaby A	<i>Viola abyssinica</i>	AP01784	GLPVCGETCAGGTCNTPGCSCS WPICTRN	29	2888.29	0	37	0.076	40.34	0.74
Vaby D	<i>Viola abyssinica</i>	AP01785	GLPVCGETCFGGTCNTPGCTCD PWPVCTR	30	3089.51	-1	36	-0.043	32.33	0.86
Varv peptide A	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00784	GLPVCGETCVGGTCNTPGCSCS WPVCTR	29	2902.32	0	37	0.148	43.45	0.70
Varv peptide B	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00785	GLPVCGETCFGGTCNTPGCSCD PWPMCSR	30	3093.52	-1	36	-0.127	22.67	0.97
Varv peptide C	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00786	GVPICGETCVGGTCNTPGCSCS WPVCTR	29	2902.32	0	37	0.172	43.45	0.70
Varv peptide D	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00787	GLPICGETCVGGTCNTPGCSCS WPVCTR	29	2902.32	0	37	0.155	46.9	0.69
Varv peptide E	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00788	GLPICGETCVGGTCNTPGCSCS WPVCTR	29	2916.34	0	37	0.159	46.9	0.67
Varv peptide F	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00789	GVPICGETCTLGTCYTAGCSCS WPVCTR	29	2983.43	0	41	0.341	50.34	0.50
Varv peptide G	<i>Viola arvensis</i>	DRAMP00790	GVPVCGETCFGGTCNTPGCSCD PWPVCSR	30	3047.43	-1	36	-0.037	29	0.94

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Viba 15	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00782	GLPVCGETCVGGTCNTPGCACS WPVCTR	29	2886.32	0	41	0.238	46.9	0.52
Viba 17	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00781	GLPVCGETCVGGTCNTPGCGCS WPVCTR	29	2872.29	0	37	0.162	43.45	0.55
Vibi E	<i>Viola biflora</i>	AP01121	GIPCAESCWVWPCTVTALIGCGC SNKVCYN	30	3105.68	0	53	0.817	87.67	-0.35
Vibi G	<i>Viola biflora</i>	AP01123	GTFFCGESCWFIPCLTSAIGCSC KSKVCYKN	31	3246.85	2	45	0.471	59.68	0.25
Vibi H	<i>Viola biflora</i>	AP01124	GLLPCAESCWYIPCLTTVIGCSC KSKVCYKN	31	3297	2	48	0.668	94.19	-0.07
Vigno 5	<i>Viola ignobilis</i>	AP02657	GLPLCGETCVGGTCNTPGCSCG WPVCVRN	29	2884.34	0	41	0.317	56.9	0.29
Viphi A	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00780	GSIPCGESCWFIPCISSVIGCACK SKVCYKN	31	3196.84	2	48	0.703	81.61	0.00
Viphi D	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00779	GIPCGESCWFIPCISSVIGCSCSS KVCYRN	30	3112.68	1	46	0.75	81	0.30
Viphi E	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00778	GSIPCGESCWFIPCISAVIGCSCS NKVCYKN	31	3182.77	1	48	0.716	81.61	0.03
Viphi F	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00777	GSIPCGESCWFIPCISAIIGCSCSS KVCYKN	31	3169.77	1	48	0.813	84.84	-0.09
Viphi G	<i>Viola philippica</i>	DRAMP00776	GSIPCEGSCWFIPCISAIIGCSCSN KVCYKN	31	3196.79	1	48	0.726	84.84	0.01
Viscotoxin 1-PS	<i>Viscum album</i>	AP01278	KSCCPNTTGRNIYNTCRFGGGS REVCARISGCKIISASTCPSDYP K	46	4903.59	5	30	-0.448	44.57	2.17
Viscotoxin A1	<i>Viscum album</i>	AP01279	KSCCPNTTGRNIYNTCRLTGSS RETCALSGCKIISASTCPSNYP K	46	4916.63	6	28	-0.55	46.74	2.19
Viscotoxin A2	<i>Viscum album</i>	AP01281	KSCCPNTTGRNIYNTCRFGGGS RQVCASLSGCKIISASTCPSDYP K	46	4833.5	5	30	-0.383	44.57	1.89
Viscotoxin A3	<i>Viscum album</i>	AP01277	KSCCPNTTGRNIYNACRLTGAP RPTCALSGCKIISGSTCPSDYP K	46	4835.6	6	30	-0.463	48.91	1.83
Viscotoxin B	<i>Viscum album</i>	AP01282	KSCCPNTTGRNIYNTCRLGGGS RERCASLSGCKIISASTCPSDYP K	46	4857.52	5	28	-0.55	46.74	2.29
Viscotoxin B2	<i>Viscum coloratum</i>	AP01284	KSCCKNTTGRNIYNTCRFAGGS RERCALSGCKIISASTCPSDYP K	46	4977.72	7	30	-0.641	40.43	2.48
Viscotoxin C	<i>Viscum album ssp Coloratum ohwi</i>	AP01280	KSCCPNTTGRNIYNTCRFAGGS RERCALSGCKIISASTCPSDYP K	46	4946.66	6	30	-0.591	40.43	2.36

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	ID	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
VmCT1	<i>Vaejovis mexicanus smithi</i>	AP02216	FLGALWNVAKSVF	13	1451.73	2	69	1.208	120	-1.16
XLAsp-P1	<i>Xenopus laevis</i>	AP02670	DEDDD	5	607.49	-5	0	-3.5	0	8.33

ANEXO B. SECUENCIAS PEPTIDICAS DE ANFIBIOS

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
[Ala1,Thr6,Ala11]-phyllokinin	<i>Physalaemus signifer</i>	APPGFTPFRIA	11	1173.38	1	45	0.3	53.64	0.18
[Asn3,Lys6,Phe13]3-14-bombesin	<i>Pelophylax ridibundus</i>	NLGKQWAVGHFM	12	1387.62	1	50	-0.108	65	0.17
Adenopleurain-A1	<i>Babina adenopleura</i>	CFFDRIKALTKNVTLELLNTITCKLPVTPP	30	3390.1	2	46	0.343	113.67	0.76
Alyteserin-1Ma	<i>Alytes maurus</i>	GFKEVLKADLGLSLVKGIAAHVAN	23	2337.75	1	52	0.483	123.04	0.08
Alyteserin-1Mb	<i>Alytes maurus</i>	GFKEVLKAGLGLSLVKGIPAHVAN	23	2305.75	2	47	0.47	118.7	-0.25
Alytesin	<i>Alytes obstetricans</i>	QGRLGTQWAVGHLM	14	1553.8	1	42	-0.143	83.57	0.71
Amolopin-1d	<i>Amolops loloensis</i>	FLPMLAGLAANFLPELFCCKITKKC	24	2669.34	2	62	0.883	110	-0.71
Amolopin-p1	<i>Amolops loloensis</i>	NILSSIVNGINRALSFFG	18	1922.21	1	50	0.806	130	0.31
Amolopin-p-LF1_2	<i>Amolops lifanensis</i>	NILSSIANGINRALSFFG	18	1894.16	1	50	0.672	119.44	0.69
Amolopkinin PPB W1	<i>Amolops wuyiensis</i>	VALPPGFTPFR	11	1201.43	1	45	0.455	70.91	-0.01
Amolopkinin PPB W2	<i>Amolops wuyiensis</i>	AALPPGFTPFR	11	1173.38	1	45	0.236	53.64	0.18
Andersonin-B1	<i>Odorrana andersonii</i>	ALFKIMKKIAESL	13	1491.9	2	61	0.685	135.38	-0.13
Andersonin-Y2	<i>Odorrana andersonii</i>	FLPKLFAGIISKNF	14	1594.96	2	57	0.907	118.57	-0.73
Antimicrobial peptide_Bmf	<i>Bombina maxima</i>	GIGGALLSVGKSALKDLAKGLAEHF	25	2452.88	1	48	0.488	121.2	-0.19
Antimicrobial peptide_Bmi	<i>Bombina maxima</i>	GIGGKILGGLKTVLKDAAKELAATYLH	27	2738.27	2	44	0.33	126.67	-0.1
Antimicrobial peptide_Bmu	<i>Bombina maxima</i>	GIGGALLSVGKSALKGLAKGLAEHF	25	2394.84	2	48	0.612	121.2	-0.57
Aurein-1.1	<i>Litoria raniformis</i>	GLFDIHKKIAESI	13	1446.75	1	53	0.8	157.69	-0.02
Aurein-1.2	<i>Litoria raniformis</i>	GLFDIHKKIAESF	13	1480.77	1	53	0.669	127.69	0.12
Aurein-3.1	<i>Litoria aurea</i>	GLFDIVKKIAGHIAGSI	17	1739.09	2	52	0.935	143.53	-0.59
Aurein-3.1.1	<i>Litoria aurea</i>	GLFDIVKKIAGHIA	14	1481.8	1	57	0.9	146.43	-0.55
Aurein-3.1.2	<i>Litoria aurea</i>	FDIVKKIAGHIAGSI	15	1568.88	1	53	0.833	136.67	-0.28
Aurein-3.2	<i>Litoria aurea</i>	GLFDIVKKIAGHIASSI	17	1769.12	2	52	0.912	143.53	-0.34
Aurein-3.3.1	<i>Litoria raniformis</i>	FDIVKKIAGHIVSSI	15	1626.96	1	53	0.967	149.33	-0.14
Aurein-4.1	<i>Litoria aurea</i>	GLIQTIKEKLELAGGLVTGIQS	23	2396.85	1	39	0.226	135.65	0.25

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Aurein-4.2	<i>Litoria aurea</i>	GLLQTIKEKLKEFAGGVVTGVQS	23	2402.82	1	39	0.157	110	0.41
Aurein-4.4	<i>Litoria aurea</i>	GLLQTIKEKLKELATGLVIGVQS	23	2438.93	1	43	0.396	148.26	0.11
Aurein-5.2	<i>Litoria aurea</i>	GLMSSIGKALGGLIVDLKPKTPAS	25	2452.98	2	44	0.6	124.8	-0.36
Bombinin-like peptide 1	<i>Bombina variegata</i>	GIGGALLSAAKVGLKGLAKGLAEHFAN	27	2564.03	2	51	0.6	119.63	-0.55
Bombinin-like peptide 2	<i>Bombina variegata</i>	GIGASILSAGKSALKGFAKGLAEHFAN	27	2616.02	2	48	0.389	94.44	-0.04
Bombinin-like peptide 4	<i>Bombina orientalis</i>	GIGAAILSAGKSIKGLANGLAEHF	25	2408.83	2	52	0.784	129.2	-0.6
Bradykinin-like peptide AV-12	<i>Ascaphus truei</i>	APVPGLSPFRRVV	12	1238.5	1	50	0.875	113.33	-0.37
Brevinin-1Eb	<i>Rana esculenta</i>	VIPFVASVAEMQHVYCAASRKC	23	2480.94	2	60	0.735	89.13	0.42
Brevinin-1Eba	<i>Rana esculenta</i>	VIPFVASVAEMMPHVYCAASRKC	24	2581.12	1	62	0.863	85.42	-0.06
Brevinin-1Ed	<i>Rana esculenta</i>	VIPFVASVAEMMHVYCAASKRC	24	2621.15	1	62	0.796	85.42	0.13
Brevinin-1-OR1	<i>Odorrana rotodora</i>	LPFVAGVAAEMMQHVYCAASKKC	23	2454.96	1	60	0.648	76.52	-0.24
Brevinin-1-OR11	<i>Odorrana rotodora</i>	LAFVAGVAAEMMQHVYCAASKKC	23	2428.93	1	65	0.796	80.87	-0.32
Brevinin-1-OR4	<i>Odorrana rotodora</i>	INPFVAGVAAEMMQHVYCAASKKC	24	2569.07	1	58	0.504	73.33	0.04
Brevinin-1-OR5	<i>Odorrana rotodora</i>	ILPFVAGVAAEMMKHVYCAASKKC	24	2568.17	2	62	0.792	89.58	-0.43
Brevinin-1-OR7	<i>Odorrana rotodora</i>	QLPFVAGVACEMQCVCYCAASKKC	24	2553.1	1	62	0.767	69.17	-0.18
Brevinin-2SN4	<i>Sylvirana spinulosa</i>	GAFGDLLKGVAKEAGLKLLNMAQCCKLSGNC	30	3050.64	2	50	0.267	101	0.58
Caerin 1.14	<i>Litoria caerulea</i>	SVLGKSVAKHLPVVPVIAEKT	22	2309.78	2	45	0.418	128.18	0.11
Caerin 2.6	<i>Litoria splendida</i>	GLVSSIGKVLGGLLADVVKSKGQPA	25	2393.85	2	44	0.616	132.4	-0.31
Caerin-1.11	<i>Litoria caerulea</i>	GLLGAMFKVASKVLPVVPVPAITEHF	25	2662.23	2	56	0.896	120	-0.73
Caerin-2.1	<i>Litoria splendida</i>	GLVSSIGRALGGLLADVVKSKGQPA	25	2393.81	2	44	0.496	124.8	0.14
Caerin-2.2	<i>Litoria gilleni</i>	GLVSSIGRALGGLLADVVKSKGQPA	25	2465.88	1	44	0.372	124.8	0.21
Caerin-2.4	<i>Litoria caerulea</i>	GLVSSIGKALGGLLADVVKTKGQPA	25	2451.89	1	44	0.4	124.8	0.04
Caerin-2.5	<i>Litoria gilleni</i>	GLVASIGRALGGLLADVVKSKGQPA	25	2449.88	1	48	0.476	128.8	0.53
Caerin-2.6	<i>Litoria splendida</i>	GLVSSIGKVLGGLLADVVKSKGQPA	25	2393.85	2	44	0.616	132.4	-0.31
Caerin-2.7	<i>Litoria splendida</i>	GLVSSIGKALGGLLADVVKSKGQPA	25	2393.85	2	44	0.616	132.4	-0.31
Caerin-3.1	<i>Litoria gilleni</i>	GLWQKIKDKASELVSGIVEGVK	22	2384.8	2	40	-0.105	115	0.82

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Caerin-3.3	<i>Litoria caerulea</i>	GLWEKIKEKANELVSGIVEGVK	22	2426.84	1	40	-0.227	115	0.94
Caerin-3.5	<i>Litoria gracilentia</i>	GLWEKVKEKANELVSGIVEGVK	22	2412.81	1	40	-0.241	110.45	0.98
Caerin-4.1	<i>Litoria caerulea</i>	GLWQKIKSAAGDLASGIVEGIKS	23	2328.69	2	43	0.157	110.43	0.33
Caerin-4.2	<i>Litoria caerulea</i>	GLWQKIKSAAGDLASGIVEAIKS	23	2342.72	2	47	0.252	114.78	0.29
Caerin-4.3	<i>Litoria caerulea</i>	GLWQKIKQAAGDLASGIVEGIKS	23	2369.75	1	43	0.039	110.43	0.43
Catesbeianalectin	<i>Lithobates catesbeianus</i>	FLTTPGMFTFGKLLGK	15	1657.05	2	46	0.647	78	-0.84
Citropin-1.2.3	<i>Litoria citropa</i>	GLFDIIKKVAS	11	1190.45	1	54	0.827	141.82	-0.11
Citropin-2.1.3	<i>Litoria citropa</i>	GLIGSIGKALGGLLVDLKPKLQAAS	26	2519.07	2	50	0.835	153.85	-0.76
CPF-P4	<i>Xenopus petersii</i>	GFGSFLGKALKAAKIGANVLGGAPEQ	27	2615.07	2	48	0.426	101.48	-0.37
CZS-2	<i>Cruziophyla calcarifer</i>	GFLDVIKHVGAALGVVTHLINQ	23	2429.89	2	52	0.739	143.91	-0.27
CZS-3	<i>Cruziophyla calcarifer</i>	GFLDVVKHIGKAALGAVTHLINQ	23	2401.84	2	52	0.635	135.65	-0.17
Dahlein-4.1	<i>Litoria dahlii</i>	GLWQLIKDKIKDAATGFVTGIQS	23	2489.9	2	43	0.074	106.09	0.57
Dahlein-4.3	<i>Litoria dahlii</i>	GLWQLIKDKFKDAATGFVTGIQS	23	2523.91	1	43	0	89.13	0.66
Dahlein-5.1	<i>Litoria dahlii</i>	GLLSIGNAIGAFIANKLKP	20	1954.34	2	50	0.715	132	-0.69
Dahlein-5.3	<i>Litoria dahlii</i>	GLLASLGKVLGGYLAEKLKP	20	2027.48	2	45	0.505	141.5	-0.69
Dermadistinctin-Q2	<i>Phyllomedusa distincta</i>	GLWSKIKEAAKTAGLMAMGFVNDMV	25	2669.21	1	56	0.416	86	-0.01
Dermaseptin AA-3-4	<i>Agalychnis annae</i>	GMWGSLLKGVAIVVVKHVLPHALSSQQS	27	2831.33	2	44	0.322	108.15	0.02
Dermaseptin H4	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	GLWSTIKNVGKEAAIAAGKAALGALGEQ	28	2725.14	1	50	0.254	105	0
Dermaseptin H5	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	GLWSTIKNVGKEAAIAAGKAVLGSLEQ	28	2769.19	1	46	0.246	108.21	0.1
Dermaseptin-2	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	GLWKSLLKNVGAAGKAALNAVTDVMNQ	28	2869.38	2	53	0.361	115	0.15
Dermaseptin-C3	<i>Phyllomedusa bicolor</i>	SVLSTITDMAKAAGRAALNAITGLVNQ	27	2687.11	1	51	0.541	115.93	0.3
Dermaseptin-H3	<i>Phyllomedusa azurea</i>	GLWSTIKNVAAAAGKAALGAL	21	1983.34	2	61	0.848	121.43	-0.84
Dermaseptin-H7	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	GLWSKIKDVAAAAGKAALGAVNEAL	25	2424.83	2	60	0.544	117.6	-0.2
Dermaseptin-J4	<i>Phasmahyla jandaia</i>	ALWKDMLSGIGKLAGQAALGAVKTLV	26	2612.17	2	57	0.773	131.54	-0.7
Dermaseptin-LI1	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	AVWKDFLKNIGKAAGKAVLNSVTDMVNE	28	3019.51	1	50	0.036	97.5	0.87

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Dermaseptin-PS3	<i>Phyllomedusa tarsius</i>	ALWKDILKNAGKAALNEINQIVQ	23	2550.98	2	52	-0.052	131.74	0.83
Deserticolin-1	<i>Crinia deserticola</i>	GLADFLNKAVGKVVDFVKS	19	2007.36	2	52	0.516	112.63	0.21
DRP-AC1	<i>Agalychnis callidryas</i>	SLLSTLGNMAKAAGRAALNAITGLVNQ	27	2656.1	2	51	0.511	119.63	0.23
Fallaxidin 3.2	<i>Litoria fallax</i>	GLLDFAKHVIGIASKLG	17	1739.09	1	52	0.853	143.53	-0.59
Frenatin 3	<i>Litoria infrafrenata</i>	GLMSVLGHAVGNVLGGLFKPKS	22	2181.62	2	45	0.664	115	-0.65
Frenatin 4.1	<i>Litoria infrafrenata</i>	GFLEKLTGAKDFASAFVNSIKGT	24	2529.92	2	41	-0.008	73.33	0.84
Granulosin-A1	<i>Amolops granulosus</i>	FLPLFLPKIICEITKCC	17	2006.58	2	58	0.965	137.65	-0.7
Kassinatuerin-1	<i>Kassina senegalensis</i>	GFMKYIGPLIPHAVKAISDLI	21	2283.8	2	52	0.833	134.76	-0.77
Lividin-1	<i>Odorrana rotodora</i>	ILPFVAGVAAEMMQHVYCAASKKC	24	2568.12	1	62	0.808	89.58	-0.43
Lividin-1-RA	<i>Odorrana andersonii</i>	FLPVAGVAAEMQHVCAISKKC	22	2349.85	1	63	0.9	93.18	-0.43
Lividin-A1	<i>Odorrana livida</i>	FSLLLTQQPRPVL	13	1511.83	1	46	0.462	142.31	0.54
Macrotympanain-B1	<i>Odorrana macrotympana</i>	PYILYEKKSIPY	12	1513.8	1	25	-0.533	97.5	0.58
Maculatin-2.1	<i>Litoria genimaculata</i>	GFVDFLKKVAGTIANVVT	18	1879.23	2	55	0.961	118.89	-0.32
Maculatin-3.1	<i>Litoria genimaculata</i>	GLLQTIKEKLESLESLAKGIVSGIQA	26	2726.21	1	42	0.262	138.85	0.45
Magainin-B1	<i>Xenopus amieti</i>	GKFLHSAGKFGKAFLEVMIG	21	2194.62	2	47	0.429	79.05	-0.32
Mantzorumin-C1	<i>Amolops mantzorum</i>	NILSGIANGINRVLSWFG	18	1931.22	1	50	0.622	130	0.16
Margaratain-C1	<i>Odorrana margaretae</i>	GMLKWKNDFFHFLQVWLLISCQNYFVK	27	3406.07	2	55	0.259	93.7	0.15
Maximin-H13	<i>Bombina maxima</i>	GIGGVLLSAGKAALKGLAKVLAEKYAD	27	2614.12	2	51	0.593	130.37	-0.44
Maximin-H14	<i>Bombina maxima</i>	GIGGALLSAGKSALKGLAKGLADHFAN	27	2537.94	2	48	0.415	108.89	-0.2
Maximin-H16	<i>Bombina maxima</i>	DIGTKILGGVKTALKGALKELASTYVN	27	2761.25	2	40	0.226	119.26	0.32
Maximin-S5	<i>Bombina maxima</i>	GSNKGFNFMVDMIQALSK	18	1987.32	1	44	-0.028	65	0.95
Maximin-y	<i>Bombina maxima</i>	GIGGALLSAGKSALKGLAKGFAEHF	25	2400.81	2	48	0.476	98	-0.41
Maximin-z	<i>Bombina maxima</i>	GIGGALLSAGKSALKGLAKGLVEHFAN	27	2580.03	2	48	0.504	115.93	-0.35
Nigroain-D	<i>Rana nigrovittata</i>	FTMKKSLLIFFLGTISLSLCEQER	25	2918.55	1	52	0.704	124.8	0.32
Nigroain-D-SN1	<i>Sylvirana spinulosa</i>	CQWQFISPSRAGCIGP	16	1750.02	1	43	0.037	55	0.71
Nigrocina-1-OA2	<i>Odorrana andersonii</i>	GIFGKILGVGKKTLCESLGMCM	21	2154.67	2	47	0.743	106.67	-0.56

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Nigrosin-OG2	<i>Odorrana grahami</i>	GLLGKILGVEKKVLCGLSGMC	21	2118.68	2	52	0.99	139.05	-0.96
Ocellatin-1	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	GVVDILKGAGKDLLAHLVKGISEKV	25	2560.08	2	48	0.516	148	0.05
Ocellatin-2	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	GVLDFIKDAAKQILAHAAEKQI	22	2379.78	1	54	0.195	124.55	0.68
Ocellatin-3	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	GVLDFIKDAAKQILAHAAEKQI	21	2202.58	1	57	0.438	149.05	0.67
Ocellatin-4	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	GLLDFVTGVGKDIFAQLIKQI	21	2275.72	1	52	0.81	143.81	-0.28
Ocellatin-5	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	AVLDILKDVGKGLLSHFMEKV	21	2312.8	1	52	0.562	139.05	0.15
Ocellatin-6	<i>Leptodactylus ocellatus</i>	AVLDFIKAAGKGLVTNIMEKVG	22	2274.75	2	54	0.691	124.09	-0.18
Ocellatin-PT3	<i>Leptodactylus pustulatus</i>	GVIDIIKGAGKDLIAHAIGKLAEKV	25	2530.05	2	52	0.592	148.4	-0.09
Ocellatin-V1	<i>Leptodactylus validus Garman (Caribbean frog)</i>	GVVDILKGAGKDLLAHALSCLSEKV	25	2562.05	2	48	0.376	140.4	0.27
Ocellatin-V2	<i>Leptodactylus validus Garman (Caribbean frog)</i>	GVLDFIKGAGKDLLAHALSCLSEKV	25	2576.07	2	48	0.388	144.4	0.27
Ocellatin-V3	<i>Leptodactylus validus Garman (Caribbean frog)</i>	GVLDFIKGAGKDLLAHALSCLSEKV	25	2549.01	1	48	0.488	144.4	0.16
Odorranain-C10	<i>Odorrana grahami</i>	GVLGTVKDLLIGAGKSAARVC	21	2028.44	2	52	0.833	130	-0.07
Odorranain-G-RA3	<i>Odorrana andersonii</i>	LMPVLCSSFKRC	12	1383.75	2	58	0.825	89.17	0.37
Odorranain-H-RA1	<i>Odorrana andersonii</i>	TMKKPLLLLSLGTINLSLCQ	21	2333.92	2	52	0.881	148.57	-0.55
Odorranain-H-RA10	<i>Odorrana andersonii</i>	GIFGKILGVGKKVLCESLGMG	21	2152.7	2	52	0.976	120.48	-0.87
Odorranain-J-OA1	<i>Odorrana grahami</i>	GLFTLIKAYKLDAPTACN	20	2095.48	1	50	0.545	107.5	-0.17
Odorranain-J-OA2	<i>Odorrana grahami</i>	GLFTLIKAYKNDAPTACN	20	2096.43	1	45	0.18	88	0.4
Odorranain-J-RA	<i>Odorrana andersonii</i>	GLFTIKCAYKLIAPTACN	19	2026.48	2	57	0.947	113.16	-0.66
Odorranain-P1a	<i>Odorrana grahami</i>	VIPFVASVAEMMQHVYCAASKKC	24	2584.12	1	62	0.808	85.42	-0.22
Odorranain-P1c	<i>Odorrana grahami</i>	VIPSVASVAEMMQHVYCAASKKC	24	2524.02	1	58	0.658	85.42	0.04
Odorranain-R1	<i>Odorrana grahami</i>	GFSPNLPKGGLRIS	14	1442.68	2	28	-0.214	83.57	0.95
Odorranain-V1	<i>Odorrana grahami</i>	GLLSGTSVRSI	12	1146.31	1	33	0.625	121.67	0.5

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Odorranalectin-RA1	<i>Odorrana andersonii</i>	ASPKCFKYNVLACT	14	1544.85	2	50	0.264	62.86	0.49
Odorranalectin-RA2	<i>Odorrana andersonii</i>	ASPKCFKYYVLACT	14	1593.92	2	50	0.421	62.86	-0.05
OGC-RA1	<i>Odorrana grahami</i>	YINWKSPDAIYHLAK	15	1819.09	1	40	-0.5	91.33	0.93
Palustrin-2AR	<i>Rana areolata</i>	GFISTVKNLATNVAGTVIDTIKCKVTGGC	29	2911.42	2	44	0.6	100.69	0.35
Palustrin-2ISd	<i>Odorrana ishikawae</i>	GFMSTASNVLTNVAGTVMDKLKCKFTGAC	29	2995.54	2	48	0.421	67.24	0.24
Parkerin	<i>Nanorana parkeri</i>	GWANTLKNVAGGLCKITGAA	20	1945.27	2	50	0.365	93	-0.19
Phylloseptin 13	<i>Phyllomedusa azurea</i>	FLSLIPHAINAVGVHAKHF	19	2071.46	2	57	0.853	128.42	-0.55
Phylloseptin-1	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	FLSLIPHAINAVSAIAKHN	19	2016.37	2	57	0.779	138.95	-0.2
Phylloseptin-3	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	FLSLIPHAINAVSALANHG	19	1945.25	1	57	0.926	138.95	-0.54
Phylloseptin-5	<i>Phyllomedusa oreades</i>	FLSLIPHAINAVSAIAKHS	19	1989.35	2	57	0.921	138.95	-0.37
Phylloseptin-6	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	SLIPHAINAVSAIAKHF	17	1789.11	2	58	0.853	132.35	-0.33
Phylloseptin-O1	<i>Phyllomedusa hypochondrialis</i>	FLSLIPHAINAVSTLVHHS	19	2056.4	1	52	0.916	143.68	-0.3
Phylloxin-B1	<i>Phyllomedusa bicolor</i>	GWMSKIASGIGTFLSGMQQ	19	1999.33	1	42	0.247	66.84	-0.04
Phylloxin-S1	<i>Phyllomedusa sauvagei</i>	GWMSKIASGIGTFLSGVQQG	20	2024.32	1	40	0.33	78	-0.17
Plasticin-C1	<i>Agalychnis callidryas</i>	GLLSGILNTAGLLGNLIGLSLN	23	2154.49	1	43	0.93	156.96	-0.82
Plasticin-C2	<i>Agalychnis callidryas</i>	GLLSGILNSAGLLGNLIGLSLN	23	2140.46	1	43	0.926	156.96	-0.79
Plasticin-S	<i>Phyllomedusa sauvagei</i>	GLVSDLLSTVTGLLGNLGGGGLKKI	25	2382.83	1	40	0.756	148	-0.62
Pleurain-N	<i>Babina pleuraden</i>	GFFDRIKALTKNVTLELLNTITCKLPVTPP	30	3344.02	2	43	0.247	113.67	0.32
Pleurain-R1	<i>Rana pleuraden</i>	CVHWMTNTARTACIAP	16	1775.09	1	56	0.325	61.25	0.69
Preprofallaxidin-7	<i>Litoria fallax</i>	GLVDFAKHVIGIASKL	16	1668.01	1	56	0.956	146.25	-0.52
Pseudin-1	<i>Pseudis paradoxa</i>	GLNTLKKVFGQLHEAIKLNHVQ	24	2715.19	2	41	-0.142	125.83	0.92
Pseudin-2	<i>Pseudis paradoxa</i>	GLNALKKVFGQIHEAIKLNHVQ	24	2685.17	2	45	-0.008	130	0.73
Pseudin-3	<i>Pseudis paradoxa</i>	GINTLKKVIQGLHEVIKLVSNHE	23	2570.03	1	39	-0.017	139.57	0.9
Pseudin-4	<i>Pseudis paradoxa</i>	GINTLKKVIQGLHEVIKLVSNHA	23	2511.99	2	43	0.213	143.91	0.22
Ranacyclin-B-RN6	<i>Rana nigrovittata</i>	SALVGCWTKSYPPNCFGRG	20	2140.46	2	35	-0.24	39	0.75

CONTINUACIÓN

Péptido	Fuente	Secuencia	Tamaño	PM	Q	% Hidrof.	GRAVY	Índice alifático	Índice de Boman
Ranatuérin-2ARa	<i>Rana areolata</i>	GLMDTVKNAAKNLAGQLLDTIKCKMTGC	28	2938.53	2	46	0.061	90.71	0.78
Ranatuérin-2AVb	<i>Rana arvalis</i>	GLMDMVKGAAKNLFASALDTLKCKITGC	28	2900.52	2	53	0.471	94.29	0.4
Ranatuérin-2PLc	<i>Rana palustris</i>	GLLDTIKNTAKNLAVGLLDKIKCKMTGC	28	2962.62	2	46	0.211	115	0.35
Ranatuérin-2PLe	<i>Rana palustris</i>	GIMDSVKNAAKNLAGQLLDTIKCKITAC	28	2920.49	2	50	0.254	108.21	0.75
Ranatuérin-2PLg	<i>Rana palustris</i>	GIMDTVKNAAKDLAGQLLDKIKCKITAC	28	2962.57	2	50	0.118	108.21	0.84
Ranatuérin-2PRa	<i>Rana pirica</i>	GLMDVFKGAAKNLLASALDKIRCKVTKC	28	2994.67	2	53	0.293	104.64	0.82
Ranatuérin-2PRE	<i>Rana pretiosa</i>	GIMNTVKDVATGVATHLLNMVKCKITGC	28	2918.54	2	50	0.586	104.29	0.14
Riparin-1.5 acid	<i>Crinia riparia</i>	FFLPCCAHHKGTGNH	14	1571.83	1	42	-0.136	35	0.56
Riparin-1.6	<i>Crinia riparia</i>	FPLPSCVYTRTC	12	1386.65	1	41	0.383	56.67	0.4
Schmackerin-B1	<i>Odorrana schmackeri</i>	FLPAFYVWLLRLCQQCFVQFPKNVET	26	3190.81	1	57	0.531	97.31	0.1
Signiferin-4.1	<i>Crinia signifera</i>	GFADLFGKVANLIKS	15	1579.86	1	53	0.607	110.67	0.02
Signiferin-4.3	<i>Crinia signifera</i>	GFADLFGKAVDFIKSRV	17	1870.18	1	52	0.459	91.76	0.85
Spinulosain-D1	<i>Hylarana spinulosa</i>	AMPWRPATGLLPIKPTHIKPLCGDD	25	2728.27	1	40	-0.208	86	0.68
SPX(1-22)	<i>Leptodactylus syphax</i>	GVL DILKGA AKDLAGHVATKVI	22	2189.63	1	54	0.745	146.36	-0.24
Temporin-1CEa	<i>Rana chensinensis</i>	FVDLKKIANIINSIFGK	17	1920.33	2	52	0.588	137.65	0.45
Temporin-1SKc	<i>Rana sakuraii</i>	AVDLAKIANIANKVLSSLFGK	21	2172.6	2	57	0.695	139.52	0.07
Temporin-PRc	<i>Rana pretiosa</i>	NFLDTLINLAKKFI	14	1649.99	2	57	0.629	146.43	0.42
Tigerinin-1	<i>Rana tigerina</i>	FCTMIPIPCY	11	1343.68	1	54	0.818	70.91	0
Uperin-2.2	<i>Uperoleia inundata</i>	GFVDLAKKVVGGIRNALGI	19	1927.32	2	52	0.774	138.42	-0.04
Uperin-2.4	<i>Uperoleia inundata</i>	GILDFAKTVVGGIRNALGI	19	1914.28	1	52	0.958	143.68	-0.24
Uperin-2.6	<i>Uperoleia mjobergii</i>	GILDIAKKLVGGIRNVLGI	19	1949.41	2	52	0.984	179.47	-0.35
Uperin-3.2	<i>Uperoleia inundata</i>	GVLDAFRKIATVVKNLV	17	1843.24	2	58	0.876	148.82	0.24
Uperin-3.3	<i>Uperoleia inundata</i>	GVLDAFKKIATVVKNLV	17	1815.23	2	58	0.912	148.82	-0.22
Uperin-3.7	<i>Uperoleia mjobergii</i>	GVGDIFRKIVSTIKNVV	17	1845.22	2	47	0.676	137.06	0.21
Uperin-7.1	<i>Litoria ewingi</i>	GWFDVVKHIA SAV	13	1428.65	1	61	0.831	112.31	-0.35
XPF-SP1	<i>Xenopus tropicalis</i>	GFWSSALEGLKKFAKGGLEALTNPK	25	2650.07	2	40	-0.252	74.4	0.58

ANEXO C. PARTICIPACIONES EN CONGRESOS

1. **Díaz-Soto, J.A.**, Rivera-Osorio, D.L. & Rodríguez, A. (2019). Identificación bioinformática de secuencias proteicas de anfibios con potencial para el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos y anticancerígenos. 3er Congreso Nacional de Investigaciones Microbiológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México. 14–16 de agosto de 2019.
2. **Díaz-Soto J.A.**, Rivera-Osorio D.L. & Rodríguez-Solís A.J. (2019). Identificación bioinformática de secuencias proteicas de anfibios con potencial para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos. 2° Simposio de Posgrados de la DES de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México. 30 de agosto de 2019.



BUAP

La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

CICM - ICUAP
otorga la presente

CONSTANCIA

A: Díaz Soto José Antonio

Por su valiosa participación con el trabajo de investigación en modalidad de cartel con el tema:

IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS Y ANTICANCERÍGENOS

Díaz Soto José Antonio, Rivera Osorio Diana Lizeth y Rodríguez Solís Alexis Joavany

Durante el 3er. Congreso Nacional de Investigaciones Microbiológicas, llevado a cabo los días 14 al 16 de agosto de 2019 en el Auditorio de la Unidad de Seminarios de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México.

(DGEC BUAP-CICM-ICUAP/Congr.-008/19)
Valor curricular 27 horas

"Pensar bien, para vivir mejor"

H. Puebla de Zaragoza a 16 de agosto 2019

D. en C. Jesús F. López Oliguín
DIRECTOR DEL ICUAP-BUAP

D. C. María del Rayo Santellán Olea
COORDINADORA DEL CICM-BUAP

Dr. Ricardo Carreño López
PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Carolina Morán Raya
SECRETARIA ACADÉMICA DEL ICUAP-BUAP



BUAP



La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

CICM - ICUAP
otorga la presente

CONSTANCIA

A: Díaz Soto José Antonio

Por obtener el primer lugar con el trabajo de investigación en modalidad de cartel con el tema:

IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS Y ANTICANCERÍGENOS

Durante el 3er. Congreso Nacional de Investigaciones Microbiológicas, llevado a cabo los días 14 al 16 de agosto de 2019 en el Auditorio de la Unidad de Seminarios de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

(DGECEBUAP-CICM-ICUAP/Congr.-008/19)

"Pensar bien, para vivir mejor"

H. Puebla de Zaragoza a 16 de agosto 2019

Dr. en C. Jesús F. López Olguín
DIRECTOR DEL ICUAP-BUAP

Dr. C. María del Rayo Santillán Cilea
COORDINADORA DEL CICM-BUAP

Dr. Ricardo Carreño López
PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Carolina Morán Raya
SECRETARIA ACADÉMICA DEL ICUAP-BUAP



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Symposio

de Posgrados de la DES
de Ciencias Naturales



Universidad Autónoma del Estado de Morelos
DES de Ciencias Naturales

Otorga el presente

RECONOCIMIENTO

A:

Díaz-Soto José Antonio; Rivera-Osorio Diana Lizeth; Rodríguez-Solís Alexis Joavany

Por la presentación del CARTEL: IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

en el 2° **Symposio de Posgrados de la DES de Ciencias Naturales**

Auditorio del Centro de Investigación en Biotecnología
30 de Agosto del 2019

Dr. Víctor Manuel Hernández Velázquez
Director del Centro de Investigación en Biotecnología



4to Simposio Internacional
Bioinformática
Morelos 2019

La Academia de Ciencias de Morelos, A.C.

Otorga la presente

CONSTANCIA

JOSÉ ANTONIO DIAZ SOTO

Por su asistencia al

4to. Simposio Internacional de Bioinformática

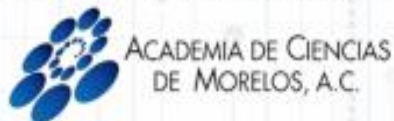
Celebrado en el Instituto Nacional de Salud Pública
los días 19 y 20 de septiembre de 2019.

Cuernavaca, Morelos.



Sello Digital:

722ZAs/WT3RnqEcrubN0okp152appPa2F4hASP4nsu1Rjfu7cEflnkt55crkMOWBR9Ca31k7cDD1rka5Aj
JUZdtUpRQjFr154su9rc5XBAVeeX08/5FyCYGS9PD+0D9z3cWrf9hLuPN+Bnc0Yj/99GaRGsmL+ctnY+3W14Yq0
xmIrcqDeGABcxT6Rpy090VWoo07qz0WY4Nvm99nd1Gq.9aW08fEr28AzvdaA/2y1f1F4jT81Nk5LBn91m7W9002/1
WqaMD/dxUCseTMRht.xKBC29gZkYn2hhjg+c1cNaoZkX81pq8UWQEMyjjg.RUVBraOz+sr9TD4KUng7KFja1Cg==





Universidad Autónoma del Estado de
Morelos
Centro de Investigación en Biotecnología



Cuernavaca, Morelos a 7 de octubre del 2019

COMITÉ DE REVISION DE TESIS

Dr. Alexis Joavany Rodríguez Solís (Tutor)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa
Dra. Irene de la Concepción Perea Arango
Dr. José Augusto Ramírez Trujillo
Dra. Herlinda Catalina Clement Carretero

Tesis: "IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Alumno que la presenta a revisión: **JOSE ANTONIO DIAZ SOTO**

Programa: **MAESTRIA EN BIOTECNOLOGIA**

VOTO

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos para editarse como TESIS por lo que es **APROBADO**

ATENTAMENTE

DR. ALEXIS JOAVANY RODRIGUEZ SOLIS



Universidad Autónoma del Estado de
Morelos
Centro de Investigación en Biotecnología



Cuernavaca, Morelos a 7 de Octubre del 2019

COMITÉ DE REVISION DE TESIS

Dr. Alexis Joavany Rodríguez Solís (Tutor)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa
Dra. Irene de la Concepción Perea Arango
Dr. José Augusto Ramírez Trujillo
Dra. Herlinda Catalina Clement Carretero

Tesis: "IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Alumno que la presenta a revisión: **JOSE ANTONIO DIAZ SOTO**

Programa: **MAESTRIA EN BIOTECNOLOGIA**

VOTO

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos para editarse como TESIS por lo que es **APROBADO**

ATENTAMENTE


DRA. IRENE DE LA CONCEPCION PEREA ARANGO



Universidad Autónoma del Estado de
Morelos
Centro de Investigación en Biotecnología



Cuernavaca, Morelos a 8 de Octubre del 2019

COMITÉ DE REVISION DE TESIS

Dr. Alexis Joavany Rodríguez Solís (Tutor)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa
Dra. Irene de la Concepción Perea Arango
Dr. José Augusto Ramírez Trujillo
Dra. Herlinda Catalina Clement Carretero

Tesis: "IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Alumno que la presenta a revisión: **JOSE ANTONIO DIAZ SOTO**

Programa: MAESTRIA EN BIOTECNOLOGIA

VOTO

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos para editarse como TESIS por lo que es **APROBADO**

ATENTAMENTE


DR. JOSE AUGUSTO RAMIREZ TRUJILLO



Universidad Autónoma del Estado de
Morelos
Centro de Investigación en Biotecnología



Cuernavaca, Morelos a 9 de octubre del 2019

COMITÉ DE REVISION DE TESIS

Dr. Alexis Joavany Rodríguez Solís (Tutor)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa
Dra. Irene de la Concepción Perea Arango
Dr. José Augusto Ramírez Trujillo
Dra. Herlinda Catalina Clement Carretero

Tesis: "IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Alumno que la presenta a revisión: **JOSE ANTONIO DIAZ SOTO**

Programa: **MAESTRIA EN BIOTECNOLOGIA**

VOTO

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos para editarse como TESIS por lo que es **APROBADO**

ATENTAMENTE

DRA. HERLINDA CATALINA CLEMENT CARRETERO



Universidad Autónoma del Estado de
Morelos
Centro de Investigación en Biotecnología



Cuernavaca, Morelos a 10 de octubre del 2019

COMITÉ DE REVISION DE TESIS

Dr. Alexis Joavany Rodríguez Solís (Tutor)
Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa
Dra. Irene de la Concepción Perea Arango
Dr. José Augusto Ramírez Trujillo
Dra. Herlinda Catalina Clement Carretero

Tesis: "IDENTIFICACIÓN BIOINFORMÁTICA DE SECUENCIAS PROTEICAS DE ANFIBIOS CON POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Alumno que la presenta a revisión: **JOSE ANTONIO DIAZ SOTO**

Programa: **MAESTRIA EN BIOTECNOLOGIA**

VOTO

El documento ha sido revisado y reúne los requisitos para editarse como TESIS por lo que es **APROBADO**

ATENTAMENTE

DR. ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA