



Proyecto n° PG-09-33-4857-2001

## Clonamiento molecular y caracterización de toxinas de los escorpiones *Tityus discrepans* y *T. zulianus*

Responsable: **Borges, Adolfo**

Etapas cumplidas / Etapas totales 2/2

Especialidad: Bioquímica, Neurotoxinas de escorpiones

**Resumen:** Tiene como propósito el estudio molecular de los componentes tóxicos presentes en los venenos de *Tityus discrepans* (zona central del país) y *T. zulianus* (estados Mérida y Táchira), las dos especies de escorpiones de mayor importancia médica en el país, con el objeto de dilucidar las bases estructurales que explicarán las diferencias antigénicas y clínicas observadas en humanos envenenados por estos arácnidos. La definición de las regiones antigénicas en los componentes más tóxicos de ambos venenos, obtenida por métodos moleculares, contribuirá al mejoramiento de la sueroterapia existente la cual resulta ineficiente en el caso de *T. zulianus*. Durante la primera etapa optimiza la metodología para el aislamiento y caracterización de las neurotoxinas más abundantes. Durante la segunda fase aísla las secuencias de RNA mensajero que codifican para los componentes caracterizados en la primera etapa. Establece modelos moleculares para el mapeo de los determinantes antigénicos. Purifica el componente Tz1, la neurotoxina más abundante producida por *T. zulianus*, que afecta exclusivamente los canales de sodio voltaje-dependientes que se expresan en el músculo esquelético a través de interacciones con residuos presentes en dominio III y IV del canal, a diferencia de otras beta-toxinas. Concluye que las regiones antigénicas de Tz1 y Td1 (esta última, es la más abundante en *T. discrepans*), difieren en aminoácidos críticos para su reconocimiento por anticuerpos neutralizantes ubicados en el extremo carboxilo terminal.

### Productos

#### Publicaciones

##### Artículos

1. A. Borges, M. Alfonzo, C. García, N.J. Winand, E. Leipold, y S.H. Heinemann, "Isolation, molecular cloning and functional characterization of a novel toxin from the venezuelan scorpion *Tityus zulianus*", *Toxicon*, **43**, 671-684, 2004.
2. E. Leipold, A. Hansel, A. Borges, y S. Heinemann, "Subtype specificity of scorpion  $\alpha$ -toxin Tz1. Interaction with voltage-gated sodium channels is determined by the pore of domain 3", *Molecular Pharmacology*, **70**, 340-347, 2006.
3. A. Borges, C. García, E. Lugo, M. Jowers, M. Alfonzo, y H. Op den Camp, "Diversity of long chain toxins in *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* (Scorpions, Buthidae): molecular immunological, and mass spectral analyses", *Comparative Biochemistry and Physiology*, **142**, 240-252, 2006.

##### Eventos

1. A. Borges, (*conferencia*), "Caracterização de venenos de escorpião do genero *Titytus* da Venezuela", Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, 2005.
2. A. Borges, (*conferencia*), "Diversidad de toxinas producidas por los escorpiones venezolanos del género *Tityus*. Implicaciones médicas y biotecnológicas", Escuela de Ciencias, Universidad de Oriente, Núcleo Sucre, Cumaná, Venezuela, 2006.

Avenida Principal de La Floresta, Quinta Silenia, Caracas, 1.060, e-mail: [investigacion@cdch-ucv.net](mailto:investigacion@cdch-ucv.net), [recaudos@cdch-ucv.net](mailto:recaudos@cdch-ucv.net). Departamento de Apoyo al Desarrollo de la Investigación – Tlf. Directo 286-83-48 - Teléfonos Central telefónica: 284.70.77 - 284.72.22 - 284.74.78 - 284.76.66



3. A. Borges, A. Jorquera, L. De Sousa, y O. Delgado, “*Tityus discrepans* scorpion venom contains components with activity against neotropical *Leishmania* species”, *11<sup>th</sup> International Congress of Parasitology*, Glasgow, Escocia, 2006.
4. S. Bonoli y A. Borges, “Combinación de visualizadores moleculares para predecir la clasificación funcional de toxinas de escorpiones que actúan sobre los canales de sodio sensibles al voltaje”, *IV Congreso Científico de la Universidad de Oriente*, Puerto La Cruz, Venezuela, 2006.
5. A. Borges, V. Blumer-Lairet, S. Poliwoda, M. Alfonzo, F. Rojas-Runjaic, y L. De Sousa, “*Tityus perijanensis* (Scorpiones, Buthidae). Geographical distribution and venom molecular and immunological characterization”, *15<sup>th</sup> World Congress on Animal, Plant, and Microbial Toxins*, University of Strathclyde, Glasgow, United Kingdom, 2006.
6. L. De Sousa, A. Borges, J. Manzanilla, T. Gregoriani, L. Romero, P. Parrilla-Alvarez, y M. Quiroga, “Geographical and toxinological characterization of *Tityus quirogae* (Scorpiones, Buthidae), a species of medical importance from northeastern Venezuela”, *15<sup>th</sup> World Congress on Animal, Plant, and Microbial Toxins*, University of Strathclyde, Glasgow, United Kingdom, 2006.
7. C. Padrón, G. Romero, L. De Sousa, L., Romero, M. De los Ríos, A. Borges, J. Manzanilla, P. Parrilla-Álvarez, y M. Quiroga, “Notas sobre los hábitos de invasión del ambiente antrópico de los escorpiones depositados en la Colección de Escorpiones del Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud”, *VI Congreso Científico de la Universidad de Oriente*, Puerto La Cruz, 2006.
8. L. De Sousa, A. Borges, J. Manzanilla, P. Parrilla-Álvarez, L. Romero, y M. Quiroga, “Caracterización geográfica y toxinológica de *Tityus quirogae* (Scorpiones, Buthidae), especie de importancia médica del oriente de Venezuela”, *VI Congreso Científico de la Universidad de Oriente*, Puerto La Cruz, 2006.
9. L. Romero, R. Díaz, D. Obregón, A. Romero, T. Gregoriani, J. Manzanilla, A. Borges, y L. De Sousa, “Notas sobre la historia natural de *Tityus nororientalis* (Scorpiones, Buthidae), nororient de Venezuela”, *XXI Jornadas Científicas, Tecnológicas y Educativas de Guayana*, Ciudad Bolívar, 2006.
10. R. Díaz, D. Obregón, A. Romero, L. Romero, T. Gregoriani, J. Manzanilla, A. Borges, y L. De Sousa, “Notas preliminares sobre distribución y ecología de *Tityus nororientalis* (Scorpiones, Buthidae), Nororient de Venezuela”, *XXI Jornadas Científicas, Tecnológicas y Educativas de Guayana*, Ciudad Bolívar, 2006.
11. S.H. Heinemann, E. Leipold, S. Zorn, C., Krawczyk, M. Fassler, A. Hansel, D. Gordon, B.M. Olivera, H. Terlau, y A. Borges, “Molecular mechanisms of voltage-sensor toxins targeting sodium channels”, *7<sup>th</sup> Asia-Pacific Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins: Biotoxins and Humanity*. Plantation Bay Hotel, Mactan Island, Cebu, Philippines, 2005.
12. V. Blumer-Lairet, S. Poliwoda, y A. Borges, “Identificación molecular de los determinantes antigénicos presentes en las toxinas producidas por el escorpión venezolano *Tityus perijanensis*”, *XIV Jornadas de Investigación del Instituto de Medicina Experimental (IME)*, «Dr. Francisco De Venanzi», UCV, 2005.
13. A. Borges, E. Lugo, F. Rojas, y C. García, “Toxicidad del veneno del escorpión *Tityus perijanensis* y neutralización por el antiveneno *Anti-Tityus discrepans*”, *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.
14. A. Borges, E. Trejo, y M. Alfonzo, “Efecto de los venenos de *Tityus zulianus* y *Tityus discrepans* sobre la captación de [<sup>3</sup>H] dopamina en gránulos cromafines de médula adrenal de rata”, *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.



15. M. Alfonzo, E. Trejo, A. Borges, C. Montes, y R. González de Alfonzo, "Efecto de los venenos de escorpiones venezolanos (*Tityus*, Buthidae) sobre la V-ATPasa de las membranas plasmáticas del músculo liso traqueal de bovino". *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.
16. E. Trejo, B. Ñañez, G. Villegas, A. Borges, y M. Alfonzo, "Efecto de los venenos de *Tityus zulianus* y *Tityus discrepans* sobre la liberación de 3Hdopamina en células PC12", *LV Convención Anual de Asovac*, 2005.
17. A. Borges, "Relación estructura-función en toxinas de escorpiones", *II Jornadas de Investigación y Docencia del Post-Grado de Farmacología*, UCV, 2005.
18. E. Leipold, A. Hansel, A. Borges, y S.H. Heinemann, "Sodium channel subtype specificity of the scorpion toxin Tz1", *Biophysical Society 49<sup>th</sup> Annual Meeting*, California, USA, 2005.
19. A. Borges, C. García, H. Op de Camp, y M. Alfonzo, "Toxin diversity in the neotropical scorpion genus *Tityus* (Buthidae) revealed by cDNA sequencing and mass spectral analyses", *II Symposium of the Panamerican Section of the International Society for Toxicology and II Congresso da Sociedade Brasileira de Toxicologia*, Brasil, 2004.
20. A. Borges, C. García, H. Op de Camp, y M. Alfonso, "Diversidad toxicológica en los venenos de *T. discrepans* y *Tityus zulianus* explorada a través de métodos moleculares y de espectrometría de masas", *LIV Convención Anual de Asovac*, 2004.
21. A. Borges, "Análisis molecular de la diversidad toxicológica de especies de *Tityus* en Venezuela", *II Taller Interamericano en Toxinas Naturales*, UCV, 2004.
22. E. Leipold, A. Hansel, A. Borges, y H. Heinemann, "Functional properties of Tz1 a novel scorpion toxin from *Tityus zulianus*", *Biophysical Society 48th Annual Meeting*, Baltimore, USA, 2004.
23. E. Leipold, A. Hansel, A. Borges, y H. Heinemann, "Differential usedependent activation of mammalian Na channels by Tz1, a novel toxin from the venezuelan scorpion *Tityus zulianus*", *Annual Meeting of German Physiological Society*, Leipzig, 2004.
24. A. Borges, M.D. Martín, C. García, y M. Alfonso, "Clonamiento y caracterización del cDNA que codifican para dos toxinas del escorpión *Tityus zulianus*", *LII Convención Anual de Asovac*, 2002.
25. J. Tahan, M. Alfonzo, A.M. Vargas, y A. Borges, "Actividad de hialuronidasa en los venenos de los escorpiones *Tityus zulianus* y *Tityus discrepans*", *LII Convención Anual de Asovac*, 2002.
26. A. García, M. Alfonzo, y A. Borges, "Expresión en *Escherichia coli* de la toxina Tz1 del escorpión *Tityus zulianus*", *LII Convención Anual de Asovac*, 2002.
27. A. Borges, F. Rojas, C. García, A.M. Vargas, y M. Alfonzo, "Clonamiento molecular de beta toxinas de los escorpiones *Tityus discrepans* y *Tityus neoespartanus* con actividad sobre canales de sodio sensibles al voltaje", *LI Convención Anual de Asovac*, 2001.
28. E. Trejo, J. Veroes, M.A. Vargas, J. Arandía, J. Colmenares, A. Hernández, M. Alfonzo, y A. Borges, "Comparación del efecto pancreato-tóxico de los venenos de *Tityus zulianus* y *Tityus discrepans* (Scorpiones, Buthidae)", *LI Convención Anual de Asovac*, 2001.
29. A. Alberti, A. Agüero, D. Arias, A.M. Vargas, M. Alfonzo, y A. Borges, "Frecuencia del emponzoñamiento escorpiónico en la Gran Caracas y su relación con la biología de *Tityus discrepans*", *LI Convención Anual de Asovac*, 2001.

Otros



**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**  
CONSEJO DE DESARROLLO CIENTIFICO Y HUMANISTICO



*Trabajo de Ascenso* a la categoría de Asociado del responsable, “Caracterización molecular, bioquímica y farmacológica del veneno del escorpión venezolano *Tityus zulianus* (Buthidae)”, 2003.

*Tesis de Pregrado*

Jorge Tahan, “Caracterización bioquímica e inmunológica del veneno de escorpión *Tityus zulianus*, González-Sponga”, 2006.

*Curso de Toxinología* “Diversidad de toxinas para los escorpiones del género *Tityus* en Venezuela”, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela, 2006.