

TESIS DOCTORAL

# Venómica y antivenómica de venenos botrópicos del Suroccidente de Colombia y Ecuador

*Diana Lorena Mora Obando*



**UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular**

**Doctorado en Biomedicina y Biotecnología**

**VALENCIA 2020**







Doctorado en Biomedicina y Biotecnología  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

## **Venómica y antivenómica de venenos botrópicos del Suroccidente de Colombia y Ecuador**

**Diana Lorena Mora Obando**

Tesis Doctoral

**Director: Dr. Juan José Calvete Chornet**

Noviembre 2020





Doctorado en Biomedicina y Biotecnología  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

## **Venómica y antivenómica de venenos botrópicos del suroccidente de Colombia y Ecuador**

**Diana Lorena Mora Obando**

Tesis Doctoral

Memoria presentada por Diana Lorena Mora Obando para optar al grado de Doctora por la  
Universidad de Valencia

**Director: Dr. Juan José Calvete Chornet**

**Asesores: Davinia Pla Ferrer**

**Bruno Lomonte Vigliotti**

**Jimmy Alexander Guerrero Vargas**

Noviembre 2020



JUAN JOSÉ CALVETE CHORNET, Doctor en Ciencias Biológicas y Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Instituto de Biomedicina de Valencia, INFORMA QUE:

Diana Lorena Mora Obando, Magister en Ciencias Biomédicas con énfasis en Bioquímica y Fisiología Celular de la Universidad de Costa Rica, ha realizado bajo mi dirección el trabajo que con el título “Venómica y antivenómica de venenos botrópicos del suroccidente de Colombia y Ecuador” presenta para optar al grado de Doctora en Biomedicina y Biotecnología por la Universidad de Valencia.

Valencia, noviembre de 2020

Fdo. Dr. Juan José Calvete Chornet



Este trabajo fue realizado gracias al apoyo económico de los siguientes proyectos de investigación:

BFU2017-89103-P del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Madrid, España (Investigador Principal. Juan José Calvete Chornet).

La Fundación Centro de Estudios Interdisciplinarios Básicos y Aplicados - CEIBA otorgó un crédito educativo condonable a Diana Lorena Mora Obando en el marco del proyecto “Fortalecimiento de capacidades regionales en investigación, desarrollo tecnológico e innovación en el Departamento de Nariño” del año 2017, para la realización de sus estudios en el programa de Doctorado en Biomedicina y Biotecnología de la Universidad de Valencia, el cual incluyó una estancia de investigación en el Instituto Clodomiro Picado de la Universidad de Costa Rica.



*A mi familia, especialmente a mis padres y hermanas*

## AGRADECIMIENTOS

Toda la formación académica y el crecimiento personal que he adquirido durante los últimos cuatro años, no habría sido posible sin el apoyo de tantas personas especiales que han marcado una a una mis experiencias de vida. Mi corazón está lleno de gratitud hacia todos ustedes, quienes con palabras, consejos, abrazos o gestos han hecho de este “medio metro” una mejor mujer, hija, hermana, amiga y profesional.

Agradezco a Juanjo Calvete, mi tutor, porque sin conocerme me dio la oportunidad de formarme en su equipo de trabajo, abriéndome las puertas de su segundo hogar; por la gestión y consecución de los recursos económicos para la investigación, por compartir muchas de sus geniales ideas y conocimiento, por permitirme comprender las realidades abrumadoras del quehacer científico, y por supuesto, por cada momento alrededor de una buena paella, arroz al horno, All i Pebre...entre otros de sus dotes culinarios.

A mis asesores. Bruno Lomonte, por creer continuamente en mis capacidades, trabajar incansablemente a mi lado desde hace 10 años, por estar siempre pendiente de mi futuro profesional y personal, por convertirse en uno de mis mejores ejemplos a seguir; su amistad y enseñanzas trascienden fronteras; Davinia Pla, por toda la asesoría teórica y práctica, por su tiempo alrededor de valiosas discusiones científicas, su amistad, sus consejos, y por demostrarme que la fortaleza es capaz de vencer cualquier adversidad; Jimmy Guerrero y Santiago Ayerbe, por su amistad y apoyo incondicional desde hace 15 años, por darme la oportunidad de aprender sobre el apasionante mundo de los venenos, y por enseñarme que la perseverancia y la dedicación son las mejores herramientas para cumplir cada una de nuestras metas.

Gracias a todos mis compañeros y amigos del laboratorio de Venómica Funcional y Traslacional por cada momento compartido. A Yania Rodríguez y Sarai Quesada Bernat, por su paciencia para enseñarme cada técnica, proceso o análisis, por el apoyo experimental, por su incondicional disposición profesional y personal ante cualquier situación, por su cariño y por considerarme parte de sus familias...realmente me hicieron sentir más cerca de casa. A

Libia Sanz, Alicia Pérez y Jordi Durbán, por su amistad y compartir conmigo su valiosa experiencia académica.

A mis compañeros y amigos del Instituto Clodomiro Picado, por la calidez con la que me reciben cada vez que vuelvo, recordándome que Costa Rica es mi segunda patria. Agradezco especialmente a Erika Camacho, Daniela Solano, Adriana Alfaro, Adriana Sánchez y Andrés Sánchez, por compartir su conocimiento y por el apoyo experimental durante mi estancia; a José María Gutiérrez por sus valiosos aportes y consejos, a Jazmín Arias y Mahmood Sasa por su gran amistad y las profundas conversaciones de la vida.

Agradezco a David Salazar, por la confianza que depositó en mí, permitiéndome explorar los interesantes venenos de *B. asper* del Ecuador y por todo el tiempo dedicado a la revisión de manuscritos.

Gracias a la Fundación Centro de Estudios Interdisciplinarios Básicos y Aplicados - CEIBA por concederme la beca para continuar con mis estudios de doctorado y darme la oportunidad de continuar profundizando en el campo de investigación que ha sido mi motivación desde hace más de 10 años. A la Universidad de Valencia y al Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, por brindarme los espacios para mi formación doctoral.

Al Centro de Investigaciones Biomédicas-Bioterio-CIBUC, al Grupo de Investigaciones Toxinológicas y Herpetológicas – GIHT de la Universidad del Cauca, al Grupo de Investigación en Inmunología y Enfermedades Infecciosas de la misma universidad, a la asociación GAICA y al Grupo de Investigación en Ecología Evolutiva-GIEE de la Universidad de Nariño por convertirse en grandes aliados para fortalecer la investigación toxinológica al suroccidente Colombiano. Agradezco especialmente a mis estudiantes, María José Sevilla, Karen Rosero y Cristian Martínez por darme la oportunidad de guiarlos en su camino académico y al mismo tiempo aprender a su lado. A Jonathan Realpe por la excelente digitalización de algunas de las figuras de la tesis.



Gracias infinitas a mis padres, Amanda y Eduardo, quienes con sacrificio y amor han apoyado mis decisiones e impulsado cada uno de mis pasos académicos, quienes, entre risas y nostalgia me han acompañado con grandes tertulias a la distancia, siempre con palabras cargadas de sabiduría; gracias porque fueron, son y serán mis mejores maestros de la vida. A mis hermanitas, Mafe y Kathe, por su apoyo incondicional, ocurrencias y complicidad en cada momento de diversión, por ser las amigas más sinceras y el mejor complemento de mi historia.

Agradezco a mi abuelita Alicia, por instarme a creer literalmente en su frase “tienes alas para volar muy alto”, por ser ese ser especial que con sus palabras me ha motivado a cumplir cada uno de mis sueños, por intentar profetizar mi futuro desde que era una niña, quien desde la distancia me apoya con sus oraciones y quien se convierte en una de las mayores motivaciones para volver siempre a casa. A toda mi familia y a mis amigos, especialmente a Sandra Urbano, Mónica Canchala y Marvin Anganoy quienes, con su compañía y cercanía, pese a la distancia, alivian cualquier preocupación, y están pendientes de mi bienestar siempre.



# Contenido

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN .....	5
1. Epidemiología del accidente ofídico: panorama en Colombia y Ecuador .....	5
2. Serpientes de importancia médica en Colombia y Ecuador.....	7
3. <i>Bothrops asper</i> [Garman 1884]: distribución, aspectos biogeográficos, morfología, e historia natural.....	9
4. Venenos botrópicos .....	16
4.1. Veneno de <i>Bothrops asper</i> y variación intraespecífica.....	18
4.2. Componentes del veneno de <i>B. asper</i> y su mecanismo de acción .....	22
4.2.1. Fosfolipasas A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ) .....	22
4.2.2. Metaloproteinasas (SVMP).....	26
4.2.3. Serina proteinasas (SVSP) .....	29
4.2.4. Proteínas similares a lectinas tipo C (CTL).....	31
4.2.5. Disintegrinas (DIS) .....	33
4.2.6. L-aminoácido oxidasas (LAO).....	35
4.2.7. Proteínas de secreción ricas en cisteína (CRISP).....	35
4.2.8. Otros componentes .....	36
4.2.9. Efectos fisiopatológicos de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> .....	37
5. Sueros antiofídicos.....	39
5.1. Problemática de la producción de sueros antiofídicos en Colombia y Ecuador .....	42
6. Técnicas utilizadas en el análisis de venenos y antivenenos .....	44
6.1. Venómica .....	44
6.2. Antivenómica.....	46
6.2.1. Antivenómica de primera generación .....	47
6.2.2. Antivenómica de segunda generación.....	48
6.2.3. Antivenómica de tercera generación .....	49
HIPÓTESIS.....	51
JUSTIFICACIÓN .....	52
OBJETIVOS .....	54
Objetivo general .....	54
Objetivos específicos.....	54

MATERIALES Y MÉTODOS .....	55
1. Muestras de veneno .....	55
2. Venómica.....	57
2.1. Perfiles HPLC de fase reversa y preparación de los <i>pooles</i> de veneno.....	57
2.2. Fraccionamiento y análisis proteómico de los <i>pooles</i> de veneno .....	58
2.3. Cuantificación relativa de los proteomas de los venenos.....	60
2.4. Masa molecular de las proteínas del veneno.....	61
3. Antivenenos .....	61
3.1. Caracterización de los antivenenos .....	62
3.2. Análisis de antivenómica de tercera generación .....	63
4. Neutralización de los efectos biológicos.....	65
4.1. Ensayos de neutralización de las actividades biológicas .....	66
4.1.1. Neutralización de la letalidad el veneno.....	66
4.1.2. Neutralización de la actividad hemorrágica local .....	67
4.1.3. Neutralización de la actividad coagulante.....	67
4.1.4. Neutralización de la actividad desfibrinogenante.....	67
4.1.5. Neutralización de la actividad miotóxica .....	68
4.1.6. Neutralización de la actividad edematogénica .....	68
4.1.7. Actividad hemolítica indirecta y su neutralización .....	68
4.1.8. Actividad proteolítica y su neutralización.....	69
4.1.9. Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) .....	70
4.2. Análisis estadísticos .....	70
4.3. Animales experimentales y declaración de ética .....	71
CAPÍTULO I.....	72
Comparación proteómica de los venenos de <i>B. asper</i> del suroccidente Colombiano y Ecuador .....	72
INTRODUCCIÓN .....	73
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	74
1. Variación geográfica entre los linajes de <i>B. asper</i> .....	74
2. Proteomas de veneno divergentes de los linajes colombianos y ecuatorianos de <i>B. asper</i> y <i>B. rhombeatus</i> .....	75
3. Variación ontogénica en el veneno de <i>B. asper</i> de los linajes Ecuatorianos .....	86
4. Análisis de componentes principales .....	87
5. Comparación de los perfiles cromatográficos y perfiles de masas de PLA <sub>2</sub> por ESI-MS de los venenos de <i>B. asper</i> de Mesoamérica y norte de Suramérica .....	90

6. Observaciones finales - Correlaciones clínicas y ecológicas de la variación geográfica en el veneno de <i>B. asper</i> .....	98
CAPÍTULO II .....	103
Antivenómica de tercera generación y neutralización <i>in vivo</i> de las actividades tóxicas de los venenos de tres linajes de <i>B. asper</i> del suroccidente de Colombia.....	103
INTRODUCCIÓN .....	104
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	105
1. Caracterización fisicoquímica de los antivenenos .....	105
2. Perfiles de inmunoreactividad de los antivenenos: antivenómica de tercera generación	107
3. Neutralización de los efectos biológicos de los venenos de <i>B. asper</i> por los antivenenos INS-COL, PROBIOL e ICP.....	132
3.1 Letalidad .....	132
3.2. Neutralización de la actividad hemorrágica.....	136
3.3. Neutralización de las actividades coagulante y desfibrinogenante .....	136
3.4. Neutralización de la miotoxicidad .....	139
3.5. Neutralización de la actividad edematogénica.....	141
3.6. Neutralización de la actividad proteolítica.....	144
3.7. Neutralización de la actividad hemolítica indirecta .....	145
3.8. Consideraciones adicionales .....	146
CONCLUSIONES FINALES .....	152
PERSPECTIVAS FUTURAS Y RECOMENDACIONES .....	155
PRODUCTOS Y PARTICIPACIÓN ACADÉMICA (2017-2020).....	157
LITERATURA CITADA.....	159
ANEXOS.....	192
Material suplementario (Figuras) .....	192
Material suplementario (Tablas).....	217

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Incidencia de mordeduras de serpiente en Colombia. ....	6
<b>Figura 2.</b> Distribución de <i>B. asper</i> en América Central y Suramérica. ....	10
<b>Figura 3.</b> Árboles filogeográficos de las víboras del complejo de especies <i>B. asper</i> . ....	12
<b>Figura 4.</b> Distribución geográfica de <i>B. asper</i> en Colombia y Ecuador. ....	14
<b>Figura 5.</b> Fenotipos de los linajes de <i>B. asper</i> a lo largo de su distribución. ....	15
<b>Figura 6.</b> Estructuras tridimensionales de PLA <sub>2</sub> -D49 de los venenos de <i>Agkistrodon piscivorus piscivorus</i> (monómero) (99) (A) y <i>B. asper</i> (homodímero de MT-I) (100) (B). ....	23
<b>Figura 7.</b> Las fosfolipasas A <sub>2</sub> miotóxicas (D49 y K49) del veneno de <i>B. asper</i> actúan sobre las células musculares próximas al sitio de la mordedura (A). ....	25
<b>Figura 8.</b> Las SVMP hemorrágicas del veneno de <i>B. asper</i> actúan sobre la microvasculatura próxima al sitio de la mordedura (PI) o a nivel sistémico (PIII) (A). ....	28
<b>Figura 9.</b> Las SVSP similares a trombina del veneno de <i>B. asper</i> contribuyen con la alteración de la hemostasia durante el envenenamiento (A) ....	30
<b>Figura 10.</b> Mecanismo hipotético de la inducción de la agregación plaquetaria por aspercetina (CTL) e inhibición de la agregación plaquetaria por bothrasperina (DIS). ....	32
<b>Figura 11</b> Interacción entre dominio extracelular del receptor de vitronectina (integrina V 3) y el péptido cíclico RGD. ....	34
<b>Figura 12.</b> Laboratorios públicos y privados productores de antiveneno en América Latina. ....	40
<b>Figura 13.</b> Producción típica de antiveneno. ....	41
<b>Figura 14.</b> Estrategia “ <i>snake venomics</i> ”. ....	46
<b>Figura 15.</b> Antivenómica de primera generación. ....	48
<b>Figura 16.</b> Antivenómica de segunda y tercera generación. ....	50
<b>Figura 17.</b> Mapa físico mostrando las localidades de muestreo de los venenos de <i>B. asper</i> del suroccidente de Colombia y Ecuador investigados en este trabajo. ....	56
<b>Figura 18.</b> Análisis venómico del arsenal de toxinas de los grupos de <i>B. asper</i> de Ecuador y el suroccidente de Colombia. ....	77
<b>Figura 19.</b> Comparación de los perfiles cromatográficos de los venenos de los linajes de <i>B. asper</i> del suroccidente de Colombia, Departamento del Cauca. ....	85
<b>Figura 20.</b> Análisis de componentes principales (PCA). ....	89
<b>Figura 21.</b> Perfiles cromatográficos de los venenos de <i>B. asper</i> de Mesoamérica y noroeste de Suramérica. ....	94
<b>Figura 22.</b> Distribución de moléculas PLA <sub>2</sub> a través del rango de <i>B. asper</i> en Meso y Suramérica. ....	95
<b>Figura 23.</b> Rutas propuestas de dispersión de <i>B. asper</i> . ....	96
<b>Figura 24.</b> Afinidades filogeográficas y filogenéticas de proteomas de <i>B. asper</i> a lo largo de su distribución desde el sur de México hasta el suroeste de Ecuador. ....	102

<b>Figura 25.</b> Análisis de SDS-PAGE de los antivenenos polivalentes utilizados.....	107
<b>Figura 26.</b> Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de <i>B. asper</i> del Cauca, Colombia.....	108
<b>Figura 27.</b> Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de <i>B. rhombeatus</i> del valle del río Cauca, Colombia.....	111
<b>Figura 28.</b> Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de <i>B. ayerbei</i> del valle del río Patía, Colombia.....	114
<b>Figura 29.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> ) por el antiveneno <b>INS-COL</b> de Colombia .....	120
<b>Figura 30.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> ) por el antiveneno <b>PROBIOL</b> de Colombia .....	120
<b>Figura 31.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> ) por el antiveneno <b>ICP</b> de Costa Rica .....	121
<b>Figura 32.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> ) por el antiveneno <b>INS-PERU</b> de Perú .....	121
<b>Figura 33.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> ) por el antiveneno <b>UCV</b> de Venezuela.....	122
<b>Figura 34.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> ) por el antiveneno <b>BIOL</b> de Argentina.....	122
<b>Figura 35.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. rhombeatus</i> por el antiveneno <b>INS-COL</b> de Colombia.....	123
<b>Figura 36.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. rhombeatus</i> por el antiveneno <b>PROBIOL</b> de Colombia .....	123
<b>Figura 37.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. rhombeatus</i> por el antiveneno <b>ICP</b> de Costa Rica .....	124
<b>Figura 38.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. rhombeatus</i> por el antiveneno <b>INS-PERU</b> de Perú.....	124
<b>Figura 39.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. rhombeatus</i> por el antiveneno <b>UCV</b> de Venezuela.....	125
<b>Figura 40.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. rhombeatus</i> por el antiveneno <b>BIOL</b> de Argentina .....	125
<b>Figura 41.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. ayerbei</i> por el antiveneno <b>INS-COL</b> de Colombia.....	126
<b>Figura 42.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. ayerbei</i> por el antiveneno <b>PROBIOL</b> de Colombia.....	126
<b>Figura 43.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. ayerbei</i> por el antiveneno <b>ICP</b> de Costa Rica.....	127
<b>Figura 44.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. ayerbei</i> por el antiveneno <b>INS-PERU</b> de Perú.....	127

<b>Figura 45.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. ayerbei</i> por el antiveneno <b>UCV</b> de Venezuela.....	128
<b>Figura 46.</b> Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de <i>B. ayerbei</i> por el antiveneno <b>BIOL</b> de Argentina .....	128
<b>Figura 47.</b> Curvas de titulación de los antivenenos polivalentes contra los venenos de tres linajes de <i>B. asper</i> .....	130
<b>Figura 48.</b> Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-C), PROBIOL (D-F) e ICP (G-I) frente al efecto hemorrágico .....	137
<b>Figura 49.</b> Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-C), PROBIOL (D-F) e ICP (G-I) frente al efecto coagulante .....	138
<b>Figura 50.</b> Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-D), PROBIOL (E-H), e ICP (I-L), frente al efecto miotóxico .....	140
<b>Figura 51.</b> Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-C), PROBIOL (D-F) e ICP (G-I) frente al efecto edematogénico .....	142
<b>Figura 52.</b> Registro fotográfico de la neutralización del edema producido por los venenos <i>B. asper (sensu stricto)</i> (BAS), <i>B. rhombeatus</i> (BRH) y <i>B. ayerbei</i> (BAY) por el antiveneno <b>INS-COL</b> . .....	143
<b>Figura 53.</b> Registro fotográfico de la neutralización del edema producido por los venenos <i>B. asper (sensu stricto)</i> (BAS), <i>B. rhombeatus</i> (BRH) y <i>B. ayerbei</i> (BAY) por el antiveneno <b>PROBIOL</b> .....	143
<b>Figura 54.</b> Registro fotográfico de la neutralización del edema producido por los venenos <i>B. asper (sensu stricto)</i> (BAS), <i>B. rhombeatus</i> (BRH) y <i>B. ayerbei</i> (BAY) por el antiveneno <b>ICP</b> . .....	144
<b>Figura 55.</b> Actividad proteolítica de los venenos de <i>B. asper (sensu stricto)</i> , <i>B. rhombeatus</i> y <i>B. ayerbei</i> (A) y capacidad neutralizante de los antivenenos.....	145
<b>Figura 56.</b> Efecto hemolítico indirecto producido por los venenos de <i>B. asper (sensu stricto)</i> , <i>B. rhombeatus</i> y <i>B. ayerbei</i> (A) y capacidad neutralizante de los antivenenos.....	146
<b>Figura 57.</b> Cladograma de la filogenia de <i>Bothrops</i> (adaptado de (328) con permiso del editor, Elsevier). .....	149



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Actividades biológicas del veneno de <i>B. asper</i> .....	21
<b>Tabla 2.</b> Dosis de referencia de los venenos de <i>B. asper</i> utilizadas en el diseño experimental de este estudio. ....	65
<b>Tabla 3.</b> Abundancia relativa (en porcentaje del proteoma del veneno total) de los componentes identificados en los venenos de diferentes linajes de <i>B. asper</i> de Ecuador, Colombia y Costa Rica.....	83
<b>Tabla 4.</b> Masas moleculares promedio ( $M_{av}$ , “ <i>Isotope-averaged molecular mass</i> ”), de las moléculas de PLA <sub>2</sub> (en Da) medidas por espectrometría de masas por ionización por electrospray (ESI-MS) obtenidas de los venenos de los linajes de <i>B. asper</i> de Ecuador (EC), Colombia (COL) (Fig. 17), México (MX), y Costa Rica (CR) (Fig. 21).....	97
<b>Tabla 5.</b> Características de los antivenenos polivalentes equinos usados en este estudio.....	106
<b>Tabla 6.</b> Porcentajes de las fracciones NO inmunoretinidas de los venenos de <i>B. asper</i> por seis antivenenos Latino Americanos. ....	118
<b>Tabla 7.</b> Resumen de los análisis de antivenómica de tercera generación de antivenenos polivalentes contra los venenos de tres linajes de <i>B. asper</i> del Suroccidente de Colombia.....	131
<b>Tabla 8.</b> Neutralización de las actividades biológicas de los venenos de <i>B. asper</i> del suroccidente colombiano por los antivenenos polivalentes INS-COL, PROBIOL e ICP.....	134

## ABREVIATURAS

<b>ADP</b>	: adenosín difosfato
<b>BPP</b>	: similares a péptidos potenciadores de la bradiquinina
<b>Capn</b>	: calpaínas
<b>CID</b>	: disociación inducida por colisión
<b>CK</b>	: creatina quinasa
<b>CRISP</b>	: proteínas de secreción ricas en cisteína
<b>CTL</b>	: proteínas similares a lectinas tipo-C
<b>DIS</b>	: disintegrinas
<b>ECA</b>	: enzima convertidora de angiotensina
<b>ELISA</b>	: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
<b>Fab</b>	: fragmento de digestión con papaína, anticuerpos monovalentes
<b>F(ab')<sub>2</sub></b>	: fragmento de digestión con pepsina, anticuerpos divalentes
<b>FACIT</b>	: colágenos asociados a fibrillas
<b>FAD</b>	: flavín adenin dinucleótido
<b>Fg</b>	: fibrinógeno
<b>GPC</b>	: glutaminil ciclotransferasa
<b>HyA</b>	: hialuronidasa
<b>IgG</b>	: inmunoglobulina
<b>i.m.</b>	: intramuscular
<b>i.p.</b>	: intraperitoneal
<b>i.v.</b>	: intravenoso
<b>kDa</b>	: kilo Dalton
<b>LAO</b>	: L-aminoácido oxidasas
<b>LC-MS</b>	: acoplamiento cromatografía líquida-espectrometría de masas
<b>MB</b>	: membrana basal
<b>MS</b>	: espectrometría de masas
<b>MS/MS</b>	: espectrometría de masas en tándem
<b>NGF</b>	: factor de crecimiento de nervios
<b>NP</b>	: péptidos natriuréticos

<b>NUC-5'</b>	: nucleotidasa
<b>OMS</b>	: Organización Mundial de la Salud
<b>PAGE</b>	: electroforesis en gel de poliacrilamida
<b>PBS</b>	: disolución salina en amortiguador de fosfatos
<b>PDE</b>	: fosfodiesterasas
<b>PDGF</b>	: factor de crecimiento derivado de plaquetas
<b>pFn</b>	: fibronectina plasmática
<b>PF4</b>	: factor plaquetario 4
<b>PLA<sub>2</sub></b>	: fosfolipasas A <sub>2</sub>
<b>PLB</b>	: fosfolipasa B
<b>RP-HPLC</b>	: cromatografía líquida de alto desempeño en fase reversa
<b>RyR2</b>	: canales de Ca <sup>2+</sup> /receptor de rianodina
<b>SDS</b>	: dodecil sulfato de sodio
<b>SERCA</b>	: ATPasa del retículo sarcoplásmico
<b>SIVIGILA</b>	: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
<b>SVSP</b>	: serina proteinasas
<b>SVMP</b>	: metaloproteinasas
<b>SVMPi</b>	: tripéptidos inhibidores de metaloproteinasas
<b>UPLC</b>	: Cromatografía Líquida de Ultra-alta Resolución
<b>vWF</b>	: factor de von Willebrand

## RESUMEN

*Bothrops asper* es un complejo de especies de importancia clínica en Latinoamérica causante de aproximadamente entre el 50 a 80% de los envenenamientos ofídicos de tipo botrópico. La abundancia de individuos, los hábitats crípticos que frecuenta este grupo y su amplia distribución desde el Sur de México hasta el norte de Perú, explican la alta incidencia de accidentes ocasionados por estas serpientes. La integración de datos moleculares, morfológicos y geográficos sugieren una estructura filogeográfica compleja de la especie en Centro y norte de Suramérica, con la existencia de diferentes linajes, algunos con procesos de divergencia reciente, especialmente en los valles interandinos al suroccidente de Colombia y Ecuador. La comparación de los venenos también puede contribuir al entendimiento de la historia evolutiva de *B. asper*; por lo tanto, analizamos los proteomas de 12 grupos de ejemplares adultos procedentes de cinco linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano y Ecuador. Los resultados reflejan variación intraespecífica entre los grupos, específicamente en cuatro de los componentes mayoritarios: metaloproteinasas, serina proteasas, fosfolipasas A<sub>2</sub> y proteínas similares a lectinas tipo C. Análisis de componentes principales construidos a partir de la abundancia de proteínas y péptidos presentes en los venenos, así como la comparación de masas moleculares de PLA<sub>2</sub> recuperadas de los venenos de Mesoamérica y Suramérica, son congruentes con los análisis filogeográficos y filogenéticos previos, y argumentan a favor de las hipótesis que interpretan la diversificación del grupo. La cordillera de los Andes, los gradientes altitudinales en hábitats de montaña, las diferencias ecosistémicas y los nichos ecológicos en los valles interandinos han sido factores determinantes en los procesos de divergencia no solo de serpientes, sino también de otros grupos taxonómicos en Colombia y Ecuador. Adicionalmente, se observó variación ontogénica entre juveniles y adultos de algunos linajes de *B. asper* del Ecuador, siendo la abundancia relativa de PLA<sub>2</sub> de tipo K49 una de las características distintivas entre los grupos.

La variabilidad composicional entre los proteomas del veneno de los linajes de *B. asper* distribuidos en el suroccidente colombiano, ha reflejado diferencias a nivel de los cuadros clínicos presentados por las víctimas de envenenamiento. A la fecha, estos casos son tratados con antivenenos disponibles en el país, principalmente de producción nacional; no obstante, los antivenenos botrópicos generados en varios países de América Latina suelen

mostrar cierto grado de eficacia paraespecífica en la neutralización de venenos congénicos. Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta que Colombia ha atravesado por periodos de escasos de este medicamento esencial, la inmunoreactividad y capacidad neutralizante de sueros producidos en Colombia, y otros países de Latinoamérica contra los venenos de tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano fueron comparadas. Los resultados demostraron que los antivenenos homólogos producidos en Colombia y Costa Rica son efectivos en la neutralización *in vivo* de la mayoría de las actividades biológicas producidas por estos venenos, y que los antivenenos heterólogos producidos en Argentina, Venezuela y Perú fueron capaces de reconocer *in vitro* la mayoría de los componentes tóxicos de los venenos, por lo que tendrían un gran potencial para el tratamiento clínico del ofidismo botrópico en esta región del país.

## INTRODUCCIÓN

### 1. **Epidemiología del accidente ofídico: panorama en Colombia y Ecuador**

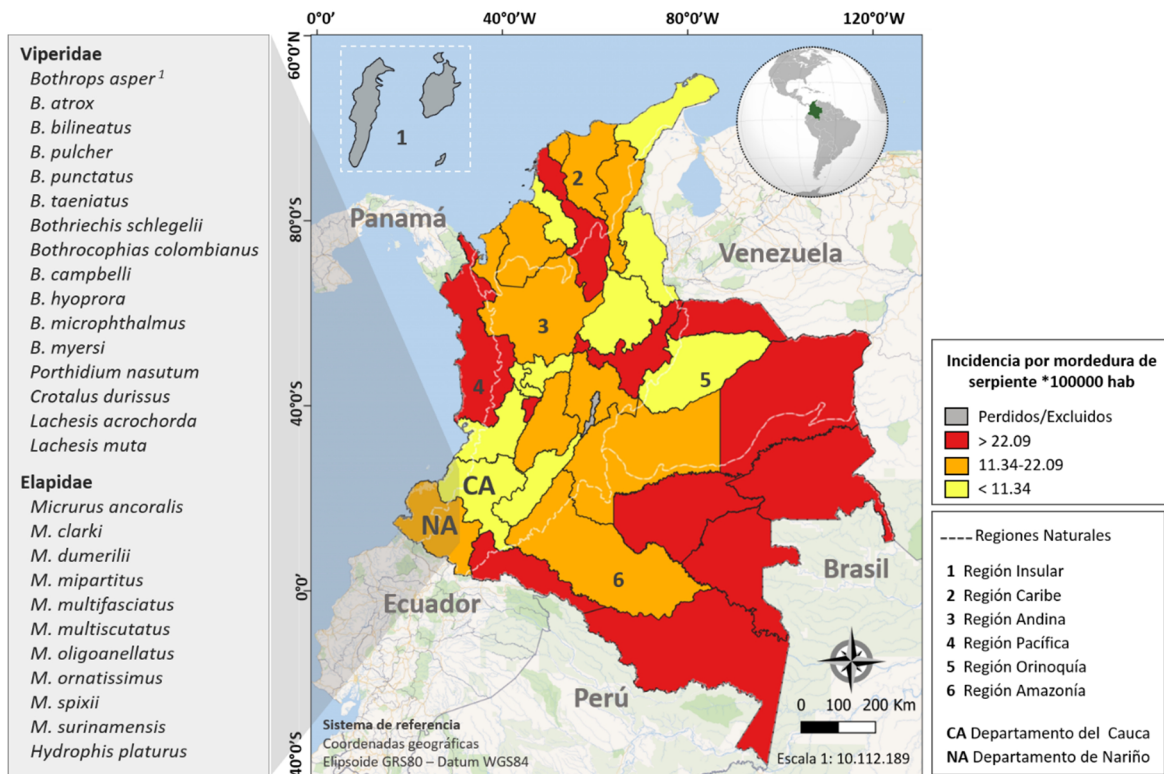
Los envenenamientos ocasionados por mordedura de serpiente son un riesgo ocupacional y una enfermedad tropical desatendida clasificada en la categoría A por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). El accidente ofídico es considerado un relevante problema de salud pública principalmente en países tropicales y subtropicales (2,3), afectando especialmente a las comunidades rurales económicamente desfavorecidas de África, Asia y América Latina, donde la prestación de servicios de salud es limitada o inexistente (2,4).

A nivel mundial, se estima que ocurren 5.4 millones de accidentes por mordedura de ofidios, de los cuales, 2.5 millones corresponden a envenenamientos, con una mortalidad asociada entre 81.000 y 138.000 personas por año (2,5,6). En América Latina y el Caribe ocurren 137.000–150.000 cada año, resultando en 3.400-5.000 muertes (2). Con 40.820-44.230 accidentes ofídicos al año, y una tasa de mortalidad de 0.05-0.5% (7), el subcontinente Suramericano es considerado la región más afectada del Nuevo Mundo. Las mordeduras de serpientes dejan a las víctimas con secuelas físicas permanentes y morbilidad mental crónica, que afecta no solo a los sobrevivientes, a menudo agricultores jóvenes, sino también a toda su familia, que ingresa en un ciclo de pobreza generacional difícil de interrumpir (8–10).

En Colombia, desde el año 2004, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud (INS) incluyó al ofidismo como un evento de notificación obligatoria (11); sin embargo, solo hasta el año 2009, los casos comenzaron a notificarse de manera consistente (12). En el período comprendido entre 2008-2019, los casos anuales de mordeduras de serpiente reportados por el SIVIGILA fueron de 3.129 a 5.603 (7-11.1 casos/100.000 habitantes por año) (13–17). La tasa de letalidad oscila entre el 0.5-3% aunque con un patrón de notoria variación regional, y el 6-10% de los pacientes sufren algún tipo de secuela de por vida, principalmente como consecuencia de dermonecrosis y mionecrosis (13–16,18,19).

## Introducción

La mayor incidencia de mordeduras por serpientes ocurre en las regiones de la Orinoquía y Amazonía colombiana, debido a la baja densidad poblacional y abundante fauna ofídica (Fig. 1) (14–17,20). Las menores incidencias se presentan en las regiones Pacífica y Andina de Colombia (21), las cuales abarcan los Departamentos de Nariño y Cauca, localizados al suroccidente colombiano. En 2019, ocurrieron 239 casos por mordeduras de serpiente en estos Departamentos, 56 casos más que en 2018 (16). Aunque esta cifra es inferior a las documentadas en otros Departamentos (p. ej., Antioquia y Norte de Santander) (13–16,22), podría estar subestimada, ya que muchos de los casos no son reportados ante los centros de salud y otros son tratados en Departamentos contiguos (23). En la Figura 1 se listan las especies que potencialmente causan los accidentes ofídicos en Nariño y Cauca.



**Figura 1.** Incidencia de mordeduras de serpiente en Colombia. La figura es una adaptación del informe del evento, período epidemiológico XIII, Colombia, 2019 (16). Las líneas discontinuas blancas delimitan las regiones naturales Insular (1), Caribe (2), Andina (3), Pacífica (4), Orinoquía (5) y Amazónica (6) de Colombia. Los datos de incidencia de mordeduras de serpiente de la región Insular (San Andrés, Providencia y Santa Catalina) se reportan como "perdidos o excluidos" en el informe de eventos SIVIGILA-INS de 2019. El panel izquierdo destaca las especies dentro de las familias de serpientes de importancia clínica (Viperidae y Elapidae) con distribución en los Departamentos de Nariño y/o Cauca, que potencialmente pueden causar accidentes por mordeduras de serpientes en esta región. La lista se compiló a partir de Ayerbe y Latorre (24) y Sevilla-Sánchez



## **Introducción**

*et al.* (25). <sup>1</sup>*B. asper* incluye los linajes de *B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus* y *B. ayerbei*. El mapa fue elaborado en el programa QGIS version 3.14.15-Pi.

En Ecuador, la información epidemiológica es escasa. Pese a que el Ministerio de Salud Pública realiza un seguimiento epidemiológico del accidente ofídico a través del sistema SIVE-Alerta, limitaciones en la frecuencia de publicación, el método de recopilación de datos y la calidad de la información, son factores que impiden determinar la magnitud real del impacto del ofidismo en el país (26). Un análisis retrospectivo realizado entre 1998 y 2007, estimó que en Ecuador ocurren 1.400 a 1.600 casos por mordedura de serpiente al año, con una incidencia de 11.15 y una mortalidad de 0.052 casos por cada 100.000 habitantes (27). Recientemente, Ochoa-Avilés *et al.* manifestaron que entre 2014-2019 se reportaron 1.400-1.800 casos por año, una incidencia de 7.6–11.1 casos/100.000 habitantes y una mortalidad que osciló entre 0.03 y 0.10 casos/100.000 habitantes (28). El mayor porcentaje de accidentes ofídicos en Ecuador se presenta en la región Amazónica, seguida por las regiones Costera y Andina (28).

## **2. Serpientes de importancia médica en Colombia y Ecuador**

En Colombia se han reportado más de 270 especies de serpientes, de las cuales 49 pertenecen a las familias de mayor relevancia clínica; 30 corresponden a la familia Viperidae y 19 la familia Elapidae (29,30). Entre el 90 y 95% de los casos son ocasionados por serpientes de estas familias e involucran especies de los géneros *Bothrops* (*Bothrops asper*, *B. atrox*, *B. bilineatus*, *B. pulcher*, *B. punctatus*, *B. taeniatus*), *Bothriechis* (*B. schlegelii*), *Bothrocophias* (*B. campbelli*, *B. colombianus*, *B. hyoprora*, *B. microphthalmus*, *B. myersi*) y *Porthidium* (*P. lansbergii*, *P. nasutum*). El 2% de los accidentes ofídicos son ocasionados por la Bushmaster *Lachesis* spp. (*L. acrochorda* y *L. muta*) en los bosques tropicales lluviosos; y el 1% de los envenenamientos se deben a la serpiente de cascabel *Crotalus durissus cumanensis*, especie que habita en las tierras bajas desérticas secas o semisecas de la región del Caribe, en el valle alto del río Magdalena, en la región del Orinoquía, y en las sabanas (río Yarí) del Departamento de Caquetá. Los accidentes ofídicos causados por serpientes coral (p. ej., *M. ancoralis*, *M. clarki*, *M. dissoleucus*, *M. dumerilii*, *M. mipartitus*, *M. nigrocinctus*, *M. lemniscatus*, *Micrurus surinamensis*) representan aproximadamente el

## **Introducción**

1% del total de envenenamientos por mordedura de serpiente en Colombia. El 1–5% restante es causado por especies de serpientes aglifas y opistoglifas, principalmente de la familia Colubridae (18,23).

Los Departamentos de Nariño y Cauca, localizados en el suroccidente colombiano se caracterizan por su impresionante relieve montañoso, perteneciente a la porción norte del gran sistema montañoso andino, que se extiende a lo largo de la costa del Pacífico de América del Sur. Su orogenia hace de la región natural andina colombiana una de las más biodiversas del país, incluyendo a varias de estas especies de las familias Viperidae y Elapidae (Fig. 1) (24,25).

Por su parte, Ecuador, pese a su menor tamaño territorial, tiene una alta diversidad de reptiles. A la fecha se han reportado 240 serpientes, 19 especies de la familia Elapidae y 17 de la familia Viperidae (31), distribuidas en todas las provincias del país, con mayor frecuencia en la Costa y Amazonía (26). Debido a la proximidad geográfica de Ecuador con el suroccidente colombiano, las especies que potencialmente ocasionan los accidentes ofídicos son similares, y se atribuyen principalmente al género *Bothrops* (*B. asper*, *B. atrox*, *B. punctatus*, *B. bilineatus* y *B. taeniatus*) (32). Otras especies clínicamente importantes en Ecuador son *B. schlegelii*, *B. microphthalmus*, *P. nasutum*, *L. muta*, *M. mipartitus* y *M. lemniscatus* (26).

Tanto en Colombia como en Ecuador, el género *Bothrops* (*sensu lato*) es el de mayor importancia médica. Aunque aún están sujetos a inestabilidad taxonómica (33), todos los clados del género *Bothrops* incluyen especies que representan las principales serpientes venenosas clínicamente importantes en su rango de distribución y responsables del mayor número de envenenamientos y muertes en América Central y Suramérica (34,35). Las especies de este género ocasionan aproximadamente el 90% de los casos reportados anualmente (23,36), lo cual puede deberse particularmente a su coloración críptica y capacidad de habitar ambientes intervenidos por el hombre (37). El género incluye al menos 50 especies de víboras venenosas (Viperidae: Crotalinae) y se encuentra ampliamente distribuido en las Américas, desde México hasta el sur de Argentina (29,38,39). Las especies

## **Introducción**

de *Bothrops* ocupan una gran diversidad de hábitats, desde bosques tropicales a subtropicales, hasta regiones áridas y semiáridas, y desde el nivel del mar hasta altitudes de más de 3.000 m (40). Además, se caracterizan por exhibir rasgos morfológicos y ecológicos extremadamente diversos, incluyendo especies terrestres, arbóreas y semiarbóreas, con hábitos alimenticios variables y cambios ontogénicos en la dieta (40).

### **3. *Bothrops asper* [Garman 1884]: distribución, aspectos biogeográficos, morfología, e historia natural**

*Bothrops asper* ha sido referida como “*the ultimate pitviper*” (“la definitiva víbora de foseta loreal”) debido a su comportamiento defensivo, tamaño corporal y la importancia clínica que tiene en todo el rango de distribución, siendo responsable del 50-80% de los accidentes del género *Bothrops* y entre el 60-90% de las muertes por envenenamiento botrópico (4,10,19,23,41). Recibe vulgarmente los nombres de “equis”, “talla equis”, “terciopelo”, “nauyaca”, “barba amarilla”, “mapaná”, “mapanare”, “boquidorá”, “damá”, “tapa”, “cuatronarices”, “Fer-de-Lance” y “Western lancehead” (23,34,36).

*B. asper* se distribuye desde México hasta el Noreste de América del Sur en Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú. También, existen poblaciones insulares en la Isla Violines (Costa Rica), Gorgona (Colombia) y Trinidad (37) (Fig. 2). En Colombia, se distribuye en la Costa Pacífica, sobre la vertiente oeste de la cordillera occidental y los valles interandinos (23). En Ecuador, se distribuye sobre la vertiente occidental de la cordillera y en las tierras bajas de la Costa Pacífica. La mayor parte de los registros corresponden a la cordillera Chongón-Colonche, y con menor frecuencia en las provincias de: Azuay, Loja, Imbabura, Bolívar, Carchi, Chimborazo, Cotopaxi, El Oro, Esmeraldas, Guayas, Manabí, Los Ríos, Pichincha, Santa Elena y Santo Domingo de los Tsáchilas (Fig. 2) (42,43).

## Introducción



**Figura 2.** Distribución de *B. asper* en América Central y Suramérica. Adaptada de (34,44). La distribución de la especie al norte de Venezuela y Perú aún no ha sido confirmada (44). Fotografía de espécimen adulto de *B. asper* del pacífico ecuatoriano (El Oro, Reserva Buenaventura), licencia CC BY-NC-ND 4.0, O. Torres-Carvajal, BIOWEB®. Fuente mapa: Esri-ArcGis, SAS. Planet® 2007-2019 versión 191221.10095.

El complejo de especies *Bothrops asper* hace parte del clado *B. atrox* y ha sido sometido a varias revisiones taxonómicas (34,45). Inicialmente fue reconocido como sinonimia de *B. atrox* (46) y más adelante como subespecie *B. a. asper* (47). Su gran variación fenotípica y similitud con otros miembros del clado, en términos de patrones de coloración y solapamiento de caracteres merísticos y morfométricos, han complicado su posición taxonómica en las últimas dos décadas (48,49).

## **Introducción**

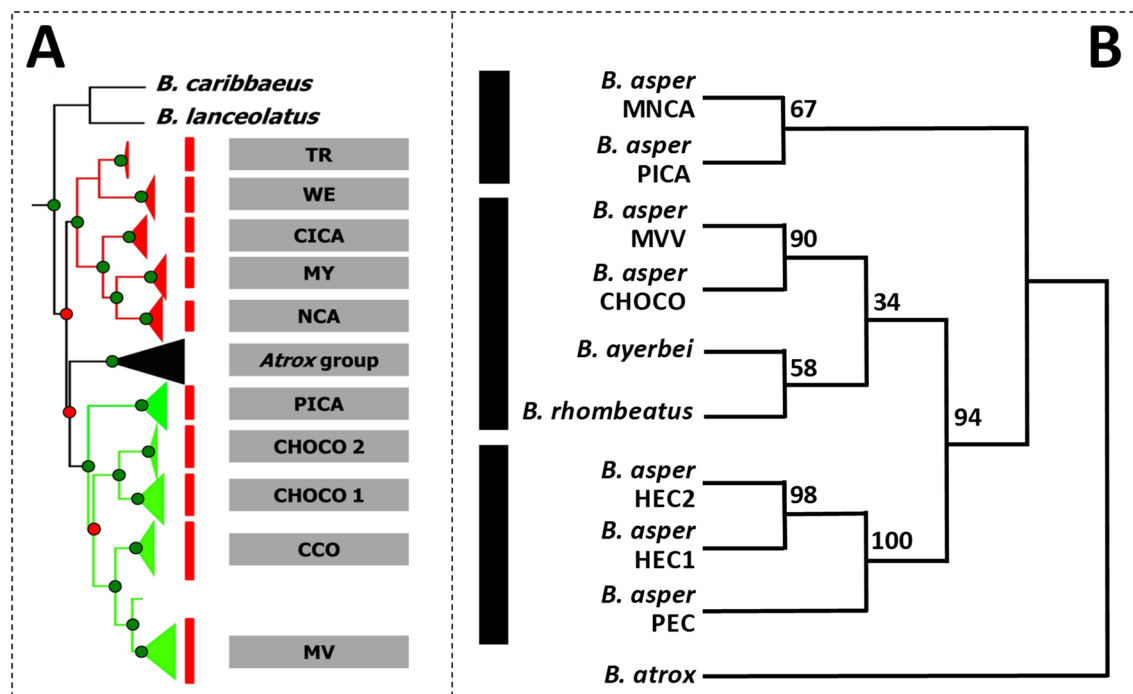
Estudios biogeográficos soportan a *Bothrops asper* como la primera especie en separarse del clado *B. atrox* durante el Plioceno, alrededor de 3.02-2.32 millones de años (Mya), como resultado de eventos orogénicos (50,51). El levantamiento de las cordilleras de Guanacaste, Volcánica Central y Talamanca en Mesoamérica, que ocurrió desde el Mioceno tardío hasta el Plioceno (52), el estrechamiento del Istmo de Panamá hace al menos 3.2 Mya (53–58), y el levantamiento de las cordillera de los Andes en Suramérica, son los principales eventos de vicarianza involucrados en la diversificación de las “víboras cabeza de lanza” (*Bothrops*) (44,51), y otros grupos taxonómicos (p. ej., aves, anfibios, lagartos y mamíferos). La fragmentación del hábitat resultante promovió nuevas oportunidades de nicho ecológico y condujo a la especiación alopátrica (59). Estudios filogeográficos recientes han identificado a los procesos demográficos y la diferenciación ecológica en los hábitats de montaña como fuertes impulsores de la divergencia de distintos taxones a lo largo de los gradientes altitudinales (60).

La integración de datos moleculares, morfológicos y geográficos sugiere una estructura filogeográfica compleja para *B. asper* en Centro y Suramérica. Los análisis de Saldarriaga *et al.* (2017) muestran dos clados bien diferenciados, A y B (Fig. 3A). El Clado A está formado por 5 grupos: Costa del Golfo de México y Península de Yucatán (**MY**); América Central Nuclear (**NCA**, vertiente del Caribe de Honduras, Guatemala y Belice); Istmo del Caribe de América Central (**CICA**, tierras bajas del Caribe de Nicaragua y Costa Rica); Occidente del Ecuador (**WE**, provincias de Guayas, Manabí, Los Ríos y Chimborazo); Región biogeográfica de Tumbes (**TR**, provincia Loja y sur del Ecuador). El Clado B, también está constituido por 5 grupos: Istmo del Pacífico de América Central (**PICA**, localidades del Pacífico de Costa Rica y Panamá); Norte del Chocó (**CHOCO 1**, centro y oriente de Panamá y Pacífico colombiano), Chocó Ecuatoriano (**CHOCO 2**, provincias Esmeralda y Pichincha), Caribe colombiano (**CCO**, localidades de las tierras bajas del Caribe colombiano) y Valle del río Magdalena (**MV**, localidades a lo largo de la cuenca alta del río Magdalena) (44).

Salazar-Valenzuela *et al.* (2016, 2019), a partir de un conjunto de datos más completo, propuso la existencia de nueve linajes: México y América Central Nuclear (**MNCA**), Istmo Pacífico de América Central (**PICA**), Darién, Panamá y Chocó (**CHOCO**),

## Introducción

Valle del Magdalena y Venezuela (MVV), *B. rhombeatus* (BHR), *B. ayerbei* (BAY), Pacífico del Ecuador (PEC), Tierras altas del Ecuador 1 (HEC1), Tierras altas del Ecuador 2 (HEC2) (Fig. 3B). Especialmente en los valles interandinos, algunos de estos linajes tales como *B. ayerbei* y *B. rhombeatus* del suroccidente de Colombia y *B. asper* de las tierras altas del Ecuador, parecen haber sufrido procesos de divergencia recientes durante el Pleistoceno en los últimos 1.15-2.1 Mya (44,50,60). Desde 1990 se planteó que las poblaciones de *B. asper* distribuidas en los valles interandinos del río Patía y la cuenca alta del río Cauca (Cauca, Colombia) podrían corresponder a especies distintas; 20 años después fueron descritas como *B. ayerbei* y *B. rhombeatus* con base en sutiles diferencias taxonómicas (i.e., longitud y número de escamas) (24,61,62). Sin embargo, su validez taxonómica no ha sido claramente demostrada debido a la falta de estudios genéticos que soporten su descripción como especies diferentes (50) y problemas relacionados con cuestiones de nomenclatura (63).



**Figura 3.** Árboles filogeográficos de las víboras del complejo de especies *B. asper*. **A.** Saldarriaga *et al.* (2017) (44). **B.** Salazar-Valenzuela *et al.* (2016, 2019) (50,60); las barras negras indican la divergencia de los linajes de América Central (arriba), los que se encuentran principalmente en Colombia (mitad) y los del Ecuador (abajo) y en los nodos se indica el valor de probabilidad posterior y valores de soporte Bootstrap. Las abreviaciones de los linajes se describen en el texto.

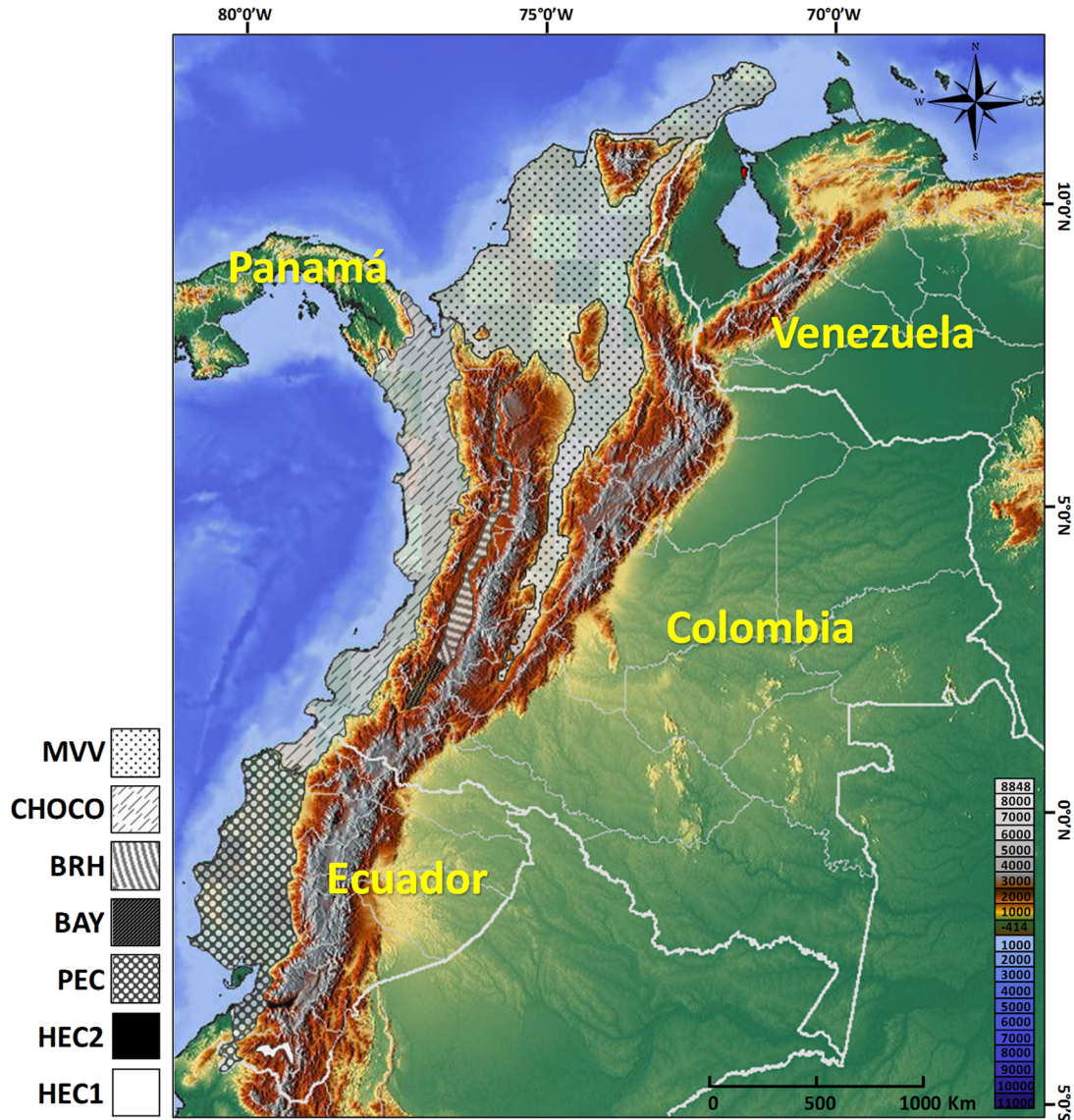
## **Introducción**

De acuerdo con lo anterior, en el suroccidente colombiano se encuentran tres de los nueve linajes de la especie: *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbei*. El primero se distribuye sobre las cuencas del Pacífico, del río Iscuandé - Micay, del río Mira y parte de la cuenca del río Patía, ocupando los Departamentos del Valle del Cauca, Cauca y Nariño (24,37,64) (Fig. 4). Las serpientes del linaje *B. rhombeatus*, comúnmente conocidas como “equis pelo de gato”, “equis amarilla del Cauca”, “equis gata” o “equis pelo de gato”, se distribuyen en la cuenca alta del río Cauca, desde Popayán y El Tambo hacia el valle del Cauca, continuando hacia el norte hasta “La Mojana” entre los Departamentos de Antioquia, Bolívar y Córdoba (Fig. 4). *B. ayerbei* es localmente conocida como “equis patiana” o “cacica” (62), este linaje se distribuye entre el sudoeste de la cordillera central y el sudeste de la cordillera occidental, desde la margen sur del divorcio de aguas de los ríos Cauca y Patía, en los municipios de Popayán, Timbío y el Sudeste de El Tambo, hacia la cuenca del río Patía, incluyendo los municipios de Taminango y Colón al norte de Nariño (62) (Fig. 4).

*Bothrops asper* presenta variados patrones de coloración, dorsalmente desde café claro o habano hasta gris claro u oscuro, con manchas café oscuras o negras en forma de equis; ventralmente es de color crema uniforme o con manchas oscuras (Fig. 5) (29,37,48). Morfológicamente, las hembras adultas de *B. asper* alcanzan una longitud entre los 110-223 cm y los machos entre 99.5-193 cm (65). *Bothrops rhombeatus* presenta sutiles diferencias morfológicas respecto a *B. asper*, los machos adultos miden en promedio 100 cm y las hembras 120 cm, aunque algunos individuos pueden alcanzar los 190 cm (Fig. 5E) (62). *B. ayerbei* se diferencia de *B. asper* (*sensu stricto*) por presentar una cabeza más larga que ancha, con una mancha supracefálica en forma de flecha (Fig. 5F), los machos y las hembras presentan longitudes menores, el macho mide 110 cm y la hembra 130 cm en promedio, aunque hay individuos que llegan a medir 210 cm, además se observan diferencias en cuanto a lepidosis de escamas mediodorsales, ventrales y subcaudales (62).



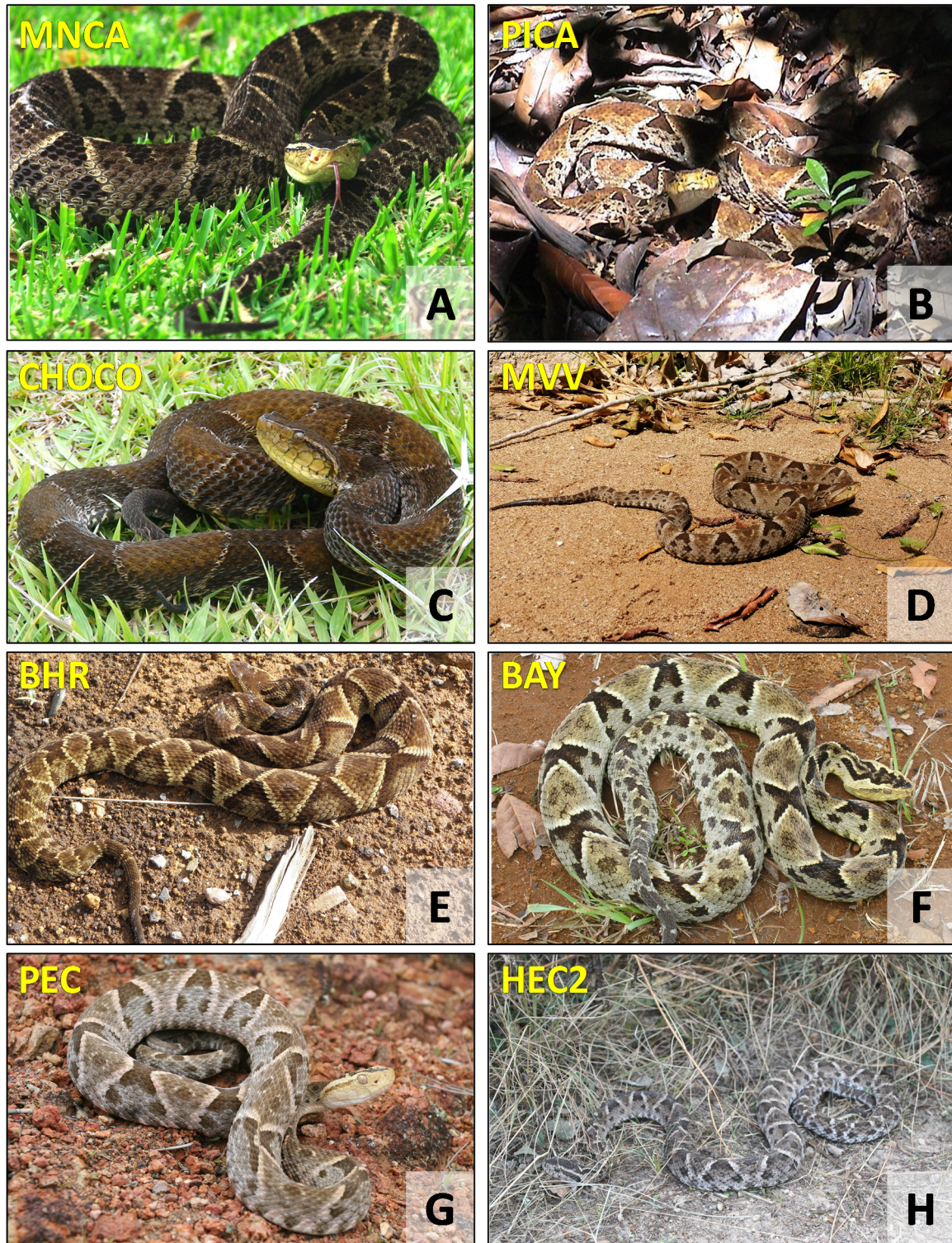
## Introducción



**Figura 4.** Distribución geográfica de *B. asper* en Colombia y Ecuador. El mapa muestra una diferenciación aproximada de los linajes de la especie con base en la información de Saldarriaga *et al.* (2009), Salazar-Valenzuela (2016) y Saldarriaga *et al.* (2017) (44,48,50). Linajes: Valle del Magdalena y Venezuela (MVV), Chocó (CHOCO), *B. rhombeatus* (BHR), *B. ayerbei* (BAY), Pacífico del Ecuador (PEC), Tierras altas del Ecuador 1 (HEC1), Tierras altas del Ecuador 2 (HEC2). Fuente mapa: Relief (maps-for-free), SAS. Planet® 2007-2019 versión 191221.10095.



## Introducción



**Figura 5.** Fenotipos de los linajes de *B. asper* a lo largo de su distribución. Localidad geográfica de procedencia: **A.** Caribe de Costa Rica. **B.** Pacífico de Costa Rica (Rancho Quemado, provincia de Puntarenas). **C.** Pacífico colombiano (municipio El Tambo, Departamento del Cauca). **D.** Norte colombiano (municipio de Santo Domingo, Antioquia). **E.** Cuenca alta del río Cauca (municipio El

## **Introducción**

Tambo, Departamento del Cauca). **F.** Cuenca alta del río Patía (municipio Rosas, Departamento del Cauca). **G.** Pacífico ecuatoriano (Almor, provincia Loja). **I.** Valle del río Jubones (Río León, provincia Azuay). Las abreviaciones en cada fotografía especifican el linaje al que corresponde cada espécimen: México y América Central Nuclear (MNCA); Istmo Pacífico de América Central (PICA); Darién, Panamá y Chocó (CHOCO); Valle del Magdalena y Venezuela (MVV); *B. rhombeatus* (BHR), *B. ayerbei* (BAY), Pacífico del Ecuador (PEC), Tierras altas del Ecuador 2 (HEC2). Serpientes del linaje de Tierras altas del Ecuador 1 (HEC1) no han sido fotografiados. Fotografías: Sasa-Marín, M. (A); Vega, A. (B); Mora-Obando, D., CIBUC® (C); Solano-Redondo, L. (D); Ayerbe-González, S., CIBUC® (E, F); Salazar-Valenzuela, D. (G, H).

Altitudinalmente, las poblaciones de *B. asper* son más frecuentes entre los 0 y 600 m, habitando principalmente bosques húmedos tropicales y premontanos, y con menos frecuencia bosques secos o caducifolios, donde se limitan a la vegetación de hoja perenne y ribereña (37,66). *B. asper* es de hábitos crepusculares y nocturnos; durante el día puede encontrarse en huecos naturales de troncos y raíces, a lo largo de quebradas, entre rastrojos, potreros, cerca de cultivos (p. ej., plantaciones de plátano o café), asentamientos humanos o incluso dentro de las casas en áreas rurales (37,40,42,66). El linaje *B. rhombeatus* habita bosques espesos, bosques subtropical y montano, a orillas de los ríos afluentes del Cauca (67). Ayerbe *et al.* (1990) consideran que el río Cauca es una barrera natural para este linaje. Este río se encuentra contaminado, hace aproximadamente 1.5 Mya, en sus primeros 80 kilómetros de Este a Oeste, como producto del elevado contenido de ácido sulfúrico y clorhídrico, que provienen del río Vinagre y hacen sus aguas inadaptables para peces, anfibios y reptiles (61). Por su parte, el linaje *B. ayerbei* suele encontrarse entre los 400 y 1.800 m, en los bosques premontano y subtropical del valle del río Patía (24,62).

En general, *B. asper* es considerada eurífaga ya que tiene una alimentación variada. Usualmente los adultos consumen pequeños mamíferos (esencialmente roedores), aves y anuros, y las serpientes juveniles incluyen en su dieta centípedos, reptiles y peces (37).

## **4. Venenos botrópicos**

En general, los venenos de las serpientes son mezclas farmacológicamente complejas que contienen proteínas con y sin actividad enzimática, aminos, péptidos, nucleótidos, lípidos, carbohidratos, iones metálicos, sales y agua, cuya función es la defensa,



## ***Introducción***

inmovilización, digestión y la muerte de las presas (68). Los venenos botrópicos producidos por especies de serpientes de los géneros *Bothrops*, *Bothriechis*, *Bothrocophias* y *Porthidium*, son los agentes causales de los envenenamientos de tipo botrópico en Centro y Suramérica (23).

Este tipo de ofidismo ha sido descrito como un cuadro de clínico general con signos y síntomas locales y sistémicos que determinan la gravedad del envenenamiento de los pacientes en tres categorías: leve, moderada y severa. Entre las manifestaciones clínicas locales, en orden sucesivo se presenta, dolor intenso y edema progresivos, equimosis, flictenas, sangrado, linfadenitis regional, parestesias, hipotermia, síndrome compartimental, necrosis, abscesos y gangrena. Las manifestaciones clínicas sistémicas incluyen, sangrado por superficies mucosas, que pueden extenderse a cualquier nivel; *shock* mixto, microtrombosis masiva capilar pulmonar y/o mesentérica; fallo orgánico multisistémico (FOMS), síndrome compartimental, necrosis y gangrena (23).

Las pruebas paraclínicas que usualmente diferencian el envenenamiento botrópico de otros (Lachésico, Crotálico y Elapídico) son: prolongación de los tiempos de coagulación, protrombina, sangría, trombina y tiempo parcial de tromboplastina, disminución de los niveles de fibrinógeno con consecuente aumento de sus productos de degradación, elevación de los indicadores de la fase aguda (proteína C reactiva), leucocitosis con desviación a la izquierda y anemia hemolítica microangiopática. En los casos severos pueden elevarse diferentes marcadores de daño renal y muscular tales como: aspartato aminotransferasa, aspartato alaninotransferasa, creatina-fosfoquinasa y lactato-deshidrogenasa; creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo, elevación de los niveles de K<sup>+</sup> sérico y acidosis metabólica (23).

Las familias proteicas más comunes en estos venenos son las fosfolipasas A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), serina proteasas (SVSP), metaloproteasas dependientes de Zinc (SVMP), proteínas similares a lectinas tipo C (CTL), L-aminoácido oxidasas (LAO) y disintegrinas (DIS) (69); entre los componentes menos frecuentes y abundantes están las proteínas de secreción ricas en cisteína (CRISP), fosfodiesterasas (PDE), fosfolipasa B (PLB), glutaminil ciclotransferasa (GPC), 5'-

## **Introducción**

nucleotidasa (NUC-5'), hialuronidasa (HyA), factor de crecimiento de nervios (NGF), similares a péptidos potenciadores de bradiquinina (BPP), péptidos natriuréticos (NP), tripéptidos inhibidores de metaloproteinasas (SVMPi) (70).

La presencia y abundancia relativa de estos componentes puede variar entre especies (variación interespecífica) o de manera intraespecífica, individualmente, dependiendo del estado de madurez de la serpiente (variación ontogénica) o localidad geográfica de procedencia (variación geográfica) (71), y a su vez, reflejarse en una amplia variedad de actividades biológicas *in vivo* o *in vitro* que usualmente correlacionan con las características de los cuadros clínicos presentados por los pacientes que han sufrido envenenamiento botrópico (72). Cabe señalar que recientes investigaciones proteómicas y toxinológicas de los venenos del grupo *Bothrops*, sugieren un complejo panorama del espectro clínico del ofidismo botrópico, siendo necesario describir y diferenciar sub-cuadros clínicos (73,74), ya que algunas especies no reflejan las características típicas de este tipo de envenenamiento (p. ej., *Bothrops ayerbeii*, *B. cotiara*, *B. barnetti* y *Bothrocophias andianus*) (64,73,75).

### **4.1. Veneno de *Bothrops asper* y variación intraespecífica**

Los componentes del veneno de algunas poblaciones de *Bothrops asper* han sido identificados usando aproximaciones proteómicas; de igual manera, se han descrito las propiedades bioquímicas y biológicas del veneno completo o de componentes purificados a través de ensayos *in vivo* o *in vitro*, con el fin de comprender las alteraciones locales y sistémicas que produce durante el envenenamiento (72,76). Estudios cualitativos y cuantitativos que involucran la comparación de individuos o poblaciones de la especie, han demostrado similitud o variación geográfica, individual y ontogénica entre los venenos de especímenes de México, Guatemala, Honduras, Costa Rica, Panamá, Colombia y Ecuador (64,76–80). Algunos de los hallazgos más importantes de estas investigaciones se describen brevemente conforme a la distribución de la especie de norte a sur.

Los venenos de las poblaciones de México mostraron variaciones en los perfiles cromatográficos y toxinológicos frente al veneno de las poblaciones del Caribe y Pacífico de

## ***Introducción***

Costa Rica. El veneno de *B. asper* de México fue más letal y desfibrinante que los de Costa Rica, mientras que la actividad miotóxica entre estas poblaciones no mostró diferencias significativas (77).

El perfil toxinológico del veneno de *B. asper* de Guatemala fue similar al de Costa Rica, pues no se observaron diferencias significativas en la letalidad y las actividades hemorrágica, miotóxica, edematogénica, coagulante, desfibrinante y fosfolipásica, entre los grupos (79). De igual forma, en Honduras, las variaciones inmunoquímicas, medidas por medio de ensayos de reactividad cruzada, fueron mínimas respecto al veneno de la misma especie en Costa Rica, lo que sugiere una fuerte similitud entre los componentes proteicos de ambos venenos (81).

La variabilidad geográfica y ontogénica entre los venenos de *B. asper* de las regiones Caribe y Pacífico de Costa Rica fue demostrada a nivel proteómico y toxinológico. Los componentes que aportaron la mayor variación fueron las PLA<sub>2</sub>, SVMP y SVSP (76). Estas variaciones explicarían las diferencias entre los efectos biológicos producidos por los venenos, siendo el de la población del Caribe más procoagulante, hemorrágico y mionecrótico, mientras que el de la población del Pacífico es más proteolítico (82).

Sutiles variaciones fueron observadas entre las actividades letal, hemorrágica, coagulante, desfibrinogénica, edematogénica, miotóxica y hemolítica indirecta entre los venenos de cuatro poblaciones de *Bothrops asper* en Panamá; de igual manera, sus perfiles electroforéticos y cromatográficos reflejaron un patrón similar al veneno de *B. asper* del Pacífico de Costa Rica, lo que sugiere alta similitud entre los componentes del veneno (78).

En Colombia, el veneno de *B. asper* de una población procedente del Departamento de Antioquia mostró variaciones en las actividades letal, hemorrágica, edematogénica, mionecrosante y hemolítica indirecta frente a las poblaciones de la especie en Costa Rica (83). También se ha observado variación ontogénica entre venenos de especímenes de diferentes edades (0–6 meses; 1, 2 y 3 años) de esa misma población (80). En el suroccidente colombiano, los venenos de *B. asper* y *B. ayerbei* mostraron notables diferencias entre sus

## ***Introducción***

componentes; el veneno de *B. ayerbei* se caracterizó por presentar un bajo porcentaje de fosfolipasas A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) (0.07%) y un elevado porcentaje de metaloproteinasas, la proporción de estos componentes fue consistente con una mayor letalidad, una alta actividad hemorrágica (local y sistémica) y una baja actividad miotóxica (64).

En Ecuador, Laines *et al.* (2014) concluyeron que el perfil toxinológico del veneno de *B. asper* no difiere de los perfiles de venenos de otros países de América Latina (84). Sin embargo, Terán & Lomonte (2016) compararon la toxicidad de diferentes *pooles* de venenos procedentes de localidades a lo largo de la costa Pacífica Ecuatoriana observando variación intraespecífica, con dosis letales que oscilaron entre 47.6 µg/ratón y 191.1 µg/ratón (85).

La [Tabla 1](#) recopila la información de diferentes actividades biológicas reportadas para el veneno de *B. asper*, a través de su distribución desde México hasta Ecuador. En la parte inferior de la tabla se describen la definición y la metodología empleada para la determinación de las actividades biológicas.

**Tabla 1.** Actividades biológicas del veneno de *B. asper*.

Localidad (referencia)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	DHM (µg/ratón)	DDM (µg/ratón)	DCM (µg)	Edema (µg/ratón)	Miotoxicidad (U/L)	Hemólisis indirecta (µg)
México (77)	2.25 ± 0.15	1.4 ± 0.1	1.0	2.5 ± 0.1	N.D.	7500 ± 2200	N.D.
Guatemala (79)	3.34 (2.61 - 4.26)	11 ± 3	2.5	3.9 ± 0.08	1 ± 0.1	13 ± 3 (µg) <sup>b</sup>	7.6 ± 0.01
Honduras (81)	3.76	6	67	N.D.	N.D.	N.D.	34
Costa Rica (Pacífico) (86,87)	3.82 (3.65 - 4.00)	2.5	5	1.76 ± 0.03	80.0 ± 8.5 (%) <sup>a</sup>	6756 ± 378.5	96.8 ± 1.48 (%) <sup>c</sup>
Costa Rica (Caribe) (86,87)	3.94 (3.78 - 4.11)	1.5	5	1.63 ± 0.07	62.7 ± 3.9 (%) <sup>a</sup>	8260 ± 646.5	99.0 ± 1.0 (%) <sup>c</sup>
Costa Rica (PAC y CA) (77)	3.51 ± 0.32	0.4 ± 0.1	3 ± 0.6	0.2	-	-	-
Panamá (región 1) (78)	5.18 (4.27 - 6.29)	2.56 ± 0.08	1.25	0.26 ± 0.03	0.70 ± 0.05	10432 ± 1096	0.44 ± 0.03
Panamá (región 2) (78)	4.13 (3.53 - 4.84)	2.29 ± 0.39	1.25	0.52 ± 0.08	0.76 ± 0.07	17590 ± 1364	0.49 ± 0.01
Panamá (región 3) (78)	3.68 (3.00 - 4.51)	1.60 ± 0.16	1.25	0.29 ± 0.06	0.75 ± 0.09	12231 ± 1076	0.80 ± 0.06
Panamá (región 4) (78)	4.90 (4.65 - 5.17)	5.15 ± 0.13	1.25	0.73 ± 0.01	0.63 ± 0.10	10122 ± 1298	0.52 ± 0.01
Colombia (Antioquia, Chocó) (88)	3.89 (2.91 - 4.66)	1.6 ± 0.06	1.1 ± 0.3	N.D.	1.2 ± 0.06	713 ± 43 (U/mL)	2
Colombia (NO, Antioquia) (80)	3.53 (3.16 - 3.90)	1.5 ± 0.10	N.D.	3.4 ± 0.01	2.2 ± 0.2	N.D.	1.8 ± 0.1.
Colombia (SO, PAC) (64)	5.93 (4.89 - 7.22)	1.44 ± 0.20	2	0.37 ± 0.05	N.D.	N.D.	1.7 <sup>d*</sup>
Colombia (SO, VRC) (89)	3.23 (2.12 - 4.93)*	3.55 ± 0.29	3*	0.21 ± 0.03	0.768 ± 0.065	N.D.	1.7 <sup>d*</sup>
Colombia (SO, VRP) (64)	2.95 (2.2 - 3.43)	0.24 ± 0.04	3	0.96 ± 0.10	N.D.	N.D.	1.7 <sup>d*</sup>
Ecuador (Norte) (84)	5.35 (4.58 - 7.41)	1.1 ± 0.2	2	0.07 ± 0.02	N.D.	5516 ± 1350	N.D.

**DL<sub>50</sub>:** Dosis Letal Media, dosis de veneno que ocasionó el 50% de la muerte de la población de ratones inyectados por vía i.p; los valores se expresan como mg/kg y fueron transformados a partir del promedio del rango de peso de los ratones usados en las fuentes originales. **DHM:** Dosis Hemorrágica Mínima, cantidad de veneno que produjo una lesión hemorrágica de 10 mm de diámetro en ratones 2h después de inyección por vía i.d. **DDM:** Dosis Desfibrinogenante Mínima, dosis de veneno que produjo la incoagulabilidad de la sangre de todos los ratones 1h después de la inyección por vía i.v. **DCM:** Dosis Coagulante Mínima, cantidad de veneno que provocó la coagulación del plasma humano en 60s. El edema ha sido determinado y comparado mediante la **DEM:** Dosis Edematogénica Mínima, cantidad de veneno capaz de producir un incremento del 30% de la almohadilla plantar del ratón 1h después de la inyección por vía subcutánea o <sup>(a)</sup> por inyección de dosis fija de veneno y expresado como % respecto al control negativo. La actividad miotóxica ha sido determinada principalmente por inyección i.m de una dosis fija de veneno en el gastrocnemio de ratón o <sup>(b)</sup> como **DMM:** dosis miotóxica mínima, cantidad de veneno que induce el incremento de 4 veces la actividad CK en plasma respecto al control negativo. La actividad hemolítica indirecta ha sido determinada como **DHiM,** Dosis Hemolítica indirecta Mínima, cantidad de veneno que induce un halo hemolítico de 20 mm de diámetro en geles de agarosa con eritrocitos humanos y yema de huevo, <sup>(c)</sup> por inyección de dosis fija de veneno y expresado como % respecto al control negativo o <sup>(d)</sup> como la cantidad de veneno que induce la hemólisis del 50% de eritrocitos de conejo en un medio enriquecido con fosfatidilcolina. \*Dosis determinadas en este estudio. **PAC:** Pacífico, **CA:** Caribe, **NO:** Norte, **SO:** Suroccidente, **VRC:** Valle del río Cauca, **VRP:** Valle del río Patía. **N.D.:** No determinada.



## ***Introducción***

### **4.2. Componentes del veneno de *B. asper* y su mecanismo de acción**

A continuación, se describen las características bioquímicas de algunos de los componentes más abundantes en los venenos de *B. asper* y se relaciona su mecanismo de acción con los efectos fisiopatológicos producidos en los cuadros clínicos.

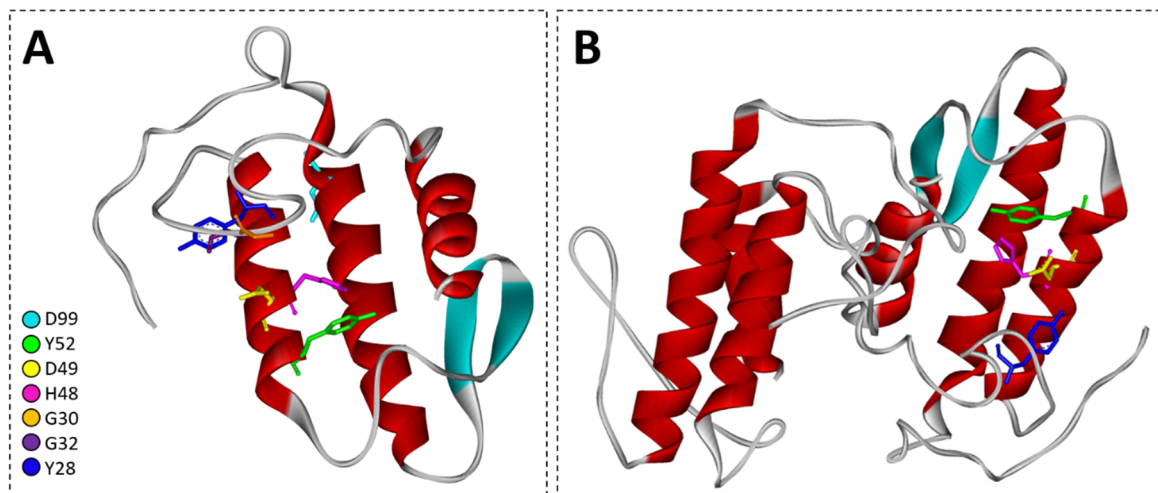
#### **4.2.1. Fosfolipasas A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)**

Las PLA<sub>2</sub> son enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace éster en la posición *sn*-2 de los glicerofosfolípidos y generan como productos ácidos grasos y lisofosfolípidos (90). El veneno de *B. asper* contiene PLA<sub>2</sub> ácidas y básicas, siendo las últimas las más abundantes (76) y responsables de la mionecrosis (91). Se ha demostrado que algunas PLA<sub>2</sub> acídicas, no contribuyen directamente al desarrollo de la fisiopatología del envenenamiento. Por ejemplo, la BaspPLA<sub>2</sub>-II, aislada del veneno de *B. asper* de Costa Rica, no produce miotoxicidad, hipotensión, ni efectos sobre la agregación plaquetaria y, aunque induce edema moderado, su función estaría principalmente relacionada con la función digestiva del veneno (92). No obstante, BaCol PLA<sub>2</sub>, una PLA<sub>2</sub> acídica aislada del veneno de *B. asper* de Colombia, con 91% de identidad con respecto a la BaspPLA<sub>2</sub>-II, mostró alta actividad enzimática, indujo edema fuerte, citotoxicidad, miotoxicidad y actividad anticoagulante moderada (93).

Las fosfolipasas A<sub>2</sub> básicas (miotoxinas) encontradas en el veneno de *B. asper* incluyen diferentes isoformas de miotoxinas catalíticamente activas (Asp49/D49) o inactivas (Lys49/K49) (94–96). Estructuralmente las PLA<sub>2</sub>-D49 tienen una superficie de unión interfacial que les permite unirse a los glicerofosfolípidos de la membrana, un canal hidrofóbico a través del cual el fosfolípido (FL) alcanza el sitio catalítico por difusión facilitada, un sitio catalítico formado por los aminoácidos His48, Tyr52, Asp99, Tyr73 y un asa de unión al calcio formada por los aminoácidos Tyr28, Gly30, Gly32, Asp49 (97), como elementos determinantes para su actividad enzimática (Fig. 6). Las PLA<sub>2</sub>-K49 han perdido la actividad catalítica debido a mutaciones en diferentes aminoácidos que forman parte del sitio catalítico y el asa de unión al calcio; se caracterizan por presentar una región C-terminal

## Introducción

altamente catiónica/hidrofóbica capaz de unirse a sitios aniónicos sobre la membrana de los miocitos (98,99).



**Figura 6.** Estructuras tridimensionales de PLA<sub>2</sub>-D49 de los venenos de *Agkistrodon piscivorus piscivorus* (monómero) (100) (A) y *B. asper* (homodímero de MT-I) (101) (B). Se resaltan algunos de aminoácidos relevantes para la hidrólisis de glicerofosfolípidos. Las estructuras fueron elaboradas a partir de las secuencias depositadas en Protein Data Bank [números de acceso 1VAP y 5TFV] utilizando el programa WebLab ViewerLite 4.0.

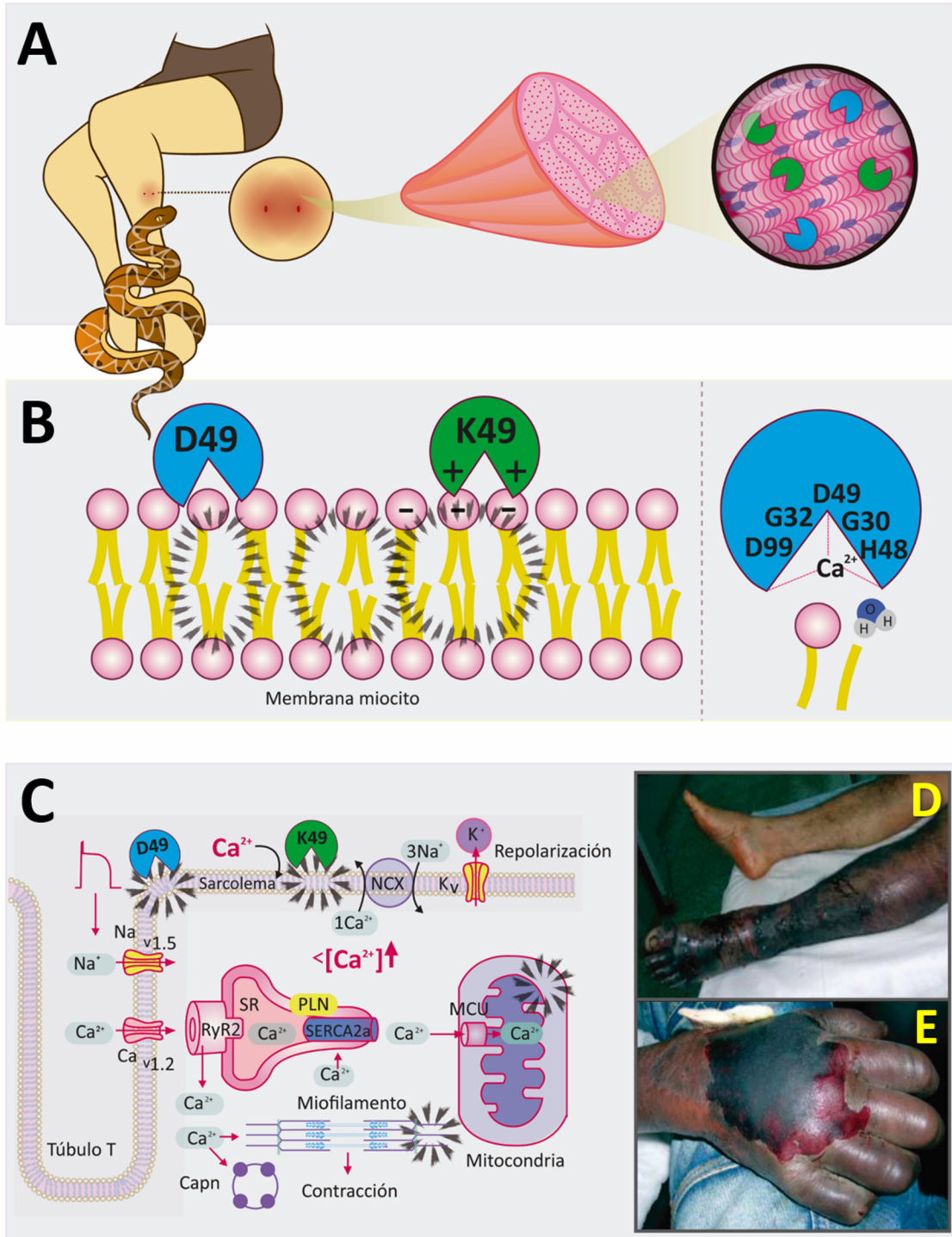
Con base en lo anterior, el daño muscular ocasionado por las PLA<sub>2</sub>-D49 y las PLA<sub>2</sub>-K49 se produce por dos mecanismos de acción diferentes: catalítico e independiente de catálisis. La acción catalítica de las PLA<sub>2</sub>-D49 da lugar a la formación de lisofosfolípidos y liberación de ácidos grasos, estos productos conducen a la inestabilidad de la membrana y por lo tanto, al daño de la misma de forma directa o indirecta (95). En contraste, las Lys49 ocasionan un daño directo sobre la membrana, por penetración de la bicapa como resultado de la interacción electrostática entre la proteína y el blanco celular (102,103). Adicionalmente, ambas proteínas pueden potenciar el efecto miotóxico cuando actúan en sinergia; los ácidos grasos producidos por la miotoxina PLA<sub>2</sub>-D49 generarían nuevos sitios aniónicos que facilitarían la unión de la miotoxina PLA<sub>2</sub>-K49 a través de interacciones electrostáticas y al mismo tiempo, la membrana se tornaría más inestable debido a la hidrólisis de fosfolípidos *per se* y la acumulación de los productos de la reacción (104) (Fig. 7A-B).

## ***Introducción***

A nivel celular, el daño de los miocitos ocasiona la pérdida de la homeóstasis del calcio intracelular generando graves alteraciones en el mecanismo de acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético. En condiciones normales, este proceso se inicia cuando el potencial de acción excita el sarcolema (membrana celular del miocito), la despolarización da lugar a la apertura de canales de  $\text{Na}^+$  voltaje dependiente (principalmente  $\text{Nav}1.5$ ) que a su vez permiten la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje dependiente (principalmente  $\text{Cav}1.2$ ) (105). Las corrientes de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  también conducen a la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ /receptor de rianodina (RyR2) por un proceso de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  inducido por  $\text{Ca}^{2+}$ , resultando en una liberación coordinada de  $\text{Ca}^{2+}$  y la activación del miofilamento (105). El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado se une a la troponina C del complejo troponina-tropomiosina en los filamentos de actina del sarcómero conduciendo a la contracción del miocardio. Posteriormente, los canales de  $\text{K}^+$  activados por voltaje se abren, generan una corriente de salida que favorece la repolarización y establecen las condiciones necesarias para la relajación (105). La relajación ocurre cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  es recaptado por la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), cuya actividad es limitada por fosfolamban (PLN) en condiciones de reposo, y extruido de la célula por el intercambiador  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  (NCX) (105).

Una entrada masiva de  $\text{Ca}^{2+}$  en el miocito ocasiona acumulación de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la mitocondria, provocando alteraciones en la producción de ATP y pérdida de la función de esta organela, con la consecuente apertura del poro mitocondrial y muerte por apoptosis. Adicionalmente, el incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular también produce hipercontracción de miofilamentos, sobreactivación de calpaínas (Capn) que hidrolizan componentes estructurales esenciales en la estabilidad mecánica de la maquinaria contráctil en los músculos, y activación de  $\text{PLA}_2$  citosólicas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , incrementando la hidrólisis de fosfolípidos de membrana plasmática y otras membranas intracelulares. De igual manera, la necrosis celular y los productos derivados de la misma, favorecen la liberación de mediadores que promueven la inflamación celular contribuyendo con el daño de tejidos (106–108) (Fig. 7C-E).

## Introducción



**Figura 7.** Las fosfolipasas  $A_2$  miotóxicas (D49 y K49) del veneno de *B. asper* actúan sobre las células musculares próximas al sitio de la mordedura (A). Mecanismos de acción de las PLA<sub>2</sub>: catalíticamente dependiente (D49) y efecto directo sobre la membrana (K49); el recuadro de la derecha esquematiza una PLA<sub>2</sub>-D49, mostrando algunos residuos esenciales (His48, Gly30, Asp49, Gly32, Asp99), así como el ion  $Ca^{2+}$  y la molécula de agua implicados en la hidrólisis de los glicerofosfolípidos (B). Una vez el miocito ha sido lesionado, es evidente la desregulación de la homeóstasis del calcio. La

## **Introducción**

concentración intra y extracelular de este ion es regulada por canales e intercambiadores de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , bombas de calcio de la membrana plasmática y del retículo sarcoplásmico (SERCA) y enzimas dependientes de calcio (calpaínas). Cuando esta homeóstasis se altera, se produce hipercontracción, muerte celular por apoptosis y proteólisis por Capn (detalles en el texto) (C). En conjunto, esta cascada de eventos desencadena mionecrosis severa tal como se observa en **D** y **E**, pacientes mordidos por *B. asper* del Departamento del Cauca, Colombia. Las figuras no están dibujadas a escala y representan el efecto fisiopatológico con el que están principalmente asociadas. Imágenes adaptadas y modificadas de (104,105). Digitalización: Realpe, J. Fotografías: Ayerbe, S., cortesía Hospital San José, Popayán, Cauca, Colombia.

Además del efecto miotóxico, las  $\text{PLA}_2$  también contribuyen con la inflamación, pues inducen la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores de la inflamación que favorecen el incremento de la permeabilidad vascular y por lo tanto, el desarrollo del edema (109).

### **4.2.2. Metaloproteinasas (SVMP)**

Las SVMP son proteínas enzimáticas abundantes en los venenos de serpientes, que requieren de un catión divalente como el  $\text{Zn}^{2+}$  para la catálisis. Estructuralmente están conformadas por un péptido señal; un prodominio y un dominio metaloproteasa, y se clasifican en PI, PII y PIII dependiendo de la presencia de uno o más dominios (110). Las SVMP-PI (20-30 kDa) están formadas solamente por el dominio metaloproteasa, las SVMP-II (30-60 kDa) contienen un dominio disintegrina en el extremo C-terminal del dominio metaloproteasa y las SVMP-PIII (60-100 kDa) presentan el dominio metaloproteasa, seguido de un dominio similar a disintegrina y uno rico en cisteína (111,112). Generalmente, en el dominio proteínico, el sitio activo contiene una secuencia aminoacídica altamente conservada “HEXXHXXGXXHD” que incluye la triada catalítica de residuos de histidina, los cuales coordinan la localización del ion  $\text{Zn}^{2+}$ ; una molécula de agua y el ácido glutámico en la posición 334 participan en la hidrólisis (113). Adicionalmente, en algunas SVMP, cerca de los extremos C y N-terminal del dominio proteínico existe un sitio de unión al  $\text{Ca}^{2+}$ , ion que estaría involucrado en la integridad estructural del sitio catalítico, la conformación de multidominios y la protección frente a la proteólisis (113,114).

## **Introducción**

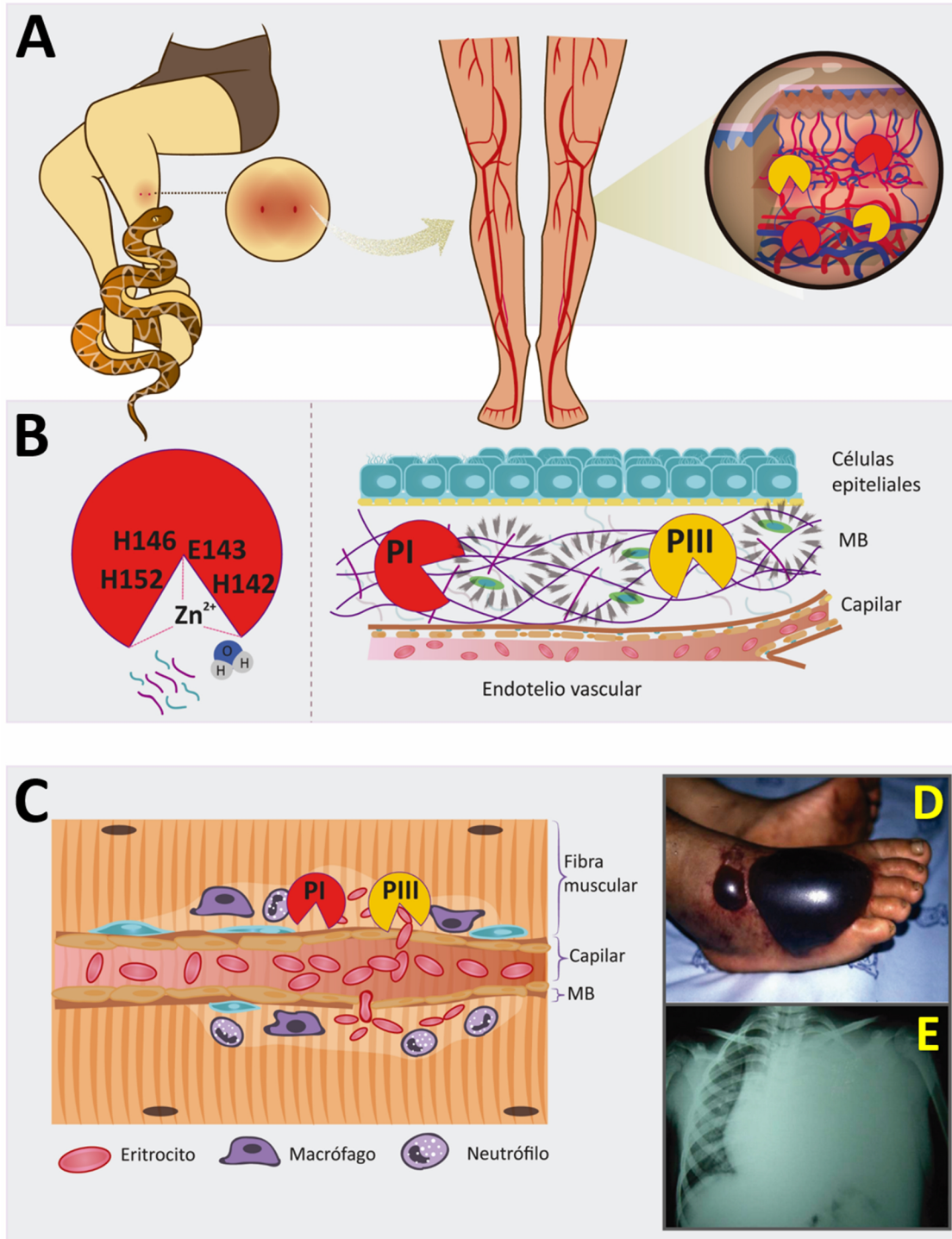
Las SVMP actúan esencialmente sobre la microvasculatura, hidrolizando diferentes componentes de la membrana basal (MB) como laminina, nidógeno, perlecan y colágeno, con patrones de clivaje particulares que determinan su potencia hemorrágica. Las metaloproteinasas no hemorrágicas (PI) hidrolizan algunos componentes de la MB (p. ej., laminina, nidógeno y algunos colágenos asociados a fibrillas - FACIT); mientras que las hemorrágicas (PI, II y PIII) son capaces de hidrolizar, además de los anteriores, otros componentes de la MB que juegan un rol relevante en la estabilidad mecánica de los capilares tales como colágeno tipo IV, VI y XV y perlecan (115,116) (Fig. 8A-B).

El efecto hemorrágico ocurre como resultado de la ruptura de los capilares. Posteriormente, las fuerzas biofísicas hemodinámicas, que normalmente operan en la microcirculación, principalmente la presión hidrostática y las fuerzas de cizallamiento, provocan distensión y ruptura eventual de las paredes capilares previamente debilitadas y como consecuencia se produce extravasación y hemorragia (115–117) (Fig. 8C-E). Los dominios adicionales (similar a disintegrina y rico en cisteína) también juegan un rol relevante en la potencia hemorrágica de los diferentes tipos de SVMP, favoreciendo la unión a receptores específicos o impidiendo la inactivación por inhibidores de proteasas en el plasma (111,118).

Metaloproteasas de tipo PI (proteína G, BaP1), PII y PIII (BaH1, BH2, BH3, BaH4, basparina A) han sido aisladas del veneno de *B. asper* (72,119). Las SVMP-PI son más abundantes en ejemplares adultos y han sido asociadas a hemorragia local, mientras que las PIII son más abundantes en neonatos y están relacionadas con hemorragia sistémica (76). Efectos sinérgicos entre los tres tipos de SVMP también han sido reportados (120). Además de la hemorragia, las SVMP también pueden contribuir con la mionecrosis local mediada por isquemia (121).



## Introducción



**Figura 8.** Las SVMP hemorrágicas del veneno de *B. asper* actúan sobre la microvasculatura próxima al sitio de la mordedura (PI) o a nivel sistémico (PIII) (A). PI y PIII son toxinas dependientes de catálisis capaces de hidrolizar diferentes componentes de la MB; el recuadro de la izquierda esquematiza una SVPM-PI, mostrando algunos residuos esenciales (His142, Glu143, His146, H152), el ion Zn<sup>2+</sup> y la molécula de agua implicados en la hidrólisis de los sustratos (colágeno, laminina, perlecan, nidógeno) (B). Una vez el endotelio vascular ha sido lesionado por la degradación de los componentes de la MB, ocurre la extravasación de los componentes de la sangre a nivel local o

## ***Introducción***

sistémico (**C**) (detalles en el texto). Estos eventos conducen a la formación de flictenas (**D**) y en casos severos a hemorragia pulmonar (**E**) tal como se observa en pacientes mordidos por *B. asper* de Colombia. Las figuras no están dibujadas a escala y representan el efecto fisiopatológico con el que están principalmente asociadas. Imágenes adaptadas y modificadas de (115,116). Digitalización: Realpe, J. Fotografías de Otero, R. (2009) con el permiso de Elsevier.

### **4.2.3. Serina proteinasas (SVSP)**

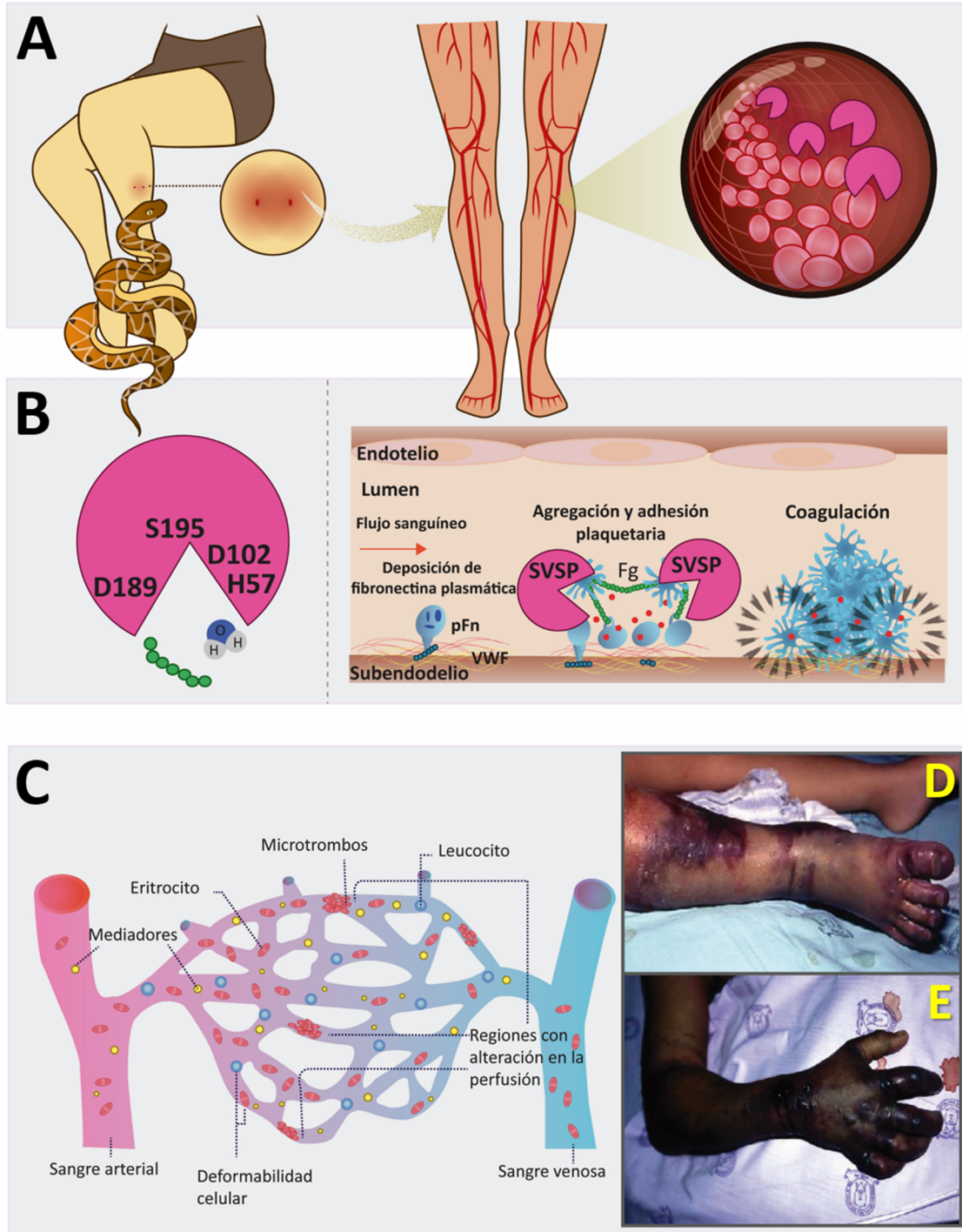
Las SVSP son endopeptidasas cuyo sitio activo contiene un residuo de serina el cuál actúa como un aminoácido nucleofílico en la hidrólisis de los enlaces peptídicos de las proteínas diana (122). En los venenos de serpientes, se han encontrado serina proteasas similares a trombina con actividad fibrinogenolítica (123) y otras similares a calicreína capaces de liberar bradiquinina de cininógeno (124).

Serina proteasas del tipo trombina han sido purificadas y descritas en el veneno de *B. asper* (72), tales como asperasa [Q072L6] (125), similar a asperasa (126) y ficozima (127). En general, estas enzimas mimetizan la acción de la trombina de manera incompleta. La mayoría de las SVSP liberan fibrinopéptido A (cadena del fibrinógeno A) o B (cadena del fibrinógeno B) del fibrinógeno, produciendo coágulos de fibrina inestables que se aclaran rápidamente como consecuencia de que el factor XIII, el cual es esencial en la estabilización del coágulo, no es activado correctamente (128) (Fig. 9A-B). De igual manera, el factor VIII puede ser activado con una actividad específica mucho más baja o inducir agregación plaquetaria sin liberación de serotonina (129).

A nivel fisiológico, las SVSP alteran fuertemente la hemostasia, actuando a nivel de la cascada de coagulación, los sistemas fibrinolíticos y calicreína-cinina. Pueden conducir a coagulopatía, desfibrinogénación, desfibrinación, incremento de los productos de degradación de fibrinógeno, pérdida de reflejos, opistótonos, rotaciones intermitentes sobre el eje central del cuerpo y un rol secundario en el daño tisular local; además, al actuar en sinergia con otros componentes del veneno pueden contribuir con la degradación de la matriz extracelular (Fig. 9C-E) (118).



**Introducción**



**Figura 9.** Las SVSP similares a trombina del veneno de *B. asper* contribuyen con la alteración de la hemostasia durante el envenenamiento (A). En la segunda fase de la hemostasia, las SVSP actúan hidrolizando el fibrinógeno (Fg); el recuadro de la izquierda esquematiza una SVSP, mostrando algunos residuos que conforman la triada catalítica (His57, Asp102, Ser195, Asp189; numeración de quimiotripsina) y una molécula de agua implicados en la hidrólisis (B). Con la transformación del Fg a fibrina, se forman coágulos inestables (microtrombos) (detalles en el texto) los cuales se distribuyen a nivel sistémico provocando efectos secundarios como coagulación intravascular diseminada,

## ***Introducción***

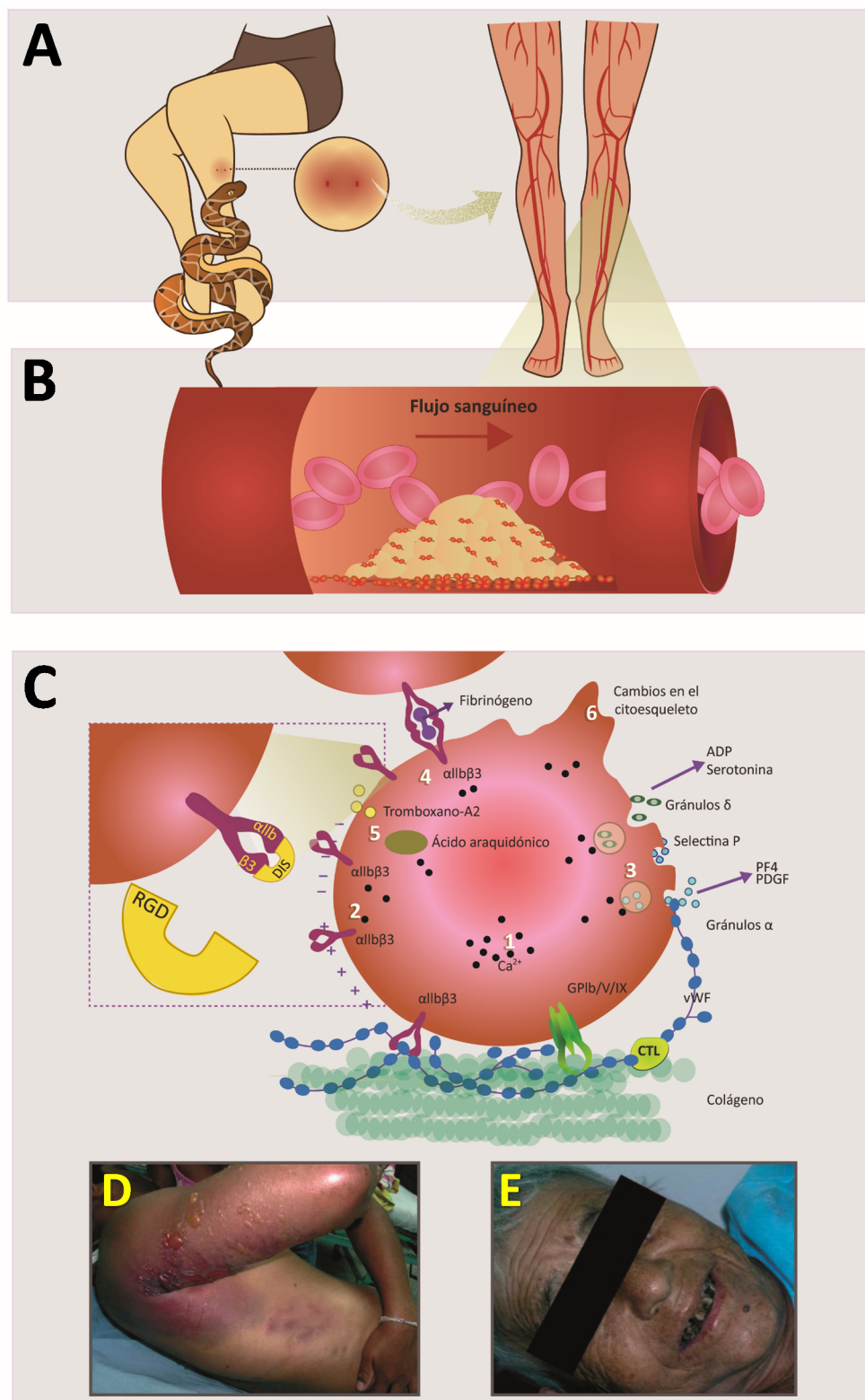
desfibrin(oge)nación, hemólisis microangiopática, cianosis e isquemia (C), efectos que a su vez favorecen la hemorragia, la necrosis y el daño renal agudo tal como se observa en las fotografías D y E, pacientes mordidos por *B. asper* de Colombia. **pFn**: fibronectina plasmática. **vWF**: Factor de von Willebrand. Imágenes adaptadas y modificadas de (130,131). Digitalización: Realpe, J. Fotografías de Otero, R. (2009) (19) con el permiso de Elsevier.

### **4.2.4. Proteínas similares a lectinas tipo C (CTL)**

Son proteínas no enzimáticas, que a diferencia de las lectinas tipo C no tienen actividad de reconocimiento y unión de carbohidratos (132). Gran parte de estas proteínas son principalmente heterodímeros con subunidades homólogas: una alfa (14-15 kDa) y una beta (13-14 kDa) (133). A nivel fisiológico, las CTL tienen la capacidad de alterar el sistema hemostático de los organismos ya que intervienen en diferentes etapas de la cascada de la coagulación activando o inhibiendo factores esenciales (134). Las CTL coagulantes reducen los niveles del factor X y la protrombina en plasma, o convierten indirectamente el fibrinógeno a fibrina ocasionando alteraciones severas tales como coagulación intravascular diseminada (135). Las CTL anticoagulantes inhiben los factores IX y X de la coagulación como consecuencia de la unión dependiente de  $Ca^{+2}$  a los dominios de carboxilación dependiente de vitamina K/gamma-carboxiglutámico (Gla) de dichos factores de la coagulación (136).

La aspercetina [P0DJC8 (subunidad alfa), P0DJC9 (subunidad beta)], una proteína similar a lectina tipo C dimérica aislada del veneno de *B. asper*, con un peso molecular de aproximadamente 29 kDa, induce trombocitopenia en ratón (137). Funcionalmente es similar a la bothrocetina aislada del veneno de *B. jararaca* (138), ya que induce agregación plaquetaria en presencia de plasma o factor de von Willebrand y promueve su interacción con el receptor de plaquetas glicoproteína Ib (GPIb) (137). A diferencia de otras lectinas, carece de efecto anticoagulante, no aglutina eritrocitos, no es letal, no induce mionecrosis, hemorragia o edema; sin embargo, tiene la capacidad de actuar en sinergia con las metaloproteasas del veneno debido a que prolonga el tiempo de hemorragia durante el envenenamiento como resultado de una rápida disminución del número de plaquetas (137) (Fig. 10).

## Introducción



**Figura 10.** Mecanismo hipotético de la inducción de la agregación plaquetaria por aspercetina (CTL) e inhibición de la agregación plaquetaria por bothrasperina (DIS). Ambas proteínas aisladas del

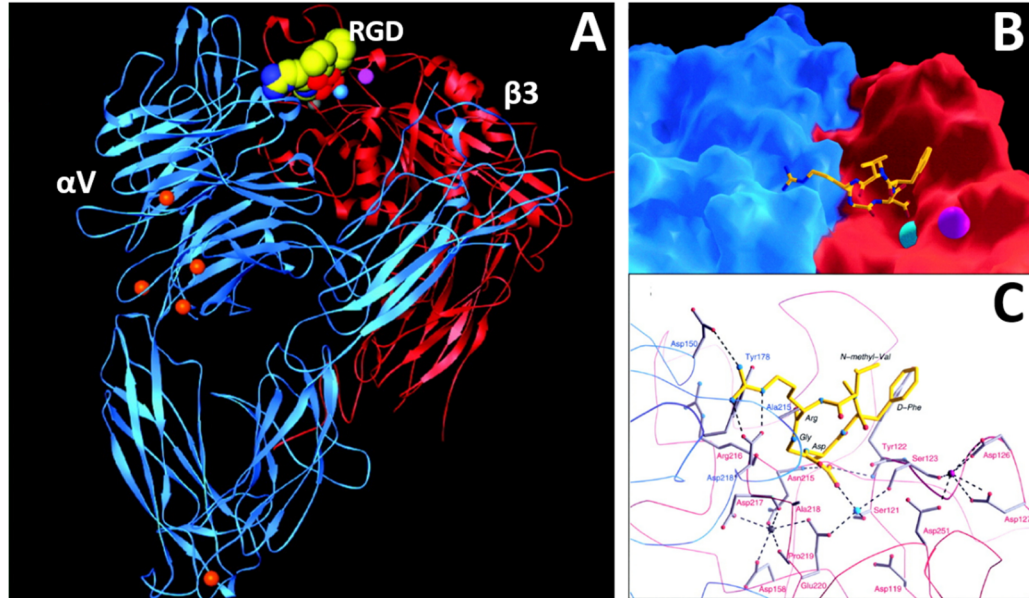
## **Introducción**

veneno de *B. asper* contribuyen con la alteración de la hemostasia durante el envenenamiento (**A**). En condiciones normales, con el inicio de la cascada de la coagulación, durante la primera fase de la hemostasia ocurre la agregación y adhesión plaquetaria (**B**). El vWF se une al colágeno expuesto y al complejo receptor de la plaqueta (GPIb/V/IX) e incrementa la concentración de calcio intracelular (1) favoreciendo la exposición de fosfolípidos cargados negativamente en la superficie de la membrana (2), posteriormente ocurre la liberación de los gránulos densos y la conversión del receptor GPIIb/IIIa a un estado de alta afinidad, lo que contribuye a la estabilización del trombo (4), se produce la generación de tromboxano A<sub>2</sub> que amplifica la señal para activar y agregar más plaquetas (5) y el rearrreglo del citoesqueleto (6) (139,140). En este proceso, la aspercetina podría interactuar con el factor de vWF y facilitar su unión al receptor GPIb/V/IX promoviendo la agregación plaquetaria y con ello la trombocitopenia (**C**). Por su parte, la bothrasperina inhibe la interacción del fibrinógeno con el receptor IIb 3 (integrina), altamente afín por el motivo RGD de la DIS; el recuadro de la izquierda esquematiza una DIS y resalta el tripéptido RGD involucrado en la selectividad por esta integrina (**C**). Ambas proteínas contribuyen a la hemorragia local y sistémica durante el envenenamiento por *B. asper*, tal como se observa en **D** y **E**, pacientes mordidos por los linajes *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* del suroccidente de Colombia. **ADP**: adenosín difosfato, **PF4**: factor plaquetario 4, **PDGF**: factor de crecimiento derivado de plaquetas, **vWF**: Factor de von Willebrand. Imágenes adaptadas y modificadas de (139,141). Digitalización: Realpe, J. Fotografías: Ayerbe, S. cortesía: Hospital San José, Popayán, Cauca.

### **4.2.5. Disintegrinas (DIS)**

Las DIS son proteínas de bajo peso molecular, no enzimáticas, ricas en enlaces disulfuro, que tienen la capacidad de bloquear la función de las integrinas, receptores heterodiméricos presentes en la superficie celular (142). El procesamiento proteolítico de la SVMP-P11 o la síntesis directa a partir de ARNm que carece de la región que codifica para el dominio metaloproteasa, da lugar a las disintegrinas de los venenos de vipéridos (133,143). El motivo RGD (tripéptido Arg-Gly-Asp), localizado cerca de la región C-terminal, es común en el bucle de unión de las disintegrinas provenientes de SVMP-P11 a integrinas y es reemplazado por la secuencia XXCD en el dominio similar a disintegrina de las SVMP-P111 (144). En este dominio, el residuo aspartato (D) altamente conservado es el responsable de la interacción disintegrina-integrina, mientras que los residuos que flanquean el sitio activo (Pro, Asn) están involucrados en la potencia y la especificidad de unión con el receptor (Fig. 11) (144).

## Introducción



**Figura 11** Interacción entre el dominio extracelular del receptor de vitronectina (integrina  $\alpha V \beta 3$ ) y el péptido cíclico RGD. El dominio  $\alpha V$  hélice, conformado por las subunidades  $\alpha V$  (azul) y  $\beta 3$  (rojo) de la integrina, interactúa con el péptido RGD (representado atómicamente) (A) mediante sitios de unión y adhesión dependientes de iones metálicos (esferas azul y morada) (B). Aminoácidos del dominio  $\alpha V$  que participan en la interacción RGD-integrina (C). Imágenes adaptadas de Xiong *et al.* (145).

Las integrinas interactúan con componentes de la membrana basal tales como, colágeno IV y laminina, proteínas adhesivas presentes en la matriz extracelular (vitronectina, fibronectina, colágeno I y III), proteínas de la coagulación (Fg, vWF), otras integrinas, factores de crecimiento, citocinas y proteasas que degradan la matriz (146). Debido a que las integrinas están involucradas en muchos procesos fisiológicos y patológicos como la agregación plaquetaria, la migración celular, la respuesta inmune, invasión, angiogénesis, entre otras (146,147), el efecto de las disintegrinas presentes en los venenos de las serpientes genera grandes alteraciones en estos procesos fisiológicos (148).

Los trabajos con disintegrinas en *B. asper* son escasos. A la fecha se ha aislado y caracterizado estructural y funcionalmente una disintegrina de ~8 kDa denominada bothrasperina [Q072L5 (precursor)]. Esta proteína hace parte del grupo de disintegrinas de tamaño medio, capaz de inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y ADP y la adhesión celular *in vitro* (149,150) (Fig. 10, recuadro panel C).



## ***Introducción***

### **4.2.6. L-aminoácido oxidasas (LAO)**

Las LAO son flavoenzimas enantioselectivas que catalizan la desaminación oxidativa esteroespecífica de un amplio rango de L-aminoácidos para formar  $\alpha$ -ceto-ácidos, amonio ( $\text{NH}_3$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (151). Actúan funcionalmente formando dímeros y cada subunidad está formada por un dominio de unión a FAD (flavín adenin dinucleótido), un dominio de unión al sustrato y un dominio helicoidal que favorece el acople del complejo enzima-sustrato y la entrada del  $\text{O}_2$  (152).

El color amarillo de los venenos ha sido atribuido a las LAO y su actividad tóxica estaría mediada principalmente por el  $\text{H}_2\text{O}_2$ , una conocida especie reactiva de oxígeno que actúa como un segundo mensajero en el metabolismo del ácido araquidónico con la consecuente síntesis de tromboxano  $\text{A}_2$  y la activación de la vía de la fosfolipasa C (153,154); no obstante, los mecanismos son poco claros (151). Entre algunos de los efectos biológicos que desencadenan estas enzimas están: hipotensión, activación o inhibición de la agregación plaquetaria, edema, hemorragia, hemólisis, miotoxicidad, citotoxicidad y dermonecrosis, que contribuyen al desarrollo de los síntomas clínicos del envenenamiento (154–158). De acuerdo con el proteoma de *B. asper*, este componente representa entre el 2.5-3.4% en ejemplares neonatos y entre el 4.6-9.2% en serpientes adultas (76). Los estudios con LAO de *Bothrops asper* son limitados, en 1982, tres isoformas de la enzima fueron purificadas y caracterizadas bioquímicamente (159); sin embargo sus actividades biológicas aún no han sido descritas (72).

### **4.2.7. Proteínas de secreción ricas en cisteína (CRISP)**

Las CRISP son proteínas con un peso molecular entre 20-30 kDa; se caracterizan por presentar 16 enlaces disulfuro altamente conservados en la región C-terminal (160). Estructuralmente poseen diferentes residuos que estarían involucrados con la inhibición de canales iónicos dependientes de nucleótidos cíclicos y contracción inducida por despolarización. Sin embargo, su mecanismo de acción y los efectos fisiopatológicos que

## ***Introducción***

producen han sido escasamente dilucidados (160,161). En el proteoma de *B. asper* este componente representa menos del 1%, y a la fecha no se conoce ningún estudio al respecto.

### **4.2.8. Otros componentes**

Pese a que en el proteoma de *B. asper* de Costa Rica (76) no se han reportado componentes adicionales, el proteoma de *B. ayerbeii* (linaje de *B. asper*) incluye componentes como fosfodiesterasas (PDE), factor de crecimiento de nervios (NGF), péptidos similares a péptidos potenciadores de bradiquinina (BPP) e inhibidores de metaloproteasas (SVMPi) (64). En este estudio, adicionalmente se reporta la presencia de fosfolipasa B (PLB), hialuronidasas (HyA), 5'-nucleotidasas (NUC), glutaminil ciclotransferasa (GPC), dipeptidasa-2 (DIPEP2) y factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) (162). En general estos componentes representan menos del 1% del veneno de *B. asper*, excepto los SVMPi y BPPs cuya abundancia relativa puede variar entre el 5-10% del veneno total.

Boldrini-França *et al.* (2017), exponen las actividades biológicas *in vivo* o *in vitro* de algunos de estos componentes con base en investigaciones previas y los efectos fisiológicos con los que estarían asociados. Así, las PLB hidrolizan fosfolípidos de la membrana y favorecen la hemólisis. Las HyA actúan como un factor que facilita la difusión del veneno durante el envenenamiento potenciando los efectos de las toxinas. Las PDE contribuyen con la hipotensión, depresión locomotora y la agregación plaquetaria. Las NUC liberan purinas (principalmente adenosina) que contribuyen a la hipotensión e inmovilización de las presas y debido a su rol en la inhibición y agregación plaquetaria, pueden actuar en sinergia con las ADPasas, PDE y DIS potenciando el efecto anticoagulante (163,164). Los VEGF están asociados a hipotensión y al igual que los NGF, incrementan la permeabilidad vascular y como consecuencia facilitan la penetración y difusión de las toxinas durante el envenenamiento (165). Las GPC no actúan como toxinas *per se*, pero catalizan la formación de piroglutamato N-terminal, modificación postraducciona necesaria en la estabilidad estructural, resistencia a degradación por exopeptidasas e interacción de proteínas o péptidos (166). Aunque los estudios de caracterización bioquímica y biológica de estos componentes

## **Introducción**

son amplios en algunas especies de la familia Viperidae, son escasas las investigaciones realizadas con estos componentes aislados del veneno de *B. asper*.

Con respecto a los péptidos, los BPP, cuyo nombre deriva de su capacidad para potenciar la actividad farmacológica de la bradiquinina, son oligopéptidos de 5 a 14 aminoácidos, ricos en prolina, característica que les confiere rigidez y resistencia a la proteólisis (167,168). Se encuentran con frecuencia en los venenos de muchas serpientes, incluyendo al género *Bothrops* (169,170). Resultan de la liberación proteolítica de precursores más grandes (~180 residuos) encontrados en especies como *B. jararaca* [Q6LEM5], *B. jararacussu* [Q7T1M3] y *B. insularis* [P68515]), que también codifican para un péptido C-terminal (C-NP) (171) con efectos natriuréticos y diuréticos (172). Los BPP están asociados con el efecto hipotensivo de algunos envenenamientos botrópicos debido a que actúan principalmente a nivel de los sistemas renina-angiotensina y calicreína-cinina por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina-I (ECA), lo que a su vez conduce a eventos de vasodilatación, aumento en la permeabilidad de los capilares y *shock* hipovolémico (173–178). Por su parte los SVMPi, son tripéptidos endógenos derivados proteolíticamente del N-terminal de determinados BPPs (179,180), que actúan como inhibidores de la actividad metaloproteasa del veneno a nivel glandular, cuya efectividad se desactiva por dilución o cambio fisicoquímico cuando el veneno es inyectado en la presa o la víctima (181–184). En el veneno de *B. asper* han sido aislados tripéptidos pENW y pEQW, similares a los de *B. jararaca*, y con la capacidad de inhibir la actividad proteasa del mismo veneno (185).

### **4.2.9. Efectos fisiopatológicos de los componentes del veneno de *B. asper***

La acción de los anteriores componentes del veneno de *B. asper* dan lugar a alteraciones fisiopatológicas locales y sistémicas severas (Figs. 7-10 paneles D-E). Los efectos locales aparecen rápidamente después de la mordedura en el sitio anatómico donde el veneno fue inyectado. Estos efectos incluyen edema, dolor, flictenas, dermonecrosis, hemorragia local y mionecrosis, que pueden complicarse hasta síndrome compartimental, gangrena, infección bacteriana (p. ej., celulitis y abscesos), requiriendo la amputación del miembro, y en algunos casos causan la muerte de la víctima (19,23,24).



## ***Introducción***

La formación del edema es multifactorial, producto del daño directo de la microvasculatura (capilares y vénulas) por la acción de toxinas hemorrágicas y el incremento de la permeabilidad vascular como resultado de la acción de mediadores inflamatorios liberados o sintetizados durante el envenenamiento (108). La hiperalgesia y la alodinia generadas por el veneno de *B. asper* son mediadas por bradiquinina y productos de la lipooxigenasa (leucotrienos) (186). La dermonecrosis y las flictenas, son desencadenadas por actividad proteolítica de proteasas del veneno o proteasas endógenas sintetizadas durante la inflamación, sobre la MB de capilares y los componentes de la unión dermis-epidermis (187). Aunque los mecanismos de acción de las SVMP y las PLA<sub>2</sub>, descritos previamente, explican en gran parte la hemorragia local y la mionecrosis, estos efectos locales son el resultado de la acción conjunta de varios componentes del veneno de *B. asper*.

Entre las alteraciones sistémicas más relevantes están: hemorragia, coagulopatía, desfibrin(oge)nación, edema pulmonar, alteraciones hemodinámicas que pueden desencadenar *shock* cardiogénico y daño renal agudo (118,121). La hemorragia sistémica, asociada principalmente a la acción de las SVMP-PIII del veneno de *B. asper*, es potenciada por enzimas que afectan la coagulación e inducen desfibrinación (SVSP) (118), proteínas que producen trombocitopenia trombótica (CTL) o alteran directamente la función plaquetaria (DIS) (188). A su vez, la hemorragia puede causar hipovolemia, hipotensión, hipoperfusión de los tejidos, disfunción endotelial sistémica, accidente cerebrovascular, *shock* cardiogénico y disfunción renal (19,23), siendo las dos últimas, alteraciones críticas que conducen a la muerte del paciente. El *shock* cardiogénico, característico de envenenamientos severos, resulta de la hemorragia, el incremento de la permeabilidad vascular local y sistémica inducido por BPP, PLA<sub>2</sub> y SVSP, y la acción directa de componentes tóxicos en el veneno (118). La disfunción renal, ha sido explicada como un daño secundario a las alteraciones cardiovasculares, el desarrollo de coagulación intravascular diseminada que conduce a microangiopatía trombótica renal, y el efecto citotóxico directo de algunos componentes del veneno de *B. asper* (p. ej., PLA<sub>2</sub>, LAO) sobre los túbulos renales o el endotelio vascular renal (118,189–191). En mujeres embarazadas, es probable que algunas toxinas tengan la capacidad de atravesar la placenta y producir envenenamiento del feto, desprendimiento de la placenta y aborto (19).

## **Introducción**

El cuadro clínico producido por *B. asper* es complejo, y tanto los efectos locales como sistémicos pueden variar dependiendo del grado de envenenamiento del paciente (leve, moderado o severo) (19), que está determinado por la cantidad de veneno inyectado, el estado de desarrollo de la serpiente, el sitio de la mordedura, la masa corporal y respuesta inmunológica del paciente (4). El veneno de los neonatos se caracteriza por ser más letal, hemorrágico, edematogénico y coagulante que el de los adultos, que es más miotóxico y dermonecrotizante (76,80,121), efectos que correlacionan con la composición proteica del veneno. Los venenos de neonatos presentan mayor proporción de SVMP-PIII, mientras que los venenos de adultos de *B. asper* presentan una mayor proporción de SVMP-PI y alta abundancia de PLA<sub>2</sub> miotóxicas (76,118). Sin embargo, los neonatos producen mucho menos veneno, lo que se traduce en que en términos absolutos un neonato inocule menos dosis letales en una mordedura (192).

Adicionalmente, existe evidencia de que los cuadros clínicos presentados por los pacientes envenenados por *B. asper* del suroccidente colombiano pueden ser variables (193). Así, los signos predominantes en los accidentes ocasionados por el linaje *B. ayerbeii* son las hemorragias cerebrales, cutáneas, renales y gingivorragias asociadas a síndrome de desfibrinación (193). El veneno del linaje *B. rhombeatus* es el más coagulante (89) y el veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) es fuertemente miotóxico, llegando a desencadenar síndrome compartimental y gangrena (23,64). Estudios *in vitro* e *in vivo* también concuerdan con estas observaciones clínicas (64,89).

## **5. Sueros antiofídicos**

Son preparaciones de inmunoglobulinas purificadas a partir del plasma hiperinmune de animales (p. ej., caballos, ovejas). Los antivenenos son reconocidos como el único medicamento avalado por la OMS para el tratamiento de los envenenamientos ocasionados por serpientes (194). Aunque comúnmente se denomina a estas preparaciones como "sueros antiofídicos", en años más recientes se ha generalizado también el uso del término "antivenenos", para denotar el mayor grado de purificación de estos productos en comparación con los utilizados desde su descubrimiento. Hace aproximadamente 120 años,

## Introducción

los primeros sueros antiofídicos fueron desarrollados por Calmette, Phisalix y Bertrand (195,196); más adelante Vital Brazil realizó la producción a gran escala de este medicamento esencial en São Paulo, Brazil (197–199) y desde entonces han sido producidos paulatinamente por otros países. La [Figura 12](#) muestra la localización de al menos 15 laboratorios (públicos y privados) productores de sueros antiofídicos en América Latina.



**Figura 12.** Laboratorios públicos y privados productores de antiveneno en América Latina. **BIRMEX:** Laboratorio de Biológicos y Reactivos de México; **ICP:** Instituto Clodomiro Picado, Universidad de Costa Rica, **INS-COL,** Instituto Nacional de Salud, Colombia; **PROBIOL:** Laboratorios Probiol, S.A. **BIOTECFAR:** Universidad Central de Venezuela; **FUNED:** Fundação Ezequiel Dias; Instituto Butantan; Instituto Vital Brazil; **CPPI:** Centro de Pesquisa e Produção em Imunobiológicos; **INS-PERU:** Instituto Nacional de Salud, Perú; **INLASA:** Instituto Nacional de Laboratorios de Salud; **ANLIS:** Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud; **BIOL:** Instituto Biológico Argentino. \* **INSPI:** Instituto Nacional de Salud Pública, este instituto produjo antiveneno hasta el año 2012, se espera que la producción sea retomada en un futuro. Adaptado y modificado de Gutiérrez (2019) (200).

## Introducción

La producción de los sueros mono o polivalentes se basa en la inmunización, principalmente de caballos, con preparaciones de veneno de una o varias especies de serpientes. Después de extraer la sangre, el plasma es fraccionado y las inmunoglobulinas son separadas y purificadas (198) (Fig. 13). Dependiendo del protocolo de fraccionamiento se pueden obtener sueros que contienen como principio activo IgGs completas, fragmentos divalentes ( $F(ab')_2$ ) o monovalentes (Fab) (201). Los primeros sueros consistieron en suero equino completo; posteriormente las moléculas neutralizantes (IgGs) fueron purificadas por precipitación con sulfato de amonio o precipitación de proteínas no-IgGs plasmáticas con ácido caprílico (202) y más adelante, con el fin de minimizar los efectos alérgicos asociados a la administración de estos sueros heterólogos en humanos, surgieron los fragmentos divalentes  $F(ab')_2$  o monovalentes Fab, obtenidos por diferentes métodos de digestión de proteínas plasmáticas, con pepsina y papaína respectivamente (194,201,203).



**Figura 13.** Producción típica de antiveneno. Seleccionar adecuadamente las serpientes de importancia médica dependiendo del tipo de antiveneno (mono o polivalente) a producir (1), extraer el veneno (2), inyectar uno o más venenos en una especie animal, en este caso el caballo, siguiendo los protocolos de inmunización y cuidado animal (3), transcurrido cierto periodo de tiempo sangrar

## ***Introducción***

al caballo y determinar si el título de anticuerpos tiene la mínima potencia neutralizante contra una dosis reto de veneno, en caso positivo extraer una cantidad de sangre que no comprometa la salud del animal (4), separar el plasma (5) y retornar los glóbulos rojos al caballo con el fin de evitar anemia (6), purificar, concentrar y esterilizar los anticuerpos (7), envasar el producto final (8), realizar control de calidad del producto con el fin de determinar si el lote cumple con el nivel de eficacia y seguridad (9) y distribuir a las entidades de salud para que el tratamiento pueda ser aplicado a los pacientes víctimas de envenenamiento por mordedura de serpiente de acuerdo con la severidad del mismo (10).

La efectividad de los sueros antiofídicos depende de diferentes factores, entre los que se destacan la selección de venenos para la hiperinmunización de equinos y la inmunogenicidad de las moléculas presentes en el veneno (201). Por lo anterior, es fundamental conocer las especies venenosas de importancia clínica en cada región, así como la variabilidad intra e interespecífica de los venenos a nivel funcional y proteómico, especialmente en especies ampliamente distribuidas, ya que esta podría reflejarse en manifestaciones clínicas diversas (201,203). Adicionalmente, se debe considerar que no todos los componentes del veneno son inmunogénicos; características como la masa molecular, la estructura cuaternaria, la concentración, el grado de glicosilación u otras modificaciones postraduccionales, determinan su inmunogenicidad (204). Esto explica el por qué los antivenenos pueden carecer de suficientes anticuerpos contra proteínas altamente tóxicas pero pobremente inmunogénicas y por el contrario, presentar anticuerpos contra componentes inmunogénicos pero irrelevantes (205,206). Generalmente, los efectos fisiopatológicos sistémicos son mejor neutralizados que los locales, y como consecuencia cerca del 6 a 10% de pacientes desarrollan secuelas graves (207). La falta de eficacia de antivenenos sobre la patología local, no solo se debe a la gran variedad de componentes que inducen dichas alteraciones, sino también a la acción rápida y severa de esos componentes (p. ej., SVMP y PLA<sub>2</sub> miotóxicas) sobre los tejidos que dañan seriamente las vías de irrigación y por tanto, el acceso del antiveneno (207).

### **5.1. Problemática de la producción de sueros antiofídicos en Colombia y Ecuador**

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud (INS) y Laboratorios Probiol S.A. (PROBIOL) fabrican y comercializan antivenenos generados a partir de plasma de caballos hiperinmunizados con mezclas de venenos de *B. asper*, *B. atrox* y *Crotalus durissus*

## **Introducción**

*cumanensis*, y Laboratorios Probiol incluye adicionalmente veneno de *Lachesis muta* en la mezcla de inmunización (208). Sin embargo, la oferta de antivenenos en el país ha sido tradicionalmente insuficiente y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia ha emitido varias resoluciones y decretos declarando emergencias de salud por la escasez de antivenenos, siendo necesario importarlos de otros países, particularmente de México y Costa Rica (19,209). Un análisis de la disponibilidad de antiveneno en el período de 1992 a 2016 reveló que, en comparación con la necesidad de aproximadamente 30.000 viales por año, la producción nacional promedio en ese período fue de 22.000 viales; la producción superó la demanda solo en algunos años (209). A pesar de que la escasez de antiveneno está claramente relacionada con un aumento en la tasa de mortalidad, y el Gobierno podría reducir el impacto de las mordeduras de serpiente demostrando un mayor interés en este tema de salud pública, iniciativas como la creación de otras empresas productoras de antiveneno no se han materializado (208,209).

El envenenamiento por *B. asper* en Colombia es tratado con los sueros anti-botrópicos descritos anteriormente y deberían neutralizar al menos 100-300 mg de veneno de *B. asper* (19). En caso de envenenamiento leve, moderado y severo, se recomienda aplicar a los pacientes: 2, 4, y 6 viales de antiveneno del INS respectivamente, y el doble de viales si las casas comerciales son: Laboratorios Probiol, ICP y Bioclón (México) (19,88). Además, si el paciente es mordido por un ejemplar de gran tamaño (> 1 m), se recomienda aplicar la dosis más alta de suero (6 o 12 viales) independientemente del grado de envenenamiento, debido al riesgo de alteraciones locales y sistémicas severas (88).

En Ecuador, el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Leopoldo Izquieta Pérez produjo suero antiofídico hasta el año 2012, año en el cual fue dividido en el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones - INSPI y en la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez. Desafortunadamente la producción nacional no ha sido retomada, por lo que actualmente Ecuador importa sueros del Instituto Clodomiro Picado (ICP) de Costa Rica, y con menor frecuencia del INS de Colombia, del Instituto Butantán (Brasil) y de Argentina para el tratamiento de los envenenamientos por mordedura de serpiente (26,28,32).

## ***Introducción***

### **6. Técnicas utilizadas en el análisis de venenos y antivenenos**

#### **6.1. Venómica**

La dotación proteica de un sistema biológico en un estado metabólico y de desarrollo particular se conoce como proteoma. El término “proteoma” fue acuñado por Marc Wilkins en 1994 y describe el conjunto de “PROTEínas” expresadas por un “genOMA” (210). El estudio del proteoma en relación con la composición, cantidad, estructura, función e interacciones de las proteínas, responsables de la supervivencia celular, es el objeto de estudio de la proteómica, ciencia “ómica” que ha tenido auge desde el cambio de siglo (211). La aplicación de la proteómica en la caracterización de los venenos dio lugar a la aparición de la venómica, la cual ha proporcionado información relevante respecto a la composición de los venenos (212–214).

Los pilares fundamentales en los que se apoya la venómica son: **1.** Las técnicas electroforéticas y cromatográficas para la separación de proteínas y cuantificación de los componentes, péptidos y proteínas, del proteoma del veneno (215), **2.** El análisis transcriptómico de la glándula del veneno, que proporciona el catálogo ARNm de las proteínas que pueden estar expresadas en el veneno (216), **3.** La espectrometría de masas que permite la secuenciación directa (*top-down*) o indirecta (*bottom-up*) de las proteínas (217), **4.** Bioinformática, software y bases de datos que permiten realizar comparaciones con secuencias existentes y de esta manera identificar o reconocer la identidad de las proteínas (218,219).

Actualmente se conocen los proteomas del veneno de diferentes especies de serpientes de importancia clínica (69), los cuales han sido obtenidos por medio de estrategias analíticas *top-down*, *bottom-up* o combinación de ambas. En la primera, las proteínas intactas son reducidas, alquiladas y separadas mediante nanoHPLC en línea con el espectrómetro de masas, generalmente del tipo "orbitrap" (220). La trampa de iones del espectrómetro aísla el ion monoisotópico de un ion múltiplemente cargado de la proteína en cuestión y genera un espectro de fragmentación mediante colisión controlada con un gas neutro, cuyo análisis informa sobre la estructura total o parcial de la proteína (221–223). Esta estrategia está

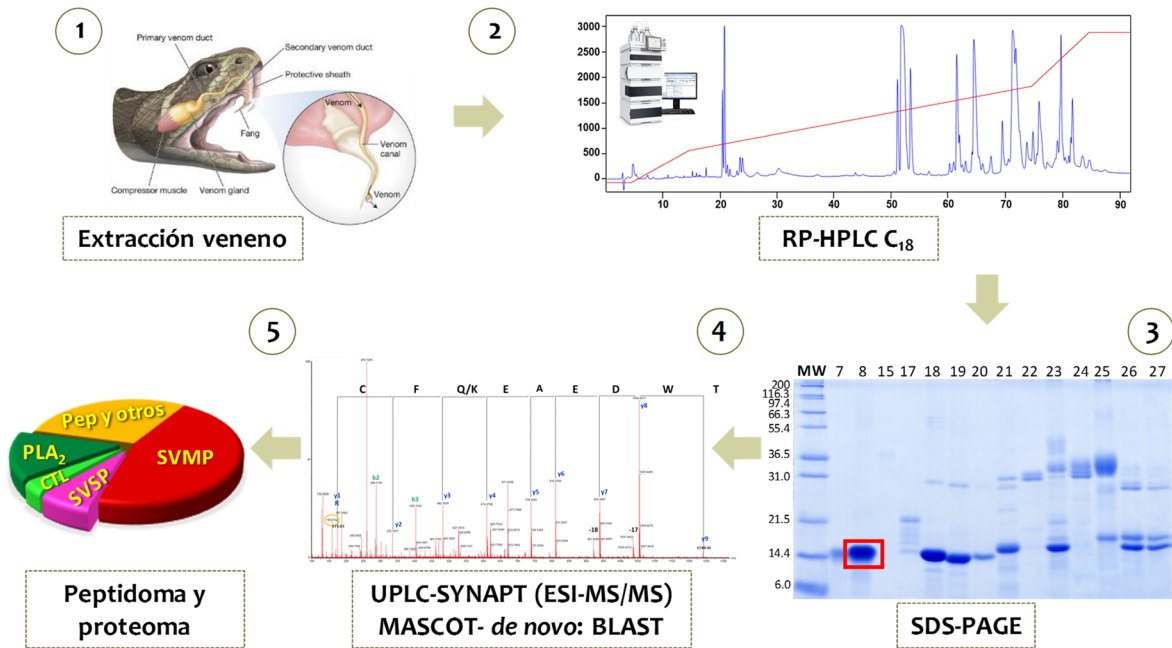
## ***Introducción***

todavía en su infancia, con solo un reducido número de venenos analizados mediante *top-down* MS desde su primera aplicación en 2015 (224–231). En la estrategia de venómica *bottom-up*, los componentes del veneno se separan mediante electroforesis en gel de una (SDS-PAGE) o dos (IEF/SDS-PAGE) dimensiones, diversas técnicas cromatográficas (exclusión molecular, intercambio iónico, fase reversa) o una combinación de ellas, para posteriormente obtener información de los componentes separados (fracciones cromatográficas, bandas electroforéticas) tras proteólisis (generalmente con tripsina) y análisis LC-MS/MS de los péptidos trípticos generados. Los pros y contras de cada estrategia han sido extensamente discutidos en la literatura (212,220,232,233). La estrategia “*snake venomics*” utilizada en este trabajo, consta de un primer paso de fraccionamiento del veneno y cuantificación simultánea de los componentes mediante cromatografía de fase reversa (HPLC-RP) con detección a la longitud de onda de absorción del enlace peptídico, y posterior análisis de cada fracción cromatográfica mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). La identificación de los componentes se realiza mediante LC-MS/MS de los digeridos trípticos de las bandas electroforéticas, y la cuantificación de las familias de proteínas/péptidos que componen el veneno se realiza mediante integración de las áreas relativas de los picos cromatográficos y bandas electroforéticas pertenecientes a la misma familia proteica (Fig. 14) (215,234,235). La abundancia relativa de los componentes que se obtiene mediante este protocolo de cuantificación se basa en el % de enlaces peptídicos, que es equivalente a % en masa (g /100 g veneno) (236) y puede convertirse a moles/g veneno si se conoce la masa molecular de la proteína (o hacer una estimación aproximada utilizando la masa molecular promedio de la familia proteica).

Entre las ventajas de esta técnica se destacan la recuperación de péptidos pequeños en el paso de HPLC-RP, así como la posibilidad de identificar y cuantificar la abundancia relativa de componentes que eluyen en una misma fracción cromatográfica mediante densitometría de los geles de SDS-PAGE. Además, la separación cromatográfica permite la determinación de las masas moleculares y modificaciones postraduccionales (p. ej., número de enlaces disulfuro) que son parámetros identificadores de las diferentes familias de toxinas del veneno, y recuperar fracciones en cantidades suficientes para realizar análisis funcionales e inmunológicos complementarios (212,234).



## Introducción



**Figura 14.** Estrategia “snake venomics”. 1) Extracción y liofilización del veneno. 2) Fraccionamiento del veneno por cromatografía de fase reversa (HPLC-RP). 3) SDS-PAGE de las fracciones aisladas por RP-HPLC; las bandas proteicas son escindidas del gel, y tras reducción de enlaces disulfuro, bloqueo y digestión con tripsina, son 4) analizadas mediante espectrometría de masas en tándem para determinar la secuencia aminoacídica de forma automatizada o *de novo* y asignar la familia proteica correspondiente. 5). Todos los componentes del veneno son cuantificados, y las cantidades relativas de péptidos y familias proteicas son representadas en diagramas sectoriales.

## 6.2. Antivenómica

Posterior a la producción de los primeros sueros antiofídicos emergieron diferentes estrategias *in vitro* e *in vivo* para determinar la inmunoreactividad de los sueros y confirmar la capacidad de neutralizar los componentes de los venenos para los que fueron producidos. Inicialmente se utilizaron técnicas como el Western blot y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA); sin embargo, el Western blot se limita a determinar cualitativamente si los componentes del veneno son reconocidos por el antiveneno, pero no permite cuantificarlos; además, la pérdida de epítodos conformacionales o el reconocimiento de epítodos no nativos, debido al uso de reactivos desnaturalizantes como SDS puede falsear la interpretación de los resultados (237). Por el contrario, aunque ELISA es considerado un método semicuantitativo, no permite diferenciar entre los componentes reconocidos y no

## ***Introducción***

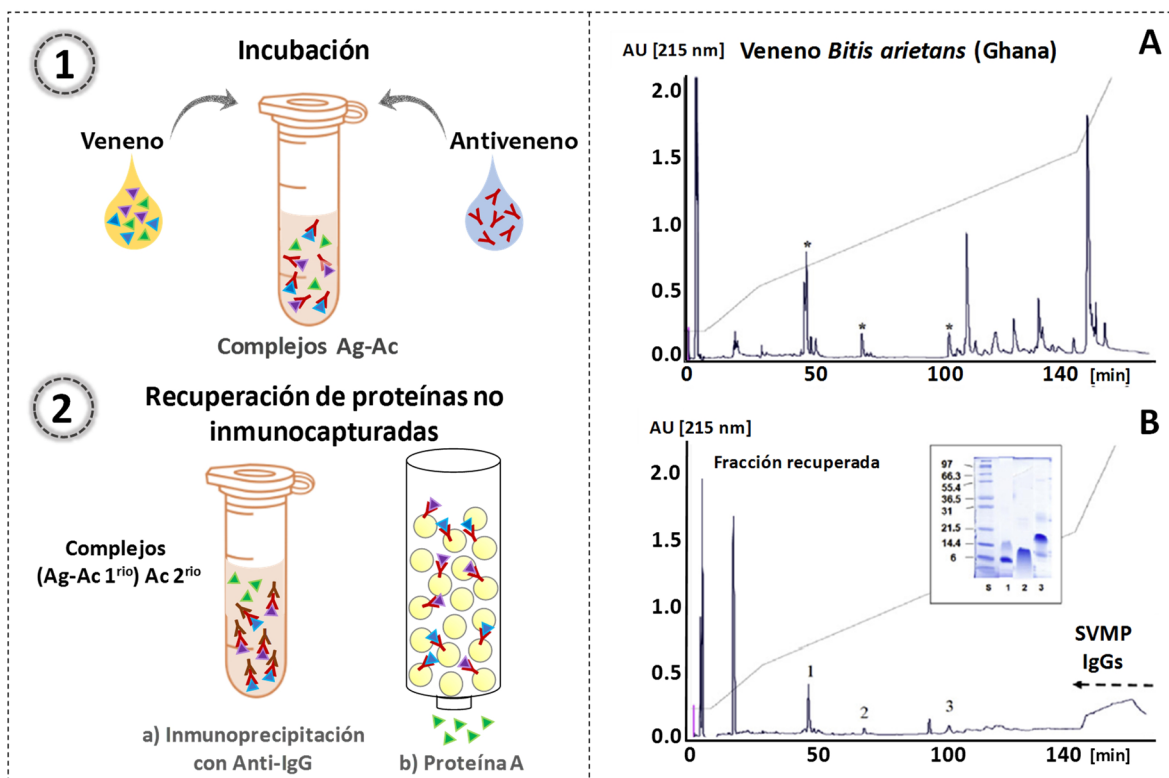
reconocidos por el antiveneno, aspecto que es fundamental para la cualificación y el mejoramiento de los sueros antiofídicos (237). Estas limitaciones impulsaron el desarrollo de nuevas estrategias como la antivenómica.

### **6.2.1. Antivenómica de primera generación**

El término “antivenómica” se refiere al método de identificación de proteínas del veneno cuyos epítomos son reconocidos por un antiveneno, empleando técnicas proteómicas (238). La estrategia ha evolucionado en los últimos años, con el fin de proporcionar mayor información respecto a los componentes reconocidos por un antiveneno en términos cuantitativos. En sus inicios, los análisis de antivenómica se realizaban por inmunodepleción. Para ello, después de incubar el veneno con el antiveneno, los complejos antígeno-anticuerpo se inmunoprecipitaban por adición de anticuerpos secundarios, o por captura del complejo antígeno-anticuerpo usando proteína A inmovilizada sobre perlas de Sepharose®. Esta estrategia recibió el nombre de antivenómica de primera generación (Fig. 15) (238,239).

Algunas de las limitaciones que mostró la antivenómica de primera generación fueron: **a)** proporcionar evidencia indirecta de la inmunoreactividad del antiveneno, pues los porcentajes de reconocimiento se basaban en la fracción no reconocida, **b)** no tener en cuenta pérdidas durante la manipulación de las muestras, **c)** no permitía analizar antivenenos del tipo  $F(ab')_2$  y Fab, ya que las proteínas (A, G, L) usadas para precipitar estos fragmentos de anticuerpos son más afines por los epítomos de la región Fc de las inmunoglobulinas, región que ha sido escindida enzimáticamente con pepsina ( $F(ab')_2$ ) y papaína (Fab) (237,240).

## Introducción



**Figura 15.** Antivenómica de primera generación. Esta estrategia fue desarrollada en el Laboratorio de Venómica Evolutiva y Traslacional (Instituto de Biomedicina de Valencia, España) (238). El recuadro de la izquierda representa un esquema general del protocolo. Inicialmente el veneno de la serpiente es incubado con el antiveneno dando lugar a la formación de complejos antígeno (componentes del veneno)-anticuerpo (IgG del antiveneno) (1), los cuales son separados de las proteínas no inmunocapturadas por centrifugación después de incubarse con un anticuerpo secundario anti-IgG equina (2a) o por cromatografía de afinidad en una columna de afinidad con matriz de proteína A-Sepharose® (2b). El recuadro de la izquierda corresponde a un experimento de antivenómica de 1<sup>ra</sup> generación realizado con el veneno de *B. arietans* versus el antiveneno producido por ICP. **A.** Perfil del veneno total de *B. arietans* de Ghana, **B.** Perfil cromatográfico de la fracción recuperada (proteínas no inmunocapturadas), que evidencia claramente que algunas de las fracciones no fueron reconocidas por el antiveneno (1,2,3) y otras fueron reconocidas solo parcialmente. Las proteínas del veneno completo y de la fracción no inmunocapturada se analizaron por SDS-PAGE mediante la estrategia de venómica *bottom-up* (234). Por encima de los 140 min es notable el exceso de los anticuerpos usados para reconocer el complejo Ag-Ac en el paso 2, interfiriendo con la detección principalmente de SVMP-PI y SVMP-PIII presentes en el veneno. **Ag:** antígeno, **Ac:** anticuerpo. Figura adaptada y modificada de Calvete *et al.* (241).

### 6.2.2. Antivenómica de segunda generación

La antivenómica de segunda generación, desarrollada por Pla *et al.* (2012), se basa en la sustitución del paso de inmunoprecipitación por cromatografía de afinidad sobre matriz de

## ***Introducción***

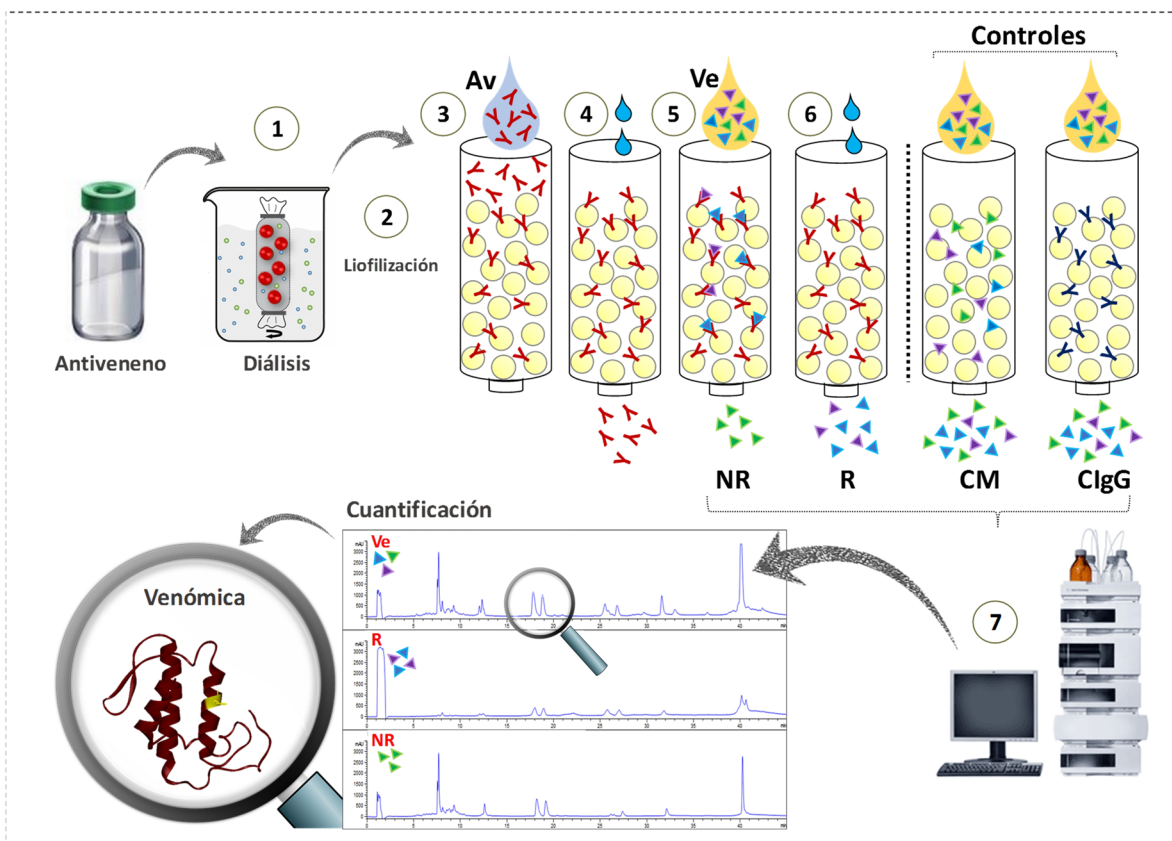
los anticuerpos del antiveneno inmovilizados y posterior análisis proteómico de las fracciones inmunocapturadas y no inmunocapturadas (Fig. 16) (237). Esta estrategia permite obtener el perfil cualitativo y cuantitativo de inmunoreactividad de todo tipo de antivenenos i) identificando qué proteínas son portadoras de epítomos reconocidos por el antiveneno y cuales no; y ii) cuantificar el grado de inmunoreconocimiento de los componentes inmunoretinidos. Ambos parámetros son relevantes para el diseño de las mezclas inmunogénicas óptimas y complementan los ensayos de neutralización *in vivo*, aportando una visión molecular del proceso de reconocimiento específico y paraespecífico de un antiveneno frente a venenos homólogos y heterólogos (237,242–244).

### **6.2.3. Antivenómica de tercera generación**

La antivenómica de tercera generación se basa en el mismo principio operacional que la de segunda generación, cromatografía de afinidad sobre matriz de antiveneno inmovilizado (Fig. 16), pero en lugar de una única concentración de veneno incubada en una única columna de antiveneno, se utiliza una serie de idénticas columnas de afinidad, cada una de las cuales se incuba con cantidades crecientes de veneno. Esta modificación permite determinar la capacidad máxima de unión de las diferentes toxinas del veneno a un mismo antiveneno y, por tanto, cuantificar la capacidad máxima de unión de cada toxina del veneno al antiveneno inmovilizado (241,245).

La combinación de los resultados de antivenómica de tercera generación y de la potencia neutralizante del mismo antiveneno frente al veneno, permite calcular el porcentaje de moléculas de antiveneno neutralizantes de la actividad letal. La antivenómica puede definirse como venómica traslacional, y constituye una plataforma poderosa de análisis molecular y preclínico para investigar la eficacia del reconocimiento de los componentes individuales de un veneno por un antiveneno (245).

## Introducción



**Figura 16.** Antivenómica de segunda y tercera generación. **1)** el antiveneno inicialmente es dializado con el fin de eliminar las sales que interfieren con el proceso de acoplamiento y **2)** liofilizado; **3)** posteriormente los anticuerpos (IgG, F(ab')<sub>2</sub>, o Fab) se acoplan a la matriz preactivada con CNBr y se bloquean los grupos no reactivos; **4)** se eluyen los anticuerpos no unidos a la matriz mediante lavados de la columna a pH ácido y básico; **5)** se procede a la incubación con el veneno y se recoge la fracción no retenida (NR), que corresponde a los componentes que no se unieron a los anticuerpos, y **6)** la fracción retenida (R) es eluida. En paralelo se realizan dos controles: control matriz (CM), en el que el veneno es incubado con la matriz "vacía", sin el antiveneno, y un control con inmunoglobulinas *naive* purificadas de la sangre de caballos no inmunizados (CIgG, control de título de sueros y de especificidad). **7)** Las fracciones NR y R se concentran en una centrífuga de vacío y se analizan por RP-HPLC. A partir de la integración de los cromatogramas se cuantifican porcentualmente los componentes que fueron o no reconocidos por cada uno de los antivenenos (237). **Av:** antiveneno; **Ve:** veneno; **NR:** fracción no retenida; **R:** fracción retenida o eluida; **CM:** control matriz; **CIgG:** Control Inmunoglobulina G equina (se representan con color azul). **Y:** IgGs; Triángulos de colores: componentes del veneno de la serpiente a analizar. Figura adaptada y modificada de Calvete *et al.* (241).

## HIPÓTESIS

- ) La distribución geográfica de la variabilidad intraespecífica de los proteomas del veneno de *B. asper* puede proporcionar información relacionada con la historia natural que dio forma a la distribución filogeográfica actual de los linajes de la especie.
  
- ) La comparación proteómica del veneno de *B. asper* a lo largo de su rango de distribución aporta elementos para comprender mejor los cuadros clínicos observados en los envenenamientos ocasionados por esta especie y contribuir al diseño de antivenenos mejorados para todo el clado.
  
- ) Los efectos biológicos producidos por el veneno de tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano podrían ser neutralizados diferencialmente por los antivenenos anti-botrópicos producidos en Colombia.
  
- ) Antivenenos producidos en países latinoamericanos, como Costa Rica, Venezuela, Argentina y Perú, podrían presentar reactividad cruzada frente al veneno de tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano, ampliando su ámbito geográfico de utilidad clínica.

## JUSTIFICACIÓN

*Bothrops asper*, una de las especies de mayor importancia clínica en Mesoamérica y América del Sur, tiene un veneno complejo, conformado por un arsenal de diferentes toxinas capaces de inducir efectos locales y sistémicos graves en los pacientes. La variación individual, ontogénica y geográfica del veneno de *B. asper* se ha reportado desde 1964 (64,76,86,246,247). Sin embargo, estos datos no han sido analizados en el contexto de la información filogeográfica previa, lo que permitiría comprender mejor los procesos de diversificación de las especies del clado, entender el rol biológico de sus venenos como resultado de millones de años de evolución, y dar continuidad a estudios previos reportados para el veneno de variedades geográficas de *B. asper* desde México a Ecuador.

Por otra parte, los antivenenos son el único tratamiento científicamente validado para el envenenamiento por mordedura de serpiente. Conocer la variación geográfica es especialmente importante en las especies con amplia distribución, debido a las implicaciones que podría tener en el diseño racional y uso eficiente de los mismos (71). La variación del veneno puede resultar en presentaciones clínicas variables de envenenamientos por la misma especie nominal, como es el caso de *B. asper*, y como consecuencia afectar potencialmente la eficacia de los tratamientos, dependiendo de la mezcla de inmunización utilizada en la generación del antiveneno. Al suroccidente de Colombia, las observaciones clínicas desde hace dos décadas han evidenciado signos y síntomas locales y sistémicos distintivos de los cuadros de envenenamiento causados por diferentes linajes de *B. asper* (64,74,89,193). Así, el veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) presenta una actividad miotóxica más fuerte en comparación con *B. ayerbeii* y *B. rhombeatus*, siendo este último el más coagulante y el veneno de *B. ayerbeii* pobremente miotóxico pero el más hemorrágico entre los venenos de los tres linajes (64,89).

En Colombia, los antivenenos utilizados para el tratamiento del envenenamiento botrópico se producen en el país. Desafortunadamente, el suministro de este medicamento esencial no siempre es suficiente, como ha sido demostrado por diferentes resoluciones emitidas por el Ministerio de Salud de Colombia que declaran la emergencia de salud en el

país, y el problema más grave se concentra en áreas marginales, donde los antivenenos no son distribuidos o su disponibilidad es limitada. La escasez de antiveneno se puede abordar mediante la generación de nuevos antivenenos poliespecíficos de amplia eficacia clínica contra los venenos de serpientes de importancia médica local donde se pretende utilizar estos antivenenos, pero también optimizando el uso paraespecífico de los antídotos actualmente disponibles. En este sentido, los antivenenos botrópicos producidos en varios países de América Latina muestran un notable grado de eficacia paraespecífica en la neutralización de venenos congénicos, por lo que la definición de los límites filogeográficos de la efectividad de un antiveneno tiene implicaciones para optimizar su uso clínico. Sin embargo, las bases moleculares y el impacto de la composición del veneno sobre el reconocimiento inmunológico y la neutralización de las actividades tóxicas de los venenos de los linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano no se han estudiado.

En este contexto, la combinación de las estrategias venómica, antivenómica y los ensayos de neutralización (*in vivo* e *in vitro*) de los efectos biológicos más relevantes producidos por un veneno, son herramientas complementarias y disponibles para direccionar estos objetivos. Consecuentemente, este estudio tuvo como objetivos realizar un análisis de venómica comparativa de diferentes linajes de *B. asper* distribuidos en el suroccidente de Colombia y Ecuador, y determinar el inmunoreconocimiento de sueros producidos en Colombia (INS-COL, PROBIOL), Costa Rica (ICP), Venezuela (UCV), Argentina (BIOL) y Perú (INS-PERU), así como investigar capacidad neutralizante de tres de ellos (INS-COL, PROBIOL e ICP) sobre los efectos locales y sistémicos producidos por los venenos de los linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano, *B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus*, y *B. ayerbei*.

Este estudio sentará las bases para establecer un rango geográfico de validez clínica de los mencionados antivenenos, los cuales podrían ser potencialmente usados como una alternativa en condiciones de escasez de los antivenenos colombianos. Además, se espera que esta investigación brinde información relevante para las entidades de salud y productoras de sueros antiofídicos, contribuyendo a mejorar el tratamiento de los envenenamientos botrópicos en Colombia y Ecuador, disminuyendo las secuelas ocasionadas por los mismos.



## OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar la variación geográfica del veneno de *B. asper* a lo largo de su distribución y evaluar la inmunoreactividad y la capacidad neutralizante de sueros polivalentes procedentes de diferentes países frente a los efectos de los venenos de *Bothrops asper* (*sensu stricto*), *B. ayerbeii* y *B. rhombeatus*, del suroccidente Colombiano.

### Objetivos específicos

- ) Caracterizar a nivel proteómico el veneno de tres linajes de *Bothrops asper* del Ecuador comparándolos con los venenos de los linajes del suroccidente colombiano.
- ) Determinar la inmunoreactividad de seis antivenenos frente a los venenos de tres linajes de *Bothrops asper* del suroccidente colombiano (*B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbeii*) e identificar sus perfiles de inmunoreactividad por medio de una estrategia antivenómica.
- ) Establecer *in vivo* la capacidad neutralizante de los antivenenos producidos en Colombia y Costa Rica, frente a los efectos letal, hemorrágico, proteolítico, coagulante, desfibrinante, miotóxico y edematogénico de los venenos de los tres linajes de *Bothrops asper* del suroccidente colombiano.

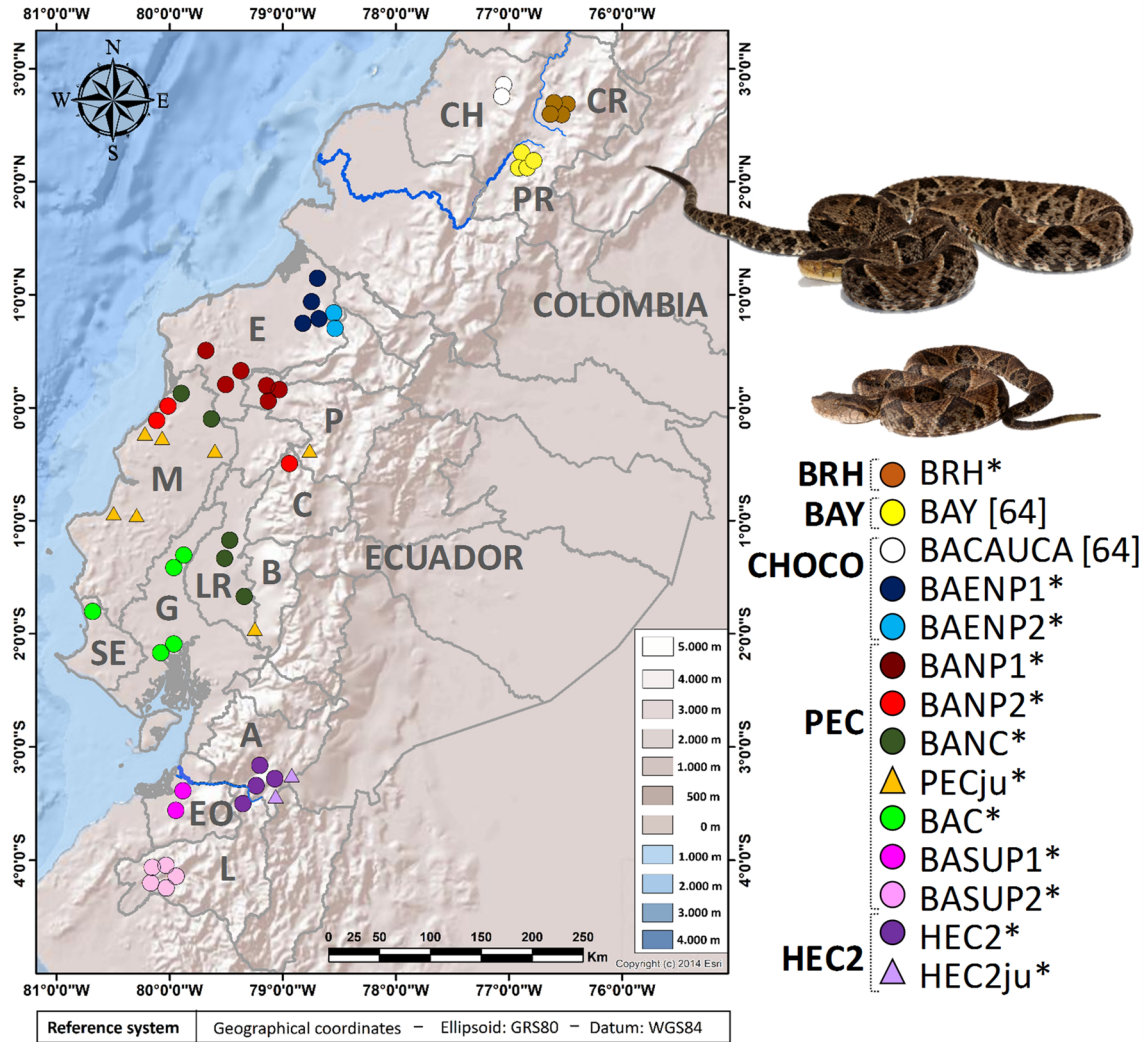
## MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Muestras de veneno

Los venenos de 36 serpientes adultas y 9 juveniles de *B. asper* fueron colectados en diferentes localidades de 11 provincias Ecuatorianas: Esmeraldas (E, n=9 individuos), Manabí (M, n=9), Pichincha (P, n=3), Cotopaxi (C, n=2), Bolívar (B, n=1), Los Ríos (LR, n=3), Guayas (G, n=4), Santa Elena (SE, n=1), El Oro (EO, n=2), Loja (n=6), y Azuay (A, n=5) (Fig. 17, Tabla S1). La primera provincia contiene individuos correspondientes al linaje CHOCO, los venenos de las serpientes desde el sur de Esmeraldas a Santa Elena fueron colectados de especímenes del linaje PEC y los venenos de las provincias de Loja y Azuay están conformadas por individuos del linaje HEC2. El *pool* de venenos de PECju incluyó 7 venenos de los grupos BANP1 (n=1), BANP2 (n=4), BANC (n=2). El *pool* de HECju se obtuvo a partir del veneno de dos especímenes del linaje respectivo. Los venenos de diez serpientes adultas del Departamento del Cauca al suroccidente de Colombia también fueron colectados: dos correspondieron a *B. asper (sensu stricto)* (linaje CHOCO) de los corregimientos de Playa Rica y Huisitó (municipio El Tambo, en la costa Pacífica, sobre el Chocó biogeográfico (CH)), cuatro venenos del linaje *B. rhombeatus* del valle del río Cauca (CR) (municipios de Popayán y Cajibío), y cuatro venenos del linaje *B. ayerbeii* del valle del río Patía (PR) (municipio El Tambo, San Joaquín, Pomorroso, Cauca) (Fig. 17, Tabla S1). Adicionalmente, el grupo de Ofidismo y Escorpionismo (Universidad de Antioquia), y el Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica donaron amablemente venenos de i) Antioquia (Colombia) (BAANT), y ii) de las regiones del Caribe y del Pacífico de Costa Rica, y México, CICA, PICA, BAMEX.

La edad de los especímenes fue estimada de acuerdo a su longitud corporal, adultos: > a 98 cm y juveniles: 60-98 cm (65). Los venenos de las serpientes fueron colectados haciendo morder a las serpientes sobre un vaso de precipitados o un embudo de vidrio cubiertos con Parafilm®. Cada muestra fue llevada a un desecador conteniendo sulfato de calcio anhidro (Desecante Drierite) o directamente liofilizadas, y almacenadas a -20°C hasta su análisis.

## Materiales y métodos



**Figura 17.** Mapa físico mostrando las localidades de muestreo de los venenos de *B. asper* del suroccidente de Colombia y Ecuador investigados en este trabajo. Municipios El Tambo (Playa Rica y Huisitó, círculos blancos), El Tambo (San Joaquín, círculos amarillos), Popayán y Cajibío (La Yunga y la Venta, círculos cafés) del Departamento del Cauca al suroccidente de Colombia, y las provincias ecuatorianas de Esmeraldas (E), Los Ríos (LR), Manabí (M), Cotopaxi (C), Pichincha (P), El Oro (EO), Guayas (G), Santa Elena (SE), Loja (L) y Azuay (A). Las abreviaturas que se muestran a la derecha se refieren a los grupos de veneno de *B. asper* descritos en la sección de Materiales y métodos, [Tabla suplementaria S1](#). Los asteriscos resaltan los grupos de veneno caracterizados en este trabajo. Los proteomas de veneno de *B. ayerbei* del valle alto del río Patía, Departamento del Cauca, Colombia (BAY) y *B. asper* de El Tambo en la costa del Pacífico del Departamento del Cauca (BACAUCA) han sido previamente reportados (64). Los círculos representan especímenes de serpientes adultas; triángulos, serpientes juveniles. BRH, BAY, CHOCO, PEC y HEC2, siglas de los linajes de *B. asper* descritos por Salazar-Valenzuela *et al.* (50). En el suroccidente colombiano y ecuatoriano se resaltan los valles interandinos: valles de los ríos Cauca (CR) y Patía (PR) (Colombia) y Jubones (Ecuador). Mapa elaborado por María José Sevilla-Sánchez. Recuadro superior: Fotografías de especímenes adultos y juveniles de *B. asper* de Ecuador (CC BY-NC-ND 4.0 License, O. Torres-Carvajal, BIOWEB®).

## ***Materiales y métodos***

### **2. Venómica**

#### **2.1. Perfiles HPLC de fase reversa y preparación de los *pooles* de veneno**

Un total de 150 a 300 µg de veneno colectado individualmente de 46 especímenes adultos y 9 juveniles correspondientes a linajes de *B. asper* del Ecuador y del suroccidente de Colombia fueron fraccionados individualmente por HPLC (Fig. S1). Brevemente, las muestras de veneno se disolvieron en 100 µl de agua MilliQ® en 0.05% de ácido trifluoroacético (TFA) y 5% de acetonitrilo, y se centrifugaron a temperatura ambiente por 10 min a 13000 x g para remover material insoluble. Las proteínas del veneno y los péptidos fueron separados por RP-HPLC en una columna C<sub>18</sub> (250×4 mm, 5 µm tamaño de partícula, 300 Å tamaño de poro, Teknokroma Europa) usando un sistema de gradiente de alta presión Agilent LC 1100 61260. La elución fue realizada a un flujo de 1 mL/min aplicando un gradiente de 0.1% TFA en agua MilliQ® (solución A) hacia 0.1% TFA en acetonitrilo (solución B), isocráticamente (5% B) por 5 min, seguido por 5–25% B por 10 min, 25–45% B por 60 min, and 45–70% por 10 min. La detección de proteínas se realizó a 215 nm con una longitud de referencia de 400 nm.

Los perfiles cromatográficos de 55 venenos de *B. asper* se clasificaron en 14 grupos (Tabla S1, Fig. S1) de acuerdo con la similitud de sus perfiles cromatográficos y proximidad geográfica de los individuos. Los nueve grupos de venenos de adultos del Ecuador se denominaron *Bothrops asper* (BA) Extremo Norte P1 (BAENP1), *B. asper* Extremo Norte P2 (BAENP2), *B. asper* Norte P1 (BANP1), *B. asper* Norte P2 (BANP2), *B. asper* Norte-Centro (BANC), *B. asper* Centro (BAC), *B. asper* Sur P1 (BASUP1), *B. asper* Sur P2 (BASUP2) y *B. asper* Valle interandino (HEC2). Los dos grupos de venenos de juveniles fueron designados como *B. asper* Norte P1, P2, Norte-Centro (PECju) y *B. asper* Valle interandino (HECju). *B. asper* Cauca (BACAUCA), *B. rhombeatus* (BRH), *B. ayerbei* (BAY) representaron a los venenos de los adultos del suroccidente de Colombia (Tabla S1).

## ***Materiales y métodos***

### **2.2. Fraccionamiento y análisis proteómico de los *pooles* de veneno**

Cantidades iguales de cada veneno clasificados dentro del mismo grupo fueron mezcladas y el peptidoma y proteoma de 1 mg de cada *pool* de veneno fue fraccionado aplicando nuestra estrategia “snake venomics” por *bottom-up* (234) con modificaciones menores (235). La característica distintiva de nuestra estrategia respecto a los protocolos aplicados en otros laboratorios radica en aprovechar los pasos de separación de los componentes del veneno (RP-HPLC seguido de análisis SDS-PAGE de las fracciones cromatográficas aisladas) para cuantificar simultáneamente su abundancia relativa. Los principios conceptuales y operativos que subyacen a nuestro protocolo, así como los pros y los contras de otras estrategias venómicas (p. ej., basadas solamente en gel o cuantificación sin etiquetas por *shotgun* LC-MS/MS) han sido objeto de varias revisiones (212,215,220,232,233,235). La [Figura 14](#) muestra un esquema resumido de la plataforma venómica aplicada en este trabajo para analizar la variación del veneno en los linajes de *B. asper* del noroeste de América del Sur.

El paso inicial del protocolo, fraccionamiento del veneno por RP-HPLC, se realizó como se describió anteriormente para el perfil de los venenos individuales y la preparación de los grupos de veneno. Las fracciones fueron colectadas manualmente, secadas en una centrífuga de vacío (SPD SpeedVac<sup>®</sup>, ThermoSavant), redisueltas en agua MilliQ<sup>®</sup> y separadas por SDS-PAGE bajo condiciones reducidas y no reducidas (5% 2-mercaptoetanol a 100°C por 5 min) en geles de poliacrilamida al 14% y finalmente teñidas con Azul de Coomassie G-250. Las bandas de proteínas fueron escindidas y sometidas a reducción en gel (10 mM ditioneitol, 30 min a 65°C), alquilación (50 mM iodoacetamida 2h en oscuridad a temperatura ambiente), y digestión durante la noche con tripsina de páncreas porcino (66 ng/μl en 25 mM bicarbonato de amonio conteniendo 10% ACN; 0.25 μg/muestra) en un digester ProGest<sup>™</sup> (Genomic Solutions), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los digeridos trípticos fueron secados en una centrífuga de vacío (SPD SpeedVac<sup>®</sup>, ThermoSavant), disueltos en 5% ACN conteniendo 0.1% de ácido fórmico y separados por Cromatografía Líquida de Ultra-alta Resolución (UPLC) en un sistema nanoAcquity UPLC<sup>®</sup> usando una columna BEH130 C<sub>18</sub> (100 μm × 100 mm, 1.7 μm tamaño de partícula) en línea

## ***Materiales y métodos***

con un sistema de Espectrometría de Masas de Alta Definición SYNAPT G2 de Waters Corporation. Se aplicó un flujo de 0.6 µl/min con un gradiente lineal de 0.1% ácido fórmico en agua MilliQ® (solución A) y 0.1% de ácido fórmico en ACN (solución B) con las siguientes condiciones: isocráticamente 1% B por 1 min, seguido por 1–12% B por 1 min, 12–40% B por 15 min, 40–85% B por 2 min. Iones doble y triplemente cargados fueron seleccionados para CID-MS/MS (231). Las proteínas fueron identificadas por interpretación de espectros de fragmentación: **a)** manualmente (secuenciación *de novo*), **b)** mediante búsqueda en las bases de datos no redundantes NCBIprot/SwissProt usando el servidor en línea MASCOT (versión 2.6) <http://www.matrixscience.com> (Liberado 234, 15 de Octubre, 2019), **c)** o de forma automatizada en ProteinLynx Global SERVER 2013 versión 2.5.2. (con Expression versión 2.0) de Waters Corporation. Los parámetros de búsqueda fueron: Taxonomía: vertebrados; enzima: tripsina (2 cortes perdidos permitidos); la tolerancia de masa MS/MS se estableció a  $\pm 0.6$  Da; la carbamidometilación de cisteína y la oxidación de metionina fueron seleccionadas como modificaciones fija y variable, respectivamente. Todos los espectros obtenidos por MS/MS fueron verificados y curados manualmente. Las secuencias peptídicas asignadas *de novo* por MS/MS fueron comparadas con proteínas homologas disponibles en la base de datos no redundante de secuencias de proteínas NCBI usando los parámetros predeterminados del programa BLASTP (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) (248).

Las fracciones del veneno que contenían péptidos de baja masa molecular (p. ej., similares a péptidos potenciadores de bradiquinina - BPP, inhibidores de metaloproteasas dependientes de  $Zn^{2+}$  - SVMPI) se resuspendieron en ácido fórmico acuoso (0.1%) previo al fraccionamiento por nanoAcquity UPLC® y secuenciación peptídica corriente abajo. Para la fragmentación, la fuente de ionización por electrospray fue operada en modo positivo, y tanto los iones mono como multicargados fueron seleccionados para CID-MS/MS con un voltaje de cono de 28 V y una temperatura de fuente de 100°C. Posteriormente, el eluido de LC-MS fue escaneado en un rango entre 300 a 1990 m/z por segundo y el análisis MS/MS del ion peptídico fue realizado en el rango 50-2000 m/z con un tiempo de escaneo de 0.6 s. Los tripéptidos inhibidores de SVMP, ZNW (piroGlu/Gln-Asn-Trp) y ZBW (piroGlu/Gln-Lys/Gln-Trp) se liberan proteolíticamente en los venenos de *Bothrops* ricos en SVMP- PIII



## ***Materiales y métodos***

a partir de precursores más grandes, por ejemplo, *Bothrops jararaca* [Q6LEM5], *Bothrops jararacussu* [Q7T1M3], *Bothrops insularis* [P68515], los cuales también codifican péptidos potenciadores de bradiquinina (BPP). Los SVMPi son fácilmente reconocidos por MS/MS debido a su  $M+H^+$  característica de  $m/z$  444.1 (ZBW) y 430.1 (ZNW) y sus iones hijos de  $m/z$  112.2 ( $b_1 = Z$ ), 205.2 ( $y_1 = W$ ), y 159.2 (ion imonio de W). Los iones  $y_1$  e  $y_2$  específicos de la secuencia en  $m/z$  116.1 (P) y 213.1 (PP), comúnmente acompañados de  $y_3$  IPP en  $m/z$  326.2, o VPP en  $m/z$  311.2, se tomaron como una firma para identificar provisionalmente iones de BPP parentales por secuenciación CID-MS/MS (169,249). Los espectros de fragmentación se interpretaron manualmente para derivar secuencias de aminoácidos *de novo* como se describió antes (249,250).

### **2.3. Cuantificación relativa de los proteomas de los venenos**

El protocolo de cuantificación del proteoma del veneno de 3 pasos desarrollado en nuestro laboratorio (212,215,220,235), e ilustrado en la Fig. 14, fue aplicado para determinar la composición relativa de las familias de toxinas en los proteomas de veneno de los linajes de *B. asper*. En el primer paso, las abundancias relativas de los picos cromatográficos obtenidos por fraccionamiento del veneno completo por RP-HPLC fueron calculadas dividiendo el área del pico entre el área total del cromatograma usando el software ChemStation B.01.01.069 de Agilent, Sistemas de Gradiente de Alta Presión de 1100 y 1260 (235,249). Considerando que el rango de absorbancia en el que se detecta el enlace peptídico está entre 190–230 nm, y aplicando la ley de Lambert-Beer ( $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ , donde  $A$  = absorbancia;  $\epsilon$  = coeficiente de absorción molar [extinción], [ $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ];  $c$  = concentración [ $M$ ]; y  $l$  = longitud de la trayectoria de la luz [cm], este porcentaje corresponde al “% de la concentración total de enlaces peptídicos en el pico”. Para los picos cromatográficos que contenían un único componente (como se muestra en los análisis de SDS-PAGE y/o MS), esta es una buena representación del %, estimado por peso (g/100 g), de un componente puro en el veneno (236). Cuando la fracción contenía más de una proteína, su proporción (% del área total de las bandas) fue estimada en el segundo paso de cuantificación por densitometría de los geles SDS-PAGE teñidos con azul de Coomassie usando el programa de análisis de imagen Image Studio Lite<sup>®</sup>, versión 5.2 (LI-COR Biosciences). Por el contrario, las

## ***Materiales y métodos***

abundancias relativas de diferentes proteínas contenidas en la misma banda del gel fueron estimadas en el tercer nivel de cuantificación con base en las intensidades relativas de los tres (o un número igual) iones peptídicos más abundantes asociados a cada una de las proteínas identificadas por MS/MS. La abundancia relativa de las familias proteicas presentes en el veneno fueron calculadas como la proporción de la suma de los porcentajes de cada proteína individual de la misma familia respecto al área total de las proteínas del veneno en el cromatograma (235).

### **2.4. Masa molecular de las proteínas del veneno**

Las masas moleculares de las proteínas del veneno fueron estimadas por SDS-PAGE en condiciones reducidas y no reducidas (sobre geles de poliacrilamida al 14%) o determinadas mediante MS por ionización por electrospray (ESI-MS). Para el análisis SDS-PAGE, alícuotas de la muestra fueron mezcladas con ¼ de volumen de 4× buffer de carga (Tris-HCl 0.25 M pH 6.8, SDS 8%, glicerol 30%, azul de bromofenol 0.02%, con o sin 2-mercaptoetanol al 10%) y calentadas a 100°C por 5 min. Los geles fueron teñidos con azul de Coomassie G-250. Para el perfil de masas por ESI-MS, las proteínas que eluyeron en las diferentes fracciones por RP-HPLC fueron separadas por nanoAcquity UPLC® usando una columna BEH130 C<sub>18</sub> (100µm x 100mm, 1.7 µm tamaño de partícula) en línea con un sistema de espectrometría de masas de alta definición SYNAPT G2 de Waters Corporation. El flujo se ajustó a 0.6 µL/min y se aplicó un gradiente lineal desde 0.1% ácido fórmico en agua (solución A) hasta 0.1% ácido fórmico en ACN (solución B), isocráticamente 1% B por 1 min, seguido por 1-12% B por 1 min, 12-40% B por 15 min, 40-85% B por 2 min. Las masas moleculares monoisotópicas y promedio fueron calculadas por deconvolución manual de los espectros de masas MS1 a partir de las series isotópicas multicargadas (231,251).

### **3. Antivenenos**

Seis antivenenos comerciales polivalentes fueron utilizados en este estudio: INS-COL del Instituto Nacional de Salud en Colombia, números de lote 15SAP01 y 16SAP01 con fecha de expiración 12/2018 y 04/2019 respectivamente; PROBIOL producido por



## ***Materiales y métodos***

Laboratorios Probiol S.A (Colombia), número de lote AP066XI16-ES con fecha de expiración 11/2018; ICP del Instituto Clodomiro Picado en Costa Rica, lote 6060618 POLF con fecha de expiración 12/2023; INS-PERU del Instituto Nacional de Salud en Perú, lote 10200045 con fecha de expiración 02/2018; UCV del Centro de Biotecnología de la Unidad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, lote 179 con fecha de expiración 07/2017; y BIOL producido por el Instituto Biológico Argentino S.A.I.C, lote 3664 con fecha de expiración 10/2018.

Todos los antivenenos fueron generados a partir de plasma de caballos hiperinmunizados con mezclas de venenos de *B. atrox* (Meta y Casanare, Orinoquía; Amazonas y Caquetá, Amazonía), *B. asper* (*sensu stricto*, Departamentos de Atlántico, Bolívar, Cauca (Isla Gorgona), Valle del Cauca (región Pacífica), y Tolima); *B. rhombeatus*, Antioquia), y *Crotalus. d. cumanensis* (INS-COL); *B. atrox* (Meta y Casanare, Orinoquía; Amazonas y Caquetá, Amazonía), *B. asper* (*sensu stricto*, Costa Atlántica; *B. rhombeatus*, Valles de los ríos Magdalena Medio y Cauca), *Crotalus. d. cumanensis*, y *Lachesis muta* (PROBIOL); *B. asper*, *C. simus*, *Crotalus vegrandis* y *L. stenophrys* (ICP); *B. atrox*, *B. barnetti*, *B. brazili*, *B. pictus*, y *Bothrocophias hyoprora* (INS-PERU); *B. atrox*, *B. colombiensis*, *B. venezuelensis*, *Porthidium lansbergii hutmanni*; *C.d. cumanensis*, y *C.d. ruruima* (UCV); y *B. asper*, *C. simus*, y *L. muta* (BIOL). Los antivenenos INS-COL, PROBIOL, ICP, INS-PERU están compuestos por inmunoglobulinas (IgGs) completas, mientras que los antivenenos UCV y BIOL contienen fragmentos de unión a antígeno F(ab')<sub>2</sub> purificados de suero hiperinmune completo digerido con pepsina.

### **3.1. Caracterización de los antivenenos**

Parámetros fisicoquímicos de los antivenenos como color, olor y pH fueron registrados. La concentración de proteína (mg/mL) de los antivenenos fue determinada espectrofotométricamente por absorbancia a 280 nm usando un coeficiente de extinción de  $1.36 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  para una concentración de 1 mg/mL (0.1%) (251,252). La homogeneidad y la pureza de los antivenenos fue determinada por SDS-PAGE bajo condiciones no

## ***Materiales y métodos***

reducidas en geles de poliacrilamida al 8.5 % y caracterización proteómica de las bandas proteicas teñidas con azul de Coomassie G-250 tal como se describió anteriormente (215).

### **3.2. Análisis de antivenómica de tercera generación**

La estrategia antivenómica de tercera generación fue aplicada para determinar la capacidad de inmunoreconocimiento de los antivenenos (241,245). Los antivenenos (INS-COL, PROBIOL, ICP, INS-PERU, UCV, BIOL) fueron dializados contra agua destilada, liofilizados y reconstituidos en buffer de acoplamiento ( $\text{NaHCO}_3$  0.2 M, NaCl 0.5 M, pH 8.3). Las columnas de afinidad fueron preparadas en lote de la siguiente manera: 3 mL de matriz Sepharosa™ 4B activada con CNBr (Ge Healthcare, Buckinghamshire, UK) empacada en una columna ABT (Agarose Bead Technologies, Torrejón de Ardoz, Madrid), lavada posteriormente con 10x volúmenes de matriz de HCl 1mM en frío (para preservar la actividad de los grupos reactivos) seguida por 2x volúmenes de matriz de buffer de acoplamiento para ajustar el pH de la columna a 7.0–8.0. ~100 mg de cada antiveneno liofilizado fue disuelto en 2x volúmenes de matriz de buffer de acoplamiento e incubado con 3 mL de matriz activada con CNBr durante toda la noche a 4°C. La cantidad de proteína acoplada (IgG o  $\text{F(ab}')_2$ ) fue determinada como la diferencia entre la cantidad incubada y la cantidad de proteína no acoplada medida espectrofotométricamente a 280 nm antes y después de la incubación con la matriz. Después del acoplamiento, los grupos con actividad remanente fueron bloqueados con 6 mL de Tris-HCl 0.1 M, pH 8.5 toda la noche a 4°C y el exceso de los anticuerpos no acoplados fue eliminado lavando 6 veces con 3x volúmenes de matriz de buffer acetato 0.1 M (NaCl 0.5 M, pH 4.0–5.0), y 3x volúmenes de matriz de buffer Tris-HCl 0.1 M (NaCl 0.5 M, pH 8.5). Cinco columnas de afinidad con 8 mg de antiveneno inmovilizado en cada una fueron equilibradas con 3x volúmenes de matriz de PBS (buffer fosfato 20 mM, NaCl 135 mM, pH 7.4) antes de la incubación con cantidades crecientes (100–1200  $\mu\text{g}$  de proteínas totales de veneno) de cada veneno (*B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus*, *B. ayerbeii*) disueltas en 350  $\mu\text{L}$  de PBS; las mezclas fueron incubadas por 1h a temperatura ambiente en una noria. En paralelo, como controles, se incubó la máxima cantidad de veneno con 350  $\mu\text{L}$  de matriz sin antiveneno y acoplada con 8 mg de IgG equina sin tratamiento previo. La fracción no retenida de las columnas incubadas con 100-300  $\mu\text{g}$ ,

## ***Materiales y métodos***

600 µg, 900 µg, y 1200 µg fueron recogidas con 2x, 4x, 6x y 8x volúmenes de matriz de PBS, respectivamente, y las proteínas inmunocapturadas fueron eluidas con 3x (100-300 µg) y 6x (600-1200 µg) volúmenes de matriz de buffer glicina-HCl 0.1M, pH 2.7 y neutralizadas con buffer Tris-HCl 1M, pH 9.0. El número de lavados para recuperar las fracciones retenidas y no retenidas fueron determinados previamente a través de análisis SDS-PAGE y correspondieron al número en el cual la mayor cantidad de proteína fue recuperada (Fig. S2). Las fracciones recuperadas (no retenida y retenida) con los volúmenes más altos (600-1200 µg) se dividieron equitativamente con el fin de no concentrar o diluir demasiado la cantidad de proteínas totales de la siguiente manera: las fracciones recuperadas en 600 µg en  $\frac{1}{2}$ , las fracciones no retenida y retenida en 900 µg en  $\frac{1}{3}$  y  $\frac{1}{2}$ , y las fracciones no retenida y retenida en 1200 µg en  $\frac{1}{4}$  y  $\frac{1}{2}$  respectivamente. Las alícuotas fueron concentradas en una centrífuga de vacío Savant SpeedVac™ (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA USA) hasta 40 µL y posteriormente fraccionadas por RP-HPLC usando un sistema de gradiente de alta presión Agilent LC 1260 (Santa Clara, CA, USA) equipado con una columna Discovery® BIO Wide Pore C<sub>18</sub> (15 cm×2.1 mm, 3 µm tamaño de partícula, 300 Å tamaño de poro) y un detector DAD como se describió en la sección de venómica. La elución fue monitoreada a 215 nm con una longitud de referencia de 400 nm (241,245).

El porcentaje de inmunoreconocimiento fue obtenido por integración de los perfiles cromatográficos de las fracciones retenida y no retenida. La fracción de las moléculas no inmunocapturadas fue estimada como la proporción relativa de las áreas cromatográficas de la toxina recuperada en las fracciones no retenida y retenida aplicando la siguiente ecuación:  $\%NR_i = 100 - [(R_i / (R_i + NR_i)) \times 100]$ , donde  $R_i$  corresponde al área de la misma proteína “i” en el cromatograma de la fracción retenida y eluida de la columna de afinidad. Este resultado fue corregido para toxinas tales como las SVMP las cuales eluyen difícilmente de las columnas como consecuencia de su alta afinidad de unión al antiveneno inmovilizado. En este caso, el porcentaje de la toxina “i” no inmunocapturada ( $\% NR_{toxina\ “i”}$ ) fue calculada como la proporción entre las áreas cromatográficas del mismo pico recuperado en la fracción no retenida ( $NR_{toxina\ “i”}$ ) y en referencia al veneno ( $V_{toxina\ “i”}$ ) que contiene la misma cantidad de proteínas totales que la muestra del veneno original y analizado bajo condiciones

## ***Materiales y métodos***

experimentales y cromatográficas idénticas, usando la ecuación  $\%NR_{toxina\ "i"} = (NR_{toxina\ "i"} | V_{toxina\ "i"}) \times 100$  (253).

### **4. Neutralización de los efectos biológicos**

La capacidad neutralizante de antivenenos producidos en Colombia (INS-COL, PROBIOL) y Costa Rica (ICP) hacia los principales efectos botrópicos (i.e., letalidad, hemorrágico, coagulante, miotóxico, desfibrinogénante, edematogénico, hemolítico indirecto, y proteolítico), determinados en este estudio o previamente determinados por Mora-Obando *et al.* (64) y Rengifo-Ríos *et al.* (89) para los mismos venenos, fue determinada usando protocolos recomendados por la OMS (194,254,255). La DL<sub>50</sub> del veneno de *Bothrops rhombeatus* fue determinada por el método de Probit (64,256). Todos los ensayos de neutralización fueron realizados mezclando e incubando por 30 min a 37°C cantidades constantes de veneno (dosis reto) (Tabla 2) con varias diluciones de antiveneno, previamente dializado, liofilizado y resuspendido en PBS a una concentración de 70 mg/mL (257). En cada experimento, se inyectaron grupos de ratones con veneno en PBS o con antiveneno solo, como controles positivo y negativo respectivamente. Después de cada ensayo, los ratones fueron sometidos a eutanasia por inhalación de CO<sub>2</sub> (255).

**Tabla 2.** Dosis de referencia de los venenos de *B. asper* utilizadas en el diseño experimental de este estudio.

<b>Linaje</b>	<b>DL<sub>50</sub> [µg/ratón]</b>	<b>DHM [µg]</b>	<b>DCM [µg]</b>	<b>DDM [µg]</b>
<i>B. asper (sensu stricto)</i>	100.9 (83.2–122.8) <sup>a</sup>	1.44 ± 0.20 <sup>a</sup>	0.37 ± 0.05 <sup>a</sup>	2.0 <sup>a</sup>
<i>B. rhombeatus</i>	54.9 (36.0–83.8) <sup>b</sup>	3.55 ± 0.30 <sup>c</sup>	0.21 ± 0.03 <sup>c</sup>	3.0 <sup>b</sup>
<i>B. ayerbeii</i>	50.1 (37.4–58.3) <sup>a</sup>	0.24 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.96 ± 0.10 <sup>a</sup>	3.0 <sup>a</sup>

DL<sub>50</sub>: Dosis Letal Media; DHM: Dosis Hemorrágica Mínima; DCM: Dosis Coagulante Mínima; DDM: Dosis Desfibrinogénante mínima. Las dosis reto fueron: actividad letal: 4 DL<sub>50</sub>; actividad hemorrágica: 10 DHM; actividad coagulante: 2 DCM y actividad desfibrinogénante: 2 DDM. <sup>a</sup> Mora-Obando *et al.* (64), <sup>b</sup> este estudio, <sup>c</sup> Rengifo-Ríos *et al.* (89).

## ***Materiales y métodos***

### **4.1. Ensayos de neutralización de las actividades biológicas**

#### **4.1.1. Neutralización de la letalidad el veneno**

Grupos de 4 ratones (16–18g) fueron inyectados intraperitonealmente con una dosis reto correspondiente a 4 DL<sub>50</sub> (Tabla 2) mezcladas con antiveneno en diferentes proporciones (250-1000 μL antiveneno/mg veneno) disuelto en PBS. El número de ratones sobrevivientes en cada grupo fue registrado 48 horas después. La capacidad de neutralización de la actividad letal por los antivenenos fue expresada como Dosis Efectiva media (DE<sub>50</sub>), la cual corresponde a la cantidad de antiveneno que protege al 50% de la población de ratones inyectados (258). El valor de la DE<sub>50</sub> fue calculado usando el análisis Probit en el programa BioStat v. 2008 y reportado con los límites de confianza del 95%.

##### **4.1.1.1. Cálculo del contenido de anticuerpos específicos de toxina y neutralizantes de veneno de *B. asper* presentes en los antivenenos**

Los datos obtenidos de los experimentos de antivenómica y DE<sub>50</sub> de la actividad letal se combinaron para calcular la fracción de moléculas de IgG o F(ab')<sub>2</sub> anti-toxinas y neutralizantes de veneno (251). Brevemente, el porcentaje de moléculas IgG o F(ab')<sub>2</sub> anti-toxina en los antivenenos fue calculado dividiendo [(1/2 de la cantidad máxima (en μmoles) de las proteínas del veneno total unidas por vial de antiveneno) x masa molecular (en kDa) de moléculas de anticuerpo (IgG, 160 kDa o F(ab')<sub>2</sub>, 110 kDa)] por la [cantidad total de anticuerpo (IgG o F(ab')<sub>2</sub>) (en mg) por vial de antiveneno] (241,259,260). Para el cálculo del porcentaje de moléculas neutralizantes anti-toxina, primero se obtuvo la potencia (P) de los antivenenos, es decir, la cantidad de veneno (mg) neutralizado completamente por mL de cada antiveneno, la cual fue calculada como  $P = [(n-1) / DE_{50}] \times DL_{50}$ , donde “n” es el número de DL<sub>50</sub> usadas como dosis reto para determinar DE<sub>50</sub> del antiveneno y, “n-1” es usado porque al punto final del ensayo de neutralización, la actividad remanente de una DL<sub>50</sub> permanece sin neutralizar causando la muerte del 50% de la población de ratones (261,262). Para el cálculo de P, los valores de DL<sub>50</sub> y DE<sub>50</sub> se expresaron en mg de veneno/ratón y mL de antiveneno que protegen al 50% de la población de ratones inoculados con n x DL<sub>50</sub>.

## ***Materiales y métodos***

Finalmente, la P de cada antiveneno fue dividida entre la cantidad máxima de proteínas del veneno total unidas por mL de antiveneno (251).

### **4.1.2. Neutralización de la actividad hemorrágica local**

Grupos de 4 ratones (18-20g) fueron inyectados por vía intradérmica con alícuotas de 0.1 mL conteniendo una mezcla de una dosis reto de 10 DHM (Tabla 2) incubada con varias diluciones de antiveneno (62.5-1000  $\mu$ L antiveneno/mg veneno). Después de dos horas, los animales fueron sacrificados por inhalación de CO<sub>2</sub>, se removió la piel y se fotografió el área hemorrágica. Las imágenes fueron procesadas en el programa Inkscape v. 0.92 aplicando el método descrito por Jenkins *et al.* (263). La capacidad neutralizante del antiveneno (DHMDE<sub>50</sub>) fue definida como la proporción de veneno/antiveneno en la que el diámetro de la lesión hemorrágica se redujo al 50% en comparación con el diámetro de la lesión del control positivo (257).

### **4.1.3. Neutralización de la actividad coagulante**

Alícuotas de 0.1 mL de una mezcla de una dosis fija de veneno (Tabla 2) y antiveneno en diferentes proporciones (7.8-1000  $\mu$ L antiveneno/ mg veneno) se añadieron a 0.2 mL de plasma humano citratado incubado previamente a 37°C por 30 min. Los tiempos de coagulación fueron registrados y la Dosis Efectiva (DE) del antiveneno se calculó como la proporción de veneno/antiveneno en la cual los tiempos de coagulación se prolongaron tres veces en comparación con el tiempo de coagulación del plasma incubado con veneno solo (264).

### **4.1.4. Neutralización de la actividad desfibrinogenante**

Grupos de 4 ratones (18-20g) fueron inyectados vía intravenosa con una dosis de reto de 2 DDM (Tabla 2) mezclada con varias proporciones de antiveneno (62.5-2000  $\mu$ L antiveneno/mg veneno) y disueltas en PBS en un volumen de 200  $\mu$ L. 1h después, los animales se anestesiaron y se extrajo una muestra de sangre de 0.2 mL, la cual se dejó durante

## ***Materiales y métodos***

2h a temperatura ambiente evitando cualquier movimiento. La neutralización fue expresada como DE y correspondió a la menor razón de veneno/antiveneno en la cual la sangre de todos los animales se coaguló después de dos horas (264).

### **4.1.5. Neutralización de la actividad miotóxica**

Mezclas de una dosis fija de veneno (50  $\mu\text{g}$ ) con proporciones de antiveneno de 250, 500 y 1000  $\mu\text{L}$  antiveneno/mg veneno fueron inyectadas por vía intramuscular en el gastrocnemio derecho de un grupo de 4 ratones (18-20g). 3h después, se obtuvo una muestra de sangre de la vena caudal y la actividad creatina quinasa (CK) en plasma, expresada como unidades/L, fue medida usando un ensayo cinético UV (CK-Nac, Biocon Diagnostik). La capacidad neutralizante del antiveneno se expresó como  $\text{DE}_{50}$ , es decir la proporción de veneno/antiveneno donde los niveles de CK se redujeron en un 50% respecto al control positivo (255,265).

### **4.1.6. Neutralización de la actividad edematogénica**

Grupos de 4 ratones (18-20g) fueron inyectados vía subcutánea en la almohadilla plantar posterior derecha, con una mezcla de 5  $\mu\text{g}$  de veneno y varias proporciones de antiveneno (250-1000  $\mu\text{L}$  antiveneno/mg veneno) en un volumen de 50  $\mu\text{L}$  de PBS. Como control negativo, se inyectó la almohadilla plantar izquierda con PBS. El grosor de la almohadilla se midió con un calibrador de baja presión (Oditest) 0.5, 1, 3 y 6h después de la inyección, para estimar la magnitud del edema; los datos fueron transformados a porcentaje. La capacidad neutralizante del antiveneno fue determinada a los 60 min y expresada como  $\text{DE}_{50}$ , la proporción de veneno/antiveneno en la cual la actividad edematogénica se redujo en un 50% en comparación con el control positivo (266).

### **4.1.7. Actividad hemolítica indirecta y su neutralización**

La actividad hemolítica de cada veneno se determinó de acuerdo a la metodología descrita por Arce-Bejarano *et al.* (267), usando eritrocitos de conejo en un sistema de fase

## ***Materiales y métodos***

fluida en tubos. Brevemente, la sangre de conejo fue extraída por punción de la arteria central de la oreja en tubos Falcon<sup>®</sup> conteniendo solución Alsever's (2.05% dextrosa, 0.8% citrato de sodio, 0.055% ácido cítrico, y 0.42% cloruro de sodio) como anticoagulante, y centrifugada a 2500 rpm x 5 min. Los glóbulos rojos se lavaron cinco veces con NaCl 0.14 M, Tris 0.01 M, pH 7.7 (TBS) y se preparó una suspensión de eritrocitos al 5% en TBS. 50  $\mu$ L de esta suspensión previamente mezclada con *sn*-3-fosfatidilcolina (0.25 % w/v) se incubaron con 250  $\mu$ L de varias dosis de veneno disueltas en TBS-Ca<sup>2+</sup> (TBS más CaCl<sub>2</sub> 10mM, pH 7.7) en una placa de 96 pozos. Mezclas idénticas sin veneno o con Tritón X-100 al 0.1% en agua, correspondieron a los controles negativo (0% hemólisis) y positivo (100% hemólisis) respectivamente. Las placas fueron incubadas por 60 min a 37°C con agitación leve cada 20 min, centrifugadas a 3000 rpm por 5 min, y la absorbancia de los sobrenadantes se midió a 540 nm, usando un lector de microplacas, como índice cuantitativo de hemólisis. Los resultados fueron expresados como porcentaje de hemólisis respecto al control positivo. Los experimentos fueron realizados por triplicado. Para el ensayo de neutralización de esta actividad, una dosis reto fija definida como tres veces la cantidad de veneno capaz de hemolizar el 50% de los eritrocitos fue incubada con varias dosis de antiveneno (250-1000  $\mu$ L antiveneno /mg veneno) a 37°C por 30 min y luego se añadió 50  $\mu$ L de la suspensión de eritrocitos al 5%; la actividad fue medida tal como se describió anteriormente. La capacidad neutralizante del antiveneno (DE<sub>50</sub>) fue definida como la proporción de veneno/antiveneno en la cual la hemólisis se redujo en un 50% en comparación con el control positivo (267).

### **4.1.8. Actividad proteolítica y su neutralización**

La actividad proteolítica de cada veneno se determinó de acuerdo con el método descrito por Gutiérrez *et al.* (257). Brevemente, alícuotas de 20  $\mu$ L conteniendo dosis de veneno entre 2.5 y 40  $\mu$ g fueron añadidas a 100  $\mu$ L de sustrato (azocaseína 10 mg/mL disuelta en Tris 25 mM, NaCl 150 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7.4) e incubadas a 37°C por 90 min en una placa de 96 pozos. La reacción se detuvo con 200  $\mu$ L de ácido tricloroacético al 5%. Después de centrifugar las muestras (2000 rpm x 5 min), 150  $\mu$ L de cada sobrenadante se mezclaron con 150  $\mu$ L de NaOH 0.5 M, y se registró la absorbancia a 450 nm. Para el ensayo de neutralización de esta actividad, la dosis reto correspondió a la cantidad de veneno capaz de



## ***Materiales y métodos***

inducir un cambio en la absorbancia de 0.5 a 450 nm. La dosis reto de cada veneno fue mezclada e incubada (37°C x 30 min) con varias proporciones de antiveneno (250, 500 y 1000 µL antiveneno/mg veneno) en un volumen total de 25 µL. La capacidad neutralizante del antiveneno (DE<sub>50</sub>) fue expresada como la proporción de veneno/antiveneno en la cual la proteólisis se redujo en un 50% en comparación con el control positivo (257).

### **4.1.9. Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)**

Los títulos de anticuerpos fueron determinados por ELISA. Para ello, se recubrieron e incubaron, toda la noche a 4°C, placas de 96 pozos con 1 µg de las muestras de veneno disuelto en 100 µL de PBS (fosfato 20 mM, NaCl 135 mM, pH 7.4) (Dynatech Immulon, Alexandria, VA). Posteriormente, las placas se decantaron y bloquearon con 100 µl/pozo de Albúmina de Suero Bovino (BSA) al 1% en PBS a temperatura ambiente durante 30 min. En paralelo, los antivenenos se prepararon a una concentración de 70 mg/mL y se diluyeron serialmente (1:1000-1:128000) en PBS-1% BSA. Las placas se decantaron y se añadió un volumen de 100 µl de cada antiveneno por pozo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1h. Las placas fueron lavadas 5 veces con PBS y los anticuerpos unidos se detectaron después de la incubación, durante 1h a temperatura ambiente, con 100 µL de anticuerpo secundario conjugado anti-IgG equina/fosfatasa (Sigma, St. Louis, MO, USA) diluido 1:2000 con buffer FALC (Tris 0.05 M, M NaCl 0.15, ZnCl<sub>2</sub> 20 µM, MgCl<sub>2</sub> 1mM, pH 7,4) conteniendo BSA al 1%. Finalmente, las placas fueron lavadas 5 veces con buffer FALC, se añadió 100 µl/pozo del sustrato de la enzima: *p*-nitrofenilfosfato (1mg/mL) en buffer de dietanolamina (MgCl<sub>2</sub> 1mM, dietanolamina 90mM, pH 9.8) y el desarrollo del color fue monitoreado durante 5 a 60 min usando un lector de microplacas (Multiskan Labsystems Ltd., Helsinki, Finland) a una absorbancia de 405 nm.

### **4.2. Análisis estadísticos**

Se realizaron análisis de componentes principales (APC) con base en las abundancias relativas de los componentes de los venenos de *B. asper* identificados a través de la estrategia venómica como se describió antes. Adicionalmente, la contribución de las variables a la

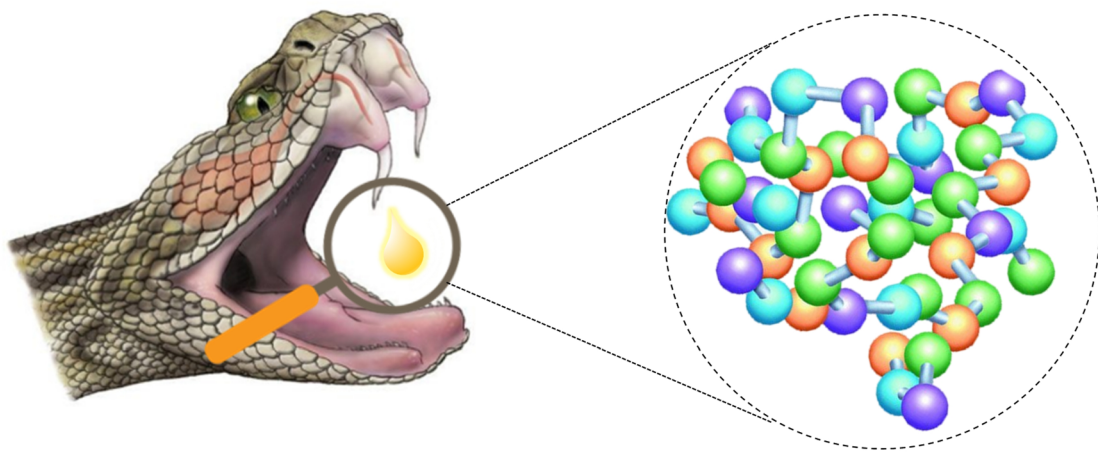
## ***Materiales y métodos***

variación entre los grupos de *B. asper* se representó con gráficos de barras. Estos análisis fueron realizados con el Lenguaje de programación R (versión 1.2.1335 © 2009-2019 RStudio, Inc.) con la extensión del paquete gráfico rgl (versión 0.100.30) disponible en <https://www.R-Project.org>.

Los datos obtenidos a partir de las pruebas de neutralización fueron representados en gráficas dosis-respuesta y en general, los resultados se reportaron como la media  $\pm$  S.D de duplicados, triplicados o cuadruplicados dependiendo de la actividad biológica analizada. La DE<sub>50</sub> de la letalidad fue calculada usando el software BioStat v. 2008, los valores se consideraron significativamente diferentes entre los grupos, cuando los límites de confianza del 95% no se traslaparon. Las DE<sub>50</sub>s de las actividades hemorrágica, coagulante, edematogénica, proteolítica y miotóxica se calcularon a partir de las ecuaciones de los análisis de regresión respectivos realizados en el programa Excel (Office 2019). La significancia de las diferencias entre los grupos experimentales fue determinada por análisis de varianza paramétricos o no paramétricos (ANOVA o Kruskal–Wallis), seguidas de pruebas *post hoc* para determinar los pares de grupos con diferencias significativas. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de p fue 0.05. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el Software IBM SPSS® Statistics version 23.

### **4.3. Animales experimentales y declaración de ética**

Los animales permanecieron en condiciones ambientales apropiadas, con disponibilidad de alimento y agua *ad libitum* y en grupos de 4 a 6 por caja. Todos los ensayos realizados con ratones de la cepa CD-1 fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUA) de la Universidad de Costa Rica (número de aprobación 082-08).



---

## CAPÍTULO I

**Comparación proteómica de los venenos de *B. asper* del suroccidente Colombiano y Ecuador**

## INTRODUCCIÓN

El veneno de serpiente es un rasgo ecológico intrínsecamente crucial en el éxito de búsqueda de alimento para las especies que lo producen (213,268,269), y como tal, está sujeto a diferentes niveles de regulación (270,271). La variación intraespecífica del veneno es un fenómeno común y bien documentado, particularmente notorio entre las especies de amplia distribución (71). En este sentido, los venenos de *B. asper* se han analizado ampliamente utilizando enfoques proteómicos (64,76) y transcriptómicos (272), y sus actividades biológicas han sido investigadas mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* (118,121,273). Como se describió en detalle en la sección de Introducción, la variación geográfica, individual y ontogénica del veneno en especímenes del norte (México), centro (Guatemala, Honduras, Costa Rica y Panamá) y sur (Colombia, Ecuador) América (64,76–80,84,85) ha sido reportada. Sin embargo, a la fecha no existen estudios que aborden la variación geográfica de los venenos de *B. asper* en el contexto de la variación genética entre linajes (44,50). Tales estudios son oportunos ya que los datos bioquímicos y epidemiológicos sugieren que las manifestaciones clínicas producidas en envenenamientos por individuos de diferentes linajes varían en el rango de distribución de esta especie (23). Profundizar en el conocimiento de la variabilidad geográfica del veneno de *B. asper* permitiría inferir el panorama de signos y síntomas clínicos y ofrecer tratamientos más personalizados a los pacientes, así como contribuir con el diseño de nuevos antivenenos mejorados para todo el clado (205,274).

En este marco ecológico-evolutivo y clínico, y con el objetivo de complementar estudios previos, este estudio caracterizó la variabilidad del veneno de los linajes de *B. asper* a lo largo de su distribución. Para este fin, se determinaron los proteomas de veneno de serpientes juveniles y adultas de cinco linajes del suroccidente de Colombia y Ecuador, y fueron comparados con datos previamente publicados para *B. asper* en Mesoamérica (México, Costa Rica, Panamá) y norte de Colombia. Aunque la tasa variable e impredecible de la diversificación de las secuencias de las toxinas del veneno impide conceptualmente su uso con fines filogenéticos moleculares, las tendencias evolutivas, como la distribución geográfica de la variabilidad intraespecífica del proteoma del veneno, pueden proporcionar pistas para profundizar en la historia natural que dio forma a la distribución filogeográfica actual de los linajes de la especie (75,275).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Variación geográfica entre los linajes de *B. asper*

Con el fin de identificar los patrones de variabilidad del arsenal de toxinas de *B. asper* del Ecuador y del suroccidente colombiano, muestras individuales de cada uno de los venenos de 12 grupos resaltados en la Fig. 17 fueron analizadas mediante RP-HPLC/SDS-PAGE (Fig. 18). Entre 150 a 210 bandas de proteína teñidas con azul de Coomassie escindidas principalmente de los geles SDS-PAGE reducidos de cada muestra de veneno, fueron procesadas y sometidas a caracterización aplicando venómica *bottom-up*. Las muestras incluyeron venenos de 36 adultos y 9 juveniles colectados en diferentes localidades de once provincias Ecuatorianas, y 4 venenos de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca (CR) en el suroccidente de Colombia (Tabla S1). Estos grupos de veneno representan 3 linajes de *B. asper* (CHOCO, PEC y HEC2) (Fig. 17) y un linaje cercano filogenéticamente, *B. rhombeatus* (BRH), recientemente identificados por Salazar-Valenzuela y colaboradores (50) en los valles inter-Andinos del suroccidente de Colombia y Ecuador.

La tasa de identificación (ID) fue > 95%, de la cual, la gran mayoría (90%) correspondió a asignaciones de espectros de péptidos trípticos (PSM, *peptide spectrum matches*). El 10% restante fueron secuencias interpretadas *de novo* a partir de péptidos naturales intactos encontrados en las fracciones de elución temprana procedentes de la separación por RP-HPLC, por ejemplo, SVMPI, BPP y algunos fragmentos de degradación de toxinas (Tablas suplementarias S2-S13). Las ID de PSM se basaron en al menos dos, pero a menudo un número mayor de péptidos no solapantes que coincidieron con la misma clase de proteína o con una proteína homóloga taxonómicamente. Sin embargo, las secuencias de péptidos validados manualmente, únicos e inequívocos, que coincidieron con una entrada en la base de datos NCBI taxonómicamente restringida a "serpentes" también se consideraron identificaciones confiables a nivel de familia de toxinas.

Los datos proteómicos obtenidos en este estudio, los cuales se resumen en diagramas sectoriales en la Fig. 18 y se presentan en detalle en las Tablas suplementarias S2-S13, se

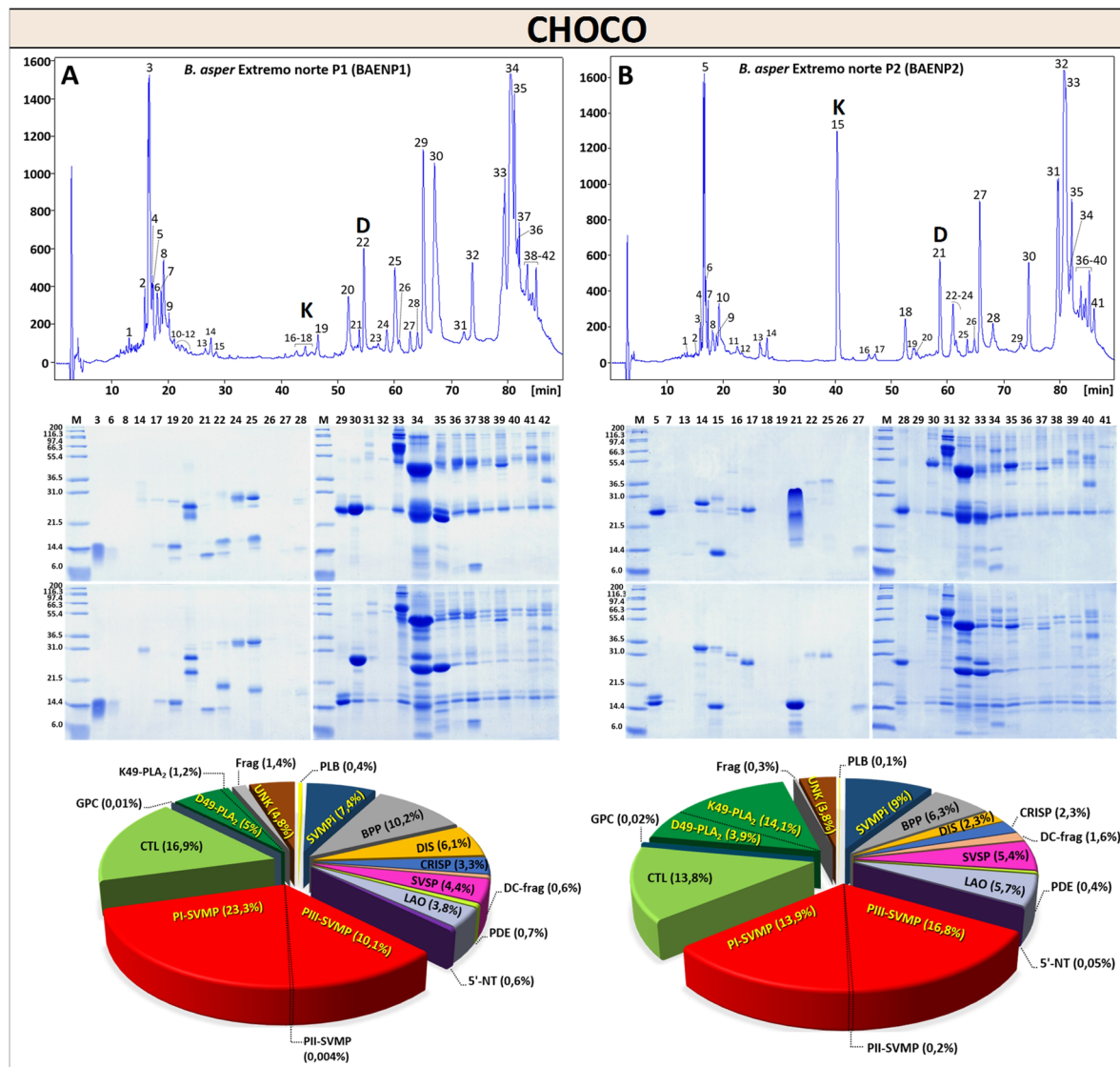
analizan a continuación en el contexto de los datos de venómica funcional y estructural reportados para otros linajes filogeográficos de *B. asper* del norte de Suramérica y Mesoamérica.

## 2. Proteomas de veneno divergentes de los linajes colombianos y ecuatorianos de *B. asper* y *B. rhombeatus*

La comparación de los perfiles RP-HPLC y SDS-PAGE de los venenos de los diferentes grupos de edad de *B. asper* del Ecuador entre sí (Fig. 18, paneles AE y GJ, serpientes adultas; F y K, especímenes juveniles) mostró un panorama de complejidad similar en relación con el número, la identidad y la abundancia relativa general de las familias de toxinas presentes en los venenos (Tabla 3). Sin embargo, también fueron notables diferencias particularmente entre los venenos de serpientes adultas (Tabla 3). Más específicamente, las proteínas eluidas entre las fracciones cromatográficas 37-51 recolectadas manualmente de los 11 grupos de veneno (Fig. 18, paneles AK) de tres linajes de *B. asper* (Fig. 17) se asignaron a 13-18 clases de proteínas de 15 familias de genes de toxinas. Estas incluyen las siguientes proteínas: metaloproteasa de veneno de serpiente (SVMP) y sus productos proteolíticos (fragmentos ricos en Disintegrina/Cisteína, fragmentos DC, y disintegrina, DIS); similares a lectina Tipo C (CTL); serina proteinasa de veneno de serpiente (SVSP); fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>); similares a péptidos potenciadores de bradiquinina (BPP) e inhibidores de tripéptidos de SVMP (SVMPi) derivados del mismo precursor; L-aminoácido oxidasa (LAO); proteína de secreción rica en cisteína (CRISP); 5'-nucleotidasa (5'-NT); fosfodiesterasa (PDE); fosfolipasa B (PLB); glutaminil ciclotransferasa (GPC); hialuronidasa (HyA); factor de crecimiento de nervios de veneno de serpiente (NGF); similar a dipeptidasa-2 (DIPEP2); y factor de crecimiento del endotelio vascular de veneno de serpiente (VEGF) (Tabla 3). Con la excepción de CRISP, la cual está ausente en el grupo de veneno BASUP1 (Fig. 18, panel I; Tabla suplementaria S9), todas las familias de toxinas con abundancia relativa > 1% del proteoma del veneno total estuvieron presentes en todos los otros grupos, aunque la representación cuantitativa de las familias de proteínas y de las clases de toxinas dentro de la misma familia varió entre los grupos de veneno (Fig. 18; Tabla 3; Tablas suplementarias S2-12). Finalmente, un pequeño número de familias de proteínas con menor

abundancia solo se detectaron en ciertos venenos, i.e. HyA (BANP1, BANP2 y BANC) y VEGF (PECju) (Tabla 3).

Las SVMP-PI (20-35%) representan la clase de toxina más abundante en la mayoría de los grupos de veneno ecuatorianos muestreados, con excepción de BAENP2 y BAC, donde las SVMP-PIII (16.8%) y PLA<sub>2</sub>-K49 (20.3%) son las principales clases de toxinas, respectivamente (Tabla 3). Diferentes combinaciones de 6 clases de toxinas, cada una de las cuales abarca entre el 9-17% del proteoma del veneno, son las segundas familias de toxinas más representadas: [BAENP1: CTL, 16.9%, SVMP-PIII y BPP, 10.1-10.2%]; [BAENP2: CTL, PLA<sub>2</sub>-K49, SVMP-PI, 13.8-14.1%]; [BANP1: SVMP-PIII, 19.8%, y PLA<sub>2</sub>-D49, 9.4%]; [BANP2: PLA<sub>2</sub>-K49, SVMP-PIII y SVSP, 8.9-12.3%]; [BANC: SVMP-PIII, SVSP, PLA<sub>2</sub>-D49 y PLA<sub>2</sub>-K49, BPP, 8.3-16.5%]; [BAC: SVMP-PI, SVMP-PIII, PLA<sub>2</sub>-D49 y BPP, 9.3-18.6%]; [BASUP1 y PECju: SVMP-PIII, SVSP, PLA<sub>2</sub>-D49 y BPP, 10.1-14%]; [BASUP2, BPP, 9,1%; SVSP y SVMP-PIII, 13.7-16%]; [HEC2: SVMP-PIII, SVSP, PLA<sub>2</sub>-D49 y BPP, 8.2-15.7%] y [HECju: SVMP-PIII, SVSP y BPP, 10.6-12.9%] (Tabla 3). Con excepción de DIS, la cual no se encontró en el proteoma HECju, esta clase de toxina y LAO, exhiben amplios rangos de concentración de abundancia media, i.e. 1.1-7.5%, entre todos los grupos de venenos de *B. asper* de Ecuador (Tabla 3). Por otro lado, CRISP fue identificada en 11 de los 12 grupos en cantidades relativas promedio de  $1.7 \pm 1.5\%$  del veneno total, y componentes menores tales como 5'-NT, PDE y PLB exhibieron la mayor variabilidad cuantitativa entre los grupos ecuatorianos de veneno de *B. asper* (Tabla 3).



**Figura 18.** Análisis venómico del arsenal de toxinas de los grupos de *B. asper* de Ecuador y el suroccidente de Colombia. Los paneles A-L ilustran la separación por cromatografía de fase reversa (gráfico superior) y geles SDS-PAGE (corridos en condiciones no reducidas (geles superiores) y reducidas (geles inferiores)) de los picos RP-HPLC (gráfico central) de los siguientes grupos de veneno *B. asper* del Ecuador de especímenes adultos o juveniles (ju) colectados en las localidades mostradas en la [Tabla Suplementaria S1](#) y resaltadas en la [Fig. 17](#): (A) Ecuador Extremo Norte P1 (BAENP1); (B) Extremo Norte P2 (BAENP2); (C) Norte P1 (BANP1); (D) Norte P2 (BANP2); (E) Norte-Centro (BANC); (F) Norte P1, P2, Norte-Centro (PECju); (G) Centro (BAC); (H) Sur P1 (BASUP1); (I) Sur P2 (BASUP2); (J) Valle interandino (HEC2); y (K) Valle interandino (HECju). (L) grupo de veneno del linaje *B. rhombeatus* (BRH) del valle del río Cauca, Departamento del Cauca, suroccidente de Colombia. Estos grupos de veneno corresponden a los linajes de *B. asper* descritos por Salazar-Valenzuela *et al.* (50): paneles A y B, CHOCO; paneles C-I, PEC; paneles J y K, HEC2; panel L, BRH. Los gráficos inferiores de cada panel muestran los diagramas sectoriales representando la abundancia relativa (en porcentaje de las proteínas totales del veneno) de las diferentes clases de toxinas identificadas en los grupos de veneno. Abreviaturas, SVMP, metaloproteasas de veneno de



serpiente dependientes de  $Zn^{2+}$  de los tipos o PI, PII, PIII; CTL, similares a lectinas tipo C; SVSP, serina proteasas de veneno de serpiente; PLA<sub>2</sub>-K49- y PLA<sub>2</sub>-D49, fosfolipasas A<sub>2</sub> de las subfamilias K49 y D49; BPP, similares a péptidos potenciadores de bradiquinina; SVMPI, tripéptidos endógenos inhibidores de SVMP; DIS, disintegrinas, LAO, L-aminoácido oxidasas; CRISP, proteínas de secreción ricas en cisteína; 5'-NT, 5'-nucleotidasa; PDE, fosfodiesterasa; PLB, fosfolipasa B; DC-frag, fragmentos ricos en Disintegrina/Cisteína de SVMP-PIII; GPC, glutaminil ciclotransferasa; HyA, hialuronidasa; NGF, factor de crecimiento de nervios; DIPEP2, similar a dipeptidasa-2; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; Frag, fragmentos de proteína; SA, Seroalbúmina; UNK, desconocido.

## PEC

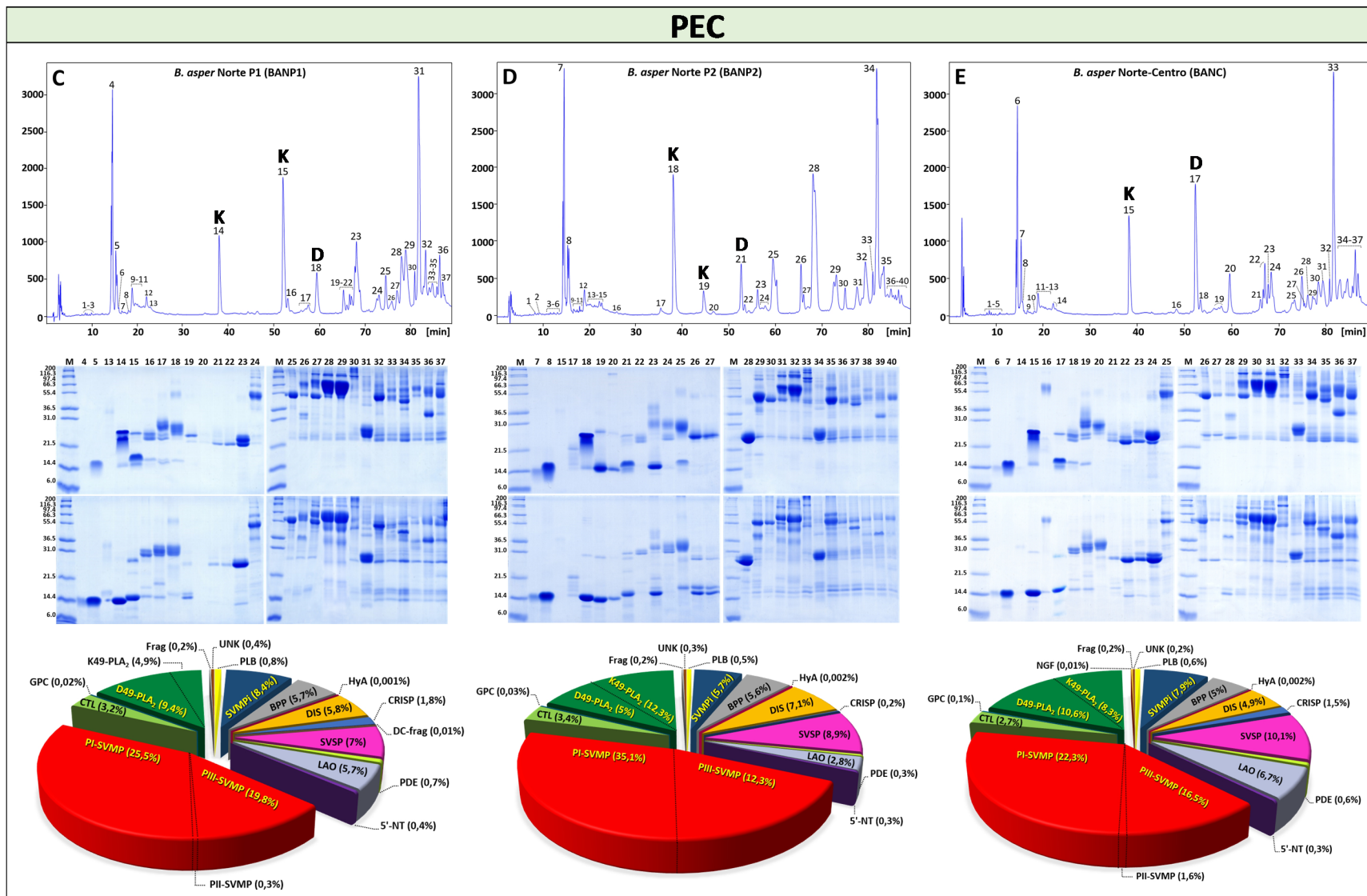
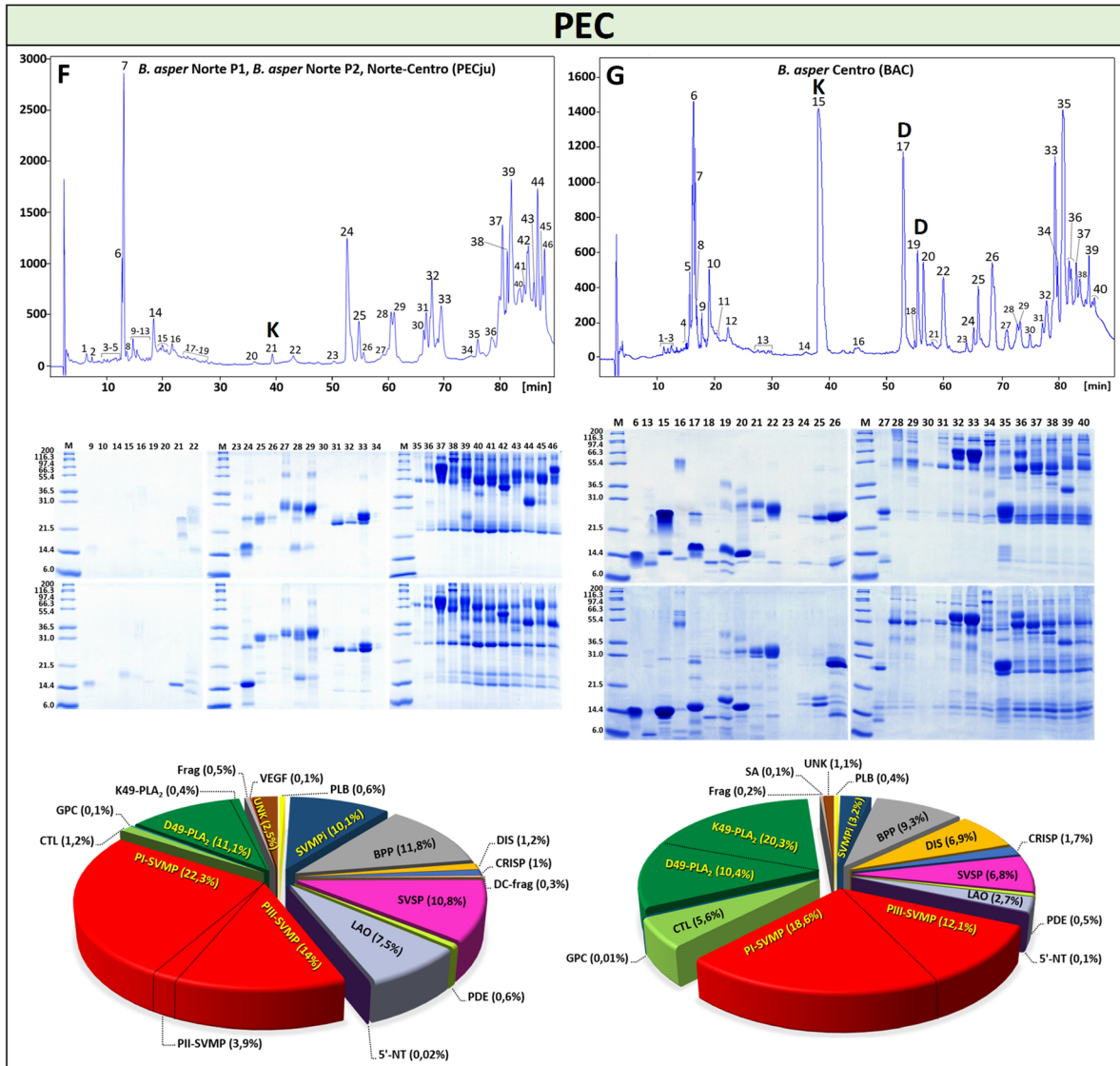
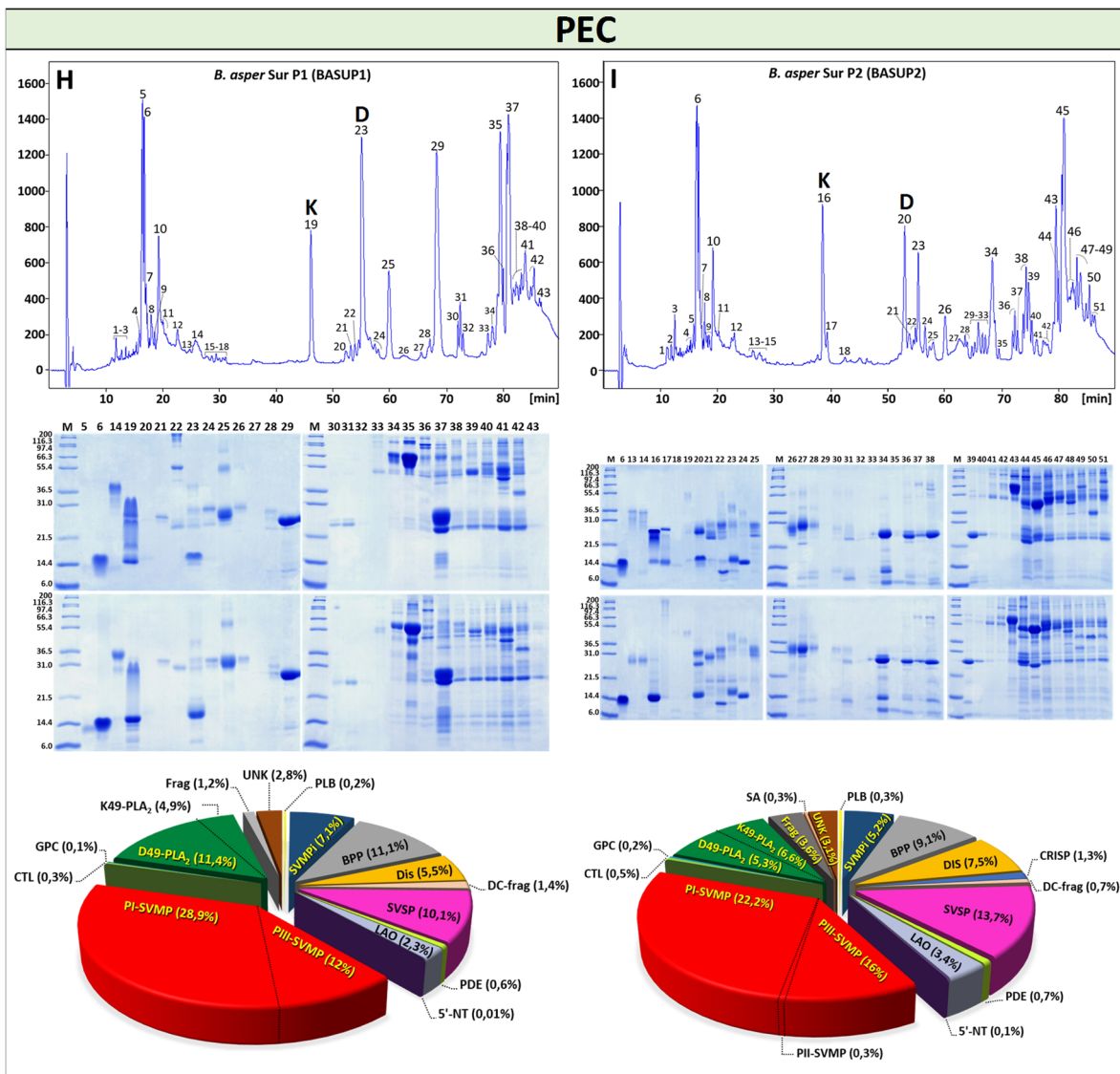


Figura 18 (Continuación). Análisis venómico del arsenal de toxinas de los grupos de *B. asper* de Ecuador y el Suroccidente de Colombia.



**Figura 18 (Continuación).** Análisis venómico del arsenal de toxinas de los grupos de *B. asper* de Ecuador y el Suroccidente de Colombia.



**Figura 18 (Continuación).** Análisis venómico del arsenal de toxinas de los grupos de *B. asper* de Ecuador y el Suroccidente de Colombia.

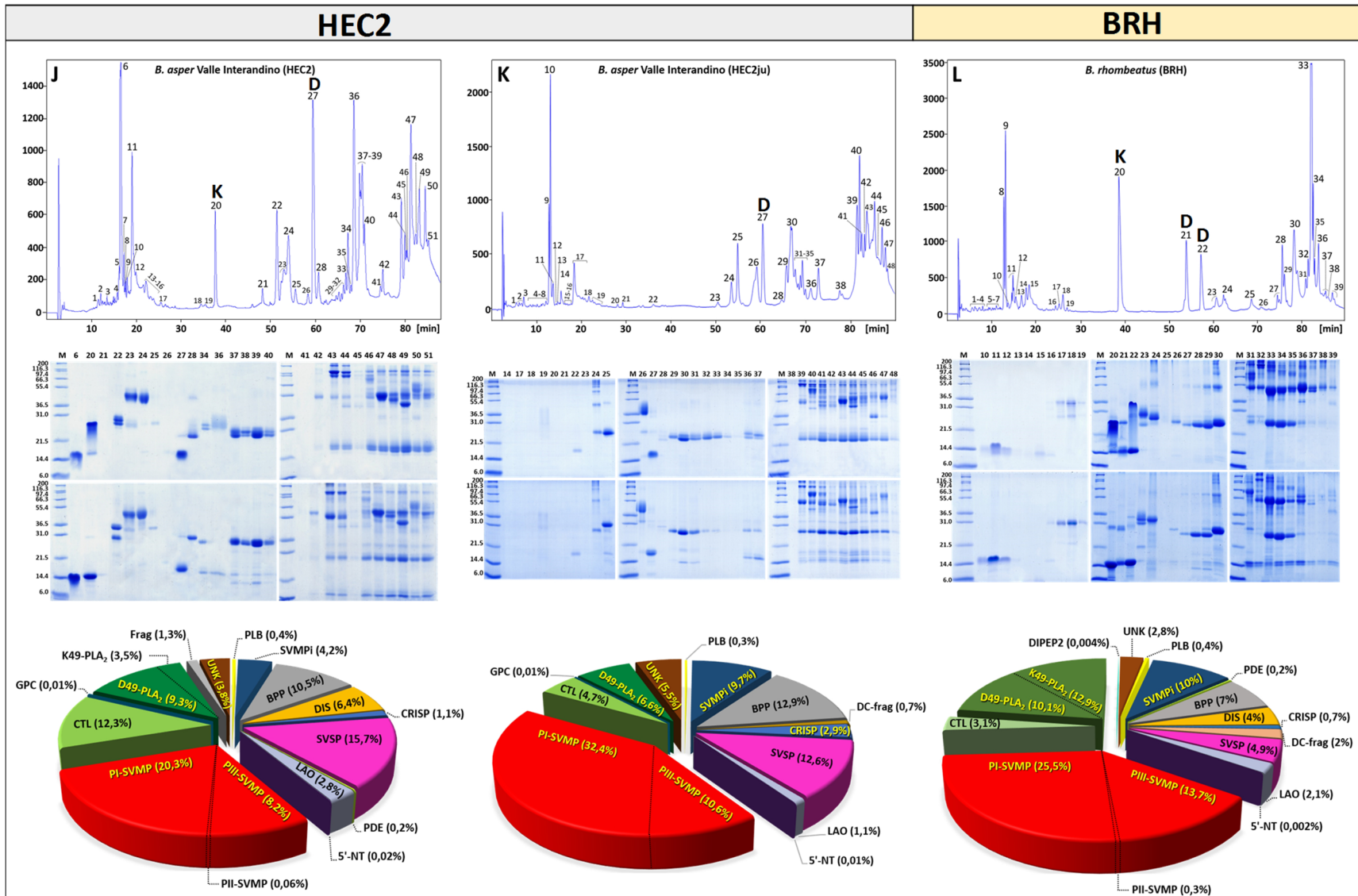


Figura 18 (Continuación). Análisis venómico del arsenal de toxinas de los grupos de *B. asper* de Ecuador y el Suroccidente de Colombia.



**Tabla 3.** Abundancia relativa (en porcentaje del proteoma del veneno total) de los componentes identificados en los venenos de diferentes linajes de *B. asper* de Ecuador, Colombia y Costa Rica. El componente principal de cada veneno se resalta en negrita y las segundas clases de toxinas más abundantes en fondo gris.

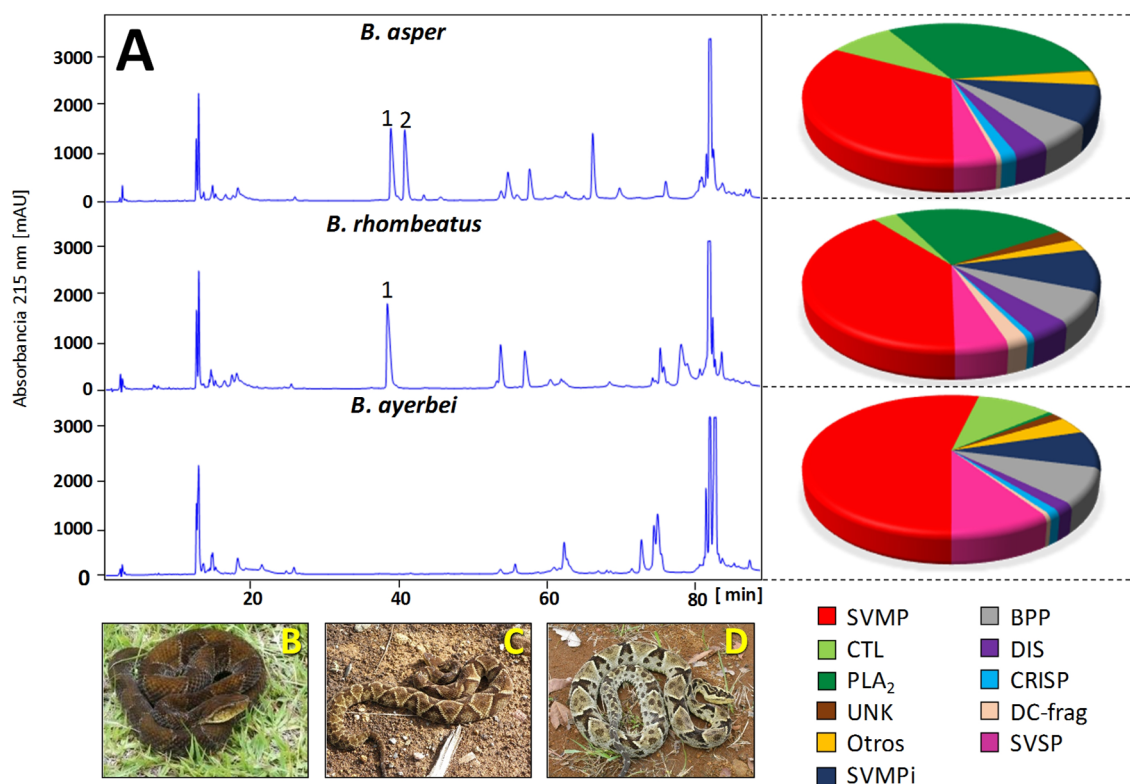
Proteínas del veneno y péptidos	Ecuador											Colombia		Costa Rica <sup>2</sup>			
	CHOCO <sup>1</sup>		PEC <sup>1</sup>						HEC2 <sup>1</sup>			BRH <sup>*</sup>	BAY <sup>3</sup>	PICA	PICAne	CICA	CICAne
	BAENP1 <sup>*</sup>	BAENP2 <sup>*</sup>	BANP1 <sup>*</sup>	BANP2 <sup>*</sup>	BANC <sup>*</sup>	PECju <sup>*</sup>	BAC <sup>*</sup>	BASUP1 <sup>*</sup>	BASUP2 <sup>*</sup>	HEC2 <sup>*</sup>	HECju <sup>*</sup>						
<b>SVMP</b>	33.4	30.9	45.6	47.4	40.4	40.2	30.7	40.9	38.5	28.5	42.9	39.7	46.6	44.0	65.5	41.0	63.0
PIII-SVMP	10.1	16.8	19.8	12.3	16.5	14	12.1	12.0	16	8.2	10.6	13.7	20.0	13.3	58.2	8.8	61.0
PII-SVMP	0.004	0.2	0.3	-	1.6	3.9	-	-	0.3	0.06	-	0.3	-	-	-	-	-
PI-SVMP	23.3	13.9	25.5	35.1	22.3	22.3	18.6	28.9	22.2	20.3	32.4	25.5	26.6	30.5	7.1	32.2	2.9
<b>CTL</b>	16.9	13.8	3.2	3.4	2.7	1.2	5.6	0.3	0.5	12.3	4.7	3.1	10.1	0.5	0.2	0.5	<0.1
<b>SVSP</b>	4.4	5.4	7.0	8.9	10.1	10.8	6.8	10.1	13.7	15.7	12.6	4.9	9.3	4.4	2.6	18.2	6.7
<b>PLA<sub>2</sub></b>	6.2	18.0	14.3	17.3	18.9	11.5	30.7	16.2	11.9	12.8	6.6	23.0	0.7	45.1	27.7	28.8	23.7
D49-PLA <sub>2</sub>	5.0	3.9	9.4	5.0	10.6	11.1	10.4	11.4	5.3	9.3	6.6	10.1	-	9.1	23.5	10.0	21.6
K49-PLA <sub>2</sub>	1.2	14.1	4.9	12.3	8.3	0.4	20.3	4.9	6.6	3.5	-	12.9	-	36.0	4.2	18.8	2.1
<b>BPP</b>	10.2	6.3	5.7	5.6	5.0	11.8	9.3	11.1	9.1	10.5	12.9	7.0	8.3	-	-	-	-
<b>SVMPi</b>	7.4	9.0	8.4	5.7	7.9	10.1	3.2	7.1	5.2	4.2	9.7	10.0	8.7	-	-	-	-
<b>DIS</b>	6.1	2.3	5.8	7.1	4.9	1.2	6.9	5.5	7.5	6.4	-	4.0	2.3	1.4	0.6	2.1	1.6
<b>LAO</b>	3.8	5.7	5.7	2.8	6.7	7.5	2.7	2.3	3.4	2.8	1.1	2.1	3.3	4.6	3.4	9.2	2.5
<b>CRISP</b>	3.3	2.3	1.8	0.2	1.5	1.0	1.7	-	1.3	1.1	2.9	0.7	1.1	0.1	<0.1	0.1	2.5
<b>5'-NT</b>	0.6	0.05	0.4	0.3	0.3	0.02	0.1	0.007	0.1	0.02	0.01	0.002	-	-	-	-	-
<b>PDE</b>	0.7	0.4	0.7	0.3	0.6	0.6	0.5	0.6	0.7	0.2	-	0.2	0.7	-	-	-	-
<b>PLB</b>	0.4	0.1	0.8	0.5	0.6	0.6	0.4	0.2	0.3	0.4	0.3	0.4	-	-	-	-	-
<b>DC-frag</b>	0.6	1.6	0.007	-	-	0.3	-	1.4	0.7	-	0.7	2.0	-	<0.1	-	<0.1	-
<b>GPC</b>	0.01	0.02	0.02	0.03	0.1	0.1	0.01	0.1	0.2	0.01	0.01	-	-	-	-	-	-
<b>HyA</b>	-	-	0.001	0.002	0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>NGF</b>	-	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-
<b>DIPEP2</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004	-	-	-	-	-
<b>VEGF</b>	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>1</sup>Abreviaciones de los linajes de *B. asper* identificados por Salazar-Valenzuela *et al.* (50). <sup>\*</sup>Abreviaciones de los grupos de *B. asper* investigados en este trabajo. <sup>2</sup>Datos de Alape *et al.* (76); <sup>3</sup>Datos de Mora-Obando *et al.* (64). ju, y ne, venenos de especímenes juveniles y neonatos, respectivamente.

El proteoma del veneno de *B. rhombeatus* (Fig. 18, panel L) del linaje colombiano BRH del valle del río Cauca (CR) (Fig. 17), mostró una abundancia predominante de toxinas (10.1-25.5%) [SVMP-PI, SVMP-PIII, PLA<sub>2</sub>-D49 y PLA<sub>2</sub>-K49] (Tabla 3), que coincide con la distribución general de las clases de toxinas del grupo de veneno Norte-Centro (BANC) (Fig. 18, panel E) del linaje de *B. asper* del Pacífico del Ecuador (50,60) (Fig. 17). De manera sorprendente, el veneno de *B. ayerbei* (linaje BAY), el cual junto con *B. rhombeatus* forma un clado hermano del linaje de *B. asper* del Darién-Panamá y Chocó (CHOCO) (50,60), se caracteriza por una combinación de toxinas [SVMP-PI (26.6%) > SVMP-PIII (20%), CTL (10.1%), SVSP (9.3 %)] (64), la cual se diferencia fuertemente de los fenotipos de veneno ricos en PLA<sub>2</sub> de los linajes de *B. asper* ecuatorianos (Tabla 3) y del grupo de *B. asper* de la costa Pacífica del Departamento del Cauca, Colombia (64). La Figura 19 resalta los perfiles RP-HPLC y los correspondientes diagramas de composición porcentual del veneno de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca en el municipio de Popayán (cromatograma central). Estos patrones contrastan con la composición del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) de la vertiente Pacífica de la cordillera occidental de Colombia en el municipio El Tambo (marcado como BACAUCA en la Fig. 19) (cromatograma superior), y *B. ayerbei* (marcado como BAY en la Fig. 19) del valle del río Patía en el municipio de Rosas (64).

La variación intraespecífica a nivel geográfico y ontogenético entre las abundancias relativas de SVMP-PI versus -PIII, PLA<sub>2</sub>-D49 versus -K49 y SVSP dentro y entre los venenos de poblaciones de *B. asper* de las regiones del Caribe y el Pacífico de Costa Rica también ha sido reportada (76,272). De igual forma, la comparación cromatográfica de los venenos de *B. asper* del sur de México versus los venenos de especímenes conoespecíficos procedentes de las vertientes del Pacífico y el Atlántico de Costa Rica revelaron variabilidad en sus subproteomas de PLA<sub>2</sub> y SVMP, lo que podría explicar su toxicidad diferente, siendo los venenos mexicanos más desfibrinogénantes y letales, y los venenos costarricenses más hemorrágicos y coagulantes (77). Por otro lado, a diferencia de los venenos de Costa Rica, los venenos de *B. asper* de cuatro regiones de Panamá mostraron solo ligeras variaciones en sus perfiles cromatográficos y electroforéticos (78). Estos patrones indican que la diversificación del veneno de *B. asper* es regionalizada y debe haber resultado de variación espacial en mecanismos tales como adaptación local, aislamiento geográfico, deriva genética

y selección estabilizadora. Las poblaciones de *B. asper* del Caribe y del Pacífico de Costa Rica pertenecen a dos linajes divergentes originados hace 3.20 [CI95%: 2.32-4.31] Mya (44), lo que coincide con el levantamiento de la Cordillera de Talamanca, una cadena montañosa que se extiende 400 km a lo largo de la División Continental Centroamericana ([https://en.wikipedia.org/wiki/Continental\\_Divide\\_of\\_the\\_Americas](https://en.wikipedia.org/wiki/Continental_Divide_of_the_Americas)), con una fecha aproximada de 3–5.4 Mya (276). Este importante evento orogénico impuso una fuerte barrera al intercambio de genes entre las poblaciones de taxones terrestres del Pacífico y el Caribe (277,278) y permitió la acumulación alopátrica de diferenciación fenotípica desde el Plioceno medio, subyacente a la estructura cladística y la variación del veneno entre y dentro de las poblaciones de *B. asper* del Pacífico y el Caribe (44).



**Figura 19.** Comparación de los perfiles cromatográficos de los venenos de los linajes de *B. asper* del suroccidente de Colombia, Departamento del Cauca. El panel **A** compara los perfiles RP-HPLC y los diagramas sectoriales correspondientes que representan la composición del veneno de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca en el municipio de Popayán (cromatograma central) [este trabajo], con los de *B. asper* (*sensu stricto*) de la vertiente del Pacífico de la cordillera occidental en el municipio de El Tambo (cromatograma superior), y *B. ayerbei* capturado en el valle del río Patía en el municipio de Rosas, reportado por Mora-Obando *et al.* (64). Las masas moleculares de las PLA<sub>2</sub> recuperadas en los fraccionamientos cromatográficos de los venenos de *B. asper* y *B. rhombeatus* (numeradas) fueron



determinadas por ESI-MS1 y sus valores de deconvolución se reportan en la [Tabla 4](#). Fotografías de *B. asper* (**B**), *B. rhombeatus* (**C**), y *B. ayerbei* (**D**) Santiago Ayerbe-González<sup>®</sup>, Centro de Investigaciones Biomédicas-Bioterio, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

### 3. Variación ontogénica en el veneno de *B. asper* de los linajes Ecuatorianos

La disponibilidad de dos grupos de juveniles (PECju [BANP1, BANP2 y BANC] y HEC2ju) y sus especímenes adultos homólogos ([Fig. 18](#)) permitió investigar la posible aparición de cambios ontogenéticos en la composición del veneno de estos linajes de *B. asper*. Ambos grupos de venenos se caracterizan por una reducción drástica (PECju, [Fig. 18F](#)) o ausencia absoluta (HECju, [Fig. 18K](#)) de moléculas PLA<sub>2</sub>-K49. Además, el *pool* de veneno HECju mostró mayor abundancia relativa de SVMP-PI (32.4%), menor contenido de CTL (4.7%) y ausencia de disintegrinas, en comparación con el veneno de las serpientes adultas homólogas (SVMP-PI 20.3%, CTL 12.3%, y DIS 6.4%), mientras que las abundancias relativas de SVMP-PIII fueron similares (10.6 vs 8.2%) en las mezclas de veneno de serpientes juveniles y adultas ([Tabla 3](#)).

En concordancia con nuestros resultados, un estudio previo sobre el patrón de expresión de las isoformas de miotoxinas (PLA<sub>2</sub>-K49) en los venenos de especímenes neonatos (menores de 10 días de edad) y adultos de las vertientes del Atlántico y el Pacífico de Costa Rica, mostró diferencias individuales en la expresión de isoformas en adultos y ausencia total de bandas de miotoxina en los neonatos (279). Estos resultados son un claro indicativo de regulación ontogenética en la expresión de PLA<sub>2</sub>-K49 en *B. asper*. Los cambios de un veneno rico en SVMP-PIII a uno rico en SVMP-PI y la abundancia relativa de PLA<sub>2</sub>-K49 > PLA<sub>2</sub>-D49 en el veneno de adultos en comparación con el de neonatos, se han descrito en los venenos de especímenes de *B. asper* costarricenses tanto del linaje del Caribe como del Pacífico (76,280). El hallazgo de que, en comparación con los adultos, los especímenes neonatos de ambas regiones de Costa Rica se caractericen por presentar venenos más proteolíticos, hemorrágicos, edematogénicos y letales, mientras que los venenos de adultos son más hemolíticos y miotóxicos (86,281), soporta el hecho de que el cambio en la composición del veneno dependiente de la edad puede ser funcionalmente relevante. De acuerdo con esta evidencia, la teoría de alimentación óptima predice que los depredadores

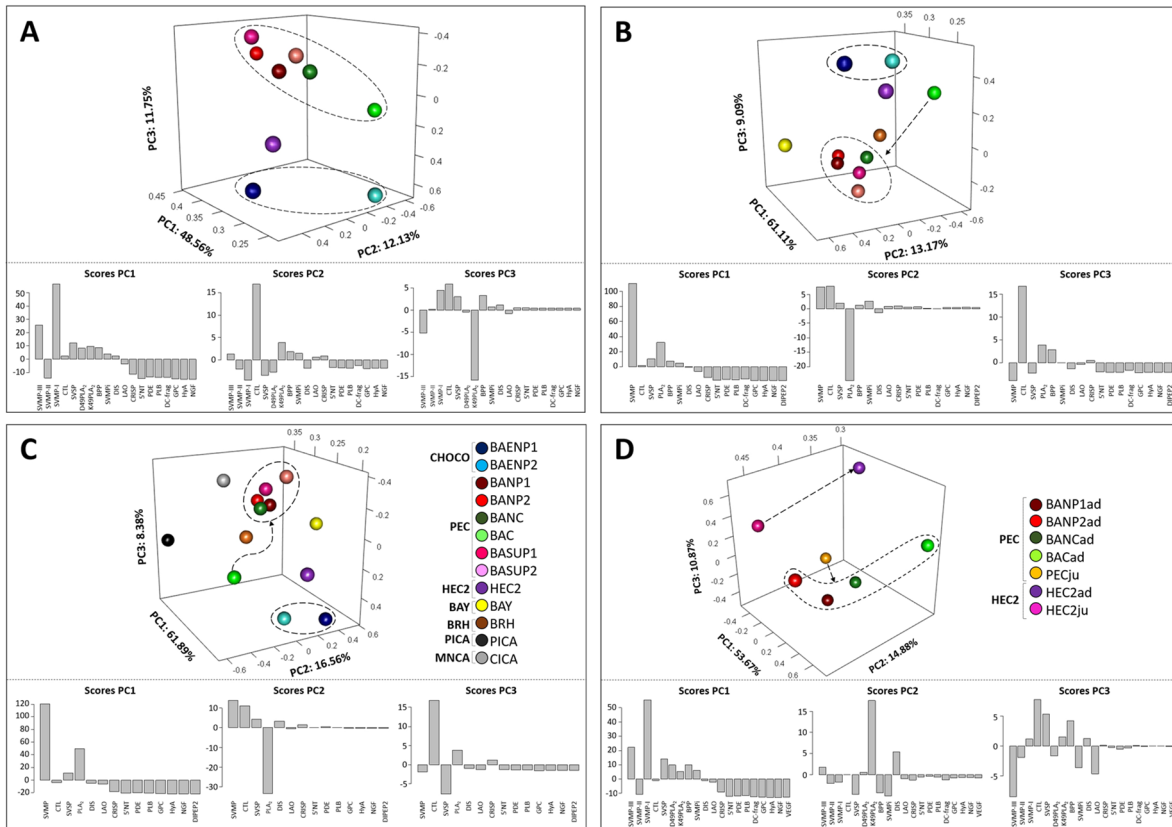
deberían maximizar la ganancia de energía o minimizar el tiempo dedicado a obtener una cantidad fija de energía (282,283), y el cambio ontogenético en la dieta de presas ectotérmicas (artrópodos, lagartos y anfibios) a presas endotérmicas (mamíferos) se ha asociado con un cambio en la toxicidad del veneno de serpiente, siendo el veneno juvenil más tóxico para los ectotermos y el veneno adulto más tóxico para los mamíferos (40,284–286).

#### 4. Análisis de componentes principales

El análisis de componentes principales (PCA), basado en los porcentajes de los componentes del veneno como variable, se aplicó con el fin de explicar los determinantes de la variación entre los grupos de veneno de *B. asper* que se muestran en la [Tabla 3](#). Las contribuciones de los componentes PC1, PC2 y PC3 explican, respectivamente el 48.56%, 12.13% y 11.75% de la variabilidad entre los venenos de los linajes ecuatorianos de *B. asper* CHOCO, PEC y HEC2 ([Fig. 20A](#)). PC1 diferenció principalmente estos grupos de venenos por su contenido relativo de SVMP-PI y PIII. PC2 discriminó aún más los grupos de veneno por su abundancia relativa de CTL. Las cargas de PC3 separaron a los venenos por su abundancia relativa de PLA<sub>2</sub>-K49. El mismo análisis multivariante, pero incluyendo la composición de veneno de los linajes colombianos *B. ayerbei* (BAY) y *B. rhombeatus* (BRH), segregó a BAY de todos los otros grupos de veneno y aproximó a BRH al linaje del Pacífico ecuatoriano (PEC) ([Fig. 20B](#)). Las abundancias relativas de las proteínas SVMP, PLA<sub>2</sub> y CTL representan los principales contribuyentes a la variabilidad del veneno de acuerdo con las puntuaciones de PC1, PC2 y PC3. Cuando los proteomas de veneno de *B. asper* del Caribe (CICA) y del Pacífico (PICA) de Costa Rica se incluyeron en el mismo análisis multivariado, los venenos de Costa Rica, pertenecientes al clado México y América Central Nuclear (MNCA) (44), fueron segregados claramente de los demás venenos ([Fig. 20C](#)). Las clases de toxinas que contribuyeron a las cargas fueron SVMP (PC1), PLA<sub>2</sub> (PC2) y SVSP (PC3). El PCA de las tendencias ontogenéticas en los linajes PEC y HEC2 de *B. asper* mostró que los principales contribuyentes del cambio en la composición del veneno dependiente de la edad fueron esencialmente las abundancias relativas de SVMP-PI (PC1

explica el 53.67% de la variabilidad), PLA<sub>2</sub>-K49 (PC2, 14.88%) y CTL, SVMP-PIII y SVSP (PC3, 10.87%) (Fig. 20D).

Un escenario conceptual similar se ha descrito en la serpiente de cascabel de Mojave (*Crotalus scutulatus*). En esta especie, la expresión transcriptómica de miembros de cuatro familias de toxinas, PLA<sub>2</sub>, SVMP, CTL y miotoxina (MYO), parece ser la principal responsable de la diversidad dentro y entre los fenotipos de veneno neurotóxico (Tipo A) y hemorrágico (Tipo B) (287). Estos ejemplos se ajustan al patrón de evolución del veneno de "muchas opciones/pocas soluciones" de Barua y Mikheyev (288) el cual establece que, aunque no hay evidencia de restricciones filogenéticas en el número de posibles combinaciones de veneno, un pequeño número de estrategias moleculares centradas sobre unas pocas familias de toxinas principales han sido seleccionadas de forma convergente mediante filtrado ecológico. Una situación extrema es la existencia de dicotomías de familias de toxinas en la composición del veneno tales como toxinas de tres dedos (3FTx)/PLA<sub>2</sub> en *Micrurus* o 3FTx/Dendrotoxinas en *Dendroaspis* (213,229,289,290). Las dicotomías de veneno intragenérico e intraespecífico pueden mantenerse por la acción de equilibrar la selección, un escenario evolutivo en el que la adaptación local depende de las frecuencias de los dos rasgos, y donde el hetero-fenotipo tiene ventaja sobre el homo-fenotipo (291,292). La tetracotomía del veneno de *Bothrops asper* podría representar una versión más compleja del mismo mecanismo evolutivo.



**Figura 20.** Análisis de componentes principales (PCA). Panel **A**, análisis multivariado de la variabilidad entre los grupos de veneno de especímenes adultos de los linajes de *B. asper* de Ecuador CHOCO, PEC y HEC2 (60), mostrando los porcentajes de variabilidad explicada por las puntuaciones de PC1, PC2, PC3 y las contribuciones de los diferentes componentes del veneno a cada puntaje. Panel **B**, PCA del mismo conjunto de venenos analizados en el panel A incluyendo los venenos de los linajes de *B. rhombeatus* (BRH) y *B. ayerbei* (BAY) del suroccidente de Colombia. Panel **C**, análisis multivariado de la variabilidad entre todos los grupos de veneno de especímenes adultos enumerados en la [Tabla 3](#), incluyendo los de los análisis que se muestran en los paneles A y B y los linajes de *B. asper* distribuidos a cada lado del Istmo de América Central, en el Caribe (CICA) y Pacífico (PICA) de Costa Rica correspondientes al clado México y América Central Nuclear (MNCA) (44). En los paneles **B** y **C**, el grupo BAC se relaciona con su respectivo linaje (PEC) por medio de una flecha discontinua. Panel **D**, PCA de un grupo de venenos mezclados según la edad (ad, adulto; ju, juvenil) pertenecientes a los linajes de *B. asper* HEC2, y PEC. El *pool* PECju comprende venenos de los linajes de *B. asper* BANP1, BANP2, y BANC. Los grupos de veneno se representan por círculos codificados por colores e identificados por sus siglas descritas en las [Figs. 17 y 18](#).

## 5. Comparación de los perfiles cromatográficos y perfiles de masas de PLA<sub>2</sub> por ESI-MS de los venenos de *B. asper* de Mesoamérica y norte de Suramérica

Según las estimaciones bayesianas del tiempo de divergencia, el origen del grupo *B. asper-B. atrox* ocurrió aproximadamente hace 3.91 Mya (CI95% = 2.53 - 5.26 Mya) cuando este clado divergió de las víboras cabeza de lanza de las Antillas (*B. caribbaeus* y *B. lanceolatus*) (44). El ancestro de *B. asper* se separó del complejo de especies *B. atrox-B. asper* durante el Plioceno medio, hace 3.34 (CI95% = 2.44 - 4.48) Mya, y poco después (3.20 (CI95% = 2.32 - 4.31) Mya) eventos de dispersión hacia el norte a través de la costa Pacífica del Istmo de América Central en el Caribe de Mesoamérica y hacia el sur, a lo largo de las estribaciones de la vertiente del Pacífico del norte de América del Sur hasta el suroeste de Ecuador, moldearon la distribución biogeográfica actual de los linajes de *B. asper* (44,51,60). Estos eventos coincidieron con el rápido levantamiento final de la Cordillera Oriental de los Andes, a tasas de 0.6-3 mm/año (293) y el estrechamiento del Istmo de América Central (294) durante el Plioceno medio hace 3.34 (CI95% = 2.44-4.48) Mya. La distribución alopatrica de *B. atrox* y de los linajes de *B. asper* a cada lado de los Andes Orientales, y de las poblaciones de *B. asper* del Pacífico y del Caribe de Costa Rica en ambas vertientes de la Cordillera Central, una cordillera volcánica en el centro de Costa Rica, sugiere que los eventos orogénicos a lo largo de la División Continental de las Américas desempeñaron un papel importante como conductores de la diversificación de los linajes de *B. asper*. En este contexto, y para racionalizar las divergencias de veneno presuntamente adaptativas entre los linajes de *B. asper* de América del Sur descritos anteriormente, comparamos los perfiles cromatográficos y la distribución filogeográfica de las masas moleculares de PLA<sub>2</sub> como marcadores entre los venenos de *B. asper* de América del Sur y Mesoamérica.

La [Figura 21](#) muestra los perfiles cromatográficos de los venenos de *B. asper* de México (BAMEX) (77), Costa Rica (CICA y PICA) (76), Panamá (BAPAN1, BAPAN2, BAPAN3, BAPAN4) (78) y del Departamento de Antioquia, Colombia (BAANT), corridos bajo las mismas condiciones que los venenos del Ecuador y Suroccidente de Colombia ([Fig. 18](#)). Estos venenos de Mesoamérica y Colombia pertenecen a los haplogrupos conespecíficos MY (México-Yucatán, BAMEX), CICA (Istmo de Centro América del Caribe, CICA), PICA (Istmo de Centro América del Pacífico, PICA, BAPAN1, BAPAN2, BAPAN3), y CHOCO1

(Darién-Chocó colombiano del centro y este de Panamá, BAPAN4, y la costa Pacífica de Colombia, BAANT) descritos por Saldarriaga-Córdoba *et al.* (44). Exhiben distribuciones de picos cromatográficos similares entre ellos, reflejando perfiles de toxicidad cualitativamente conservados, ya que todos inducen letalidad murina, actividades hemorrágica, edematogénica, coagulante *in vitro*, desfibrinogenante y miotóxica ((78) y referencias en la misma) (Tabla 1). Sin embargo, solamente los proteomas del veneno de *B. asper* de CICA y PICA de Costa Rica han sido caracterizados a nivel proteómico (76). La comparación de los perfiles cromatográficos de los venenos de *B. asper* de Ecuador y el suroccidente de Colombia que se muestran en la Fig. 18 y los de *B. asper* de Mesoamérica y el norte de Suramérica (Fig. 21) evidencia notables diferencias entre sus subproteomas de PLA<sub>2</sub>.

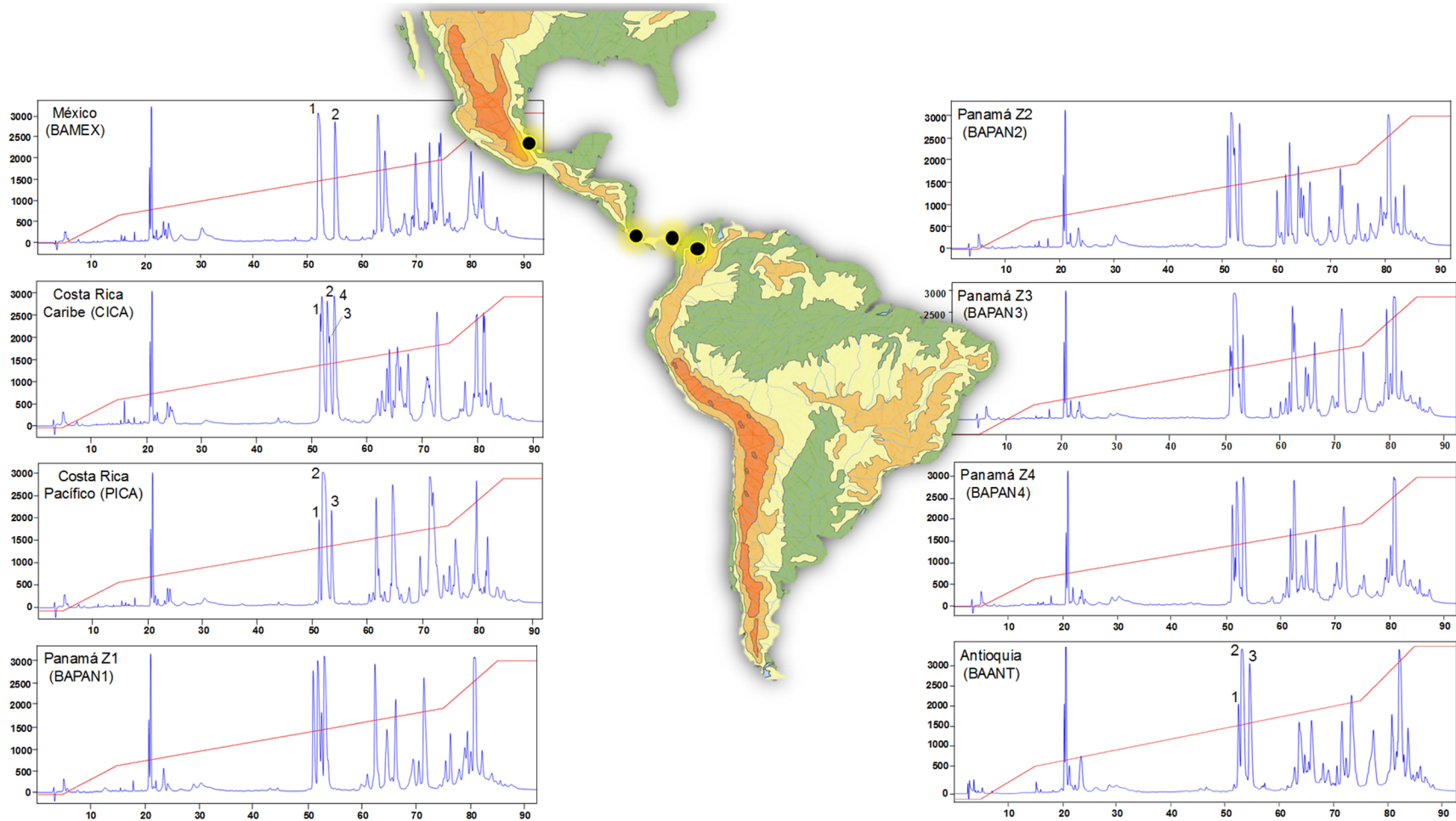
Para explorar posibles escenarios sobre la historia biogeográfica de estas serpientes, nos enfocamos en esta clase de toxina porque ha sido utilizada como marcador de poblaciones para rastrear las rutas de dispersión de *B. atrox* en su rango amazónico (295,296). La Tabla 4 enumera las masas moleculares de las PLA<sub>2</sub> encontradas en los venenos de los diferentes linajes de *B. asper* muestreados y en los venenos de *B. atrox* del Valle del Magdalena Medio de Colombia y de Puerto Ayacucho y El Paují en los estados venezolanos de Amazonas y Bolívar, respectivamente. La Tabla 4 resalta las masas moleculares compartidas entre los venenos y la Fig. 22 muestra su mapeo en el rango de distribución de *B. asper* en Meso y Suramérica. El patrón de distribución de moléculas idénticas proporciona una perspectiva venómica que complementa el análisis filogenético utilizando marcadores genéticos para reconstruir las rutas de dispersión que explican la distribución biogeográfica actual de los filogrupos descritos de la especie (44,50,51,60,297). El hallazgo de moléculas PLA<sub>2</sub> compartidas entre los venenos de *B. atrox* de El Paují (Bolívar, Venezuela), Puerto Ayacucho (Amazonas, Venezuela), una muestra del Valle del Magdalena Medio (Colombia), originalmente asignada a *B. atrox* (295), aunque teniendo en cuenta su origen geográfico podría corresponder a *B. asper*, y todos los linajes de *B. asper* de América del Sur y Mesoamérica (Tabla 4, Fig. 22), es consistente con un modelo de dispersión inicial de un ancestro del complejo de especies *B. asper*, originado aproximadamente hace 3.3 Mya en el noroeste de Suramérica (50). Esto habría ocurrido a lo largo de una trayectoria de noreste a noroeste, presumiblemente a través de corredores entre la Cordillera de Mérida venezolana

y la Cordillera Oriental colombiana y la Sierra de Perijá y Sierra Nevada de Santa Marta, llegando a la costa del Pacífico de América Central. El patrón de conservación de moléculas de PLA<sub>2</sub> entre los venenos de los linajes de *B. asper* de Ecuador, Colombia, Costa Rica y México puede explicarse por al menos dos eventos de dispersión, un trayectoria en forma de Y, con una de las ramas dirigida hacia el sur a lo largo de la estrecha franja de las tierras bajas de las laderas del Pacífico de los Andes colombianos y ecuatorianos ("ruta de los Andes occidentales") y la otra rama entrando en el Istmo de Panamá hacia Costa Rica y México ("ruta Panamá-México"), y otra radiación desde el sur de Ecuador hacia el norte dentro de Mesoamérica ("Ruta Colombia-Costa Rica"). La ruta bifurcada transportó los genes que codifican las PLA<sub>2</sub> de 13775 ± 1 Da, 13935 ± 1 Da (MM), 13724.8 Da y 13822.8 (BAANT) en ambas direcciones, y los genes que codifican las PLA<sub>2</sub> de peso molecular 13966 ± 1 Da y 14193 ± 1 Da (MM) hacia el sur, a través de la ruta de los Andes occidentales. A lo largo de esta ruta de radiación propuesta, se encontró una PLA<sub>2</sub> de 13966.6 Da exclusivamente en el linaje BRH, mientras que la PLA<sub>2</sub> de 14196 ± 1 Da parece estar ampliamente distribuida desde el suroeste de Colombia (BANP2) a través del sur de Ecuador (BASUP2) (Fig. 22). La ruta Colombia-Costa Rica transportó el gen que codifica la PLA<sub>2</sub> de 14033.8 Da desde BACAUCA (El Tambo, Departamento del Cauca, suroccidente de Colombia) hasta la vertiente Pacífica de Costa Rica, respectivamente (Fig. 23, Tabla 4).

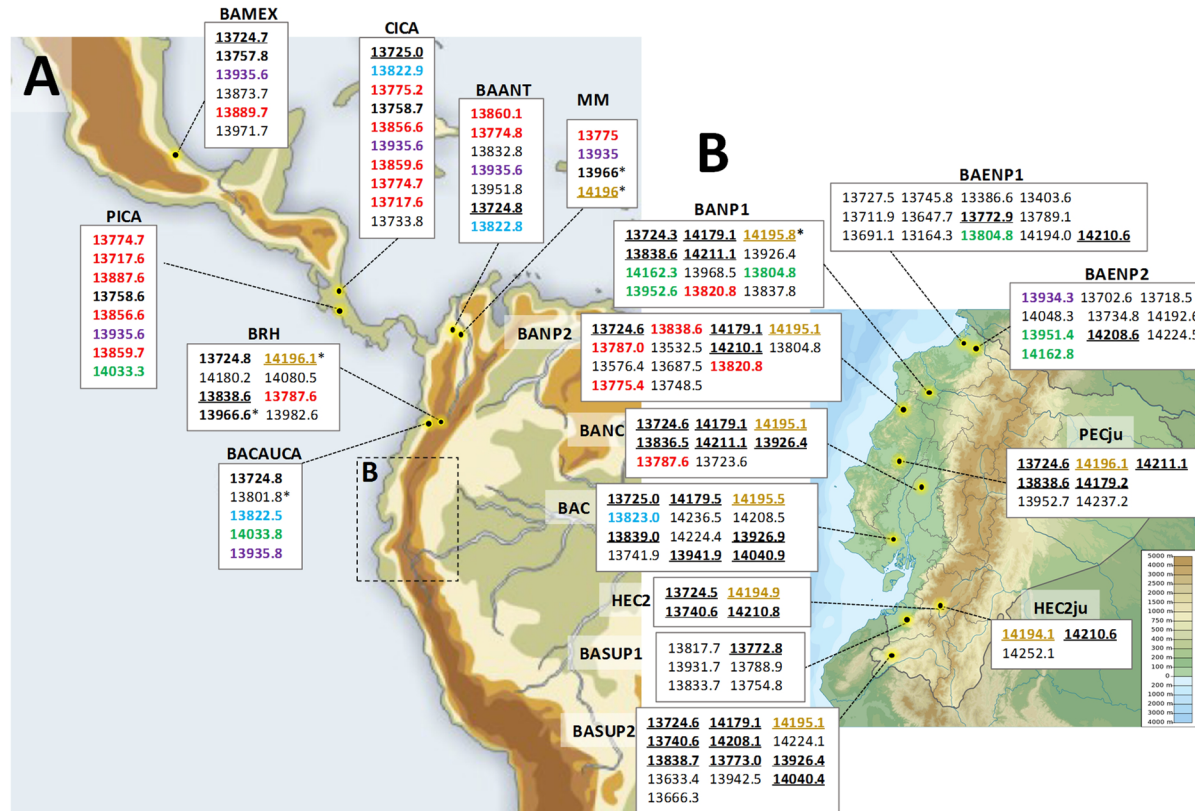
El escenario de dispersión sugerido por el análisis venómico es compatible con la hipótesis de dispersión en dos pasos planteada por Savage (2002) para explicar la distribución desigual de anfibios y reptiles de origen sudamericano que habitan en América Central (297). Savage (2002) sugirió que el primer episodio tuvo lugar hace aproximadamente 3.4 millones de años cuando el nivel del mar bajó y los taxones sudamericanos lograron invadir Mesoamérica antes del cierre del puente terrestre de Panamá (298). Nuestros datos indican que las PLA<sub>2</sub> basales [13935 Da, 13775 Da, 13724 Da y 13822 Da] se fijaron en el acervo genético de *B. asper* del Caribe y Pacífico de Costa Rica antes de la separación de estos filogrupos como resultado del levantamiento de la Cordillera Central durante el Plioceno tardío/Pleistoceno temprano (~2.8-2.4 Mya), un movimiento orogénico que se ha determinado que ocurre a una velocidad de levantamiento promedio de 1-2 mm/año (299). En congruencia con nuestros resultados y conclusiones, Saldarriaga-Córdoba *et al.* (2017),

han estimado la separación entre los clados A (CICA) y B (PICA) de *B. asper* a mediados del Plioceno, aproximadamente hace 3.20 (CI95% = 2.32 a 4.31) Mya (299). El segundo episodio de dispersión de Savage presumiblemente ocurrió un millón de años después, posterior al cierre final del Istmo y la vicarianza de los filogrupos de *B. asper* del Caribe y Pacífico costarricense (297). Nuestro hallazgo de que la segunda incursión de *B. asper* en Mesoamérica se caracterizó por la introgresión de PLA<sub>2</sub> [14033 Da] en la población del Pacífico, pero no en la población de *B. asper* de la vertiente del Atlántico de Costa Rica (Fig. 23), también implica que este evento de dispersión debe haber ocurrido después de la separación de los linajes CICA y PICA.

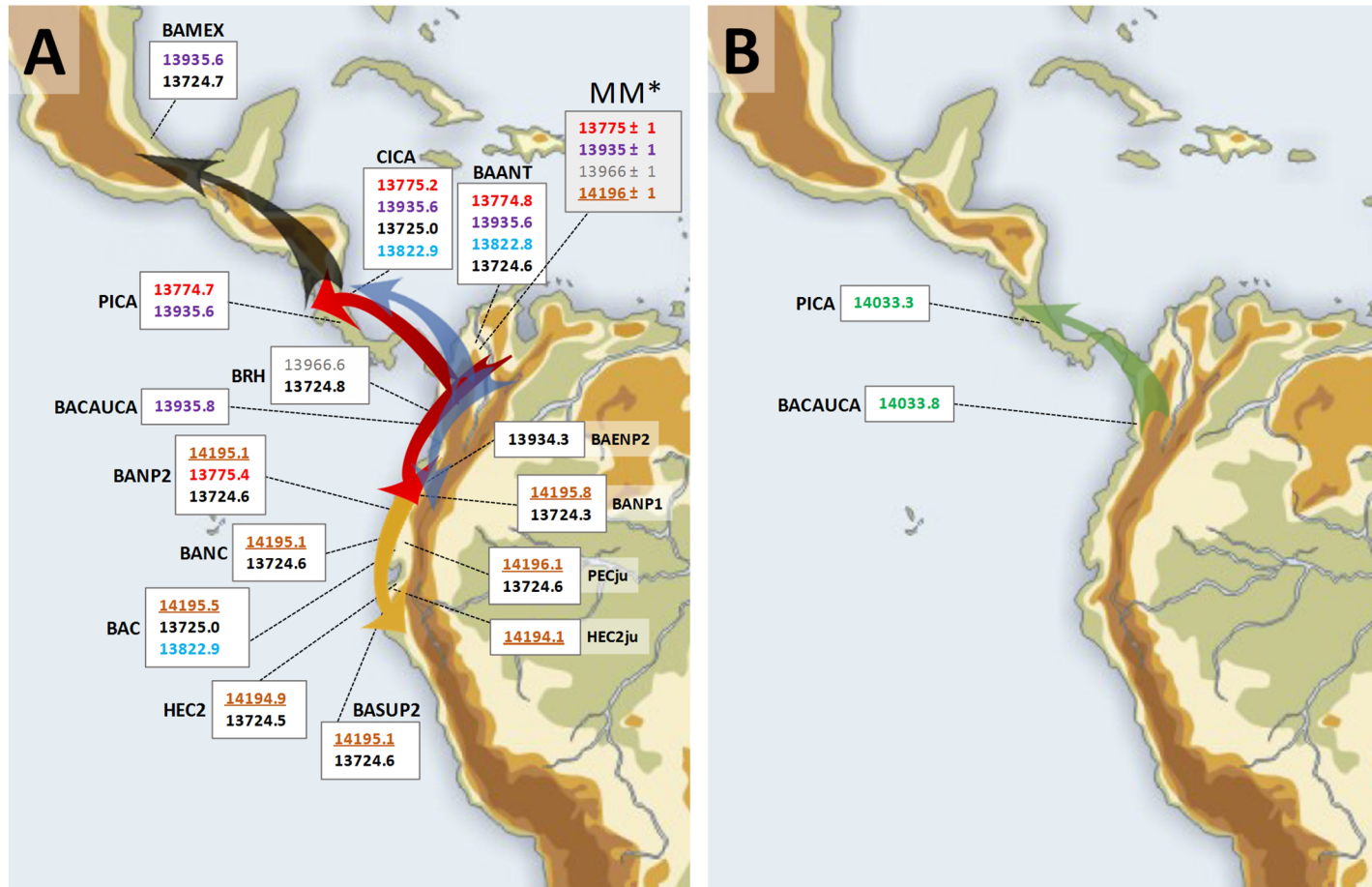




**Figura 21.** Perfiles cromatográficos de los venenos de *B. asper* de Mesoamérica y noroeste de Suramérica. El origen geográfico de los venenos se especifica en cada cromatograma y se representa con un punto negro sobre el mapa. Las masas moleculares de las moléculas de PLA<sub>2</sub> recuperadas a partir de los fraccionamientos cromatográficos de los venenos BAMEX, CICA, PICA y BAANT (numeradas) fueron determinadas por ESI-MS1 y sus valores de deconvolución se reportan en la [Tabla 4](#). Los perfiles cromatográficos de los venenos de diferentes regiones de Panamá (BAPAN1-4) fueron extraídas de Vélez *et al.* (78) y se muestran con el permiso del editor, Elsevier.



**Figura 22.** Distribución de moléculas PLA<sub>2</sub> a través del rango de *B. asper* en Meso y Suramérica. Panel **A**, masas moleculares obtenidas por ESI-MS (en Da) de moléculas de PLA<sub>2</sub>-K49 y D49 presentes en los venenos de los linajes de *B. asper* investigados en este trabajo (Fig. 18; Tabla 4; Tablas Suplementarias 2-12), en los venenos de *B. asper* de Antioquia (BAANT, Colombia), y los venenos de los linajes de *B. asper* de México y Costa Rica (Fig. 21), listadas en la Tabla 4, se mapean sobre la distribución geográfica de los linajes de *B. asper*. El área enmarcada en el cuadro "B" con un contorno discontinuo se muestra en el panel **B**. También se muestran masas moleculares reportadas en el veneno del espécimen de taxonomía controversial (*B. asper*/*B. atrox*) del valle colombiano del Magdalena Medio (MM). Las masas moleculares idénticas se resaltan en negrita y subrayadas o en el mismo color. Los asteriscos denotan masas compartidas entre los venenos de *B. atrox* (MM) y *B. asper*.



**Figura 23.** Rutas propuestas de dispersión de *B. asper*. El panel **A** muestra la distribución de las moléculas de PLA<sub>2</sub> conservadas (Tabla suplementaria S14) entre *B. atrox* y los linajes de *B. asper* utilizados como marcadores moleculares para rastrear los eventos iniciales de dispersión del ancestro de *B. asper* desde el noroeste de Colombia hacia el sur a lo largo de la vertiente del Pacífico de los Andes colombianos y ecuatorianos ("ruta de los Andes occidentales") y hacia el noroeste entrando en el istmo de Panamá hacia Costa Rica y México ("ruta Panamá-México"). El panel **B** resalta la ruta de dispersión propuesta más reciente "Colombia-Costa Rica" desde la población del suroccidente de Colombia (BACAUCA) hasta la vertiente Pacífica de Costa Rica (PICA).

**Tabla 4.** Masas moleculares promedio ( $M_{av}$ , "Isotope-averaged molecular mass") de las moléculas de PLA<sub>2</sub> (en Da) medidas por espectrometría de masas por ionización por electrospray (ESI-MS) obtenidas de los venenos de los linajes de *B. asper* de Ecuador (EC), Colombia (COL) (Fig. 17), México (MX), y Costa Rica (CR) (Fig. 21). Las masas de las PLA<sub>2</sub> de *B. atrox* de localidades venezolanas (El Paují y Puerto Ayacucho) y de *B. atrox/asper* del valle del Magdalena Medio de Colombia (MM) de taxonomía incierta son de Calvete *et al.* (296). Las masas compartidas entre venenos sudamericanos y mesoamericanos se resaltan en fondos grises y ocres.

País	<i>B. asper</i>	K49-PLA <sub>2</sub>			D49-PLA <sub>2</sub>			
EC	BAENP1	17	13727.5	13745.8	13711.9			
		19	13647.7	13691.1	13164.3			
		21				13386.6	12985.7	13403.6
		22				13772.9	13789.1	13804.8
		25				14194.0	14210.6	
	BAENP2	15	13934.3	14048.3	13951.4			
		16	14162.8					
		21				13702.6	13718.5	13734.8
		22				14192.6	14208.6	14224.5
	BANP1	14	13724.6	13838.6				
		15				14179.1	14195.8	14211.1
		16	14162.3					
		17	13952.6			13926.4	13968.5	
		18				13804.8	13820.8	13837.8
	BANP2	18	13724.6	13838.6	13787.0			
		19	13532.5	13576.4	13687.5			
		20	13775.4	13748.5				
		21				14179.1	14195.1	14210.1
		25				13804.8	14194.9	13820.8
	BANC	15	13724.6	13836.5	13787.6			
		17				14179.1	14195.1	14211.1
		19				13926.4	13723.6	
	PECju	21	13724.6	13838.6	13952.7			
		22				14196.1	14211.1	
		24				14179.2	14196.2	14237.2
	BAC	15	13725.0	13823.0	13839.0			
		16	13741.9					
		17				14179.5	14195.5	14236.5
		19				14208.5	14224.4	
		20				13926.9	13941.9	14040.9
BASUP1	19	13817.7	13931.7	13833.7				
	23				13772.8	13788.9	13754.8	
BASUP2	16	13724.6	13740.6	13838.7				
	17	13633.4	13666.3					
	20				14179.1	14195.1		
	23				14208.1	14224.1	13773.0	
	24				13926.4	13942.5	14040.4	
HEC2	20	13724.5	13740.6					
	27				14194.9	14210.8		
HEC2ju	27				14194.1	14210.6	14252.1	
COL	BRH	20	13724.7	13838.6	13952.7			
		21				14180.2	13724.6	14196.1
		22				13966.6	14080.5	13982.6

País	<i>B. asper</i>		K49-PLA <sub>2</sub>		D49-PLA <sub>2</sub>	
MX	BAMEX	1	13724.7	13757.8	13935.6	
		2	13873.7	13889.7	13971.7	
CR	CICA	1	13717.9	13774.9	13733.8	
		2	13725.0	13822.9		
		3	13758.7	13856.6		
		4	13935.6	13859.6		
	PICA	1	13774.7	13717.6	13887.6	
		2	13758.6	13856.6		
		3	13935.6	13859.7	14033.3	
	COL	BAANT	1	13860.1	13774.8	13832.8
2			13724.8	13822.8		
3			13935.8	13951.8		
COL	BACAUCA	1	13724.8	13801.8	13822.5	
		2	14033.8	13935.8		
	MM		13775	13935		14193 13966
<b>País</b>	<b><i>B. atrox</i></b>					
	El Paují				13865	13966
VE	El Paují ju	13801				
	P. Ayacucho	13831			13966	14196

## 6. Observaciones finales - Correlaciones clínicas y ecológicas de la variación geográfica en el veneno de *B. asper*

Pese a las notables diferencias en rasgos morfológicos y de historia natural exhibidos entre los linajes de *B. asper* (37,48,49), las tendencias generales de una composición de familias de toxinas conservadas entre sus venenos (Fig. 20A) parecen reflejarse en perfiles de manifestaciones clínicas cualitativamente similares a lo largo de su amplia distribución desde las tierras bajas del sur de México, América Central y el noroeste de América del Sur (78). Sin embargo, recientemente se ha reportado un caso inusual de envenenamiento por *B. asper*, i.e. con desarrollo de hemotórax secundario a una complicación hemorrágica (300). Una comparación detallada de los valores de DL<sub>50</sub>s y las dosis mínimas de las actividades hemorrágica, coagulante y desfibrinogénica de los venenos de variantes geográficas de especímenes adultos de *B. asper* han revelado diferencias en sus efectos biológicos (64,77,79–81,84–86,301) (Tabla 1). Diferentes antivenenos botrópicos como Birmex, México; ICP, Costa Rica) neutralizaron efectivamente, aunque con diferentes potencias, los diversos efectos tóxicos de los venenos de poblaciones de *B. asper* del Caribe y Pacífico de Costa Rica (77,79,81,83,84,265,302).



Desde una perspectiva de ecología evolutiva, la mayoría de los envenenamientos por mordedura de serpientes en humanos son resultado de mordeduras defensivas que ocurren cuando la serpiente y el ser humano tienen un encuentro fortuito en la naturaleza. El veneno de serpiente evolucionó bajo presión selectiva para subyugar a la presa, disuadir a los competidores o defenderse de los depredadores mediante una carrera armamentista caracterizada por una selección asimétrica entre el arsenal tóxico del depredador y los mecanismos adaptativos de resistencia evolucionados de la presa. Las sutiles diferencias dentro y entre los miembros de las familias de toxinas del veneno, las cuales en el caso de los linajes de *B. asper* muestreados en este trabajo, involucran esencialmente SVMP de tipos PI y PIII, PLA<sub>2</sub> de tipos K49 y D49, CTL y SVSP (Fig. 20), podrían no tener consecuencias clínicas relevantes, pero pueden haber sido clave en la selección del instrumental sobre el que se seleccionaron los cambios evolutivos que maximizaron el *fitness* del organismo en entornos locales, como por ejemplo el éxito en la búsqueda de presas preferidas por las serpientes.

*Bothrops asper* es considerada una especie eurífaga y es probable que su dieta refleje oportunismo, ya que la especie exhibe una gran plasticidad en el uso de recursos como presa (37,40), una circunstancia que se ha demostrado que influye en la ecología espacial, la selección del hábitat y el comportamiento de búsqueda de alimento de esta, que utiliza una estrategia de caza por emboscada (303). Sin embargo, incluso para una serpiente generalista capaz de consumir diferentes tipos de diferentes presas, tanto el uso no consuntivo de un hábitat como las decisiones dietéticas, definen su nicho trófico. Las condiciones ambientales modulan el estado metabólico tanto del depredador como de la presa y, por lo tanto, sus interacciones (304–306). Los venenos de las serpientes que se alimentan predominantemente de presas endotérmicas homeotérmicas (p. ej., mamíferos) pueden estar bajo presiones diferentes a las que están sometidas serpientes especializadas en presas ectotérmicas poiquilotérmicas (p. ej., reptiles, anfibios), cuyo estado fisiológico fluctúa ampliamente según la hora del día, nivel de actividad y estacionalmente (307). Si bien los venenos con un alto porcentaje de toxinas enzimáticas, cuya actividad está limitada por la temperatura, pueden ser una opción tanto para las serpientes depredadoras de mamíferos como para las serpientes que cazan lagartijas durante el día, cuando las lagartijas están activas y pueden

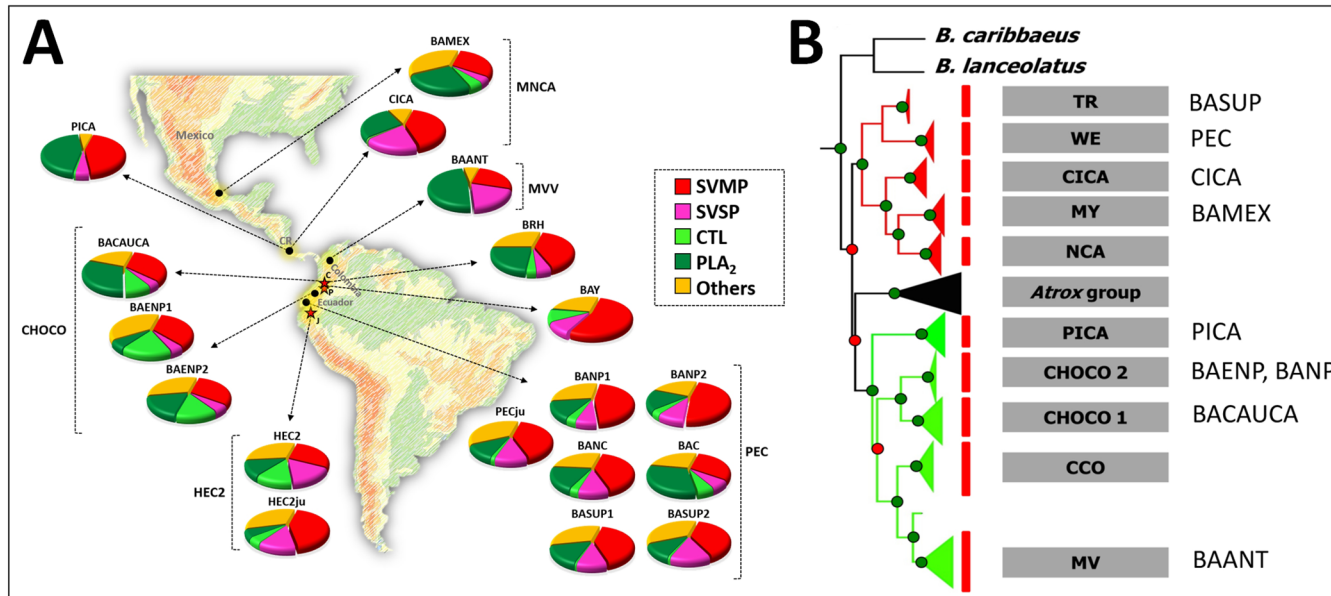
haber estado tomando el sol o manteniendo una temperatura corporal y tasa metabólica elevadas; para una serpiente que se alimenta de la misma especie de lagarto por la noche, cuando este se refugia y su tasa metabólica está disminuida, quizás sea preferible otra estrategia, como por ejemplo neurotoxinas no enzimáticas (268,308).

Complementando los estudios de genética molecular (44,50,60), nuestros análisis multivariados de la composición del veneno entre los linajes de *B. asper* (Fig. 20) favorecen un modelo de adaptaciones locales para la diversificación de los venenos de *B. asper* impulsados por la capacidad de evolución de solo cuatro familias de toxinas, probablemente seleccionadas por las oportunidades ecológicas creadas por los complicados eventos de fluctuación orogénica y climática durante el Plioceno-Pleistoceno a lo largo de la División Continental Centroamericana y Sudamericana, y la propia capacidad de la especie de extenderse a los nuevos nichos (44,50,60). El crecimiento tectónico de los Andes y el clima regional han evolucionado simultáneamente y se han influenciado mutuamente (309). Los valles interandinos de los ríos Patía, Cauca, Jubones y Magdalena, que albergan los linajes BAY, BRH, HEC2 y MVV, respectivamente, incluyen ecosistemas particulares con patrones de humedad variables que oscilan desde fondos secos hasta cumbres húmedas y los fenómenos de sombra de lluvia crean bolsas subxerofíticas (semiáridas) especialmente en las estribaciones; estas características los convierten en subregiones con un patrón de diferenciación de diversidad en gradiente altitudinal y con nichos ecológicos de flora y fauna endémicas (59). La riqueza más alta de especies en esta área en general se ha identificado en el Pacífico y la ladera oriental de los Andes, y la más baja en los fondos de los valles interandinos del Cauca y Magdalena (59). Un fuerte gradiente climático a través de la Cordillera Central de Costa Rica resulta en mayor meteorización y erosión, incluyendo cañones fluviales, cascadas y deslizamientos de tierra más frecuentes sobre la vertiente húmeda del Caribe (310).

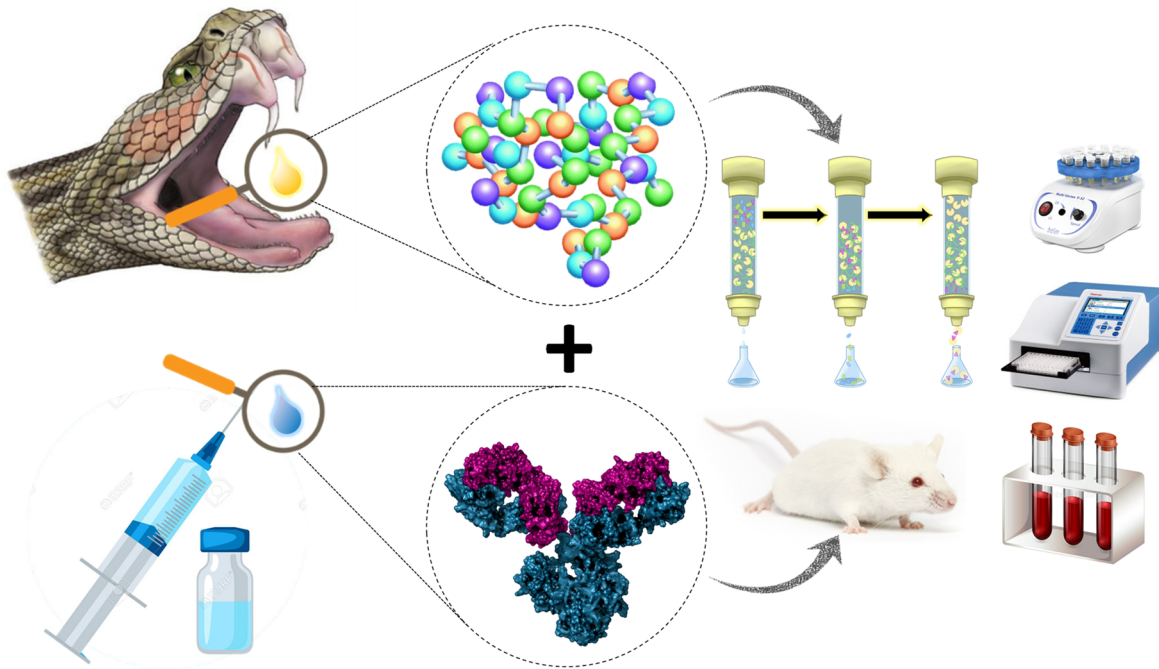
La falta de coincidencia perfecta entre la filogeografía (Fig. 24A) de los venenos y los filogramas de *B. asper* recuperados mediante análisis filogenéticos de genes concatenados utilizando datos genómicos y análisis de agrupación bayesiana (Fig. 24B), particularmente la posición de PICA en un clado compuesto también por los linajes colombianos CHOCO y

valle del río Magdalena (MV) puede indicar la ocurrencia de intercambio genético entre especímenes de las poblaciones BAENP, BANP, BACAUCA y/o BAANT y PICA, presumiblemente durante la segunda ola de migración de *B. asper* a Mesoamérica a lo largo de la ruta Colombia-Costa Rica. La presencia de PLA<sub>2</sub> [14033 Da] en las poblaciones de BACAUCA y PICA (Fig. 23B) puede representar un soporte de este supuesto evento de hibridación. Un muestreo futuro más amplio realizado con técnicas más resolutivas, p. ej., venómica *top-down* empleando bases de datos transcriptómicas o genómicas específicas de linaje profundizarán en nuestra comprensión de las afinidades genéticas y los patrones de radiación de los linajes de *B. asper* actuales en su amplio rango de distribución.





**Figura 24.** Afinidades filogeográficas y filogenéticas de proteomas de *B. asper* a lo largo de su distribución desde el sur de México hasta el suroeste de Ecuador. Panel **A**, Mapeo de las composiciones generales de los venenos de *Bothrops* (*asper*, *rhombeatus* y *ayerbei*) en el norte de Sudamérica y Mesoamérica. Los diagramas sectoriales muestran las abundancias relativas (en porcentaje de proteínas del veneno total) de las principales familias de toxinas del veneno, las cuales explican > 80% de la variabilidad de la composición de los PCA entre los grupos de *B. asper*. El diagrama sectorial de BAMEX (México) fue obtenido por medio de la integración del perfil cromatográfico que se muestra en la Fig. 21 y las familias de proteínas se asignaron en comparación con el veneno de *B. asper* de Costa Rica (76). Los datos proteómicos de *B. asper* de Costa Rica (PICA y CICA) fueron recuperados de Alape-Girón *et al.* (76). La composición del veneno del valle colombiano del Magdalena Medio (MM) de *B. asper*/*B. atrox* son de Calvete *et al.* (296). Los proteomas de los venenos de *B. asper* (BACAUCA) y *B. ayerbei* (BAY) son de Mora-Obando *et al.* (64). Los proteomas de los venenos de especímenes adultos y juveniles (ju) de *B. asper* del Ecuador (BAENP (1 y 2), BANP (1 y 2), BANC, PEC, BAC, BASUP (1 y 2) y HEC2) y el de *B. rhombeatus* (BRH) se muestran en la Fig. 18 y se presentan en detalle en las Tablas Suplementarias S2-S13. Panel **B**, se resalta el agrupamiento de los *pooles* de veneno en el árbol filogenético de los linajes de *B. asper* propuestos por Saldarriaga-Córdoba *et al.* (44) y Salazar-Valenzuela *et al.* (50). El origen geográfico de los venenos se representa con puntos negros sobre el mapa, y los venenos de los valles de los ríos Cauca (C), y Patía (P) en Colombia, y del río Jubones (J) en Ecuador se resaltan con estrellas rojas.



---

## CAPÍTULO II

**Antivenómica de tercera generación y neutralización *in vivo* de las actividades tóxicas de los venenos de tres linajes de *B. asper* del suroccidente de Colombia**

## INTRODUCCIÓN

La capacidad de diferentes antivenenos botrópicos comerciales y experimentales mono y polivalentes para neutralizar los efectos tóxicos más relevantes producidos por las mordeduras de *B. asper* ha sido demostrada desde los 1990s (311–313). Por ejemplo, se ha reportado reactividad cruzada de antivenenos fabricados en México (Birmex, Bioclon), Costa Rica (ICP), Venezuela (UCV) y Colombia (INS-COL, PROBIOL) hacia venenos de *B. asper* de México (77), Guatemala (81), Costa Rica (205,258), Panamá (78), norte de Colombia (83), y Ecuador (84). Los resultados muestran que los antivenenos son más efectivos virviendo los efectos sistémicos que los locales (miototoxicidad, dermonecrosis y hemorragia) (207,314,315).

Dado el amplio rango de distribución y la compleja estructura filogeográfica de *B. asper* (44,50,162), no es sorprendente (62) que se haya observado diferente efectividad de los antivenenos reflejada en el número de viales necesarios para el tratamiento de envenenamientos causados por serpientes de la región Pacífica en comparación con la región Andina (S. Ayerbe, comunicación personal). Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar la capacidad de inmunoreconocimiento de un panel de seis antivenenos botrópicos que incluyen productos nacionales (INS-COL y PROBIOL), importados (Costa Rica, (ICP)) o antivenenos potencialmente importables (Argentina (BIOL), Perú (INS-PERU) y Venezuela (UCV)), que podrían complementar la producción a nivel nacional para el tratamiento de los envenenamientos causados por tres linajes de *B. asper* del suroccidente de Colombia (*B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus*, y *B. ayerbeii*), cuyos perfiles venómicos y funcionales han sido recientemente reportados (64,162).

Adicionalmente, se realizaron ensayos de neutralización *in vivo* e *in vitro* de las actividades letal, hemorrágica, coagulante, desfibrinogenante, miotóxica, edematogénica, hemolítica indirecta y proteolítica de los tres venenos para comparar la eficacia preclínica de INS-COL y PROBIOL e ICP de Costa Rica, uno de los antivenenos que se importan y usan con frecuencia en Colombia.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Caracterización fisicoquímica de los antivenenos

La [Tabla 5](#) resume las características fisicoquímicas de los 6 antivenenos (INS-COL, PROBIOL, INS-PERU, ICP, UCV, BIOL). La concentración de proteínas fue similar entre los antivenenos INS-COL, INS-PERU, ICP y BIOL, oscilando desde 56.8 a 59.7 mg/mL, mientras UCV tuvo la concentración más baja (41.9 mg/mL) y PROBIOL presentó una concentración proteica mucho más alta (200.7 mg/mL). Los análisis SDS-PAGE ([Fig. 25](#)) confirmaron la clase de moléculas de anticuerpos especificado en los insertos de los productos (IgG o F(ab')<sub>2</sub>) ([Tabla 5](#)), pero también revelaron otros componentes proteicos. Las bandas escindidas de los geles SDS-PAGE fueron identificadas mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) como productos de agregación y degradación de IgG ([Fig. 25](#), círculos amarillos) y otras proteínas plasmáticas no relacionadas con las IgGs ([Fig. 25](#), círculos rojos) ([Tabla S15](#)).

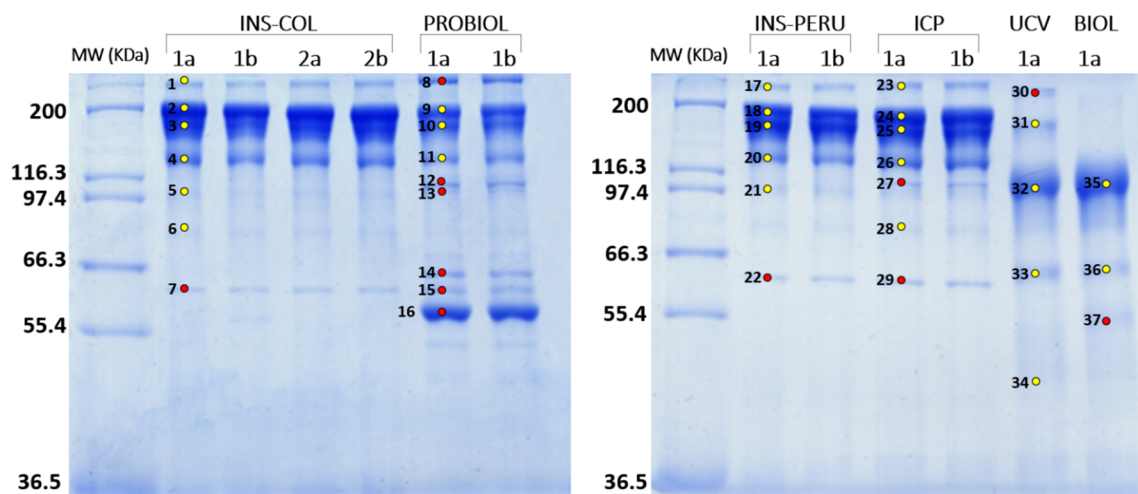
Los antivenenos F(ab')<sub>2</sub> producidos en Venezuela (UCV) y Argentina (BIOL) muestran perfiles SDS-PAGE cualitativamente similares ([Fig. 25](#)), aunque BIOL es un producto más purificado (88% F(ab')<sub>2</sub>, 7.3% de productos de degradación de IgG, y 4.4% contaminantes de no-IgG (cadena de Fibrinógeno )) que el faboterápico producido por la Universidad Central de Venezuela (70% F(ab')<sub>2</sub>, 9.9% de IgG no procesada, 0.5% agregados de IgG, 13.3 % productos de degradación de IgG, y 6% 2-macroglobulina) ([Tabla S15](#)).

La presencia de agregados de IgG e impurezas de proteínas no-IgG contribuyen a un perfil de seguridad reducida de los productos, incrementando la probabilidad de reacciones tempranas (anafíctoides) y *shock* anafiláctico debido a anticuerpos IgE contra esas proteínas animales heterólogas (88,313,317,318). Los resultados de este estudio indican la necesidad de mejorar el fraccionamiento del plasma hiperinmune, particularmente en la producción de los antivenenos PROBIOL y UCV.

**Tabla 5.** Características de los antivenenos polivalentes equinos usados en este estudio.

Productor (abreviación)	Sustancia activa <sup>a</sup>	Estado	Color	Excipiente (olor)	pH	Proteína [mg/mL]	Potencia neutralizante por vial (mg veneno/10 mL antiveneno) <sup>a</sup>
Instituto Nacional de Salud, Colombia (INS-COL)	IgG	Líquido	Ninguno	Débil	6	56.8 ± 3.2 <sup>b</sup>	<i>Bothrops sp</i> (70 mg), <i>Crotalus sp</i> (10 mg).
Laboratorios Probiol S.A, Colombia (PROBIOL)	IgG	Liofilizado	Amarillo verdoso	Fuerte	7	200.7 <sup>b</sup>	<i>Bothrops asper</i> (25 mg), <i>B. atrox</i> (25 mg), <i>Lachesis muta</i> (10 mg), <i>Crotalus durissus</i> (5 mg).
Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica (ICP)	IgG	Liofilizado	Azul claro	Fuerte	6	59.7 ± 0.1 <sup>b</sup>	<i>Bothrops asper</i> (30 mg), <i>Crotalus simus</i> (20 mg), <i>Lachesis stenophrys</i> (30 mg).
Instituto Nacional de Salud, Perú (INS-PERU)	IgG	Líquido	Ninguno	Débil	6	59.1 ± 0.1 <sup>b</sup>	<i>Bothrops atrox</i> , <i>B. brazili</i> , <i>B. pictus</i> , <i>B. barnetti</i> , <i>Bothrocophias hyoprora</i> (25 mg).
Centro de Biotecnología de la Unidad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (UCV)	F(ab') <sub>2</sub>	Líquido	Ninguno	N.D	N.D	41.9 <sup>c</sup>	<i>Bothrops colombiensis</i> (20 mg), <i>Crotalus durissus cumanensis</i> (15 mg).
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C (BIOL)	F(ab') <sub>2</sub>	Liofilizado	Blanco	N.D	N.D	59.3 <sup>b</sup>	<i>Bothrops alternatus</i> (12.5 mg), <i>B. diporus</i> (12.5 mg), <i>Crotalus durissus</i> (4 mg).

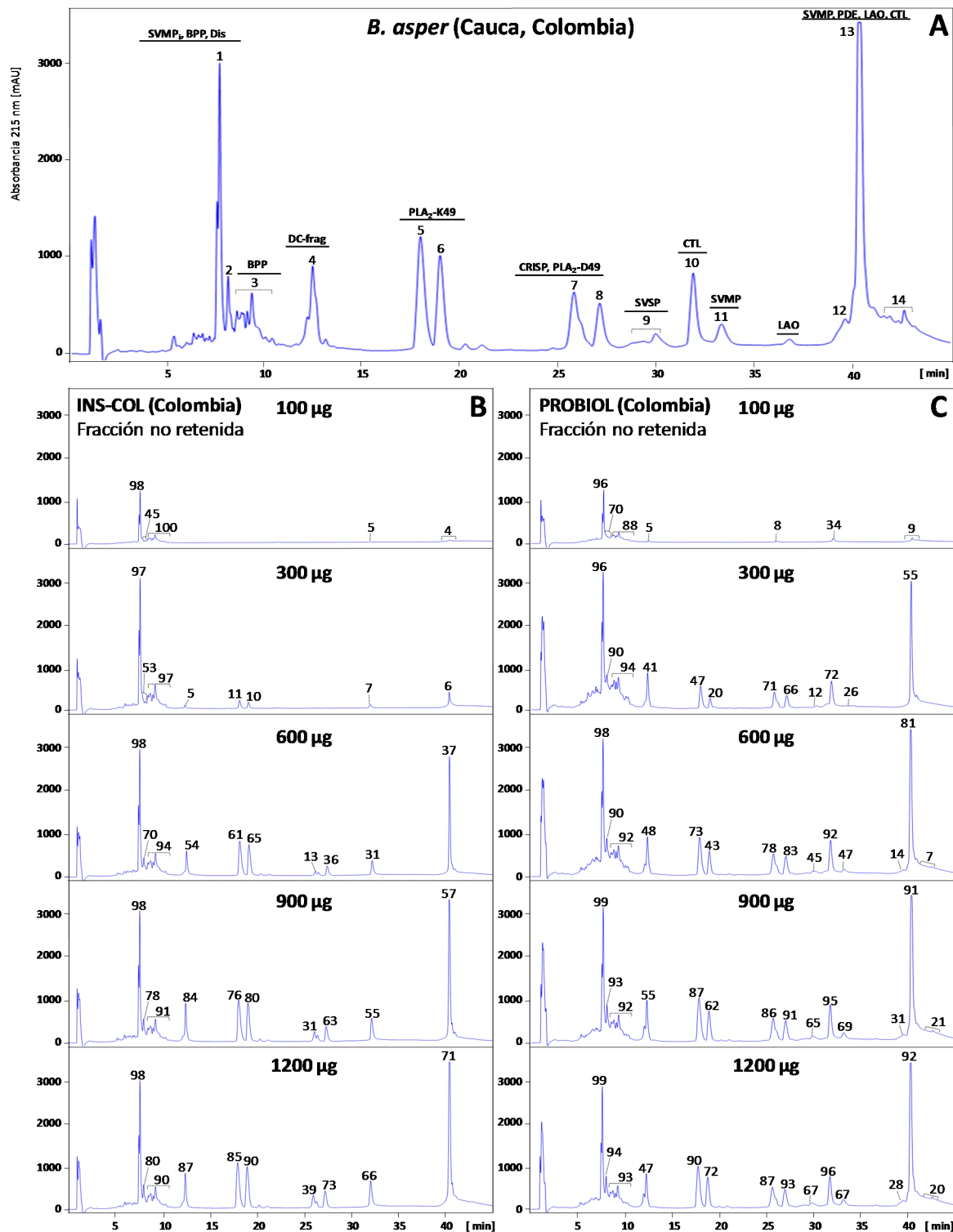
<sup>a</sup> Información obtenida del inserto del producto. <sup>b</sup> La concentración de proteínas fue determinada a 280 nm por la Ley de Beer-Lambert. <sup>c</sup> Datos proporcionados por el productor (Mariana del Valle Cepeda Briceño, comunicación personal). N.D: no determinado.



**Figura 25.** Análisis de SDS-PAGE de los antivenenos polivalentes utilizados. Instituto Nacional de Salud (Colombia) (**INS-COL**), Laboratorios Probiol S.A, (Colombia) (**PROBIOL**), Instituto Nacional de Salud de Perú (**INS-PERU**), Instituto Clodomiro Picado (Costa Rica) (**ICP**), Centro de Biotecnología de la Unidad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (**UCV**), Instituto Biológico Argentino S.A.I.C (**BIOL**). Carriles 1a/b o 2a/b corresponden a los viales usados en los experimentos. Los marcadores de peso molecular (MW) se indican a la izquierda. Las bandas teñidas con azul de Coomassie marcadas del 1 al 37 fueron escindidas y sometidas a análisis de espectrometría de masas en tándem (Tabla S15). Los círculos rojos indican bandas que contienen proteínas no-IgG.

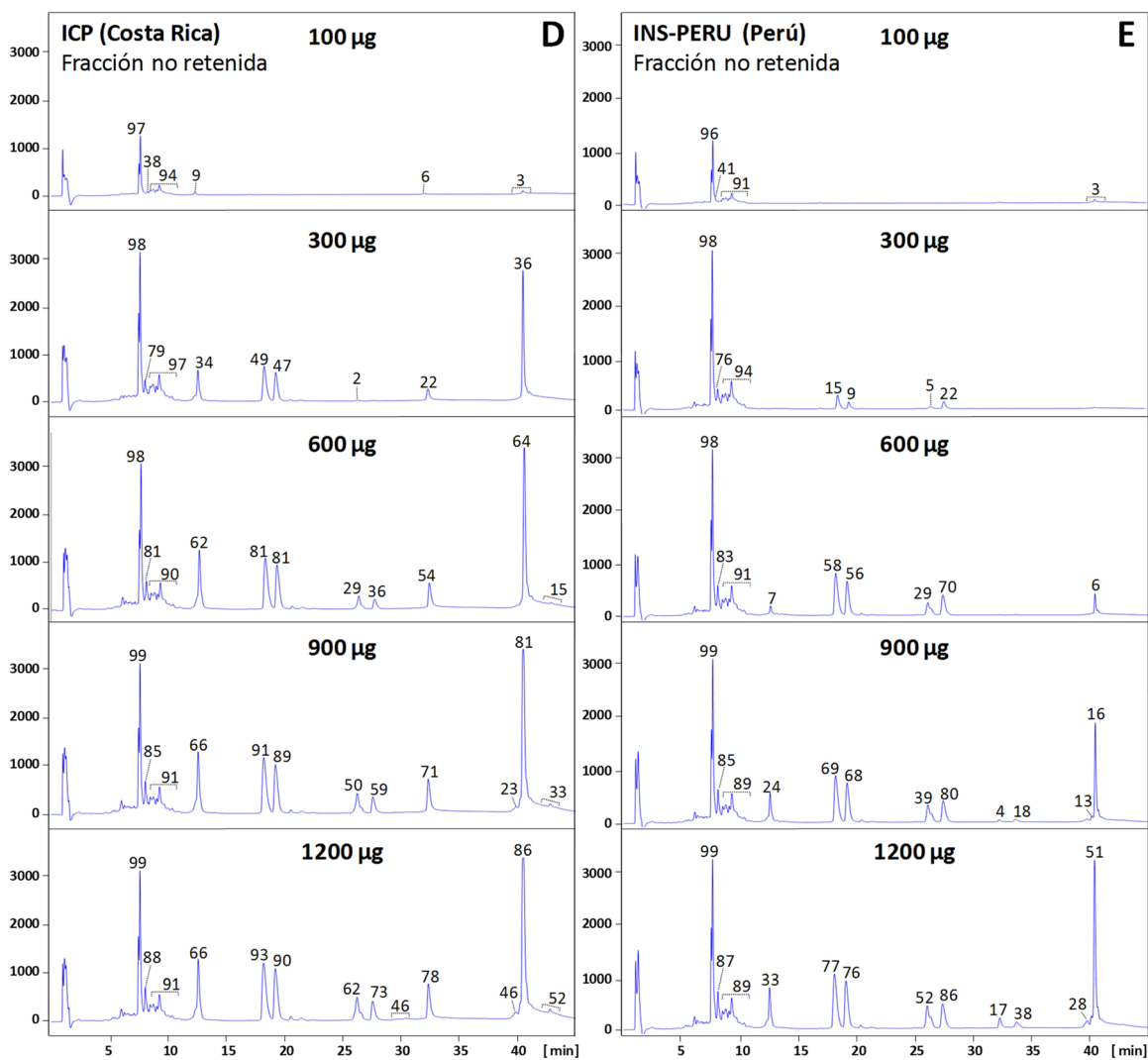
## 2. Perfiles de inmunoreactividad de los antivenenos: antivenómica de tercera generación

La inmunoreactividad de seis antivenenos contra los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. ayerbeii* y *B. rhombeatus*, previamente identificados por Mora-Obando *et al.* (64,162) fue investigada por un análisis de antivenómica de tercera generación (241,245,253) (Figs. 26-28 y Figs. S4-S6).



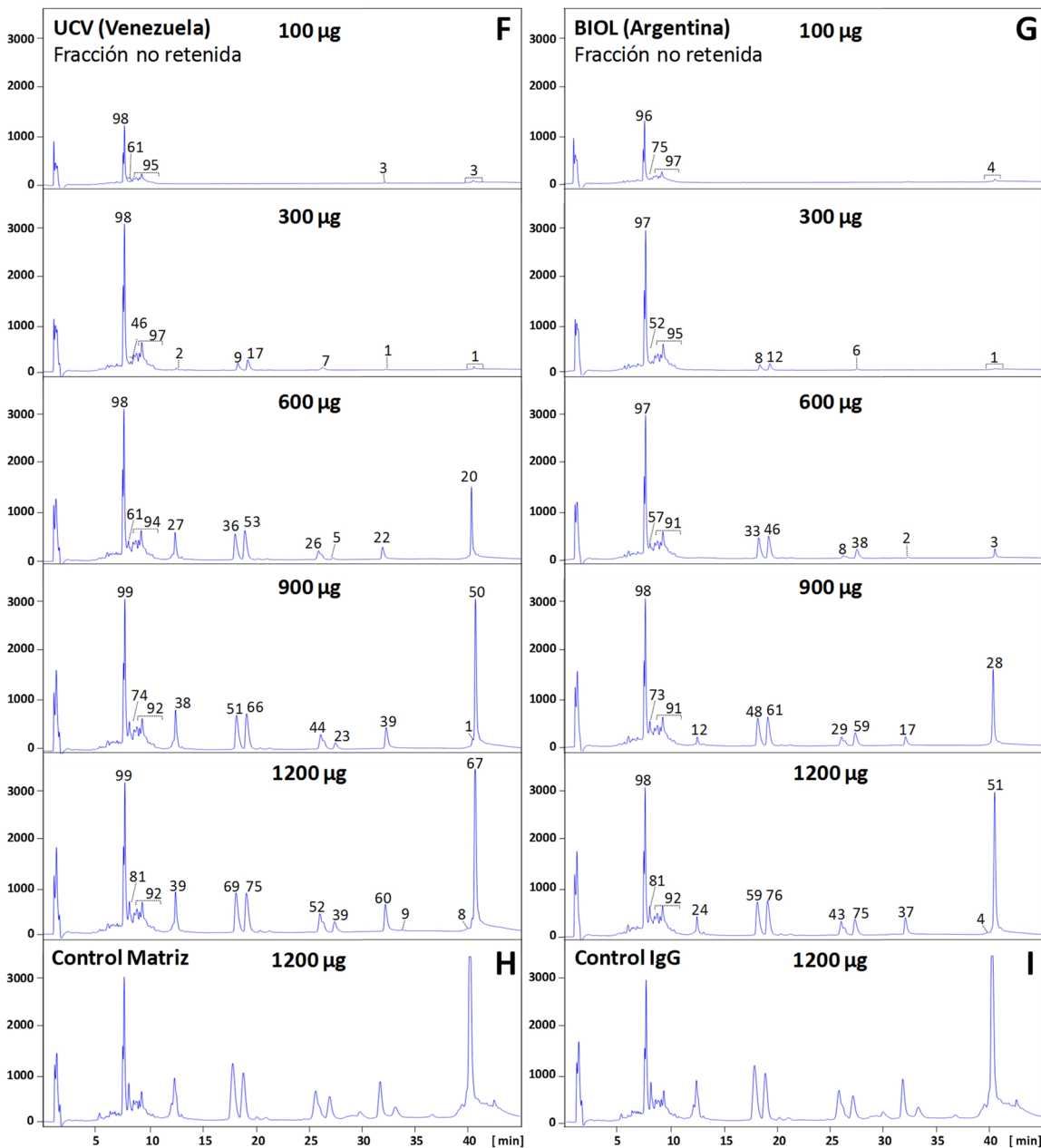
**Figura 26.** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. asper* del Cauca, Colombia (A). El panel A muestra el fraccionamiento por HPLC de fase reversa de los componentes del veneno. Las proteínas y péptidos que eluyen en cada pico (1-14) fueron asignados con base en análisis venómicos reportados por Mora-Obando *et al.* (64). SVMP, metaloproteasas de veneno de serpiente dependientes de Zn<sup>2+</sup> y sus productos proteolíticos fragmentos ricos en

Disintegrina/Cisteína (DC-frag); PLA<sub>2</sub>-K49- y PLA<sub>2</sub>-D49, fosfolipasas A<sub>2</sub> tipos K49 y D49; SVSP, serina proteasas; CTL, proteínas similares a lectinas tipo C; DIS, disintegrinas; LAO, L-aminoácido oxidasas; CRISP, proteínas secretoras ricas en cisteína; PDE, fosfodiesterasas; SVMPI, inhibidores de SVMPI; BPP, péptidos similares a péptidos potenciadores de bradiquinina. Los paneles **B-G** representan las fracciones RP-HPLC no inmunoretinidas recuperadas de las columnas de afinidad acopladas con los antivenenos INS-COL (**B**), PROBIOL (**C**), ICP (**D**), INS-PERU (**E**), UCV (**F**), BIOL (**G**) incubadas con cantidades incrementales de veneno (100-1200 µg). Los paneles **H** e **I** corresponden a las fracciones no retenidas de los controles matriz e inmunoglobulinas de suero normal equino, respectivamente.

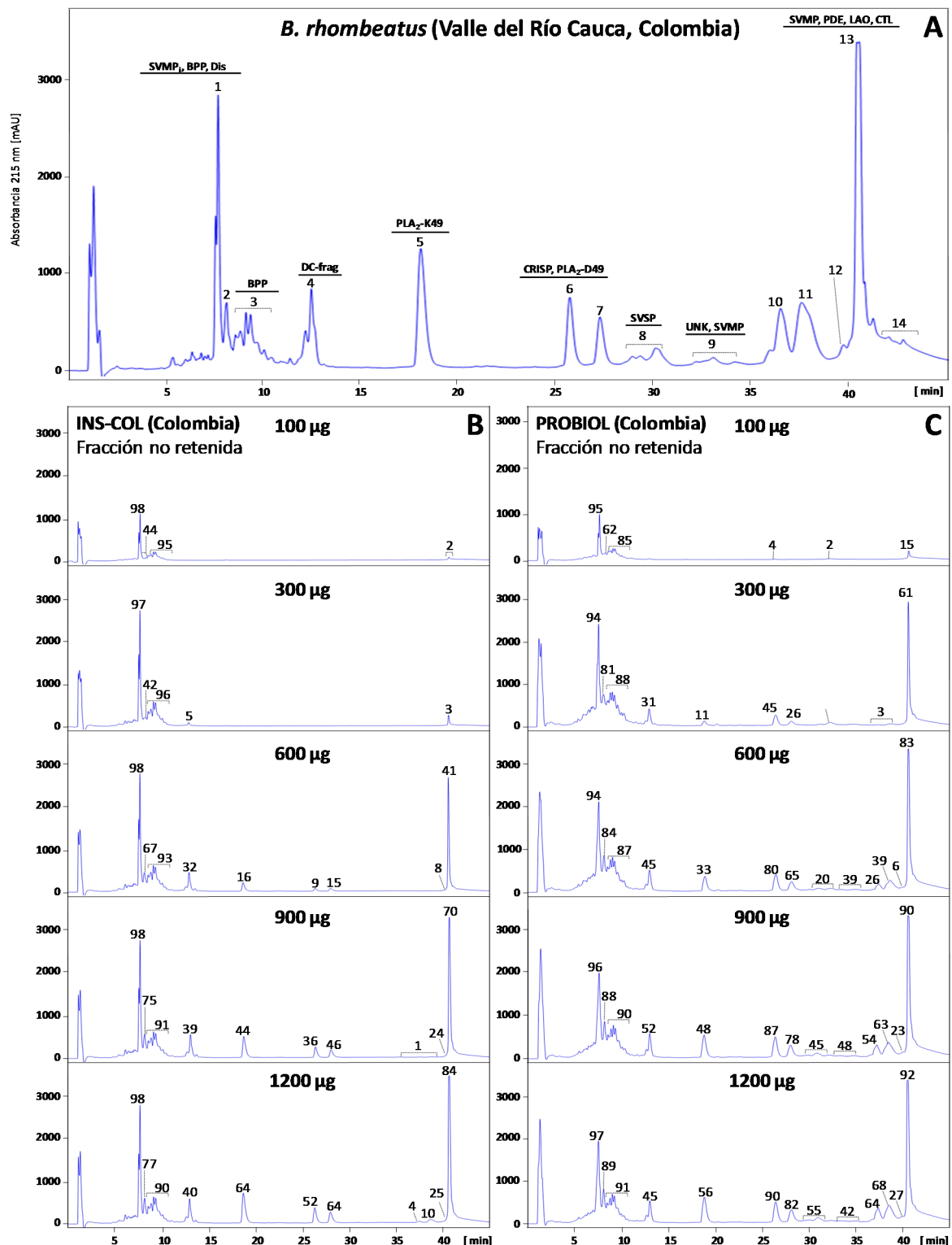


**Figura 26 (Continuación).** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. asper* del Cauca, Colombia (**A**).



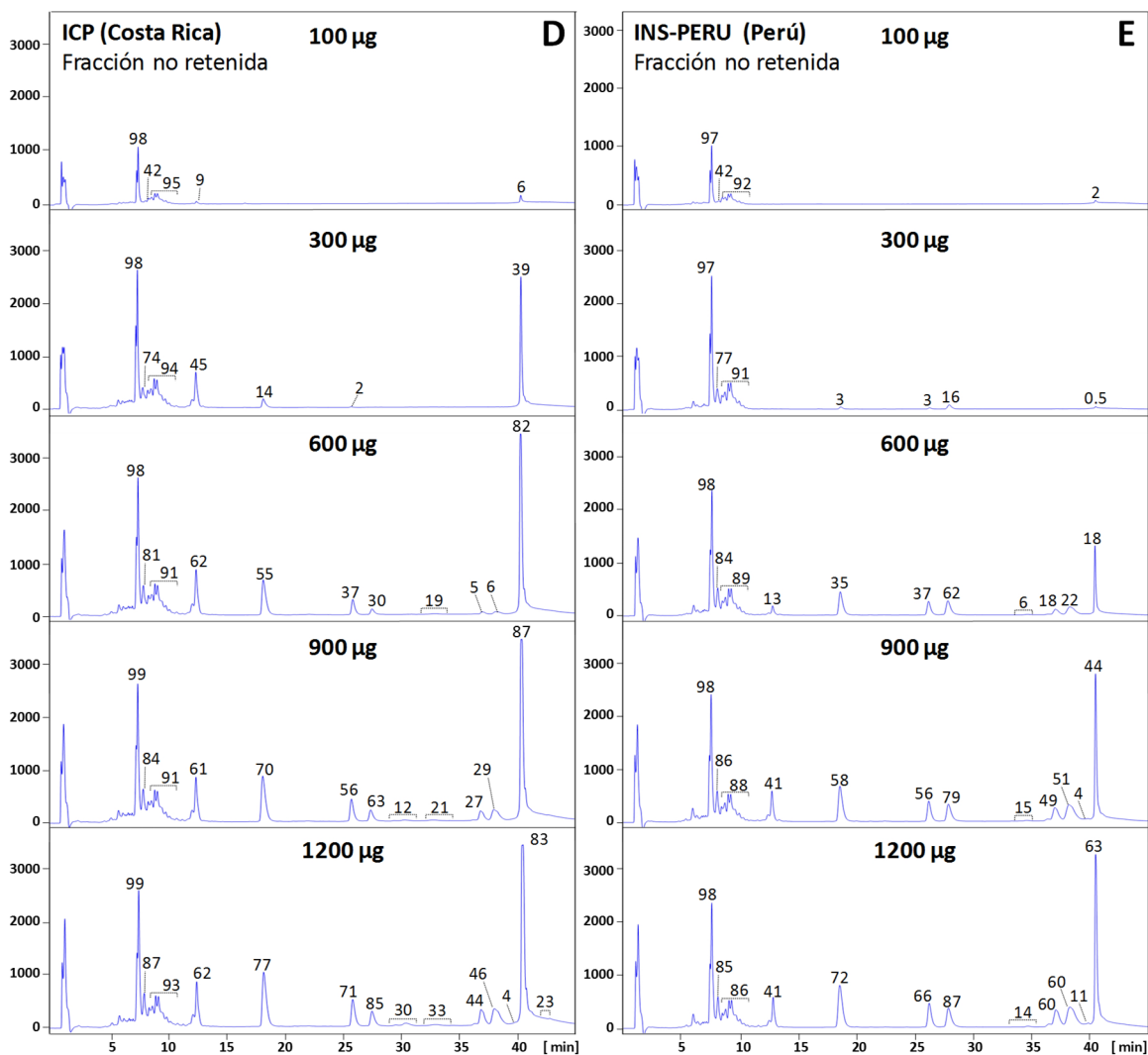


**Figura 26 (Continuación).** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. asper* del Cauca, Colombia (A).

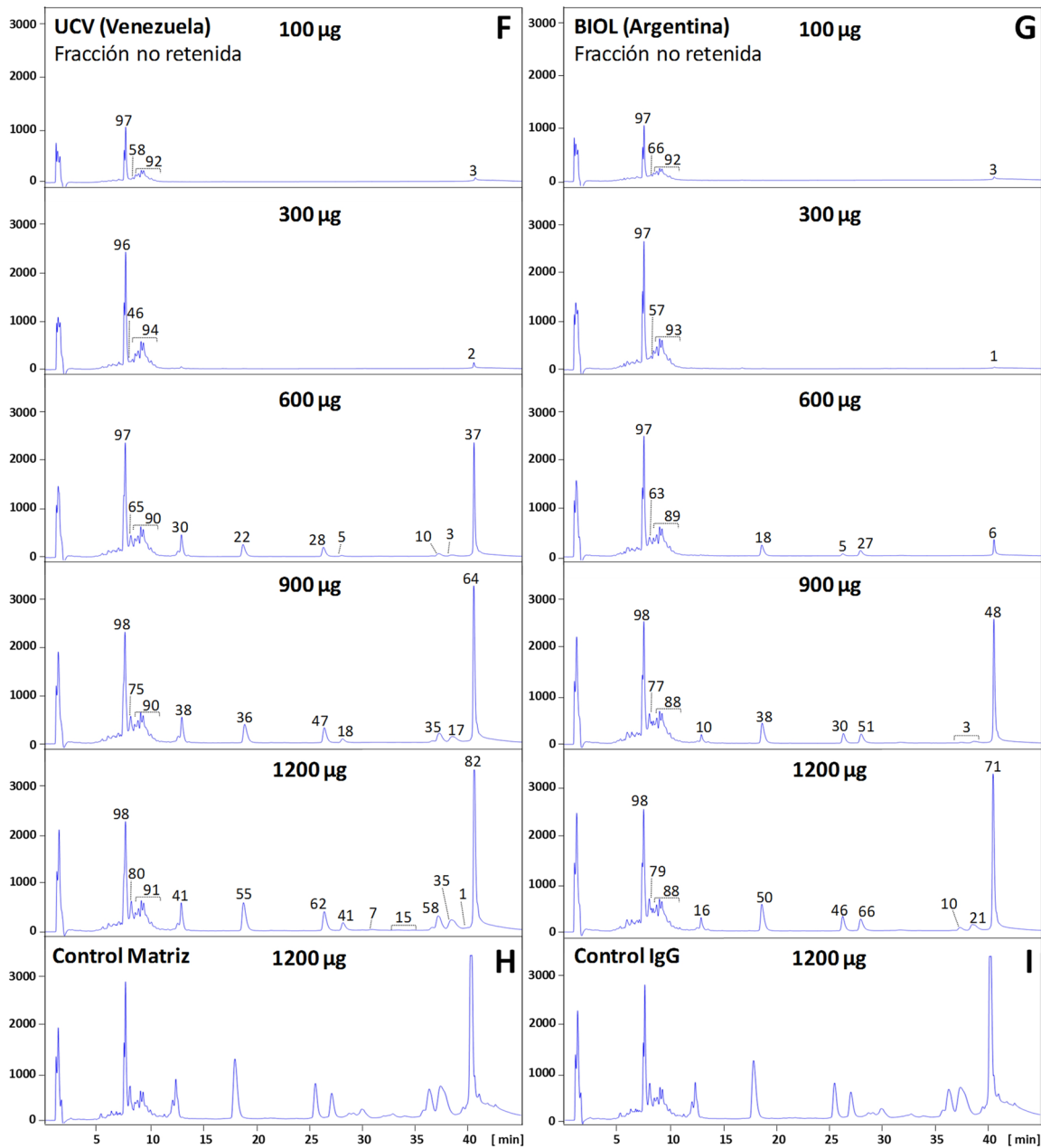


**Figura 27.** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca, Colombia (A). El panel A muestra el fraccionamiento por HPLC de fase reversa de los componentes del veneno. Las proteínas y péptidos que eluyen en cada pico (1-14) fueron asignados con base en análisis venómicos reportados por Mora-Obando *et al.* (64). Los

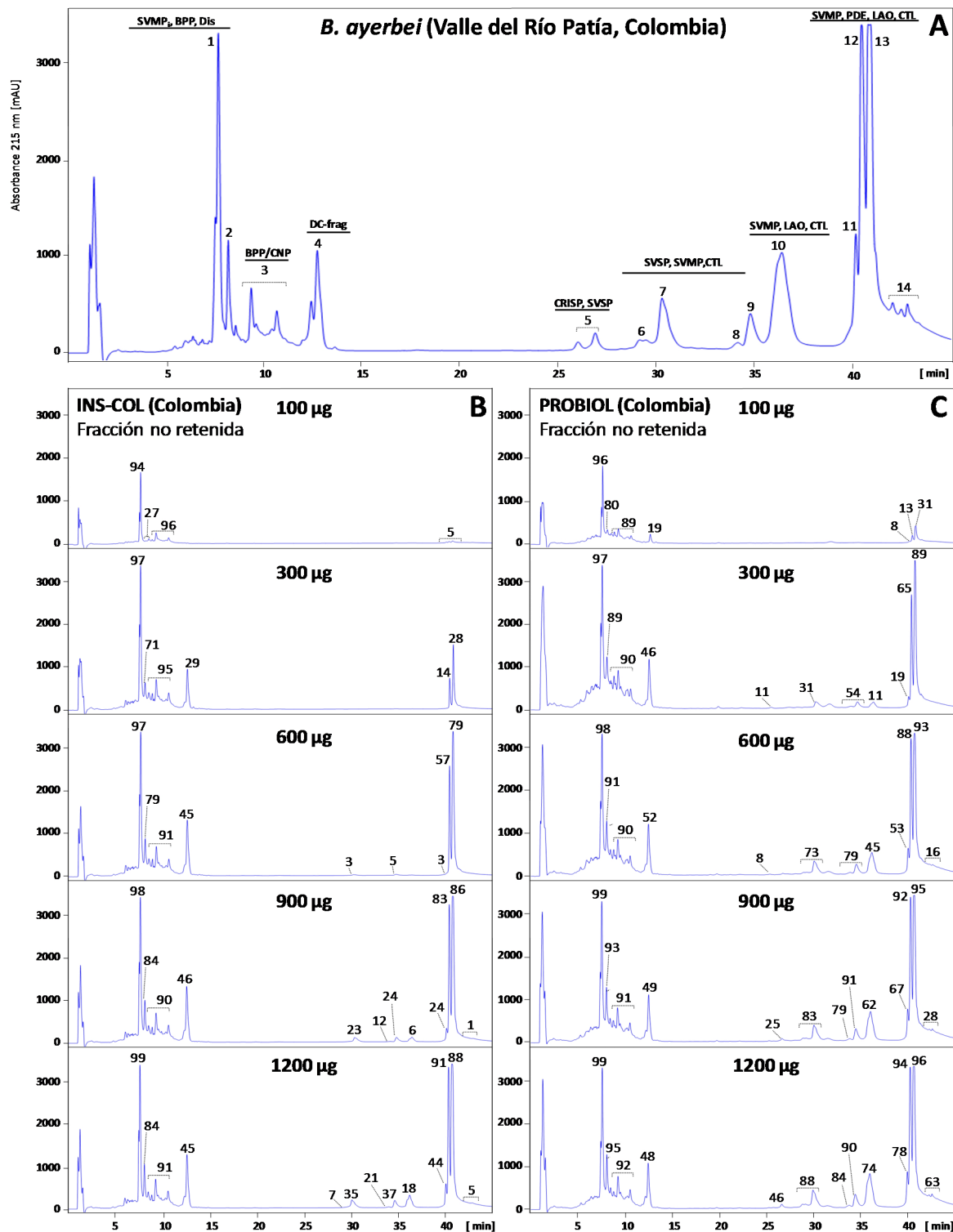
paneles **B-G** representan las fracciones RP-HPLC no inmunoretinadas recuperadas de las columnas de afinidad acopladas con los antivenenos INS-COL (**B**), PROBIOL (**C**), ICP (**D**), INS-PERU (**E**), UCV (**F**), BIOL (**G**) incubadas con cantidades incrementales de veneno (100-1200  $\mu$ g). Los paneles **H** e **I** corresponden a las fracciones no retenidas de los controles matriz e inmunoglobulinas de suero normal equino, respectivamente.



**Figura 27 (Continuación).** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca, Colombia (A).

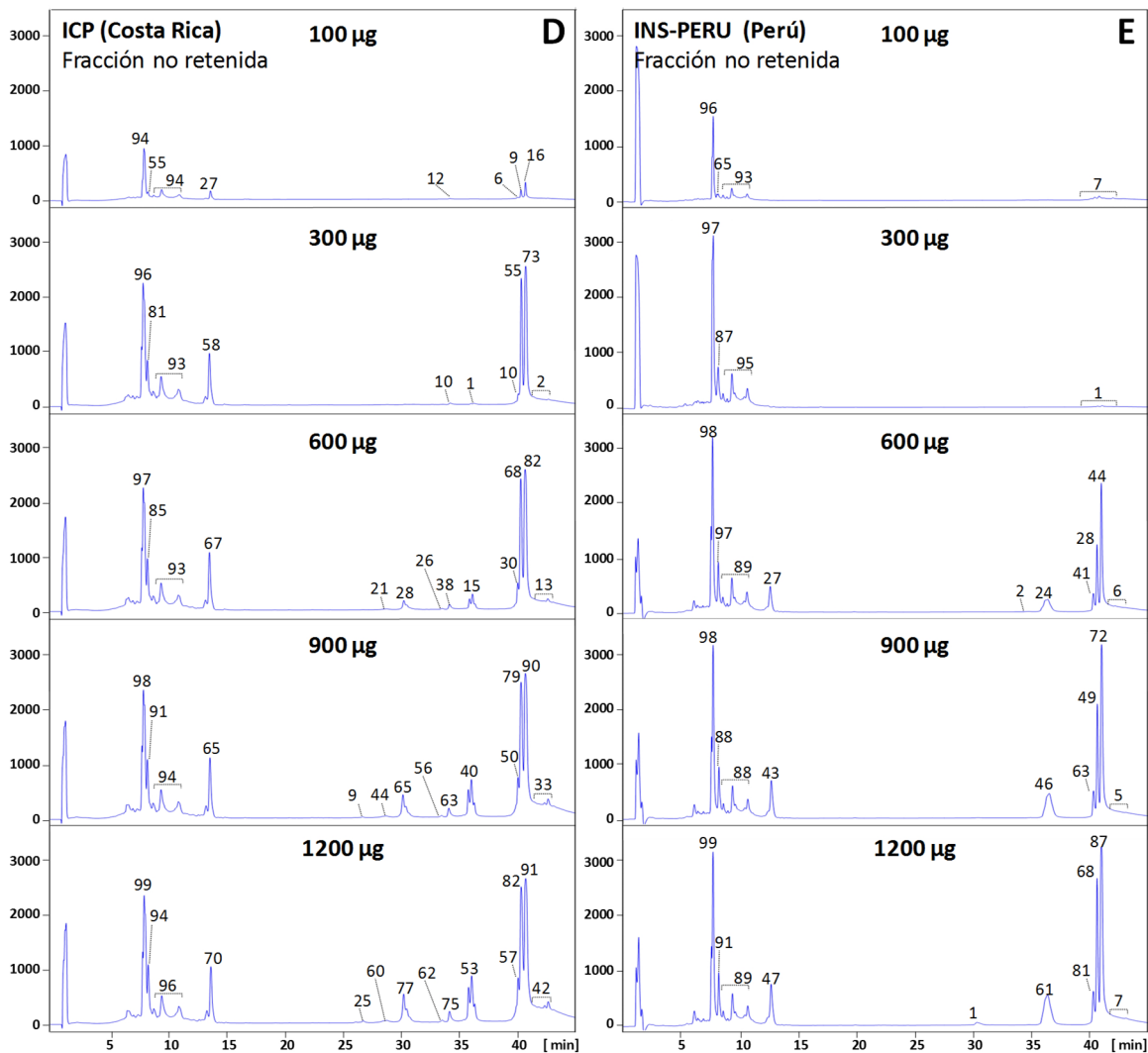


**Figura 27 (Continuación).** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca, Colombia (A).

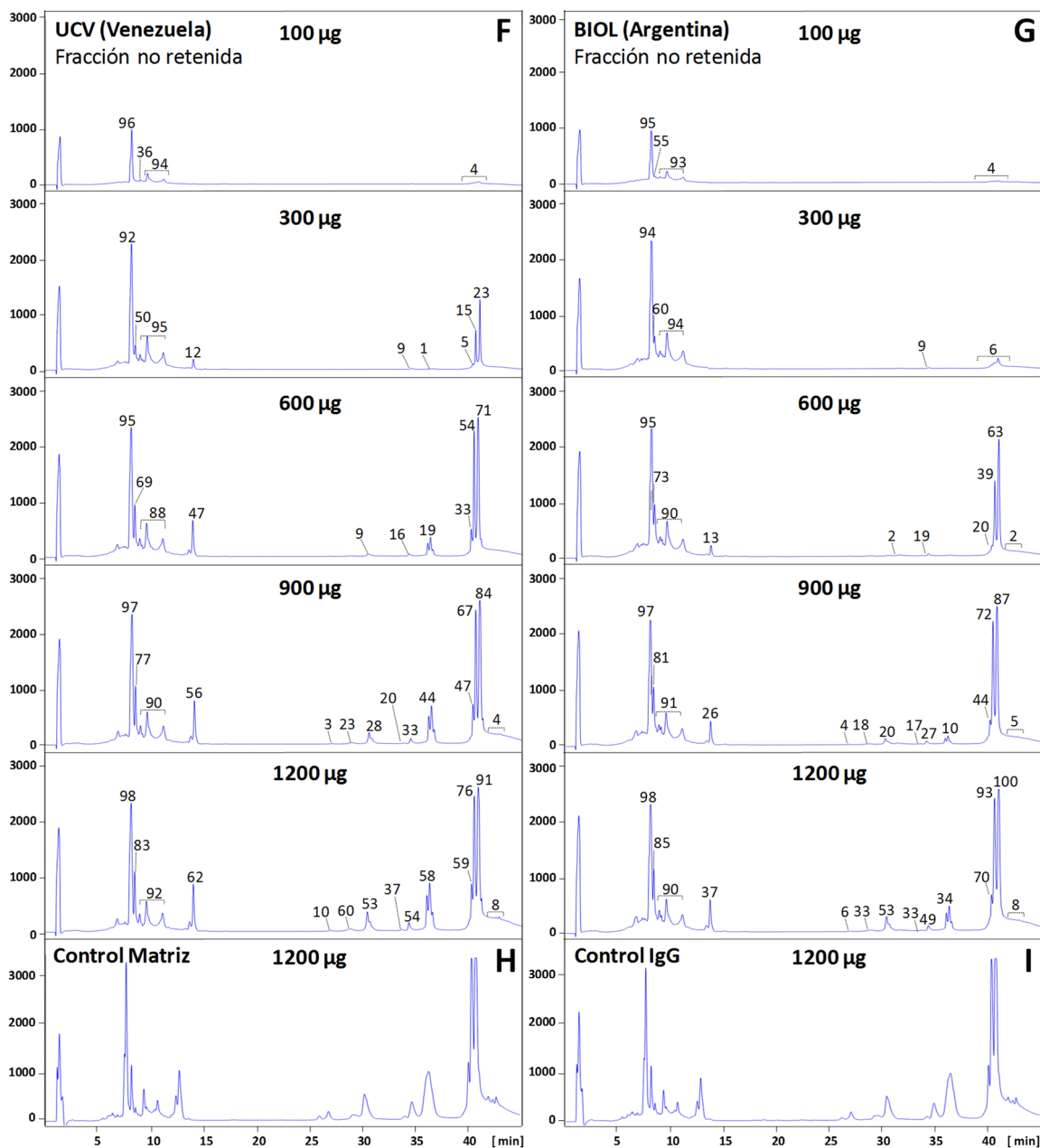


**Figura 28.** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. ayerbei* del valle del río Patía, Colombia (A). El panel A muestra el fraccionamiento por HPLC de fase reversa de los componentes del veneno. Las proteínas y péptidos que eluyen en cada pico (1-14) fueron asignados con base en análisis venómicos reportados por Mora-Obando *et al.* (64). Los paneles B-G representan las fracciones RP-HPLC no inmunoretinadas recuperadas de las columnas de afinidad

acopladas con los antivenenos INS-COL (B), PROBIOL (C), ICP (D), INS-PERU (E), UCV (F), BIOL (G) incubadas con cantidades incrementales de veneno (100-1200 µg). Los paneles H e I corresponden a las fracciones no retenidas de los controles matriz e inmunoglobulinas de suero normal equino, respectivamente.



**Figura 28 (Continuación).** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. ayerbei* del valle del río Patía, Colombia (A).



**Figura 28 (Continuación).** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. ayerbei* del valle del río Patía, Colombia (A).

Durante la incubación de los tres venenos disueltos en PBS con la matriz (con o sin antiveneno) se observó un incremento en la abundancia de la fracción 4, correspondiente a fragmentos DC (productos proteolíticos de las SVMP-PIII), cuya identidad fue confirmada mediante espectrometría de masas (Fig. S3 y Tabla suplementaria S16).

La [Tabla 6](#) sintetiza las capacidades de inmunoreconocimiento de los antivenenos. Todos los antivenenos reconocieron alrededor del 12-14% de los componentes de baja masa molecular eluidos durante los primeros diez minutos en las fracciones cromatográficas 1-3. Estas fracciones corresponden a tripéptidos inhibidores de metaloproteasas endógenos (SVMPi) (181–183,319), 10-12 residuos de aminoácidos de péptidos similares a péptidos potenciadores de bradiquinina (BPP) (177,178,319), y moléculas de disintegrina (DIS). Entre estos componentes de elución temprana solamente las disintegrinas son inmunogénicas (320–323), y por lo tanto, la fracción inmunoretinida podría corresponder a estas clases de toxina, la cual en *B. ayerbeii* (64), *B. asper*, y *B. rhombeatus* (162) representan el 2.3-5.6% de las proteínas del veneno total. Por otra parte, las fracciones cromatográficas 4-7, eluidas entre 10-30 min, contienen fragmentos ricos en disintegrina/cisteína (DC) de PIII-SVMP, fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), proteínas secretoras ricas en cisteína (CRISP) y serina proteinasas (SVSP), y se inmunocapturaron a una capacidad máxima de unión a la columna de inmunoafinidad con una eficacia promedio de 62% (*B. asper*), 70% (*B. rhombeatus*) y 80% (*B. ayerbeii*) ([Tabla 6](#)). Las fracciones cromatográficas 8-14, eluidas entre 30-45 min, que contenían principalmente SVSP, SVMP, proteínas similares a lectinas de tipo C (CTL), L-aminoácido oxidasa (LAO) y fosfodiesterasa (PDE), se inmunoretuvieron en las matrices de afinidad con una eficacia promedio del 80% (*B. asper*), 87% (*B. rhombeatus*) y 69% (*B. ayerbeii*) ([Tabla 6](#)).



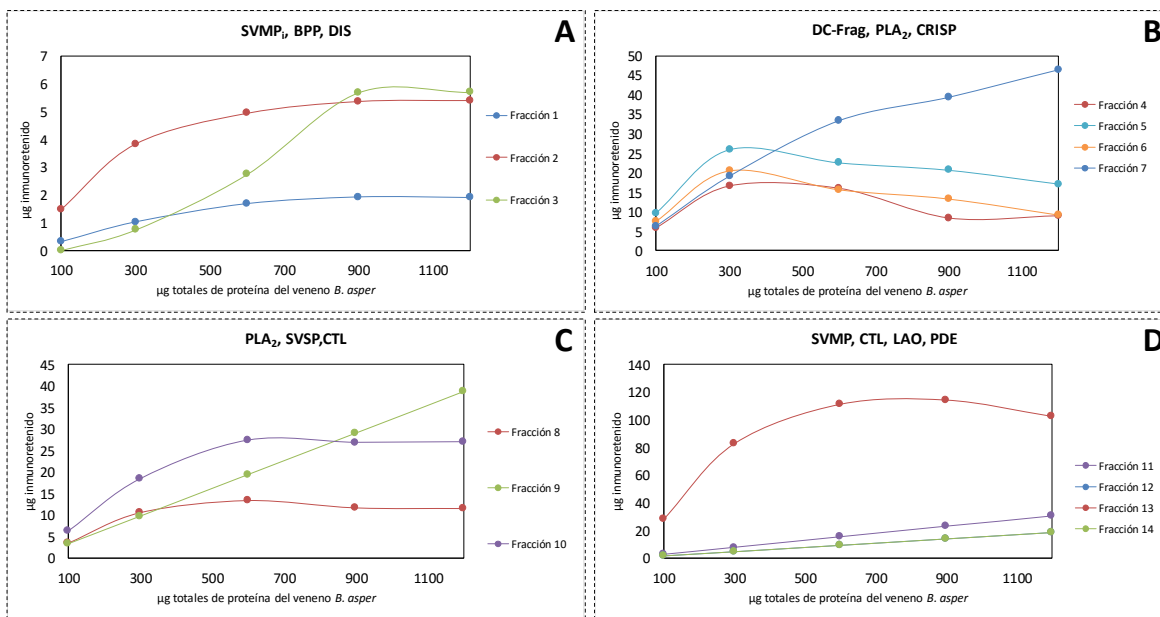
**Tabla 6.** Porcentajes de las fracciones NO inmunoretendidas de los venenos de *B. asper* por seis antivenenos Latino Americanos.

Veneno	Fracciones*	Principales componentes del veneno	% No inmunoretendido						Promedio
			INS-COL	PROBIOL	ICP	BIOL	UCV	INS-PERU	
<i>B. asper</i> ( <i>sensu stricto</i> )	1-3	SVMPi, BPP, DIS	86	92	88	86	85	88	88
	4-7	DC-frag, PLA <sub>2</sub> , CRISP	40	51	50	23	30	31	38
	8-14	SVSP, SVMP, CTL, LAO, PDE	15	45	28	9	10	13	20
<i>B. rhombeatus</i>	1-3	SVMPi, BPP, DIS	84	88	88	85	84	87	86
	4-7	DC-frag, PLA <sub>2</sub> , CRISP	23	44	40	18	21	33	30
	8-14	SVSP, SVMP, CTL, LAO, PDE	8	28	17	5	11	13	13
<i>B. ayerbeii</i>	1-3	SVMPi, BPP, DIS	87	93	91	86	83	91	88
	4-7	DC-frag, CRISP, SVSP	12	43	31	11	18	6	20
	8-14	SVSP, SVMP, CTL, LAO, PDE	21	54	38	25	27	24	31

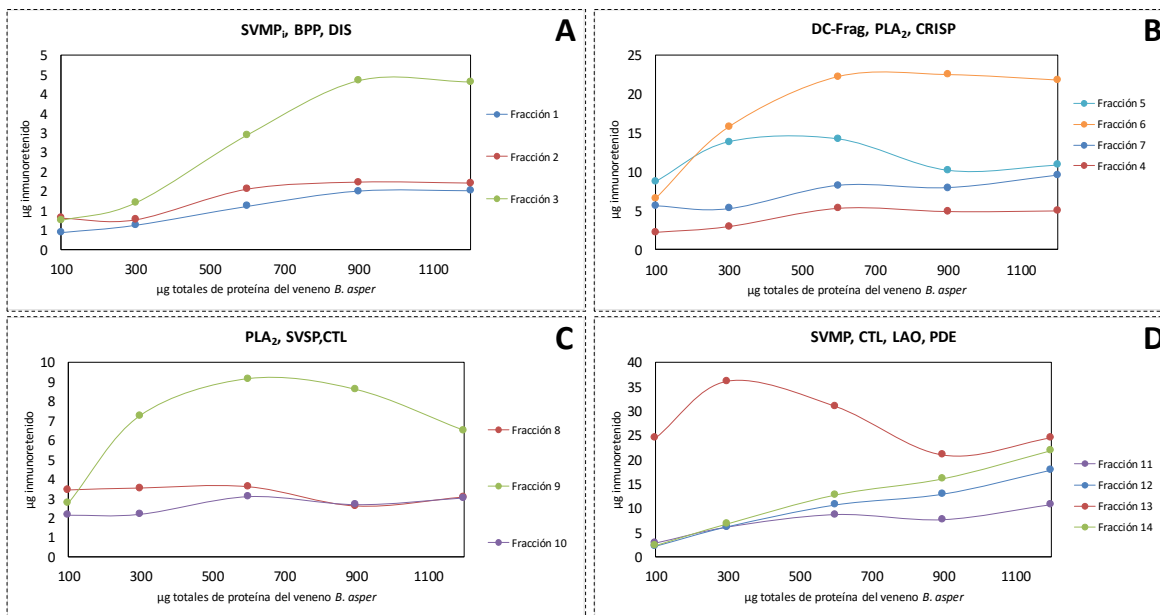
La eficiencia de inmunocaptura (=100-% no inmunoretendido) de cada antiveneno se codifica en una escala de color con base en el porcentaje de las principales toxinas no-inmunoretendidas. Verde oscuro: <25%, verde claro: 25-55%, café claro: 55-80% y rojo: >80%. Antivenenos polivalentes producidos por Instituto Nacional de Salud, Colombia (INS-COL); Laboratorios Probiol S.A., Colombia (PROBIOL); Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica (ICP); Instituto Biológico Argentino S.A.I.C (BIOL); Centro de Biotecnología de la Unidad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela (UCV) e Instituto Nacional de Salud, Perú (INS-PERU). \*Los números de las fracciones y las abreviaciones de los principales componentes del veneno se describen en las [Figs. 26-28](#).

El análisis de los perfiles de antivenómica dependientes de concentración mostró que la capacidad de unión de las toxinas de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* fue diferente en el rango entre 100 a 1200  $\mu\text{g}$ . Las Figuras 29-46 representan gráficamente esta capacidad de inmunoreconocimiento, observándose que algunas fracciones alcanzaron la capacidad máxima de unión (i.e. saturación) a 300  $\mu\text{g}$  y otras a 600 o 900  $\mu\text{g}$  (Tablas S17-S34). Generalmente, entre 900 y 1200  $\mu\text{g}$  las curvas tendieron a estabilizarse (Figs. 29-46, Tablas S17-S34). Algunas fracciones alcanzaron rápidamente la saturación, es decir, los anticuerpos fueron capaces de reconocer todo el antígeno disponible en las primeras concentraciones, y posteriormente la capacidad de inmunoreconocimiento se redujo de forma drástica (p. ej., fracción 13 de las Figs. 29-46, panel D). Este hecho ha sido explicado por medio del concepto de competencia antigénica, cuando algunos componentes alcanzan el punto de saturación, un incremento en la concentración del veneno favorece la competencia entre las moléculas del antígeno por los sitios de unión a los anticuerpos dando lugar a la disminución en el inmunoreconocimiento (241).

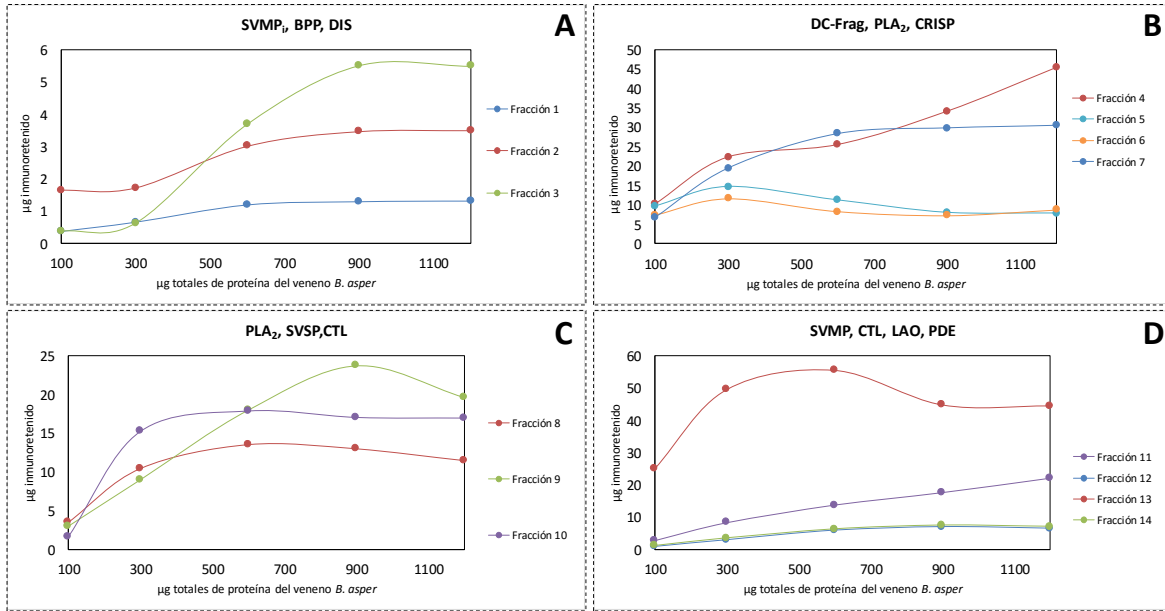
En conjunto, los resultados de la capacidad máxima de inmunoreconocimiento muestran que el 45% de las fracciones alcanzaron el punto de saturación con los antivenenos INS-COL y BIOL a las concentraciones evaluadas, el 50% de los componentes se saturaron con los antivenenos INS-PERU y UCV, alrededor del 70% con el antiveneno ICP y el 80% con PROBIOL (Figs. 29-46, Tablas S17-S34).



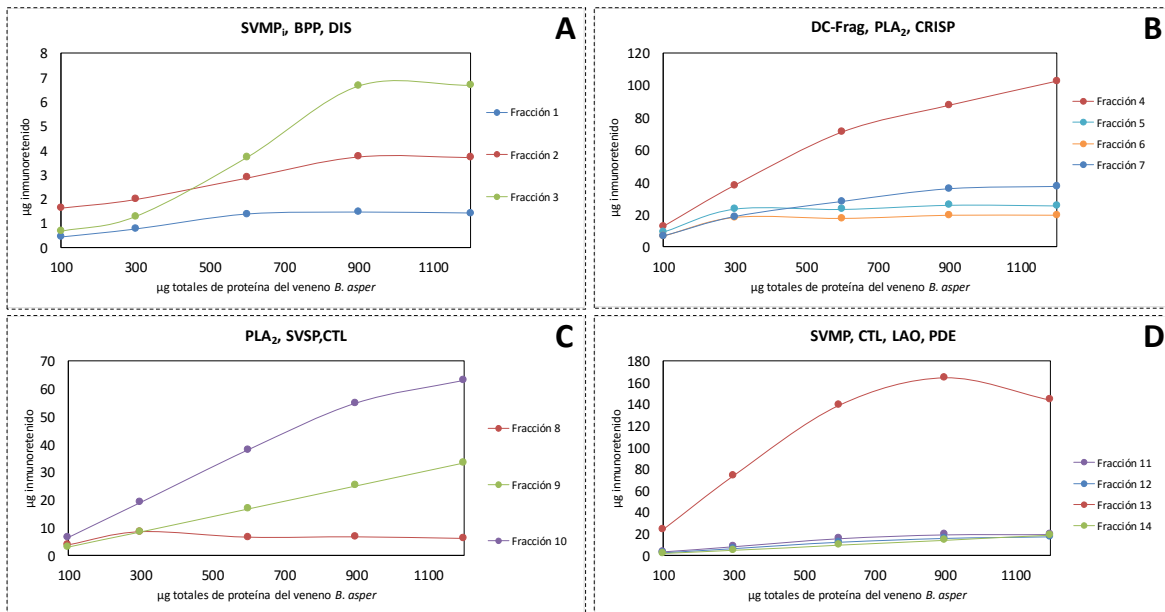
**Figura 29.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) por el antiveneno **INS-COL** de Colombia (Figs. 26 y S4, Tabla S17). La curva representa los µg de inmunoretenido calculados a partir de la integración de los cromatogramas del veneno total y las fracciones no retenida y retenida (eluida) recuperadas de las columnas de afinidad (acopladas con 8 mg de antiveneno) incubadas con 100-1200 µg de veneno.



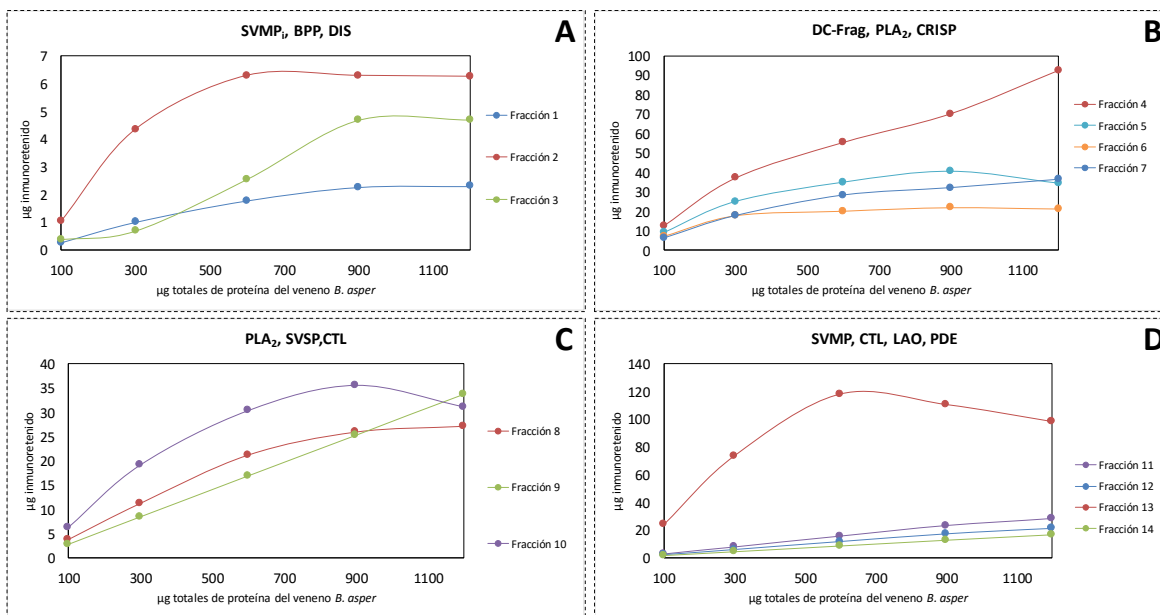
**Figura 30.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) por el antiveneno **PROBIOL** de Colombia (Figs. 26 y S4, Tabla S18).



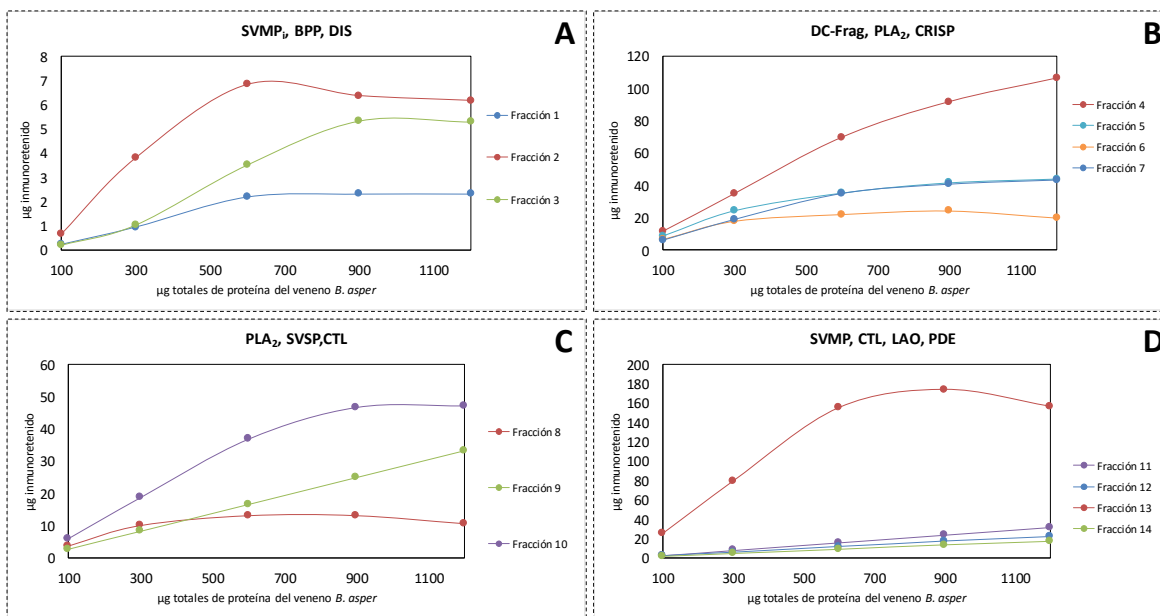
**Figura 31.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) por el antiveneno ICP de Costa Rica (Figs. 26 y S4, Tabla S19).



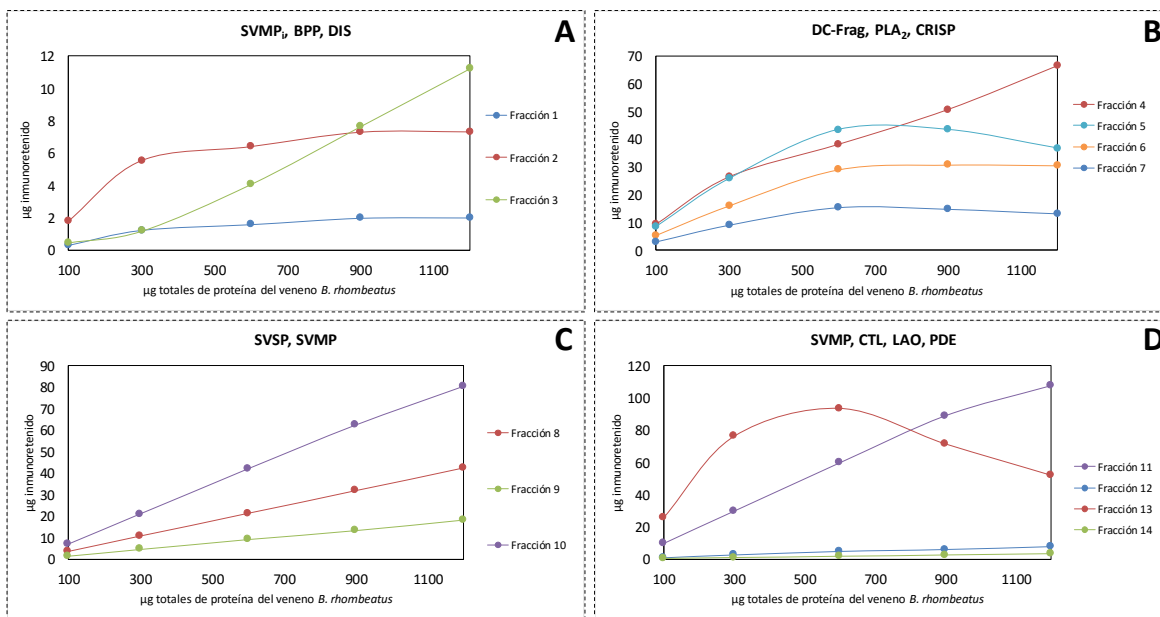
**Figura 32.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) por el antiveneno INS-PERU de Perú (Figs. 26 y S4, Tabla S20).



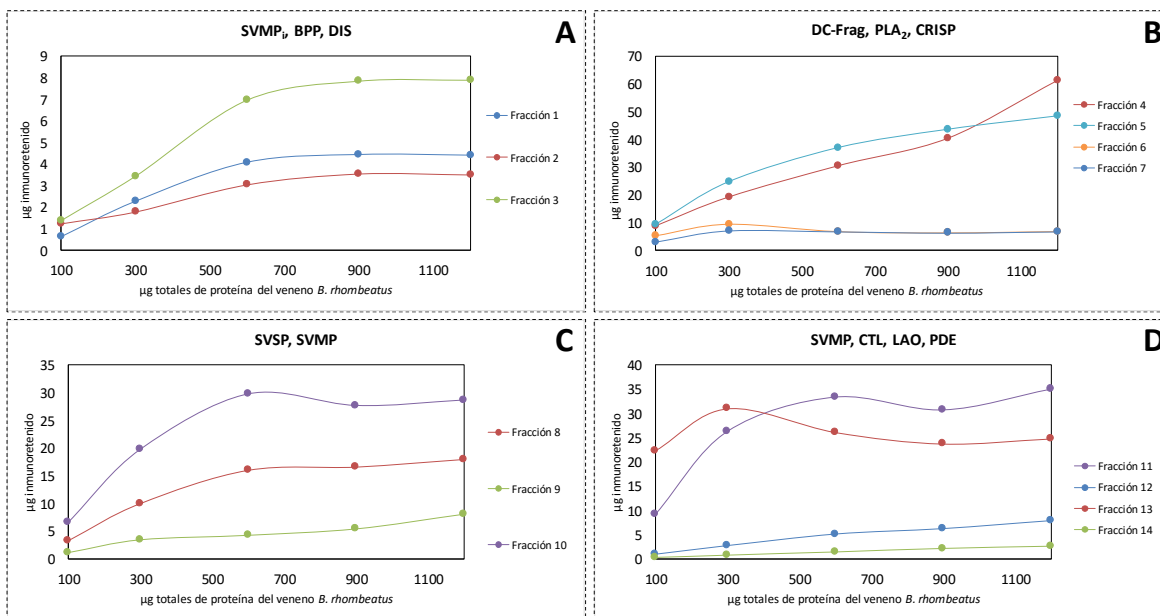
**Figura 33.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) por el antiveneno UCV de Venezuela (Figs. 26 y S4, Tabla S21).



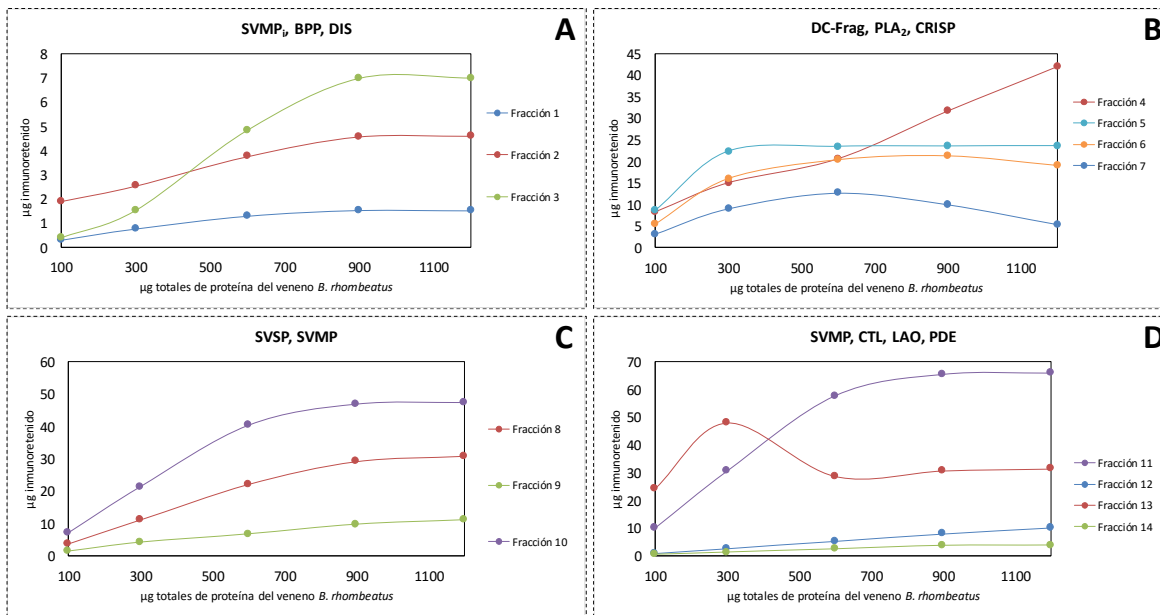
**Figura 34.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. asper* (*sensu stricto*) por el antiveneno BIOL de Argentina (Figs. 26 y S4, Tabla S22).



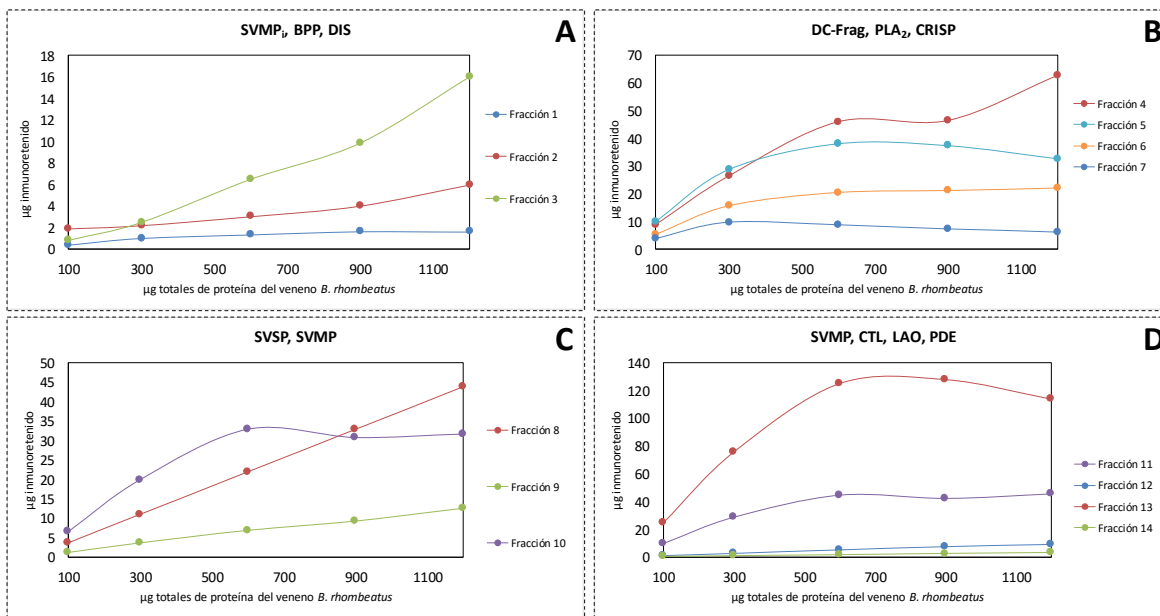
**Figura 35.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. rhombeatus* por el antiveneno **INS-COL** de Colombia (Figs. 26 y S5, Tabla S23).



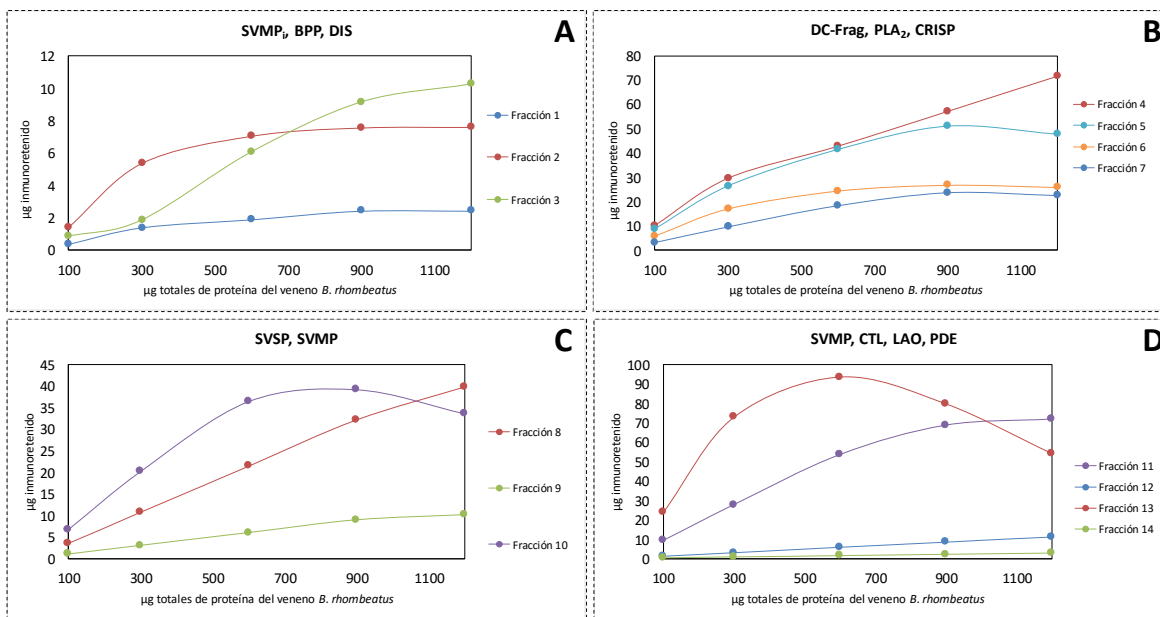
**Figura 36.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. rhombeatus* por el antiveneno **PROBIOL** de Colombia (Figs. 27 y S5, Tabla S24).



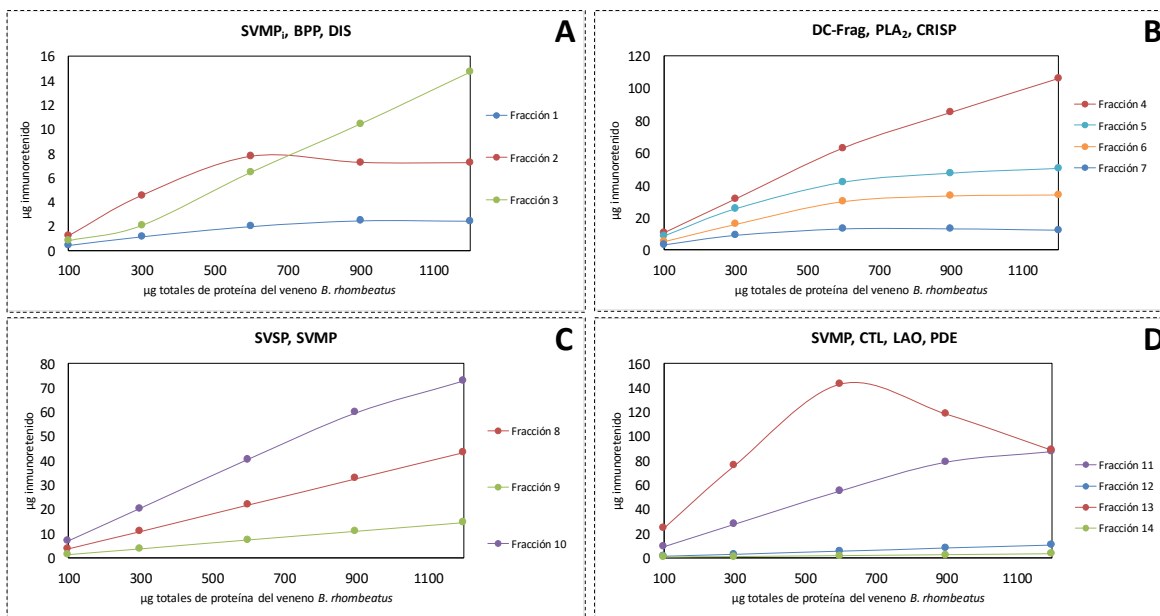
**Figura 37.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. rhombeatus* por el antiveneno ICP de Costa Rica (Figs. 27 y S5, Tabla S25).



**Figura 38.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. rhombeatus* por el antiveneno INS-PERU de Perú (Figs. 27 y S5, Tabla S26).

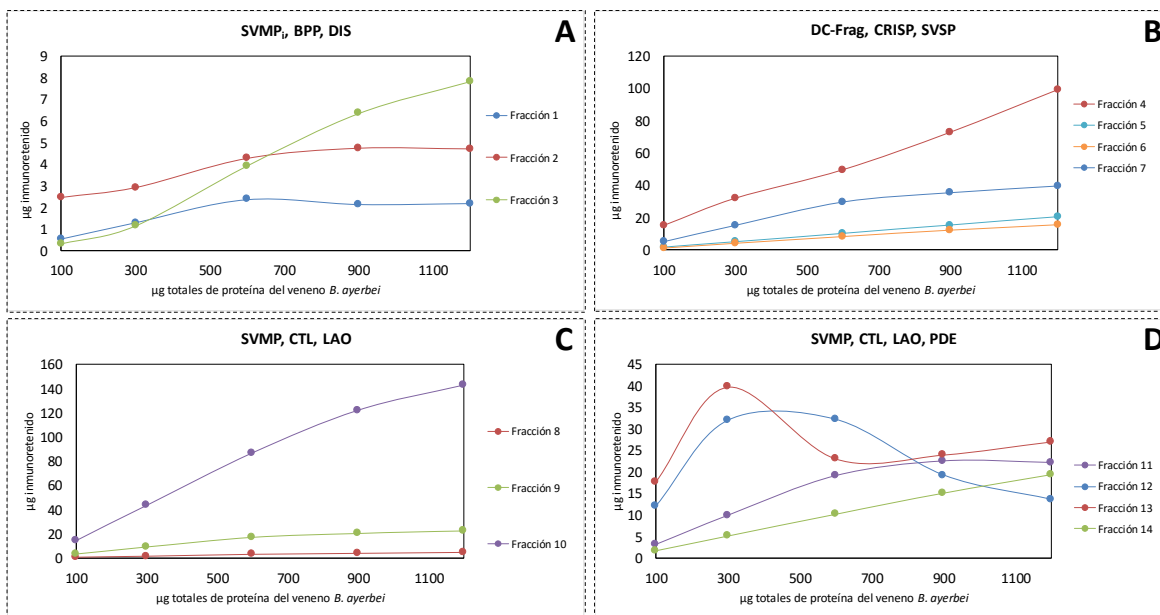


**Figura 39.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. rhombeatus* por el antiveneno UCV de Venezuela (Figs. 27 y S5, Tabla S27).

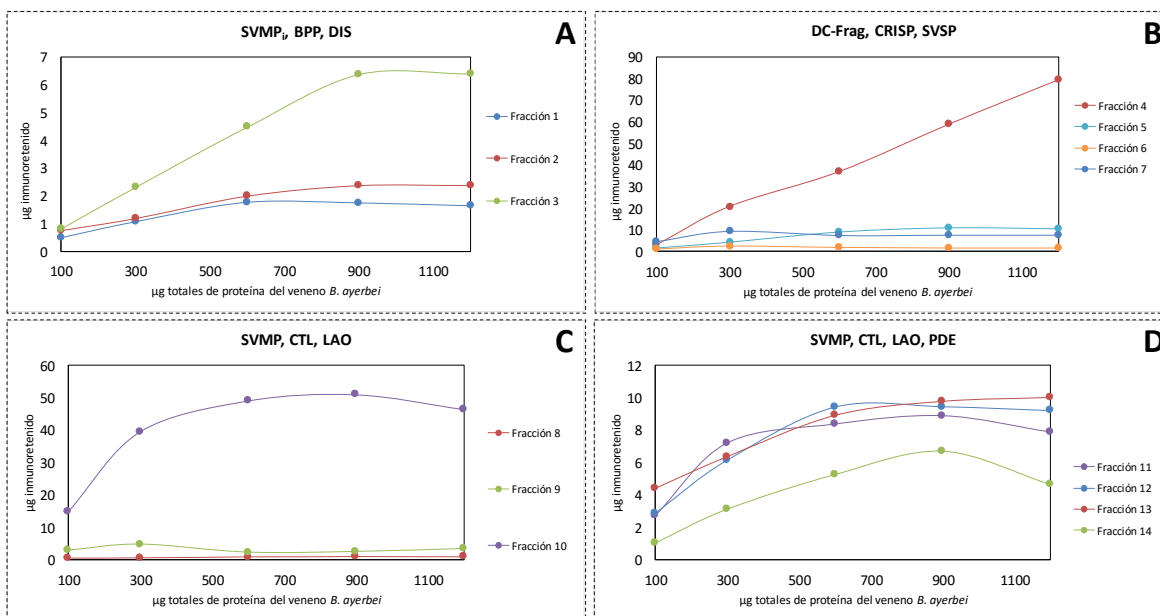


**Figura 40.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. rhombeatus* por el antiveneno BIOL de Argentina (Figs. 27 y S5, Tabla S28).

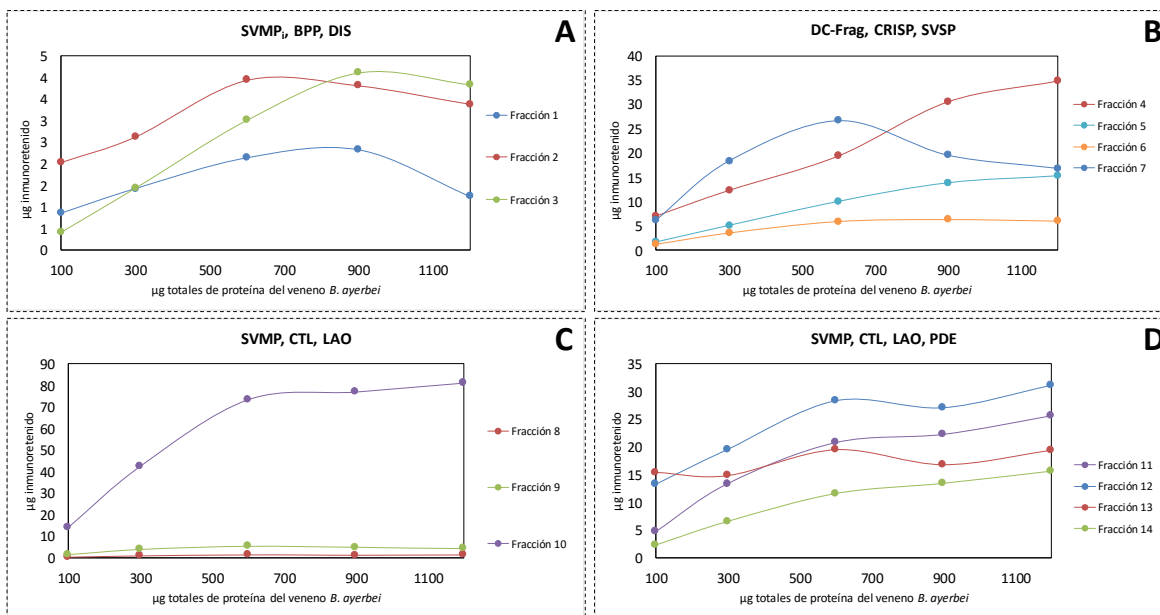




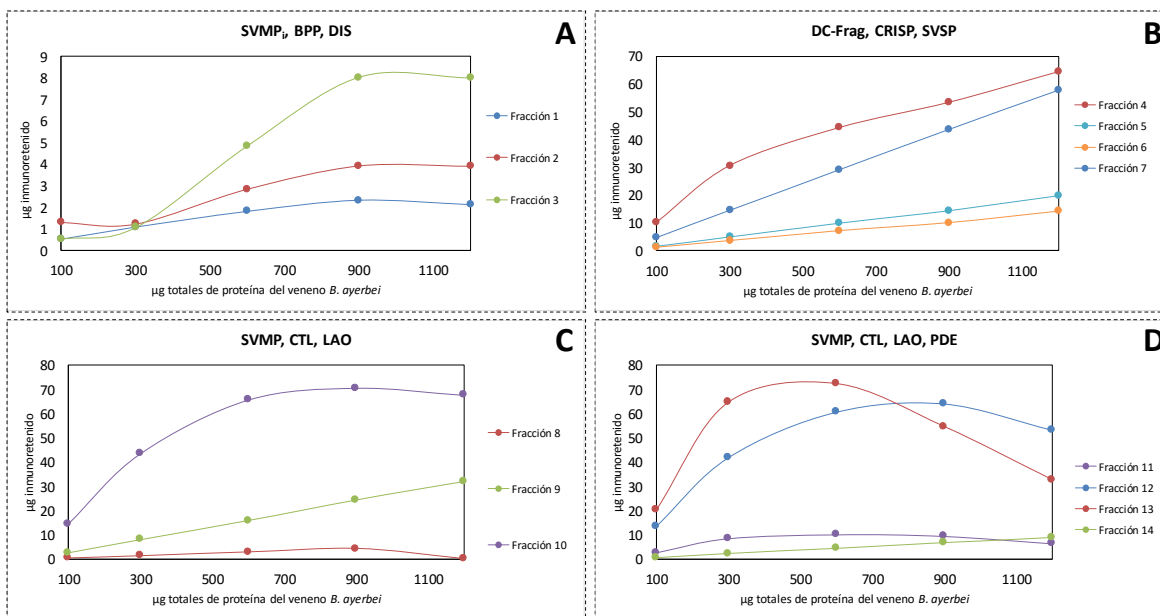
**Figura 41.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. ayerbei* por el antiveneno **INS-COL** de Colombia (Figs. 28 y S6, Tabla S29).



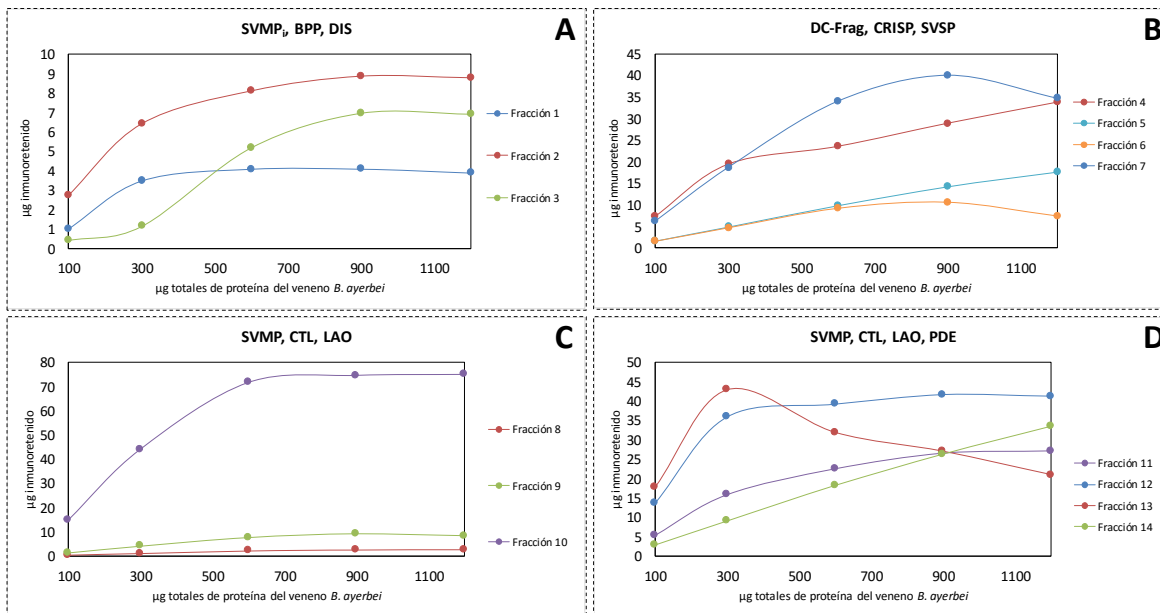
**Figura 42.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. ayerbei* por el antiveneno **PROBIOL** de Colombia (Figs. 28 y S6, Tabla S30).



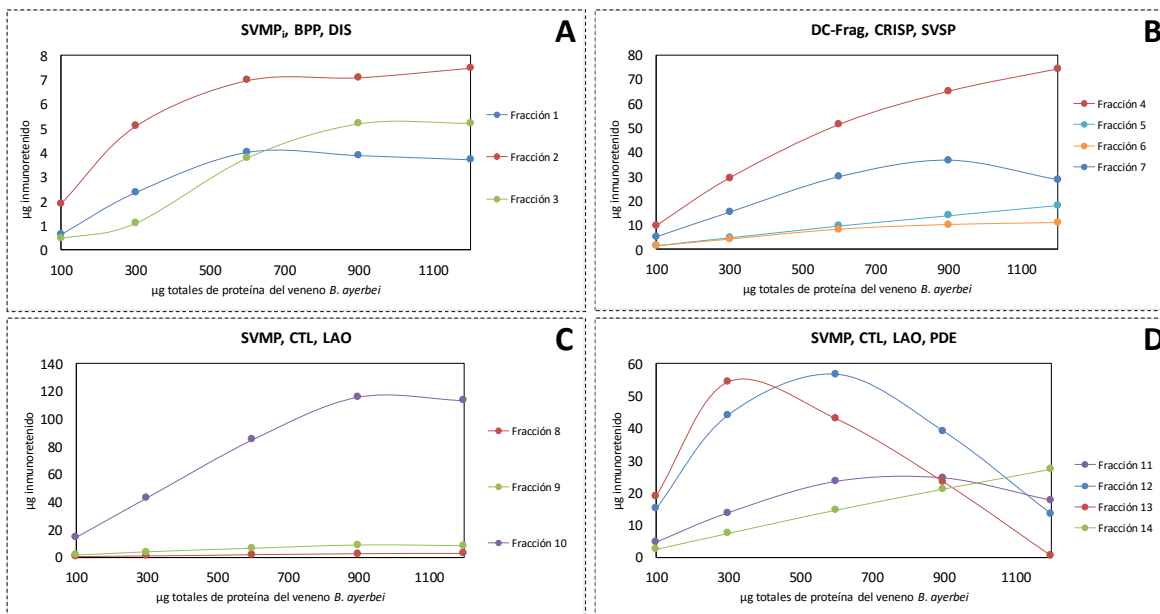
**Figura 43.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. ayerbei* por el antiveneno ICP de Costa Rica (Figs. 28 y S6, Tabla S31).



**Figura 44.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. ayerbei* por el antiveneno INS-PERU de Perú (Figs. 28 y S6, Tabla S32).



**Figura 45.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. ayerbei* por el antiveneno UCV de Venezuela (Figs. 28 y S6, Tabla S33).



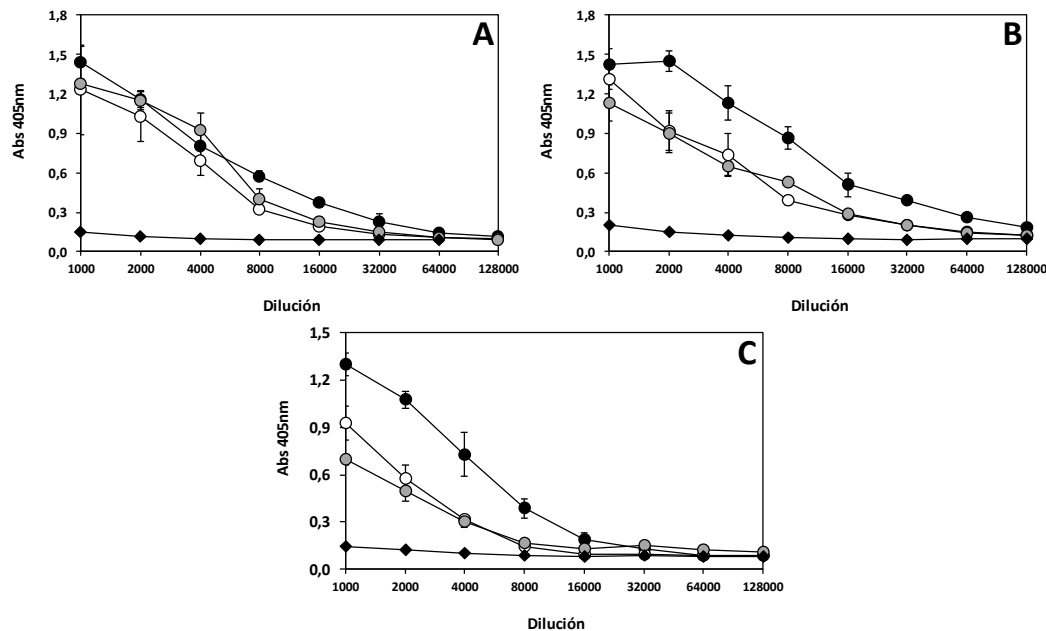
**Figura 46.** Capacidad de inmunoreconocimiento de los componentes del veneno de *B. ayerbei* por el antiveneno BIOL de Argentina (Figs. 28 y S6, Tabla S34).

La [Tabla 7](#) sintetiza la capacidad máxima de unión al total de toxinas de cada uno de los venenos de los linajes de *B. asper* por los diferentes antivenenos. Extrapolado a mg de veneno inmunocapturado por gramo de antiveneno, la clasificación de los antivenenos según

su respectiva capacidad de unión más alta a más baja hacia las toxinas totales de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* fue [BIOL > INS-PERU > UCV > INS-COL > ICP > PROBIOL], [BIOL > INS-COL > (UCV ~ INS-PERU) > ICP > PROBIOL] y [INS-COL > (BIOL ~ INS-PERU) > UCV > ICP > PROBIOL]. En términos de porcentaje de anticuerpos que se unen a toxinas, el orden de mayor a menor abundancia relativa fue [INS-PERU > (BIOL ~ INS-COL) > UCV > ICP > PROBIOL] para *B. asper* (*sensu stricto*), [INS-COL > (BIOL ~ INS-PERU) > (ICP ~ UCV ~ PROBIOL)] para *B. rhombeatus* y [(INS-COL ~ INS-PERU) > BIOL > (ICP ~ UCV ~ PROBIOL)] para *B. ayerbei*.

Aunque ninguno de los antivenenos superó al resto en su capacidad para inmunocapturar todos y cada uno de los componentes de los venenos de los linajes de *B. asper*, los resultados mostrados en las [Tablas S17-S34](#) y resumidos en las [Tablas 6 y 7](#) clasifican claramente los antivenenos en dos grupos según sus características de eficacia preclínica, con [BIOL, INS-PERU, INS-COL y UCV] ( $61.3 \pm 9.9$  (BAS),  $63.2 \pm 9.7$  (BRH) y  $52.7 \pm 6.9$  (BAY) mg V/g AV) en el grupo superior y [ICP > PROBIOL] ( $26.2 \pm 8.8$  (BAS),  $37.2 \pm 5.7$  (BRH), y  $29.5 \pm 6.0$  (BAY) mg V/g AV) en el grupo menos eficaz. Se observó la misma tendencia cuando la inmunoreactividad de INS-COL, ICP y PROBIOL contra los tres venenos de los linajes de *B. asper* se evaluó comparativamente mediante ELISA: INS-COL mostró el título más alto contra todos los venenos y los niveles más bajos de reactividad cruzada de ICP y PROBIOL contra los tres venenos fueron similares e indistinguibles entre sí ([Fig. 47](#)). Además, la comparación de las cantidades relativas (%) de anticuerpos anti-toxina en los diferentes antivenenos ([Tabla 7](#)), calculada asumiendo un sitio de unión al antígeno ocupado por molécula de anticuerpo inmovilizada, reveló que, en promedio,  $28.5 \pm 8.1\%$ ,  $27.6 \pm 5.2\%$  y el  $22.5 \pm 7.3\%$  de los anticuerpos de los antivenenos INS-COL, INS-PERU y BIOL, respectivamente, reconocieron determinantes antigénicos en las toxinas de cada uno de los tres venenos de *B. asper*; mientras que estas cifras fueron de  $18.7 \pm 6.5\%$ ,  $18.1 \pm 5.6\%$  y  $13.9 \pm 6.3\%$  en el caso de los antivenenos UCV, ICP y PROBIOL, respectivamente. INS-COL, PROBIOL e ICP mostraron porcentajes más altos de anticuerpos anti-BRH que anti-BAS y anti-BAY, mientras que BIOL y UCV contenían cantidades relativas equivalentes de anti-BAS y anti-BRH, pero un porcentaje significativamente menor de anticuerpos anti-BAY, y las cantidades relativas de anticuerpos anti-toxina en INS-PERU

fueron BAS > BRH > BAY (Tabla 7). Estas cifras caen dentro del rango de porcentajes (6-28%) de anticuerpos anti-toxina determinados para otros antivenenos comerciales ((255,259,260,323-325), y resultados no publicados). Los distintos perfiles de reactividad cruzada de los diferentes antivenenos botrópicos pueden atribuirse al proceso de inmunización, en particular al uso de venenos de diferentes especies de *Bothrops* o de diferentes variaciones geográficas de la misma especie nominal utilizada por los diferentes fabricantes, es decir INS-COL y PROBIOL (*B. atrox*, *B. asper*), INS-PERU (*B. atrox*, *B. pictus*, *B. barnetti*, *B. brazili* (326)), ICP (*B. asper* de poblaciones del Caribe y el Pacífico de Costa Rica), UCV (*B. atrox*, *B. colombiensis*, *B. venezuelensis*), BIOL (*B. asper* de origen geográfico desconocido) (314).



**Figura 47.** Curvas de titulación de los antivenenos polivalentes contra los venenos de tres linajes de *B. asper*. Los antivenenos INS-COL (●), PROBIOL (○), ICP (○) fueron diluidos serialmente por un factor de dos (iniciando en una dilución de 1/1000) y evaluados por ELISA contra los siguientes venenos: *B. asper* (*sensu stricto*) (A), *B. rhombeatus* (B) y *B. ayerbeii* (C). Suero normal equino fue incluido como control negativo (◆). Cada punto representa la media de un triplicado  $\pm$  SD. Diferencias estadísticamente significativas fueron observadas entre los títulos del antiveneno INS-COL vs. PROBIOL y/o ICP contra los venenos de *B. asper* (diluciones 1: 1000, 8000, 16000, 64000), *B. rhombeatus* (diluciones 1:2000-128000) y *B. ayerbeii* (diluciones 1:1000-16000).

**Tabla 7.** Resumen de los análisis de antivenómica de tercera generación de antivenenos polivalentes contra los venenos de tres linajes de *B. asper* del Suroccidente de Colombia.

Antiveneno (tipo de anticuerpo)	mg/vial	V	Capacidad máxima de unión		Masa Mol	Anticuerpos-antitoxina (%)		Anticuerpos neutralizantes de letalidad	
			(mg V/g AV)	(mg V/ vial)		2 sitios de unión a Ag ocupados	1 sitio de unión a Ag ocupado	% Abs neutralizantes de toxina**	% Abs (que unen y neutralizan toxinas)
INS-COL (IgG)	568	BAS	47.9	27.2	32.0	12.0	24.0	13.2	54.9
		BRH	66.2	37.6	28.0	18.9	37.8	16.9	44.6
		BAY	59.2	33.6	40.1	11.8	23.6	12.0	50.7
PROBIOL (IgG)	2007.4	BAS	20.0	40.1	33.8	4.7	9.5	2.5	26.7
		BRH	33.1	66.5	25.1	10.6	21.1	3.8	17.8
		BAY	25.3	50.8	36.0	5.6	11.2	4.1	36.0
ICP (IgG)	596.7	BAS	32.4	19.4	28.4	9.1	18.2	10.2	56.2
		BRH	41.2	24.6	27.9	11.8	23.6	12.0	50.7
		BAY	33.8	20.2	43.4	6.2	12.5	9.3	74.3
INS-PERU (IgG)	591.2	BAS	65.2	38.5	31.8	16.4	32.8	N.D.	N.D.
		BRH	53.5	31.6	30.8	13.9	27.8	N.D.	N.D.
		BAY	54.2	32.0	38.9	11.2	22.3	N.D.	N.D.
BIOL F(ab') <sub>2</sub>	592.6	BAS	71.3	42.3	31.4	12.5	25.1	N.D.	N.D.
		BRH	75.4	44.7	29.4	14.1	28.2	N.D.	N.D.
		BAY	54.4	32.3	42.0	7.1	14.3	N.D.	N.D.
UCV F(ab') <sub>2</sub>	419*	BAS	60.8	25.5	29.8	11.2	22.3	N.D.	N.D.
		BRH	57.8	24.2	28.1	11.3	22.6	N.D.	N.D.
		BAY	42.8	18.0	41.9	5.6	11.3	N.D.	N.D.

BAS: *B. asper (sensu stricto)*, BRH: *B. rhombeatus*, BAY: *B. ayerbei*, V: veneno, AV: antiveneno, Ag: antígeno, Abs: anticuerpos. N.D.: No determinado.

\* Dr. Mariana Cepeda (comunicación personal, 2020).

\*\* % Abs neutralizantes de letalidad por vial del % total de Abs que unen toxinas por vial.

### 3. Neutralización de los efectos biológicos de los venenos de *B. asper* por los antivenenos INS-COL, PROBIOL e ICP

#### 3.1 Letalidad

Se ha propuesto que una capacidad de inmunocaptura 20-25% de las proteínas totales del veneno (datos de antivenómica) se correlaciona con un buen resultado en un ensayo de neutralización de letalidad *in vivo* (327), y los porcentajes crecientes de inmunocaptura indican mayores potencias neutralizantes de los antídotos correspondientes. En la [Tabla 8](#) se resumen los resultados de las capacidades neutralizantes de los antivenenos colombianos INS-COL y PROBIOL y del ICP costarricense hacia los efectos letales, hemorrágicos ([Fig. 48](#)), coagulantes ([Fig. 49](#)), desfibrinogénantes, miotóxicos ([Fig. 50](#)), edematogénicos ([Figs. 51-54](#)), proteolíticos ([Fig. 55](#)) y hemolíticos indirectos ([Fig. 56](#)) de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* del suroccidente de Colombia.

Los tres antivenenos siguieron la "regla antivenómica" con respecto a su potencia para neutralizar el efecto letal de los venenos de los tres linajes de *B. asper*, así como los efectos coagulante y proteolítico ([Tabla 8](#)). Los antivenenos INS-COL e ICP mostraron capacidades estadísticamente indistinguibles para neutralizar el efecto hemolítico indirecto de los venenos de *B. asper* y *B. rhombeatus*, el efecto coagulante del veneno de *B. rhombeatus* y los efectos desfibrinogénante y miotóxico de los venenos de *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* ([Tabla 8](#)).

La fracción de moléculas de anticuerpos de unión a toxinas presentes en los antivenenos INS-COL, PROBIOL e ICP, que contribuyeron a la protección de los ratones del efecto letal de los venenos de los tres linajes de *B. asper*, se obtuvo dividiendo el porcentaje de anticuerpos neutralizantes (calculado a partir de la potencia del antiveneno, [Tabla Suplementaria S35](#)) entre el porcentaje de anticuerpos que reconocen toxina (calculado a partir de la capacidad máxima de unión del antiveneno a la proteína del veneno total) (*B. asper*, [Tablas S17-S22](#); *B. rhombeatus*, [Tablas S23 -S28](#); *B. ayerbei*, [Tablas S29-S34](#)). Para

estos cálculos, se asumió que los anticuerpos inmovilizados en las columnas de afinidad se unían en promedio a una molécula de antígeno por molécula de IgG/F(ab')<sub>2</sub>, mientras que en disolución los mismos anticuerpos tendrían ocupados sus dos sitios de unión al antígeno. Estas condiciones son empíricas, y están basadas en la experiencia del laboratorio (durante los últimos años) y en el ajuste más coherente de los datos, combinando los resultados de antivenómica y los ensayos de neutralización *in vivo*. Los resultados presentados en la [Tabla 7](#) revelaron que  $60.4 \pm 12.3\%$ ,  $50.1 \pm 5.2\%$  y  $26.8 \pm 9.1\%$  de los anticuerpos que unen toxinas de los antivenenos ICP, INS-COL y PROBIOL respectivamente, contribuyen con la neutralización letalidad. Expresado como abundancia relativa de anticuerpos neutralizantes de toxinas por vial, INS-COL presentó el valor más alto ( $14.0 \pm 2.6\%$ ), seguido de ICP ( $10.5 \pm 1.4\%$ ) y PROBIOL ( $3.5 \pm 0.9\%$ ) ([Tabla 7](#)). Las potencias (en mg de veneno neutralizados por gramo de anticuerpos de antiveneno) de INS-COL, ICP y PROBIOL para los venenos de los tres linajes de *B. asper* ([Tabla 8](#)) fueron  $58.2 \pm 4.1$ ,  $42.9 \pm 7.1$ , y  $13.6 \pm 4.1$  mg V/g AV, respectivamente.



**Tabla 8.** Neutralización de las actividades biológicas de los venenos de *B. asper* del suroccidente colombiano por los antivenenos polivalentes INS-COL, PROBIOL e ICP.

Veneno	Actividad	Dosis reto <sup>1</sup> [μgV]	DE <sub>50</sub> /DE <sup>2</sup> de las actividades neutralizadas por antivenenos polivalentes					
			INS-COL		PROBIOL		ICP	
			[mg V/mL AV]	[mg V/g AV]	[mg V/mL AV]	[mg V/g AV]	[mg V/mL AV]	[mg V/g AV]
<b>BAS</b>	Letalidad	403.6	5.0 (3.4-7.5)	71.4 (48.6-107.1)	1.0 (0.6-1.6)	14.3 (8.6-22.9)	3.4 (2.6-4.3)	48.6 (37.1-61.4)
	Potencia		3.75	53.6	0.75	10.7	2.55	36.4
	Hemorragia	14.4	13.4 ± 1.2 <sup>a,b</sup>	191.4 ± 17.1	3.2 ± 0.30 <sup>c</sup>	45.7 ± 4.3	6.7 ± 0.64	95.7 ± 9.1
	Coagulación	0.74	10.4 ± 0.06 <sup>a</sup>	148.6 ± 0.9	1.6 ± 0.001 <sup>c</sup>	22.9 ± 0.01	7.8 ± 0.05	111.4 ± 0.7
	Desfibrinación	4	4.0	57.1	1.0	14.3	2.0	28.6
	Miotoxicidad	50	5.5 ± 1.5 <sup>a</sup>	78.6 ± 21.4	2.1 ± 0.2 <sup>c</sup>	30 ± 2.9	3.3 ± 0.6	47.1 ± 8.6
	Edematogénica	5	2.15 ± 0.28	30.7 ± 4.0	N.N	N.N	1.30 ± 0.25	18.6 ± 3.6
	Proteolítica	12.5	3.48 ± 0.07 <sup>a</sup>	49.7 ± 1	1.26 ± 0.1	18 ± 1.4	2.05 ± 0.4	29.3 ± 5.7
Hemolítica	5.1	1.68 ± 0.09	24 ± 1.3	N.N	N.N	1.72 ± 0.03	24.6 ± 0.4	
<b>BRH</b>	Letalidad	219.6	5.6 (5.0-6.3)	80 (71.4-90)	1.1 (0.6-2.0)	15.7 (8.6-28.6)	3.9 (2.6-5.8)	55.7 (37.1-82.9)
	Potencia		4.20	60.0	0.83	11.8	2.93	41.8
	Hemorragia	35.5	8.2 ± 0.85 <sup>a</sup>	117.1 ± 12.1	3.1 ± 0.62 <sup>c</sup>	44.3 ± 8.9	9.5 ± 0.64	135.7 ± 9.1
	Coagulación	0.42	9.7 ± 0.18 <sup>a</sup>	138.6 ± 2.6	1.4 ± 0.001 <sup>c</sup>	20 ± 0.01	9.3 ± 0.06	132.9 ± 0.9
	Desfibrinación	6	2.0	28.6	1.0	14.3	2.0	28.6
	Miotoxicidad	50	8.9 ± 1.6 <sup>a</sup>	127.1 ± 22.9	2.1 ± 0.7 <sup>c</sup>	30 ± 10	7.7 ± 3.7	110 ± 52.9
	Edematogénica	5	1.48 ± 0.14	21 ± 2.0	N.N	N.N	1.00 ± 0.18	14.3 ± 2.6
	Proteolítica	12.5	3.00 ± 0.04 <sup>a</sup>	42.9 ± 0.6	0.88 ± 0.03	12.6 ± 0.4	1.55 ± 0.03	22.1 ± 0.4
Hemolítica	5.1	1.65 ± 0.03	23.6 ± 0.4	N.N	N.N	1.66 ± 0.03	23.7 ± 0.4	
<b>BAY</b>	Letalidad	200.4	5.7 (4.9-6.6)	81.4 (70-94.3)	1.7 (0.7-2.4)	24.3 (10-34.3)	4.7 (4.4-5.0)	67.1 (62.9-71.4)
	Potencia		4.28	61.1	1.28	18.2	3.53	50.4
	Hemorragia	2.4	7.2 ± 0.68 <sup>a,b</sup>	102.9 ± 9.7	2.7 ± 0.39	38.6 ± 5.6	4.6 ± 1.12	65.7 ± 16
	Coagulación	1.92	8.4 ± 0.06 <sup>a</sup>	120.0 ± 0.9	1.5 ± 0.001 <sup>c</sup>	21.4 ± 0.01	6.4 ± 0.01	91.4 ± 0.1
	Desfibrinación	6	1.0	14.3	0.5	7.1	1.0	14.3
	Miotoxicidad	50	4.4 ± 1.3 <sup>a</sup>	62.9 ± 18.6	1.6 ± 0.9 <sup>c</sup>	22.9 ± 12.9	4.8 ± 0.9	68.6 ± 12.9
	Edematogénica	5	1.49 ± 0.67	21.3 ± 9.6	N.N	N.N	1.98 ± 0.54	28.7 ± 7.7
	Proteolítica	12.5	2.4 ± 0.44 <sup>a</sup>	34.3 ± 6.3	0.99 ± 0.06	14.1 ± 0.9	1.33 ± 0.02	19 ± 0.3
Hemolítica	5.1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	

Con fines comparativos, los ensayos de neutralización se realizaron con los antivenenos previamente dializados y liofilizados para los experimentos de antivenómica a una concentración de 70 mg/mL. Antivenenos polivalentes producidos por el Instituto Nacional de Salud, Colombia (INS-COL); Laboratorios Probiol S.A., Colombia (PROBIOL); Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica (ICP). <sup>1</sup>La [Tabla 2](#) describe las dosis de referencia y el

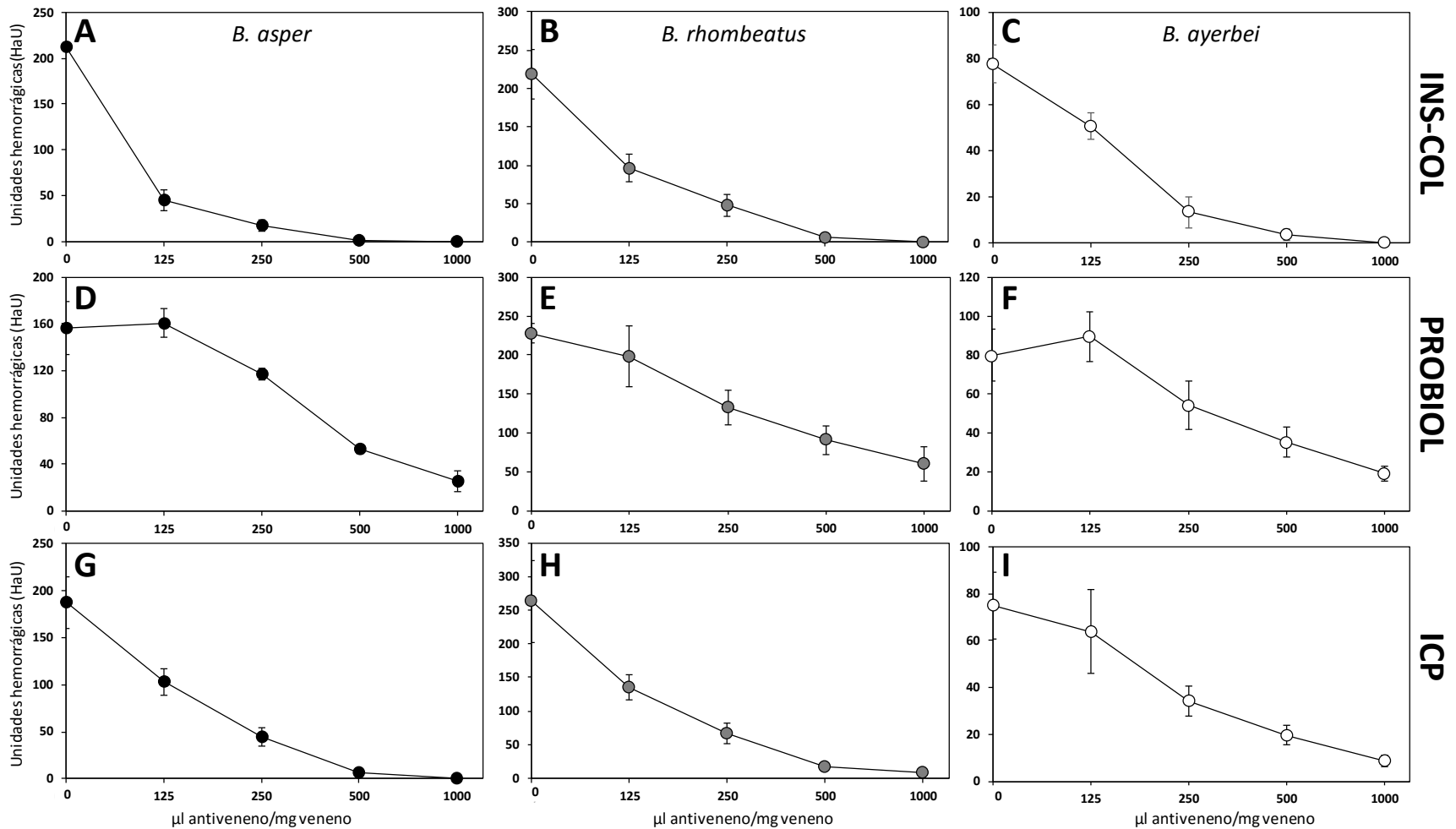
número de dosis usadas para calcular la dosis reto.<sup>2</sup> La neutralización de las actividades letal, hemorrágica, miotóxica, edematogénica, proteolítica y hemolítica se expresa como Dosis Efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) y la neutralización de las actividades coagulante y desfibrinogenante se expresa como Dosis Efectiva (DE). La potencia fue calculada como  $[(n-1)/DE_{50}] \times DL_{50}$  (para detalles, ver la sección de Materiales y Métodos). Las dosis en  $\mu\text{L}$  antiveneno/mg veneno fueron convertidas a mg veneno (V)/mL antiveneno (AV) y mg V/g AV. Las diferencias significativas entre los grupos INS-COL vs. PROBIOL, INS-COL vs. ICP, PROBIOL vs. ICP se representan con las letras a, b y c (superíndices) respectivamente. N.D: no determinada. N.N: el efecto no fue neutralizado hasta el 50% incluso con la proporción de veneno/antiveneno más alta.

### **3.2. Neutralización de la actividad hemorrágica**

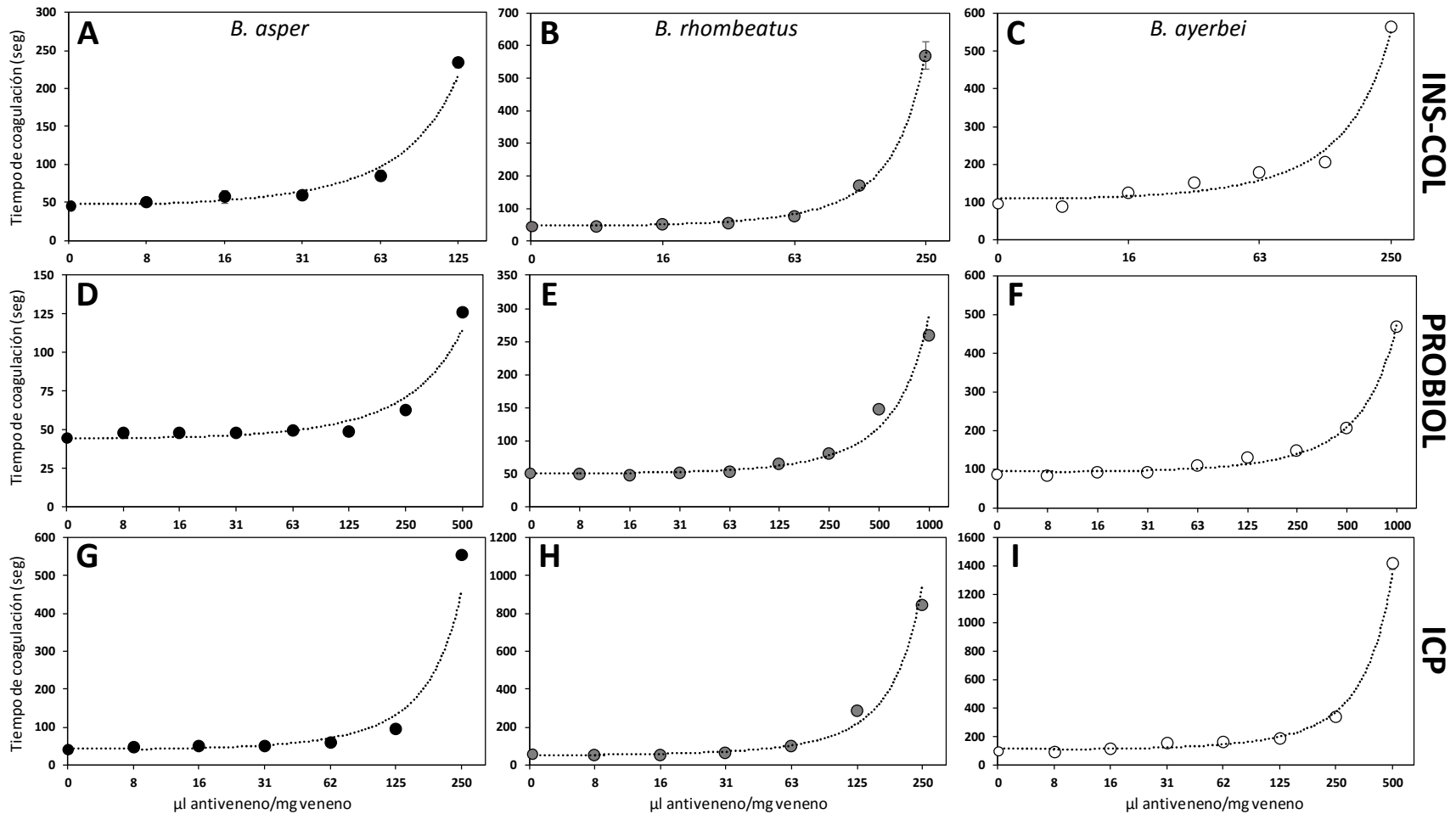
La hemorragia producida por los tres venenos fue neutralizada casi por completo por los antivenenos INS-COL e ICP a una proporción de 1000  $\mu$ L antiveneno/mg veneno (Fig. 48, paneles A-C, G-I). A esa misma proporción, una lesión hemorrágica entre 50 y 100 mm<sup>2</sup> fue observada con el antiveneno PROBIOL (Fig. 48, paneles D-F). Las DE<sub>50</sub> mostraron que el antiveneno INS-COL tuvo la mayor capacidad neutralizante en comparación con los otros antivenenos ( $p < 0.05$ ), seguido por los antivenenos ICP y PROBIOL (Tabla 8).

### **3.3. Neutralización de las actividades coagulante y desfibrinogenante**

Los antivenenos siguieron la misma tendencia respecto a la neutralización de las actividades coagulante y desfibrinogenante. En este sentido, los antivenenos INS-COL e ICP prolongaron los tiempos de coagulación por encima de 30 min a una proporción de 250  $\mu$ L antiveneno/mg veneno (Fig. 49, paneles A-C, G-I), mientras que PROBIOL a una proporción de 500  $\mu$ L antiveneno/mg veneno no triplicó el tiempo de coagulación respecto al control positivo (Fig. 49, paneles D-F). La DE<sub>50</sub> y DE de PROBIOL para neutralizar las actividades coagulante y desfibrinogenante de los tres venenos fueron significativamente más bajas que las de INS-COL e ICP (Tabla 8).



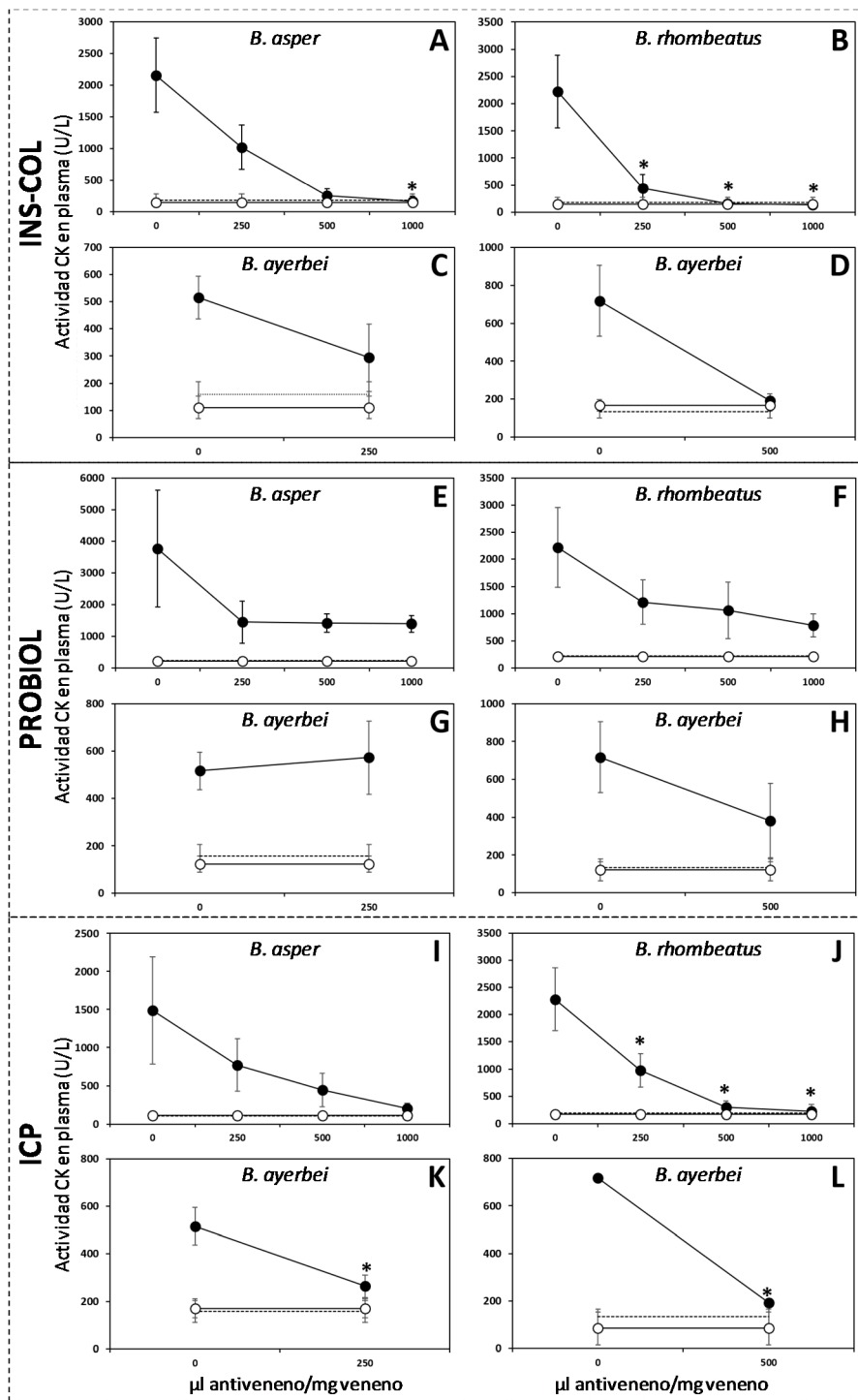
**Figura 48.** Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-C), PROBIOL (D-F) e ICP (G-I) frente al efecto hemorrágico causado por los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) (●), *B. rhombeatus* (◐), *B. ayerbei* (◑). Las lesiones hemorrágicas fueron medidas como unidades hemorrágicas (HaU) (263) 2h después de la inyección intradérmica de 10 DHM (dosis reto) mezclada con antiveneno en la proporciones indicadas en la figura. Cada punto representa la media  $\pm$  SD de 4 réplicas. En todos los ensayos, diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) fueron observadas entre las proporciones de 500-1000  $\mu$ L de antiveneno/ mg veneno respecto al control positivo.



**Figura 49.** Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-C), PROBIOL (D-F) e ICP (G-I) frente al efecto coagulante causado por los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) (●), *B. rhombeatus* (●), *B. ayerbei* (○). El tiempo de coagulación fue reportado después de mezclar e incubar 2 DCM (dosis reto) con diferentes proporciones de antiveneno, como se indica en la figura, y añadirlos sobre plasma humano. Cada punto representa la media de un duplicado  $\pm$  SD.

### 3.4. Neutralización de la mitotoxicidad

El efecto mitotóxico de los venenos fue neutralizado casi por completo por los antivenenos INS-COL e ICP a una proporción de 1000  $\mu$ L antiveneno/mg veneno (Fig. 50, paneles A-D, I-L), mientras que PROBIOL mostró una capacidad de neutralización promedio de aproximadamente del 60% en las proporciones de antiveneno/veneno más altas (Fig. 50, paneles E-H). En consecuencia, las  $DE_{50}$  de INS-COL e ICP son estadísticamente indistinguibles entre sí y significativamente ( $p < 0.05$ ) más altas que las de PROBIOL para cada veneno de los linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano (Tabla 8). Adicionalmente, se hipotetizó que una baja proporción de antiveneno (250  $\mu$ L antiveneno/mg veneno) neutralizaría la leve actividad mitotóxica reportada para el veneno de *B. ayerbeii* (64). Sin embargo, debido a que el efecto no fue neutralizado completamente (Figs. 50, paneles C, G, K) se probó una proporción de 500  $\mu$ L antiveneno/mg veneno; en este caso, los antivenenos producidos por INS-COL e ICP neutralizaron alrededor del 100% del efecto, y PROBIOL neutralizó el 50% de la mionecrosis (Figs. 50, paneles D, H, L).



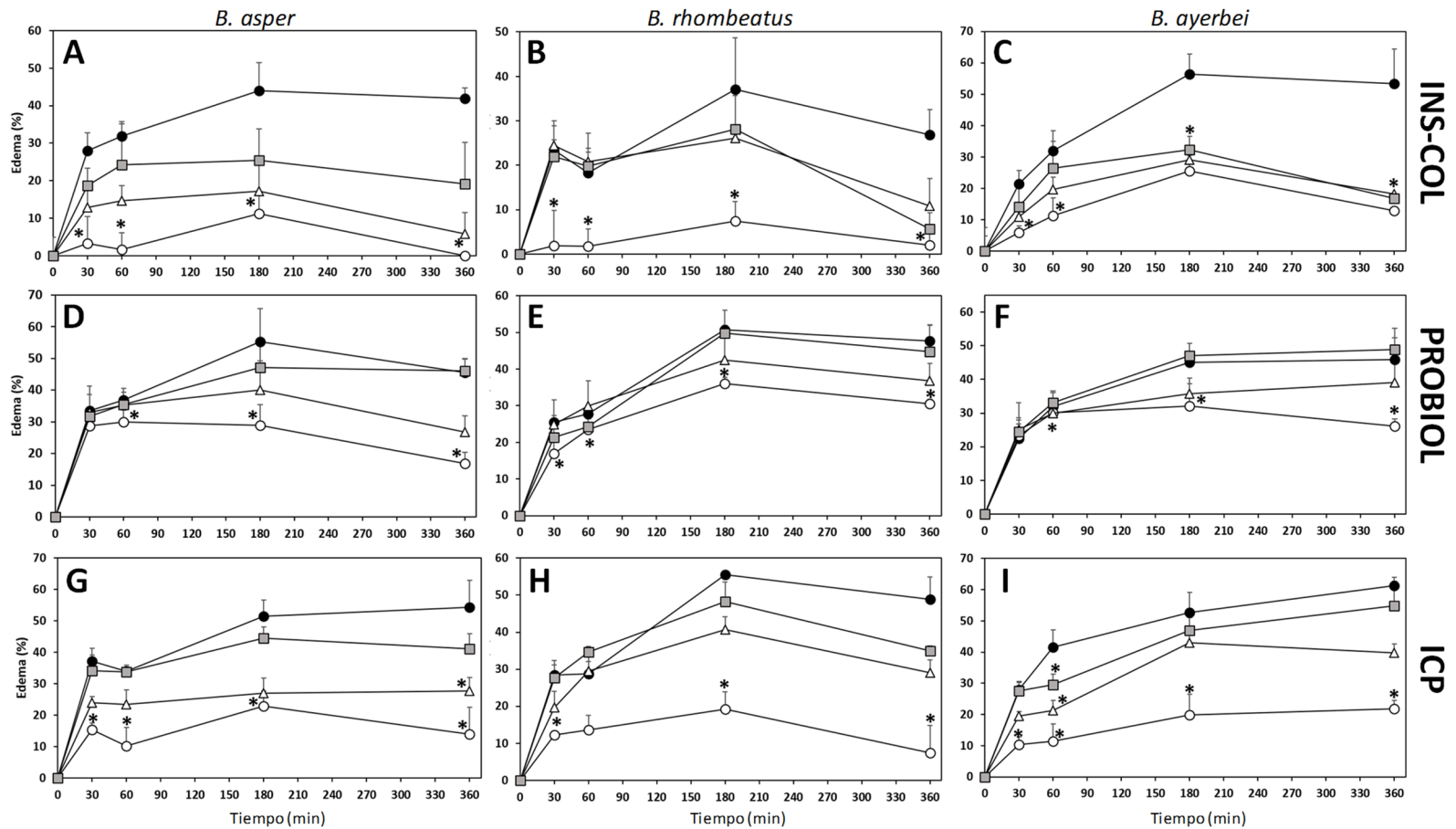
**Figura 50.** Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-D), PROBIOL (E-H), e ICP (I-L), frente al efecto miotóxico causado por los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) (A, E, I), *B. rhombeatus* (B, F, J) y *B. ayerbeii* (C, D, G, H, K, L). El daño muscular fue medido como la actividad CK en plasma 3h después de la inyección intramuscular de 50 µg de veneno mezclado con las proporciones de antiveneno indicadas en la figura (●). Control de antiveneno (○), control con PBS (---). Cada punto representa la media de cuatro réplicas ± SD. Las diferencias estadísticas (p<0.05) respecto al control veneno se representan con un asterisco.

### 3.5. Neutralización de la actividad edematogénica

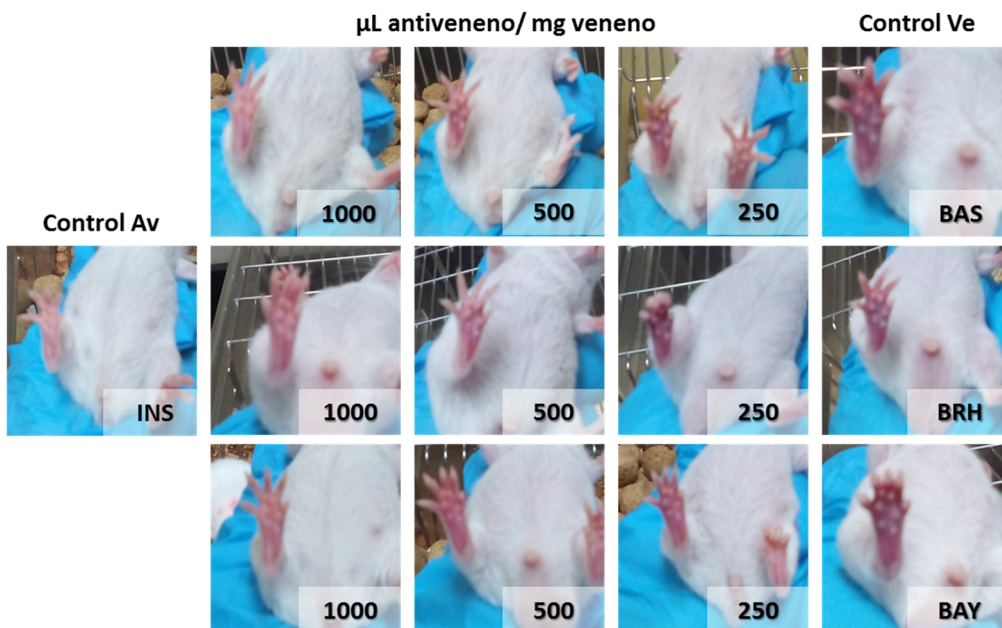
Los antivenenos INS-COL e ICP neutralizaron eficazmente el efecto edematogénico de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbeii*, aunque el producto colombiano exhibió una DE<sub>50</sub> más alta en comparación con el antiveneno costarricense (Tabla 8). Por el contrario, el antiveneno PROBIOL, incluso con la proporción más alta de antiveneno/veneno probada, no redujo el efecto al 50% (Tabla 8). Las curvas de la actividad edematogénica, en las cuales los ratones fueron monitoreados durante 360 min (Fig. 51), mostraron que los antivenenos INS-COL e ICP neutralizaron el edema de todos los venenos por encima del 50%, con la proporción más alta de antiveneno en los primeros 30 minutos (Fig. 51, paneles A-C, G-I), mientras que el antiveneno PROBIOL neutralizó parcialmente (en un 30%) el edema producido por *B. rhombeatus* (Fig. 51, paneles D-F). En general, el efecto neutralizante de los antivenenos se mantuvo seis horas después de la inyección del veneno (Fig. 51). Adicionalmente, los antivenenos INS-COL e ICP neutralizaron el efecto vasculotóxico producido por el veneno contribuyendo en paralelo a la neutralización de la hemorragia (Figs. 52-54).

Por otra parte, en algunos experimentos que implican mezclas con el antiveneno de PROBIOL, el edema aumentó por encima del tamaño del control positivo (ratones inyectados con veneno solo) (Fig. 51, paneles D-F). Esta misma circunstancia ha sido descrita en trabajos previos utilizando veneno de *B. asper* de Costa Rica (273). Este fenómeno podría ser explicado como resultado de la actividad enzimática de algunos componentes del veneno, capaces de ocasionar la liberación proteolítica de péptidos vasoactivos a partir de precursores del suero residuales (i.e.,  $\gamma$ -globulinas) presentes como contaminantes en los antivenenos durante el tiempo de incubación de la mezcla de antiveneno/veneno. Los péptidos vasoactivos favorecerían la permeabilidad vascular y por lo tanto el edema (273). El hecho de que este evento se haya observado principalmente en experimentos con el antiveneno que presenta la mayor cantidad de impurezas de proteínas plasmáticas, PROBIOL (Fig. 25, Tabla S15), apoyaría esta hipotética explicación.

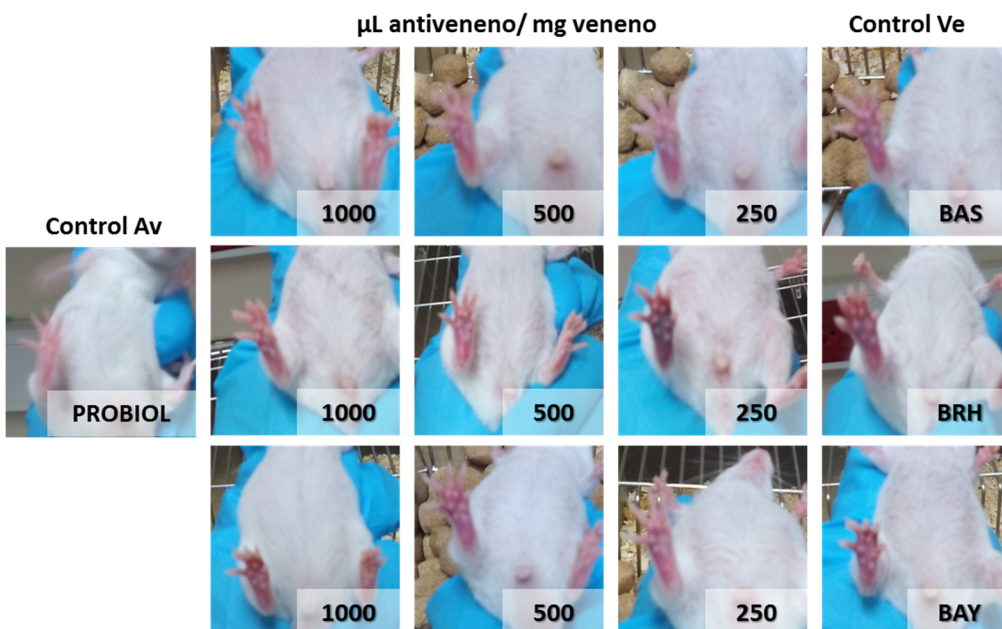




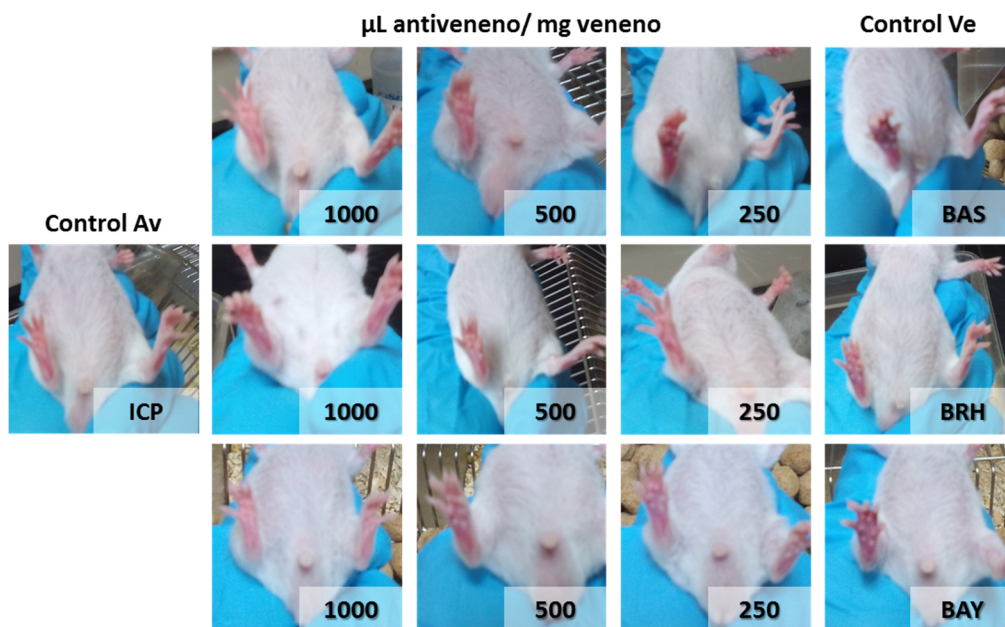
**Figura 51.** Comparación de la capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (A-C), PROBIOL (D-F) e ICP (G-I) frente al efecto edematogénico producido por los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) (A, D, G), *B. rhombeatus* (B, E, H) y *B. ayerbei* (C, F, I). El edema fue medido como el incremento en el grosor de la almohadilla plantar del ratón en comparación con el control negativo (PBS) y monitorizado durante 6h después de la inyección subcutánea de 5 µg de veneno (●) mezclado con 1000 µL antiveneno/mg veneno (○), 500 µL antiveneno/mg veneno (◻), 250 µL antiveneno/mg veneno (◻). Cada punto representa la media de cuatro réplicas ± SD. Las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) respecto al control veneno se representan con un asterisco.



**Figura 52.** Registro fotográfico de la neutralización del edema producido por los venenos *B. asper* (*sensu stricto*) (BAS), *B. rhombeatus* (BRH) y *B. ayerbei* (BAY) por el antiveneno **INS-COL**. Av: antiveneno, Ve: veneno. En las proporciones 1000 µL antiveneno/mg de veneno es evidente la neutralización del efecto vasculotóxico en comparación con el control positivo de todos los venenos.



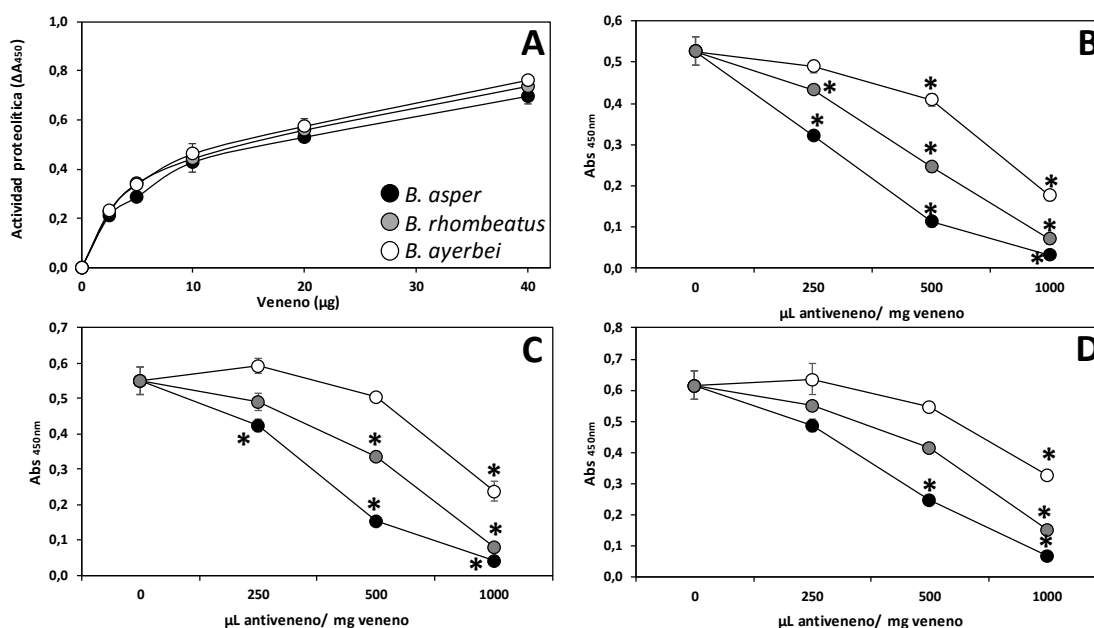
**Figura 53.** Registro fotográfico de la neutralización del edema producido por los venenos *B. asper* (*sensu stricto*) (BAS), *B. rhombeatus* (BRH) y *B. ayerbei* (BAY) por el antiveneno **PROBIOL**. Av: antiveneno, Ve: veneno. La neutralización del efecto vasculotóxico solo fue evidente en los ratones inyectados con veneno de *B. asper* a una proporción 1000 µL antiveneno/mg veneno.



**Figura 54.** Registro fotográfico de la neutralización del edema producido por los venenos *B. asper (sensu stricto)* (BAS), *B. rhombeatus* (BRH) y *B. ayerbei* (BAY) por el antiveneno ICP. Av: antiveneno, Ve: veneno. En las proporciones 1000  $\mu\text{L}$  antiveneno/mg de veneno es evidente la neutralización del efecto vasculotóxico en comparación con el control positivo de todos los venenos.

### 3.6. Neutralización de la actividad proteolítica

La actividad proteolítica de los tres venenos (*B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus*, y *B. ayerbei*) fue similar (Fig. 55, panel A). Este efecto se atribuye principalmente a la acción de serina proteasas y SVMP dependientes de  $\text{Zn}^{2+}$  presentes en el veneno de *B. asper* (257). El antiveneno INS-COL neutralizó efectivamente la actividad proteolítica de los venenos de los tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano ( $\text{ED}_{50} = 42.3 \pm 7.7$  mg de veneno/g de antiveneno), seguido en orden de potencia por los antivenenos ICP y PROBIOL ( $23.5 \pm 5.3$  y  $14.9 \pm 2.8$  mg veneno/g antiveneno), respectivamente (Fig. 55, paneles B-C, Tabla 8). Estos resultados también muestran que, el patrón de eficacia neutralizante de la actividad proteolítica de los venenos por los tres antivenenos testados (INS-COL > ICP > PROBIOL) fue similar al de la neutralización de las actividades coagulante y hemorrágica (Tabla 8).

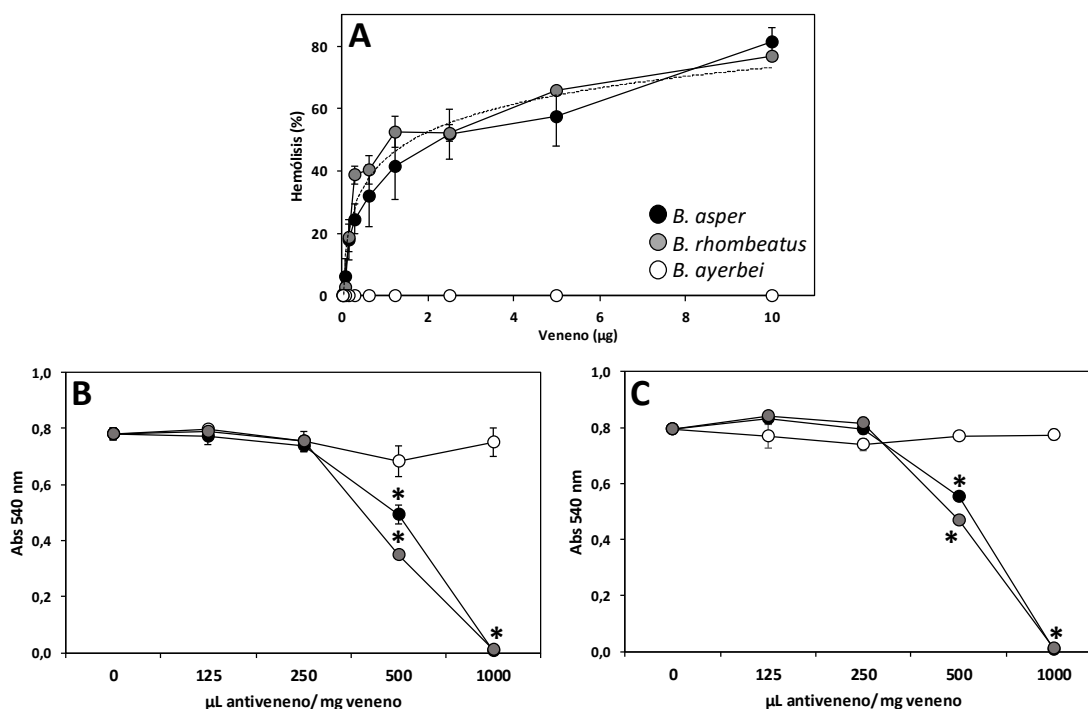


**Figura 55.** Actividad proteolítica de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbeii* (A) y capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (●), PROBIOL (◐) e ICP (○) frente a los venenos de *B. asper* (B) y *B. rhombeatus* (C) y *B. ayerbeii* (D). La neutralización de la actividad proteolítica fue medida sobre azocaseína, como se describe en la sección de Materiales y Métodos, 90 min después de mezclar e incubar 12.5 μg de veneno (dosis reto) con las proporciones de antiveneno indicadas en la figura. Cada punto representa la media de un triplicado ± SD. Las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) respecto al control veneno se representan con un asterisco.

### 3.7. Neutralización de la actividad hemolítica indirecta

Los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) y *B. rhombeatus* mostraron actividad hemolítica indirecta, pero no el veneno de *B. ayerbeii* (Fig. 56A). Este resultado es congruente con los ensayos de miotoxicidad *in vivo* reportados previamente por Mora-Obando *et al.* (64). Este efecto está asociado a una alta abundancia de PLA<sub>2</sub> miotóxicas y se cuantificó midiendo la actividad fosfolipasa del veneno en eritrocitos enriquecidos con fosfolípidos como sustrato (328). La similar actividad hemolítica indirecta de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) y *B. rhombeatus* (Fig. 56A) fue neutralizada por los antivenenos INS-COL e ICP con una ED<sub>50</sub> similar de  $24.0 \pm 0.5$  mg de veneno/g de antiveneno (Tabla 8), mientras que PROBIOL no mostró eficacia en la neutralización de la actividad hemolítica indirecta de los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*) y *B. rhombeatus* incluso en una

proporción de 2000  $\mu\text{L}$  de antiveneno/mg de veneno (datos no mostrados).



**Figura 56.** Efecto hemolítico indirecto producido por los venenos de *B. asper* (*sensu stricto*), *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* (A) y capacidad neutralizante de los antivenenos INS-COL (●), PROBIOL (○) e ICP (○) frente a los venenos de *B. asper* (B) y *B. rhombeatus* (C). La neutralización de la hemólisis indirecta fue medida sobre eritrocitos de conejo, como se describe en la sección de Materiales y Métodos, 1h después de mezclar e incubar 5.1  $\mu\text{g}$  de veneno (dosis reto) con antiveneno en las proporciones indicadas en la figura. Cada punto representa la media de un triplicado  $\pm$  SD. Las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) respecto al control veneno se representan con un asterisco.

### 3.8. Consideraciones adicionales

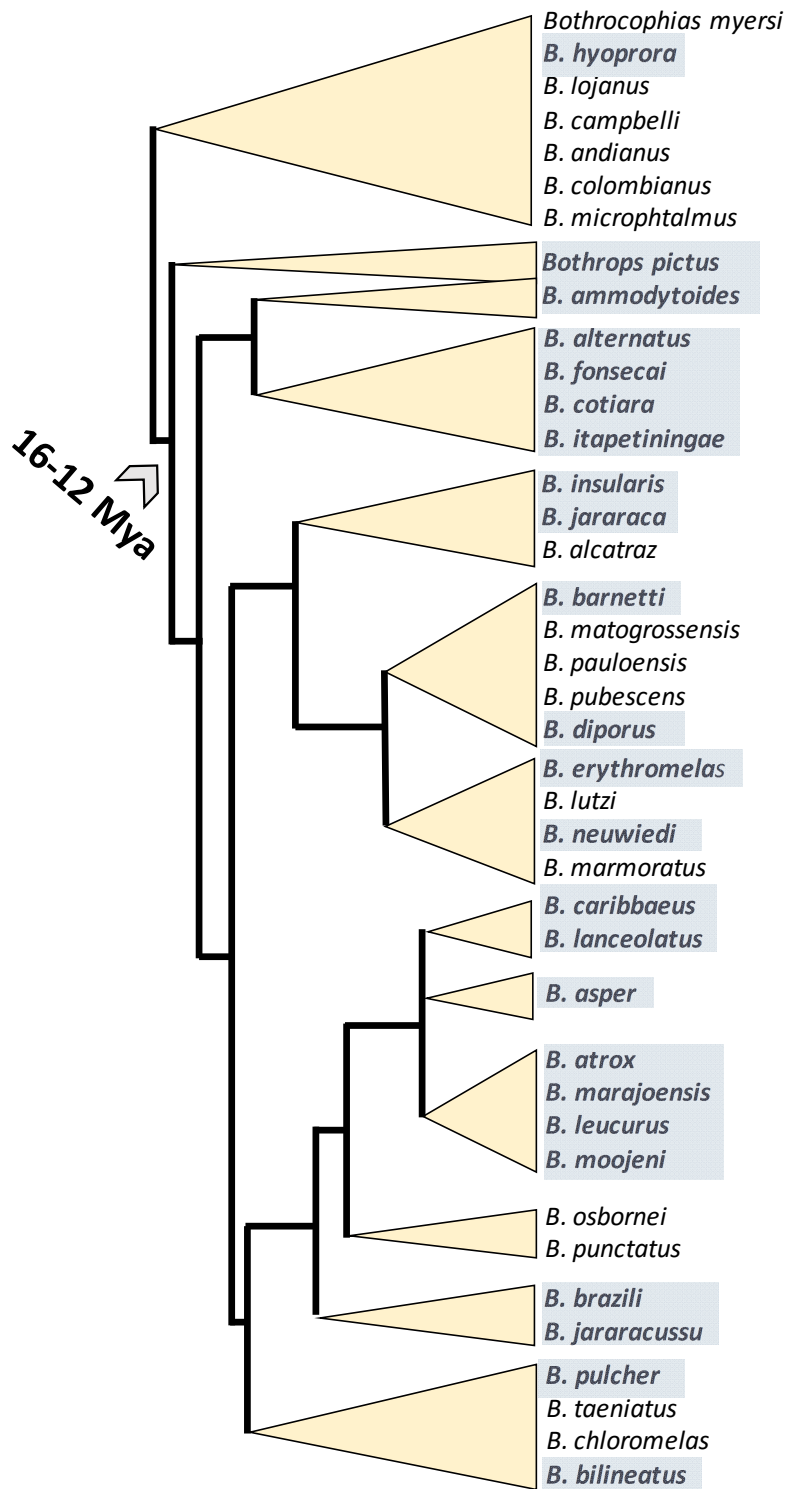
Nuestros datos confirman y amplían estudios previos. Otero *et al.* (2002) reportaron un estudio comparativo de la capacidad neutralizante de cuatro antivenenos polivalentes fabricados en Colombia (INS-COL, PROBIOL), Venezuela (UCV) y México (Antivipmyn®, Instituto Bioclon) contra los efectos farmacológicos y enzimáticos de los venenos de *B. asper* y *Porthidium nasutum* de Antioquia (noroeste de Colombia) y Chocó (oeste de Colombia) (83). En dicho estudio, los antivenenos INS-COL y Antivipmyn® mostraron la mayor eficacia neutralizante contra la letalidad y otros efectos farmacológicos



(hemorrágicos, edematogénicos, mionecróticos, desfibrinogénantes y hemolíticos indirectos) de un *pool* de veneno de *B. asper* de 40 a 45 muestras de diferentes regiones de Antioquia y Chocó. Por el contrario, el antiveneno PROBIOL presentó la menor capacidad neutralizante hacia las mismas actividades, y el antiveneno UCV venezolano tuvo capacidades intermedias de neutralización.

Comprender la base de la efectividad de los antivenenos contra venenos homólogos y heterólogos requiere de la evaluación cuantitativa del perfil de inmunoreconocimiento de cada componente del veneno. En esta investigación hemos aplicado antivenómica de tercera generación con el fin de comparar la inmunoreactividad específica y paraespecífica de seis antivenenos botrópicos contra los venenos de tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano. El resultado del análisis de antivenómica mostró que las principales familias de toxinas, i.e., SVMP, PLA<sub>2</sub>, CRISP, SVSP, CTL (162), fueron inmunocapturadas en condiciones de máxima capacidad de unión a la columna de inmuoafinidad con una eficacia media del 62-87% (Tabla 6). Estos resultados indican claramente que la paraespecificidad mostrada por los seis antivenenos botrópicos contra los venenos de los tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano no está sesgada hacia ninguna familia de toxinas en particular, sino que está bien equilibrada entre las diferentes familias de proteínas del veneno. Por lo tanto, nuestro estudio proporciona una base experimental sólida para racionalizar los perfiles inmunológicos reportados de INS-COL, UCV y PROBIOL (83), y otros antivenenos botrópicos (INS-PERU, ICP y BIOL), contra los venenos de *B. asper* de diferentes ecorregiones geográficas colombianas. Nuestros resultados sugieren la factibilidad de añadir estos antivenenos a la lista de candidatos para el tratamiento de accidentes por mordedura de serpiente causados por los linajes del complejo *B. asper* del suroccidente de Colombia, *B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus* y *B. ayerbeii* en los Departamentos de Nariño y Cauca. Sin embargo, será necesario realizar ensayos de neutralización *in vivo* con los antivenenos UCV, INS-PERU y BIOL, seguidos de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados, tales como los que se han realizado con antivenenos manufacturados en México, Costa Rica, Venezuela, Brasil y Ecuador contra el veneno de *B. asper* del noroeste de Colombia (311,313).

Queiroz y colaboradores (329) han reportado evidencia cualitativa *in vitro* (Western blot) y semi-cuantitativa (ELISA) de que los antivenenos brasileños poliespecíficos pentabotrópico (SAB) y antibotrópico-lachésico F(ab')<sub>2</sub> muestran inmunoreactividad paraespecífica variable hacia diecinueve venenos de serpientes botrópicas, incluyendo a *B. brazili*, *B. alternatus*, *B. atrox*, *B. bilineatus*, *B. castelnaudi*, *B. cotiara*, *B. erythromelas*, *B. fonsecai*, *B. insularis*, *B. itapetiningae*, *B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. leucurus*, *B. marajoensis*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi*, *B. pirajai*, *B. pradoi*, y *Bothrocophias hyoprurus*. La notable paraespecificidad reportada para los antivenenos generados contra mezclas de inmunización que incluían venenos de especies del género *Bothrops* distantes filogenéticamente puede atribuirse a la gran conservación de epítomos inmunorreactivos en las toxinas de los venenos durante gran parte de la historia natural de *Bothrops*, un género que tuvo sus raíces en América del Sur durante el Mioceno medio hace 14.07 Mya (330,331) (Fig. 57).



**Figura 57.** Cladograma de la filogenia de *Bothrops* (adaptado de (330) con permiso del editor, Elsevier). Se resaltan las especies cuyos venenos han mostrado una notable inmunoreactividad hacia antivenenos homólogos y heterólogos producidos en diferentes países de América Latina utilizando mezclas de inmunización que incluyen diferentes venenos botrópicos.



Los estudios biogeográficos soportan a *B. asper* como el primer complejo de especies que se separó del clado *B. atrox* en el Plioceno, alrededor de 3.02-2.32 Mya (51), y la cladogénesis en linajes comenzó poco después, hacia el final del Plioceno (44). La comprensión de la existencia de una gran conservación inmunológica en la filogenia de *Bothrops* se evidencia también en los estudios de la eficacia paraespecífica del antiveneno polivalente pentabotrópico SAB (soro antibotrópico pentavalente) producido por el Instituto Butantan (São Paulo, Brasil) (260,320,323,332–335) usando un *pool* de venenos de *B. jararaca* (50%), *B. jararacussu* (12.5%), *B. moojeni* (12.5%), *B. alternatus* (12.5%) y *B. neuwiedi* (12.5%) (336,337). Además, la determinación de la capacidad de siete antivenenos poliespecíficos, producidos en Argentina, Brasil, Perú, Bolivia, Colombia y Costa Rica, utilizando diferentes mezclas de inmunización, para neutralizar las actividades letales, hemorrágicas, coagulantes, desfibrinogénicas y miotóxicas de los venenos de *B. diporus* (Argentina), *B. jararaca* (Brasil), *B. matogrossensis* (Bolivia), *B. atrox* (Perú y Colombia) y *B. asper* (Costa Rica) también mostraron un patrón de neutralización cruzada extensa frente a todos los venenos probados, con diferencias cuantitativas en los valores de las dosis efectivas de los antivenenos (334,338).

Todos los clados dentro del género *Bothrops* incluyen especies que representan las principales serpientes venenosas de importancia médica en su rango de distribución (34,339). Los resultados de esta investigación convergen con estudios previos al revelar la capacidad de varios antivenenos botrópicos para neutralizar, en ensayos preclínicos, los efectos producidos por venenos de *Bothrops* homólogos y heterólogos en América Central y del Sur, pero también resaltan diferencias cuantitativas en sus ED<sub>50</sub>. La combinación de antivenómica y ensayos de neutralización *in vivo* proporciona información relevante para delinear el espectro de especies y el rango geográfico de aplicabilidad clínica de un antiveneno. Ahora el desafío es realizar un estudio más extenso para definir la matriz de efectividad preclínica de todos los antivenenos botrópicos contra todos los venenos de especies (medicamento relevantes) dentro del género *Bothrops*.

Cada vez son más frecuentes análisis toxicológicos detallados, que combinan diferentes estrategias con el fin de evaluar la calidad y la seguridad de antivenenos contra

venenos congénicos, homólogos o heterólogos, y deberían ser prioritarios en países con alta incidencia de envenenamiento por mordedura de serpiente y donde la variación intraespecífica del veneno en especies de relevancia clínica haya sido reportada. Por otra parte, aunque los estudios en el campo de la venómica han incrementado como resultado de nuevas y avanzadas tecnologías, la terapia de los envenenamientos solo mejora gradualmente. Por lo tanto, es necesaria una acción coordinada y conjunta entre el desarrollo científico y el sector salud para producir antivenenos más efectivos, minimizando los efectos adversos que puedan resultar de los procesos de fraccionamiento y purificación, o de un uso inapropiado de los mismos cuando no se han realizado previamente ensayos de neutralización cruzada. Además, es importante mejorar la vigilancia del accidente ofídico porque puede proporcionar información muy útil para mejorar los protocolos de atención de los pacientes con los antivenenos disponibles en cada región o país.

## CONCLUSIONES FINALES

- ) El análisis de proteómica comparativa mostró que los venenos de *B. asper* del Ecuador y suroccidente de Colombia están conformados por un número similar (21) de clases de proteínas y péptidos y la variación entre grupos se explicó principalmente por la abundancia relativa de metaloproteasas, fosfolipasas A<sub>2</sub>, serina proteasas y proteínas similares a lectinas tipo C.
- ) La variación cualitativa y cuantitativa inter-específica entre los venenos de los grupos de *B. asper* a lo largo de su distribución, complementa y apoya las hipótesis de diversificación de este complejo de especies descritas previamente mediante la combinación de datos moleculares, morfológicos y geográficos.
- ) El patrón de distribución de las moléculas de PLA<sub>2</sub> entre los venenos de *B. asper* desde México a Ecuador complementa los análisis filogenéticos en la reconstrucción de los eventos de dispersión que explican su distribución biogeográfica, contribuyendo a definir el momento de la cladogénesis y los eventos ecológicos que dieron forma al rango filogeográfico actual de los linajes de *B. asper*.
- ) Las variaciones ontogénicas de la composición del veneno observadas entre juveniles y adultos de los linajes PEC y HEC2 de *B. asper* del Ecuador son consistentes con estudios previos en *B. asper* de Costa Rica, que mostraron una menor proporción o ausencia de PLA<sub>2</sub>-K49 en juveniles respecto a adultos. No obstante, al contrario que lo reportado para los venenos de Costa Rica, los venenos de juveniles y adultos de los linajes PEC y HEC2 de *B. asper* del Ecuador no muestran diferencias significativas en la abundancia de las SVMP tipos PI y PIII.
- ) El análisis de antivenómica de tercera generación demuestra que los sueros antiofídicos polivalentes evaluados fueron capaces de reconocer la mayoría de los componentes tóxicos de los venenos de los tres linajes de *B. asper* del suroccidente colombiano, en el siguiente orden de mayor a menor eficacia: INS-COL (Colombia), BIOL

(Argentina), UCV (Venezuela), INS-PERU (Perú), ICP (Costa Rica), PROBIOL (Colombia).

- J Las toxinas mejor reconocidas por los antivenenos fueron las CTL, SVMP, LAO y PDE; los fragmentos DC, y las toxinas de las familias DIS, SVSP, CRISP y PLA<sub>2</sub> exhiben diferentes grados de inmunoreconocimiento y los tripéptidos y péptidos vasoactivos (SVMPi y BPP) no fueron reconocidos por los sueros antiofídicos.
- J El inmunoreconocimiento *in vitro* de los venenos de *B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus* y *B. ayerbei* por parte de los antivenenos INS-COL, PROBIOL e ICP fue consistente con los resultados *in vivo*. Los resultados del análisis preclínico mostraron que los antivenenos producidos en Colombia y Costa Rica neutralizan eficazmente las principales actividades tóxicas de los tres venenos de *B. asper* del suroeste de Colombia y sugieren que el mejor desempeño terapéutico se esperaría en el siguiente orden INS-COL > ICP >> PROBIOL.
- J INS-COL fue el antiveneno con la mayor capacidad neutralizante de las actividades biológicas de los venenos de los tres linajes del suroccidente colombiano, seguido de los antivenenos ICP y PROBIOL. Se observaron diferencias cuantitativas principalmente en la neutralización de los efectos hemostáticos (hemorragia, coagulación y desfibrinación) y mionecróticos al comparar los antivenenos INS-COL e ICP versus PROBIOL.
- J Los perfiles de antivenómica de los antivenenos heterólogos fabricados en Argentina, Venezuela y Perú sugieren fuertemente su adecuación (pre) clínica para el tratamiento de envenenamientos de los linajes de *B. asper* en el suroeste de Colombia. Sin embargo, su recomendación en el ámbito clínico debe posponerse hasta la realización de pruebas de neutralización *in vivo*.
- J No se observaron diferencias significativas al comparar la capacidad neutralizante entre los venenos (*B. asper (sensu stricto)*, *B. rhombeatus* y *B. ayerbei*), reflejando la presencia de epítomos comunes en los componentes del veneno de los tres linajes de *B.*

*asper* con la distribución más al sur de Colombia y demostrando reactividad cruzada por los antivenenos (INS-COL, PROBIOL e ICP).

## PERSPECTIVAS FUTURAS Y RECOMENDACIONES

- J La variabilidad geográfica de los proteomas de los venenos de los diferentes linajes de *B. asper* del Ecuador sugiere la relevancia de estudiar el impacto funcional de esa variación comparando las actividades biológicas más representativas del envenenamiento botrópico (e.g. mionecrosis, hemorragia y coagulación) entre linajes.
- J La variación ontogénica en la abundancia de PLA<sub>2</sub> observada entre los venenos de especímenes de *B. asper* desde México a Ecuador debería ser estudiada a profundidad, integrando análisis transcriptómicos que permitan dilucidar los mecanismos involucrados en la regulación de la expresión de estas toxinas responsables de uno de los efectos locales más severos, la mionecrosis.
- J Teniendo en cuenta que la baja abundancia de las PLA<sub>2</sub> en el veneno del linaje BAY podría explicarse como resultado de un fenotipo pedomórfico, aislamiento geográfico, o un efecto fundador, sería interesante abordar estas hipótesis a nivel genético y proteómico comparando venenos en diferentes etapas de desarrollo (neonatos, juveniles y adultos) de este linaje en particular.
- J Los análisis de inmunoreactividad *in vitro* sugieren reactividad cruzada de los antivenenos producidos en Argentina, Perú y Venezuela frente a los venenos de *B. asper* del suroccidente de Colombia. Para confirmar la validez geográfica de estos antivenenos es necesario, garantizar la neutralización de las manifestaciones clínicas locales y sistémicas más relevantes del envenenamiento por la especie en esta región del país mediante ensayos *in vivo* y ensayos clínicos en pacientes.
- J Sería interesante utilizar las mismas estrategias ómicas y toxicológicas de este estudio para la determinar la capacidad de inmunoreconocimiento y la potencia neutralizante de antivenenos polivalentes anti-botrópicos producidos en México (Bioclon) y Brasil (Instituto Butantan) frente a las actividades biológicas de los venenos de *B. asper* del suroccidente colombiano.

- J Considerando las implicaciones que las variaciones regionales del veneno pueden tener sobre la reactividad cruzada de los antivenenos, la combinación de análisis de antivenómica y ensayos biológicos debería ser fuertemente recomendada en países con alto riesgo de ofidismo, dada la valiosa información que se puede extraer a partir de la integración de estos ensayos.
  
- J Se recomienda continuar con los estudios de la historia natural de *B. asper* dada su amplia distribución y compleja estructura filogeográfica, con el fin de complementar estudios previos y profundizar en diferentes aspectos biológicos, principalmente de linajes poco conocidos como los de los valles interandinos.
  
- J Dada la diversidad de componentes del veneno de *B. asper*, sería importante profundizar en los mecanismos de acción y el rol biológico de aquellos componentes poco conocidos (p. ej., LAO, CRISP, PDE, BPP, SVMPI, etc.); esto permitiría comprender mejor el cuadro clínico del envenenamiento, un mejor manejo de los pacientes y la posibilidad de encontrar moléculas de interés farmacológico y biotecnológico.

## PRODUCTOS Y PARTICIPACIÓN ACADÉMICA (2017-2020)

### Publicaciones

**Mora-Obando, D.**, Salazar-Valenzuela, D., Pla, D., Lomonte, B., Guerrero-Vargas, J.A., Ayerbe-González, S., Gibbs, H.L., Calvete, J.J. Venom variation in *Bothrops asper* lineages from north-western South America. 2020. *J. Proteomics* 229, 103945. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103945>

**Mora-Obando, D.**, Pla, D., Lomonte, B., Guerrero-Vargas, J.A., Ayerbe-González, S., Calvete, J.J. Antivenomics and *in vivo* preclinical efficacy of six Latin American antivenoms towards south-western Colombian *Bothrops asper* lineage venoms. *Plos NTD* (en evaluación).

Sevilla-Sánchez M.J., **Mora-Obando D.**, Calderón J.J., Guerrero-Vargas J.A., Ayerbe-González S. Accidente ofídico en el Departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo (2008-2017). Revista: Biomédica. 2019; 39 (4). Fecha publicación: 09 de mayo de 2018. URL: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4830/4275>

### Congresos

I Congreso La Herpetología en América. Contribuciones en medicina veterinaria, biología, manejo, conservación, sistemática, taxonomía, biotecnología y ed. Ambiental. **Título:** Variación intraespecífica de veneno en linajes de *Bothrops asper* del suroccidente de Colombia y Ecuador. **Autores:** **Mora-Obando, D.**, Salazar-Valenzuela, D., Pla, D., Lomonte, B., Guerrero-Vargas, J.A., Ayerbe-González, S., Gibbs, H.L., Calvete, J.J. Presentado por Mora-Obando, D. **Modalidad:** Ponencia. **Lugar:** Quito, Ecuador. **Fecha:** 20-22 de noviembre de 2019.

XX Congreso de la Sociedad Internacional de Toxinología. **Título:** An evolutionary framework for venom variation patterns in terciopelo pitvipers (*Bothrops asper*), a model organism in toxinology. **Autores:** Salazar-Valenzuela, D., **Mora-Obando, D.**, Pla, D., Calvete, J.J., Gibbs, H.L. Presentado por Salazar-Valenzuela, D. **Modalidad:** Ponencia. **Lugar:** Buenos Aires, Argentina. **Fecha:** 8-13 de septiembre de 2019.



Venom Evolution, Function and Biomedical Applications. Gordon Research Conference. Evolution and Function of Venom Arsenals. **Título:** Diversification in the Neotropics: Insights from phylogenomic patterns, demographic processes and venom variation in lancehead pitviper snakes. **Autores:** Salazar-Valenzuela, D., **Mora-Obando, D.**, Pla, D., Calvete, J.J., Gibbs, H.L. Presentado por Salazar-Valenzuela, D. **Modalidad:** Poster. **Lugar:** Vermont, Estados Unidos. **Fecha:** 5 – 10 de agosto de 2018.

Congreso Nacional De Ciencias Biológicas. **Título:** Accidente ofídico y géneros de serpientes asociados en el Departamento de Nariño, Colombia. **Autores:** Sevilla-Sánchez, M.J., **Mora-Obando, D.**, Calderón-Leytón, J.J. Presentado por Sevilla-Sánchez, M. **Modalidad:** Ponencia. **Lugar:** Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia. **Fecha:** 09-12 de octubre de 2017.

#### **Trabajos de grado dirigidos y asesorados**

Febrero-Actualidad, 2020. Tesis de Pregrado. Importancia cultural de *Neurolaena lobata* del Departamento de Nariño (Colombia) y su efecto neutralizante sobre las actividades biológicas del veneno de *Bothrops asper*. *Estudiantes:* Karen Julieth Rosero Díaz y Cristian Andrés Martínez Criollo. Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Pasto, Nariño, Colombia.

Febrero-agosto, 2018. Tesis de Pregrado. Perfil toxinológico del veneno de la víbora boca de sapo *Bothrocophias campbelli* [Freire Lascano, 1991] del Departamento de Nariño, Colombia. *Estudiante:* María José Sevilla. Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Pasto, Nariño, Colombia.

Enero 2016 - mayo 2017. Tesis de Pregrado. Determinación del efecto neutralizante del suero sanguíneo de *Clelia clelia* (Daudin, 1803) al veneno de *Bothrops asper* (Garman, 1883) del Cauca, colombiano. *Estudiante:* Álvaro Javier Patiño Jaramillo. Universidad del Cauca. Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación. Popayán, Cauca, Colombia.

**LITERATURA CITADA**

1. World Health Organization. Report of the tenth meeting of the WHO strategic and technical advisory group for neglected tropical diseases. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series. WHO Press; 2017. p. 1–19.
2. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, Savioli L, Lalloo DG, de Silva HJ. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med.* 2008;5(11):e218.
3. Gutiérrez JM, Williams D, Fan HW, Warrell DA. Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon.* 2010;56(7):1223–35.
4. Gutiérrez JM. Snakebite Envenoming in Latin America and the Caribbean. In: Gopalakrishnakone P, Vogel CW, Seifert SA, Tambourgi D V., editors. *Clinical Toxinology in Australia, Europe, and Americas.* Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2018. p. 51–72.
5. Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon.* 1998;36(6):823–46.
6. Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull World Health Organ.* 1998;76(5):515.
7. Sant’Ana Malaque CM, Gutiérrez JM. Snakebite envenomation in central and South America. *Crit Care Toxicol.* 2016;1–22.
8. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17063.
9. Harrison RA, Hargreaves A, Wagstaff SC, Faragher B, Lalloo DG. Snake Envenoming: A Disease of Poverty. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(12):e569.
10. Longbottom J, Shearer FM, Devine M, Alcoba G, Chappuis F, Weiss DJ, Ray SE, Ray N, Warrell DA, de Castañeda RR. Vulnerability to snakebite envenoming: A global mapping of hotspots. *Lancet.* 2018;392(10148):673–84.
11. Ministerio de la Protección Social. Circular 092-Vigilancia en salud pública del accidente ofídico en Colombia. Bogotá, DC.; 2004. p. 2.
12. Heredia D. Informe del evento accidente ofídico, Colombia, 2009. Instituto Nacional

- de Salud-Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá, DC.; 2009. p. 1–17.
13. León LJ. Informe del evento accidente ofídico, Colombia, 2016. Instituto Nacional de Salud-Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá, DC.; 2017. p. 1–33.
  14. Rojas-Bárceñas AM. Informe de evento accidente ofídico, Colombia, 2017. Instituto Nacional de Salud-Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá, DC.; 2018. p. 1–16.
  15. Rojas-Bárceñas AM. Informe del evento accidente ofídico, Colombia, 2018. Instituto Nacional de Salud-Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá, DC.; 2019. p. 1–33.
  16. Rojas-Bárceñas AM. Informe del evento accidente ofídico. Periodo epidemiológico XIII, Colombia, 2019. Instituto Nacional de Salud-Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Bogotá, DC.; 2020. p. 1–2.
  17. León-Núñez LJ, Camero-Ramos G, Gutiérrez JM. Epidemiology of snakebites in Colombia (2008-2016). *Rev Salud Pública*. 2020;22(3):1–8.
  18. Otero-Patiño R. Snake Bites in Colombia. In: Gopalakrishnakone P, Vogel C-W, Seifert S, Tambourgi D V, editors. *Clinical Toxinology in Australia, Europe, and Americas*. Dordrecht: Springer; 2018. p. 3–50.
  19. Otero-Patiño R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. 2009;54(7):998–1011.
  20. Otero-Patiño R. Epidemiología, clínica y terapéutica del envenenamiento ofídico en Colombia. In: D'Suze G, Corzo G, Paniagua J, editors. *Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas*. 1st ed. Mexico: Dicresa S.A. de C.V.; 2011. p. 489–537.
  21. Gómez-Cardona JP. Accidente por animales ponzoñosos y venenosos: su impacto en la salud ocupacional en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2011;29(4):419–31.
  22. Rodríguez-Vargas AL. Comportamiento general de los accidentes provocados por animales venenosos en Colombia, 2006-2010. *Rev Salud Pública*. 2012;14(6):1005–13.
  23. Ayerbe S. Ofidismo en Colombia. Enfoque, diagnóstico y tratamiento. In: Ordóñez CA, Ferrada R, Buitrago R, editors. *Cuidado Intensivo y Trauma* 2da edición.

- Distribuna, Bogotá, DC.; 2009. p. 1143–67.
24. Ayerbe S, Latorre JP. Manual para la prevención y mejoramiento en la atención del paciente con accidente ofídico. Popayán, Colombia.: © Secretaría Departamental de Salud del Cauca; 2009. p. 1–66.
  25. Sevilla-Sánchez MJ, Mora-Obando D, Calderón JJ, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe-González S. Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo (2008-2017). *Biomédica*. 2019;39(4):715–36.
  26. Santacruz-Ortega, P Salazar-Valenzuela D. Envenenamiento por mordeduras de serpientes en Ecuador. *Reptiles del Ecuador*. BIOWEB. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. <<https://bioweb.bio/faunaweb/reptiliaweb/Ofidismo>>, 19 de septiembre de 2020.
  27. González-Andrade F, Chippaux J-P. Snake bite envenomation in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(9):588–91.
  28. Ochoa-Avilés A, Heredia-Andino OS, Escandón SA, Celorio-Carvajal CA, Arias-Peláez MC, Zaruma-Torres F, Caldeira CA d. S, Soares AM, Da Silva SL. Viperidae snakebites in Ecuador: A review of epidemiological and ecological aspects. *Toxicon X*. 2020;7.
  29. Campbell JA, Lamar WW. *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. 1st edition. Ithaca, NY: Comstock Publishing Associates, Cornell University Press; 2004.
  30. Lynch JD. El contexto de las serpientes de Colombia con un análisis de las amenazas en contra de su conservación. *Rev la Acad Colomb Ciencias Exactas, Físicas y Nat*. 2012;36(140):435–49.
  31. Torres-Carvajal O, Pazmiño-Otamendi G, Salazar-Valenzuela D. *Reptiles del Ecuador*. BIOWEB. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. <<https://bioweb.bio/faunaweb/reptiliaweb>>, 11 de marzo de 2020.
  32. Smalligan R, Cole J, Brito N, Laing GD, Mertz BL, Manock S, Maudlin J, Quist B, Holland G, Nelson S, Lalloo DG, Rivadeneira G, Barragan ME, Dolley D, Eddleston M, Warrell DA, Theakston RDG. Crotaline snake bite in the Ecuadorian Amazon: Randomised double blind comparative trial of three South American polyspecific antivenoms. *Br Med J*. 2004;329(7475):1129–33.
  33. Carrasco PA, Venegas PJP, Chaparro JJC, Scrocchi GJ. Nomenclatural instability in

- the venomous snakes of the *Bothrops* complex: Implications in toxinology and public health. *Toxicon*. 2016;119:122–8.
34. Warrell DA. Snakebites in Central and South America: epidemiology, clinical features, and clinical management. In: Campbell JA, Lamar WW, editors. *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Ithaca, NY: Comstock Publishing Associates, Cornell University Press; 2004. p. 709–61.
  35. Campbell JA, Lamar WW. *The Venomous Reptiles of Latin America*, vol. 1. Ithaca, NY: Comstock Publishing Associates, Cornell University Press; 1989. 425 p.
  36. Otero R, Tobón GS, Gómez LF, Osorio RG, Valderrama R, Hoyos D, Urreta JE, Molina S, Arboleda JJ. Accidente ofídico en Antioquia y Chocó. Aspectos clínicos y epidemiológicos (marzo de 1989-febrero de 1990). *Acta Médica Colomb*. 1992;17:229–49.
  37. Sasa M, Wasko DK, Lamar WW. Natural history of the terciopelo *Bothrops asper* (Serpentes: Viperidae) in Costa Rica. *Toxicon*. 2009;54(7):904–22.
  38. Carrasco PA, Mattoni CI, Leynaud GC, Scrocchi GJ. Morphology, phylogeny and taxonomy of South American bothropoid pitvipers (Serpentes, Viperidae). *Zool Scr*. 2012;41(2):109–24.
  39. Timms J, Chaparro JC, Venegas PJ, Salazar-Valenzuela D, Scrocchi G, Cuevas J, Leynaud G, Carrasco PA. A new species of pitviper of the genus *Bothrops* (Serpentes: Viperidae: Crotalinae) from the Central Andes of South America. *Zootaxa*. 2019;4656(1):99–120.
  40. Martins M, Marques OAV, Sazima I. Ecological and phylogenetic correlates of feeding habits in Neotropical pitvipers of the genus *Bothrops*. In: Schuett GW, Höggren M, Douglas ME, Greene HW, editors. *Biology of the Vipers*. Utah, USA.: Eagle Mountain Publishing, LC.; 2002. p. 307–28.
  41. Hardy DL. *Bothrops asper* (Viperidae) Snakebite and Field Researchers in Middle America. *Biotropica*. 1994;26(2):198.
  42. Cisneros-Heredia DF, Touzet J-M. Distribution and conservation status of *Bothrops asper* (Garman, 1884) in Ecuador. *Herpetozoa*. 2004;17(3/4):135–41.
  43. Almendáriz A, Carr J. Lista actualizada de los anfibios y reptiles registrados en los remanentes de bosque de la Cordillera de la Costa y áreas adyacentes del suroeste del

- Ecuador. *Rev Politécnica*. 2012;30(3):184–94.
44. Saldarriaga-Córdoba M, Parkinson CL, Daza JM, Wüster W, Sasa M. Phylogeography of the Central American lancehead *Bothrops asper* (SERPENTES: VIPERIDAE). *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187969.
  45. McDiarmid RW, Campbell JA, Touré T. Snake species of the world: A taxonomic and geographic reference. Volume I. Herpetologists' League, Washington, D. C.; 1999. 511 p.
  46. Cope ED. Catalogue of batrachians and reptiles of Central America and Mexico. *Bull United States Natl Museum*. 1887;32:1–98.
  47. Smith H., Taylor E. An annotated checklist and key of the snakes of Mexico. *Bull United States Natl Museum*. 1945;187:1–239.
  48. Saldarriaga-Córdoba MM, Sasa M, Pardo R, Méndez MA. Phenotypic differences in a cryptic predator: factors influencing morphological variation in the terciopelo *Bothrops asper* (Garman, 1884; Serpentes: Viperidae). *Toxicon*. 2009;54(7):923–37.
  49. Sasa M. Morphological variation in the lancehead pitviper *Bothrops asper* (Garman) (Serpentes: Viperidae) from Middle America. *Rev Biol Trop*. 2002;50(1):259–71.
  50. Salazar-Valenzuela CD. Diversification in the Neotropics: Insights from demographic and phylogenetic patterns of Lancehead Pitvipers (*Bothrops* spp.). Doctoral Thesis. The Ohio State University; 2016.
  51. Hamdan B, Guedes TB, Carrasco PA, Melville J. A complex biogeographic history of diversification in Neotropical lancehead pitvipers (Serpentes, Viperidae). *Zool Scr*. 2020;49(November):145–58.
  52. Gräfe K, Frisch W, Villa IM, Meschede M. Geodynamic evolution of southern Costa Rica related to low-angle subduction of the Cocos Ridge: Constraints from thermochronology. *Tectonophysics*. 2002;348(4):187–204.
  53. O'Dea A, Lessios HA, Coates AG, Eytan RI, Restrepo-Moreno SA, Cione AL, Collins LS, De Queiroz A, Farris DW, Norris RD. Formation of the Isthmus of Panama. *Sci Adv*. 2016;2(8):e1600883.
  54. Bergoeing JP. *Geomorphology and volcanology of Costa Rica*. 1st edition. Amsterdam, Paises Bajos: Elsevier; 2017. 290 p.
  55. Parkinson C, Campbell J, Chippindale P. Multigene phylogenetic analyses of

- pitvipers; with comments on the biogeographical history of the group. In: Schuett GW, Höggren M, Douglas ME, Greene HW, editors. *Biology of the Vipers*. Eagle Mountain, Utah: Eagle Mountain Publishing; 2002. p. 93–110.
56. Bacon CD, Silvestro D, Jaramillo C, Smith BT, Chakrabarty P, Antonelli A. Biological evidence supports an early and complex emergence of the Isthmus of Panama. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(19):6110–5.
  57. Jaramillo C, Montes C, Cardona A, Silvestro D, Antonelli A, Bacon CD. Comment (1) on “Formation of the Isthmus of Panama” by O’Dea et al. *Sci Adv*. 2017;3(6):e1602321.
  58. Molnar P. Comment (2) on “Formation of the Isthmus of Panama” by O’Dea et al. *Sci Adv*. 2017;3(6):e1602320.
  59. Kattan GH, Franco P, Rojas V, Morales G. Biological diversification in a complex region: a spatial analysis of faunistic diversity and biogeography of the Andes of Colombia. *J Biogeogr*. 2004;31(11):1829–39.
  60. Salazar-Valenzuela D, Kuch U, Torres-Carvajal O, Valencia JH, Gibbs HL. Divergence of tropical pitvipers promoted by independent colonization events of dry montane Andean habitats. *J Biogeogr*. 2019;46:1826–40.
  61. Ayerbe S, Tidwell MA, Tidwell MA. Observaciones sobre la biología y comportamiento de la serpiente coral “rabo de ají” (*Micrurus mipartitus*). Descripción de una subespecie nueva. *Noved Colomb*. 1990;2:30–41.
  62. Folleco-Fernández J. Taxonomía del complejo *Bothrops asper* (Serpentes: Viperidae) en el sudoeste de Colombia. Revalidación de la especie *Bothrops rhombeatus* (García 1896) y descripción de una nueva especie. *Rev Noved Colomb*. 2010;10(1):33–70.
  63. Ramírez-Chaves HE, Solari S. *Bothrops ayerbei* Folleco-Fernández, 2010 and *Bothrops rhomboatus* García, 1896 (Serpentes: Viperidae) are an unavailable name and a nomen dubium. *Boletín Científico Cent Museos Mus Hist Nat*. 2014;18(1):138–41.
  64. Mora-Obando D, Guerrero-Vargas JA, Prieto-Sánchez R, Beltrán J, Rucavado A, Sasa M, Gutiérrez JM, Ayerbe S, Lomonte B. Proteomic and functional profiling of the venom of *Bothrops ayerbei* from Cauca, Colombia, reveals striking interspecific variation with *Bothrops asper* venom. *J Proteomics*. 2014;96:159–72.

65. Solórzano A, Cerdas L. Reproductive Biology and Distribution of the Terciopelo, *Bothrops asper* Garman (Serpentes: Viperidae), in Costa Rica. *Herpetologica*. 1989;45(4):444–50.
66. Freire A, Kuch U. A note on the geographical distribution of *Bothrops asper* (Garman, 1883) in Ecuador. *Snake*. 1994;26(2):135–9.
67. Ayerbe González S, Arrieta Guevara FM, Chantre-Ortíz CA, Coral-Plaza ER, Guerrero Vargas JA. Catálogo de los Reptiles presentes en las Colecciones de Referencia y Exhibición del Museo de Historia Natural de la Universidad del Cauca. Universidad del Cauca; 2007. p. 84.
68. Lee CY. Handbook of experimental pharmacology. Continuation of Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Vol. 52. Snake Venoms. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1979. 1161 p.
69. Tasoulis T, Isbister GK. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins* (Basel). 2017;9(9):290.
70. Boldrini-França J, Cologna CT, Pucca MB, Bordon K de CF, Amorim FG, Anjolette FAP, Cordeiro FA, Wiesel GA, Cerni FA, Pinheiro-Junior EL, Shibao PYT, Ferreira IG, de Oliveira IS, Cardoso IA, Arantes EC. Minor snake venom proteins: Structure, function and potential applications. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2017;1861(4):824–38.
71. Chippaux J-P, Williams V, White J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*. 1991;29(11):1279–303.
72. Angulo Y, Lomonte B. Biochemistry and toxicology of toxins purified from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Toxicon*. 2009;54(7):949–57.
73. Lomonte B, Díaz C, Chaves F, Fernández J, Ruiz M, Salas M, Zavaleta A, Calvete JJ, Sasa M. Comparative characterization of Viperidae snake venoms from Perú reveals two compositional patterns of phospholipase A2 expression. *Toxicon X*. 2020;7:100044.
74. Cañas CA, Castro-Herrera F, Castaño-Valencia S. Clinical syndromes associated with Viperidae family snake envenomation in southwestern Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020, online ahead of print, doi:10.1093/trstmh/traa081.
75. Tashima AK, Sanz L, Camargo ACM, Serrano SMT, Calvete JJ. Snake venomomics of



- the Brazilian pitvipers *Bothrops cotiara* and *Bothrops fonsecai*. Identification of taxonomy markers. *J Proteomics*. 2008;71(4):473–85.
76. Alape-Girón A, Sanz L, Escolano J, Flores-Díaz M, Madrigal M, Sasa M, Calvete JJ. Snake venomomics of the lancehead pitviper *Bothrops asper*: geographic, individual, and ontogenetic variations. *J Proteome Res*. 2008;7(8):3556–71.
77. Segura A, Herrera M, Villalta M, Vargas M, Uscanga-Reynell A, de León-Rosales SP, Jiménez-Corona ME, Reta-Mares JF, Gutiérrez JM, León G. Venom of *Bothrops asper* from Mexico and Costa Rica: intraspecific variation and cross-neutralization by antivenoms. *Toxicon*. 2012;59(1):158–62.
78. Vélez SM, Salazar M, de Patiño HA, Gómez L, Rodríguez A, Correa D, Saldaña J, Navarro D, Lomonte B, Otero-Patiño R. Geographical variability of the venoms of four populations of *Bothrops asper* from Panama: Toxicological analysis and neutralization by a polyvalent antivenom. *Toxicon*. 2017;132:55–61.
79. Saravia P, Rojas E, Escalante T, Arce V, Chaves E, Velásquez R, Lomonte B, Rojas G, Gutiérrez JM. The venom of *Bothrops asper* from Guatemala: toxic activities and neutralization by antivenoms. *Toxicon*. 2001;39(2–3):401–5.
80. Saldarriaga MM, Otero R, Núñez V, Toro MF, Díaz A, Gutiérrez JM. Ontogenetic variability of *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* snake venoms from Colombia. *Toxicon*. 2003;42(4):405–11.
81. Rojas G, Gutiérrez JM, Gené JA, Gómez Paniagua M, Cerdas Fallas L. Neutralización de las actividades tóxicas y enzimáticas de cuatro venenos de serpientes de Guatemala y Honduras por el antiveneno polivalente producido en Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 1987;35(1):59–67.
82. Aragón F, Gubensek F. *Bothrops asper* venom from the Atlantic and Pacific zones of Costa Rica. *Toxicon*. 1981;19(6):797–805.
83. Otero R, Núñez V, Barona J, Díaz A, Saldarriaga M. Características bioquímicas y capacidad neutralizante de cuatro antivenenos polivalentes frente a los efectos farmacológicos y enzimáticos del veneno de *Bothrops asper* y *Porthidium nasutum* de Antioquia y Chocó. *Iatreia*. 2002;15(1):5–15.
84. Laines J, Segura Á, Villalta M, Herrera M, Vargas M, Alvarez G, Gutiérrez JM, León G. Toxicity of *Bothrops* sp snake venoms from Ecuador and preclinical assessment of

- the neutralizing efficacy of a polyspecific antivenom from Costa Rica. *Toxicon*. 2014;88:34–7.
85. Terán M del C, Lomonte B. Actividad letal de seis venenos de serpientes de importancia médica en el Ecuador. *Rev Ecuat Med Cienc Biol*. 2016;37(2):25–30.
86. Gutiérrez JM, Chaves F, Bolaños R. Estudio comparativo de venenos de ejemplares recién nacidos y adultos de *Bothrops asper*. *Rev Biol Trop*. 1980;28(2):341–51.
87. Gené J, Roy A, Rojas G, Gutiérrez J, Cerdas L. Comparative study on coagulant, defibrinating, fibrinolytic and fibrinogenolytic activities of Costa Rican crotaline snake venoms and their neutralization by a polyvalent antivenom. *Toxicon*. 1989;27(8):841–8.
88. Otero R, Gutiérrez J, Beatriz Mesa M, Duque E, Rodríguez O, Luis Arango J, Gómez F, Toro A, Cano F, María Rodríguez L, Caro E, Martínez J, Cornejo W, Mariano Gómez L, Luis Uribe F, Cárdenas S, Núñez V, Díaz A. Complications of *Bothrops*, *Porthidium*, and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon*. 2002;40(8):1107–14.
89. Rengifo-Rios AM, Muñoz-Gómez LM, Cabezas-Fajardo FA, Guerrero-Vargas JA. Edematic and coagulant effects caused by the venom of *Bothrops rhombeatus* neutralized by the ethanolic extract of *Piper auritum*. *J Ethnopharmacol*. 2019;242:112046.
90. Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, Sato H, Hirabayashi T, Yamamoto K. Recent progress in phospholipase A2 research: From cells to animals to humans. *Prog Lipid Res*. 2011;50(2):152–92.
91. Gutiérrez J, Lomonte B. Phospholipase A2 myotoxins from *Bothrops* snake venoms. *Toxicon*. 1995;33(11):1405–24.
92. Fernández J, Gutiérrez JM, Angulo Y, Sanz L, Juárez P, Calvete JJ, Lomonte B. Isolation of an acidic phospholipase A2 from the venom of the snake *Bothrops asper* of Costa Rica: biochemical and toxicological characterization. *Biochimie*. 2010;92(3):273–83.
93. Posada Arias S, Rey-Suárez P, Pereáñez J A, Acosta C, Rojas M, Delazari Dos Santos L, Ferreira RS, Núñez V. Isolation and Functional Characterization of an Acidic Myotoxic Phospholipase A<sub>2</sub> from Colombian *Bothrops asper* Venom. *Toxins (Basel)*.

- 2017;9(11):15.
94. Lomonte B, Angulo Y, Calderón L. An overview of lysine-49 phospholipase A2 myotoxins from crotalid snake venoms and their structural determinants of myotoxic action. *Toxicon*. 2003;42(8):885–901.
  95. Gutiérrez JM, Ownby CL, Odell G V. Isolation of a myotoxin from *Bothrops asper* venom: partial characterization and action on skeletal muscle. *Toxicon*. 1984;22(1):115–28.
  96. Kaiser II, Gutierrez JM, Plummer D, Aird SD, Odell G V. The amino acid sequence of a myotoxic phospholipase from the venom of *Bothrops asper*. *Arch Biochem Biophys*. 1990;278(2):319–25.
  97. Murakami MT, Arni RK. A structure based model for liposome disruption and the role of catalytic activity in myotoxic phospholipase A2s. *Toxicon*. 2003;42(8):903–13.
  98. Maraganore JM, Heinrikson RL. The lysine-49 phospholipase A2 from the venom of *Agkistrodon piscivorus piscivorus*. Relation of structure and function to other phospholipases A2. *J Biol Chem*. 1986;261(11):4797–804.
  99. Lomonte B, Tarkowski A, Hanson LÅ. Broad cytolytic specificity of myotoxin II, a lysine-49 phospholipase A2 of *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon*. 1994;32(11):1359–69.
  100. Han SK, Yoon ET, Scott DL, Sigler PB, Cho W. Structural aspects of interfacial adsorption: A crystallographic and site-directed mutagenesis study of the phospholipase A2 from the venom of *Agkistrodon piscivorus piscivorus*. *J Biol Chem*. 1997;272(6):3573–82.
  101. Salvador GHM, dos Santos JI, Lomonte B, Fontes MRM. Crystal structure of a phospholipase A2 from *Bothrops asper* venom: Insights into a new putative “myotoxic cluster.” *Biochimie*. 2017;133:95–102.
  102. Lomonte B, Rangel J. Snake venom Lys49 myotoxins: From phospholipases A(2) to non-enzymatic membrane disruptors. *Toxicon*. 2012;60(4):520–30.
  103. Lomonte B, Moreno E, Tarkowski A, Hanson LA, Maccarana M. Neutralizing interaction between heparins and myotoxin II, a lysine 49 phospholipase A2 from *Bothrops asper* snake venom. Identification of a heparin-binding and cytolytic toxin region by the use of synthetic peptides and molecular modeling. *J Biol Chem*.

- 1994;269(47):29867–73.
104. Mora-Obando D, Fernandez J, Montecucco C, Gutiérrez JM, Lomonte B, Fernández J. Synergism between basic Asp49 and Lys49 phospholipase A2 myotoxins of viperid snake venom *in vitro* and *in vivo*. PLOS ONE. 2014;9(10):e109846.
  105. Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca<sup>2+</sup> handling in heart failure. Circ Res. 2013;113(6):690–708.
  106. Montecucco C, Gutiérrez JM, Lomonte B. Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A2 myotoxins and neurotoxins: Common aspects of their mechanisms of action. Cell Mol Life Sci. 2008;65(18):2897–912.
  107. Gutiérrez JM, Ownby CL, Odell G V. Pathogenesis of myonecrosis induced by crude venom and a myotoxin of *Bothrops asper*. Exp Mol Pathol. 1984;40(3):367–79.
  108. Gutiérrez JM, Lomonte B. Efectos locales en el envenenamiento ofídico en América Latina. In: Cardoso JLC, França FO de S, Wen FH, Málaque CM., Haddad V, editors. Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2nd edition. São Paulo, Brasil: Sarvier; 2003. p. 310–23.
  109. Teixeira CFP, Landucci ECT, Antunes E, Chacur M, Cury Y. Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A2. Toxicon. 2003;42(8):947–62.
  110. Jia LG, Shimokawa KI, Bjarnason JB, Fox JW. Snake venom metalloproteinases: Structure, function and relationship to the adamalysin family of proteins. Toxicon. 1996;34(11–12):1269–76.
  111. Fox JW, Serrano SMT. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprotolysin family of metalloproteinases. Toxicon. 2005;45(8):969–85.
  112. Bjarnason JJB, Fox JW. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. Pharmacol Ther. 1994;62(3):325–72.
  113. Takeda S. Structure-Function Relationship of Modular Domains of P-III Class Snake Venom Metalloproteinases. In: Gopalakrishnakone P, Calvete JJ, editors. Venom Genomics and Proteomics. Springer Netherlands; 2016. p. 185–209.
  114. Gomis-Rüth FX, Kress LF, Kellermann J, Mayr I, Lee X, Huber R, Bode W. Refined 2.0 Å X-ray crystal structure of the snake venom zinc-endopeptidase adamalysin II: Primary and tertiary structure determination, refinement, molecular structure and

- comparison with astacin, collagenase and thermolysin. *J Mol Biol.* 1994;239(4):513–44.
115. Escalante T, Rucavado A, Fox JW, Gutiérrez JM. Key events in microvascular damage induced by snake venom hemorrhagic metalloproteinases. *J Proteomics.* 2011;74(9):1781–94.
116. Gutiérrez JM, Escalante T, Rucavado A, Herrera C, Fox JW. A comprehensive view of the structural and functional alterations of extracellular matrix by Snake Venom Metalloproteinases ( SVMPs ): novel perspectives on the pathophysiology of envenoming. *Toxins (Basel).* 2016;8(10):304.
117. Gutiérrez JM, Rucavado A, Escalante T, Díaz C. Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon.* 2005;45(8):997–1011.
118. Gutiérrez JM, Escalante T, Rucavado A. Experimental pathophysiology of systemic alterations induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon.* 2009;54(7):976–87.
119. Arce-Estrada V, Azofeifa-Cordero G, Estrada R, Alape-Girón A, Flores-Díaz M. Neutralization of venom-induced hemorrhage by equine antibodies raised by immunization with a plasmid encoding a novel P-II metalloproteinase from the lancehead pitviper *Bothrops asper*. *Vaccine.* 2009;27(3):460–6.
120. Borkow G, Gutiérrez J, Ovadia M. Isolation and characterization of synergistic hemorrhagins from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Toxicon.* 1993;31(9):1137–50.
121. Gutiérrez JM, Rucavado A, Chaves F, Díaz C, Escalante T. Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon.* 2009;54(7):958–75.
122. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chem Rev.* 2002;102(12):4501–23.
123. Pirkle H, Theodor I. Thrombin-like venom enzymes: Structure and function. In: Liu CY, Schien S, editors. *Fibrinogen, Thrombosis, Coagulation, and Fibrinolysis.* Plenum Press, New York; 1990. p. 165–76.
124. Vaiyapuri S, Sunagar K, Gibbins J., Jackson TN., Reeks T, Fry B. Kallikrein enzymes. In: Fry B, editor. *Venomous Reptiles and Their Toxins: Evolution, Pathophysiology*

- and Biodiscovery. Oxford, UK: Oxford University Press; p. 267–80.
125. Aragón-Ortiz F, Gubenšek F. Characterization of thrombin-like proteinase from *Bothrops asper* venom. In: Rosenberg P, editor. *Toxins: Animal, Plant and Microbial*. Oxford: Pergamon Press; 1978. p. 107–11.
  126. Pérez A V., Rucavado A, Sanz L, Calvete JJ, Gutiérrez JM. Isolation and characterization of a serine proteinase with thrombin-like activity from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Brazilian J Med Biol Res*. 2008;41(1):12–7.
  127. Fortová H, Dyr JE, Suttner J. Isolation of a fibrinogen-converting enzyme ficozyme from the venom of *Bothrops asper* by one-step affinity chromatography on blue sepharose. *J Chromatogr A*. 1990;523:312–6.
  128. Matsui T, Fujimura Y, Titani K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1477(1–2):146–56.
  129. Nishida S, Fujimura Y, Miura S, Ozaki Y, Usami Y, Suzuki M, Titani K, Yoshida E, Sugimoto M, Yoshioka A, Fukui H. Purification and Characterization of Bothrombin, a Fibrinogen-Clotting Serine Protease from the Venom of *Bothrops jararaca*. *Biochemistry*. 1994;33(7):1843–9.
  130. Vadasz B, Chen P, Yougbaré I, Zdravic D, Li J, Li C, Carrim N, Ni H. Platelets and plateletalloantigens: Lessons from human patients and animal models of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Genes Dis*. 2015;2(2):173–85.
  131. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):417–27.
  132. Drickamer K. C-type lectin-like domains. *Curr Opin Struct Biol*. 1999;9(5):585–90.
  133. Okuda D, Koike H, Morita T. A new gene structure of the disintegrin family: A subunit of dimeric disintegrin has a short coding region. *Biochemistry*. 2002;41(48):14248–54.
  134. Eble JA. Structurally robust and functionally highly versatile—C-type lectin (-related) proteins in snake venoms. *Toxins (Basel)*. 2019;11(3):136.
  135. Morita T. Structures and functions of snake venom CLPs (C-type lectin-like proteins) with anticoagulant-, procoagulant-, and platelet-modulating activities. *Toxicon*. 2005;45(8):1099–114.
  136. Atoda H, Yoshida N, Ishikawa M, Morita T. Binding Properties of the Coagulation

- Factor IX/factor X-binding Protein Isolated from the Venom of *Trimeresurus flavoviridis*. *Eur J Biochem*. 1994;224(2):703–8.
137. Rucavado A, Soto M, Kamiguti AS, Theakston RD, Fox JW, Escalante T, Gutiérrez JM. Characterization of aspercetin, a platelet aggregating component from the venom of the snake *Bothrops asper* which induces thrombocytopenia and potentiates metalloproteinase-induced hemorrhage. *Thromb Haemost*. 2001;85(4):710–5.
  138. Fukuda K, Doggett TA, Bankston LA, Cruz MA, Diacovo TG, Liddington RC. Structural Basis of von Willebrand Factor Activation by the Snake Toxin Botrocetin. *Structure*. 2002;10(7):943–50.
  139. Haley KM, Recht M, McCarty OJT. Neonatal platelets: Mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. *Pediatr Res*. 2014;76(3):230–7.
  140. Yun S-H, Sim E-H, Goh R-Y, Park J-I, Han J-Y. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–5.
  141. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007;109(12):5087–95.
  142. Calvete J. Structure-Function Correlations of Snake Venom Disintegrins. *Curr Pharm Des*. 2005;11(7):829–35.
  143. Kini RM, Evans HJ. Structural domains in venom proteins: Evidence that metalloproteinases and nonenzymatic platelet aggregation inhibitors (disintegrins) from snake venoms are derived by proteolysis from a common precursor. *Toxicon*. 1992;30(3):265–93.
  144. Calvete JJ, Marcinkiewicz C, Monleón D, Esteve V, Celda B, Juárez P, Sanz L. Snake venom disintegrins: evolution of structure and function. *Toxicon*. 2005;45(8):1063–74.
  145. Xiong JP, Stehle T, Zhang R, Joachimiak A, Frech M, Goodman SL, Arnaout MA. Crystal structure of the extracellular segment of integrin  $\alpha_V\beta_3$  in complex with an Arg-Gly-Asp ligand. *Science* (80- ). 2002;296(5565):151–5.
  146. Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):269–80.
  147. Kadry YA, Calderwood DA. Chapter 22: Structural and signaling functions of integrins. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2020;1862(5):183206.

148. Chakrabarty D, Chanda C. Snake Venom Disintegrins. In: Gopalakrishnakone P, Inagaki H, Mukherjee AK, Rahmy TR, Vogel CW, editors. Snake Venoms. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2017. p. 437–49.
149. Pinto A, Angulo Y, Jiménez R, Lomonte B. Isolation of bothrasperin, a disintegrin with potent platelet aggregation inhibitory activity, from the venom of the snake *Bothrops asper*. Rev Biol Trop. 2003;51(1):253–9.
150. Angulo Y, Castro A, Lomonte B, Rucavado A, Fernández J, Calvete JJ, Gutiérrez JM. Isolation and characterization of four medium-size disintegrins from the venoms of Central American viperid snakes of the genera *Atropoides*, *Bothrops*, *Cerrophidion* and *Crotalus*. Biochimie. 2014;107(PB):376–84.
151. Du XY, Clemetson KJ. Snake venom L-amino acid oxidases. Toxicon. 2002;40(6):659–65.
152. Pawelek PD, Cheah J, Coulombe R, Macheroux P, Ghisla S, Vrieling A. The structure of L-amino acid oxidase reveals the substrate trajectory into an enantiomerically conserved active site. EMBO J. 2000;19(16):4204–15.
153. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. Blood. 1998;91(2):484–90.
154. Naumann GB, Silva LF, Silva L, Faria G, Richardson M, Evangelista K, Kohlhoff M, Gontijo CMF, Navdaev A, De Rezende FF, Eble JA, Sanchez EF. Cytotoxicity and inhibition of platelet aggregation caused by an L-amino acid oxidase from *Bothrops leucurus* venom. Biochim Biophys Acta - Gen Subj. 2011;1810(7):683–94.
155. Costal-Oliveira F, Stransky S, Guerra-Duarte C, Naves de Souza DL, Vivas-Ruiz DE, Yarlequé A, Sanchez EF, Chávez-Olórtegui C, Braga VMM. L-amino acid oxidase from *Bothrops atrox* snake venom triggers autophagy, apoptosis and necrosis in normal human keratinocytes. Sci Rep. 2019;9(1):1–14.
156. Takatsuka H, Sakurai Y, Yoshioka A, Kokubo T, Usami Y, Suzuki M, Matsui T, Titani K, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Molecular characterization of L-amino acid oxidase from *Agkistrodon halys blomhoffii* with special reference to platelet aggregation. Biochim Biophys Acta. 2001;1544(1–2):267–77.
157. Stábeli RG, Marcussi S, Carlos GB, Pietro RCLR, Selistre-De-Araújo HS, Giglio JR, Oliveira EB, Soares AM. Platelet aggregation and antibacterial effects of an L-amino



- acid oxidase purified from *Bothrops alternatus* snake venom. *Bioorganic Med Chem.* 2004;12(11):2881–6.
158. Ande SR, Kommoju PR, Draxl S, Murkovic M, MacHeroux P, Ghisla S, Ferrando-May E. Mechanisms of cell death induction by L-amino acid oxidase, a major component of ophidian venom. *Apoptosis.* 2006;11(8):1439–51.
159. Umaña V. Estudio comparativo de las isoenzimas de L-aminoácido oxidasa del veneno de *Bothrops asper*. *Rev Biol Trop.* 1982;3(1):79–84.
160. Yamazaki Y, Morita T. Structure and function of snake venom cysteine-rich secretory proteins. *Toxicon.* 2004;44(3):227–31.
161. Yamazaki Y, Hyodo F, Morita T. Wide distribution of cysteine-rich secretory proteins in snake venoms: isolation and cloning of novel snake venom cysteine-rich secretory proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2003;412(1):133–41.
162. Mora-Obando D, Salazar-Valenzuela D, Pla D, Lomonte B, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe S, Gibbs HL, Calvete JJ. Venom variation in *Bothrops asper* lineages from north-western South America. *J Proteomics.* 2020;229:103945.
163. Aird SD. Ophidian envenomation strategies and the role of purines. Vol. 40, *Toxicon.* Pergamon; 2002. p. 335–93.
164. Dhananjaya BL, D'Souza CJMM. The pharmacological role of nucleotidases in snake venoms. *Cell Biochem Funct.* 2010;28(3):171–7.
165. Yamazaki Y, Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers.* 2006;10(4):515–27.
166. Pawlak J, Manjunatha Kini R. Snake venom glutaminyl cyclase. *Toxicon.* 2006;48(3):278–86.
167. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (bpf) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol Chemother.* 1965;24(1):163–9.
168. Ianzer D, Konno K, Marques-Porto R, Vieira Portaro FC, Stöcklin R, Martins De Camargo AC, Pimenta DC. Identification of five new bradykinin potentiating peptides (BPPs) from *Bothrops jararaca* crude venom by using electrospray ionization tandem mass spectrometry after a two-step liquid chromatography. *Peptides.* 2004;25(7):1085–92.
169. Menin L, Perchu A, Favreau P, Perret F, Michalet S, Schöni R, Wilmer M, Stöcklin

- R. High throughput screening of bradykinin-potentiating peptides in *Bothrops moojeni* snake venom using precursor ion mass spectrometry. *Toxicon*. 2008;51(7):1288–302.
170. Ferreira LAF, Galle A, Raida M, Schrader M, Lebrun I, Habermehl G. Isolation: Analysis and properties of three bradykinin-potentiating peptides (BPP-II, BPP-III, and BPP-V) from *Bothrops neuwiedi* venom. *J Protein Chem*. 1998;17(3):285–9.
171. Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem*. 2003;278(28):25847–52.
172. Vink S, Jin AH, Poth KJ, Head GA, Alewood PF. Natriuretic peptide drug leads from snake venom. Vol. 59, *Toxicon*. Pergamon; 2012. p. 434–45.
173. Dendorfer A, Wolfrum S, Schäfer U, Stewart JM, Inamura N, Dominiak P. Potentiation of the vascular response to kinins by inhibition of myocardial kininases. *Hypertension*. 2000;35(1):32–7.
174. Koh CY, Kini RM. From snake venom toxins to therapeutics - Cardiovascular examples. *Toxicon*. 2012;59(4):497–506.
175. Munawar A, Ali SA, Akrem A, Betzel C. Snake venom peptides: Tools of biodiscovery. *Toxins (Basel)*. 2018;10(11):474.
176. Ferreira SH, Bartelt DC, Greene LJ. Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from *Bothrops jararaca* Venom. *Biochemistry*. 1970;9(13):2583–93.
177. Greene LJ, Camargo AC, Krieger EM, Stewart JM, Ferreira SH. Inhibition of the conversion of angiotensin I to II and potentiation of bradykinin by small peptides present in *Bothrops jararaca* venom. *Circ Res*. 1972;31(9):Suppl 2:62-71.
178. Luft FC. The Bothrops legacy: Vasoactive peptides from Brazil. *Renin Rep*. 2008;10:57–64.
179. James Graham RL, Graham C, McClean S, Chen T, O'Rourke M, Hirst D, Theakston D, Shaw C. Identification and functional analysis of a novel bradykinin inhibitory peptide in the venoms of New World Crotalinae pit vipers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(3):1587–92.
180. Cidade D a P, Simão T a, Dávila AMR, Wagner G, Junqueira-de-Azevedo IDLM, Ho PL, Bon C, Zingali RB, Albano RM. *Bothrops jararaca* venom gland transcriptome: analysis of the gene expression pattern. *Toxicon*. 2006;48(4):437–61.
181. Wagstaff SC, Favreau P, Cheneval O, Laing GD, Wilkinson MC, Miller RL, Stöcklin

- R, Harrison RA. Molecular characterisation of endogenous snake venom metalloproteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;365(4):650–6.
182. Huang K-F, Hung C-C, Wu S-H, Chiou S-H. Characterization of Three Endogenous Peptide Inhibitors for Multiple Metalloproteinases with Fibrinolytic Activity from the Venom of Taiwan Habu (*Trimeresurus mucrosquamatus*). *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;248(3):562–8.
183. Huang KF, Chiou SH, Ko TP, Wang AHJ. Determinants of the inhibition of a Taiwan habu venom metalloproteinase by its endogenous inhibitors revealed by X-ray crystallography and synthetic inhibitor analogues. *Eur J Biochem*. 2002;269(12):3047–56.
184. Munekiyo SM, Mackessy SP. Presence of peptide inhibitors in rattlesnake venoms and their effects on endogenous metalloproteases. *Toxicon*. 2005;45(3):255–63.
185. Francis B, Kaiser II. Inhibition of metalloproteinases in *Bothrops asper* venom by endogenous peptides. *Toxicon*. 1993;31(7):889–99.
186. Chacur M, Picolo G, Gutiérrez JM, Teixeira CFP, Cury Y. Pharmacological modulation of hyperalgesia induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon*. 2001;39(8):1173–81.
187. Jiménez N, Escalante T, Gutiérrez JM, Rucavado A. Skin pathology induced by snake venom metalloproteinase: Acute damage, revascularization, and re-epithelization in a mouse ear model. *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2421–8.
188. Gutiérrez JM, Rucavado A, Escalante T, Díaz C. Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: Biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon*. 2005;45(8):997–1011.
189. Albuquerque PLMM, Junior GB da S, Meneses GC, Martins AMC, Lima DB, Raubenheimer J, Fathima S, Buckley N, Daher EDF. Acute kidney injury induced by *Bothrops* venom: Insights into the pathogenic mechanisms. *Toxins (Basel)*. 2019;11(3).
190. Albuquerque PLMM, Paiva JHHGL, Martins AMC, Meneses GC, Silva Júnior GBD, Buckley N, Daher EDF. Clinical assessment and pathophysiology of *Bothrops* venom-related acute kidney injury: a scoping review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2020;26:e20190076.

191. Bucaretschi F, Pimenta MMB, Borrasca-Fernandes CF, Prado CC, Capitani EM De, Hyslop S. Thrombotic microangiopathy following *Bothrops jararaca* snakebite: case report. *Clin Toxicol.* 2019;57(4):294–9.
192. Jorge MT, Ribeiro LA, de Sérgio NA. A comparison of clinical and epidemiological aspects of bites by small and large South American rattlesnakes. *Trop Doct.* 1997;27(2):106–7.
193. Ayerbe S. Ofidismo en el departamento del Cauca, Colombia. Epidemiología, etiología, clínica y complicaciones. *Rev la Fac Ciencias la Salud la Univ del Cauca.* 2000;2(4):21–7.
194. World Health Organization. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series. WHO Press; 2010. p. 1–134.
195. Calmette A. Contribution à l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. *Ann Inst Pasteur.* 1894;8:275–91.
196. Phisalix C, Bertrand G. Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. *C R Soc Biol.* 1894;46:111–3.
197. Vital Brazil O. History of the primordia of snake-bite accident serotherapy. *Mem Inst Butantan.* 1987;49(1):7–20.
198. Lalloo DG, Theakston RDG. Snake antivenoms. *J Toxicol - Clin Toxicol.* 2003;41(3):277–90.
199. Squaiella-Baptistão CC, Sant'Anna OA, Marcelino JR, Tambourgi D V. The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil. *Toxicon.* 2018;150:86–95.
200. Gutiérrez JM. Global availability of antivenoms: The relevance of public manufacturing laboratories. *Toxins (Basel).* 2019;11(1):5.
201. Gutiérrez JM, León G, Burnouf T. Antivenoms for the treatment of snakebite envenomings: The road ahead. *Biologicals.* 2011;39(3):129–42.
202. Gutiérrez JM, León G. Snake antivenoms. Technological, clinical and public health issues. *Anim Toxins State Art Perspect Heal Biotechnol.* 2009;393–421.
203. Gutiérrez JM, León G, Lomonte B, Angulo Y. Antivenoms for snakebite envenomings. *Inflamm Allergy - Drug Targets.* 2011;10(5):369–80.

204. León G, Sánchez L, Hernández A, Villalta M, Herrera M, Segura Á, Estrada R, Gutiérrez JM. Immune response towards snake venoms. *Inflamm Allergy - Drug Targets*. 2011;10(5):381–98.
205. Gutiérrez J, Sanz L, Flores-Días M, Villalta M, León G, Estrada R, Borges A, Alape-Girón A, Calvete JJ. Impact of regional variation in *Bothrops asper* snake venom on the design of antivenoms: integrating antivenomics and neutralization approaches. *J Proteome Res*. 2010;9(1):564–77.
206. Calvete JJ. Antivenomics and venom phenotyping: A marriage of convenience to address the performance and range of clinical use of antivenoms. *Toxicon*. 2010;56(7):1284–91.
207. Gutiérrez JM, León G, Rojas G, Lomonte B, Rucavado A, Chaves F. Neutralization of local tissue damage induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon*. 1998;36(11):1529–38.
208. Gutiérrez JM. Current challenges for confronting the public health problem of snakebite envenoming in Central America. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2014;20(1):7.
209. Gómez-Cardona JP, Gómez-Cabal C, Gómez-Cabal ML. Sueros antiofídicos en Colombia: análisis de la producción, abastecimiento y recomendaciones para el mejoramiento de la red de producción. *Biosalud*. 2017;16(2):96–116.
210. Wilkins MR, Appel RD. Ten Years of the Proteome. In: Wilkins MR, Appel RD, William KL, Hochstrasser DF, editors. *Proteome Research*. Berlin Heidelberg: Springer; 2007. p. 1–13.
211. Patterson SD, Aebersold RH. Proteomics: The first decade and beyond. *Nat Genet*. 2003;33(3S):311–23.
212. Lomonte B, Calvete JJ. Strategies in “snake venomics” aiming at an integrative view of compositional, functional, and immunological characteristics of venoms. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2017;23(1):1–12.
213. Calvete JJ. Venomics: Integrative venom proteomics and beyond. *Biochem J*. 2017;474(5):611–34.
214. Calvete JJ. Snake venomics: From the inventory of toxins to biology. *Toxicon*. 2013;75:44–62.

215. Eichberg S, Sanz L, Calvete JJ, Pla D. Constructing comprehensive venom proteome reference maps for integrative venomomics. *Expert Rev Proteomics*. 2015;12(5):557–73.
216. Brahma RK, McCleary RJR, Kini RM, Doley R. Venom gland transcriptomics for identifying, cataloging, and characterizing venom proteins in snakes. *Toxicon*. 2015;93:1–10.
217. Calvete JJ. The expanding universe of mass analyzer configurations for biological analysis. *Methods Mol Biol*. 2014;1072:61–81.
218. Kerckamp HMI, Kini RM, Pospelov AS, Vonk FJ, Henkel C V., Richardson MK. Snake genome sequencing: Results and future prospects. *Toxins (Basel)*. 2016;8(12):360.
219. Drukewitz SH, von Reumont BM. The Significance of Comparative Genomics in Modern Evolutionary Venomomics. *Front Ecol Evol*. 2019;7:163.
220. Calvete JJ. Snake venomomics—from low-resolution toxin-pattern recognition to toxin-resolved venom proteomes with absolute quantification. *Expert Rev Proteomics*. 2018;15(7):555–68.
221. Chen B, Brown KA, Lin Z, Ge Y. Top-Down Proteomics: Ready for Prime Time? *Anal Chem*. 2018;90(1):110–27.
222. Schaffer L V., Millikin RJ, Shortreed MR, Scalf M, Smith LM. Improving Proteoform Identifications in Complex Systems through Integration of Bottom-Up and Top-Down Data. *J Proteome Res*. 2020;19(8):3510–7.
223. Fornelli L, Toby TK, Schachner LF, Doubleday PF, Srzenti K, DeHart CJ, Kelleher NL. Top-down proteomics: Where we are, where we are going? *J Proteomics*. 2018;175:3–4.
224. Petras D, Heiss P, Süßmuth RD, Calvete JJ. Venom proteomics of Indonesian king cobra, *Ophiophagus hannah*: Integrating top-down and bottom-up approaches. *J Proteome Res*. 2015;14(6):2539–56.
225. Petras D, Heiss P, Harrison RA, Süßmuth RD, Calvete JJ. Top-down venomomics of the East African green mamba, *Dendroaspis angusticeps*, and the black mamba, *Dendroaspis polylepis*, highlight the complexity of their toxin arsenals. *J Proteomics*. 2016;146:148–64.
226. Melani RD, Skinner OS, Fornelli L, Domont GB, Compton PD, Kelleher NL.

- Mapping proteoforms and protein complexes from king cobra venom using both denaturing and native top-down proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(7):2423–34.
227. Petras D, Hempel BF, Göçmen B, Karis M, Whiteley G, Wagstaff SC, Heiss P, Casewell NR, Nalbantsoy A, Süßmuth RD. Intact protein mass spectrometry reveals intraspecies variations in venom composition of a local population of *Vipera kaznakovi* in Northeastern Turkey. *J Proteomics*. 2019;199:31–50.
228. Göçmen B, Heiss P, Petras D, Nalbantsoy A, Süßmuth RD. Mass spectrometry guided venom profiling and bioactivity screening of the Anatolian Meadow Viper, *Vipera anatolica*. *Toxicon*. 2015;107:163–74.
229. Ainsworth S, Petras D, Engmark M, Süßmuth RD, Whiteley G, Albuлесcu LO, Kazandjian TD, Wagstaff SC, Rowley P, Wüster W, Dorrestein PC, Arias AS, Gutiérrez JM, Harrison RA, Casewell NR, Calvete JJ. The medical threat of mamba envenoming in sub-Saharan Africa revealed by genus-wide analysis of venom composition, toxicity and antivenomics profiling of available antivenoms. *J Proteomics*. 2018;172:173–89.
230. Kazandjian TD, Robinson SD, Greene HW, Carter DA, Wouters RM, Wagstaff SC, Arias AS, Albuлесcu L-O, McCabe CV, da Silva RR, Dorrestein PC, Richardson MK, Gutiérrez JM, Calvete JJ, Harrison RA, Undheim EAB, Casewell NR. Convergent Evolution of Pain-Inducing Defensive Venom Components in Spitting Cobras. *bioRxiv*. 2020;2020.07.08.192443.
231. Pla D, Petras D, Saviola AJ, Modahl CM, Sanz L, Pérez A, Juárez E, Frieze S, Dorrestein PC, Mackessy SP. Transcriptomics-guided bottom-up and top-down venomomics of neonate and adult specimens of the arboreal rear-fanged Brown Treesnake, *Boiga irregularis*, from Guam. *J Proteomics*. 2018;174:71–84.
232. Fox JW, Serrano SMT. Exploring snake venom proteomes: Multifaceted analyses for complex toxin mixtures. *Proteomics*. 2008;8(4):909–20.
233. Calvete JJ, Petras D, Calderón-Celis F, Lomonte B, Encinar JR, Sanz-Medel A. Protein-species quantitative venomomics: Looking through a crystal ball. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2017;23(1):27.
234. Calvete JJ, Juárez P, Sanz L. Snake venomomics. Strategy and applications. *J Mass*

- Spectrom. 2007;42(11):1405–14.
235. Calvete JJ. Next-generation snake venomomics: protein-locus resolution through venom proteome decomplexation. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(3):315–29.
  236. Calderón-Celis F, Cid-Barrio L, Encinar JR, Sanz-Medel A, Calvete JJ. Absolute venomomics: Absolute quantification of intact venom proteins through elemental mass spectrometry. *J Proteomics*. 2017;164:33–42.
  237. Pla D, Gutiérrez JM, Calvete JJ. Second generation snake antivenomics: comparing immunoaffinity and immunodepletion protocols. *Toxicon*. 2012;60(4):688–99.
  238. Lomonte B, Sanz L, Angulo Y, Calvete JJ. Snake Venomomics and Antivenomics of the Arboreal Neotropical Pitvipers *Bothriechis lateralis* and *Bothriechis schlegelii*. *J Proteome Res*. 2008;7(6):2445–57.
  239. Calvete JJ, Borges A, Segura A, Flores-Díaz M, Alape-Girón A, Gutiérrez JM, Díez N, De Sousa L, Kiriakos D, Sánchez E, Faks JG, Escolano J, Sanz L. Snake venomomics and antivenomics of *Bothrops colombiensis*, a medically important pitviper of the *Bothrops atrox-asper* complex endemic to Venezuela: Contributing to its taxonomy and snakebite management. *J Proteomics*. 2009;72(2):227–40.
  240. Björck L. Protein L. A novel bacterial cell wall protein with affinity for Ig L chains. *J Immunol*. 1988;140(4):1194–7.
  241. Calvete JJ, Rodríguez Y, Quesada-Bernat S, Pla D. Toxin-resolved antivenomics-guided assessment of the immunorecognition landscape of antivenoms. *Toxicon*. 2018;148:107–22.
  242. Calvete JJ, Sanz L, Angulo Y, Lomonte B, Gutiérrez JM. Venoms, venomomics, antivenomics. *FEBS Lett*. 2009;583(11):1736–43.
  243. Gutiérrez JM, Lomonte B, Sanz L, Calvete JJ, Pla D. Immunological profile of antivenoms: Preclinical analysis of the efficacy of a polyspecific antivenom through antivenomics and neutralization assays. *J Proteomics*. 2014;105:340–50.
  244. Gutiérrez JM, Lomonte B, León G, Alape-Girón A, Flores-Díaz M, Sanz L, Angulo Y, Calvete JJ. Snake venomomics and antivenomics: proteomic tools in the design and control of antivenoms for the treatment of snakebite envenoming. *J Proteomics*. 2009;72(2):165–82.
  245. Pla D, Rodríguez Y, Calvete J. Third generation antivenomics: Pushing the limits of



- the in vitro preclinical assessment of antivenoms. *Toxins (Basel)*. 2017;9(5):158.
246. Jiménez-Porras JM. Venom proteins of the fer-de-lance, *Bothrops atrox*, from Costa Rica. *Toxicon*. 1964;2(3):155–66.
247. Aragón F, Gubenšek F. *Bothrops asper* venom from the Atlantic and Pacific zones of Costa Rica. *Toxicon*. 1981;19(6):797–805.
248. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990;215(3):403–10.
249. Calvete JJ. Proteomic tools against the neglected pathology of snake bite envenoming. *Expert Rev Proteomics*. 2011;8(6):739–58.
250. Coutinho-Neto A, Caldeira CAS, Souza GHMF, Zaqueo KD, Kayano AM, Silva RS, Zuliani JP, Soares AM, Stábeli RG, Calderon LA. ESI-MS/MS identification of a bradykinin-potentiating peptide from Amazon *Bothrops atrox* Snake Venom using a hybrid Qq-oaTOF mass spectrometer. *Toxins (Basel)*. 2013;5(2):327–35.
251. Pla D, Sanz L, Quesada-Bernat S, Villalta M, Baal J, Chowdhury MAW, Leon G, Gutiérrez JM, Kuch U, Calvete JJ. Phylovenomics of *Daboia russelii* across the indian subcontinent. Bioactivities and comparative *in vivo* neutralization and *in vitro* third-generation antivenomics of antivenoms against venoms from India, Bangladesh and Sri Lanka. *J Proteomics*. 2019;207:103443.
252. Howard G, Kaser M. Making and using antibodies: a practical handbook. 2nd edition. Florida, U.S.A.: CRC press, Taylor & Francis Group; 2014. 458 p.
253. Calvete JJ, Gutiérrez JM, Sanz L, Pla D, Lomonte B. Antivenomics: A Proteomics Tool for Studying the Immunoreactivity of Antivenoms. In: Kool J, Niessen WM, editors. *Analyzing Biomolecular Interactions by Mass Spectrometry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2015. p. 227–39.
254. Gutiérrez JM, Rojas G, Lomonte B, Gené JA, Chaves F, Alvarado J, Rojas E. Standardization of assays for testing the neutralizing ability of antivenoms. *Toxicon*. 1990;28(10):1127–9; author reply 1129-32.
255. Gutiérrez JM, Rojas G, Bogarín G, Lomonte B. Evaluation of the neutralizing ability of antivenoms for the treatment of snake bite envenoming in Central America. In: Bon C, Goyffon M, editors. *Envenomings and Their Treatments*. Fondation Marcel M´erieux, Lyon; 1996. p. 223–31.

256. Finney DJ. Statistical method in biological assay. London: Charles Griffin and Company Limited; 1971. 100–117 p.
257. Gutiérrez JM, Gené JA, Rojas G, Cerdas L. Neutralization of proteolytic and hemorrhagic activities of Costa Rican snake venoms by a polyvalent antivenom. *Toxicon*. 1985;23(6):887–93.
258. Bogarín G, Segura E, Durán G, Lomonte B, Rojas G, Gutiérrez J. Evaluación de la capacidad de cuatro antivenenos comerciales para neutralizar el veneno de la serpiente *Bothrops asper* (terciopelo) de Costa Rica. *Toxicon*. 1995;33(9):1242–7.
259. Al-Shekhadat RI, Lopushanskaya KS, Segura Á, Gutiérrez JM, Calvete JJ, Pla D. *Vipera berus berus* Venom from Russia: Venomics, Bioactivities and Preclinical Assessment of Microgen Antivenom. *Toxins (Basel)*. 2019;11(2):90.
260. Sanz L, Pérez A, Quesada-Bernat S, Diniz-Sousa R, Calderón LA, Soares AM, Calvete JJ, Caldeira CAS. Venomics and antivenomics of the poorly studied Brazil's lancehead, *Bothrops brazili* (Hoge, 1954), from the Brazilian State of Pará. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2020;26: e20190103.
261. Araujo HP, Bourguignon SC, Boller MAA, Dias AASO, Lucas EPR, Santos IC, Delgado IF. Potency evaluation of antivenoms in Brazil: The national control laboratory experience between 2000 and 2006. *Toxicon*. 2008;51(4):502–14.
262. Morais V, Ifran S, Berasain P, Massaldi H. Antivenoms: Potency or median effective dose, which to use? *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2010;16(2):191–3.
263. Jenkins TP, Sánchez A, Segura Á, Vargas M, Herrera M, Stewart TK, León G, Gutiérrez JM. An improved technique for the assessment of venom-induced haemorrhage in a murine model. *Toxicon*. 2017;139:87–93.
264. Gené J, Roy A, Rojas G, Gutiérrez J, Cerdas L. Comparative study on coagulant, defibrinating, fibrinolytic and fibrinogenolytic activities of Costa Rican crotaline snake venoms and their neutralization by a polyvalent antivenom. *Toxicon*. 1989;27(8):841–8.
265. Gutiérrez JM, Chaves F, Bolaños R, Cerdas L, Rojas E, Arroyo O, Portilla E. Neutralización de los efectos locales del veneno de *Bothrops asper* por un antiveneno polivalente. *Toxicon*. 1981;19(4):493–500.
266. Lomonte B, Tarkowski A, Hanson LÅ. Host response to *Bothrops asper* snake venom.

- Inflammation. 1993;17(2):93–105.
267. Arce-Bejarano R, Lomonte B, Gutiérrez JM. Intravascular hemolysis induced by the venom of the Eastern coral snake, *Micrurus fulvius*, in a mouse model: Identification of directly hemolytic phospholipases A2. *Toxicon*. 2014;90:26–35.
268. Jackson TNW, Jouanne H, Vidal N. Snake Venom in Context: Neglected Clades and Concepts. *Front Ecol Evol*. 2019;7:332.
269. Davies EL, Arbuckle K. Coevolution of snake venom toxic activities and diet: Evidence that ecological generalism favours toxicological diversity. *Toxins (Basel)*. 2019;11(12):711.
270. Casewell NR, Wüster W, Vonk FJ, Harrison RA, Fry BG. Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms. *Trends Ecol Evol*. 2013;28(4):219–29.
271. Casewell NR, Wagstaff SC, Wüster W, Cook DAN, Bolton FMS, King SI, Pla D, Sanz L, Calvete JJ, Harrison RA. Medically important differences in snake venom composition are dictated by distinct postgenomic mechanisms. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(25):9205–10.
272. Durban J, Juárez P, Angulo Y, Lomonte B, Flores-Díaz M, Alape-Girón A, Sasa M, Sanz L, Gutiérrez JM, Dopazo J, Conesa A, Calvete JJ. Profiling the venom gland transcriptomes of Costa Rican snakes by 454 pyrosequencing. *BMC Genomics*. 2011;12:259.
273. Gutiérrez JM, Rojas G, Lomonte B, Gené JA, Cerdas L. Comparative study of the edema-forming activity of Costa Rican snake venoms and its neutralization by a polyvalent antivenom. *Comp Biochem Physiol Part C Comp Pharmacol*. 1986;85(1):171–5.
274. Calvete JJ. Antivenomics and venom phenotyping: A marriage of convenience to address the performance and range of clinical use of antivenoms. *Toxicon*. 2010;56(7):1284–91.
275. Calvete JJ, Escolano J, Sanz L. Snake venomomics of *Bitis* species reveals large intragenus venom toxin composition variation: application to taxonomy of congeneric taxa. *J Proteome Res*. 2007;6(7):2732–45.
276. Coates AG, Obando JA. The geologic evolution of the Central American Isthmus. In: Jackson JBC, Budd AF, Coates AG, editors. *Evolution and environment in tropical*

- America. Chicago: University of Chicago Press; 1996. p. 56.
277. Robertson JM, Zamudio KR. Genetic Diversification, Vicariance, and Selection in a Polytypic Frog. *J Hered.* 2009;100(6):715–31.
278. Myers EA, Hickerson MJ, Burbrink FT. Asynchronous diversification of snakes in the North American warm deserts. *J Biogeogr.* 2017;44(2):461–74.
279. Lomonte B, Carmona E. Individual expression patterns of myotoxin isoforms in the venom of the snake *Bothrops asper*. *Comp Biochem Physiol B.* 1992;102(2):325–9.
280. Alape-Girón A, Flores-Díaz M, Sanz L, Madrigal M, Escolano J, Sasa M, Calvete JJ. Studies on the venom proteome of *Bothrops asper*: perspectives and applications. *Toxicon.* 2009;54(7):938–48.
281. Chaves F, Gutiérrez JM, Brenes F. Pathological and biochemical changes induced in mice after intramuscular injection of venom from newborn specimens of the snake *Bothrops asper* (Terciopelo). *Toxicon.* 1992;30(9):1099–109.
282. Kie JG. Optimal Foraging and Risk of Predation: Effects on Behavior and Social Structure in Ungulates. *J Mammal.* 1999;80(4):1114–29.
283. Carrier DR. Ontogenetic Limits on Locomotor Performance. *Physiol Zool.* 1996;69(3):467–88.
284. Andrade D V, Abe AS. Relationship of Venom Ontogeny and Diet in *Bothrops*. *Herpetologica.* 1999;55(2):200–4.
285. Mackessy SP, Sixberry NM, Heyborne WH, Fritts T. Venom of the Brown Treesnake, *Boiga irregularis*: Ontogenetic shifts and taxa-specific toxicity. *Toxicon.* 2006;47(5):537–48.
286. Mackessy SP. Venom ontogeny in the Pacific rattlesnakes *Crotalus viridis helleri* and *C. v. oreganus*. *Copeia.* 1988;1988:92–101.
287. Strickland JL, Mason AJ, Rokyta DR, Parkinson CL. Phenotypic variation in Mojave rattlesnake (*Crotalus scutulatus*) venom is driven by four toxin families. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):135.
288. Barua A, Mikheyev A. Many options, few solutions: over 60 million years snakes converged on a few optimal venom formulations. *Mol Biol Evol.* 2019;36(9):1964–74.
289. Lomonte B, Rey-Suárez P, Fernández J, Sasa M, Pla D, Vargas N, Bénard-Valle M,

- Sanz L, Corrêa-Netto C, Núñez V, Alape-Girón A, Alagón A, Gutiérrez JM, Calvete JJ. Venoms of *Micrurus* coral snakes: Evolutionary trends in compositional patterns emerging from proteomic analyses. *Toxicon*. 2016;122:7–25.
290. Sanz L, Quesada-Bernat S, Ramos T, Casais-e-Silva LL, Corrêa-Netto C, Silva-Haad JJ, Sasa M, Lomonte B, Calvete JJ. New insights into the phylogeographic distribution of the 3FTx/PLA 2 venom dichotomy across genus *Micrurus* in South America. *J Proteomics*. 2019;200:90–101.
291. Llaurens V, Whibley A, Joron M. Genetic architecture and balancing selection: the life and death of differentiated variants. *Mol Ecol*. 2017;26(9):2430–48.
292. Wang B, Mitchell-Olds T. Balancing selection and trans-specific polymorphisms. *Genome Biol*. 2017;18(1):231.
293. Gregory-wodzicki KM. Uplift history of the Central and Northern Andes: a review. *Geol Soc Am Bull*. 2000;112(7):1091–105.
294. Collins LS, Coates AG, Berggren WA, Aubry M-P, Zhang J. The late Miocene Panama isthmian strait. *Geology*. 1996;24(8):687–90.
295. Núñez V, Cid P, Sanz L, De La Torre P, Angulo Y, Lomonte B, Gutiérrez JM, Calvete JJ. Snake venomomics and antivenomics of *Bothrops atrox* venoms from Colombia and the Amazon regions of Brazil, Perú and Ecuador suggest the occurrence of geographic variation of venom phenotype by a trend towards paedomorphism. *J Proteomics*. 2009;73(1):57–78.
296. Calvete JJ, Sanz L, Pérez A, Borges A, Vargas AM, Lomonte B, Angulo Y, Gutiérrez JM, Chalkidis HM, Mourão RH V. Snake population venomomics and antivenomics of *Bothrops atrox*: Paedomorphism along its transamazonian dispersal and implications of geographic venom variability on snakebite management. *J Proteomics*. 2011;74(4):510–27.
297. Savage JM. The amphibians and reptiles of Costa Rica : a herpetofauna between two continents, between two seas. Chicago: University of Chicago Press. Chicago and London: University of Chicago Press; 2002. 934 p.
298. Vail PR, Hardenbol J. Sea-Level Changes during the Tertiary. *Oceanus*. 1979;22(3):71–7.
299. Miyamura S. Recent crustal movements in Costa Rica disclosed by relevelling

- surveys. *Tectonophysics*. 1975;29(1–4):191–8.
300. Pinto LJ, Fernández LL, Gutiérrez JM, Simón DS, Ceballos Z, Aguilar LF, Sierra M. Case report: Hemothorax in Envenomation by the Viperid Snake *Bothrops asper*. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100(3):714–6.
301. Kuch U, Mebs D, Gutierrez JM, Freire A. Short communication biochemical and biological characterization of Ecuadorian pitviper venoms (genera *Bothriechis*, *Bothriopsis*, *Bothrops* and *Lachesis*). *Toxicon*. 1996;34(6):714–7.
302. Otero R, León G, Gutiérrez JM, Rojas G, Toro MF, Barona J, Rodríguez V, Díaz A, Núñez V, Quintana JC, Ayala S, Mosquera D, Conrado LL, Fernández D, Arroyo Y, Paniagua CA, López M, Ospina CE, Alzate C, Fernández J, Meza JJ, Silva JF, Ramírez P, Fabra PE, Ramírez E, Córdoba E, Arrieta AB, Warrell DA, Theakston RDG. Efficacy and safety of two whole IgG polyvalent antivenoms, refined by caprylic acid fractionation with or without  $\gamma$ -propiolactone, in the treatment of *Bothrops asper* bites in Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(12):1173–82.
303. Wasko DK, Sasa M. Food resources influence spatial ecology, habitat selection, and foraging behavior in an ambush-hunting snake (Viperidae: *Bothrops asper*): An experimental study. *Zoology*. 2012;115(3):179–87.
304. Jackson AC, Rundle SD, Attrill MJ, Cotton PA. Ontogenetic changes in metabolism may determine diet shifts for a sit-and-wait predator. *J Anim Ecol*. 2004;73(3):536–45.
305. Vincent TL, Brown JS. Evolutionary game theory, natural selection, and darwinian dynamics. *Evolutionary Game Theory, Natural Selection, and Darwinian Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. 1–382 p.
306. Beermann J, Boos K, Gutow L, Boersma M, Peralta AC. Combined effects of predator cues and competition define habitat choice and food consumption of amphipod mesograzers. *Oecologia*. 2018;186(3):645–54.
307. Pough FH, Andrews RM, Crump ML, Savitzky AH, Wells KD, Brandley MC. *Herpetology*. Fourth Edi. Sunderland, MA, USA: Sinauer Associates, Inc.; 2016. 591 p.
308. Zancolli G, Calvete JJ, Cardwell MD, Greene HW, Hayes WK, Hegarty MJ, Herrmann H-W, Holycross AT, Lannutti DI, Mulley JF, Sanz L, Travis ZD, Whorley

- JR, Wüster CE, Wüster W. When one phenotype is not enough: divergent evolutionary trajectories govern venom variation in a widespread rattlesnake species. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2019;286(1898):20182735.
309. Garcia-Castellanos D. The role of climate during high plateau formation. Insights from numerical experiments. *Earth Planet Sci Lett.* 2007;257(3–4):372–90.
310. Alvarado G, Cárdenes G. Geology, tectonics, and geomorphology of Costa Rica: a natural history approach. In: Kappelle M., editor. *Costa Rican Ecosystems*. Chicago and London: The University of Chicago Press; 2017. p. 30–63.
311. Otero R, Gutiérrez JM, Núñez V, Robles A, Estrada R, Segura E, Toro MF, García ME, Díaz A, Ramírez EC, Gómez G, Castañeda J, Moreno ME. A randomized double-blind clinical trial of two antivenoms in patients bitten by *Bothrops atrox* in Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90(6):696–700.
312. Otero-Patiño R, Cardoso JLC, Higashi HG, Nunez V, Diaz A, Toro MF, Garcia ME, Sierra A, Garcia LF, Moreno AM, Medina MC, Castañeda N, Silva-Diaz JF, Murcia M, Cardenas SY, Dias Da Silva WD, Quintero A, Yepes AC, Arboleda M, Blanco N, Brand BN, Ocampo LE, Toro R, Ospina JG, Marquez A, Garcia JJ, Munoz JF, Assad F, Martinez ME, Colonia G, Mora E, Ramirez P, Peña LM, Cifuentes R. A randomized, blinded, comparative trial of one pepsin-digested and two whole IgG antivenoms for *Bothrops* snake bites in Uraba, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(2):183–9.
313. Otero R, Gutiérrez JM, Rojas G, Núñez V, Díaz A, Miranda E, Uribe AF, Silva JF, Ospina JG, Medina Y, Toro MF, García ME, León G, García M, Lizano S, De La Torre J, Márquez J, Mena Y, González N, Arenas LC, Puzón A, Blanco N, Sierra A, Espinal ME, Arboleda M, Jiménez JC, Ramírez P, Díaz M, Guzmán MC, Barros J, Henao S, Ramírez A, Macea U, Lozano R. A randomized blinded clinical trial of two antivenoms, prepared by caprylic acid or ammonium sulphate fractionation of IgG, in *Bothrops* and *Porthidium* snake bites in Colombia: Correlation between safety and biochemical characteristics of ant. *Toxicon.* 1999;37(6):895–908.
314. Kalil J, Fan HW. Production and Utilization of Snake Antivenoms in South America. In: Gopalakrishnakone P, Cruz L., Luo S, editors. *Toxins and drug discovery*. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2017. p. 81–101.

315. Espino-Solis GP, Riaño-Umbarila L, Becerril B, Possani LD. Antidotes against venomous animals: State of the art and prospectives. *J Proteomics*. 2009;72(2):183–99.
316. Sarmiento K, Rodríguez A, Quevedo-Buitrago W, Torres I, Ríos C, Ruiz L, Salazar J, Hidalgo-Martínez P, Díez H. Comparación de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los antivenenos antiofídicos: revisión de literatura. *Univ Medica*. 2020;61(1):30–51.
317. León G, Vargas M, Segura Á, Herrera M, Villalta M, Sánchez A, Solano G, Gómez A, Sánchez M, Estrada R, Gutiérrez JM. Current technology for the industrial manufacture of snake antivenoms. *Toxicon*. 2018;151:63–73.
318. Morais V, Toxins HM-J of VA and, 2009 U. Snake antivenoms: adverse reactions and production technology. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2009;15(1):2–18.
319. Munawar A, Zahid A, Negm A, Akrem A, Spencer P, Betzel C. Isolation and characterization of Bradykinin potentiating peptides from *Agkistrodon bilineatus* venom. *Proteome Sci*. 2016;14(1).
320. Jorge RJB, Monteiro HSA, Gonçalves-Machado L, Guarnieri MC, Ximenes RM, Borges-Nojosa DM, Luna KP d. O, Zingali RB, Corrêa-Netto C, Gutiérrez JM, Sanz L, Calvete JJ, Pla D. Venomics and antivenomics of *Bothrops erythromelas* from five geographic populations within the Caatinga ecoregion of northeastern Brazil. *J Proteomics*. 2015;114:93–114.
321. Gonçalves-Machado L, Pla D, Sanz L, Jorge RJB, Leitão-De-Araújo M, Alves MLM, Alvares DJ, De Miranda J, Nowatzki J, de Morais-Zani K, Fernandes W, Tanaka-Azevedo AM, Fernández J, Zingali RB, Gutiérrez JM, Corrêa-Netto C, Calvete JJ. Combined venomics, venom gland transcriptomics, bioactivities, and antivenomics of two *Bothrops jararaca* populations from geographic isolated regions within the Brazilian Atlantic rainforest. *J Proteomics*. 2016;135:73–89.
322. Madrigal M, Pla D, Sanz L, Barboza E, Arroyo-Portilla C, Corrêa-Netto C, Gutiérrez JM, Alape-Girón A, Flores-Díaz M, Calvete JJ. Cross-reactivity, antivenomics, and neutralization of toxic activities of *Lachesis* venoms by polyspecific and monospecific antivenoms. Casewell NR, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):e0005793.
323. Sanz L, Quesada-Bernat S, Pérez A, De Morais-Zani K, Sant Anna SS, Hatakeyama



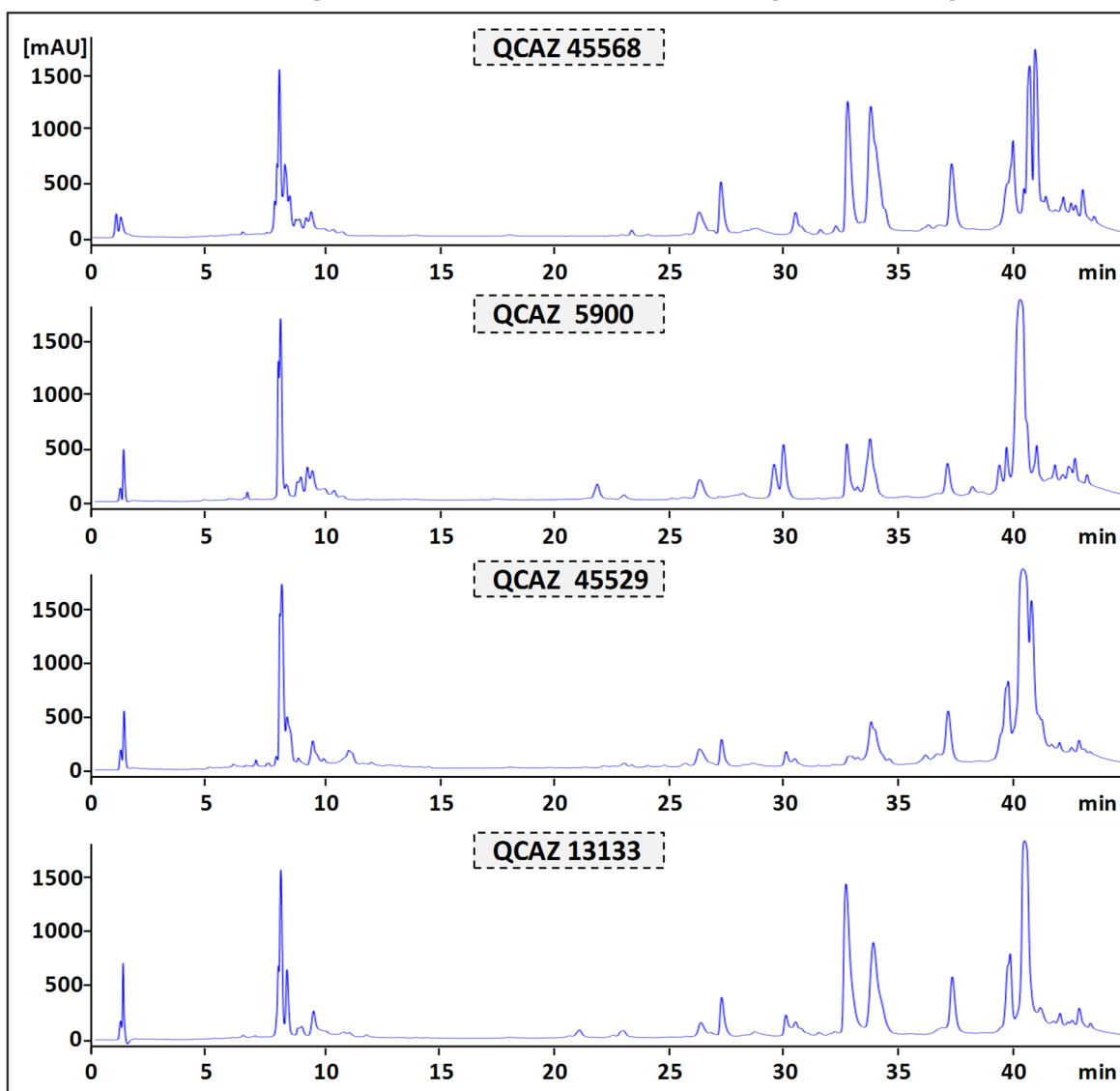
- DM, Tasima LJ, De Souza MB, Kayano AM, Zavaleta A, Salas M, Soares AM, Calderón L de A, Tanaka-Azevedo AM, Lomonte B, Calvete JJ, Caldeira CAS. Danger in the Canopy. Comparative Proteomics and Bioactivities of the Venoms of the South American Palm Pit Viper *Bothrops bilineatus* Subspecies *bilineatus* and *smaragdinus* and Antivenomics of *B. b. bilineatus* (Rondônia) Venom against the Bra. J Proteome Res. 2020;19(8):3518–32.
324. Pla D, Sanz L, Molina-Sánchez P, Zorita V, Madrigal M, Flores-Díaz M, Alape-Girón A, Núñez V, Andrés V, Gutiérrez JM, Calvete JJ. Snake venomomics of *Lachesis muta rhombeata* and genus-wide antivenomics assessment of the paraspecific immunoreactivity of two antivenoms evidence the high compositional and immunological conservation across *Lachesis*. J Proteomics. 2013;89:112–23.
325. Sanz L, Quesada-Bernat S, Chen PY, Lee CD, Chiang JR, Calvete JJ. Translational venomics: Third-Generation Antivenomics of Anti-Siamese Russell’s Viper, *Daboia siamensis*, Antivenom Manufactured in Taiwan CDC’s Vaccine Center. Trop Med Infect Dis. 2018;3(2).
326. Ministerio de Salud de Perú. Norma Técnica sobre Prevención y Tratamiento de Accidentes por Animales Ponzosñosos. 2004. p. 58.
327. Calvete J, Sanz L, Pla D, Lomonte B, Gutiérrez J. Omics meets biology: application to the design and preclinical assessment of antivenoms. Toxins (Basel). 2014;6(12):3388–405.
328. de Hurtado I, Layrisse M. A quantitative method for the assay of snake venom hemolytic activity. Toxicon. 1964;2(1):43–9.
329. Queiroz GP, Pessoa LA, Portaro FC V, Furtado MDFD, Tambourgi D V. Interspecific variation in venom composition and toxicity of Brazilian snakes from *Bothrops* genus. Toxicon. 2008;52(8):842–51.
330. Alencar LRV, Quental TB, Graziotin FG, Alfaro ML, Martins M, Venzon M, Zaher H. Diversification in vipers: Phylogenetic relationships, time of divergence and shifts in speciation rates. Mol Phylogenet Evol. 2016;105:50–62.
331. Zaher H, Murphy RW, Arredondo JC, Graboski R, Machado-Filho PR, Mahlow K, Montingelli GG, Quadros AB, Orlov NL, Wilkinson M, Zhang Y-P, Graziotin FG. Large-scale molecular phylogeny, morphology, divergence-time estimation, and the

- fossil record of advanced caenophidian snakes (Squamata: Serpentes). PLoS One. 2019;14(5):e0216148.
332. Ferreira ML, Moura-da-Silva AM, Mota I. Neutralization of different activities of venoms from nine species of *Bothrops* snakes by *Bothrops jararaca* antivenom. *Toxicon*. 1992;30(12):1591–602.
333. Bogarín G, Morais JF, Yamaguchi IK, Stephano MA, Marcelino JR, Nishikawa AK, Guidolin R, Rojas G, Higashi HG, Gutiérrez JM. Neutralization of crotaline snake venoms from Central and South America by antivenoms produced in Brazil and Costa Rica. *Toxicon*. 2000;38(10):1429–41.
334. Segura A, Castillo MC, Núñez V, Yarlequé A, Gonçalves LRC, Villalta M, Bonilla C, Herrera M, Vargas M, Fernández M, Yano MY, Araújo HP, Boller MAA, León P, Tintaya B, Sano-Martins IS, Gómez A, Fernández GP, Geoghegan P, Higashi HG, León G, Gutiérrez JM. Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms. *Toxicon*. 2010;56(6):980–9.
335. Sousa LF, Nicolau CA, Peixoto PS, Bernardoni JL, Oliveira SS, Portes-Junior JA, Mourão RH V., Lima-dos-Santos I, Sano-Martins IS, Chalkidis HM, Valente RH, Moura-da-Silva AM. Comparison of Phylogeny, Venom Composition and Neutralization by Antivenom in Diverse Species of *Bothrops* Complex. Gutiérrez J, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(9):e2442.
336. Raw I, Guidolin R, Higashi H, Kelen E. Antivenins in Brazil: Preparation. Handbook of Natural Toxins. In: Tu AT, editor. Handbook of Natural Toxins. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 557–811.
337. Brasil, Ministério da Saúde. Normas de Produção e Controle de Qualidade de Soros Antiofídicos. Diário Oficial da União. 1996. p. 23491–512.
338. Dias da Silva W, Tambourgi D V. Comment on “Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops Bothrops* venoms.” *Toxicon*. 2011;57(7–8):1109–10.
339. Gutiérrez M, José. Snakebite Envenomation in Central America. In: Mackessy S., editor. Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles. Boca Ratón: CRC Press; 2009. p. 491–507.

## ANEXOS

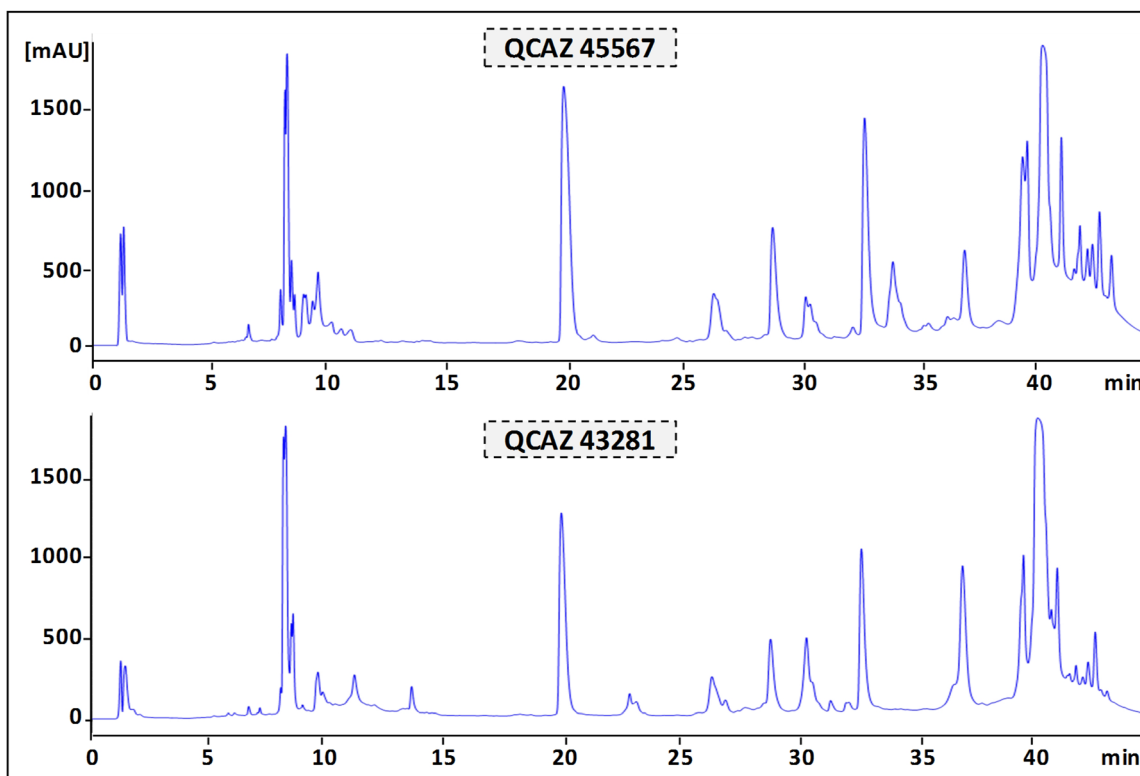
### Material suplementario (Figuras)

#### *B. asper* Extremo norte P1 (BAENP1)



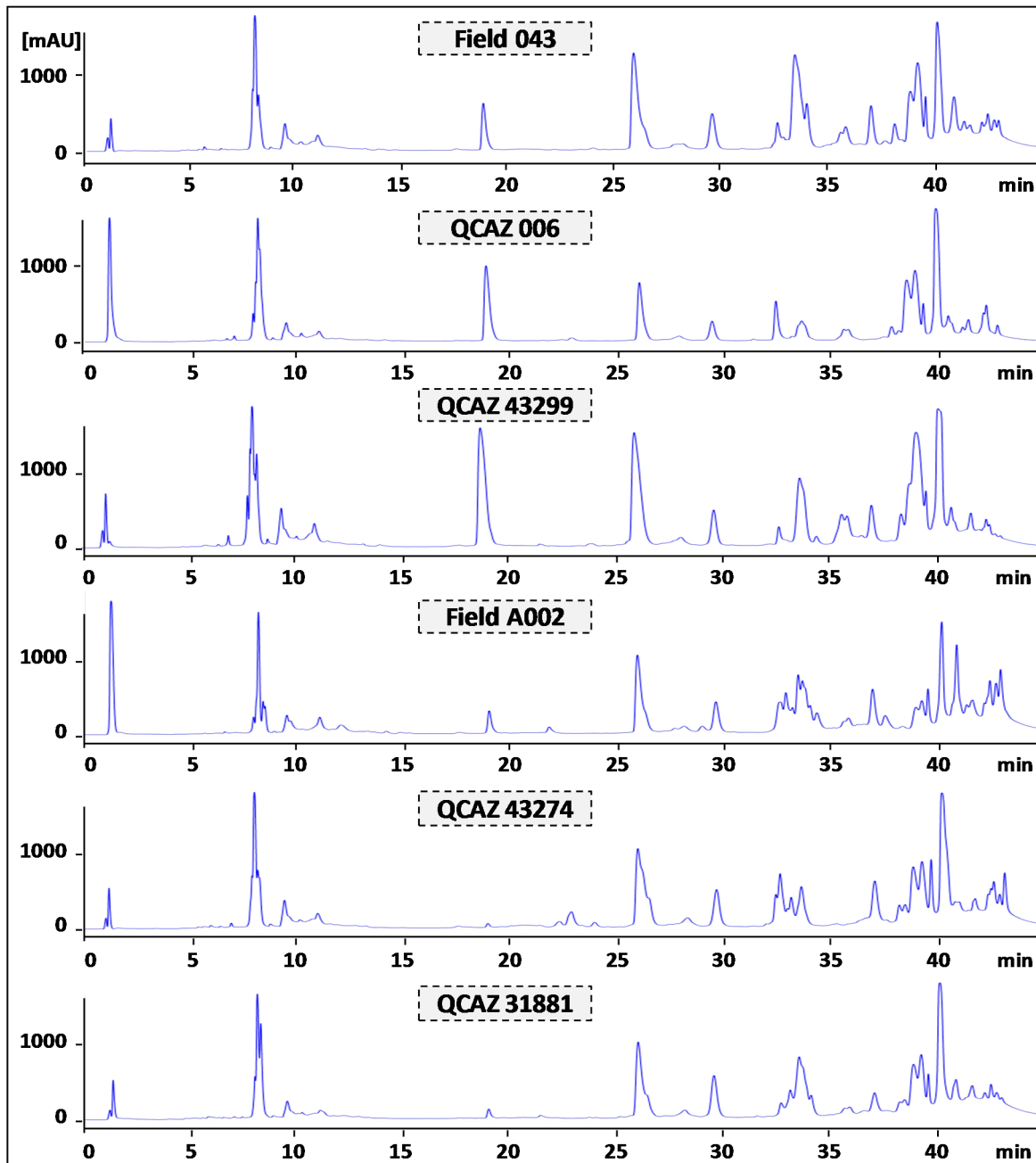
**Figura S1.** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BAENP1 de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## ***B. asper* Extremo norte P2 (BAENP2)**



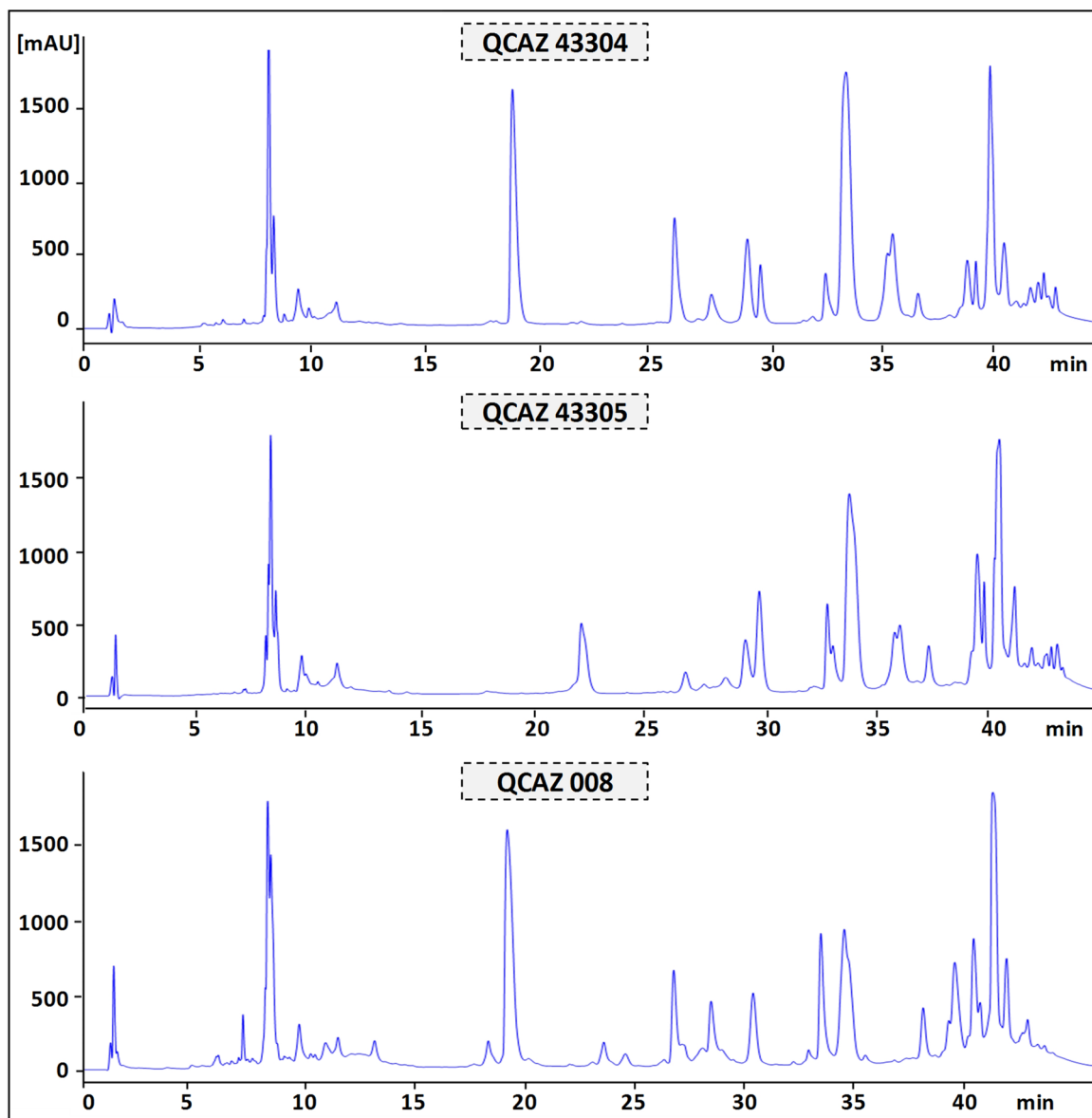
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BAENP2 de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Norte P1 (BANP1)



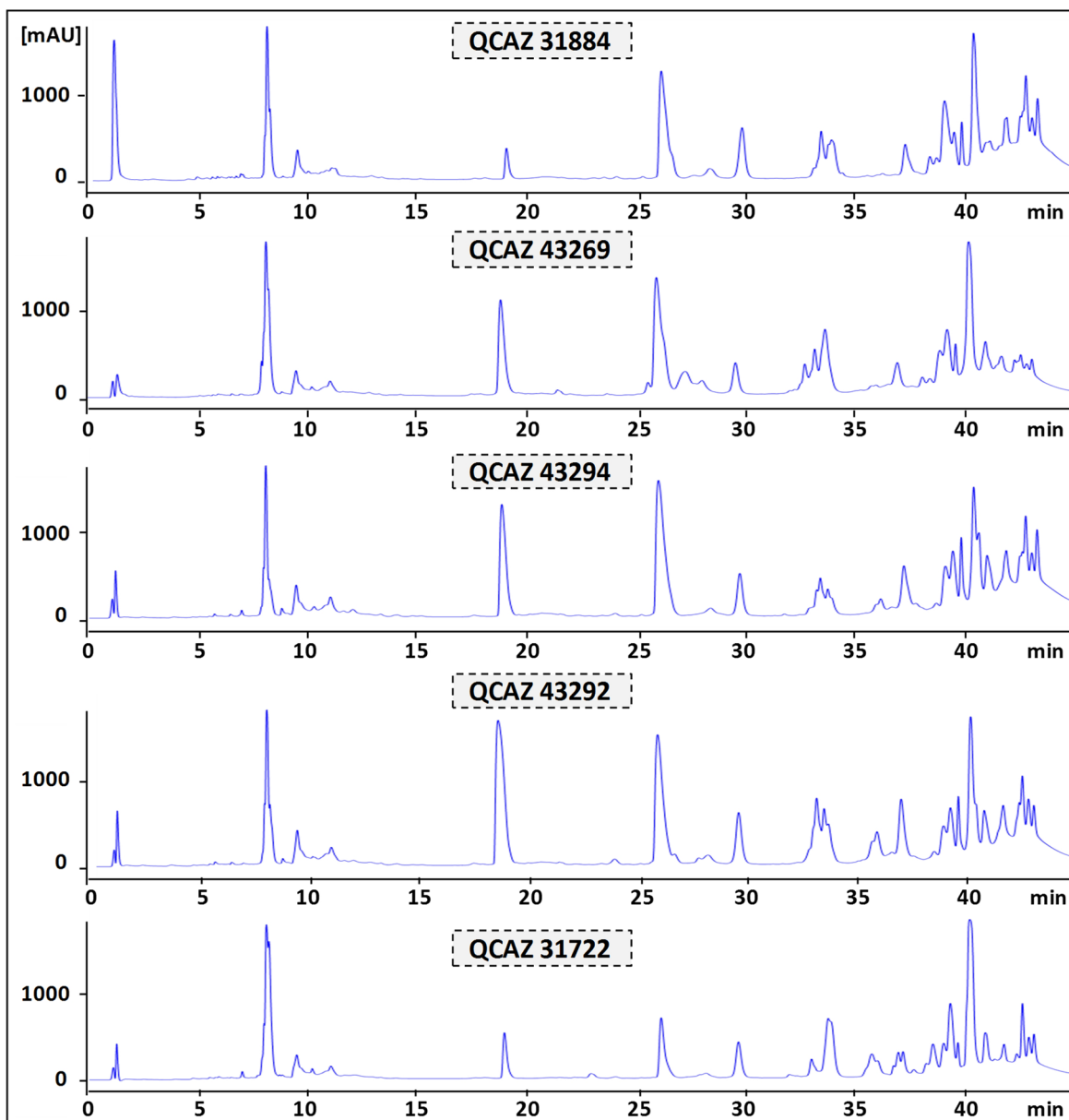
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BANP1 de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Norte P2 (BANP2)



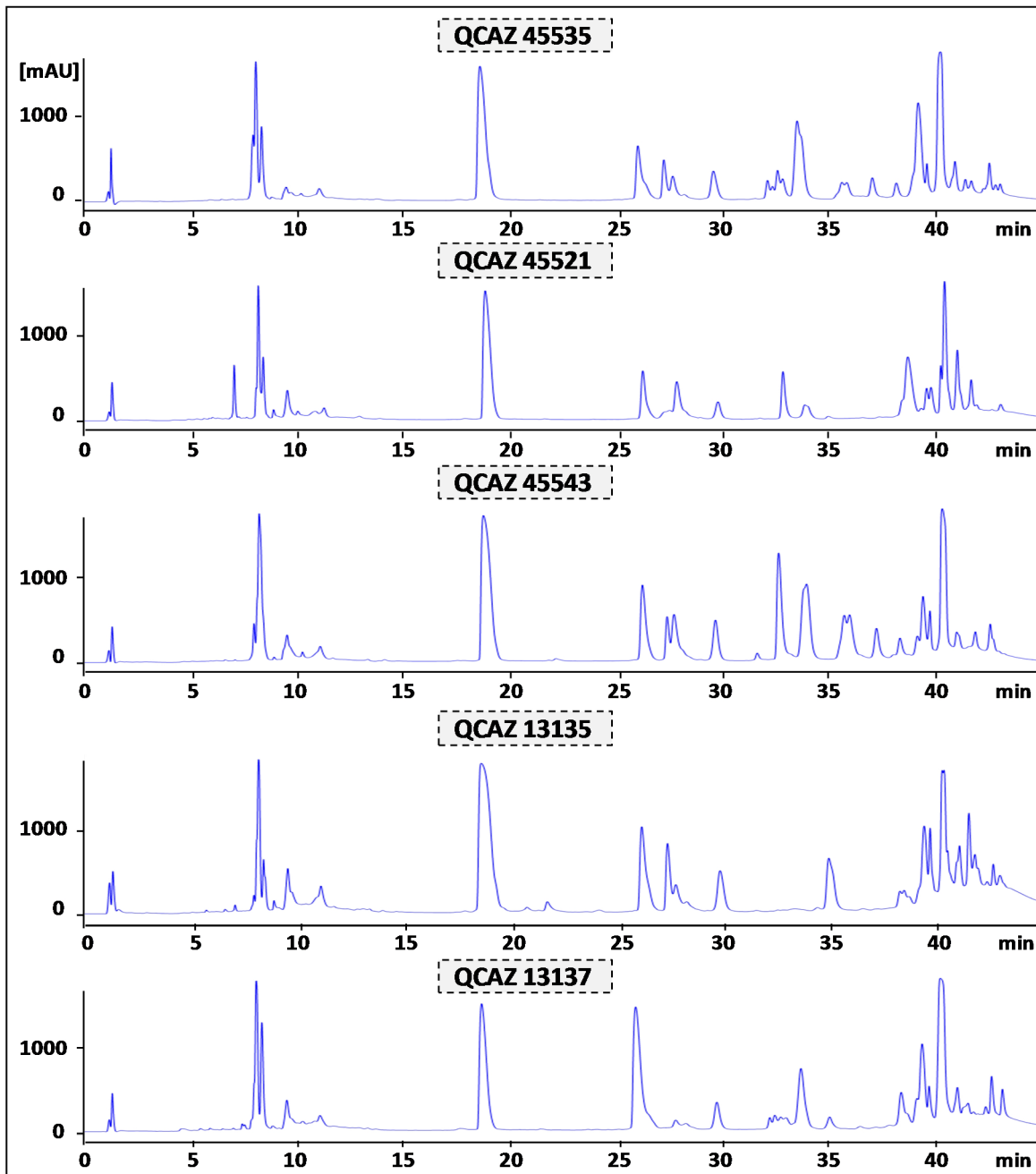
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool BANP2* de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Norte-Centro (BANC)



**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BANC de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

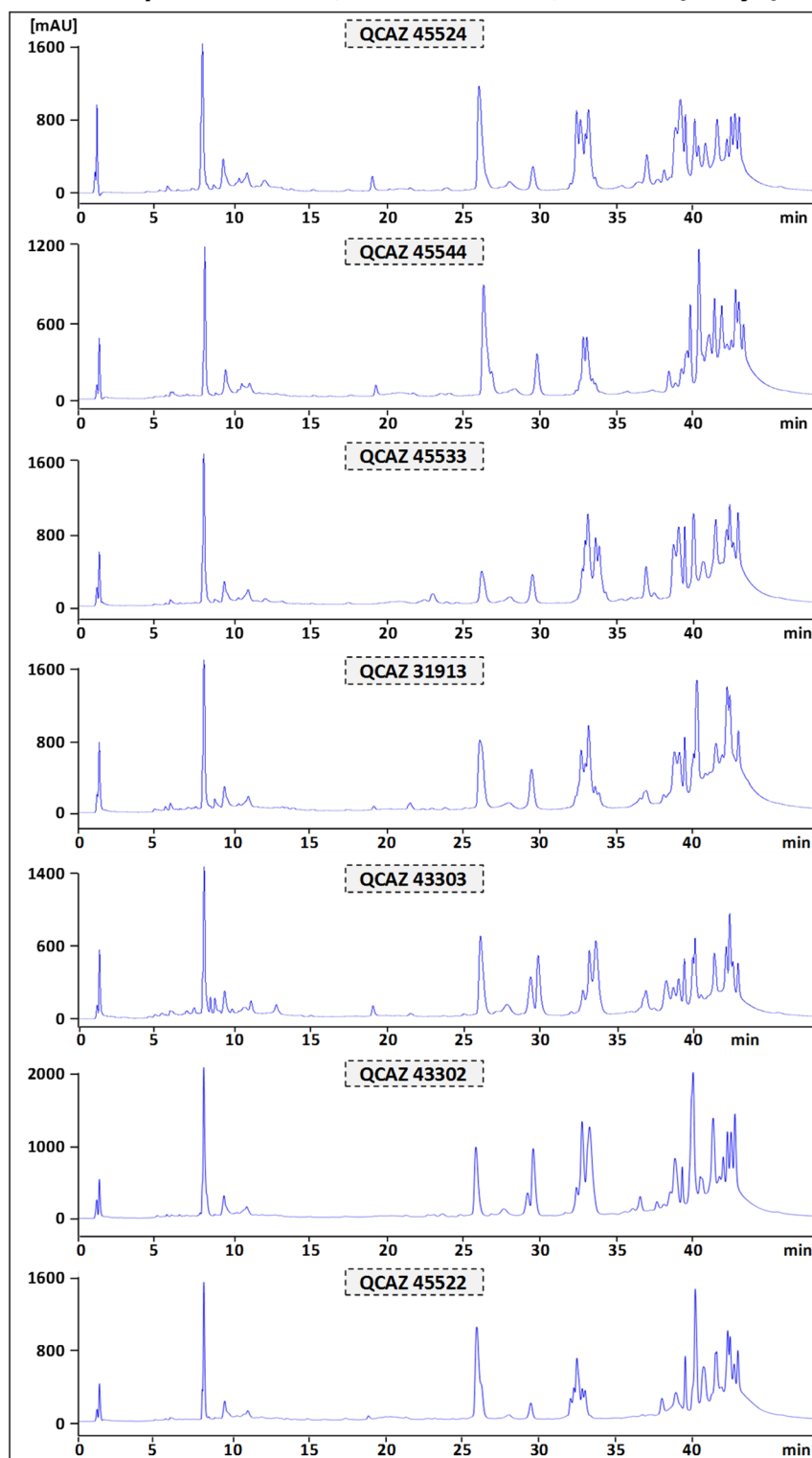
## *B. asper* Centro (BAC)



**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BAC de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

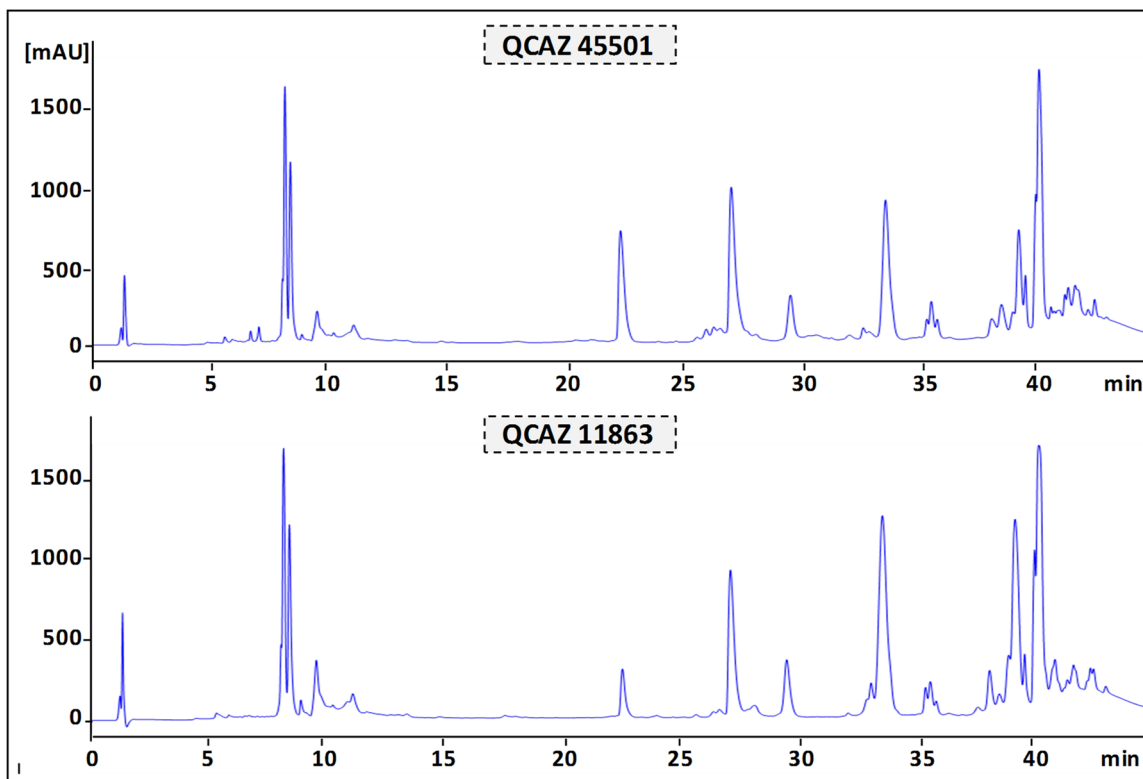


***B. asper* Norte P2, Norte-Centro, Centro (PECju)**



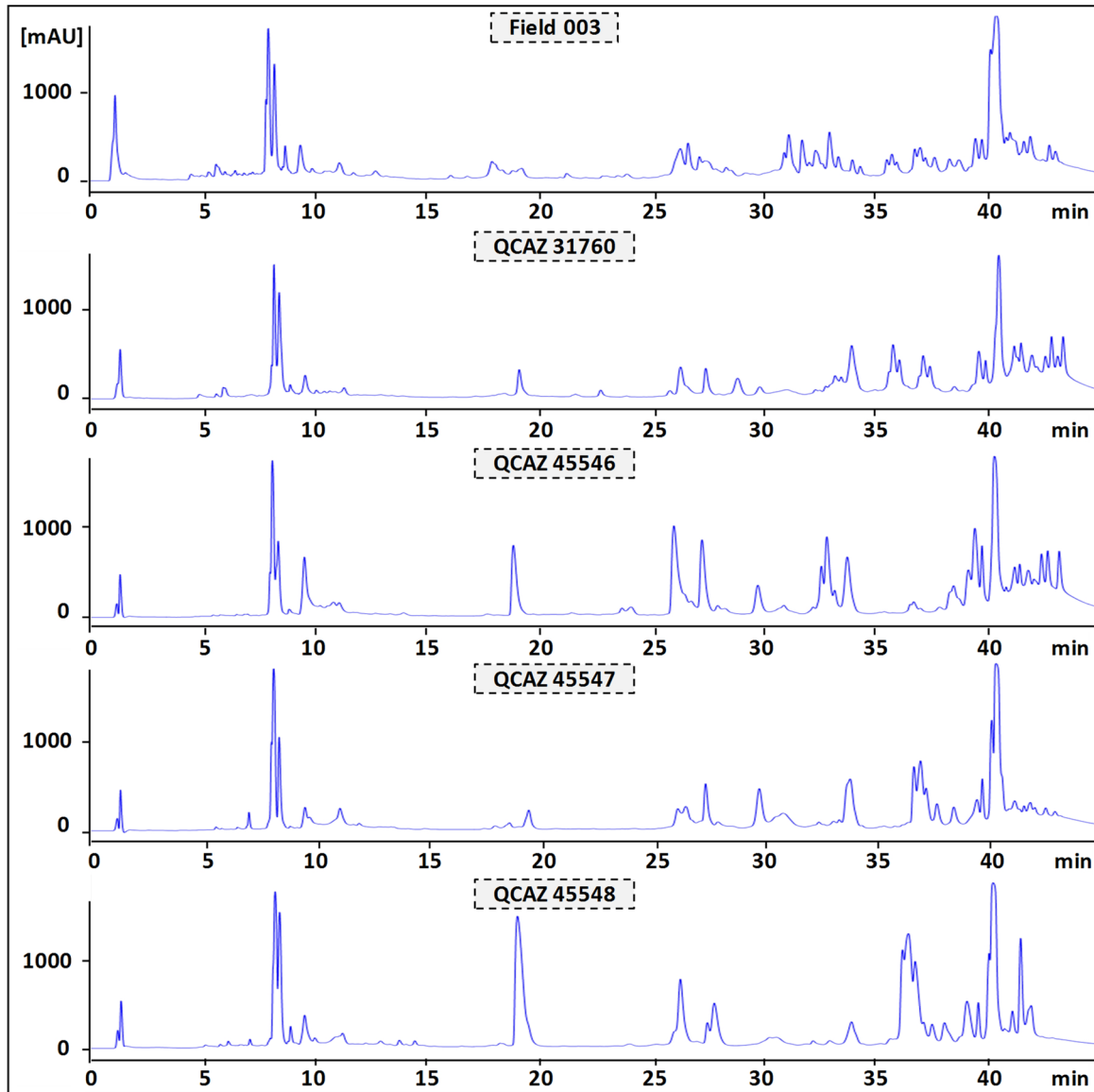
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares juveniles que conforman el *Pool PECju* de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Sur P1 (BASUP1)



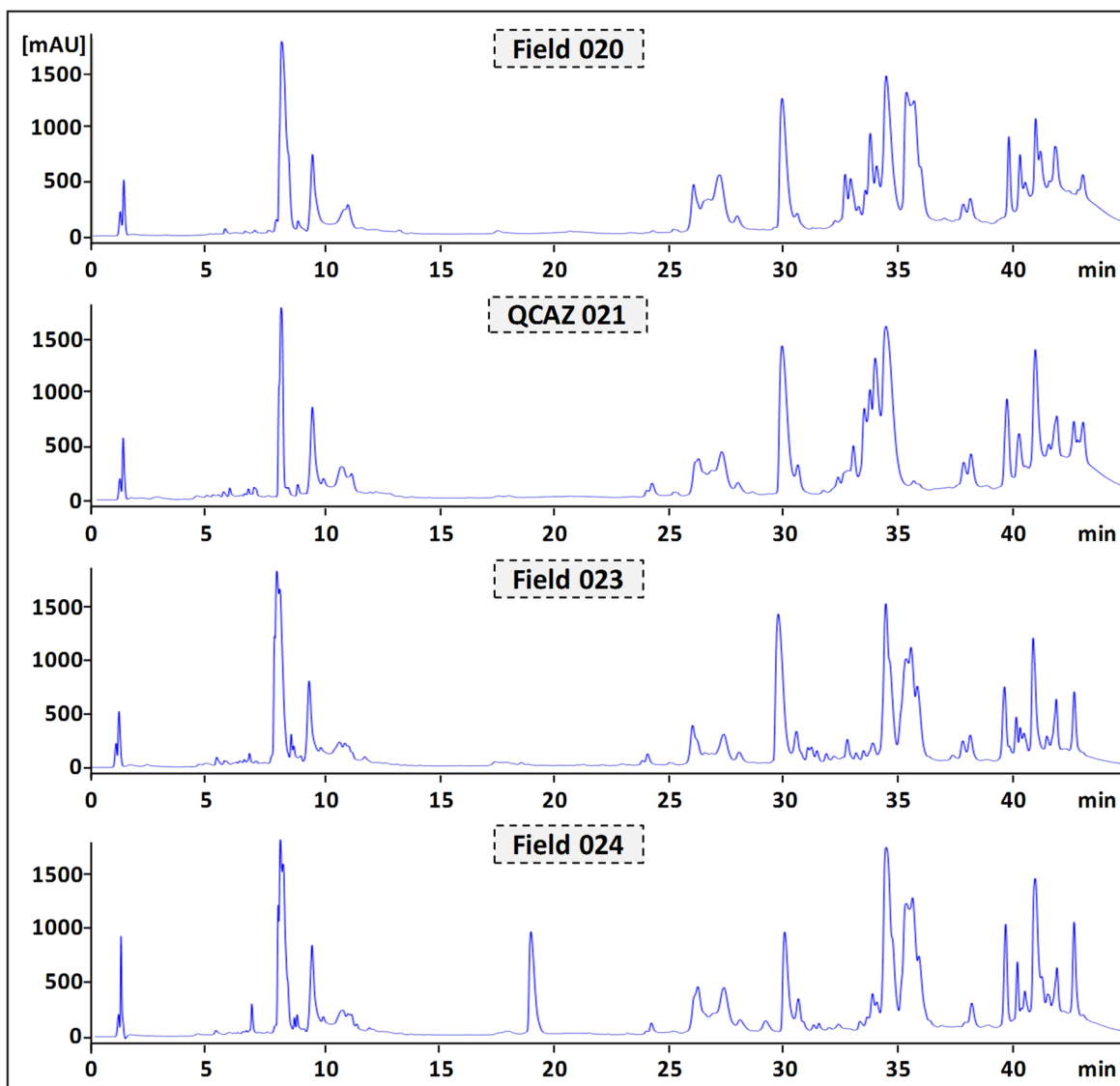
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* **BASUP1** de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Sur P2 (BASUP2)



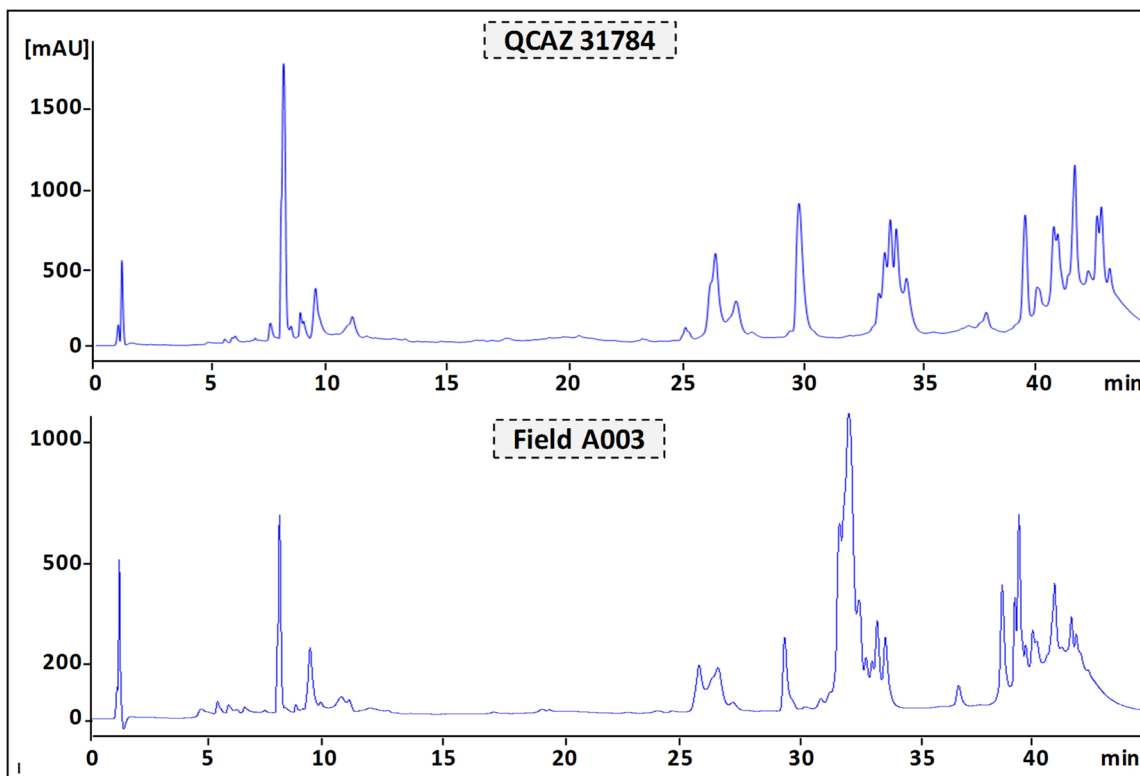
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BASUP2 de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Valle Interandino (HEC2)



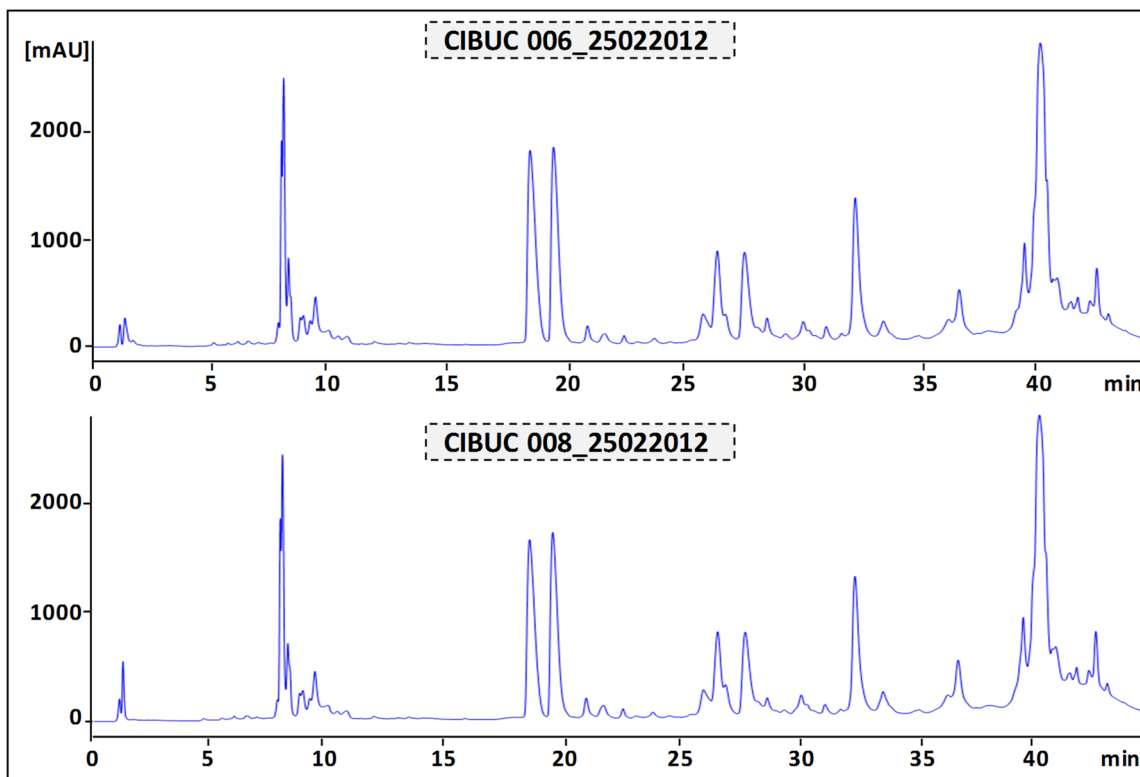
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool HEC2* de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Valle Interandino (HEC2ju)



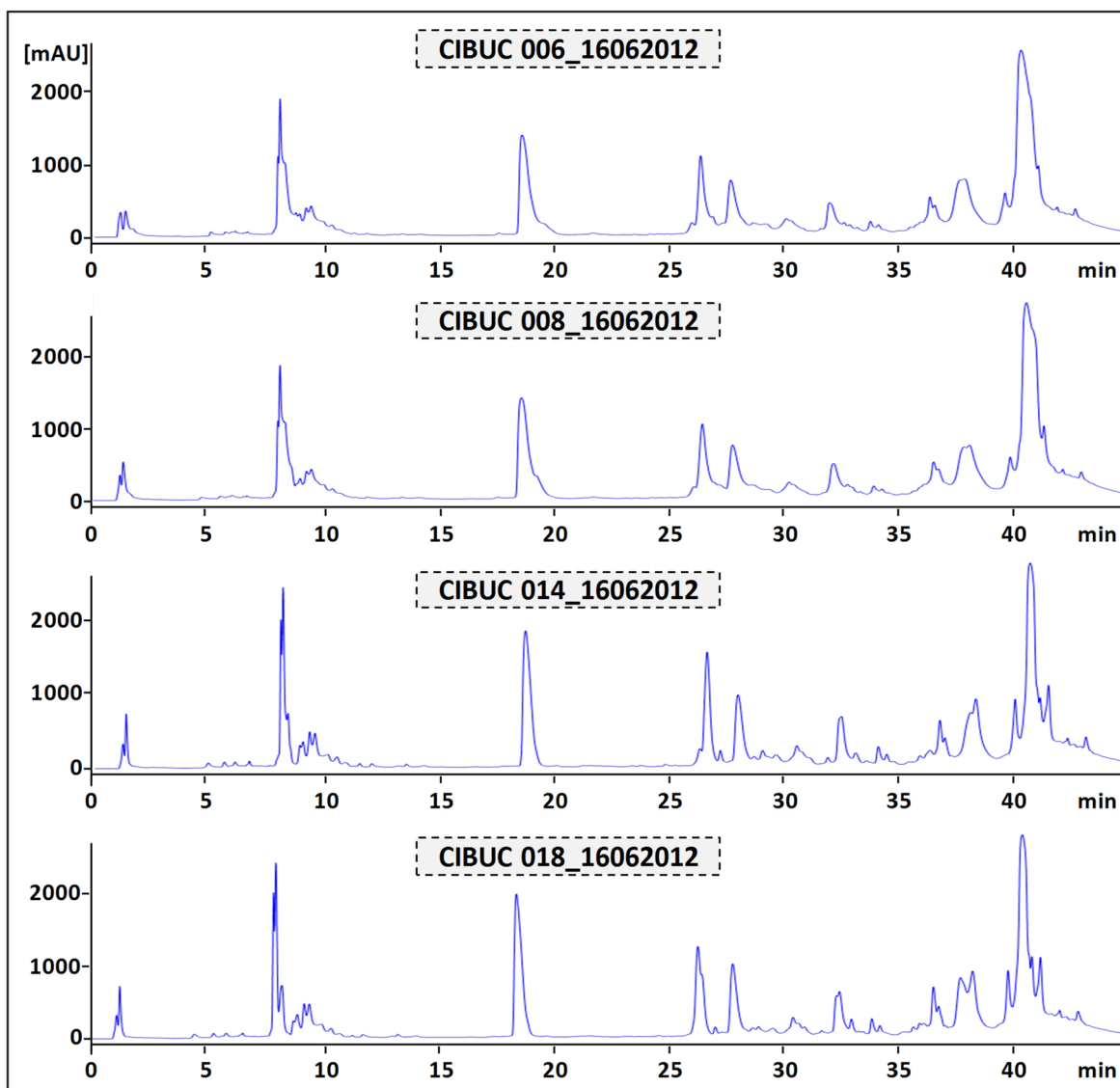
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares juveniles que conforman el *Pool HEC2ju* de Ecuador. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. asper* Cauca (BACAUCA)



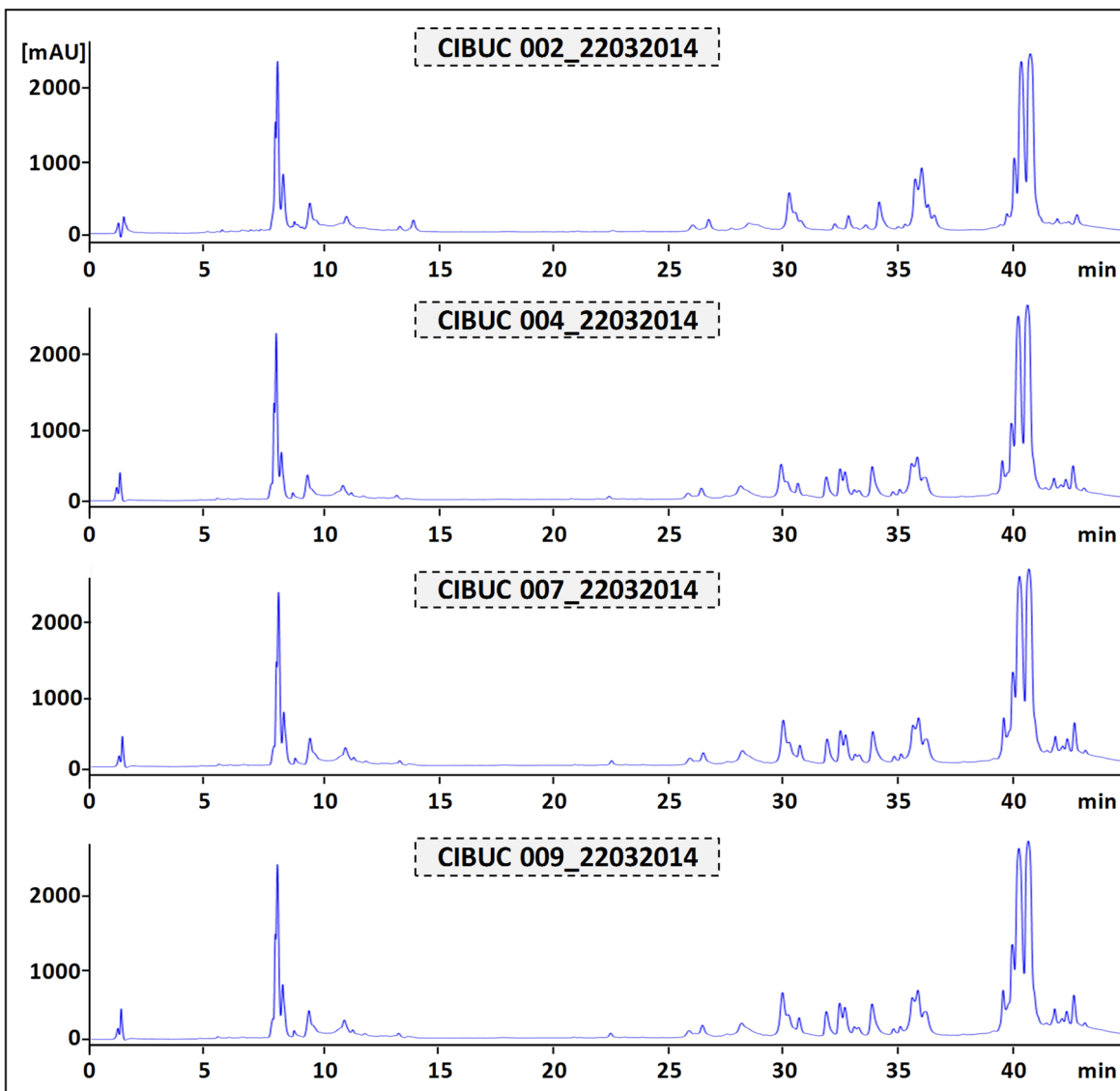
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* BACAUCA del suroccidente colombiano. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. rhombeatus* (BRH)



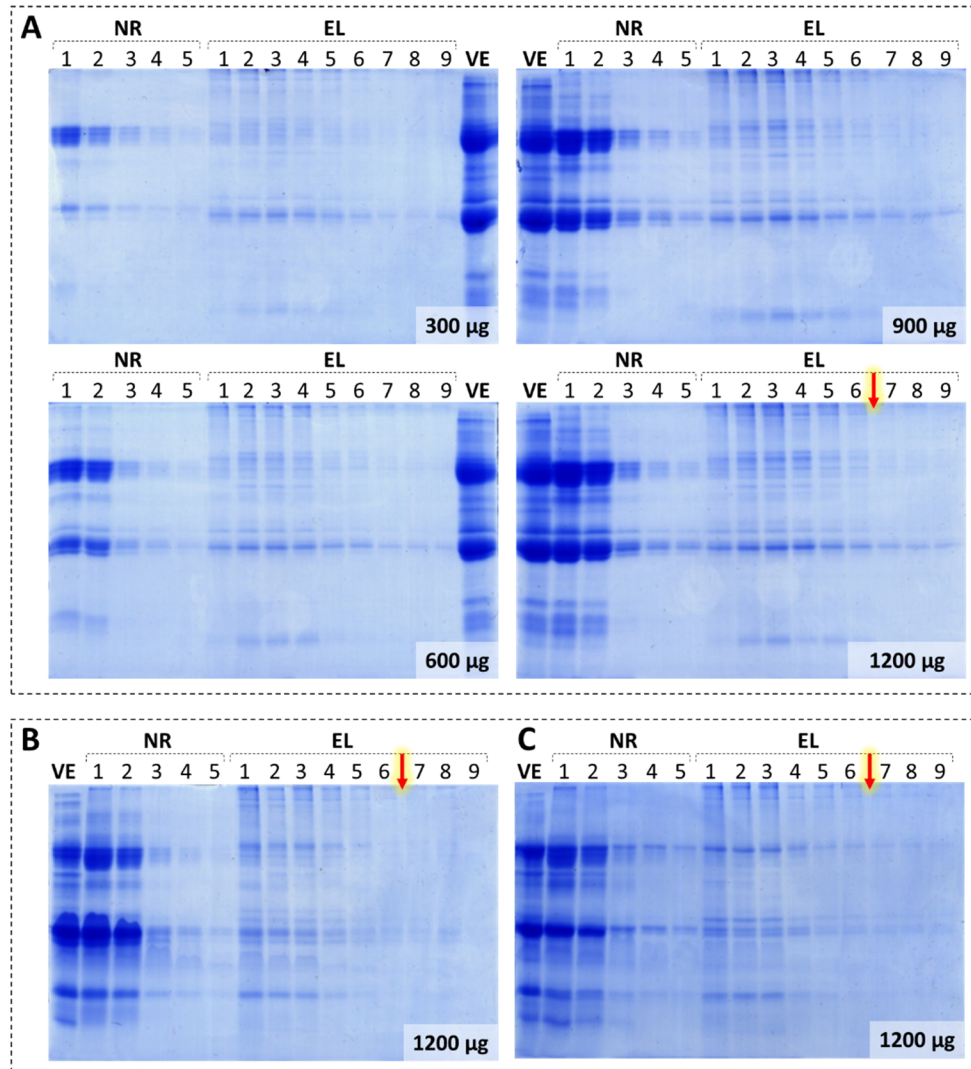
**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool BRH* del suroccidente colombiano. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.

## *B. ayerbei* (BAY)

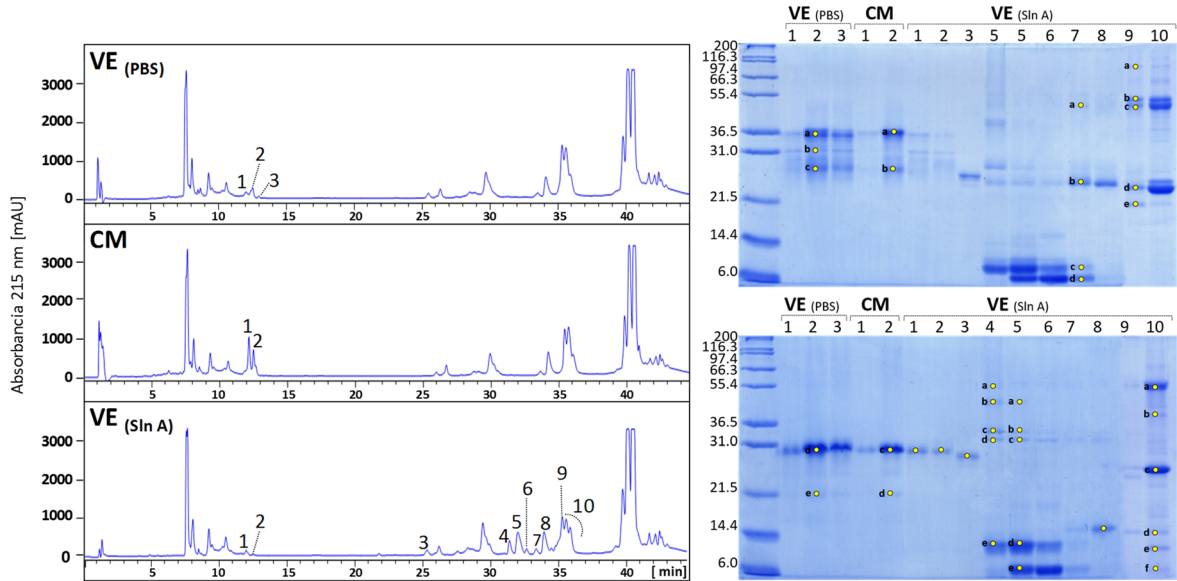


**Figura S1 (Continuación).** Perfiles cromatográficos de los venenos de los ejemplares adultos que conforman el *Pool* **BAY** del suroccidente colombiano. El recuadro indica el código con el que fueron identificados los individuos.



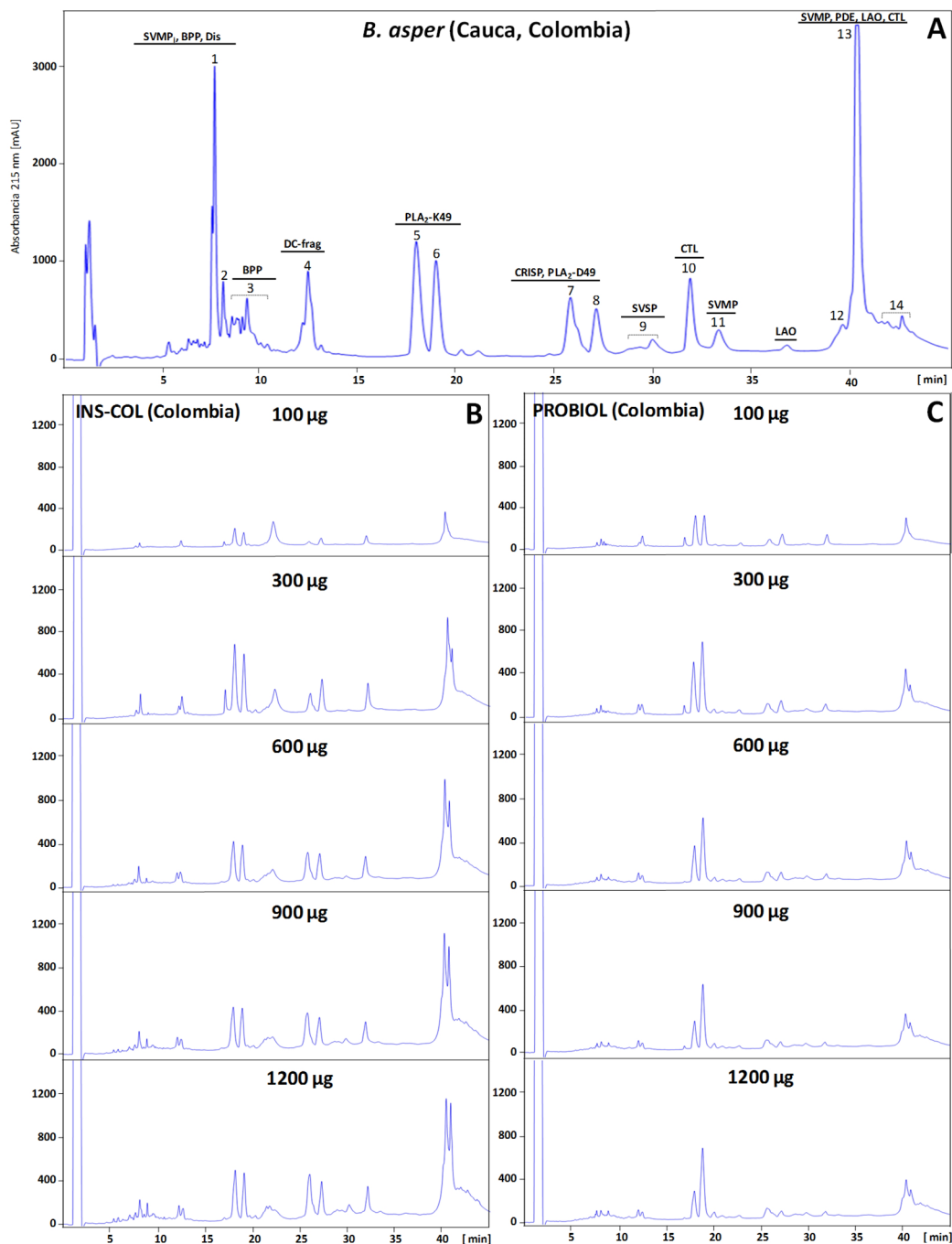


**Figura S2.** SDS-PAGE para determinar el número de lavados a recoger los experimentos de antivenómica de tercera generación. **A.** Se incubaron las cantidades de veneno de *B. ayerbei* indicadas en la figura con matriz de Sepharose® previamente acoplada con 8 mg de antiveneno ICP (ver detalles de la metodología en la sección de Materiales y Métodos), posteriormente se recogieron los lavados 1 al 5 de la fracción no retenida (NR) y 1 al 9 de la fracción retenida o eluida (EL). El mismo procedimiento fue realizado con los venenos de los linajes *B. asper (sensu stricto)* (**B**) y *B. rhombeatus* (**C**) incubando la cantidad más alta de veneno (1200 µg) con 8 mg de antiveneno ICP. 9 µl de cada lavado +3 µl de buffer de carga fueron corridos en geles de poliacrilamida al 14%. Se empleó el suero del ICP debido a disponibilidad y capacidad de inmunoreconocimiento determinada en experimentos preliminares. La flecha roja indica el número de lavados a recoger en la fracción EL.



**Figura S3.** Acumulación de fragmentos DC. 300  $\mu$ g de veneno de *B. ayerbeii*. Los experimentos preliminares de antivenómica 3G con los venenos del suroccidente de Colombia mostraron un incremento en la absorbancia de las fracciones 1-2 (equivalentes a la fracción 4 de las Figs. 24-26) al ser disueltos en PBS (cromatograma superior) y posteriormente incubados con la matriz (cromatograma central) en comparación con el veneno disuelto en Sln A (panel inferior). La identidad de esta fracción (fragmentos DC) fue confirmada mediante SDS-PAGE/MS-MS (Tabla S16). La Tabla S16 muestra la presencia de SVMP-PIII en las fracciones 4, 5, 7, 9 y 10. De igual manera, Mora-Obando *et al.* encontraron SVMP (-PIII, a juzgar por el peso molecular de las bandas proteicas) en las fracciones que eluyen entre los 39 a 45 minutos. Teniendo en cuenta estas observaciones, se incluyó un control matriz en paralelo en cada experimento de antivenómica.

**Figura S4.** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. asper* del Cauca, Colombia (A). El panel A muestra el fraccionamiento por RP-HPLC de los componentes del veneno. Las proteínas y péptidos que eluyen en cada pico (1-14) fueron asignados mediante los análisis venómicos de Mora-Obando *et al.* (64). Los paneles B-G representan las fracciones RP-HPLC inmunorettenidas recuperadas de las columnas de afinidad acopladas con los antivenenos INS-COL (B), PROBIOL (C), ICP (D), INS-PERU (E), UCV (F), BIOL (G) incubadas con cantidades incrementales de veneno (100-1200 µg). Los paneles H e I corresponden a las fracciones retenidas de los controles matriz e IgG de suero normal equino, respectivamente.



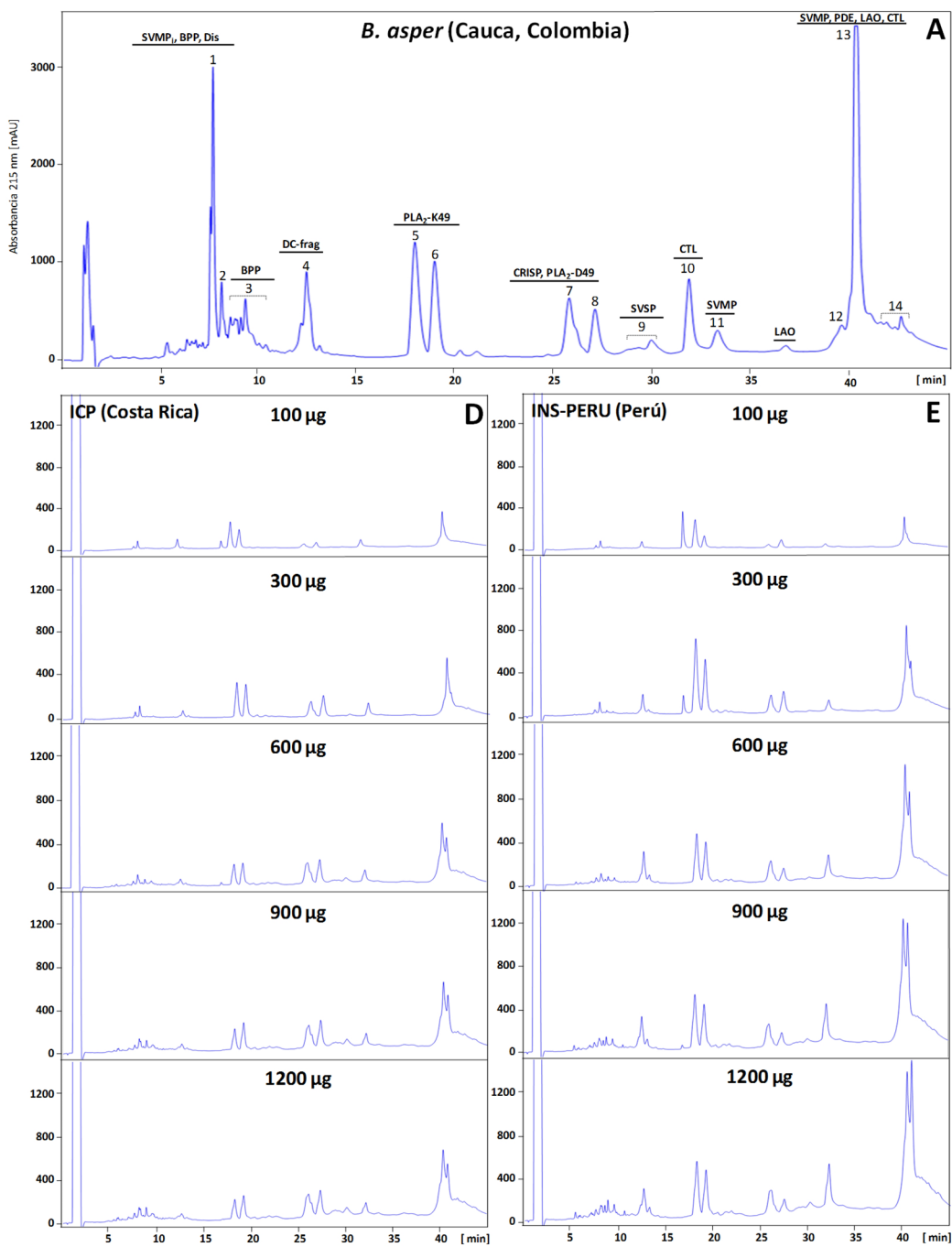
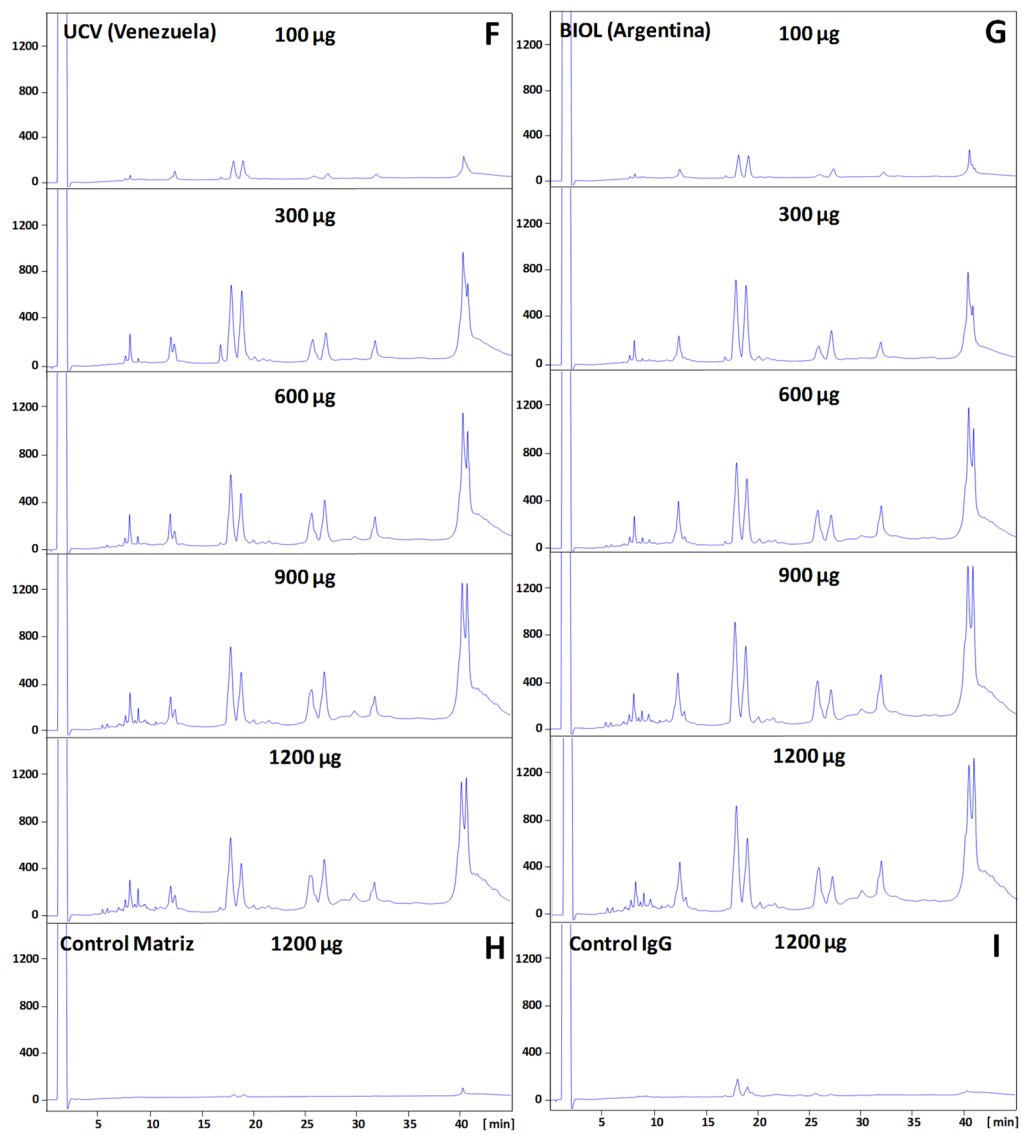
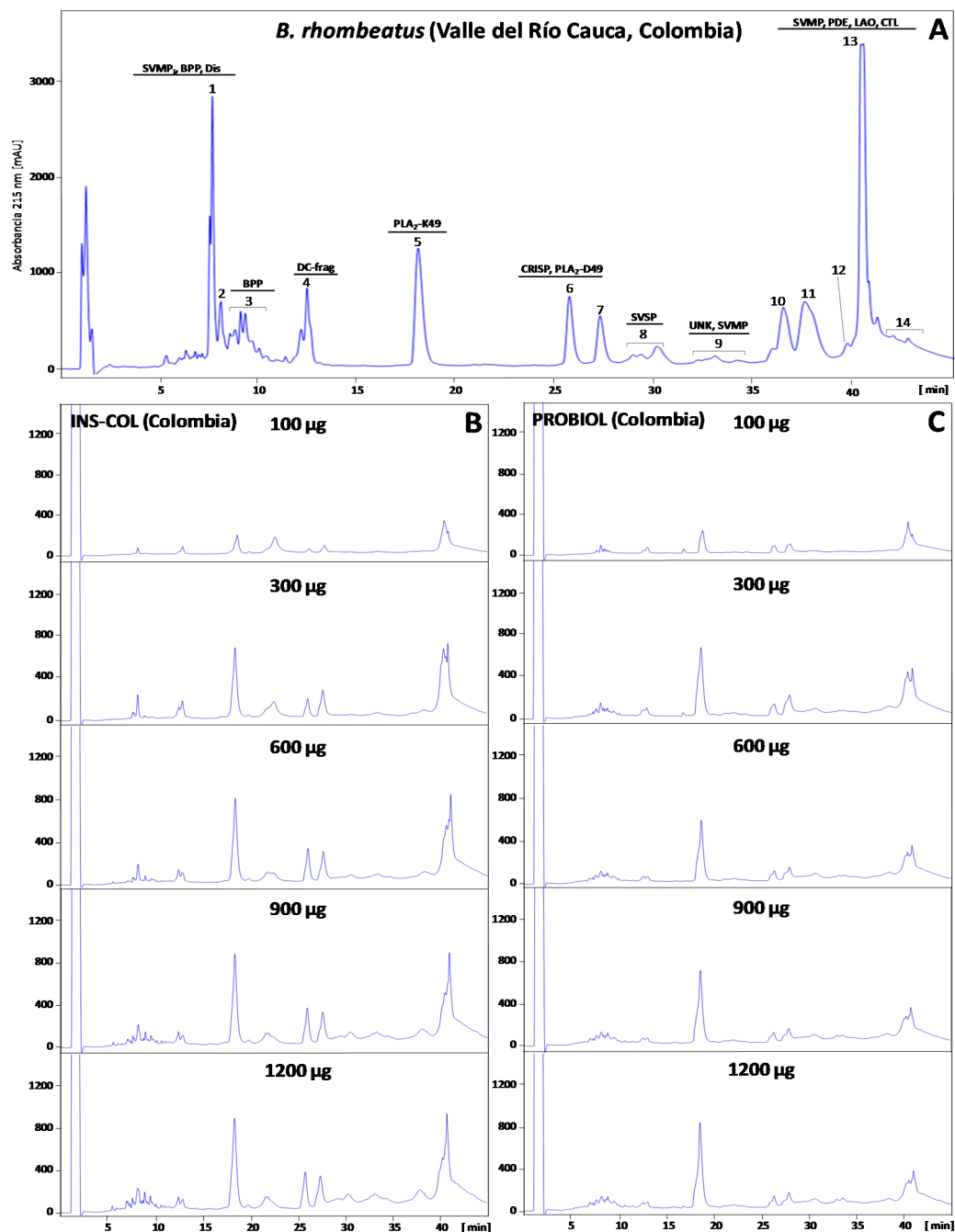


Figura S4 (Continuación).



**Figura S4 (Continuación).**

**Figura S5.** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes hacia el veneno de *B. rhombeatus* del valle del río Cauca, Colombia (A). El panel A muestra el fraccionamiento por RP-HPLC de los componentes del veneno. Las proteínas y péptidos que eluyen en cada pico (1-14) fueron asignados mediante los análisis venómicos de Mora-Obando *et al.* (64). Los paneles B-G representan las fracciones RP-HPLC **inmunorettenidas** recuperadas de las columnas de afinidad acopladas con los antivenenos INS-COL (B), PROBIOL (C), ICP (D), INS-PERU (E), UCV (F), BIOL (G) incubadas con cantidades incrementales de veneno (100-1200 µg). Los paneles H e I corresponden a las fracciones retenidas de los controles matriz e IgG de suero normal equino, respectivamente.



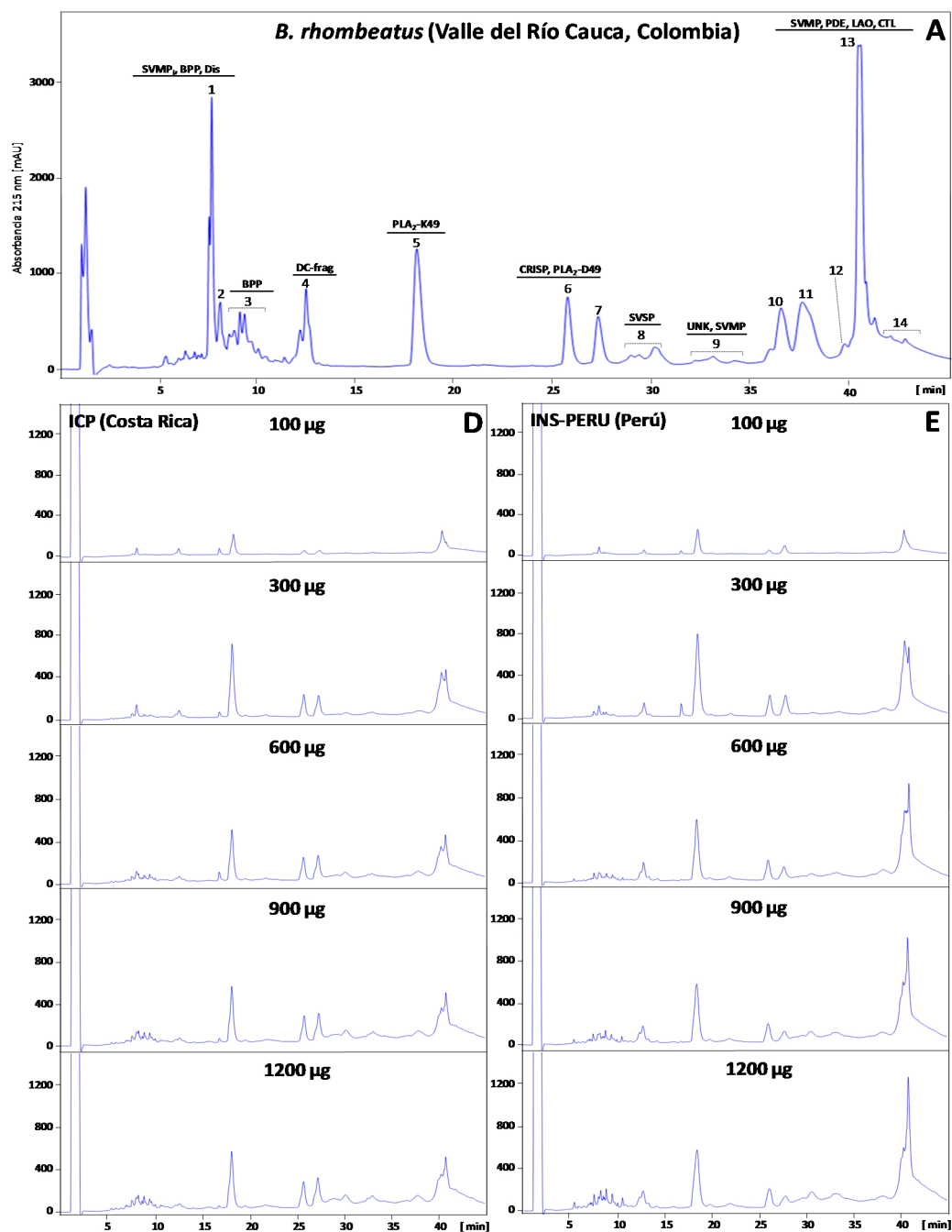


Figura S5 (Continuación).

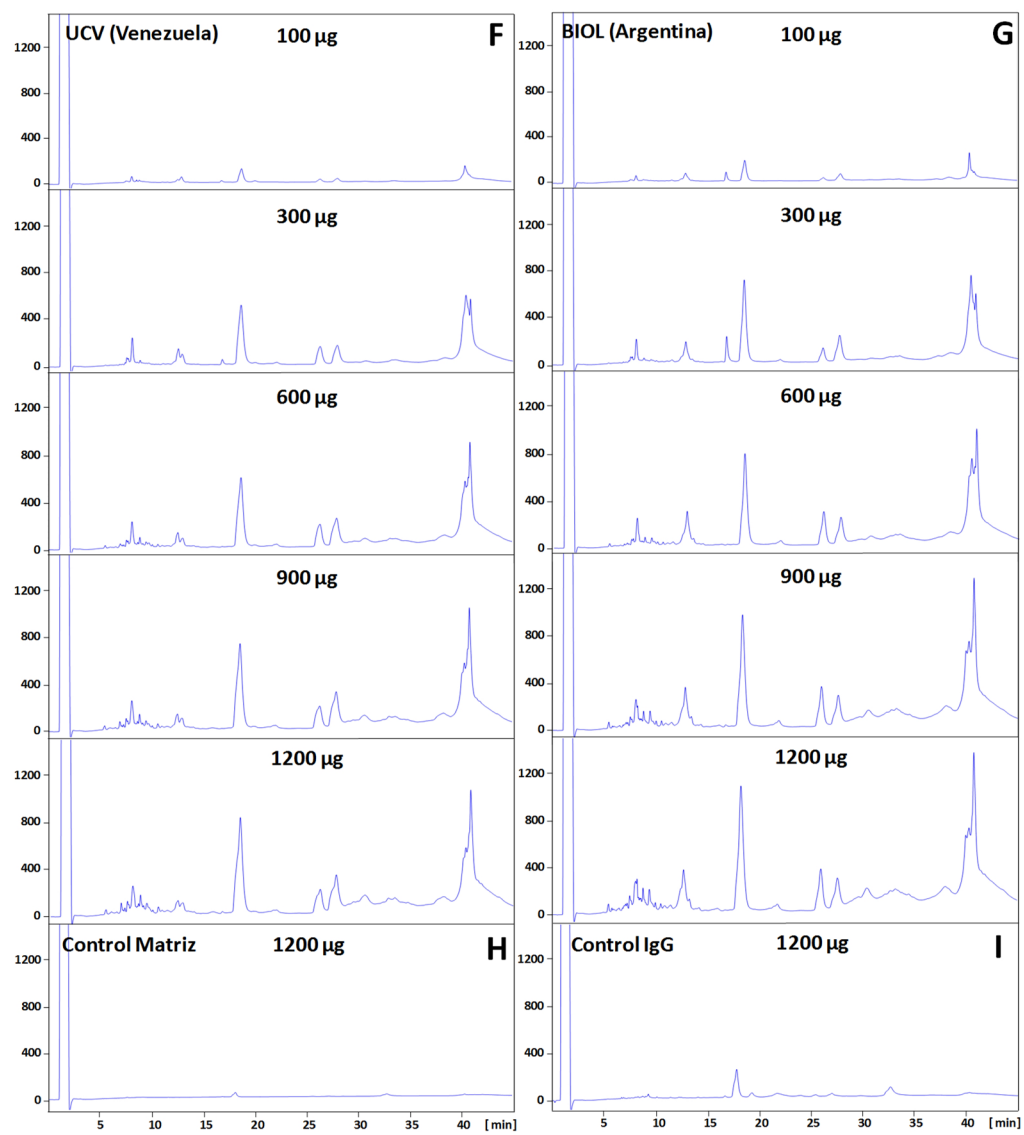
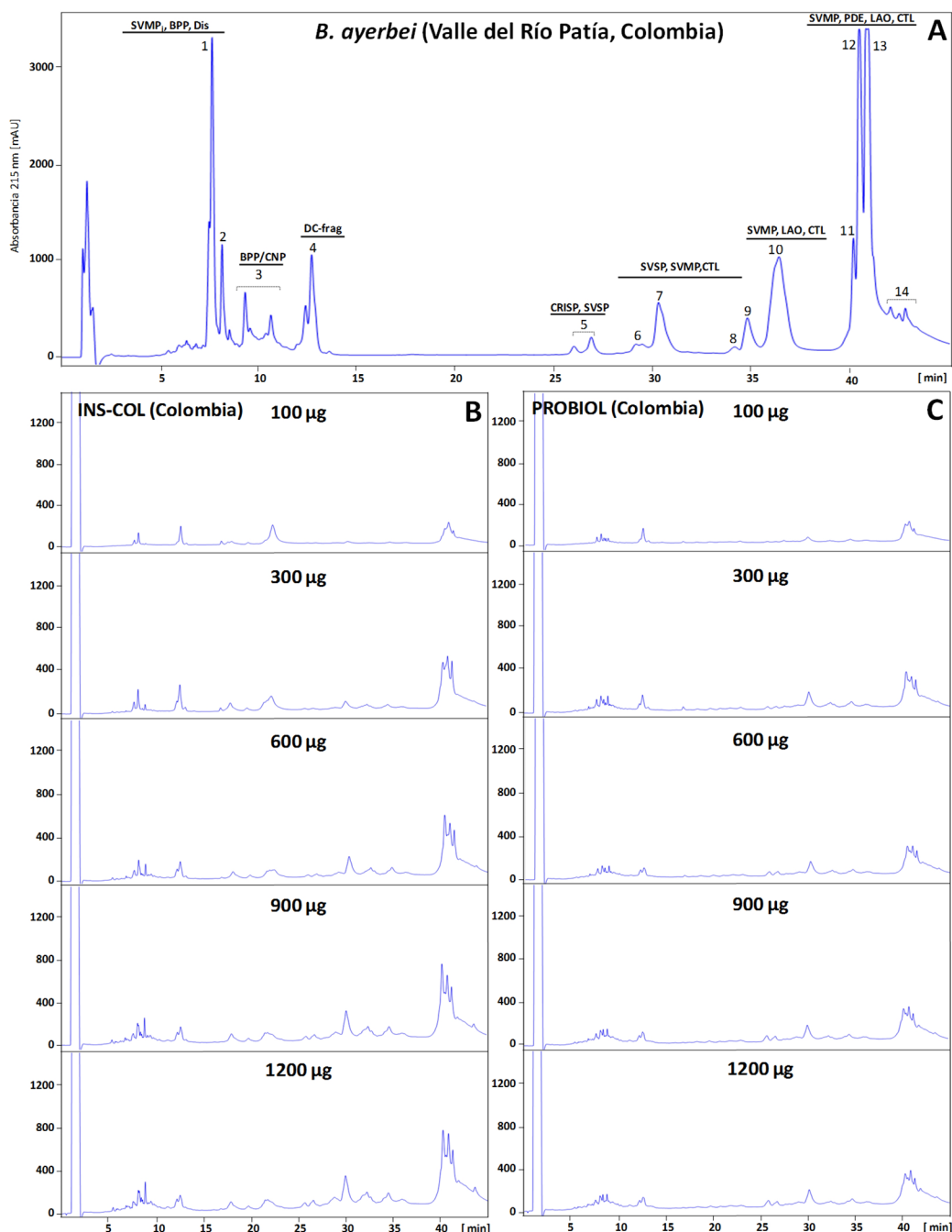


Figura S5 (Continuación).



**Figura S6.** Capacidad de inmunocaptura de los antivenenos polivalentes, hacia el veneno de *B. ayerbei* del valle del río Patía, Colombia (A). El panel A muestra el fraccionamiento por RP-HPLC de los componentes del veneno. Las proteínas y péptidos que eluyen en cada pico (1-14) fueron asignados mediante los análisis venómicos de Mora-Obando *et al.* (64). Los paneles B-G representan las fracciones **RP-HPLC inmunorettenidas** recuperadas de las columnas de afinidad acopladas con los antivenenos INS-COL (B), PROBIOL (C), ICP (D), INS-PERU (E), UCV (F), BIOL (G) incubadas con cantidades incrementales de veneno (100-1200 µg). Los paneles H e I corresponden a las fracciones retenidas de los controles matriz e IgG de suero normal equino, respectivamente.



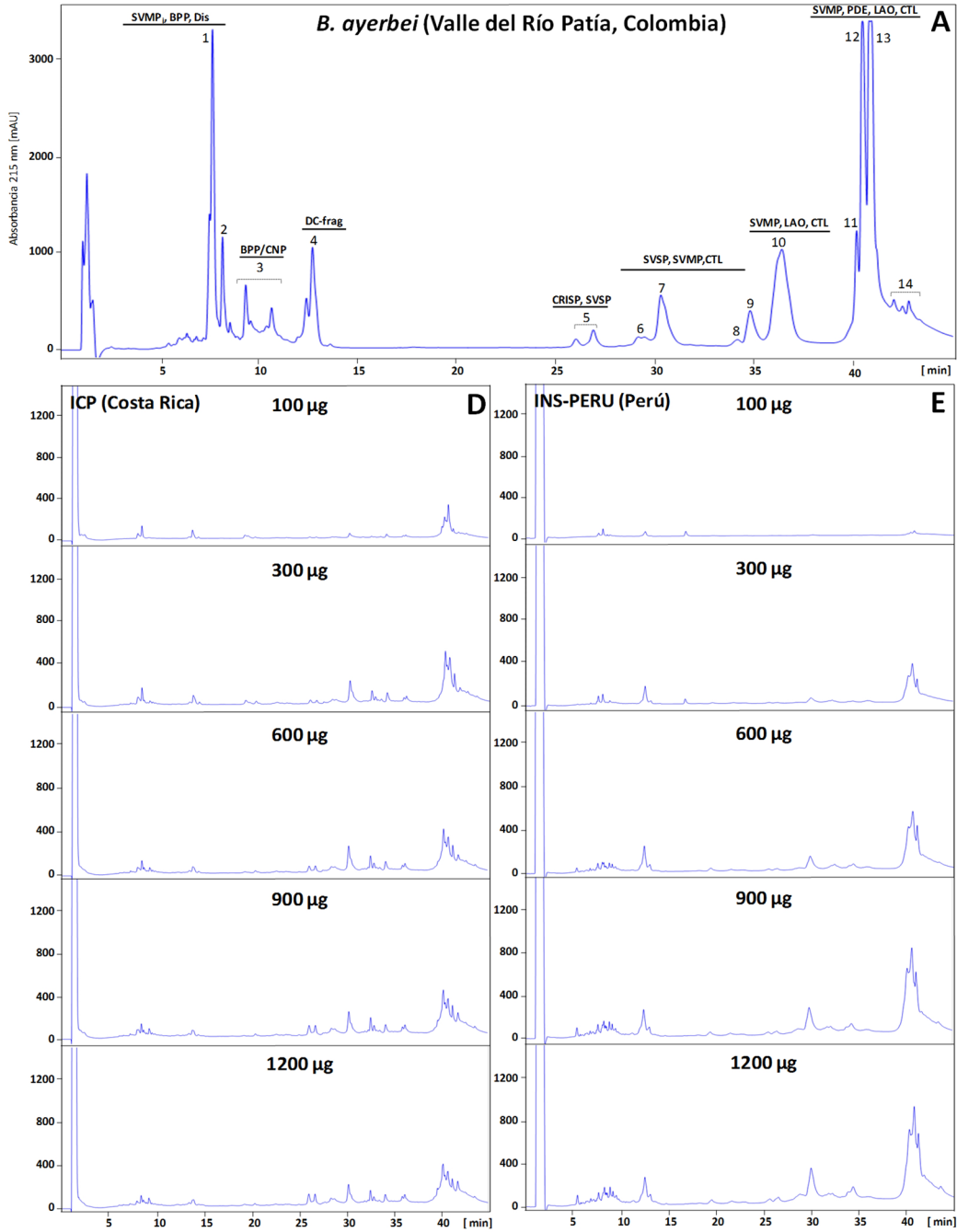
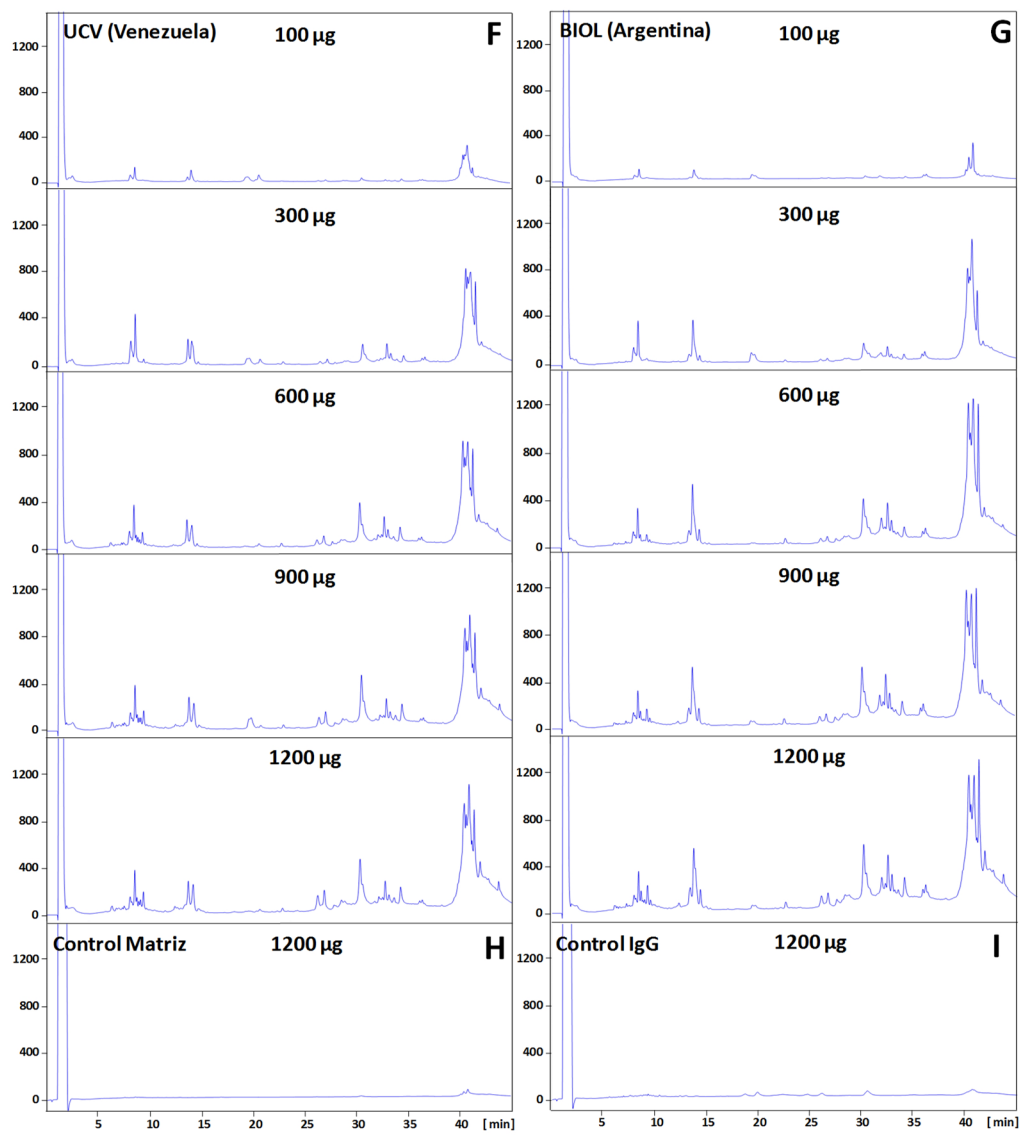


Figura S6 (Continuación).



**Figura S6 (Continuación).**

Material Suplementario (Tablas)

Tabla Suplementaria S1. Muestras de veneno de los linajes de *Bothrops asper* del Ecuador (EC) y suroccidente de Colombia (CO).

Voucher	Localidad, Provincia (or departamento)	País	Altitud (m)	Latitud	Longitud	Edad serpiente	Pool	Abreviación	Linaje
QCAZ 45568	Chuchubí, Esmeraldas	EC	954	0.873374	-78.523482	Adulto	<i>B. asper</i> Extremo norte P1	BAENP1	CHOCO
QCAZ 5900	Durango, Esmeraldas	EC	231	1.03483	-78.62503	Adulto	<i>B. asper</i> Extremo norte P1	BAENP1	CHOCO
QCAZ 45529	Chuchubí, Esmeraldas	EC	954	0.873374	-78.523482	Adulto	<i>B. asper</i> Extremo norte P1	BAENP1	CHOCO
QCAZ 13133	Chuchubí, Esmeraldas	EC	954	0.873374	-78.523482	Adulto	<i>B. asper</i> Extremo norte P1	BAENP1	CHOCO
QCAZ 45567	Chuchubí, Esmeraldas	EC	954	0.873374	-78.523482	Adulto	<i>B. asper</i> Extremo norte P2	BAENP2	CHOCO
QCAZ 43281	EL Cristal, Esmeraldas	EC	1116	0.859807	-78.475445	Adulto	<i>B. asper</i> Extremo norte P2	BAENP2	CHOCO
QCAZ 006	Cucaracha, Esmeraldas	EC	137	0.1275	-79.470833	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P1	BANP1	PEC
Field 043	Puerto Quito, Pichincha	EC	137	0.117903	-79.245834	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P1	BANP1	PEC
QCAZ 43299	Puerto Quito, Pichincha	EC	137	0.117903	-79.245834	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P1	BANP1	PEC
QCAZ 43274	Puerto Quito, Pichincha	EC	137	0.117903	-79.245834	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P1	BANP1	PEC
QCAZ 31881	Cucaracha, Esmeraldas	EC	137	0.1275	-79.470833	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P1	BANP1	PEC
Field A002	Bilsa, Esmeraldas	EC	400	0.359167	-79.700555	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P1	BANP1	PEC
QCAZ 008	Las Pampas, Cotopaxi	EC	1578	-0.424267	-78.967975	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P2	BANP2	PEC
QCAZ 43304	Jama, Manabí	EC	565	-0.112389	-80.113722	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P2	BANP2	PEC
QCAZ 43305	Jama, Manabí	EC	618	-0.108056	-80.108778	Adulto	<i>B. asper</i> Norte P2	BANP2	PEC
QCAZ 31884	Puerto Nuevo, Manabí	EC	143	-0.098044	-79.631555	Adulto	<i>B. asper</i> Norte-Centro	BANC	PEC
QCAZ 43292	Ventanas, Los Ríos	EC	63	-1.311718	-79.43453	Adulto	<i>B. asper</i> Norte-Centro	BANC	PEC
QCAZ 43294	Ventanas, Los Ríos	EC	63	-1.311718	-79.43453	Adulto	<i>B. asper</i> Norte-Centro	BANC	PEC
QCAZ 31722	Jama, Manabí	EC	565	-0.112389	-80.113722	Adulto	<i>B. asper</i> Norte-Centro	BANC	PEC
QCAZ 43269	Samama, Los Ríos	EC	456	-1.669725	-79.34036	Adulto	<i>B. asper</i> Norte-Centro	BANC	PEC
QCAZ 45524	Junín, Manabí	EC	434	-0.949788	-80.293155	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 45544	San José de El Tambo, Bolívar	EC	147	-1.955217	-79.247733	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 45533	El Carmen, Manabí	EC	240	-0.379384	-79.600702	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 31913	Las Pampas, Cotopaxi	EC	1578	-0.424267	-78.967975	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 43303	Jama, Manabí	EC	565	-0.112389	-80.113722	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 45522	Junín, Manabí	EC	434	-0.949788	-80.293155	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 43302	Jama, Manabí	EC	565	-0.112389	-80.113722	Juvenil	<i>B. asper</i> Norte P1, P2, Norte-Centro	PECju	PEC
QCAZ 13137	Cerro Blanco, Guayas	EC	300	-2.178333	-80.021389	Adulto	<i>B. asper</i> Centro	BAC	PEC
QCAZ 45543	Balzar, Guayas	EC	49	-1.263122	-79.82228	Adulto	<i>B. asper</i> Centro	BAC	PEC
QCAZ 45521	Dos Mangas, Santa Elena	EC	230	-1.802448	-80.680093	Adulto	<i>B. asper</i> Centro	BAC	PEC
QCAZ 45535	Balzar, Guayas	EC	49	-1.263122	-79.82228	Adulto	<i>B. asper</i> Centro	BAC	PEC
QCAZ 13135	Cerro Blanco, Guayas	EC	300	-2.178333	-80.021389	Adulto	<i>B. asper</i> Centro	BAC	PEC
QCAZ 45501	La Avanzada, El Oro	EC	192	-3.570252	-79.942351	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P1	BASUP1	PEC
QCAZ 11863	Buenaventura, El Oro	EC	105	-3.558671	-79.94583	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P1	BASUP1	PEC
QCAZ 45546	Alamor, Loja	EC	939	-4.0257781	-80.1071891	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P2	BASUP2	PEC
Field 003	Alamor, Loja	EC	939	-4.0257781	-80.1071891	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P2	BASUP2	PEC
QCAZ 45548	Alamor, Loja	EC	939	-4.0257781	-80.1071891	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P2	BASUP2	PEC
QCAZ 31760	Puyango, Loja	EC	301	-3.889498	-80.077137	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P2	BASUP2	PEC
QCAZ 45547	Alamor, Loja	EC	939	-4.0257781	-80.1071891	Adulto	<i>B. asper</i> Sur P2	BASUP2	PEC
Field 020	San José, Loja	EC	1899	-3.477377	-79.214195	Adulto	<i>B. asper</i> Valle interandino	HEC2	HEC2
QCAZ 021	Río León, Azuay	EC	1875	-3.41749	-79.155869	Adulto	<i>B. asper</i> Valle interandino	HEC2	HEC2
Field 023	Río León, Azuay	EC	1875	-3.41749	-79.155869	Adulto	<i>B. asper</i> Valle interandino	HEC2	HEC2
Field 024	Río León, Azuay	EC	1875	-3.41749	-79.155869	Adulto	<i>B. asper</i> Valle interandino	HEC2	HEC2
Field A003	Río León, Azuay	EC	1875	-4.319949	-79.15371	Juvenil	<i>B. asper</i> Valle interandino	HEC2ju	HEC2
QCAZ 31784	Río León, Azuay	EC	1875	-4.319949	-79.15371	Juvenil	<i>B. asper</i> Valle interandino	HEC2ju	HEC2
CIBUC 006_25022012	Playa Rica, El Tambo, Cauca	CO	500	2.562778	-77.084167	Adulto	<i>B. asper</i> Cauca	BACAUCA	CHOCO
CIBUC 008_25022012	Huisitó, El Tambo, Cauca	CO	1000	2.505833	-77.087222	Adulto	<i>B. asper</i> Cauca	BACAUCA	CHOCO
CIBUC 006_16062012	Río Hondo, La Yunga, Popayán, Cauca	CO	1300	2.507778	-76.744444	Adulto	<i>B. rhombeatus</i>	BRH	BRH
CIBUC 008_16062012	La Yunga, Popayán, Cauca	CO	1400	2.511944	-76.743333	Adulto	<i>B. rhombeatus</i>	BRH	BRH
CIBUC 014_16062012	La Yunga, Popayán, Cauca	CO	1300	2.511944	-76.743333	Adulto	<i>B. rhombeatus</i>	BRH	BRH
CIBUC 018_16062012	Cajibío, La Venta, Cauca	CO	1300	2.623138	-76.574929	Adulto	<i>B. rhombeatus</i>	BRH	BRH
CIBUC 002_22032014	El Tambo, San Joaquín, Pomorroso, Cauca	CO	1600	2.396278	-76.747116	Adulto	<i>B. ayerbei</i>	BAY	BAY
CIBUC 004_22032014	El Tambo, San Joaquín, Pomorroso, Cauca	CO	1600	2.396278	-76.747116	Adulto	<i>B. ayerbei</i>	BAY	BAY
CIBUC 007_22032014	El Tambo, San Joaquín, Pomorroso, Cauca	CO	1500	2.396278	-76.747116	Adulto	<i>B. ayerbei</i>	BAY	BAY
CIBUC 009_22032014	El Tambo, San Joaquín, Pomorroso, Cauca	CO	1800	2.396278	-76.747116	Adulto	<i>B. ayerbei</i>	BAY	BAY

Tabla Suplementaria S2. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BAENP1. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.284									Unknown
2	1.004		7241.9/7443.1/7055.9	706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				388.7	2	BVXYPR		<i>de novo</i>	- <i>C. atrox</i> Q90282	PII-SVMP (fragment)
				547.8	2	YNSNXTXR		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
3	5.609	15 ▼	7390.1/7544.4/7752.3	684.3	3	LRPGAQAEGLCCDQCR	155		<i>B. asper</i> Q072L5	Disintegrin
				537.7	4	ARGDNPDDRCTGQSDACPR				
				640.6	2	GDNPPDRCTGQSDACPR				
	6.304			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.280			706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
4	0.911			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.322			693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
	0.807			459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararacussu</i> AAP83421	BPP
				475.6	4	(780.97)KGBSTTDXPSPR		<i>de novo</i>	- <i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
				502.7	2	XEVWSSBD		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				708.4	1	TXVFDN		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				467.7	2	ZNWPRPGP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP
				558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
6	0.474	15 ▼	7544.2/7752.3	526.7	2	GXCACQR		<i>de novo</i>	- <i>B. jararacussu</i> AAP78953	Disintegrin
				571.7	2	CCAQR		<i>de novo</i>	- <i>B. jararacussu</i> AAP78953	Disintegrin
				568.3	2	XTTXVFDN(232.13)		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
	1.585			558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				692.9	2	(239.09)WRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
7	1.218			685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				692.9	2	(239.09)WRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				568.3	2	XTTXVFDN(232.13)		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
8	3.843		5481.8/5495.8/6851.4	685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararacussu</i> AAP83421	BPP
				612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				692.9	2	(239.09)WRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				568.3	2	XTTXVFDN(232.13)		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
9	0.694		8056.2/9473.5/5806.4	685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				704.4	3	(340.23)EBDSSTXTSFGWEWR		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				692.9	2	(239.09)WRPGPEXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
10	0.16			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		Unknown
11	0.002		9513.14/4897.5/5065.6	612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	SVMP inhibitor
	0.300			459.6	3	BXXTXVFDNGR		<i>de novo</i>	- <i>B. asper</i> Q072L5	BPP 13b
12	0.099									PII-SVMP (fragment)
13	0.255									Unknown
14	0.598	31 ▼	23369.4/23354.3/23338.7	526.7	2	GNVYGYCR	161		<i>B. atrox</i> ALB00542	Unknown
				514.8	2	IPCAPEDVK				DC-fragment
				420.2	3	MFYSSDDEHK				
				401.7	2	GMVLPGTK				
				776.8	2	VCSNGHCVDVATAY				
15	0.159		4324.0/4486.1/4356.0	444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.100			612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	- <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
16	0.219									Unknown
17	0.396	15 ▼	13727.5/13745.8/13711.9	460.2	2	MILQETGK	247		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				673.8	2	MoXILQETGKNSPAK				
				648.9	3	SYGAYGCNCGVLGR				
				401.7	2	AVAICLR				
18	0.334			767.3	2	SYGAYGCNCGVLGR	145		<i>B. asper</i> P24605	Unknown
19	29 ■			401.7	2	AVAICLR				K49-PLA2
	0.745	15 ▼	13647.7/13691.1/13164.3	767.3	2	SYGAYGCNCGVLGR	151		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				401.7	2	AVAICLR				
				402.2	2	AVAICLR				
	0.018	12 ▼		767.3	2	SYGAYGCNCGVLGR	136		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				401.7	2	AVAICLR				
	0.141	12 ▼		449.8	2	ERDLLPR	91		<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
				457.7	2	GLSFESK				
20	0.115	31 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	150		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				621.8	2	SILAGNTAAACPP				
				559.8	2	TLCAGILEGK	119		<i>B. atrox</i> JAV01826	SVSP
				504.9	3	VIGGDECDINEHNR	120		<i>G. blattifolii</i> Q9PT51	SVSP
				569.8	2	SVDFDESPPR	56		<i>B. atrox</i> JAV01948	CRISP
	0.072	31 ▼		569.8	2	SVDFDESPPR	307		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
	1.766	28 ▼		581.3	2	SVNPTASNMLK				
				777.3	2	MoXEWYPEAAANAER				
				635.6	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
				842.7	3	SGPPCGDCPSACDNLCTNPCTK				
				432.7	4	WTEIHAWHDEYK	262		<i>B. schlegelii</i> ACE73559	CRISP
				817.8	3	YGGADPSNAVIGHYTIQVWYK				
	1.447	24 ▼	24884.6/24997.6/25113.5	581.3	2	SVNPTASNMLK	90		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
21	1.446	13 ▼	13386.6/12985.7/13403.6	449.8	2	ERDLLPR	111		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK				
				556.3	2	SCIMoXSVLSK				
				610.8	2	HNPCILNKP	82		<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				559.3	2	SVANDDEVIR	68		<i>B. atrox</i> JAV01834	SVSP
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR	31		<i>B. atrox</i> JAV01821	SVSP
	3.128	20 ▼		418.7	2	VAACFR	126		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
	0.732	13 ▼	13772.9/13789.1/13804.8	449.8	2	ERDLLPR	102		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK				
23	1.835									Unknown
24	1.237	34 ▼	31526.6	559.3	2	SVANDDEVIR	172		<i>B. atrox</i> JAV01834	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR				
				481.8	2	EAYNGLPAK				
				857.9	2	VIGGDECDINEHPFL	38		<i>B. atrox</i> JAV01834	SVSP
25	2.650	34 ▼		481.8	2	EAYNGLPAK	361		<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
				715.9	2	NVITDKDIMLIR				
				773.4	3	NSEIAPLSPNPPSVGVCVCR				
				910.7	3	VIGGDECDINEHPFLAFMY YSPR				
				559.3	2	SVANDDEVIR	227		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	1.901	17 ▼	14194.0/12562.2/14210.0	467.7	2	YWFYGA	156		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				895.9	2	NLWQFGQMoXMoXSDVMR				
				983.4	2	YLSYGYCYGWWGGQPK				
26	0.824									Unknown
27	0.63									Unknown
28		29 ■		547.8	2	YNSLNTR	177		<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGWEWR				
				449.8	2	ERDLLPR				
				431.2	2	DWADAER	70		<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
				484.3	2	GGHVLSIER				
				511.7	2	MNWEDAER	32		<i>B. atrox</i> JAV01938	CTL
				517.3	2	TXEEGEDK	<i>de novo</i>		- <i>P. flavoviridis</i> BAPF30948	PI-SVMP (PII-SVMP)
	0.554	16 ▼	13562.4/13593.3/13578.5	496.7	2	MNWEDAER	32		<i>B. atrox</i> JAV01916	CTL
				497.3	2	HWVGLR	35		<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL
				484.3	2	GGHVLSIER	31		<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
				643.6	3	DCPPDWSSVEGHYR	95		<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
29	3.092	18 ▼		620.9	3	DCPSGWSSVEGHYR	117		<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
	6.477	16 ▼	29765.8/29796.5/29879.8	431.2	2	DWADAER				
				484.3	2	GGHVLSIER	91		<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL

30	10.709	28 ▼	24785.6/24624.1/24899.7	864.4	2	WSDGSSLVYENVVER	91	<i>B. atrox</i> JAV01863	CTL
				547.8	2	YNSNLNTR	244	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
				589.0	3	SVDVHAPLANLEVWSK			
				449.8	2	ERDLLPR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
				548.3	2	TLTSFGWR	192	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				610.8	2	HNQCILNKP	165	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	97	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.3	2	SCIMASVLSK			
0.571	25 ▼		24785.6/24624.1/24899.7	548.8	2	TLTSFGWR	88	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLNTR	117	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGWR			
				643.6	3	DCPPDWSSVEGHCHYR	87	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
				547.8	2	YNSNLNTR	124	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGWR			
				431.2	2	DWADAER	85	<i>B. asper</i> PODIC9	CTL
				484.3	2	GGHLVSIER			
				496.7	2	MNWADAER	54	<i>B. atrox</i> JAV01916	CTL
				476.3	2	VGIQYTTK	368	<i>B. atrox</i> JAV01885	5'-nucleotidase
0.197	18 ▼		24785.6/24624.1/24899.7	859.9	2	ETPVLSPGPLYEFR			
				423.3	2	LTTLVGNK			
				653.9	2	QVPVQAYAFGK			
				521.8	2	SSGNPILLNK			
				524.7	2	DISEDQDVK			
				450.2	3	VVVDLSQKPGSR			
				437.7	2	VFPVVEGR			
				672.3	2	CTGQDCYGGVAR	367	<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5'-nucleotidase
				687.8	2	NDPDIGMVDLGTK	195	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
				900.0	3	SECIDIAESCTGQSPPECTDDFHR			
0.031	56 ▼		24785.6/24624.1/24899.7	532.7	2	NPLEECFR	168	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
				441.7	2	ILTCTK			
				476.3	2	VGIQYTTK	102	<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5'-nucleotidase
				521.8	2	SSGNPILLNK			
				524.7	2	NISEDQDVK			
				547.8	2	YNSNLNTR	138	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				449.8	2	ERDLLPR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
0.128	28 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	610.8	2	HNQCILNKP	128	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK	30	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO (fragment)
				431.2	2	DWADAER	86	<i>B. asper</i> PODIC9	CTL
				484.3	2	GGHLVSIER			
				497.3	2	IHVWIGLR	47	<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL
				500.3	3	VVGDECNINEHR	76	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
				548.9	2	TLTSFGWR	72	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP
				676.8	2	SAGQLYEESLQK	209	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				555.8	2	FDEIVGGMDK			
0.073	56 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	438.7	2	STDLPSR			
				507.9	3	ADDRNPLEECFR	48	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
				431.2	2	DWADAER	77	<i>B. asper</i> PODIC9	CTL
				484.3	2	GGHLVSIER			
				678.3	2	AATYFWPGSEVK	237	<i>P. elegans</i> BAP39928	Unknown
				546.8	2	TLGMLMEGLK			
				561.3	2	NPFYTPSPAK			
				533.8	2	CSSITELEK			
				583.8	2	QPLPETLQLK			
				630.8	2	TLFIFVNPVN			
0.082	116 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	729.8	2	DECDMoxADLCTGR	58	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
				555.8	2	FDEIVGGMDK	56	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				627.3	2	LYCVSSPANK	55	<i>G. intermedius</i> AJ17146	PIII-SVMP
				499.8	2	SHDNAQLLT	42	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP
				678.3	2	AATYFWPGSEVK	358	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
				554.8	2	TLGMoxLMEGLK			
				561.3	2	NPFYTPSPAK			
				533.8	2	CSSITELEK			
				583.8	2	QPLPETLQLK			
				630.8	2	TLFIFVNPVN			
0.078	95 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	578.8	2	KIPCAPEDVK	41	<i>B. atrox</i> AQ959160	PIII-SVMP
				585.3	2	AVIATMCDPK	129	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				514.8	2	IPCAPEDVK			
				548.8	2	TLTSFGWR	69	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
				645.8	2	DEDIGMoxVLPGTK	62	<i>C. adamanteus</i> AEJ31993	PIII-SVMP
				586.8	2	TDIISPPVCGN	45	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
				499.8	2	SHDNAQLLT	42	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP
				676.8	2	SAGQLYEESLQK	163	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				432.3	3	IKFEPPLPKK			
0.115	50 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	441.7	2	ILTCTK			
				463.6	3	KFWEDDGHGGK			
				660.1	3	RVVIVGAGMoxSGLSAAVYLA	97	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.8	2	ETDYEFLIAK	188	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				555.8	2	FDEIVGGMDK			
				441.7	2	ILTCTK			
				806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR	133	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
				690.3	2	ACNSGQCVDVNR			
				578.8	2	KIPCAPEDVK	113	<i>B. atrox</i> AQ959160	PIII-SVMP
				514.7	2	IPCAPEDVK			
0.445	55 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	401.7	2	GMVLPGTK			
				499.8	2	SHDNAQLLT	40	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP
				476.3	2	VGIQYTTK	54	<i>C. adamanteus</i> AEJ31979	5'-nucleotidase
				547.8	2	YNSNLNTR	107	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				449.8	2	ERDLLPR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
				569.3	2	YKDDLKIK	53	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PI-SVMP (PII-SVMP)
				578.8	2	KIPCAPEDVK	43	<i>B. atrox</i> AQ959160	PIII-SVMP
				424.2	3	ENQCILNKR	44	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
				499.8	2	SHDNAQLLT	40	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.171	28 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	643.6	3	DCPPDWSSVEGHCHYR	87	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
				468.2	2	LQWSDGTK	36	<i>C. adamanteus</i> AEJ31969	CTL
				548.8	2	TLTSFGWR	29	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				743.8	2	ETDYEFLIAK	177	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
				441.7	2	ILTCTK			
				431.2	2	DWADAER	88	<i>B. asper</i> PODIC9	CTL
				484.3	2	GGHLVSIER			
0.012	30 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	507.8	2	CILNEPLR	40	<i>B. neuvioidi</i> AD021503	PI-SVMP (PII-SVMP)
				401.7	2	GMVLPGTK	461	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
				514.8	2	IPCAPEDVK			
				526.7	2	GNYYGYCR			
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				615.8	2	DNSPGQNNPKK			
				420.2	3	MFYSSDDEHK			
				681.3	3	MFYSSDDEHKGMLVPGTK			
				1077.5	2	ITVKPDVDYTLNSFAEWR			
				871.0	2	YVELFIVDQGMVTK	434	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
0.184	20 ▼		29765.8/29780.2/29878.2	743.8	2	ETDYEFLIAK	317	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				704.9	2	LPTSMYQAQEK			

		462.8	2	FEPPLPPK			
		441.7	2	ILTCTK			
		807.4	2	MYELANTVNEIYR	245	<i>C. durissus durissus</i> Q2QA02	PIII-SVMP
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	130	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.189	40 ▼	666.9	2	VVPESLFAWER	406	<i>C. adamanteus</i> JAV48419	PLB
		519.2	2	IANNMADSGK			
		506.2	2	TWAEFTEK			
		945.4	2	QNSGTNNQYMLDTK			
		800.9	2	NGYVPSYNIPIFDK			
		479.6	3	HGLEFSYEMAPR			
		597.7	2	NPNTTICCR			
		453.2	2	VADISMAAK			
0.017	40 ▼	860.0	2	SLEDGLTYIEIQPK			
		743.9	2	ETDYEFLLEIAK	207	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		441.7	2	ILTCTK			
0.335	40 ▼	526.7	2	GNYYGYCR	199	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPELVK			
		615.8	2	DNSPGQNNPCK			
		420.2	3	MFYSSDDEHK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
0.015	40 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	56	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
0.005	40 ▼	492.2	3	HPVEDDHPFLR	28	<i>C. atrox</i> AFE84758	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
0.196	36 ▼	453.2	2	VADISMAAK	149	<i>C. adamanteus</i> JAV48419	PLB
		506.2	2	TWAEFTEK			
		666.8	2	VVPESLFAWER			
		479.6	3	HGLEFSYEMAPR			
		484.9	2	VADISMAAK			
0.433	36 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	72	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
0.087	36 ▼	514.8	2	IPCAPELVK	38	<i>B. atrox</i> JAV01847	PIII-SVMP
1.266	29 ▼	408.2	3	KYNSNLNTR	237	<i>B. atrox</i> JAV01855	PII-SVMP (PIII-SVMP)
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
		449.8	2	ERDLLPR			
		791.9	2	TGHTNFGEMCDPK			
0.042	29 ▼	514.8	2	IPCAPELVK	93	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		420.2	3	MFYSSDDEHK			
2.657	25 ▼	557.8	2	ENPQCILNK	158	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
		565.3	2	IHQVMNIMoxK			
		424.2	3	ENPQCILNKR			
		753.0	3	DLINVQAAPOTLDSFGWEWR			
		499.8	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR	57	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
0.337	21 ▼	526.7	2	GNYYGYCR	272	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPELVK			
		514.8	2	IPCAPELVK			
		467.6	3	IPCAPELVKCGR			
		615.8	2	DNSPGQNNPCK			
		420.2	3	MFYSSDDEHK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
0.101	21 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	120	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
0.359	18 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	126	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		449.8	2	ERDLLPR			
0.008	18 ▼	643.6	3	DCPPDWSSVEGHICYR	83	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
0.044	18 ▼	514.8	2	IPCAPELVK	69	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP (fragment)
		401.7	2	GMVLPGTK			
		496.2	2	MNwanaer	34	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
0.097	14 ▼	620.9	3	DCPSGWSVEGHICYR	95	<i>B. asper</i> P0DC8	CTL
		431.2	2	DWADAER			
1.014	14 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	69	<i>B. atrox</i> P0CTA9	PI-SVMP
		499.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.030	14 ▼	514.8	2	IPCAPELVK	46	<i>B. atrox</i> JAV01847	PII-SVMP (fragment)
0.283	10 ▼	514.8	2	IPCAPELVK	99	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PII-SVMP (fragment)
		555.8	2	TLDSFGWEWR			
0.016	10 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	69	<i>B. atrox</i> P0CTA9	PI-SVMP (fragment)
0.563	6 ▼	557.8	2	ENPQCILNK	71	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP (fragment)
		424.2	3	ENPQCILNKR			
		548.8	2	TLTSFGWEWR	43	<i>B. atrox</i> P0CTA9	PI-SVMP (fragment)
35	0.014	116 ▼					PIII-SVMP
	0.008	116 ▼					LAO
	0.005	116 ▼					PDE
	0.022	95 ▼					PDE
	0.010	95 ▼					PIII-SVMP
	0.074	80 ▼					PIII-SVMP
		526.7	2	GNYYGYCR	100	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPELVK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		499.8	2	SHDNAQLLT	53	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR	42	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
0.075	65 ▼	507.8	2	CILNEPLR	97	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPELVK			
		499.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP
		612.2	2	NGDEYFYCR	46	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
0.016	65 ▼	521.8	2	SSGNPILLNK	39	<i>B. atrox</i> JAV01855	5'-nucleotidase
		618.2	2	KGNEYFYCR	33	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
0.189	56 ▼	532.7	2	NPLEECFR	539	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		743.8	2	ETDYEFLLEIAK			
		647.3	2	EGWYANLGPMPR			
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		555.8	2	FDEIVGGMDK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		583.4	2	IKFEPPLPPK			
		462.8	2	FEPPLPPK			
		441.7	2	ILTCTK			
		463.6	3	KFWEDDGHGGK			
		761.3	2	ADDRNPLEECFR	202	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.018	56 ▼	578.3	2	KIPCAPELVK	79	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR	51	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
0.032	52 ▼	499.3	3	QKPCILNEPLR	45	<i>B. neuviadi</i> AD021501	PIII-SVMP
		743.8	2	ETDYEFLLEIAK	215	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
0.209	52 ▼	514.8	2	IPCAPELVK	112	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		420.2	3	MFYSSDDEHK			
		519.2	4	MoxFYSSDDEHKMoxVLPGTK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	101	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
		507.8	2	CILNEPLR	97	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	45	<i>B. neuviadi</i> AD021501	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR	51	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
0.026	46 ▼	743.8	2	ETDYEFLLEIAK	212	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
0.023	46 ▼	666.8	2	VVPESLFAWER	116	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB
		468.9	3	YNNYKEDPYAK			
		453.2	2	VADISMAAK			
0.012	46 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	99	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR			

0.151	30 ▼	457.7	2	GLSFESK	149	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWEW			
1.145	25 ▼	859.9	2.0	SVDVTASLANLEVWSK	86	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP
		457.7	2	GLSFESK	198	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWEW			
		449.8	2	ERDLLPR			
0.108	18 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	186	<i>B. atrox</i> JAV01855	PI-SVMP (PIII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWEW			
		791.9	2	TIGTNFGEMCDPK			
0.051	18 ▼	643.6	3	DCPPDWSSVEGHYR	83	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
		468.2	2	LEWSDGTK	46	<i>B. atrox</i> JAV01924	CTL
0.007	16 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	93	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWEW			
0.330	16 ▼	431.2	2.0	DWADAER	34	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
0.002	16 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	33	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP (fragment)
0.206	12 ▼	449.8	2	ERDLLPR	371	<i>B. atrox</i> JAV01869	PI-SVMP (PII-SVMP)
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWEW			
		611.8	2	KYNSNLNTR			
		567.3	3	ISHDNAQLLTTIVFK			
		860.0	2	SVDVTASLANLEVWSK			
0.011	12 ▼	511.7	2	MNWEDAER	29	<i>B. atrox</i> JAV01938	CTL
0.276	6 ▼	457.7	2	GLSFESK	157	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP (fragment)
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWEW			
36	116 *	561.3	2	NPFYTPSPAK	140	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
		583.8	2	QPLPETLQK			
		630.9	2	TFLPFVNPVN			
		678.3	2	AATYFWPGSEVK			
		507.8	2	CILNEPLR	85	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEDVK			
		441.7	2	IFLTCTK	38	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO
0.003	116 ▼						PDE
0.003	116 ▼						PIII-SVMP
0.002	116 ▼						LAO
0.005	95 ▼						PDE
0.002	95 ▼						PIII-SVMP
0.059	56 ▼	743.9	2	ETDYEFLLEIAK	430	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO
		647.3	2	EGWYANLGPMR			
		676.8	2	SAGQLYEESLKK			
		704.8	2	LPTSMYQAIQEK			
		613.8	2	EVTYVYQTSK			
		441.7	2	IFLTCTK			
		463.6	3	KFWEDDGHGGK			
0.072	56 ▼	583.7	2	GEEDCGSPR	206	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
		973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEEDCGSPR			
		885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK			
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	161	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
		777.9	2	IVSPPVCGNELLEK	92	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP
		555.2	2	GDEYFYCR	de novo	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
0.016	52 ▼	441.7	2	IFLTCTK	191	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO
		646.3	2	EGWYANLGPMR			
		676.8	2	SAGQLYEESLKK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
0.077	52 ▼	578.8	2	KIPCAPEDVK	113	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEDVK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	100	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		507.8	2	CILNEPLR	81	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
		499.3	3	QKQPCILNEPLR	60	<i>B. neuviedi</i> ADQ21501	PIII-SVMP
		612.2	2	GDEYFYCR	31	<i>B. atrox</i> JAV01856	PIII-SVMP
0.007	46 ▼						LAO
0.005	46 ▼						PLB
0.003	46 ▼						PIII-SVMP
0.032	30 ▼						PI-SVMP
0.049	27 ▼	457.7	2	GLSFESK	218	<i>B. atrox</i> JAV01869	PI-SVMP (PII-SVMP)
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWEW			
		791.9	2	TIGTNFGEMCDPK			
		555.8	2	TLDSFGWEW	72	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)
		557.8	2	ENPQCILNK	58	<i>B. atrox</i> JAV01873	PI-SVMP
		424.2	3	ENPQCILNKR			
		499.8	2	ISHDNAQLL	35	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.036	18 ▼	620.9	3	DCPSGWSSVEGHYR	84	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
		484.3	2	GGHLVSIER	64	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
0.001	18 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	57	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEW	52	<i>B. atrox</i> P0CTA9	PI-SVMP
0.003	16 ▼						PI-SVMP (PII-SVMP)
0.097	16 ▼						CTL
37	116 *	678.3	2	AATYFWPGSEVK	233	<i>C. adamanteus</i> J3SEZ3	PDE
		546.8	2	TLGMLMEGLK			
		561.3	2	NPFYTPSPAK			
		533.8	2	CSSITELEK			
		583.8	2	QPLPETLQK			
		729.8	2	DECDMoxADLCTGR	76	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
		690.3	2	ACSNSQCVDVNR	75	<i>G. halys</i> QRAW15	PIII-SVMP
		743.9	2	ETDYEFLLEIAK	72	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
		514.8	2	IPCAPEDVK	36	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
0.007	116 ▼						PDE
0.002	116 ▼						PIII-SVMP
0.001	116 ▼						LAO
0.006	95 ▼						PDE
0.003	95 ▼						PIII-SVMP
0.076	56 ▼	441.7	2	IFLTCTK	459	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
		532.7	2	NPLEECFR			
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
		647.3	2	EGWYANLGPMR			
		676.8	2	SAGQLYEESLKK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEFLLEIAK			
		583.4	2	IKFEPLPK			
		761.3	2	ADDRNPLEECFR	192	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.023	56 ▼	886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	61	<i>B. atrox</i> JAV01850	PIII-SVMP
		555.2	2	GDEYFYCR	de novo	~ <i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
0.094	52 ▼	526.7	2	GNVYGYCR	158	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		514.8	2	IPCAPEDVK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
0.007	52 ▼	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	113	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
		441.7	2	IFLTCTK			
		886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	80	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		499.3	3	QKQPCILNEPLR	45	<i>B. neuviedi</i> ADQ21501	PIII-SVMP
		555.2	2	GDEYFYCR	de novo	~ <i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
0.010	46 ▼	506.2	2	TWAETFEK	126	<i>C. adamanteus</i> FR8101	PLB
		470.7	2	VTDHESMK			
		468.9	2	YNNKEDPYAK			
		453.2	2	VADISMAAK			
0.005	46 ▼	569.3	2	HDDIFAYE	125	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			



			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			462.8	2	FEPLPPK				
0.003	46 ▼		548.8	2	TLTSFGWWR	52	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP	
			514.8	2	IPCAPEDVK	32	<i>B. atrox</i> JAV01847	PIII-SVMP	
0.057	30 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	161	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
			449.8	2	ERDILLPR				
0.002	30 ▼		500.2	3	VVGGDECNINEHR	46	<i>B. atrox</i> JAV01823	SVSP	
0.037	27 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	177	<i>B. atrox</i> JAV01855	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
			791.9	2	TIGITNFGEMCDPK				
			499.8	2	SHDNAQLLT	35	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.017	18 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	113	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
0.038	18 ▼		468.2	2	LEWSDGTK	108	<i>B. atrox</i> JAV01922	CTL	
			619.3	2	AWGSGSQCVASK				
			643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	92	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
			595.3	2	WDKDIMLR				
0.005	16 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	96	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
0.110	16 ▼		620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR	72	<i>B. asper</i> PODIC8	CTL	
			484.3	2	GGHLVSIER	54	<i>B. asper</i> PODIC9	CTL	
			504.2	2	MoXNANAER	34	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL	
			497.3	2	IHWIGLR	39	<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL	
0.141	8 ▼		611.8	2	KYNSNLNTR	177	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP (fragment)	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			548.8	2	TLTSFGWWR				
38	116 *		507.8	2	CILNEPLR	67	<i>C. adamanteus</i> AEJ31994	PIII-SVMP	
			514.8	2	IPCAPEDVK				
			721.78	2	DECDMADLCTGR	65	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK	72	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoXDK				
			561.3	2	NPFYTPSPAK	38	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE	
0.001	116 ▼							PIII-SVMP	
0.001	116 ▼							LAO	
0.002	116 ▼							PDE	
0.024	56 ▼							LAO	
			441.7	2	IFLTCTK	462	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
			462.8	2	FEPLPPK				
			532.7	2	NPLEECFR				
			563.8	2	FDEIVGGMoXDK				
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			583.4	2	IKFEPLPPK				
			647.3	2	EGWYANLGPMPR				
			676.8	2	SAGQLYEESLKK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
			761.3	2	ADDRNPLEECFR	166	<i>B. leucurus</i> PODI89	LAO	
0.001	56 ▼		886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	47	<i>B. atrox</i> JAV01850	PIII-SVMP	
0.023	52 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	110	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			420.2	3	MFYSSDDEHK				
			401.7	2	GMVLPGTK				
			507.8	2	CILNEPLR				
0.001	52 ▼		569.3	2	HDDIFAYEK	82	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
			441.7	2	IFLTCTK	65	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
0.007	30 ▼							PI-SVMP	
0.010	27 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	111	<i>B. atrox</i> JAV01855	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
			555.8	2	TLDSFGWWR	71	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			499.8	2	SHDNAQLLT	46	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.006	18 ▼							PI-SVMP	
0.010	18 ▼							CTL	
0.032	16 ▼							CTL	
			504.2	2	MNANAER	56	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL	
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR	34	<i>B. asper</i> PODIC8	CTL	
39	116 *		532.7	2	NPLEECFR	236	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
			646.9	2	EGWYANLGPMPR				
			555.8	2	FDEIVGGMDK				
			561.3	2	NPFYTPSPAK	233	<i>C. adamanteus</i> J3SEZ3	PDE	
			533.8	2	CSSITELEK				
			583.8	2	QPLPETLQK				
			630.9	2	TFLPFPVNPVN				
			507.8	2	CILNEPLR	74	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
			514.8	2	IPCAPEDVK				
			721.8	2	DECDMADLCTGR	72	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
0.010	116 ▼							LAO	
0.010	116 ▼							PDE	
0.012	116 ▼							PIII-SVMP	
0.160	56 ▼							LAO	
			441.7	2	IFLTCTK	641	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
			462.8	2	FEPLPPK				
			532.7	2	NPLEECFR				
			563.8	2	FDEIVGGMoXDK				
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			583.4	2	IKFEPLPPK				
			633.8	2	RFDEIVGGMDK				
			647.3	2	EGWYANLGPMPR				
			676.8	2	SAGQLYEESLKK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	204	<i>B. leucurus</i> PODI89	LAO	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	61	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK	32	<i>B. atrox</i> JAV01847	PIII-SVMP	
0.010	52 ▼		441.7	2	IFLTCTK	161	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoXDK				
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			646.3	2	EGWYANLGPMPR				
			743.8	2	ETDYEFLLEIAK				
0.188	52 ▼		526.7	2	GNYYGYCR	142	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			514.8	2	IPCAPEDVK				
			420.2	3	MFYSSDDEHK				
			401.7	2	GMVLPGTK				
			507.8	2	CILNEPLR	77	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
			572.8	2	YTHNLIDLR	67	<i>B. atrox</i> JAV01859	PIII-SVMP	
			646.3	2	LFVADNVMoXVR				
			548.8	2	TLTSFGWWR				
0.286	50 ▼		638.9	2	LFVADNVMoXVR	51	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP	
			572.8	2	YTHNLIDLR	303	<i>B. atrox</i> JAV01859	PIII-SVMP	
			681.9	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR				
			425.5	3	VYNDNVHPCR				
			547.6	3	YQYLDNGMVDHGTK				
			528.7	2	QCVDVTAY				
			507.8	2	CILNEPLR	41	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
0.062	30 ▼							PI-SVMP	
0.074	27 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	164	<i>B. atrox</i> JAV01855	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
			791.9	2	TIGITNFGEMCDPK				
			555.8	2	TLDSFGWWR	72	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			499.8	2	SHDNAQLLT	53	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			638.9	2	LFVADNVMoXVR	45	<i>B. atrox</i> JAV01859	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			557.8	2	ENPQCILNK	34	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP	
0.059	18 ▼		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	90	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.053	18 ▼		548.8	2	TLTSFGWWR	72	<i>B. atrox</i> JAV01855	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			496.2	2	MNANAER	46	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL	
			468.2	2	LEWSDGTK	40	<i>B. atrox</i> JAV01924	CTL	
			509.3	3	TCIALLEDSGFRK	40	<i>B. atrox</i> JAV01918	CTL	
0.286	16 ▼		640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	115	<i>B. asper</i> PODIC9	CTL	
			484.3	2	GGHLVSIER				

40	0.010	16 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	110	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			496.2	2	MNwanaER	45	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
			497.3	2	HWWGLR	37	<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL
	0.042	56 ▼	532.7	2	NPLEECFR	432	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			647.3	2	EGWYANLGPMP			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
0.067			583.4	2	IKFEPPLPPK			
			462.8	2	FEPLPPK			
			507.8	3	ADDRNPLEECFR	150	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			607.2	2	DLCCDAATCK	67	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			618.2	2	(183.03)DEYFYCR	de novo	~ <i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	52	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
			507.8	2	CILNEPLR	41	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			507.8	2	CILNEPLR	87	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP
	0.063	52 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK			
			612.2	2	NGDEYFYCR	56	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
0.038	27 ▼						PII-SVMP	
0.038	18 ▼						CTL	
0.022	18 ▼						PII-SVMP	
0.121	16 ▼						CTL	
41			431.2	2	DWADAER	76	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			484.3	2	GGHLVSIER			
			496.2	2	MNwanaER	52	<i>B. atrox</i> JAV01916	CTL
			497.3	2	HWWGLR	38	<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL
	0.005	116 ▼						PDE
	0.003	116 ▼						PIII-SVMP
	0.002	116 ▼						LAO
	0.095	56 ▼						LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK	550	<i>B. atrox</i> JAV01887	
			647.3	2	EGWYANLGPMP			
0.089			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			583.4	2	IKFEPPLPPK			
			462.8	2	FEPLPPK			
			441.7	2	IFLTCTK			
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	137	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			526.7	2	GNYYGYCR	96	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK			
0.065			420.2	3	MFYSSDDEHK			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	36	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
			442.5	3	TYKSGICDPKR	34	<i>B. atrox</i> JAV01867	PIII-SVMP
	0.053	35 ▼	559.3	2	SVANDEVEIR	62	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	0.062	27 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	101	<i>B. atrox</i> JAV01855	PII-SVMP (PII-SVMP)
			799.9	2	TIGTNFGEMoxCDPK			
			555.8	2	TLDSFGWEWR	75	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			499.8	2	SHDNAQLLT	58	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PII-SVMP)
			557.8	2	ENPQCILNK	30	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
	0.041	18 ▼						CTL
0.024	18 ▼						PII-SVMP	
0.144	16 ▼						CTL	
0.004			431.2	2	DWADAER	97	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			484.3	2	GGHLVSIER			
			547.8	2	YNSNLNTR	93	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			496.2	2	MNwanaER	45	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
	0.016	116 ▼						PDE
	0.009	116 ▼						PIII-SVMP
	0.006	116 ▼						LAO
	0.247	56 ▼						LAO
			532.7	2	NPLEECFR	247	<i>B. atrox</i> JAV01887	
0.010			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			441.7	2	IFLTCTK			
			612.7	2	NGDEYFYCR	42	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
	0.139	52 ▼	507.8	2	CILNEPLR	100	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK			
			526.7	2	GNYYGYCR	69	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR	38	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
	0.024	52 ▼	441.7	2	IFLTCTK	35	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
0.327	46 ▼	443.2	3	YIELVIVADHR	296	<i>B. atrox</i> JAV01867	PIII-SVMP	
0.004			844.5	2	IALVGEIVSSGELSK			
			898.4	2	VTLSADDTLDAFGEWR			
			442.5	3	TYKSGICDPKR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	38	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
	0.004	27 ▼	969.4	3	GDEPDDCCNGISADCP	79	<i>B. neoviedi</i> ADO21507	PII-SVMP
	0.125	27 ▼	555.8	2	TLDSFGWEWR	63	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP
			499.8	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP
			557.8	2	ENPQCILNK	28	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
	0.083	18 ▼						CTL
	0.049	18 ▼						PII-SVMP
0.281	16 ▼						CTL	
0.004			431.7	2	DWADAER	86	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			484.3	2	GGHLVSIER			
			496.2	2	MNwanaER	50	<i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
			548.8	2	TLTSFGWEWR	40	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)

Tabla Suplementaria S3. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BAENP2. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.087									Unknown
2	0.026		7087.0/7030.1/7288.1	706.5	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
3	0.575		7087.0/7030.1/7243.09	706.5	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				504.9	2	NTVNEXYR		<i>de novo</i>	~ <i>C. atrox</i> Q90282	PIII-SVMP (fragment)
				474.8	2	EXWSSDGB		<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> Q8QG88	PIII-SVMP (fragment)
4	0.091									Unknown
5	2.337 7.400	14 ▼	7389.2/7589.6/7796.7	537.8	4	ARGNDPDRCTGQSADCP	40		<i>B. atrox</i> P18618	Disintegrin
				444.3	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				430.3	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				554.2	2	VNTVNEXYR		<i>de novo</i>	~ <i>C. atrox</i> Q90282	PIII-SVMP (fragment)
6	1.415			430.3	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.3	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				449.2	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP (fragment)
7	0.208			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.3	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				708.5	1	TXVFDN		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
	0.456			567.4	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
8	1.297			468.3	3	(379.37)STTDXP		<i>de novo</i>	~ <i>C. atrox</i> P85742	LAO (fragment)
				558.9	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				567.4	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
9	0.607		5270.5/5538.6/6923.5	693.0	2	(239.22)WPRPGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				686.0	2	ZNWPRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				558.9	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				567.4	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				455.3	2	NSFAEWR		<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP (fragment)
				558.9	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				613.0	2	(240.21)NPPRPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				686.0	2	ZNWPRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				693.0	2	(239.22)WPRPGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				480.4	2	PRPGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				538.4	2	(384.25)PGNPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacus</i> Q7T1M3	BPP
11	0.403		3673.4/4897.2/5065.3	612.9	2	(240.21)NPPRPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				620.7	2	(242.13)BPPRPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
12	0.143									Unknown
13	0.856	31 ▼	22874.8/22975.5/22891.6	514.9	2	IPCAPEDVK	130		<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
				578.9	2	KIPCAPEDVK				
				420.3	3	MFYSSDDEHK				
				612.9	2	(240.21)NPPRPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
14	0.057		5576.0/5591.9/5607.9	514.9	2	IPCAPEDVK	40		~ <i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
	0.766	31 ▼	23303.7/23362.1/23317.5	401.8	2	AVAICLR	211		<i>B. asper</i> P0C616	K49-PLA2
15	10.061	16 ▼		460.4	2	MILQETGK				
				732.0	2	TIVCDENNPCLK				
				569.4	3	DKTIVCDENNPCLK				
				988.1	2	NPITSYGIYGCNCVGSR	133		<i>C. atrox</i> Q8UVZ7	K49-PLA2
				569.4	3	DKTIVCDENNPCLK	159		<i>B. asper</i> P0C616	K49-PLA2
				732.0	2	TIVCDENNPCLK				
				579.7	3	ELCECDKAVAICLR				
				401.8	2	AVAICLR				
	1.342	8 ▼		569.4	3	DKTIVCDENNPCLK	131		<i>B. asper</i> P0C616	K49-PLA2
				732.0	2	TIVCDENNPCLK				
				401.8	2	AVAICLR				
	1.342	6 ▼		460.4	2	MILQETGK	42		<i>B. asper</i> P0C616	K49-PLA2
16	0.282		13934.3/14047.3/14162.8							K49-PLA2
17	0.361		13934.3							K49-PLA2
18	2.324	28 ▼	24867.2/24979.9/25095.2	635.8	3	KPEIQNEIVLHNSLR	265		<i>B. schlegelii</i> ACE73559	CRISP
				581.4	2	SVNPTASNMLK				
				769.5	2	MEWYPEAAANAER				
				432.8	4	WTEIIHAWHDEYK				
				817.9	3	YIGADPSNAVIGHYQIVWYK				
19	0.811	31 ▼		595.9	2	IMGWGTISPTK	91		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				570.9	2	VSDYTEWIK				
20	0.328									Unknown
21	0.483	34 ▼		481.8	2	EAYNGLPAK	147		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				559.3	2	SVANDEIVR				
				482.6	3	DVLDKDKMLIR	117		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				501.9	2	TLMKIAGR	103		<i>B. alternatus</i> P86456	D49-PLA2
				752.9	2	CCFVHDCYCGK				
22	3.911	15 ▼	13702.6/13718.5/13734.8	481.9	2	EAYNGLPAK	480		<i>B. leucurus</i> P0D386	SVSP
				716.0	2	NVITDKDIMLIR				
				773.5	3	NSEHAPLSLPSNPSPVGSVCR				
				862.2	3	YFCGMTLINQEWLTAHCNR				
				910.9	3	VIGGDECDINEHPFLAFMYSPR				
				559.4	2	SVANDEIVR	213		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				858.0	2	VIGGDECDINEHPFL	80		<i>B. pauloensis</i> P0DJF1	SVSP
				525.4	3	KDDVLDKDIMLIR	66		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
23	0.788									SVSP
24	0.240									SVSP
25	0.499	13 ▼								Unknown
26	0.572		29858.5/29874.2/13561.1							Unknown
27	3.036	18 ▼		643.7	3	DCPPDWSSYEGHCYR	81		<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
	4.370	16 ▼	29762.7/29876.7/29990.7	621.0	3	DCPSGWSSYEGHCYR	115		<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
				431.8	2	DWADAER			<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
				484.4	2	GGHLVSIER	87		<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
28	1.273	29 ▼	24784.7/29763.1/24913.0	449.9	2	ERDLLPR	370		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.9	2	SCIMASVLSK				
				547.9	2	YNSNLNTR				
				548.4	2	SCIMASVLSK				
				790.5	2	VHEMLNTVNGFYR				
				589.1	3	SVDVHAPLANLEVWSK				
				613.1	3	TRVHEMLNTVNGFYR				
				548.9	2	TLTSFGWEWR	291		<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				610.9	2	HNPQCILNKP	186		<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	0.060	18 ▼		547.9	2	YNSNLNTR	109		<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.9	2	TLTSFGWEWR				
	0.117	18 ▼		643.7	3	DCPPDWSSYEGHCYR	82		<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
	0.385	16 ▼		431.3	2	DWADAER	127		<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
				621.0	3	DCPSGWSSYEGHCYR				
	0.066	16 ▼		547.9	2	YNSNLNTR	121		<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				548.9	2	TLTSFGWEWR				
				484.4	2	GGHLVSIER	98		<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
				496.8	2	MNWADAER	54		<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL
29	0.708		29763.1/29876.4/29990.0							Unknown
30	3.057	> 116 ▼		441.9	2	IFLTCTK	631		<i>B. jararacus</i> Q6TGQ9	LAO
				462.9	2	FEPLPPK				
				532.9	2	NPLECFR				
				555.9	2	FDEIVGMDK				
				569.4	2	HDDIFAYEK				
				583.5	2	IKFEPLPPK				
				647.4	2	EGWYANLGPMP				
				677.0	3	SAGQLYEESLQK				
				463.7	3	KFWEDDGHGGK				
				705.0	2	LPTSMYQAIQEK				
				744.0	2	ETDVEEFLIAK				
				613.9	2	EVVITYQTSAK	631		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
				654.8	3	RVVIVGAGMSGLSAAYVLAK	329		<i>C. varotes</i> X2CV5	LAO
				508.0	3	ADDRNPLECFR	215		<i>B. leucurus</i> P0D389	LAO
	0.447	48 ▼		532.9	2	NPLECFR	356		<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				744.0	2	ETDVEEFLIAK				
				569.4	2	HDDIFAYEK				

			555.9	2	FDEIVGGMDK				
			583.5	2	IKFEPPLPPK				
			462.9	2	FEPPLPPK				
			441.8	2	IFLTCTK				
			903.7	2	VVIVGAGMSGLSAAYVLAK	176	<i>C. cerastes</i> X2JC5	LAO	
			660.2	3	RVVIVGAGMoxSGLSAAYVLAK				
0.391	45		744.0	2	ETDYEEFLIAK	360	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			647.4	2	EGWYANLGPMP				
			677.0	2	SAGQLYEESLQK				
			569.4	2	HDDIFAYEK				
			555.9	2	FDEIVGGMDK				
			583.5	2	IKFEPPLPPK				
			462.9	2	FEPPLPPK				
			441.8	2	IFLTCTK				
0.159	16		532.9	2	NPLEECF	121	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)	
			744.0	2	ETDYEEFLIAK				
0.624	16	29762.9/29876.4	621.0	3	DCPSGWSVSEGHGCHYR	86	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
			431.3	2	DWADAEK				
31	0.220	> 116	514.9	2	IPCAPEDVK	63	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.9	2	KIPCAPEDVK				
			806.1	3	GAGTECRAATDECMDADLCTGR	57	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP	
			744.0	2	ETDYEEFLIAK	129	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			647.4	2	EGWYANLGPMP				
			441.8	2	IFLTCTK				
0.040	116		631.0	2	TLPLFIVNPVN	65	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE	
			678.5	2	AATYFWPGSEVK				
0.557	116		499.8	2	SHDNAQLLT	44	<i>A. contortix</i> O42138	PIII-SVMP	
0.296	95		403.3	2	SVPFEAR	209	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE	
			678.5	2	AATYFWPGSEVK				
			554.9	2	TLGMLMoxEGLK				
			561.4	2	NPFYTPSPAK				
			584.0	2	QPLPETLQK				
			631.0	2	TLPLFIVNPVN				
2.909	60		514.9	2	IPCAPEDVK	120	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.9	2	KIPCAPEDVK				
			585.4	2	AVIATMCDPK				
0.047	60		860.1	2	ETPLVSNPGPLYEFR	47	<i>C. adamantus</i> F8S027	5'-nucleotidase	
			586.9	2	TDIISPPVCGN	45	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
			499.8	2	SHDNAQLLT	42	<i>A. contortix</i> O42138	PIII-SVMP	
0.345	55		532.8	2	NPLEECFR	511	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			744.0	2	ETDYEEFLIAK				
			647.4	2	EGWYANLGPMP				
			677.0	2	SAGQLYEESLQK				
			569.4	2	HDDIFAYEK				
			555.9	2	FDEIVGGMDK				
			713.0	2	LPTSMSYQAIQEK				
			462.9	2	FEPPLPPK				
			441.8	2	IFLTCTK				
			602.8	3	VVIVGAGMSGLSAAYVLAK	220	<i>C. cerastes</i> X2JC5	LAO	
			508.0	3	ADDRNPLEECFR	163	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO	
			532.8	2	NPLEECFR				
0.130	55		514.9	2	IPCAPEDVK	72	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
0.005	55		631.0	2	TLPLFIVNPVN	37	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE	
0.095	52		744.0	2	ETDYEEFLIAK	174	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			647.4	2	EGWYANLGPMP				
			677.0	2	SAGQLYEESLQK				
			441.8	2	IFLTCTK				
0.728	52		514.9	2	IPCAPEDVK	66	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			420.3	3	MFYSSDDEHK				
			586.9	2	TDIISPPVCGN	40	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
0.235	38		499.8	2	SHDNAQLLT	47	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP	
			586.8	2	TDIISPPVCGN	27	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
0.215	29		457.8	2	GLSFPEK	112	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			547.9	2	YNSNLNTR				
			548.9	2	TLTSFGWEWR				
0.217	27		514.9	2	IPCAPEDVK	88	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PIII-SVMP	
			555.9	2	TLDSFGWEWR				
0.069	27		499.8	2	SHDNAQLLT	42	<i>A. contortix</i> O42138	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.241	19		499.8	2	SHDNAQLLT	42	<i>A. contortix</i> O42138	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.288	18		643.7	3	DCPPDWSSYEGHCHYR	77	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.031	18		548.9	2	TLTSFGWEWR	36	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.868	16		431.3	2	DWADAEK	111	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
			621.0	3	DCPSGWSVSEGHGCHYR				
0.007	16		548.9	2	TLTSFGWEWR	47	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.291	12		519.8	2	MoxNWEDAEEK	50	<i>B. jararaca</i> Q56E80	CTL	
32	0.183	> 116						PIII-SVMP	
	0.161	116						PIII-SVMP	
	0.021	116						LAO	
	0.012	116						PDE	
	5.298	50	514.8	2	IPCAPEDVK	390	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			526.7	2	GNYYGYCR				
			615.8	2	DNSPGQNNPCK				
			420.2	3	MFYSSDDEHK				
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY				
			598.9	3	LYCKDNSPGQNNPCK				
			511.2	4	MFYSSDDEHGMVLPGTK				
			1077.6	2	ITVKPDVDYTLNSFAEWR				
			871.0	2	YVELFIVDQGMVTK	375	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP	
			808.4	2	MYELANTVNEIYR	238	<i>C. durissus</i> Q2QA02	PIII-SVMP	
0.115	43		453.3	2	VADISMAAK	326	<i>C. adamantus</i> F8S101	PLB	
			506.4	2	TWAEETFEK				
			667.0	2	VVPESLFAWER				
			469.0	3	YNNYKEDPYAK				
			479.7	3	HGLEFSYEMAPR				
			487.7	3	KVVPELFAWER				
			801.0	2	NGYWPSYNIPEFK				
0.882	43		401.8	2	GMVLPGTK	109	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			514.9	2	IPCAPEDVK				
			420.3	3	MFYSSDDEHK				
			555.9	2	TLDSFGWEWR				
0.021	43		722.0	2	LIFFDGEAEAFVR	92	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PIII-SVMP	
0.315	36		548.8	2	TLTSFGWEWR	75	<i>B. jararaca</i> Q9Y1B5	PIII-SVMP	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
0.488	36		514.9	2	IPCAPEDVK	65	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP	
			747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	38	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			449.8	2	ERDLLPR	30	<i>C. durissus</i> ACN38267	PIII-SVMP	
1.112	30		457.7	2	GLSFPEK	205	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			548.8	2	TLTSFGWEWR				
3.393	25		557.8	2	ENPQCLNPK	159	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP	
			424.2	3	ENPQCLNPKR				
			753.1	3	DLINVQPAAPQTLDSFGWEWR				
			548.8	2	TLTSFGWEWR	69	<i>C. durissus</i> ACN38267	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	63	<i>C. durissus</i> ACN38267	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			499.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>A. contortix</i> O42138	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.509	21		514.8	2	IPCAPEDVK	128	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			526.7	2	GNYYGYCR				
			548.3	3	ENDKKIPCAPEDVK				
0.080	21		548.8	2	TLTSFGWEWR	71	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP	
0.337	18		547.8	2	YNSNLNTR	119	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWEWR				
0.025	18		514.7	2	IPCAPEDVK	85	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PIII-SVMP (fragment)	

33	0.005	18	555.8	2	TLDSFGWEWR				
			643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	80	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
			401.7	2	GMVLPVGTK	66	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP (fragment)	
	0.059	16	620.9	3	DCPSGWSYEGHCYR	77	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
	0.027	16	514.7	2	IPCAPEDVK	70	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PIII-SVMP (fragment)	
			555.8	2	TLDSFGWEWR				
	0.589	16	548.8	2	TLTSFGWEWR	67	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
	0.506	5						Unknown	
	0.011	116						PIII-SVMP	
	0.081	116						LAO	
	0.006	116						PDE	
	0.337	55	532.7	2	NPLEEFCR	492	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			647.3	2	EGWYANLGPMPR				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		569.3	2	HDDIFAYEK					
		555.8	2	FDEIVGGMDK					
		462.8	2	FEPLPPK					
		441.7	2	IFLTCTK					
		630.8	2	FWEDDGHGGK					
		438.7	2	STTDLPFR					
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	198	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO		
1.054	50	718.7	3	ITVKPDVDYTLNSFAEWR	248	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP		
		526.7	2	GNVYGYCR					
		514.8	2	IPCAPEDVK					
		599.3	3	LYCKDNSPGQNNPCK					
		615.7	2	DNSPGQNNPCK					
		420.2	3	MFYSSDDEHK					
		511.2	4	MFYSSDDEHKGMLVPGTK					
		401.7	2	GMVLPVGTK					
0.020	50	441.7	2	IFLTCTK	86	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
		569.3	2	HDDIFAYEK					
		743.8	2	ETDYEEFLEIAK					
1.312	29	540.9	3	YIELVVVADHGMFK	293	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP		
		408.2	3	KYNSLNTR					
		547.8	2	YNSLNTR					
		859.9	2	SVDVTASLANLEVWSK					
		449.8	2	ERDLLPR					
		548.8	2	TLTSFGWEWR	250	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP		
		610.8	2	HNPCILNKP					
		457.7	2	GLSFEFSK	199	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)		
2.705	25	610.0	3	YVELFIVVDHGMFMK	213	<i>B. barnetti</i> P86976	PI-SVMP		
		680.7	3	YLIIDILLTGVEISNK					
		1129.1	2	DLINVQPAAPQTLDSFGWEWR					
		1082.0	2	YFSDSVYQWDFIMK					
		557.8	2	ENPQCILNK					
		555.8	2	TLDSFGWEWR	59	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)		
		499.8	2	SHDNAQLLT	50	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PIII-SVMP)		
0.350	18	547.8	2	YNSLNTR	120	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
		548.8	2	TLTSFGWEWR					
0.508	16	547.8	2	YNSLNTR	130	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
		548.8	2	TLTSFGWEWR					
0.447	16	620.9	3	DCPSGWSYEGHCYR	122	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL		
		431.2	2	DWADAER					
		484.3	2	GGHLVSIER					
0.268	5						Unknown		
0.084	66	526.7	2	GNVYGYCR	96	<i>B. atrox</i> AQ599160	PIII-SVMP		
		578.8	2	KIPCAPEDVK					
		514.8	2	IPCAPEDVK					
0.058	55	647.3	2	EGWYANLGPMPR	369	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
		676.8	2	SAGQLYEESLQK					
		569.3	2	HDDIFAYEK					
		555.8	2	FDEIVGGMDK					
		462.8	2	FEPLPPK					
		441.7	2	IFLTCTK					
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	75	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO		
0.004	55	578.8	2	KIPCAPEDVK	27	<i>B. atrox</i> AQ599160	PIII-SVMP		
		885.9	2	TDVSPVCGNELLEK	60	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP		
0.107	50	514.8	2	IPCAPEDVK	110	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP		
		526.7	2	GNVYGYCR					
		420.2	3	MFYSSDDEHK					
0.010	50	676.8	2	SAGQLYEESLQK	100	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
		569.3	2	HDDIFAYEK					
		474.8	2	LVIADVYR	80	<i>E. coloratus</i> AD047617	PIII-SVMP		
		885.9	2	TDVSPVCGNELLEK	76	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP		
0.100	25	555.8	2	TLDSFGWEWR	73	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)		
		499.8	2	SHDNAQLLT	53	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PIII-SVMP)		
0.049	18	548.8	2	TITSFGWEWR	36	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP		
0.114	16	547.8	2	YNSLNTR	120	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
		548.8	2	TLTSFGWEWR					
0.046	16	620.9	3	DCPSGWSYEGHCYR	105	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL		
		431.2	2	DWADAER					
		484.3	2	GGHLVSIER	92	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL		
0.002	16	555.8	2	TLDSFGWEWR	73	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PIII-SVMP (fragment)		
0.041	6	555.8	2	TLDSFGWEWR	72	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PIII-SVMP (fragment)		
0.065	6	747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	23	<i>C. durissus</i> ACN38267	PII-SVMP (fragment)		
0.203	66	526.7	2	GNVYGYCR	102	<i>B. atrox</i> AQ599160	PIII-SVMP		
		578.8	2	KIPCAPEDVK					
		514.8	2	IPCAPEDVK					
		507.8	2	CILNEPLR	48	<i>C. adamantenus</i> J3S830	PIII-SVMP		
		499.8	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP		
0.272	55	532.7	2	NPLEEFCR	350	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
		743.8	2	ETDYEEFLEIAK					
		647.3	2	EGWYANLGPMPR					
		676.8	2	SAGQLYEESLQK					
		569.3	2	HDDIFAYEK					
		563.8	2	FDEIVGGMOxDK					
		441.7	2	IFLTCTK					
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	163	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO		
0.037	55	885.9	2	TDVSPVCGNELLEK	76	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP		
		507.8	2	CILNEPLR	37	<i>C. adamantenus</i> J3S830	PIII-SVMP		
1.080	50	615.3	2	KENGVNIPCAK	102	<i>B. newi</i> AD021503	PIII-SVMP		
		551.3	2	KENGVNIPCAK					
		499.6	3	QKPCILNEPLR	76	<i>B. newi</i> AD021501	PIII-SVMP		
		474.8	2	LVIADVYR	68	<i>E. coloratus</i> AD047617	PIII-SVMP		
		885.9	2	TDVSPVCGNELLEK	64	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP		
		507.8	2	CILNEPLR	52	<i>C. adamantenus</i> J3S830	PIII-SVMP		
0.120	36	777.9	2	IVSPVCGNELLEK	54	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP		
		885.9	2	TDVSPVCGNELLEK	46	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP		
0.324	26	555.8	2	TLDSFGWEWR	57	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)		
		499.8	2	SHDNAQLLT	45	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PIII-SVMP)		
0.165	18	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	95	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL		
		507.7	2	NFVCEFQA					
0.042	18	547.8	2	YNSLNTR	90	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
		548.8	2	TLTSFGWEWR					
0.554	16	547.8	2	YNSLNTR	95	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
		548.8	2	TLTSFGWEWR					
0.172	14	511.7	2	MNWEDAER	30	<i>B. jararaca</i> Q56E80	CTL		
0.014	55						LAO		
0.004	55						PIII-SVMP		

37	0.039	50*	507.8	2	CILNEPLR	91	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK			
			420.2	3	MFYSSDDEHK	90	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
	0.018	46*						PIII-SVMP
	0.027	26*	555.8	2	TLDSFGWEWR	49	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	37	<i>C. durissus</i> ACN38267	PI-SVMP (PII-SVMP)
			557.8	2	ENPQCILNK	30	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
			499.8	2	SHDNAQLLT	25	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PIII-SVMP)
	0.027	18*						CTL
								PI-SVMP (PII-SVMP)
0.063	16*	504.7	2	MoxNWADAER	53	<i>B. jararaca</i> Q56EB1	CTL	
0.002	16*	548.8	2	TLTSFGWEWR	32	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		431.2	2	DWADAER	32	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
0.022	14*						CTL	
0.049	55*	676.8	2	SAGQLYEESLQK	202	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		555.8	2	FDEIVGGMDK				
		441.7	2	IFLTCTK				
		507.8	2	CILNEPLR	55	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
		885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	36	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
0.015	55*	618.2	2	KGNEYFYCR	27	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP	
0.095	50*	676.8	2	SAGQLYEESLQK	141	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
0.047	50*	507.8	2	CILNEPLR	80	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		474.8	2	LVIVADYR	76	<i>E. coloratus</i> ADH47617	PIII-SVMP	
		499.6	3	QKPCILNEPLR	35	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP	
0.228	46*	572.8	2	YTHNLIDIR	183	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP	
		424.9	3	KYTHNLIDIR				
		425.5	3	VYNDNVIBPCR				
		547.6	3	YQYLDNGMVDHGTG				
		507.8	2	CILNEPLR	55	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
0.107	26*	555.8	2	TLDSFGWEWR	76	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
		507.8	2	CILNEPLR	57	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.088	18*						CTL	
0.016	18*						PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.262	16*	431.2	2	DWADAER	69	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
		484.3	2	GGHLVSIER				
		496.7	2	MNWADAER	55	<i>B. jararaca</i> Q56EB1	CTL	
0.112	14*						CTL	
0.035	55*	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	213	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		647.3	2	EGWYANLGPMP				
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
0.100	55*	885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	64	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
		507.8	2	CILNEPLR	52	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
		777.9	2	IVSPPVCGNELLEK	46	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
		618.2	2	KGNEYFYCR	33	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP	
0.078	50*	507.8	2	CILNEPLR	86	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		420.2	3	MFYSSDDEHK	80	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
0.011	50*	441.7	2	IFLTCTK	70	<i>B. jararacussu</i> Q6TG09	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
0.073	26*	555.8	2	TLDSFGWEWR	55	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		557.8	2	ENPQCILNK	37	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP	
		747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	30	<i>C. durissus</i> ACN38267	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.057	18*						CTL	
0.010	18*						PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.203	16*	431.2	2	DWADAER	69	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
		484.3	2	GGHLVSIER				
		497.2	2	MDWADAER	54	<i>B. jararaca</i> Q56EB1	CTL	
0.078	14*						CTL	
0.049	55*	676.8	2	SAGQLYEESLQK	179	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		462.8	2	FEPPLPPK				
		441.7	2	IFLTCTK				
0.026	55*	507.8	2	CILNEPLR	58	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
0.030	50*	676.8	2	SAGQLYEESLQK	94	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		441.7	2	IFLTCTK				
0.093	50*	514.7	2	IPCAPEDVK	84	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
		420.2	3	MFYSSDDEHK				
		499.6	3	QKPCILNEPLR	26	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP	
		507.8	2	CILNEPLR	57	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
0.143	40*	559.3	2	SVANDDEVIR	62	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP	
0.074	32*	969.3	2	GDEPDCCNGISADCP	94	<i>B. newiiedi</i> ADO21507	PII-SVMP	
0.006	26*	548.8	2	TLTSFGWEWR	45	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.129	26*	557.8	2	ENPQCILNK	31	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP	
		747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	24	<i>C. durissus</i> ACN38267	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.074	18*						CTL	
0.013	18*						PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.241	16*	431.2	2	DWADAER	64	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
		484.3	2	GGHLVSIER				
0.089	14*						CTL	
0.262	66*	685.9	2	IALVGIEWSNR	74	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
		885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	60	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
		499.8	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP	
		507.8	2	CILNEPLR	52	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
0.189	55*	676.8	2	SAGQLYEESLQK	128	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		555.8	2	FDEIVGGMDK				
		441.7	2	IFLTCTK				
0.007	55*	885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	31	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
0.058	50*	676.8	2	SAGQLYEESLQK	117	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		441.7	2	IFLTCTK				
0.186	50*	507.8	2	CILNEPLR	88	<i>C. adamenteus</i> J3S830	PIII-SVMP	
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		420.2	3	MFYSSDDEHK	67	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
0.592	40*						Unknown	
0.153	26*	969.3	2	GDEPDCCNGISADCP	115	<i>B. newiiedi</i> ADO21507	PII-SVMP	
0.023	26*	555.8	2	TLDSFGWEWR	49	<i>E. ocellatus</i> Q2UXQ5	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
		499.8	2	SHDNAQLLT	46	<i>B. atrox</i> JAV01843	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		557.8	2	ENPQCILNK	31	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP	
		747.9	2	DLINVQPAAPNTLK	28	<i>C. durissus</i> ACN38267	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.094	18*						CTL	
0.017	18*						PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.346	16*	484.3	2	GGHLVSIER	65	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
		496.8	2	MNWADAER	55	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL	
0.139	14*						CTL	
1.013	16*	497.2	2	MNWADAER	46	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL	
		431.2	2	DWADAER	49	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
0.57*							Unknown	
0.26*		643.7	3	DCPPDWSSYEGHCYR	62	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
		511.8	2	MNWEDAER	51	<i>B. jararaca</i> Q56EB0	CTL	
		548.9	2	TLTSFGWEWR	36	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		431.3	2	DWADAER	34	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	

Tabla Suplementaria S4. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BANPL. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.049			860.9	2	(947.34)DPPPGPPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacussu</i> P84746	Unknown
2	0.031									BPP
3	0.084		3122.4/3820.7							Unknown
4	2.206	14 ▼	7243.3/7443.4/7056.2	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	113		<i>B. atrox</i> P18618	Disintegrin
	8.297	14 ▼		640.9	3	GDNPDDRCTGQSADCP				
				430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				547.8	2	YNSNXNXTX		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
5	3.576	14 ▼	7798.6/7598.5/7590.4	640.9	3	GDNPDDRCTGQSADCP	134		<i>B. atrox</i> P18618	Disintegrin
				684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR				
				582.3	4	LRPGAQCAEGLCCDQCRFK				
	0.033	14 ▼		430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.004	14 ▼		567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
6	0.063		7798.6/7572.5/7590.4	567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
	0.134			459.3	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacussu</i> AAP83421	BPP
7	0.236		5001.4/4913.3/4251.1	567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				693.8	2	(427.15)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
8	0.150		5581.6/5597.6/5614.6	567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				556.7	3	(445.3)BYNSNXNXTX		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
9	1.609		5481.6/5581.6/6852.7	685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				693.9	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
10	1.181		3248.8/5481.6/9227.9	480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.9	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				685.9	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
11	0.973		9191/3247.8/4897.8	480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.9	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				685.9	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
12	1.248		4897.8/3107.7/3523.9	435.8	2	PPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.9	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				628.9	2	(258.12)BPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				685.9	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
13	0.007	34 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	83		<i>B. asper</i> P84035	DC-fragment
				578.8	2	KIPCAPEDVK				
	0.115		9254.1/9270.1/9286.1	435.8	2	PPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				612.9	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				628.9	2	(258.12)BPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
14	0.231	15 ▼		767.3	3	SYGAYGCNCGVLGR	513		<i>B. asper</i> P24605	Unknown
	4.904	14 ▼	13724.6/13838.6/16460.6	697.8	2	TIVCGENSSCLK				K49-PLA2
				579.6	3	ELCECDKAVAICLR				
				673.9	2	MoxLQETGKNPAK				
				542.8	2	YYLKPLCK				
15	1.519	26 ▼		581.3	2	SVNPTASNMLK	343		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				430.5	3	KSVNPTASNMLK				
				761.4	2	CGENIYMSPIPLK				
				769.3	2	MEWYPEAAANAER				
				922.9	2	YFYVCQYCPAGNMoxR				
				635.6	3	QMoxQSECPATCFCCQNK				
				569.7	2	SVDFDESEPR	204		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
	0.012	26 ▼		767.3	2	SYGAYGCNCGVLGR	122		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
	0.255	23 ▼		569.8	2	SVDFDESEPR	245		<i>C. horridus</i> ACE73561	CRISP
				589.3	2	SVNPTASNMOxLK				
				777.4	2	MoxEYWEAAANAER				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
	0.022	23 ▼		418.7	2	VAAICFR	121		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				650.8	2	MoxDIYTYYSK				
	7.552	15 ▼	14179.1/14195.8/14211.1	871.9	2	NLWQFGQMMSDVMR	381		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				887.9	2	NLWQFGQMoxMoxSDVMR				
				982.4	2	YLSYGCYCGWGGIGQPK				
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				650.8	2	MoxDIYTYYSK				
				550.6	3	ENGDVVCGGDDPCKK				
				418.7	2	VAAICFR				
				507.9	3	CCYVHDCCYGK	87		<i>B. insularis</i> P84397	D49-PLA2
	0.641	9 ▼		650.8	2	MoxDIYTYYSK	309		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				761.3	3	ENGDVVCGGDDPCKK				
	0.657	6 ▼		418.7	2	VAAICFR	209		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
16	0.319	31 ▼		621.8	2	SIIAGNTAAACPP	122		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				826.4	3	VSNSEHAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				535.3	2	FLVALYTSR	99		<i>B. jararacussu</i> Q7T229	SVSP
				559.8	2	TLCAGILEGG				
	0.543	30 ▼		521.3	3	KDDEVKDIMLIK	352		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				483.9	3	DDEVKDIMoxLIK				
				826.4	3	VSNSEHAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				570.8	2	VSDYTEWIK				
				535.3	2	FLVALYTSR	137		<i>B. jararacussu</i> Q7T229	SVSP
	0.066	17 ▼		603.8	2	IMoxGWGTISPTK	141		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				826.5	3	VSNSEHAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				504.9	3	VIGGDECNIEHR	70		<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
	0.177	15 ▼	14179.1/14195.8/14162.3	502.5	3	CCFVHDCCYGK	337		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				550.5	3	ENGDVVCGGDDPCKK				
				599.9	3	QICECDRAVAICFR				
				418.7	2	VAAICFR				
17	0.874	31 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	177		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR				
				765.4	3	TNPDPVPHCANINLLDDAVCR				
				487.9	3	DDVLDKDIMoxLIR	127		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				530.6	3	KDDVLDKDIMoxLIR				
				559.3	2	SVANDEVIR	112		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				482.9	3	NVITDKDIMoxLIR				
	0.276	30 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	201		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDLMoxLVR				
				559.8	2	TLCAGILEGGK	84		<i>G. blomhoffii</i> Q9PT51	SVSP
	0.137	19 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	36		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				559.3	2	SVANDEVX		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	0.142	14 ▼	13952.6/13926.4/13968.5	545.6	3	KSGVIICGEGTPCEK	74		<i>B. asper</i> P20474	D49-PLA2
				753.8	3	SGVIICGEGTPCEK				
				638.3	2	YMAYPDVLCK	71		<i>B. jararacussu</i> P45881	D49-PLA2
18	0.250	55 ▼		481.7	2	EAYNGLPAK	213		<i>B. atrox</i> AAA48553	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR				
				483.0	3	NVITDKDIMoxLIR				
				773.4	3	NSEHAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				559.3	2	SVANDEVIR	200		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				640.3	2	AAYPELPAEYR	43		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP

	3.009	31	▼		520.3	3	KNVITDKDMLIR	335		<i>B. leucurus</i> PODJ86	SVSP
					715.9	2	NVITDKDMLIR				
					723.9	2	NVITDKDIMoxLIR				
					773.4	3	NSEHIAPLSLSPNPPSVGSVCR				
					481.7	2	EAYNGLPAK				
					559.3	2	SVANDDEVIR	290		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	0.197	16	▼	13804.8/13820.8/13837.8	650.8	2	MoxDIYTYYSK	42		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
					744.8	2	(303.06)FVHDCCYGK	de novo		<i>~B. asper</i> P86389	D49-PLA2
19	0.212	25	▼	29764.7/24869.5	547.8	2	YNSNLNTR	149		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
					556.3	2	SCIMoxASVLSK				
					532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR				
	0.512	14	▼		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	87		<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
	0.740	15	▼		431.2	2	DWADAER	119		<i>B. asper</i> PODJ8	CTL
					620.9	3	DCPSGWSYEGHCYR				
					484.3	2	GGHLVSIER	81		<i>B. asper</i> PODJ9	CTL
20	0.465			29764.7/24869.5	449.8	2	ERDLLP	92		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
21	0.857	25	▼	24868.2	564.2	2	AYTGGMCDPR				
					548.8	2	TLTSFGWR	86		<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
22	1.064	25	▼	24868.2	548.8	2	TLTSFGWR	122		<i>B. jararaca</i> POC7A9	PI-SVMP
					449.8	2	ERDLLP				
					556.3	2	SCIMoxASVLSK	105		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
23	8.668	25	▼	22839.6/22711.5/24152.7	526.9	3	VHEMLNNTVNGFYR	363		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
					798.4	3	VHEMoxLNTVNGFYR				
					589.0	3	SVDVHAPLANLEVWSK				
					449.8	2	ERDLLP				
					564.2	2	AYTGGMCDPR				
					548.3	2	SCIMASVLSK				
					548.7	2	TLTSFGWR	189		<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
					667.4	2	HNQCINQPI	145		<i>B. pauloensis</i> POC6S0	PI-SVMP
	0.688	12	▼		542.3	3	(693.26)NSNXNTR	de novo		<i>~B. atrox</i> PODJ1	PI-SVMP
					524.8	2	VFDENVXGR	de novo		<i>~B. leucurus</i> P86092	PI-SVMP
24	0.020	>116	▼		687.8	2	NDPDIGMVDLGTK	133		<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
					695.8	2	NDPDIGMoxVDLGTK				
					899.9	3	SECDIAESCTGOSPECTDDFHR				
	0.035	>116	▼		524.7	2	NISEDDQVK	78		<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5'-nucleotidase
					672.2	2	CTGQDCYGGVAR				
	0.019	>116	▼		676.8	2	SAGQLYEESLQK	34		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
	0.084	97	▼		687.8	2	NDPDIGMVDLGTK	305		<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
					900.0	3	SECDIAESCTGOSPECTDDFHR				
					687.8	2	NDPDIGMVDLGTK				
	0.294	65	▼		476.3	2	VGIIGYTK	683		<i>P. elegans</i> BAP39925	5'-nucleotidase
					859.9	2	ETPVLSNPGPYLEFR				
					475.8	3	DEVEELQNHANK				
					519.3	3	IHALGHSGLLEDQR				
					653.9	2	QVPVQAYAFGK				
					785.4	2	HGQGMoxGELLQVSGIK				
					725.4	2	VVSLNWLCTEGR				
					859.9	2	ETPVLSNPGPYLEFR				
					437.7	2	VFPAVEGR				
					521.8	2	SSGNPILLNK				
	0.002	65	▼		656.4	3	YLIDNRPPCILNPLR	83		<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP
	1.216	50	▼		656.4	3	YLIDNRPPCILNPLR	342		<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
					900.0	3	SECDIAESCTGOSPECTDDFHR				
					687.8	2	NDPDIGMVDLGTK				
					695.8	2	NDPDIGMoxVDLGTK				
	0.148	50	▼		676.8	2	SAGQLYEESLQK	108		<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
					743.8	2	ETDYEFLIAK				
	0.093	50	▼		524.7	2	NISEDDQVK	91		<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5'-nucleotidase
					653.8	2	QVPVQAYAFGK				
	0.291	36	▼		687.8	2	NDPDIGMVDLGTK	168		<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
					695.8	2	NDPDIGMoxVDLGTK				
					656.4	3	YLIDNRPPCILNPLR				
25	1.818	57	▼		743.9	2	ETDYEFLIAK	794		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
					647.3	2	EGWYANLGPMPR				
					676.8	2	SAGQLYEESLQK				
					569.3	2	HDDIFAYEK				
					633.8	2	RFDEIVGGMDK				
					704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
					441.7	2	IFLTCTK				
					532.7	2	NPLEECSR	793		<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
					507.9	3	ADDRNPLEECSR	238		<i>B. leucurus</i> PODI89	LAO
	0.132	50	▼		743.9	2	ETDYEFLIAK	629		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
					655.3	2	EGWYANLGPMPoxR				
					676.8	2	SAGQLYEESLQK				
					569.3	2	HDDIFAYEK				
					555.8	2	FDEIVGGMDK				
					704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
					613.8	2	EVTVTYQTSK				
					583.4	2	IKFEPPLPK				
					532.7	2	NPLEECSR	614		<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
					507.9	3	ADDRNPLEECSR			<i>B. leucurus</i> PODI89	LAO
	0.126	43	▼		743.9	2	ETDYEFLIAK	588		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
					655.3	2	EGWYANLGPMPoxR				
					676.8	2	SAGQLYEESLQK				
					569.3	2	HDDIFAYEK				
					555.8	2	FDEIVGGMDK				
					712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK				
					613.8	2	EVTVTYQTSK				
					507.9	3	ADDRNPLEECSR	108		<i>B. leucurus</i> PODI89	LAO
	0.005	43	▼		578.8	2	KIPCAPEVDK	89		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
					514.8	2	IPCAPEVDK				
26	0.308	66	■		578.8	2	KIPCAPEVDK	116		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
					514.8	2	IPCAPEVDK				
					593.3	2	AYIATMoxCDPK	98		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
	0.048	66	■		569.3	2	HDDIFAYEK	40		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
					586.8	2	TDIISPPVCGN	47		<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
	0.177	54	■		532.7	2	NPLEECSR	687		<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
					743.9	2	ETDYEFLIAK				
					647.3	2	EGWYANLGPMPR				
					676.8	2	SAGQLYEESLQK				
					569.3	2	HDDIFAYEK				
					712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK				
					583.4	2	IKFEPPLPK				
					613.8	2	EVTVTYQTSK	620		<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
					507.9	3	ADDRNPLEECSR	227		<i>B. leucurus</i> PODI89	LAO
	0.007	54	■		514.8	2	IPCAPEVDK	47		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
	0.107	34	■		814.4	2	MYELANNLNDIYR	34		<i>G. brevicaudus</i> POC7B0	PIII-SVMP
					989.9	2	(434.12)DDYCTGOSADCPR	de novo		<i>~B. jararacussu</i> Q1PHZ4	PIII-SVMP
					453.8	2	XVNEYXR	de novo		<i>~C. atrox</i> Q90282	PIII-SVMP
					1116.8	3	(1491.67)PENCQNECCDAATCK	de novo		<i>~B. atrox</i> AQ899160	PIII-SVMP
	0.014	32	■		563.8	2	FDEIVGGMoxDK	101		<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
					676.8	2	SAGQLYEESLQK				
	0.057	32	■		453.8	2	XVNEYXR	de novo		<i>~C. atrox</i> Q90282	PIII-SVMP
					1116.8	3	(1491.67)PENCQNECCDAATCK	de novo		<i>~B. atrox</i> AQ899160	PIII-SVMP
	0.027	24	■		640.3	2	AAYPELPAEYR	66		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.051	24	■		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	57		<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
					496.7	2	MNWADAER	46		<i>B. jararaca</i> Q56EB1	CTL



27	0.015	24	564.2	2	AYTGGMCDPR	36	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.124	>97	676.8	2	SAGQLYEESLQK	414	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			613.8	2	EVTVTYQTSAK			
			583.4	2	IKFEPLPPK			
			441.7	2	IFLTCTK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	94	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
	0.074	>97	533.8	2	CSSITELEK	331	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
		554.8	2	TLGMoxLMEGLK				
		561.3	2	NPFYTPSPAK				
		588.3	3	SMoxQAIFLAHGPGFNEK				
		778.0	3	EQSSPLSCPPGVPVSPDVSCK				
		403.2	2	SVPFEAR	306	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE	
0.023	>97	578.8	2	KIPCAPEDVK	50	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
0.682	81	578.8	2	KIPCAPEDVK	154	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		585.3	2	AYIATMCDPK				
0.009	81	555.8	2	FDEIVGGMDK	112	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		586.8	2	TDIISPPVCGN	40	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
		499.7	2	SHDNAQLLT	28	<i>B. nevadensis</i> ADO21503	PIII-SVMP	
0.673	50	532.7	2	NPLEEFCR	803	<i>B. jararacussu</i> Q6TQG9	LAO	
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		555.8	2	FDEIVGGMDK				
		712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK				
		583.4	2	IKFEPLPPK				
		613.8	2	EVTVTYQTSAK	738	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	215	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.089	25	449.8	2	ERDLLPR	152	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
		556.3	2	SCIMoxASVLSK				
		564.2	2	AYTGGMCDPR				
0.015	25	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	146	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO (fragment)	
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR				
		655.3	2	EGWYANLGPMPoxR	102	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)	
0.012	25	640.3	2	AAYPELPAEYR	93	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		604.3	2	IMoxGWTISPTK	64	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
0.033	25	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	87	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
		611.3	2	HNPQCILNKP	80	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK	213	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)	
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		441.7	2	IFLTCTK				
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	120	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO (fragment)	
		449.8	2	ERDLLPR	77	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
		564.2	2	AYTGGMCDPR				
28	0.396	>97	533.8	2	CSSITELEK	456	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
			554.8	2	TLGMoxLMEGLK			
			678.3	2	AATYFWPGSEVK			
			588.3	3	SMoxQAIFLAHGPGFNEK			
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.9	2	TFLPIFVNPVN			
			569.3	2	HDDIFAYEK	183	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			613.8	2	EVTVTYQTSAK			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	90	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.108	>97	578.8	2	KIPCAPEDVK	44	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		586.8	2	TDIISPPVCGN	41	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
4.297	65	514.8	2	IPCAPEDVK	107	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		585.3	2	AYIATMCDPK				
		586.8	2	TDIISPPVCGN	53	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
0.339	50	532.7	2	NPLEEFCR	685	<i>B. jararacussu</i> Q6TQG9	LAO	
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		555.8	2	FDEIVGGMDK				
		712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK				
		583.4	2	IKFEPLPPK				
		583.0	3	EEIQAIRPMSMoxLQR				
		613.8	2	EVTVTYQTSAK	606	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	186	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.019	50	586.8	2	TDIISPPVCGN	57	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
0.087	23	640.3	2	AAYPELPAEYR	95	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR				
0.042	23	449.8	2	ERDLLPR	85	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
29	0.024	>116	554.8	2	TLGMoxLMEGLK	271	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.8	2	TFLPIFVNPVN			
			678.3	2	AATYFWPGSEVK			
			588.3	3	SMoxQAIFLAHGPGFNEK			
			778.0	3	EQSSPLSCPPGVPVSPDVSCK			
0.105	>116	514.8	2	IPCAPEDVK	111	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		585.3	2	AYIATMCDPK				
0.014	>116	441.7	2	IFLTCTK	105	<i>B. jararacussu</i> Q6TQG9	LAO	
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
		569.3	2	HDDIFAYEK				
0.206	80	533.8	2	CSSITELEK	274	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE	
		546.8	2	TLGMLMEGLK				
		561.3	2	NPFYTPSPAK				
		583.8	2	QPLPETLQLK				
		630.9	2	TFLPIFVNPVN				
		678.3	2	AATYFWPGSEVK				
0.005	80	514.8	2	IPCAPEDVK	94	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		585.3	2	AYIATMCDPK				
		547.8	2	YNSNINTIR	51	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP	
4.422	60	514.8	2	IPCAPEDVK	133	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		585.3	2	AYIATMCDPK				
0.028	60	561.3	2	NPFYTPSPAK	83	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE	
		630.9	2	TFLPIFVNPVN				
		586.8	2	TDIISPPVCGN	50	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
0.032	42	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	217	<i>B. jararacussu</i> Q6TQG9	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
		743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
1.447	42	514.8	2	IPCAPEDVK	96	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		586.8	2	TDIISPPVCGN	38	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP	
0.731	36	514.7	2	IPCAPEDVK	113	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.7	2	KIPCAPEDVK				

			586.8	2	TDIISPPVCGN	49	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
			569.3	2	YKDDLDKIK	51	<i>B. erythromelas</i> Q8UVGO	PIII-SVMP
0.140	27 ▼		449.8	2	ERDLLPR	151	<i>B. asper</i> P84035	PI-SVMP
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
			556.3	2	SCIMoxASVLSK			
			499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			585.3	2	AYIATMCDPK	45	<i>G. halys</i> Q8AW15	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.092	21 ▼		555.3	2	TLDSFGWEW	151	<i>P. microsquamatus</i> XP 015681822	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			514.8	2	IPCAPEDVK	78	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
			578.7	2	KIPCAPEDVK			
0.027	19 ▼		499.8	2	SHDNAQLLT	43	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.054	19 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	40	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
			535.8	2	(95.19)GXEXWSDR	de novo	<i>-B. atrox</i> C5H5D3	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.025	16 ▼		431.2	2	DWADAER	93	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR			
30	57 ▼		666.9	2	VVPESLFAWER	128	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
			725.4	2	VVSLNVLCTEQR	125	<i>P. flavoviridis</i> BAN82018	5'-nucleotidase
			621.8	2	NNQLLWLR	105	<i>C. adamanteus</i> J3S820	Hyaluronidase
			527.6	3	DLHPELSEDEIKR			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK	103	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			585.6	4	VGEVNDKPGVLEYPKPEVGGK			
			547.8	2	YNSNLNTR	102	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK	98	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			690.3	2	ACSNQCQVDVNR	69	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
			548.8	2	TITSFGEWR			
0.005	>200 *		721.8	2	DECDMADLCTGR	54	<i>P. flavoviridis</i> BAN82018	PIII-SVMP
			532.8	2	NPLEEFCR	238	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			462.8	2	FEPPLPPK			
0.198	>200 *		627.3	2	LYCVDSPPANK	137	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
			690.3	2	ACSNQCQVDVNR			
			721.8	2	DECDMADLCTGR	97	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR			
			548.8	2	TITSFGEWR	55	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
0.032	>116 *		690.3	2	ACSNQCQVDVNR	174	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
			806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR			
			811.3	3	GAGTECRAATDECDMoxADLCTGR			
0.117	>116 *		441.8	2	IFLTCTK	123	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			676.8	2	SAGQLYEESLOK			
			627.3	2	LYCVDSPPANK	89	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
			721.8	2	DECDMADLCTGR	58	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			548.8	2	TITSFGEWR	33	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
0.014	>116 *		692.4	2	FTAYAISGPTVEK	51	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PDE
			678.3	2	AATYFWPGSEVK	25	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
0.002	>97 *		555.8	2	FDEIVGGMDK	108	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.170	>97 *		721.8	2	DECDMADLCTGR	98	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR			
			548.8	2	TITSFGEWR	61	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			627.3	2	LYCVDSPPANK	55	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
0.095	90 *		769.3	2	ACSNQCQVDVNRAS	107	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
			811.3	3	GAGTECRAATDECDMoxADLCTGR			
			471.5	4	TCRDPCDAATCKLR	63	<i>P. flavoviridis</i> O90Z3	PIII-SVMP
0.021	65 *		441.8	2	IFLTCTK	309	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			676.9	2	SAGQLYEESLOK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.129	65 *		547.8	2	YNSNLNTR	121	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			548.8	2	TITSFGEWR			
0.001	65 *		621.9	2	NNQLLWLR	103	<i>C. adamanteus</i> J3S820	Hyaluronidase
			630.6	3	HSDSNVFLHLPDSFR			
0.004	65 *		597.8	2	TPVPAGCYDSK	95	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB
			666.9	2	VVPESLFAWER			
			578.8	2	KIPCAPEDVK	79	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			585.3	2	AYIATMCDPK			
			627.3	2	LYCVDSPPANK	63	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
			586.8	2	TDIISPPVCGN	47	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
0.008	65 *		476.3	2	VGIIGYTK	42	<i>P. flavoviridis</i> BAP39972	5'-nucleotidase
			656.4	3	YLIDNRPCHLNPLR	34	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP
0.066	52 *		676.9	2	SAGQLYEESLOK	42	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.051	26 *		547.8	2	YNSNLNTR	125	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TITSFGEWR			
0.007	26 *		431.2	2	DWADAER	118	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			640.3	3	DCPSDWSSYEGHCYR			
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR	113	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			496.7	2	MNWADAER	96	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
			619.3	2	AWGSGQCQVASK			
			643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	83	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
0.011	26 *		640.3	2	AAYPELPAEYR	77	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.027	23 *		640.3	2	AAYPELPAEYR	56	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.041	23 *		547.8	2	YNSNLNTR	54	<i>B. pauloensis</i> POC680	PI-SVMP
31	309 ▼		548.8	2	TITSFGEWR	72	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			627.3	2	LYCVDSPPANK	53	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
0.019	90 ▼		692.4	2	FTAYAISGPTVEK	30	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
0.311	50 ▼		441.8	2	IFLTCTK	303	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			532.8	2	NPLEEFCR			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			655.3	2	EGWYANLGP <sup>Mox</sup> R			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	181	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.333	50 ▼		527.8	2	ECOTYLIK	125	<i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	PIII-SVMP
			509.0	3	SVAIEDHSHSLK			
			455.2	3	MAVIMoxAHEMoxGHNLMoxK			
			514.8	2	IPCAPEDVK	87	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			638.8	2	DDDG <sup>Mox</sup> VLPGTK			
			548.8	2	TITSFGEWR	72	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			666.6	3	LTPGSQCADGLCCDQCR	41	<i>B. jararaca</i> QONZY0	PIII-SVMP
0.157	46 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	132	<i>B. atrox</i> JAV01855	PIII-SVMP
			548.8	2	TITSFGEWR			
0.008	46 ▼		532.8	2	YFPQDQK	130	<i>B. jararaca</i> Q9Y1B5	Glycaminyl-peptide cyclotransferase
			492.3	3	HPVEDDHPFLR			
			769.4	2	NPVFPVYFLNTAR			
0.402	46 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	125	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
			526.7	2	GNYYGVCR			
0.783	38 ▼		453.3	2	VADISMAAK	554	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			666.9	2	VVPESLFAWER			
			692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
			718.9	2	HGLEFSYEMAPR			
			801.4	2	NGVWPSYNIPFDK			
			953.5	2	QNSGTYNQYMLDTK			
0.061	38 ▼		563.8	2	FDEIVGGMoxDK	172	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO

			569.3	2	HDDIFAYEK				
			613.8	2	EVTVTYQTSAK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
0.012	38	▼	532.8	2	YFPPDLGDK	160	<i>B. jararaca</i> Q9YB5	Glutaminy-peptide cyclotransferase	
			577.3	2	YPGSPGSYAVR				
			769.4	2	NPVFPVYFLNTAR				
0.028	38	▼	548.8	2	TITSFGEWR	52	<i>B. newiiedi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)	
4.121	27	▼	449.8	2	ERDLLPR	205	<i>B. newiiedi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGEWR				
			584.0	3	WVHEMLNTVNGFFR	204	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
1.016	27	▼	640.3	2	AAYPELPAEYR	40	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			570.8	2	VSDYTEWIK	30	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
6.436	25	▼	449.8	2	ERDLLPR	170	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			548.8	2	TLTSFGEWR				
0.605	18	▼	449.8	2	ERDLLPR	128	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			548.8	2	TLTSFGEWR				
0.798	16	▼	449.8	2	ERDLLPR	169	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			548.8	2	TLTSFGEWR				
0.016	16	▼	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	76	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.393	15	▼						CTL	
0.054	15	▼						PI-SVMP	
0.031	15	▼						LAO (fragment)	
0.233	14	▼						CTL	
0.085	47	▼						LAO	
32			563.8	2	FDEIVGGMoxDK	205	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			583.4	2	IKFEPPLPK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			743.9	2	ETDYEELLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	146	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
1.179	47	▼	499.3	3	QKQPCILNEPLR	102	<i>B. newiiedi</i> ADO21502	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			555.2	2	GNEYFYCR	32	<i>B. leucurus</i> P0D189	PIII-SVMP	
0.055	43	▼	441.8	2	IFLTCTK	285	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			613.8	2	EVTVTYQTSAK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEELLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	142	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.283	43	▼	499.3	3	QKQPCILNEPLR	71	<i>B. newiiedi</i> ADO21502	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	60	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			718.6	3	LHSVVECESGACCDQCR	52	<i>E. ocellatus</i> ANTR0539	PIII-SVMP	
			555.2	2	GDEYFYCR	30	<i>B. newiiedi</i> Q3HTN2	PIII-SVMP	
0.121	28	▼	449.8	2	ERDLLPR	171	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			548.8	2	TLTSFGEWR				
0.033	28	▼	640.3	2	AAYPELPAEYR	69	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			499.3	3	QKQPCILNEPLR	64	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	59	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.436	26	▼	500.2	3	VVGGDECNINEHR	37	<i>G. halys</i> P80899	SVSP	
			547.8	2	YNSNLNTR	124	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGEWR				
			564.3	2	AYTGGMCDPR	110	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
0.059	16	▼	547.8	2	YNSNLNTR	126	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGEWR				
0.109	16	▼	468.2	2	LEWSDGTK	104	<i>B. mooieni</i> ATU85533	CTL	
			496.7	2	MNWADAER				
			643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	82	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
			578.9	3	DTPFECPSDWSWTHR	42	<i>B. jararaca</i> AAB36081	CTL	
			453.2	2	NWDDAER	41	<i>C. adamantius</i> AEJ31970	CTL	
0.125	15	▼	431.2	2	DWADAER	111	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR				
0.036	15	▼	449.8	2	ERDLLPR	90	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGEWR				
			643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	82	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.021	15	▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	81	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO (fragment)	
			578.9	3	DTPFECPSDWSWTHR	63	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL	
0.061	14	▼	468.2	2	LQWSDGTK	86	<i>C. horridus</i> P81509	CTL	
			640.3	3	DCPSDWSSYEGHCYR				
0.051	14	▼	547.8	2	YNSNLNTR	58	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP	
0.033	72	■	514.8	2	IPCAPEDVK	92	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.9	2	KIPCAPEDVK				
0.006	72	■	507.9	3	ADDRNPLEECFR	80	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.033	72	■	643.6	3	DCPSDWSPYEGHCYR	74	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
			666.6	3	LTPGSQCADGLCCDQCR				
			548.8	2	TITSFGEWR	52	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP	
0.080	60	■	454.2	2	EGTVCW	150	<i>B. newiiedi</i> ADO21509	PII-SVMP	
			932.4	2	GDDPDICCNIGISACPR				
0.030	60	■	640.3	3	DCPSDWSSYEGHCYR	126	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
0.010	60	■	786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	60	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
			643.6	3	DCPSDWSPYEGHCYR	51	<i>B. jararaca</i> Q9PS06	CTL	
0.003	60	■	613.8	2	EVTVTYQTSAK	34	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			496.7	2	MNWADAER	102	<i>B. mooieni</i> ATU85533	CTL	
			468.2	2	LEWSDGTK				
0.128	48	■	441.8	2	IFLTCTK	417	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			583.0	3	EEIQAICRPSMoxIQR				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	94	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.044	48	■	528.8	2	QCVDVTTA	89	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP	
			499.6	3	QKQPCILNEPLR				
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			888.4	2	SECIDIAESCTGQSAECPDDDFQR	61	<i>P. microsquamatus</i> XP 015682631	PIII-SVMP	
0.028	25	■	547.8	2	YNSNLNTR	121	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGEWR				
0.014	25	■	431.2	2	DWADAER	111	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR				
			643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	79	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.015	25	■	640.3	2	AAYPELPAEYR	62	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.020	22	■	640.3	2	AAYPELPAEYR	102	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.049	22	■	449.8	2	ERDLLPR	111	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			564.3	2	AYTGGMCDPR				
			572.2	2	AYTGGMoxCDPR				
			570.8	2	VSDYTEWIK	46	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			555.3	2	TLDSFGEWR	37	<i>P. microsquamatus</i> XP 015681822	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
	16	▼						CTL	
	16	▼						PI-SVMP	
	15	▼						CTL	
	15	▼						PI-SVMP	
	15	▼						CTL	
	14	▼						LAO (fragment)	
34	>97	■	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	167	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	CTL	
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			LAO	

		462.8	2	FEPLPPK						
		646.9	2	EGWYANLGPMP						
		507.9	3	ADDRNPLECFR	80	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO			
>97	■	725.4	2	VVSLNVLCTEQR	131	<i>P. elegans</i> BAP39925	5-nucleotidase			
		519.3	3	IHALGHSGLFEDQQR						
>97	■	690.3	2	ACSNQCQVDVNR	105	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP			
		811.4	3	GAGTECRAATDECDMoxADLCTGR						
		450.3	3	VVYDLSQKPGSR	74	<i>M. lebetina</i> AHJ80886	5-nucleotidase			
>97	■	643.6	3	DCPSDWSYEGHCYR	58	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL			
		548.8	2	TITSFGEWR	44	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP			
>97	■	678.4	2	AATYFWPGSEVK	35	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE			
25	■	640.3	2	AAYPELPAEYR	123	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP			
		511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR						
		930.9	2	DCPSGWSSYEGHCYR	113	<i>B. jararaca</i> P0DJC8	CTL			
25	■	643.6	3	DCPPDWSYEGHCYR	89	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL			
		640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR	86	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL			
		564.3	2	AYTGMCDPR	70	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP			
		595.8	2	IMGWGTISPTK	66	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP			
		603.8	2	IMoxGWGTISPTK						
		504.9	3	VIGGDECNINEHR	52	<i>G. halys</i> P0DJG5	SVSP			
22	■	640.3	2	AAYPELPAEYR	146	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP			
		826.5	3	VNSNEHAPLSLSPSPSVGSVCR	112	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP			
22	■	449.8	2	ERDLLPR	112	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP			
		564.3	2	AYTGMCDPR						
		548.8	2	TLTSFGEWR	107	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP			
		500.2	3	VVGGDECNINEHR	70	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP			
22	■	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	66	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)			
0.128	55	▼	441.8	2	IFLTCTK	723	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO		
			532.8	2	NPLEECFR					
			555.8	2	FDEIVGGMDK					
			569.3	2	HDDIFAYEK					
			583.4	2	IKFEPLPPK					
			641.8	2	RFEIVGGMoxDK					
			647.3	2	EGWYANLGPMP					
			676.9	2	SAGQLYEESLQK					
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK					
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK					
0.021	55	▼	547.6	3	YQYLDNGMVDHGTGK	162	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP		
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR					
			682.0	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR					
			514.8	2	IPCAPEDVK	82	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP		
			886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK					
0.277	41	▼	547.6	3	YQYLDNGMVDHGTGK	416	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP		
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR					
			682.0	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR					
			424.9	3	KYTHNLDIR	70				
			572.8	2	YTHNLDIR					
0.001	41	▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	127	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
			507.9	3	ADDRNPLECFR					
0.069	36	▼	424.9	3	KYTHNLDIR	314	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP		
			547.6	3	YQYLDNGMVDHGTGK					
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR					
			1022.5	2	LTPGAQCAEGLCCYQCR					
0.009	36	▼	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	112	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO (fragment)		
			613.8	2	EVTVYQTSK					
0.040	36	▼	507.8	2	CILNEPLR	43	<i>B. newiiedi</i> ADO21502	PIII-SVMP		
0.178	26	▼	449.8	2	ERDLLPR	134	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)		
			548.3	2	YNSNLNTR					
			548.3	2	TLTSFGEWR					
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK					
			564.3	2	AYTGMCDPR	127	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP		
0.095	16	▼	468.2	2	LEWSDGK	87	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL		
			496.7	2	MNWADAER					
0.004	16	▼	547.8	2	YNSNLNTR		<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP		
			548.8	2	TLTSFGEWR					
			643.6	3	DCPPDWSYEGHCYR	74	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL		
			453.2	2	NWDDAER					
0.097	15	▼	484.3	2	GGHLVSIER	139	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL		
			640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR					
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR	83	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL		
0.002	15	▼	532.8	2	NPLEECFR	74	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO (fragment)		
			655.3	2	EGWYANLGPMPoxR					
0.003	15	▼	547.8	2	YNSNLNTR	39	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP		
			497.3	2	SYVWIGLR	36	<i>P. flavoviridis</i> BAN81992	CTL		
0.079	14	▼	468.2	2	LQWSDGK	117	<i>C. horridus</i> P81509	CTL		
			640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR					
			733.4	2	ASFVWTGLGDVWK					
			490.7	2	MoxNWADAER	39	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL		
			610.3	2	TIENQWWSR	43	<i>T. stejegeri</i> Q71RP8	CTL		
35	0.103	60	■	487.9	3	DDVLDKDIMoxLIR	138	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP (fragment)	
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				
				581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR	136	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PII-SVMP	
				972.0	3	EKGEDCCGPPANCQNPCCDAATCK				
0.072	50	■	441.8	2	IFLTCTK	543	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO		
				532.8	2	NPLEECFR				
				569.3	2	HDDIFAYEK				
				641.8	2	RFEIVGGMoxDK				
				676.9	2	SAGQLYEESLQK				
				704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
				507.9	3	ADDRNPLECFR	237	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
0.016	50	■	499.3	3	OKPQCILNEPLR	64	<i>B. newiiedi</i> ADO21502	PIII-SVMP		
				886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	61	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
				555.2	2	GDEYFYCR	26	<i>B. newiiedi</i> Q3HTN2	PIII-SVMP	
0.015	25	■								
0.015	25	■								
0.029	25	■								
0.066	22	■								
0.013	22	■								
36	0.686	58	■	568.0	3	KENGVNIPCAKEDVK	152	<i>B. newiiedi</i> Q3HTN2ADO21503	PIII-SVMP	
				715.6	3	LQSWVECESGICCGQCR				
				818.5	2	IYEVNINLEIFR	120	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PIII-SVMP	
				886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
				507.8	2	CILNEPLR	57	<i>B. newiiedi</i> ADO21502	PIII-SVMP	
0.285	50	■	441.8	2	IFLTCTK	480	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO		
				532.8	2	NPLEECFR				
				555.8	2	FDEIVGGMDK				
				655.3	2	EGWYANLGPMPoxR				
				676.9	2	SAGQLYEESLQK				
				704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
				507.9	3	ADDRNPLECFR	222	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
0.057	50	■	528.7	2	QCVDVTTAY	159	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
				685.9	2	IALLVGHWSNR				
				590.9	3	TDIVSPVCGNELLEK	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.775	34	■	443.3	3	YIELVIVADHR	444	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PIII-SVMP		
				581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR				

			969.4	2	GDEPDDCCNGISADCPR				
			886.3	3	GEDDCGPPANCQNPCDAATCK				
			972.0	3	EKGEDDCGPPANCQNPCDAATCK				
0.025	25	■	547.8	2	YNSNLNTR	99	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)	
			548.8	2	TLTSFGWWR				
0.055	25	■	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	86	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.088	25	■	826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSPVGSVCR	80	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			640.3	2	AAYPELPAEYR	76	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.254	22	■	449.8	2	ERDLLPR	106	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGMCDPR				
			572.2	2	AYTGMoxCDPR				
37	0.145	66	581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR	212	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP	
			886.3	3	GEDDCGPPANCQNPCDAATCK				
			972.0	3	EKGEDDCGPPANCQNPCDAATCK				
			514.8	2	IPCAPEDVK		<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	93			
0.018	66	■	476.3	2	VGIIGYTTK	72	<i>P. flavoviridis</i> BAP39972	5'-nucleotidase	
			725.3	2	VVSLNVLCTEGR				
0.317	55	■	528.8	2	QCVDVTTAY	308	<i>B. neuviedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
			685.9	2	IALVGIETWSNR				
			1072.9	2	LQSWVECESGECGQCR				
0.539	55	■	613.8	2	EVTVTYQTSK	297	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			743.9	2	ETDYIEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEEGER	222	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			881.7	3	SECDAESC TGQSAQCPTDDFHK	124	<i>B. neuviedi</i> ADO21501	PIII-SVMP	
			818.4	2	IYEVNINLEIFR	116	<i>B. jararaca</i> Q981F9	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	73	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			670.4	2	YVELVIVADYR	57	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015681822	PIII-SVMP	
0.116	34	■	664.4	2	YIELVIVADHR	366	<i>B. neuviedi</i> ADO21506	PIII-SVMP	
			969.4	2	GDEPDDCCNGISADCPR				
			972.0	3	EKGEDDCGPPANCQNPCDAATCK				
			886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	73	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			499.3	3	QKQPCLNLEPLR	44	<i>B. neuviedi</i> ADO21502	PIII-SVMP	
0.043	25	■						PI-SVMP	
0.045	25	■						CTL	
0.087	25	■						SVSP	
0.177	22	■	449.8	2	ERDLLPR	128	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGMCDPR				
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	92	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
0.015	22	■	640.3	2	AAYPELPAEYR	85	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR				

Tabla Suplementaria S5. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BANP2. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.084									Unknown
2	0.099									Unknown
3	0.026									Unknown
4	0.044									Unknown
5	0.069		4534.8/4904/4866.1							Unknown
6	0.077			706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	Unknown
7	2.758	14 ▼	7241.9/74443.1/7055.9	683.6	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	81		<i>B. asper</i> Q072L5	BPP 7a
				844.3	3	EAGEECDGTPENPCCDAATCK	55		<i>C. cerastes</i> P31982	Disintegrin
				689.0	3	LRPGAQCAEGLCCQEQR	46		<i>G. ussuriensis</i> Q7LZ15	Disintegrin
	5.732			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	1.359			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				547.8	2	YNSNXTXR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
8	4.352	14 ▼	7798.2/7590.1/7389.7	640.9	3	GDNPPDRCTGQSADCP	154		<i>B. asper</i> Q072L5	Disintegrin
				684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR				
				689.0	3	LRPGAQCAEGLCCQEQR	53		<i>G. ussuriensis</i> Q7LZ15	Disintegrin
				844.3	3	EAGEECDGTPENPCCDAATCK	55		<i>C. cerastes</i> P31982	Disintegrin
	0.013			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.031			706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
9	0.165		7572.1/7780.1/7202.9	459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacussu</i> AAP83421	BPP
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
10	0.086		3116.5/4913.1/3274.5	459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	~ <i>G. halix</i> P85038	BPP
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
11	0.206		5582.3/4913.1/8153.3	459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacussu</i> AAP83421	BPP
				459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				729.9	2	(199.08)NWPRGPPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> POC719	BPP
	1.253		5581.2/5481.6/5951.5	685.8	2	ZNWPRGPPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				729.9	2	(199.08)NWPRGPPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> POC719	BPP
13	1.156		5481.2/3247.6/3415.7	685.8	2	ZNWPRGPPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				435.8	2	PPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
14	0.473		3107.5/5065.6/3523.7	435.8	2	PPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				685.8	2	ZNWPRGPPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
15	0.735		5065.6/5233.7/4896.5	435.8	2	PPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPBPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85172	BPP 13b
16	0.085		5577.2/5593.2/3927.9	628.8	2	(258.12)BPBPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85173	BPP 13b
		21 ■		667.4	2	VNGEPVVLHLEK	439		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				670.3	2	YEDAMQVEFK				
				702.4	2	IQGETYLIEPLK				
				933.5	2	IENDADSTASISACNGLK				
				654.0	3	GLFSEDSYETHYSPDGR				
17	0.404	21 ▼		662.3	2	YEDAMQVEFK	457		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				667.3	2	VNGEPVVLHLEK				
				702.4	2	IQGETYLIEPLK				
				933.4	2	IENDADSTASISACNGLK				
				654.0	3	GLFSEDSYETHYSPDGR				
		21 ▼		820.9	2	ESGNVDYEVVYPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
18	0.253	15 ▼	16.211.7/15541.4/16226.9	767.4	2	SYGAYGCNCVGLGR	107		~ <i>B. asper</i> Q9PVE3	K49-PLA2
	0.359	29 ▼		673.9	2	MILQETGKPAK	338		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				767.3	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				546.6	3	DKTIVCGENNSCLK				
				704.8	2	TIVCGENNSCLK	83		<i>B. atrox</i> Q6JK69	K49-PLA2
	9.645	15 ▼	13724.6/13838.6/13787.0	443.9	2	MILQETGKPAK	341		~ <i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				767.4	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				579.6	3	ELCECDKAVAICLR				
19	0.133	28 ▼		401.7	2	AVAICLR	279		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				460.3	2	MILQETGK				
				767.3	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				973.0	2	NPAKSYGAYGCNCVGLGR				
	1.734	14 ▼	13532.5/13576.4/13687.5	460.3	2	MILQETGK	269		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				542.8	2	YYLKPLCK				
				767.3	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				949.1	3	MoxLQETGKPAKSYGAYGCNCVGLGR				
				562.3	2	KNLDTYTKK	203		<i>B. asper</i> Q9PVE3	K49-PLA2
20	0.217	14 ▼	13775.4/13532.4/13748.5	542.8	2	YYLKPLCK	351		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				767.4	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				579.6	3	ELCECDKAVAICLR				
				949.5	3	MILQETGKNPVTSYGAYGCNCVGLGR	269		<i>B. asper</i> Q9PVE3	K49-PLA2
21	0.330	30 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	289		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	ImoxGWGTISPTK				
				430.2	3	NFOMQLGVHSK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				404.2	3	INLDHAVCR	70		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				642.8	2	MDIYTYYSK	68		<i>B. asper</i> P86389	SVSP
				650.8	2	MoxDIYTYYSK				
				504.9	3	VIGDECNINEHR	68		<i>G. ussuriensis</i> Q7LZ15	SVSP
	0.156	28 ▼		761.4	2	CGENIYMSPIPK	446		<i>B. moojeni</i> AQQ72931	CRISP
				769.4	2	MEWYPEAAANAER				
				928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
				569.8	2	SVDFDSESPR	262		<i>C. horridus</i> ATU85541	CRISP
	0.057	28 ▼		418.7	2	VAAICFR	153		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				467.7	2	YWFYGAQ				
				650.8	2	MoxDIYTYYSK				
	2.382	16 ▼	14179.1/14195.1/14210.1	418.7	2	VAAICFR	392		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				761.3	2	ENGDVVGGDDPCPK				
				895.9	2	NLWQFGMoxSDVMoxR				
				983.5	2	YLSYGCYCGWGGIGQPK				
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				503.2	3	YCFVHDCCYGK	113		<i>O. okinavensis</i> AHJ09561	D49-PLA2
22	0.179	31 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	471		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	ImoxGWGTISPTK				
				521.3	3	KDDEVKDIMLIK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				621.8	2	SIAGNTAAACPP				
				504.9	3	VIGDECNINEHR	81		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.255	30 ▼		595.8	2	IMGWGTISPTK	329		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				621.8	2	SIAGNTAAACPP				
				430.2	3	NFOMQLGVHSK				
				478.6	3	DDEVKDIMLIK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSSPPSVGSVCR				
				756.9	2	VIGDECNINEHR	97		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				404.2	3	INLDHAVCR	95		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				559.3	2	TLCAGLGGGK	84		<i>P. macroquatus</i> XP 015671555	SVSP
23	0.135	40 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	250		<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
				753.4	2	SVANDEVIRYPK				
	0.302	33 ▼		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	155		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				

			640.3	2	AAYPELPAEYR	67	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			559.3	2	TLGAGLQGGK	50	<i>P. microsquamatus</i> XP 015671555	SVSP
			559.3	2	SVANDEVIR	47	<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
0.077	21 ▼		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	153	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
			530.6	3	KDDVLDKDIMLIR			
0.045	21 ▼		702.4	2	LQGETYVLEPLK	67	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.174	17 ▼		630.2	2	YMAYPDVLCK	123	<i>B. jararacussu</i> P45881	D49-PLA2
			502.5	3	CCFVHDCCYGK			
1.112	16 ▼	13926.5/13942.5/13958.5	432.2	2	MILEETK	210	<i>B. asper</i> P20474	D49-PLA2
			510.3	2	MILEETKR			
			502.5	3	CCFVHDCCYGK			
			560.8	4	QCCECKAAAACVCFRENLR			
			630.3	2	YMAYPDVLCK	191	<i>B. jararacussu</i> P45881	D49-PLA2
			477.9	3	RYMAYPDVLCK			
			418.7	2	VAAICFR	121	<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
24	0.661		640.3	2	AAYPELPAEYR	77	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			559.3	2	TLGAGLQGGK	55	<i>P. microsquamatus</i> XP 015671555	SVSP
			500.3	3	VVGGDECNINEHR	38	<i>G. halys</i> P80899	SVSP
0.545	31 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	466	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			506.6	3	NDDALDKDMLVLR			
			549.3	3	KNDALDKDMLVLR			
			1147.6	2	TNPDPHPCANINLDDAVCR			
			500.2	3	VVGGDECNINEHR	49	<i>G. halys</i> P80899	SVSP
			559.3	2	SVANDEVIR	44	<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
25	5.555		481.8	2	EAYNGLPAK	310	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
			477.6	3	NVITDKDIMLIR			
			773.4	3	NSEHAPLSLPSNPPSVGSVCR			
			559.3	2	SVANDEVIR	282	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR	59	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.614	27 ▼		481.8	2	EAYNGLPAK	277	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
			477.6	3	NVITDKDIMLIR			
			520.6	3	KNVITDKDIMLIR			
			773.4	3	NSEHAPLSLPSNPPSVGSVCR			
			504.9	3	VVGGDECNINEHR	84	<i>G. ussuriensis</i> P0C590	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR	55	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
1.243	18 ▼	13804.8/14194.9/13820.8	568.8	2	TLGAGIMEGK	54	<i>P. microsquamatus</i> XP 015671555	SVSP
			753.3	2	CCFVHDCCYGK	223	<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
			983.4	2	YLSYGCGWGGIGQPK			
0.150	18 ▼		773.4	3	NSEHAPLSLPSNPPSVGSVCR	102	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
			559.3	2	SVANDEVIR	46	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
26	0.149	29765.4/24048.5/24169.4	547.8	2	YNSNLNTR	164	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWR			
			527.3	3	VHEMLNTVNGFYR	164	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
0.285	27 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	291	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			556.3	2	SCIMoxASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			883.0	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
			610.8	2	HNQCILNKP	108	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
0.660	18 ▼		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	88	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
			964.9	2	DCPPDWSSYEGHCYR			
1.085	16 ▼		431.2	2	DWADAER	121	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			620.9	3	DCPSGSSYEGHCYR			
			484.3	2	GGHLVSIER	99	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
27	0.064		449.8	2	ERDLLPR	240	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			667.4	2	HNQCILNKP	158	<i>B. pauloensis</i> P0C680	PI-SVMP
0.217	18 ▼	29765.4/24162.0/30076.5	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	44	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
0.394	16 ▼		620.9	3	DCPSGSSYEGHCYR	101	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			930.9	2	DCPSGSSYEGHCYR			
			484.3	2	GGHLVSIER	66	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
28	4.861		449.8	2	ERDLLPR	310	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	SCIMASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			548.8	2	TLTSFGWR	248	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			610.8	2	HNQCILNKP	183	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
12.559	27 ▼		449.8	2	ERDLLPR	446	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			883.0	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
			548.8	2	TLTSFGWR	265	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			667.9	2	HNQCILNKP			
			611.3	2	HNQCILNKP	211	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
0.912	24 ▼	24145.7/24032.7/24266.8	449.8	2	ERDLLPR	247	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			532.9	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
			589.0	3	SVDVHAPLANLEVWSK			
0.448	20 ▼		548.8	2	TLTSFGWR	185	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.3	2	YNSNLNTR	149	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			548.8	2	TLTSFGWR	139	<i>B. pauloensis</i> P0C680	PI-SVMP
			667.4	2	HNQCILNKP			
29	0.225	>116	695.8	2	NDDPDMoxVDLGTK	147	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
			912.4	2	(226.2)PTQCEDEGECER		<i>-C. adamanteus</i> AEJ31989	PIII-SVMP
			526.8	2	(224.13)VVTPQQR		<i>-A. piscivorus leucostoma</i> AEJ31990	PIII-SVMP
0.289	90 ■		687.9	2	NDDPDMoxVDLGTK	281	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
			656.4	3	YLIDNRPCCILNIPLR			
			900.1	3	SECDDIAESCTGQSPCEPDDDFH			
0.027	90 ■		676.9	3	SAGQLYEESLQK	82	<i>B. atros</i> ALL27300	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.285	66 ■		437.8	2	VPPAVEGR	120	<i>C. adamanteus</i> F8S0Z7	5-nucleotidase
			476.3	2	VGIQYTTK			
3.548	55 ■		502.7	2	GQGTYYCR	377	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
			687.9	2	NDDPDMoxVDLGTK			
			656.4	3	YLIDNRPCCILNIPLR			
			900.1	3	SECDDIAESCTGQSPCEPDDDFH			
0.410	41 ■		498.6	3	FSDCSRDOHWR	282	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
			628.6	3	CCERQLKAGTECR			
			900.1	3	SECDDIAESCTGQSPCEPDDDFH			
0.234	25 ■		449.8	2	ERDLLPR	200	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			533.0	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
0.004	25 ■		640.3	2	AAYPELPAEYR	99	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.041	25 ■		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	93	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
			620.9	2	DCPSGSSYEGHCYR	67	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			484.3	2	GGHLVSIER	49	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			870.4	2	(198.1)SDGSSXYENVVER		<i>-B. jararaca</i> AEJ31989	CTL
0.060	19 ■		526.8	2	(224.13)VVTPQQR		<i>-A. piscivorus leucostoma</i> AEJ31990	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.051	19 ▼		870.4	2	(198.1)SDGSSXYENVVER		<i>-B. jararaca</i> AEJ31989	CTL
			620.9	3	DCPSGSSYEGHCYR	76	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			687.9	2	NDDPDMoxVDLGTK	75	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP (fragment)
			695.9	2	NDDPDMoxVDLGTK			
			640.3	2	AAYPELPAEYR	56	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			484.3	2	GGHLVSIER	50	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			497.3	2	IHWIWLGR	37	<i>D. acutus</i> Q9IAMI	CTL
			870.4	2	(198.1)SDGSSXYENVVER		<i>-B. jararaca</i> AEJ31989	CTL

30	0.134	>116 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	585	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			613.8	2	EVTVTYQTSAK			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			532.8	2	NPLEEFCFR	584	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR			
			441.8	2	IFLTCTK	137	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			532.8	2	NPLEEFCFR	1094	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.100	90 *		555.8	2	FDEIVGGMDK			
			569.8	2	HDDIFAYEK			
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			613.9	2	EVTVTYQTSAK	1031	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR	235	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO
			687.9	2	NDFDGMVDLGTK	88	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PII-SVMP
			0.007	50 *				
0.084	25 *							
0.001	25 *							
0.015	25 *							
31	0.043	>116 *	441.7	2	IFLTCTK	424	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			569.8	2	HDDIFAYEK			
			613.8	2	EVTVTYQTSAK			
			655.3	2	EGWYANLGPMPMaxR			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			532.8	2	NPLEEFCFR	421	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	LAO
			561.3	2	NPFYTPSPAK	303	<i>C. adamantus</i> JSBP3	PDE
			583.9	2	QPLPETLQLK			
0.007	>116 *		630.9	2	TLPIFVNPVN			
			678.4	2	AATYFWPGSEVK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR	225	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO
			514.8	2	IPCAPEDVK	96	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			546.8	2	TLGMLMEGLK			
			561.3	2	NPFYTPSPAK	502	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			583.9	2	QPLPETLQLK			
			835.0	2	DVELLTLGNFYSGLK			
			630.9	2	TLPIFVNPVN			
0.024	>116 *		778.0	3	EQSSPLSCPFGVPSPDVSGCK			
			555.8	2	FDEIVGGMDK	193	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR			
			561.3	2	NPFYTPSPAK	80	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO
			630.9	2	TLPIFVNPVN	151	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
			678.3	2	AATYFWPGSEVK			
			514.8	2	IPCAPEDVK	104	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
0.109	90 *		569.3	2	YKDDLKIK	48	<i>B. erythromelus</i> Q8LVG0	PIII-SVMP
			586.2	2	TDIISPPVCGN	46	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			441.7	2	IFLTCTK	699	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
			532.8	2	NPLEEFCFR			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			613.8	2	EVTVTYQTSAK	677	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR	208	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO
0.040	48 *		704.9	2	LPTSMYQAIQEK	314	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			532.8	2	NPLEEFCFR			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			514.8	2	IPCAPEDVK	97	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			585.3	2	AYIATMCDPK			
			586.8	2	TDIISPPVCGN	46	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			555.8	2	FDEIVGGMDK	115	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			586.8	2	TDIISPPVCGN	44	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
0.060	37 *		578.8	2	KIPCAPEDVK	34	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			569.3	2	HDDIFAYEK	140	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO (fragment)
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			547.8	2	YNSNLTNR	107	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			556.3	2	SCIMoxASVLSK			
			514.8	2	IPCAPEDVK	104	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR	143	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO (fragment)
			431.2	2	DWADAFR	88	<i>B. asper</i> PODJCY	CTL
0.016	16 *		484.3	2	GGHILYSIER			
			643.6	3	DCPDPWSSYEGHCVYR	47	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
			514.8	2	IPCAPEDVK	43	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
			497.3	2	IHWIGLGR	38	<i>D. acutus</i> Q9IAM1	CTL
			561.3	2	NPFYTPSPAK	247	<i>C. adamantus</i> JSBP3	PDE
			584.0	2	QPLPETLQLK			
			630.9	2	TLPIFVNPVN			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK	120	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR	78	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO
			578.8	2	KIPCAPEDVK	71	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.247	>116 *		546.8	2	TLGMLMEGLK	332	<i>C. adamantus</i> JSBP3	PDE
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.9	2	TLPIFVNPVN			
			588.3	3	SMaxQAIFLAHGPGFNEK			
			569.3	2	HDDIFAYEK	123	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			547.8	2	YNSNLTNR	55	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK	32	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK	95	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
2.065	57 *		514.8	2	IPCAPEDVK	52	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			586.8	2	TDIISPPVCGN	52	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEDVK	39	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			586.8	2	TDIISPPVCGN	52	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			449.7	2	ERDLLPR	154	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWGR			
			611.8	2	KYNSNLTNR			
			514.7	2	IPCAPEDVK	131	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			585.3	2	AYIATMCDPK			
0.173	27 *		449.7	2	ERDLLPR	145	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWGR			
			611.8	2	KYNSNLTNR			
			556.3	2	SCIMoxASVLSK	131	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			688.9	2	XTPEQQAYXDAK	de novo	<i>~A. contortrix latincinctus</i> O42138	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			844.9	2	(312.17)XTPEQQAYXDAK	de novo	<i>~A. contortrix latincinctus</i> O42138	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWGR	de novo	<i>~B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK	83	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO (fragment)
			507.9	3	ADDRNPLEEFCFR			



	0.012	16 ▽	640.3	2	AAYPELPAEYR	76	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.047	16 ▽	497.3	2	IHWIGLGR	43	<i>D. acutus</i> Q9IAM1	CTL
	0.074	16 ▽	514.7	2	IPCAPEDVK	41	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP (fragment)
33	0.027	>116 *	811.3	3	GAGTECRAATDECMDLCTGR	154	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PIII-SVMP
			903.0	3	FKGAGTECRAATDECMDLCTGR			
	0.043	>116 *	676.8	2	SAGQLYEESLQK	59	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
	0.002	>116 *	532.7	2	NPLEEFCR	150	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			563.8	2	FDEIVGGMaxDK			
	0.077	>116 *	721.8	2	DECDMADLCTGR	98	<i>B. atrox</i> CSH5D3	PIII-SVMP
			729.7	2	DECDMoxADLCTGR			
			806.0	3	GAGTECRAATDECMDLCTGR	72	<i>G. halys</i> P80899	PIII-SVMP
			627.2	2	LYCVDSSPANK	72	<i>G. intermedium</i> AJI77146	PIII-SVMP
	0.003	>116 *	533.7	2	CSSITELEK	55	<i>P. microsquamatus</i> XP 015675291	PDE
	0.082	97 ▽	811.3	3	GAGTECRAATDECMDLCTGR	138	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
			903.0	3	FKGAGTECRAATDECMDLCTGR			
	0.036	97 ▽	676.8	2	SAGQLYEESLQK	56	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			721.8	2	DECDMADLCTGR			
	0.026	90 ▽	441.7	2	IFLTCTK	183	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			569.2	2	HDDIFAYEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
	0.100	90 ▽	806.0	3	GAGTECRAATDECMDLCTGR	63	<i>G. brevicaudus</i> O93517	PIII-SVMP
			811.3	3	GAGTECRAATDECMDLCTGR			
			627.3	2	LYCVDSSPANK	55	<i>G. intermedium</i> AJI77146	PIII-SVMP
			721.8	2	DECDMADLCTGR	54	<i>B. atrox</i> CSH5D3	PIII-SVMP
			547.8	2	YNSNLTIR	53	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK	42	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			499.8	2	SHDNAQLLT	39	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
	0.033	65 ▽	476.3	2	VGIIVYTK	244	<i>P. elegans</i> BAP39928	5-nucleotidase
			725.4	2	VVSLNVLCTEGR			
			519.3	3	IHALGHSGFLEDOR			
			672.3	2	CTGQDCYGVVAR			
	0.109	65 ▽	514.8	2	IPCAPEDVK	136	<i>B. atrox</i> AQS99160	PIII-SVMP
			526.8	2	GNYVYCYGR			
			578.9	2	KIPCAPEDVK			
	0.008	65 ▽	569.3	2	HDDIFAYEK	122	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK			
			547.8	2	YNSNLTIR	110	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
	0.002	65 ▽	621.8	2	NNQLLWLR	64	<i>C. adamanteus</i> J3S820	Hyaluronidase
	0.001	65 ▽	666.9	2	VVPESLFAWER	58	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			680.6	3	LTPGSQCVEGLCCDQCR	58	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
			586.8	2	TDHISPPVCGN	50	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
	0.061	50 ▽	441.7	2	IFLTCTK	547	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
			532.7	2	NPLEEFCR			
			555.7	2	FDEIVGGMDK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			655.3	2	EGWYANLGNMGFR			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			613.8	2	EVTIVYQTSK	532	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	208	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
	0.014	50 ▽	687.8	3	NDDPIGMVDLGTK	191	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	PIII-SVMP
			900.0	3	SECDAESCTGQSPECPTDDFHR			
	0.039	48 ▽	555.7	2	FDEIVGGMDK	283	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK			
	0.010	48 ▽	547.8	2	YNSNLTIR	163	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			532.6	3	VHEMGLNTVNGFVR			
			900.0	3	SECDAESCTGQSPECPTDDFHR	116	<i>B. jararacussu</i> AAPT8951	PIII-SVMP
	0.004	38 ▽	547.8	2	YNSNLTIR	153	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP
			702.4	2	IQGETYLIEPLK			
	0.005	38 ▽	597.8	2	TPVPAGCYDSK	111	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB
	0.001	38 ▽	563.8	2	FDEIVGGMaxDK	48	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO (fragment)
	0.011	38 ▽	468.2	2	LEWSDGDK	48	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
	0.045	25 ▽	431.2	2	DWADAER	115	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			620.9	3	DCPSGWSSEYEGHCYR			
	0.008	25 ▽	640.3	2	AAYPELPAEYR	113	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.014	25 ▽	547.8	2	YNSNLTIR	112	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			484.3	2	GGLHVSIER	109	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			640.2	3	DCPSDWSSEYEGHCYR			
			504.9	3	VIGDECNINEHR	93	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
			773.9	2	VNEPQNWADAER	88	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			643.6	3	DCPPDWSSEYEGHCYR	86	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
			468.2	2	LEWSDGDK	94	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
			496.7	2	MNWADAER			
			643.6	3	DCPPDWSSEYEGHCYR	84	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
			514.8	2	IPCAPEDVK	62	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP (fragment)
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
			431.2	2	DWADAER	117	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			620.9	3	DCPSGWSSEYEGHCYR			
			547.8	2	YNSNLTIR			
			590.3	2	STDNQQWSR			
			934.9	2	(275.05)PPGGSEYEGSCYK			
34	0.190	55 ▽	563.8	2	FDEIVGGMaxDK	308	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK			
	0.142	55 ▽	547.8	2	YNSNLTIR	140	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	80	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
	0.315	55 ▽	514.8	2	IPCAPEDVK	68	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			656.4	3	YLIDNRPPCILNIPLR	67	<i>B. atrox</i> CSH5D2	PIII-SVMP
	0.419	43 ▽	453.2	2	VADISMAAK	552	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			666.8	2	VVPESLFAWER			
			692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
			484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR			
			800.9	2	NGYWPYSNIPEDK			
			945.4	2	QNSGTYYNOYMILDTK			
	0.029	43 ▽	721.9	2	LIFDGEAEFVR	282	<i>B. jararaca</i> Q9Y1B5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
			492.2	3	HPVEDDHIPFLR			
			759.9	2	TFSNISTLNPLAK			
			769.4	2	NPVFPVFLNTAR			
	0.254	43 ▽	547.8	2	YNSNLTIR	119	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
	0.016	43 ▽	441.7	2	IFLTCTK	68	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			563.8	2	FDEIVGGMaxDK			
	10.789	28 ▽	449.8	2	ERDLLPR	291	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLTIR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			408.2	3	KYNSNLTIR			
			650.4	4	ISHDHAQLLTIIVFDNVVIGITK	247	<i>B. newiiedi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)
	0.799	19 ▽	449.8	2	ERDLLPR	230	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLTIR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			611.8	2	KYNSNLTIR			

0.909	17 ▼	449.8	2	ERDLLPR	213	<i>B. newi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)
		547.8	2	YNSLNLTIR			
0.026	17 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR			
		643.6	3	DCPPDWSSEYEGHCYR	94	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
0.575	16 ▼	468.2	2	LEWSDGDK	50	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		547.8	2	YNSLNLTIR	201	<i>B. newi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.272	16 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR			
		611.8	2	KYNSLNLTIR			
0.323	65 ▼	484.3	2	GGHLVSIER	48	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
		497.3	2	IHWWGLR	34	<i>D. acutus</i> Q9IAMI	CTL
35	0.323	528.7	2	QCVDVTTAY	207	<i>B. newi</i> ADO21503	PII-SVMP
		786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK			
0.023	65 ▼	567.6	3	KENGVNIPCAKEDVK			
		743.8	2	ETDYEEFLIAK	130	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.062	48 ▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR			
		826.4	2	IYEIVNILEYR	121	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PII-SVMP
0.036	55 ▼	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	113	<i>B. jararacussu</i> Q6TG09	LAO
		499.3	3	QKPCILNEPLR	97	<i>B. newi</i> ADO21501	PII-SVMP
0.062	48 ▼	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	84	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PII-SVMP
		888.0	3	SECDIAESCTGQSAECPDDEFQR	64	<i>A. piscivorus leucostoma</i> C9E1S0	PII-SVMP
0.036	55 ▼	563.8	2	FDEIVGGMaxDK	229	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		583.3	2	IKFEPPLPK			
0.820	55 ▼	676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		656.4	3	YLIDNRPPCILNIPLR	121	<i>B. atrox</i> CSH5D2	PII-SVMP
0.062	48 ▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	88	<i>B. newi</i> ADO21501	PII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PII-SVMP
0.062	48 ▼	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	64	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
		613.8	2	EVTVTYQTSAK	163	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.021	48 ▼	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	113	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	106	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
0.097	48 ▼	666.8	2	VVPESLFAWER			
		692.4	2	FTAYAISGPTVEK	78	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PII-SVMP
0.006	48 ▼	826.4	2	IYEIVNILEYR	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PII-SVMP
		885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	47	<i>B. newi</i> ADO21503	PII-SVMP
0.043	43 ▼	786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	47	<i>B. jararaca</i> Q9YIB5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
		759.9	2	TFSNIITLNLAK	193	<i>O. okinawensis</i> BAN82155	PLB
0.046	43 ▼	666.8	2	VVPESLFAWER	192	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
		859.9	2	SLEDGTLYIEQIPK	178	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.036	43 ▼	692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK	109	<i>A. piscivorus leucostoma</i> C9E1S0	PII-SVMP
0.231	29 ▼	888.3	3	SECDIAESCTGQSAECPDDEFQR	97	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEDVK	86	<i>B. atrox</i> CSH5D2	PII-SVMP
0.139	27 ▼	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		656.4	3	YLIDNRPPCILNIPLR	65	~ <i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.139	27 ▼	548.3	2	TLTSFGWEWR	de novo	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		555.2	2	(179.07)NSNXNXXR	de novo	~ <i>B. atrox</i> P0DJE1	PI-SVMP
0.089	18 ▼	555.2	2	(227.02)TSFGWEWR	de novo	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		780.9	2	YXEXGVVADHGXFK	206		
0.019	18 ▼	547.8	2	YNSLNLTIR			
		548.3	2	SCIMASVLSK	114	<i>B. insularis</i> Q8Q686	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.067	17 ▼	790.4	2	VHEMLNTVNGFYR	130	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		563.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
0.119	17 ▼	547.8	2	YNSLNLTIR			
		643.6	2	DCPPDWSSEYEGHCYR	90	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
0.003	17 ▼	468.2	2	LEWSDGDK	46	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		547.8	2	YNSLNLTIR	139	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
0.082	15 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR			
		620.9	3	DCPSGWSSEYEGHCYR	83	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
0.011	15 ▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	56	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
		484.3	2	GGHLVSIER	50	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
0.008	65 ▼	497.3	2	IHWWGLR	35	<i>D. acutus</i> Q9IAMI	CTL
		547.8	2	YNSLNLTIR	124	<i>B. leucurus</i> P84907	PII-SVMP
0.012	65 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR			
		773.9	2	VFNPNQWADAIEK	96	<i>T. albolabris</i> P81114	CTL
0.001	65 ▼	640.2	3	DCPSDWSSEYEGHCYR	44	<i>B. jararaca</i> Q9PS06	CTL
		643.6	3	DCPSDWSSEYEGHCYR	218	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.027	55 ▼	569.3	2	HDDIFAYEK			
		743.8	2	ETDYEEFLIAK	158	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.001	65 ▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	91	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PII-SVMP
		826.4	2	IYEIVNILEYR	85	<i>C. adamanteus</i> F8S0Z7	5'-nucleotidase
0.017	27 ▼	859.9	2	ETPVLNPNPGYLEFR	57	<i>B. newi</i> ADO21503	PII-SVMP
		786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	425	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.040	55 ▼	441.7	2	IFLTCTK			
		563.8	2	FDEIVGGMaxDK			
0.038	29 ▼	676.8	2	SAGQLYEESLQK	160	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
		743.8	2	ETDYEEFLIAK	106	<i>B. atrox</i> CSH5D2	PII-SVMP
0.001	29 ▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	58	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PII-SVMP
		656.4	3	YLIDNRPPCILNIPLR	45	<i>A. contortrix latitans</i> ACV83929	PII-SVMP
0.017	27 ▼	555.2	2	GDEYFYCR	32	<i>B. newi</i> ADO21503	PII-SVMP
		547.8	2	YNSLNLTIR	119	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.009	18 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR			
		640.3	2	AAYPELPAEYR	76	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.010	18 ▼	547.8	2	YNSLNLTIR	208	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		548.3	2	SCIMASVLSK			
0.028	17 ▼	449.8	2	ERDLLPR			
		468.2	2	LEWSDGDK	166	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
0.007	17 ▼	496.7	2	MNWADAER			
		619.3	2	AWGSGQCVASK			
0.003	15 ▼	643.6	3	DCPPDWSSEYEGHCYR	78	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
		548.8	2	TLTSFGWEWR	61	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PII-SVMP
0.008	15 ▼	620.9	3	DCPSGWSSEYEGHCYR	81	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
		484.3	2	GGHLVSIER	48	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
0.008	15 ▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	47	<i>B. pauloensis</i> P0C680	PI-SVMP
		497.3	2	SYVWIGLR	39	<i>P. flavoviridis</i> BAN81992	CTL
0.008	15 ▼	547.8	2	YNSLNLTIR	86	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
0.002	46 ▼	643.6	3	DCPSDWSSEYEGHCYR	69	<i>B. jararaca</i> Q9PS06	CTL
		773.9	2	VFNPNQWADAIEK	46	<i>T. albolabris</i> P81114	CTL
0.008	46 ▼	569.3	2	HDDIFAYEK	530	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
		613.8	2	EVTVTYQTSAK			
0.021	55 ▼	647.3	2	EGWYANLGPMBR			
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
0.002	46 ▼	704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.8	2	ETDYEEFLIAK			
0.008	46 ▼	564.2	2	AYTGGMCDPR	112	<i>B. leucurus</i> P86092	PII-SVMP
		618.2	2	KGNEYFYCR			
0.146	46 ▼	687.8	2	NDDPDMVLDLGTK	77	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	71	<i>B. newi</i> ADO21501	PII-SVMP
0.002	46 ▼	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	46	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PII-SVMP
		820.9	2	YQYLDNGMVDHGTK	306	<i>B. atrox</i> CSH5D4	PII-SVMP
0.002	46 ▼	652.0	2	YLISHTPQILNEPLR			
		572.8	2	YHNLJDR			
0.008	46 ▼	682.0	3	LTPGQCAEGLCCYQCR			
		613.8	2	EVTVTYQTSAK	99	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
0.008	46 ▼	743.8	2	ETDYEEFLIAK			
		797.0	2	IFEVNVLTLYR	70	<i>P. flavoviridis</i> BAP39980	PII-SVMP



Tabla Suplementaria S6. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BANC. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.078		3185.3							Unknown
2	0.102		3068.3/3108.3							Unknown
3	0.046		3641.4/3225.3/3437.3	860.9	2	(947.35)DPPPGPPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacussu</i> P84745	BPP
4	0.06		3209.31/3051.2							Unknown
5	0.106		3280.3/4494/4511.1	444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
6	1.471	14 ▼	3103.3/4878/5764.3	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	62		<i>B. cotiara</i> P31988	Disintegrin
	7.723			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				547.8	2	YNSNXNTR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
7	3.450	14 ▼	7798.2/7598.2/7669.2	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	97		<i>B. jararacussu</i> Q1PHZ4	Disintegrin
	0.035			689.0	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	88		~ <i>B. jararacussu</i> Q1PHZ4	Disintegrin
				430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
8	0.722		7798.2/7780.2/7390.7	567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
9	0.352		7798.2/7780.2/7590.2	693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
10	0.128		5581.4/7798.2/7780.2	567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				556.6	3	(445.3)BYNSNXNTR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
11	1.477		5581.4/5951.6/5482	480.2	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
12	1.234		5481.7/5272.8/9191.6	435.8	2	PRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				480.2	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
13	0.34		3672.9/3107.5/4897.6	435.8	2	PRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				480.2	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
14	0.686		9191.6/9517.7	685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				435.8	2	PRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
15	0.306	29 ▼		449.2	3	MoXIQETGKNSPAK	322		~ <i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				767.4	2	SYGAYGCNCGVLR				
				546.6	3	DKTIVCGENNSCLK				
				704.9	2	TIVCGENNSCLK	74		<i>B. atrox</i> O6JK69	K49-PLA2
	7.986	14 ▼	13724.6/13836.5/13787.6	460.8	2	MILQETGK	433		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				449.6	3	MoXIQETGKNSPAK				
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				767.4	2	SYGAYGCNCGVLR				
				705.2	2	TIVCGENNSCLK	129		<i>B. atrox</i> O6JK69	K49-PLA2
16	0.439	55 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	108		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK				
				586.8	2	TDHSPVCGN	51		<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
17	1.366	26 ■		581.3	2	SVNPTASNMLK	567		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				761.4	2	CGENYMSPIPK				
				769.3	2	MEWPEAAANAER				
				914.9	2	YFVVCYCFAGNMR				
				928.4	2	SYLAGCAAAAYCPSSSYK				
	7.588	17 ■		418.7	2	VAAICFR	644		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				753.3	2	CCFVHDCYQK				
				761.3	2	ENGDVVCGDDPCK				
				983.5	2	YLSYGCYCGWGGIQPK				
				686.7	3	VTGCDPKMoXDIYTYYSK				
	2.703	15 ■	14179.1/14195.1/14211.1	418.7	2	VAAICFR	346		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				592.3	3	NLWQFGQMoXMoXSDVMR				
				983.5	2	YLSYGCYCGWGGIQPK				
18	0.392	31 ▼		596.3	2	IMGWGTISPTK	418		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				478.6	3	DDEVKDIMLIK				
				826.4	3	VNSSEHIALSLPSSPPSVGSVCR				
				535.3	2	FLVALYTSR	288		<i>B. jararacussu</i> Q1PHZ4	SVSP
				682.4	4	RPVNDSPHIALSLPSSPPSVGSVCR				
				756.9	2	VIGDECNINEHR				
				404.2	3	INILDHAVCR	90		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.311	29 ▼		570.8	2	YSDYTEWIK	368		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				826.4	3	VNSSEHIALSLPSSPPSVGSVCR				
				535.3	2	FLVALYTSR	152		<i>G. hahys</i> O93421	SVSP
				504.9	3	VIGDECNINEHR				
	0.001	29 ▼		769.4	2	CGENYMSPIPK	150		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
0.059	19 ▼			570.8	2	YSDYTEWIK	339		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				526.6	3	KDDEVKDIMoXLIK				
				826.4	3	VNSSEHIALSLPSSPPSVGSVCR				
				404.2	3	INILDHAVCR	65		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.140	15 ▼	14179.1/14195.1/14161	418.7	2	VAAICFR	291		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				502.3	3	CCFVHDCYQK				
				983.5	2	YLSYGCYCGWGGIQPK				
	0.020	15 ▼		504.9	3	VIGDECNINEHR	92		<i>G. hahys</i> O93421	SVSP
0.638	31 ■			559.3	2	SVANDDEVIR	211		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR				
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR	164		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				
				559.3	2	TLCAGILKGGK	55		<i>C. scutellatus</i> AU82545	SVSP
	0.717	28 ■		559.3	2	SVANDDEVIR	158		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR				
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR	149		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				
				500.2	3	VVGDECNINEHR	63		<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
	0.241	25 ■		640.3	2	AAPELPAEYR	105		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				500.2	3	VVGDECNINEHR	69		<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
	0.096	25 ■		569.8	2	SVDFSESPR	61		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
0.218	24 ■			640.3	2	AAPELPAEYR	425		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDIMLVR				
				765.4	3	TNDVPHCANILLDDAVCR				
				500.2	3	VVGDECNINEHR	61		<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
	0.201	15 ■	13926.4/14179.1/13723.6	418.7	2	VAAICFR	214		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				502.3	3	CCFVHDCYQK				
				630.3	2	YMAYPDVLCK	110		<i>B. jararacussu</i> P45881	D49-PLA2
	0.009	15 ■		647.3	2	IMTACVVISR	68		<i>B. jararacussu</i> Q90W38	NGF
20	2.343	35 ■		715.9	2	NVITDKDIMLIR	577		<i>B. leucurus</i> PODJ86	SVSP
				520.3	3	KNVITDKDIMLIR				
				773.4	3	NSEHIALSLPSSPPSVGSVCR				
				910.8	3	VIGDECNINEHPLAFMYSPR				

			559.8	2	SVANDEVIR	301	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
0.945	32 *		477.6	3	NVITDKDIMLR	272	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
			1159.6	2	NSEHIAPLSLPSNPPSVGSVCR			
			910.8	3	VIGGEDCDINEHPFLAFMYYSR			
			559.3	2	SVANDEVIR	149	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
			568.8	2	TLCAGMEGGK	68	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015671558	
0.215	27 *		481.8	2	EAYNGLPAK	291	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
			477.6	3	NVITDKDIMLR			
			773.3	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVGSVCR			
			559.3	2	SVANDEVIR	255	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
21	0.328	25 *	547.8	2	YNSNLNTR	125	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
	0.229	25 *	620.9	3	DCPSGWSYEGHCYR	77	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL
			484.3	2	GGHLVSIER	40	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
	0.811	24 *	449.8	2	ERDLLPR	142	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			556.3	2	SCIMASVLSK			
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
22	3.827	27 ▼	548.3	2	SCIMASVLSK	254	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
			527.3	3	YIELAVVADHGIFTK			
			555.2	2	TLDSFGWR	37	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015681822	PI-SVMP (PII-SVMP)
	0.354	19 ▼	873.1	3	(1452.66)VAVTMAHEXGH	de novo	~ <i>C. adamanteus</i> J3SDW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
			770.8	3	(878.46)XTAVFVFNENVXGR	de novo	~ <i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.495	14 ▼	449.8	2	ERDLLPR	54	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			873.1	3	(1452.62)VAVTMAHEXGH	de novo	~ <i>C. adamanteus</i> J3SDW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
			770.8	3	(878.43)XTAVFVFNENVXGR	de novo	~ <i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			569.9	3	(660.15)VFVFNENVXGR	de novo	~ <i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			699.3	2	(288.13)XNSFGWEWR	de novo	~ <i>E. ocellatus</i> ADW54336	PI-SVMP (PII-SVMP)
23	0.335	29 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	279	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			449.8	2	ERDLLPR			
			790.9	2	VHEMLNTVNGFYR			
	1.285	28 ▼	449.8	2	ERDLLPR	286	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
	0.079	19 ▼						PI-SVMP
	0.129	14 ▼	449.8	2	ERDLLPR	78	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
24	1.380	29 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	233	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			548.8	2	TLTSFGWR	189	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			610.8	2	HNQCILNKP	145	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	3.346	27 ▼	449.8	2	ERDLLPR	376	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.3	2	SCIMASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			883.0	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
			667.4	2	HNQCILNKP	163	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP
	0.225	25 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	274	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		24152.7/24032.7/24235.6	548.3	2	SCIMASVLSK			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			883.0	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
25	0.128	19 ▼						PI-SVMP
	0.098	90 *	441.7	2	IFLTCTK	216	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			563.8	2	FDEIVGGMoxD			
			613.8	2	EVTVTYQTSK			
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
	0.055	90 *	687.8	2	NPDIGMVDLGTK	201	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PII-SVMP
			900.0	3	SECDAESCTGQSPECTDDFHR			
			502.7	2	GQGTYYCR			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	91	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
	0.270	62 *	437.8	2	VFPVVEGR	621	<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5-nucleotidase
			476.3	2	VGHGYTTK			
			521.8	2	SSGNPILLNK			
			672.3	2	CTGQDCYGGVAR			
			860.0	2	ETPVLNSNPGPYLEFR			
			519.3	3	IHALGHSGFLEDQR			
	0.016	62 *	687.8	2	NPDIGMVDLGTK	571	<i>P. elegans</i> BAP39925	5-nucleotidase
			695.8	2	NPDIGMoxVLDLGTK	75	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PII-SVMP
	0.237	50 *	613.8	2	EVTVTYQTSK	350	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
	1.419	50 *	502.7	2	GQGTYYCR	235	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PII-SVMP
			687.8	2	NPDIGMVDLGTK			
			656.4	3	YLIDRNPPCILNIPLR			
	0.052	50 *	725.4	2	VVSLNVLCTECR	157	<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5-nucleotidase
			860.0	2	ETPVLNSNPGPYLEFR			
26	0.201	>116 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	518	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			613.8	2	EVTVTYQTSK			
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			532.8	2	NPLEEFCR	508	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	188	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
	0.009	>116 *	547.8	2	YNSNLNTR	93	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWR			
	0.187	>97 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	466	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			569.2	2	HDDIFAYEK			
			613.8	2	EVTVTYQTSK			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			532.8	2	NPLEEFCR	463	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	135	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
	1.966	52 *	532.8	2	NPLEEFCR	1132	<i>B. jararacussu</i> Q6TG09	LAO
			569.8	2	HDDIFAYEK			
			630.8	2	FWEDDGHGGK			
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			613.8	2	EVTVTYQTSK	1043	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
	0.336	25 *	547.8	2	YNSNLNTR	200	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWR			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
	0.079	24 *	547.8	2	YNSNLNTR	54	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
27	0.043	75 *	676.9	2	SAGQLYEESLQK	508	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			463.6	3	KFWEDDGHGGK			
	0.057	75 *	547.8	2	YNSNLNTR	192	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWR			
			532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	76	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
			569.3	2	YKDDLDKIK	35	<i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	PII-SVMP
0.143	52 *		555.8	2	FDEIVGGMDK	613	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO

			569.3	2	HDDIFAYEK				
			613.8	2	EVTVTYQTSK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR				
	0.127	25 *	547.8	2	YNSNLNTR	108	<i>C. durissus cascavella</i> POC2D2	LAO	
			548.8	2	TLTSFGWWR	256	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)	
			790.4	3	VHEMLNTVNGFYR				
	0.001	25 *	595.8	2	IMGWGTISPTK	36	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
28	0.028	>116 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	354	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
	0.043	>116 *	554.8	2	TLGMoxLMEGLK	236	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE	
			561.3	2	NPFYTPSPAK				
			583.9	2	QLPETLQK				
			630.9	2	TFLPIFVNPVN				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	157	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
	0.025	66 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	189	<i>B. jararacussu</i> Q6TG09	LAO	
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	118	<i>C. durissus cascavella</i> POC2D2	LAO	
	0.205	66 *	514.8	2	IPCAPEDVK	106	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK				
			586.8	2	TDIISPVCN	49	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
	0.274	52 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	414	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK				
			613.8	2	EVTVTYQTSK				
			532.8	2	NPLEECFR	411	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
	0.287	34 *	718.7	3	ITVVKPDVDYTLNSFAEWR	65	<i>B. atrox</i> AQ899160	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			572.3	2	AYTASMCDPK	39	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015682631	PI-SVMP (PII-SVMP)	
	0.092	25 *	547.8	2	YNSNLNTR	153	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP	
			548.8	2	TITSFGWWR				
	0.016	25 *	640.3	2	AAYPELPAEYR	89	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
	0.010	25 *	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	86	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
			604.3	2	ImoxGWGTISPTK	59	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			620.9	3	DCPSGWSSYEGHCYR	73	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
	0.278	24 *	964.9	2	DCPPDWSSYEGHCYR	93	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
	0.005	24 *	596.8	2	IMGWGTISPTK	60	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			640.3	2	AAYPELPAEYR	59	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			496.7	2	MNWADAER	55	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL	
	0.003	24 *	667.8	2	HNPQCILNEPL	42	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
29	0.055	>97 *						LAO	
	0.059	>97 *						PDE	
	0.187	90 *						PDE	
			561.3	2	NPFYTPSPAK	554	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE	
			583.8	2	QLPETLQK				
			795.5	2	VNLMVDQQWMAVR				
			873.9	2	SMQAIFLAHGPGFNEK				
			546.8	2	TLGMLMEGLK				
	0.048	90 *	441.7	2	IFLTCTK	393	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoxD				
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	188	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
			441.7	2	IFLTCTK	393	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			555.8	2	FDEIVGGMDK				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	188	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
	0.594	63 *	514.8	2	IPCAPEDVK	124	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK				
			585.3	2	AYIATMCDPK				
	0.026	63 *	546.8	2	TLGMLMEGLK	119	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE	
			561.3	2	NPFYTPSPAK				
			630.8	2	TFLPIFVNPVN				
			586.8	2	TDIISPVCN	55	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
	0.573	55 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	741	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			583.4	2	IKFEPPLPK				
			613.8	2	EVTVTYQTSK				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	236	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
	0.002	55 *	578.8	2	KIPCAPEDVK	41	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
	0.023	26 *	449.8	2	ERDIIPR	77	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP	
	0.044	26 *	466.3	3	(492.25)IVXEASER		<i>de novo</i>		
			441.7	2	XFXCTK		<i>~T. stejnegeri</i> Q6WP39	LAO (fragment)	
			609.8	2	C16.05.QNSYFESK		<i>~B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)	
			770.3	3	(091.5)TAVFNVNEXGR		<i>~G. halyis</i> Q90220	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			532.8	2	NPLEECFR	241	<i>~B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
	0.033	16 *	743.9	2	ETDYEEFLEIAK		<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO (fragment)	
			507.9	3	ADDRNPLEECFR				
			655.3	2	EGWYANLGPMaxR	210	<i>B. jararacussu</i> Q6TG09	LAO (fragment)	
	0.020	16 *	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	87	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
	0.002	16 *	578.8	2	KIPCAPEDVK	41	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)	
			484.3	2	GGHLVSIER	42	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
	0.077	14 *	431.2	2	DWADAER	94	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL	
			640.3	2	DCPSDWSSYEGHCYR				
			504.7	2	MoxNWADAER	40	<i>B. jararaca</i> Q56EB1	CTL	
30	0.047	>97 *	555.8	2	FDEIVGGMDK	236	<i>B. jararacussu</i> Q6TG09	LAO	
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
	0.050	>97 *	546.8	2	TLGMLMEGLK	194	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE	
			561.3	2	NPFYTPSPAK				
			583.9	2	QLPETLQK				
			630.9	2	TFLPIFVNPVN				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	94	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO	
	0.150	90 *	533.8	2	CSSITELEK	488	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE	
			546.8	2	TLGMLMEGLK				
			561.3	2	NPFYTPSPAK				
			583.9	2	QLPETLQK				
			630.9	2	TFLPIFVNPVN				
			795.4	2	VNLMVDQQWMAVR				
	0.013	90 *	569.3	2	HDDIFAYEK	119	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	83	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO	
	1.835	60 *	514.8	2	IPCAPEDVK	97	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK				
			586.8	2	TDIISPVCN	59	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
	0.108	50 *	441.8	2	IFLTCTK	182	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			555.8	2	FDEIVGGMDK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				

31	0.398	50 ▼	514.7	2	IPCAPEDVK	150	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			585.3	2	AYIATMCDPK			
			586.8	2	TDHSPVPCGN	52	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
	0.301	38 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	77	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
	0.052	38 ▼	569.3	2	HDDIFAYEK	36	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			586.8	2	TDHSPVPCGN	36	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
	0.085	26 ▼	449.8	2	ERDLLPR	82	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
0.079	20 ▼	569.3	2	YKDDLKIK	38	<i>B. newiiedi</i> ADO21508	PI-SVMP (PII-SVMP)	
31	0.024	>116 ▼	897.0	2	(215.12)SNXTPEQQAYXDAAK	de novo	~ <i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	PI-SVMP (PII-SVMP)
			546.8	2	TLGMLMEGLK	152	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			583.9	2	QPLPETLQLK			
			630.9	2	TLPIFVNPVN			
	0.070	>116 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	128	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
	0.014	>116 ▼	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	122	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			897.0	3	SECDIAEECTGQSPECPTDDFQR	49	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP
0.023	>97 ▼	586.8	2	TDHSPVPCGN	47	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
		561.3	2	NPFYTPSPAK	252	<i>C. adamanteus</i> J38BP3	PDE	
		583.9	2	QPLPETLQLK				
		546.8	2	TLGMLMEGLK				
		630.9	2	TLPIFVNPVN				
0.034	>97 ▼	441.8	2	IFLTCTK	173	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	117	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.034	>97 ▼	627.3	2	LYCVDSSPANK	37	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK	36	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		586.8	2	TDHSPVPCGN	26	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
1.918	60 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	70	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		586.8	2	TDHSPVPCGN	49	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
0.680	48 ▼	569.3	2	YKDDLKIK	44	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
		514.8	2	IPCAPEDVK	82	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
0.004	48 ▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	44	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
0.355	36 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	112	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		586.8	2	TDHSPVPCGN	57	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
0.041	36 ▼	559.3	2	SVANDEEVIR	60	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP	
		569.3	2	YKDDLKIK	41	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
0.052	26 ▼	449.8	2	ERDLLPR	105	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
		564.2	2	AYTGGMCDPR				
0.082	26 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	73	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
0.005	19 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	73	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)	
0.089	19 ▼	897.0	2	(215.13)SNXTPEQQAYXDAAK	de novo	~ <i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		844.9	2	(425.22)PEQQAYXDAAK	de novo	~ <i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		590.2	2	(224.14)VVTPEQQR	de novo	~ <i>G. saxatilis</i> Q7SZE0	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.056	15 ▼	496.7	2	MNWADAER	110	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL	
		818.5	2	NIQSSDLYAWIGLR				
32	0.046	>200 ■	679.9	2	ASQSNLTPEQQR	102	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
			806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR			
			721.8	2	DECDMADLCTGR	55	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			627.3	2	LYCVDSSPANK	55	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK	34	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
	0.002	>200 ■	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	69	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
	0.005	>200 ■	532.8	2	NPLEEFCR	164	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	109	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
0.109	>200 ■	721.8	2	DECDMADLCTGR	96	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
		627.3	2	LYCVDSSPANK	81	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
0.001	>200 ■	678.4	2	AATYFWPGSEVK	36	<i>P. mucroscuamatus</i> XP 015682631	PDE	
0.187	>116 ■	627.3	2	LYCVDSSPANK	155	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
		690.3	2	ACSNQGCV DVNR				
		721.8	2	DECDMADLCTGR	100	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
		776.9	2	VCSNGHCVDVATAY	67	<i>B. atrox</i> AQ899160	PIII-SVMP	
0.020	>116 ■	441.8	2	IFLTCTK	64	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.018	>116 ■	678.4	2	AATYFWPGSEVK	40	<i>P. mucroscuamatus</i> XP 015682631	PDE	
0.164	97 ■	627.3	2	LYCVDSSPANK	130	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
		690.3	2	ACSNQGCV DVNR				
		721.8	2	DECDMADLCTGR	99	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
0.172	73 ■	569.3	2	YKDDLKIK	227	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP	
		914.4	3	HDCDLPESTGQSADCPMDDFQR				
		514.8	2	IPCAPEDVK	217	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
		776.9	2	VCSNGHCVDVATAY				
		627.3	2	LYCVDSSPANK	166	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
		690.3	2	ACSNQGCV DVNR				
		585.3	2	AYIATMCDPK	147	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
0.005	73 ■	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	125	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.009	73 ■	468.2	2	LEWSDGDK	62	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
0.002	73 ■	621.9	2	NNQLLWLR	60	<i>P. flavoviridis</i> BAN89379	Hyaluronidase	
0.001	73 ■	860.0	2	ETPVLSNPGPYLLEFR	59	<i>P. flavoviridis</i> BAP39972	5'-nucleotidase	
0.001	73 ■	666.9	2	VVPESLFAWER	48	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
0.081	50 ■	555.8	2	FDEIVGGMDK	720	<i>B. jararacussu</i> O6TG09	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		676.9	2	SAGQLYEEESLQK				
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		613.8	2	EVTVTYQTSAK	661	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	185	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.042	50 ■	687.9	2	NDDPDGMVDLGTK	125	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP	
		897.4	2	LIPGAQCEDECCER	121	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP	
		547.8	2	YNSNLNTR	85	<i>E. ocellatus</i> ADW54348	PIII-SVMP	
		548.8	2	TLTSFGWR				
0.003	50 ■	597.8	2	TPVPAGCYDSK	53	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
		627.3	2	LYCVDSSPANK	52	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
		729.8	2	DECDMoxADLCTGR	48	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
0.012	23 ■	765.4	3	TNPDVPHCANINLLDDAVCR	140	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		640.3	2	AAYPELPAEYR				
		826.5	3	VNSSEHIAPLSPSPSPVSGVCR	122	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
0.026	23 ■	449.8	2	ERDLLPR	101	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
		564.2	2	AYTGGMCDPR				
		548.8	2	TLTSFGWR	100	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP	
0.054	23 ■	643.6	3	DCPPDWSSVEGHYCR	82	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
		496.7	2	MNWADAER	54	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
		627.3	2	LYCVDSSPANK	138	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
33	0.471	>116 ■	690.3	2	ACSNQGCV DVNR			
			806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR	124	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP

		547.8	2	YNSNLNTR	93	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWR			
		729.8	2	DECDMoxADLCTGR	68	<i>B. atrax</i> C5H5D3	PIII-SVMP
0.014	>116	597.8	2	NPCNTICCR	67	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
		666.9	2	VVPESLFAWER			
0.011	>116	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	28	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
0.580	97	514.8	2	IPCAPEDVK	86	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		638.8	2	DDDIGMoxVLPGTK			
		729.8	2	DECDMADLCTGR	76	<i>B. atrax</i> C5H5D3	PIII-SVMP
		526.7	2	GNYYGYCR	73	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
		690.3	2	ACSNQGCVDVNR	56	<i>G. intermedius</i> AJ177146	PIII-SVMP
2.158	66	514.8	2	IPCAPEDVK	170	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		585.3	2	AYIATMCDPK			
		630.8	2	DDDIGMVLPGTK	146	<i>B. atrax</i> ALB00542	PIII-SVMP
		470.2	2	SDI	121	<i>B. jararaca</i> Q0NZY0	PIII-SVMP
		420.2	3	MFYSSDDEHK			
		999.4	2	LTPSGQCADLCCDQCR			
		936.4	2	NGQPCLNLLGYCYNGK			
0.028	66	597.8	2	TPVPAAGCYDSK	92	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PLB
		666.9	2	VVPESLFAWER			
0.969	57	514.8	2	IPCAPEDVK	120	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		630.8	2	DDDIGMVLPGTK			
		897.4	2	LPGAQCEDGECER	77	<i>B. atrax</i> ALB00542	PIII-SVMP
0.564	50	555.8	2	FDEIVGGMoxDK	523	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
		613.8	2	EVTVTYQTSK			
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		704.8	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		532.8	2	NPLEEFCR	515	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	219	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.465	50	547.8	2	YNSNLNTR	126	<i>E. ocellatus</i> ADW54348	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWR			
		514.8	2	IPCAPEDVK	38	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PIII-SVMP
0.516	43	519.3	2	IANNMADSCK	611	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
		666.9	2	VVPESLFAWER			
		692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
		718.9	2	HGLEFSYEMAPR			
		453.3	2	VADISMAAK			
0.065	43	577.3	2	YPGSPGSYAVR	281	<i>B. jararaca</i> O9Y1B5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
		760.0	2	TFSNISTLNPLAK			
		861.5	2	NLNDLGLLNYSSE			
5.604	27	449.8	2	ERDLLPR	258	<i>B. leucurus</i> P0D189	PI-SVMP
		547.9	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWR			
1.011	25	547.8	2	YNSNLNTR	96	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWR			
2.784	25	570.8	2	VSDYTEWIK	62	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
		640.3	2	AAYPELPAEYR	51	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.077	23	449.8	2	ERDLLPR	153	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		547.8	2	YNSNLNTR			
		548.8	2	TLTSFGWR			
0.420	23	564.3	2	AYTGGMCDPR	147	<i>B. asper</i> P83512	SVSP
		572.2	2	AYTGGMOXCDPR			
0.088	23	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	91	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
		504.7	2	MoxNWADAER	57	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		570.8	2	VSDYTEWIK	43	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
34	0.418	578.8	2	KIPCAPEDVK	145	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PIII-SVMP
		826.5	2	IYEIVNILEYR			
		786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	144	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		567.6	3	KENGVNIPCAKEDVK			
		885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		618.2	2	KGNEYFYCR	46	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
0.013	65	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	34	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	25	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.013	55	583.4	2	IKFEPPLPPK	272	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.638	55	888.4	3	SECDIAESCTGQSAECPTDDFQR	99	<i>A. piscivorus leucostoma</i> C9E1S0	PIII-SVMP
		748.4	2	QKPCILNEPLR	87	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	75	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		555.2	2	GDEYFYCR	30	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.083	48	613.8	2	EVTVTYQTSK	92	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
		712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK			
0.117	48	786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	88	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		826.5	2	IYEIVNILEYR	67	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	66	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	37	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.026	45	666.9	2	VVPESLFAWER	134	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
		692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
0.012	45	676.9	2	SAGQLYEESLQK	113	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
0.118	45	528.8	2	QCVDVTAY	92	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
		499.3	2	QKPCILNEPLR			
		886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
0.052	32	640.3	2	AAYPELPAEYR	244	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR			
		765.4	3	TNPDVPHCANINLLDDAVCR			
		570.8	2	VSDYTEWIK	113	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
		603.8	2	MoxGWGTISPTK			
		621.8	2	SHAGNTAAACPP			
0.034	32	528.8	2	QCVDVTAY	66	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PI-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TITSFGWR	54	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP
0.033	29	640.3	2	AAYPELPAEYR	402	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		506.6	3	NDDALDKDLMoxLVR			
		765.4	3	TNPDVPHCANINLLDDAVCR			
		570.8	2	VSDYTEWIK	321	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
		430.2	2	NFQMQLGVHISK			
		826.4	3	VNSSEHIAPLSPSSPPSVGVC			
0.066	29	449.8	2	ERDIIIPR	101	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP
		547.8	2	YNSNLNTR			
0.216	26	449.8	2	ERDLLPR	131	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP
		564.2	2	AYTGGMCDPR			
		555.3	2	TLDSFGWR	37	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015681822	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.086	17	535.3	2	YVWIGLR	93	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
		578.9	3	DIPFECPSDWSTHR			
		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	92	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
		619.3	2	AWGSGQCVASK	92	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
0.035	17	528.7	2	QCVDVTAY	66	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.033	17	640.3	2	AAYPELPAEYR	51	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		548.8	2	TITSFGWR	44	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP
0.153	15	431.2	2	DWADAER	37	<i>B. asper</i> P0D1C8	CTL
		590.2	2	STDNGWWSR		<i>~T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
		635.3	3	(372.14)SDWSTHGQGYCYK		<i>~B. atrax</i> JAV01913	CTL
		720.3	2	DCPPDWSSYEGH		<i>~B. asper</i> P0D1C9	CTL
		550.8	2	NXXTENXQR		<i>~B. asper</i> P0D1C8	CTL
		647.9	2	EDEFVSNXXTK		<i>~B. asper</i> P0D1C8	CTL
		581.8	2	GNXYAWXGXR		<i>~B. jararaca</i> Q56EB1	CTL



35	0.093	14 <sup>▼</sup>	560.8	2	TTDNQWLSR	150	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
			619.3	2	AWGSGSQCVASK			
	0.312	55 <sup>▼</sup>	640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR	80	<i>B. asper</i> POD1C9	CTL
			482.7	2	MNWADAER	40	<i>P. flavoviridis</i> BAN82011	CTL
			555.8	2	FDEIVGGMDK	529	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEFLIAK			
0.050	55 <sup>▼</sup>	547.6	3	YQYLDNGMVDHGTK	118	<i>B. atrax</i> C5H5D4	PIII-SVMP	
		564.2	2	AYTGGMCDPR	111	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP	
		618.3	2	KGNEYFYCR				
		886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.468	46 <sup>▼</sup>	424.9	3	KYTHNLDIR	333	<i>B. atrax</i> C5H5D4	PIII-SVMP	
		547.6	3	YQYLDNGMVDHGTK				
		652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR				
		682.0	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR				
0.017	46 <sup>▼</sup>	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	136	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO	
		743.9	2	ETDYEFLIAK				
0.014	43 <sup>▼</sup>	441.8	2	IFLTCTK	272	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
0.007	43 <sup>▼</sup>	704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
		666.9	2	VVPELFAWER	123	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
0.314	43 <sup>▼</sup>	692.4	2	FTAYAISGPTVEK				
		454.2	2	EGTVCSR	40	<i>B. newiiedi</i> ADO21508	PIII-SVMP	
0.080	32 <sup>▼</sup>	640.3	2	AAYPELPAEYR	380	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		506.6	3	NDDALDKDMLVR				
		765.4	3	TNPDPVPHCANINLLDDAVCR				
		570.8	2	VSDYTEWIK	153	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
		621.8	2	SHAGNTAAACPP				
		826.4	3	VNSSEHIAPLSPSPVSGVCR				
		572.8	2	YTHNLDIR	333	<i>B. atrax</i> C5H5D4	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
		424.9	3	KYTHNLDIR				
0.024	29 <sup>▼</sup>	652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR				
		749.8	2	VVGDECNINEHR	64	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP	
		640.3	2	AAYPELPAEYR	248	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		506.6	3	NDDALDKDMLVR				
0.082	29 <sup>▼</sup>	570.8	2	VSDYTEWIK	240	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
		603.8	2	IMoxGWGTISPTK				
		826.4	3	VNSSEHIAPLSPSPVSGVCR				
		547.8	2	YNSNLNTR	121	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.234	26 <sup>▼</sup>	548.7	2	TLSFGEWR				
		449.8	2	ERDLLPR	88	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
0.039	26 <sup>▼</sup>	564.2	2	AYTGGMCDPR				
		640.3	2	AAYPELPAEYR	59	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.197	17 <sup>▼</sup>	454.2	2	EGTVCSR	35	<i>B. newiiedi</i> ADO21508	PI-SVMP (PII-SVMP)	
		643.6	3	DCPPDWSYEGHCYR	90	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.080	17 <sup>▼</sup>	548.8	2	TITSGEWR	58	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP	
		468.2	2	LQWSDGDK	103	<i>C. horridus</i> P81509	CTL	
0.183	15 <sup>▼</sup>	640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR				
		496.7	2	MNWADAER	103	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
0.036	15 <sup>▼</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	48	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP	
		773.9	2	VFNPNQNWADAER	109	<i>T. albolabris</i> P81114	CTL	
36	0.172	14 <sup>▼</sup>	640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR			
			643.6	3	DCPSDWSYEGHCYR	74	<i>B. jararaca</i> Q9PS06	CTL
	0.339	60 <sup>▼</sup>	685.9	2	IALVGIEWSNR	167	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			715.6	3	LQSWVECESGECGQCR			
	0.166	60 <sup>▼</sup>	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	63	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			743.9	2	ETDYEFLIAK	62	<i>B. leucurus</i> P0D819	LAO
	0.281	55 <sup>▼</sup>	507.9	3	ADDRNPLEEFCR			
			555.8	2	FDEIVGGMDK	736	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
	0.020	55 <sup>▼</sup>	583.4	2	IKFEPPLPK			
			613.8	2	EVTVYQTSAK			
37	0.172	34 <sup>▼</sup>	647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.9	2	SAGQLYEESLQK			
	0.242	32 <sup>▼</sup>	712.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEFLIAK			
	1.283	37 <sup>▼</sup>	685.9	2	IALVGIEWSNR	93	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			715.6	3	LQSWVECESGECGQCR			
	0.172	34 <sup>▼</sup>	886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR	274	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PII-SVMP
	0.172	34 <sup>▼</sup>	969.4	2	GDEPDDCCNGISADPCR			
			784.0	3	LTTGSQCAEGLCCDQCSFKK			
0.242	32 <sup>▼</sup>	482.6	3	DDVLDKDIMLR	146	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP	
		525.3	3	KDDVLDKDIMLR				
0.087	32 <sup>▼</sup>	559.3	2	TLGAGILKGGK	53	<i>C. scutulatus</i> AUS82545	SVSP	
		640.3	2	AAYPELPAEYR	259	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.162	26 <sup>▼</sup>	506.6	3	NDDALDKDMLVR				
		765.4	3	TNPDPVPHCANINLLDDAVCR				
0.243	26 <sup>▼</sup>	570.8	2	VSDYTEWIK	180	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
		603.8	2	IMoxGWGTISPTK				
0.221	17 <sup>▼</sup>	525.3	3	KDDVLDKDIMLR	118	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR	66	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.067	17 <sup>▼</sup>	969.4	2	GDEPDDCCNGISADPCR	187	<i>B. newiiedi</i> ADO21507	PII-SVMP	
		741.3	3	LTTGSQCAEGLCCDQCSFKK				
0.260	15 <sup>▼</sup>	449.8	2	ERDLLPR	119	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
		667.8	2	HNPQCILNEPL				
0.173	14 <sup>▼</sup>	555.3	2	TLDSFGEWR	41	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015681822	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
		643.6	3	DCPPDWSYEGHCYR	82	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.067	17 <sup>▼</sup>	535.3	2	YYVWIGLR	76	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL	
		578.9	3	DTPPECPDWDSTHR				
0.260	15 <sup>▼</sup>	548.8	2	TITSGEWR	40	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP	
		643.6	3	DCPPDWSYEGHCYR	64	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
0.173	14 <sup>▼</sup>	496.7	2	MNWADAER	55	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL	
		468.2	2	LQWSDGDK	125	<i>C. horridus</i> P81509	CTL	
0.072	32 <sup>▼</sup>	640.3	3	DCPSDWSYEGHCYR				
		643.6	3	DCPSDWSYEGHCYR	85	<i>B. jararaca</i> Q9PS06	CTL	
0.026	32 <sup>▼</sup>	482.7	2	MNWADAER	40	<i>P. flavoviridis</i> BAN82011	CTL	
		555.8	2	FDEIVGGMDK	437	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
0.201	26 <sup>▼</sup>	569.3	2	HDDIFAYEK				
		613.8	2	EVTVYQTSAK				
0.014	55 <sup>▼</sup>	676.9	2	SAGQLYEESLQK				
		704.8	2	LPTSMYQAIQEK				
0.241	41 <sup>▼</sup>	743.9	2	ETDYEFLIAK				
		885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	63	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.032	41 <sup>▼</sup>	528.8	2	QCVDVTAY	133	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
		715.6	3	LQSWVECESGECGQCR				
0.154	41 <sup>▼</sup>	613.8	2	EVTVYQTSAK	121	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
0.072	32 <sup>▼</sup>	741.3	3	LTTGSQCAEGLCCDQCSFKK	64	<i>B. newiiedi</i> ADO21507	PII-SVMP	
		885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	62	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.026	32 <sup>▼</sup>							
0.201	26 <sup>▼</sup>	449.8	2	ERDLLPR	97	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
		564.2	2	AYTGGMCDPR				

0.078	24 <sup>▼</sup>	800.9	2	VHEMVNSMNGYYR	<i>de novo</i>	~ <i>B. moajeni</i> ATU85523	PI-SVMP
		685.9	2	IALVGIEIWSNR	113	<i>B. neoviedii</i> ADO21503	PI-SVMP (PII-SVMP)
		818.5	2	IYEIVNILEIFR	87	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PI-SVMP (PII-SVMP)
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR	44	<i>B. neoviedii</i> ADO21506	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.036	24 <sup>▼</sup>	640.3	2	AAYPELPAEYR	44	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		499.8	2	SHDNAQLLT	30	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.115	17 <sup>▼</sup>						CTL
0.042	17 <sup>▼</sup>						PI-SVMP
0.157	15 <sup>▼</sup>						CTL
0.095	14 <sup>▼</sup>						CTL

Tabla Suplementaria S7. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BAC. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.439									Unknown
2	0.120									Unknown
3	0.390									Unknown
4	0.244			535.3	2	XVVTPEQQR		de novo	~G. saxatilis Q7SZE0	PII-SVMP (fragment)
5	0.136		3109.3/3807.6	706.4	1	ZDGPXPP		de novo	~B. jararaca P85160	BPP 7a
6	1.368		3005.2/3029.1/4747.8	430.2	1	ZNW		de novo		SVMP inhibitor
7	0.471			706.4	1	ZDGPXPP		de novo	~B. jararaca P85160	BPP 7a
	8.449		3103.3/3127.3/3190.3	430.2	1	ZNW		de novo		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		de novo		SVMP inhibitor
				706.4	1	ZDGPXPP		de novo	~B. jararaca P85160	BPP 7a
8	0.254			444.2	1	ZBW		de novo		SVMP inhibitor
	0.327		7243.0/7443.1/7056.0	706.4	1	ZDGPXPP		de novo	~B. jararaca P85160	BPP
	0.041			567.2	1	ZGWPP		de novo	~B. jararaca P85161	BPP 11d
9	0.012		7798.3/7598.2/7390.11	449.8	2	ERDXXPR		de novo	~B. asper Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				706.4	1	ZDGPXPP		de novo	~B. jararaca P85160	BPP 7a
				567.3	1	ZGWPP		de novo	~B. jararaca P85161	BPP 11d
	1.157	15 ▼		689.0	3	LRPGAQCAEGLCCCEQCR	76		~B. jararacussu Q1PHZ4	Disintegrin
10	0.650		7798.3/7780.3/3490.4	567.3	1	ZGWPP		de novo	~B. jararaca P85161	BPP 11d
				706.4	1	ZDGPXPP		de novo	~B. jararaca P85160	BPP 7a
				693.8	2	(427.17)PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
11	0.099			567.3	1	ZGWPP		de novo	~B. jararaca P85161	BPP 11d
				693.8	2	(427.17)PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP
12	0.150		4131.7/4913.1/4052.6	567.3	1	ZGWPP		de novo	~B. jararaca P85161	BPP 11d
				729.9	2	(199.11)NWRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
13	0.130		8704.7/5581.5/3994.7	567.3	1	ZGWPP		de novo	~B. jararaca P85161	BPP 11d
				620.8	2	(242.14)BPPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13b
				729.9	2	(199.11)NWRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				609.3	2	AVVFNENVXGR		de novo	~B. leucurus P86092	PII-SVMP (fragment)
14	2.892		5581.5/5481.8/5951.8	685.9	2	ZNWPRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 12b
				693.9	2	(427.16)PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				480.3	2	PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				504.8	2	XNSFGWR		de novo	~E. ocellatus ADW54336	PII-SVMP (fragment)
				630.3	2	NWRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
15	2.632		9255.0/9190.8/9519.0	612.8	2	(240.13)NPPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13b
				480.3	2	PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				630.3	2	NWRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				685.9	2	ZNWPRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 12b
	0.429	18 ▼		435.8	2	PPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85169	Unknown
16	2.481		9253.9/9277.9/9353.1	612.8	2	(240.13)NPPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85170	BPP 13b
				628.8	2	(258.11)BPPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85170	BPP 13b
				685.9	2	ZNWPRPGEPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 12b
				898.5	2	ZKWEQGWPPRPXPP		de novo	~B. jararaca Q9PW56	BPP
	0.172	37 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	77		B. asper P84035	DC-Fragment
				578.8	2	KIPCAPEDVK				
	0.152	18 ▼		454.2	2	ECTVCWR	158		B. newiedi ADO21509	DC-Fragment
				932.4	2	GDDPDCCNGISAGCPR				
				514.8	2	IPCAPEDVK	31		B. asper P84035	DC-Fragment
17	1.195		5577.5/5593.5/11576.11	612.8	2	(240.13)NPPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13b
				620.8	2	(242.13)BPPRPXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13b
				693.9	2	(427.16)PRPGPEXPP		de novo	~B. jararaca P85169	BPP 13a
				898.5	2	ZKWEQGWPPRPXPP		de novo	~B. jararaca Q9PW56	BPP
18	0.611		3928.1/12757.8/5577.5	898.5	2	ZKWEQGWPPRPXPP		de novo	~B. jararaca Q9PW56	BPP
19	0.134	16 ▼	12742.8/12212.6/5577.5	642.8	2	MDIVTYTSK	289		B. asper P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				761.3	2	ENGDVVCGDDPCK				
				418.7	2	VAAICFR				
20	0.257			460.3	2	MLOQTGK	427		B. asper P24605	Unknown
21	0.437	15 ▼	13724.6/13838.6/13952.7	673.4	2	MaxLQETGKNAK				K49-PLA2
				697.9	2	TIVCGENNSCLK				
				767.4	2	SYGAYGCNCGVLGR				
22	0.122	19 ▼	22617.1	953.4	2	CGGCCTDESLECTATGK	139		B. moojeni ATU85531	VEGF
				552.8	4	IEVMQFTEHTDCECRPR				
	0.232	16 ▼	14196.1/14211.1	650.8	2	MaxDIYTYTSK	236		B. asper P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				983.5	3	YLSVGYCGWGGIGQPK				
	0.295	14 ▼		642.8	2	MDIVTYTSK	62		B. asper P86389	D49-PLA2
				650.8	2	MaxDIYTYTSK				
23	0.177		13724.6/22617.1/14196.1	761.4	3	CGENIYMSPIPK	447		B. moojeni ATU85541	Unknown
24	0.014	45 ▼		928.4	2	SVLAGCAAAYCPSSSYK				CRISP
				817.8	3	YGTGAEPPTAVGHYTOIVWYK				
				777.4	2	MaxEWYPEAAANAER				
	0.104	45 ▼	14179.2/14196.2/14237.2	642.8	2	MDIVTYTSK	260		B. asper P86389	D49-PLA2
				761.3	2	ENGDVVCGDDPCK				
				418.7	2	VAAICFR				
				569.8	2	SVDFDESPPR	218		C. horridus ACE73560	CRISP
	0.632	27 ▼		983.5	2	YLSVGYCGWGGIGQPK	365		B. asper P86389	D49-PLA2
				600.0	3	QICECDRVAICFR				
				650.8	2	MaxDIYTYTSK				
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
	0.887	27 ▼		456.9	3	CIERHSLNSR	152		B. moojeni ATU85541	CRISP
				509.0	4	KPEIQNEIVDLHNSLRK				
				569.8	2	SVDFDESPPR	105		C. horridus ACE73560	CRISP
	7.472	15 ▼		983.5	2	YLSVGYCGWGGIGQPK	522		B. asper P86389	D49-PLA2
				879.9	2	NLWQFGQMMoxSDVMR				
				650.3	2	MaxDIYTYTSK				
				761.3	2	ENGDVVCGDDPCK				
	0.823	7 ▼		983.9	2	YLSVGYCGWGGIGQPK	195		B. asper P86389	D49-PLA2
				418.7	2	VAAICFR				
25	1.199	31 ▼		603.8	2	ImoxGWTISPTK	364		B. asper Q072L6	SVSP
				483.9	3	DDEVKDDMoxLIK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSPVSGVCR				
				535.3	2	FLVALYTSR	254		B. jararacussu Q7T229	SVSP
				763.9	2	IIGGDECNINEHR	129		G. halys AFM29142	SVSP
				404.6	3	ETYPDVPHCAK	80		B. jararaca P81824	
	0.770	30 ▼	14179.2/27626.4/26840.2	826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSPVSGVCR	451		B. asper Q072L6	SVSP
				603.8	2	ImoxGWTISPTK				
				481.9	3	VLNEDQTRDK				
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	51		G. halys AFM29142	SVSP
	0.085	27 ▼		635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR	517		B. moojeni ATU85541	CRISP
				928.4	2	SVLAGCAAAYCPSSSYK				
				777.4	2	MaxEWYPEAAANAER				
				761.4	2	CGENIYMSPIPK				
				569.8	2	SVDFDESPPR	285		C. horridus ACE73560	CRISP
	0.028	27 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	247		B. asper Q072L6	SVSP
				430.2	3	NFQMLQGVHSK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSPVSGVCR	47		G. halys AFM29142	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR				
	0.182	19 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	289		B. asper Q072L6	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSPVSGVCR				
	0.143	16 ▼		418.7	2	VAAICFR	199		B. asper P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIVTYTSK				
				650.8	2	MaxDIYTYTSK				
	0.012	16 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	108		B. asper Q072L6	SVSP
				603.8	2	ImoxGWTISPTK				

26	0.344	31 ▼		504.9	3	VIGGDECNINEHR	41	<i>G. halys</i> AFM29142	SVSP
				570.8	2	VS DYTEWIK	358	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	ImoxGWTISPTK			
				826.4	3	VNSSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
	0.199	30 ▼	27626.8/27598.1/26840.2	532.3	2	EKFICPNR	168	<i>C. lepidus</i> AUS82511	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK	229	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	ImoxGWTISPTK			
				826.4	3	VNSSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
27	0.144	66 ▼		504.9	3	VIGGDECNINEHR	67	<i>G. ussuriensis</i> POC590	SVSP
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR	131	<i>B. jararaca</i> P81824	Unknown
				487.9	3	DDVLDKDIMLIR			
				559.3	2	SVANDEDEVIR			
	0.368	34 ▼		559.3	2	TLCAGILKGGK	53	<i>C. lepidus</i> AUS82511	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK	187	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				826.4	3	VNSSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR	167	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.502	32 ▼		559.3	2	TLCAGILKGGK	53	<i>C. atrox</i> Q8QHK3	SVSP
				559.3	2	SVANDEDEVIR	93	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR	119	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				530.6	3	KDDVLDKDIMLIR			
28	1.582	33 ▼		773.4	3	NSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR	608	<i>B. leucurus</i> P0D8J6	SVSP
				910.8	3	VIGGDECNINEHPLAFMYSPR			
				862.1	3	YFCGMLTNQEWVLTAAHCNR			
				477.6	3	NVITDKDIMLIR			
	1.277	30 ▼		559.3	2	SVANDEDEVIR	247	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				640.3	2	AAYPELPAEYR	352	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				765.4	3	TNPDPHCANINLLDDAVCR			
				826.4	3	VNSSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR	154	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
	0.042	30 ▼		559.3	2	SVANDEDEVIR	110	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				505.2	3	VIGGDECNINEHR	86	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
				547.8	2	YNSNNTIR	55	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				502.5	3	CCFVHDCCYGGK	264	<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
	0.951	18 ▼	14194.2/14210.1/14252.2	879.9	2	NLWQFGQMoMSDVMR			
				983.5	2	YLSYCYCGWGGIGQPK			
				640.3	2	AAYPELPAEYR	66	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR	302	<i>B. leucurus</i> P0D8J6	SVSP
29	0.076	18 ▼		773.4	3	NSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
				559.3	2	SVANDEDEVIR	196	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				640.3	2	AAYPELPAEYR	59	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR	432	<i>B. leucurus</i> P0D8J6	SVSP
	2.867	34 ▼		773.4	3	NSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
				910.8	3	VIGGDECNINEHPLAFMYSPR			
				559.8	2	SVANDEDEVIR	211	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR	410	<i>B. leucurus</i> P0D8J6	SVSP
	0.185	27 ▼		773.4	3	NSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
				862.1	3	YFCGMLTNQEWVLTAAHCNR			
				559.3	2	SVANDEDEVIR	187	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				640.3	2	AAYPELPAEYR	58	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.235	24 ▼		477.6	3	NVITDKDIMLIR	299	<i>B. leucurus</i> P0D8J6	SVSP
				773.4	3	NSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR			
				640.3	2	AAYPELPAEYR	39	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				502.5	3	CCFVHDCCYGGK	220	<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
	0.291	18 ▼	14194.2/14210.1/14252.2	887.9	2	NLWQFGQMoMSDVMR			
				983.5	2	YLSYCYCGWGGIGQPK			
				773.4	3	NSEHIAPLSLSPSPSVGSVCR	131	<i>B. leucurus</i> P0D8J6	SVSP
				559.3	2	SVANDEDEVIR	113	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
30	0.205	27 ▼		559.3	2	SVANDEDEVIR	40	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	38	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	177	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK			
31	2.638	26 ▼		564.3	2	AYTGMCDPR			
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK	141	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
				449.8	2	ERDIIPR	91	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
32	0.130	14 ▼		564.3	2	AYTGMCDPR	60	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	325	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				556.3	2	SCIMASVLSK			
				790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
33	2.058	28 ▼		882.9	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
				548.8	2	TLTSFGWEWR	243	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	347	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				556.3	2	SCIMASVLSK			
	3.616	26 ▼		798.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
				883.0	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
				548.8	2	TLTSFGWEWR	258	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	147	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.194	23 ▼	24153.4/24032.7/24282.5	556.3	2	SCIMASVLSK	147	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				548.8	2	TLTSFGWEWR	112	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP
				548.8	2	TITSFGWEWR	169	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
34	0.443	14 ▼		548.8	2	TITSFGWEWR	169	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
				583.3	2	IKFEPPLPPK	645	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	Unknown
				647.3	2	EGWYANLGPMPR			
35	1.340	58 ▼		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
				704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
				507.9	2	ADDRNPLEEFCR	237	<i>B. leucurus</i> P0D8J9	LAO
36	0.099	27 ▼		613.8	2	EVTVTYQTSK	106	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	Unknown
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				441.8	2	IFLTCTK	155	<i>B. moojeni</i> Q6TGQ8	LAO
				676.9	2	SAGQLYEESLQK			
	0.122	66 ▼		695.3	3	MRPGSQCAEGLCCDOCR	52	<i>C. atrox</i> AAB23201	PIII-SVMP
				555.8	2	FDEIVGMDK	622	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
				583.4	2	IKFEPPLPPK			
				613.8	2	EVTVTYQTSK			
	0.569	52 ▼		647.3	2	EGWYANLGPMPR			
				676.9	2	SAGQLYEESLQK			
				704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
37	0.033	37 ▼		676.9	2	SAGQLYEESLQK	69	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK	95	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
				570.7	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
				572.2	2	AYTGMoxCDPR	89	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.163	>97 ▼		630.9	2	TFLPIFVNPVN	78	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
				522.0	3	CSSTELEKVNQR			
				676.9	2	SAGQLYEESLQK	60	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
				533.8	2	CSSTELE	426	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
	0.146	>97 ▼		546.8	2	TLGMLMEGLK			
				561.3	2	NPFYTPSPAK			
				583.9	2	QPLPETLQK			
				795.4	2	VNLMDVQQWMAVR			
38	0.036	97 ▼		743.9	2	ETDYEEFLEIAK	47	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
				514.8	2	IPCAPEDVK	147	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				630.8	2	DDDIGMVLGQTK			
	3.803	62 ▼		569.3	2	YKDDLKIK	53	<i>B. erytromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
				695.3	3	MRPGSQCAEGLCCDOCR	31	<i>C. atrox</i> AAB23201	PIII-SVMP
				555.8	2	FDEIVGMDK	681	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
				647.3	2	EGWYANLGPMPR			

			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR				
0.614	52 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	143	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK				
			585.3	2	AVIATMCDPK				
			897.4	2	LIPGAQCEDEGCCER	76	<i>B. jararaca</i> Q0NZX7	PIII-SVMP	
			586.8	2	TDIISPPVCGN	43	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP	
0.099	41 ▼		676.9	2	SAGQLYEESLQK	188	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
0.365	41 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	152	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK				
			897.4	2	LIPGAQCEDEGCCER	140	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP	
			897.0	3	SECDIAESCTGQSEPCPTDDFQR				
0.043	33 ▼								SVSP
0.371	27 ▼		847.5	2	YIELAVVADHGMFTK	140	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP	
			548.3	2	SCIMASVLSK	135	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			564.3	2	AYTGMCDPR				
0.051	27 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	73	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PIII-SVMP (fragment)	
			555.3	2	TLDSFGWEVR				
0.021	27 ▼		507.9	2	ADDRNPLEECFR	44	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
0.048	22 ▼								Unknown
0.043	16 ▼								CTL
0.017	14 ▼								CTL
0.021	14 ▼								PI-SVMP
38	0.105	>200 ▼							LAO
			441.8	2	IFLTCTK	166	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
0.039	>200 ▼		634.3	2	LYCIDSSPANK	108	<i>G. halyis</i> Q8AW15	PIII-SVMP	
			811.4	2	GAGTECRAATDECDMoxADLCTGR				
			721.8	2	DECDMADLCTGR	50	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP	
0.016	116 ▼		533.8	2	CSSTELEK	188	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE	
			583.9	2	QPLPETLQLK				
			630.9	2	TELPFVNPVY				
			678.4	2	AATYFWPGSEVK				
0.170	116 ▼		728.9	2	LVLVADYIMoxYLK	170	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR				
0.009	116 ▼		441.8	2	IFLTCTK	142	<i>L. muta</i> J7H670	LAO	
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK	137	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			627.3	2	LYCVDSSPANK	76	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
			981.8	2	TDIVSPVCGNYFVEVGEECDGSR	60	<i>E. ocellatus</i> AD147653	PIII-SVMP	
0.047	62 ▼		743.9	2	ETDYEFLLEIAK	210	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			507.9	2	ADDRNPLEECFR	164	<i>P. flavoviridis</i> POC2D5	LAO	
0.021	62 ▼		519.3	2	IILGHSGFLEDQR	104	<i>P. elegans</i> BAP39925	5'-nucleotidase	
			860.0	2	ETPVLSSNPGYLEFR				
			521.8	2	SSGNPILLNK	94	<i>C. adamanteus</i> F8S0Z7	5'-nucleotidase	
0.298	62 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	91	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			578.8	2	KIPCAPEDVK				
0.348	50 ▼		555.8	2	FDEIVGMDK	355	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
0.133	50 ▼		728.9	2	LVLVADYIMoxYLK	153	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR				
			627.3	2	LYCVDSSPANK	85	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
0.011	33 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	145	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR				
			603.8	2	ImoxGWGITISPTK	126	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			500.2	3	VVGDECNINEHR	74	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP	
0.002	33 ▼		627.3	2	LYCVDSSPANK	69	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP (fragment)	
0.180	27 ▼		449.8	2	ERDLLPR	167	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			564.3	2	AYTGMCDPR				
			847.5	2	YIELAVVADHGMFTK	148	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP	
0.012	18 ▼								CTL
0.003	18 ▼								PI-SVMP
0.004	18 ▼								LAO (fragment)
0.015	16 ▼								CTL
0.010	14 ▼								CTL
0.013	14 ▼								PI-SVMP
39	0.054	>97 ▼							LAO
			441.8	2	IFLTCTK	159	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			555.8	2	FDEIVGMDK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
0.057	>97 ▼		666.9	2	VVPESLFAWER	123	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB	
			479.6	3	HGLEFSYEMAPR				
			484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR				
			569.3	2	YKDDLDEIK	91	<i>B. newiiedi</i> ADO21509		
			432.6	3	YKDDLDEIKR				
0.220	>97 ▼		627.3	2	LYCVDSSPANK	54	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
			548.8	2	TITSFGWEVR	48	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP	
0.266	116 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	149	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			630.8	2	DDDIGMVLPGTK				
0.023	116 ▼		597.8	2	TPVPAGCYDSK	134	<i>O. okinavensis</i> BAN82155	PLB	
			484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR				
			860.0	2	SLEDGTLIIEQPK				
			720.9	2	LVLVADYIMYLYK	125	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR				
0.065	116 ▼		441.8	2	IFLTCTK	103	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			555.8	2	FDEIVGMDK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
0.020	116 ▼		583.9	2	QPLPETLQLK	63	<i>C. adamanteus</i> J3SEZ3	PDE	
			630.8	2	TELPFVNPVY				
			627.3	2	LYCVDSSPANK	55	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
0.021	116 ▼		492.3	3	HPVEDDHPFLR	34	<i>C. atrox</i> AFER4758	Glutaminyl-peptide cyclotransferase	
3.175	61 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	160	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			585.2	2	AVIATMCDPK				
			630.8	2	DDDIGMVLPGTK				
0.063	61 ▼		703.9	2	LPTSMYQAIQEK	153	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
			570.2	2	YKDDLDEIK	121	<i>B. newiiedi</i> ADO21509	PIII-SVMP	
			666.6	2	LTPGQCADGLCCDQCR	63	<i>B. jararaca</i> Q0NZY0	PIII-SVMP	
0.057	50 ▼		577.3	2	YPGSPGSYAVR	325	<i>B. jararaca</i> Q9Y1B5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase	
			721.9	2	LIFDGEAEFVR				
			760.0	2	TFSNIISTLNPLAK				
			769.5	2	NPVFPVYFLNTAR				
0.134	50 ▼		441.8	2	IFLTCTK	285	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEFLLEIAK				
0.540	50 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	121	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
			630.8	2	DDDIGMVLPGTK				
			526.7	2	GNVYGYCR	98	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP	
			420.2	2	MFYSDDDEHK				
0.019	50 ▼		597.8	2	TPVPAGCYDSK	96	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB	
			666.9	2	VVPESLFAWER				
			666.6	2	LTPGQCADGLCCDQCR	65	<i>B. jararaca</i> Q0NZY0	PIII-SVMP	
0.391	41 ▼		597.8	2	TWAEITFEK	627	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	

		666.9	2	VVPESLFAWER			
		692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
		726.9	2	HGLEFSYEMoxAPR			
		945.5	2	QNSGTYNNQYMLDTR			
0.051	41	577.3	2	YFGSPGSYAVER	357	<i>B. jararaca</i> Q9YIB5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
		721.9	2	LIFFDGEEAFVR			
		760.0	2	TFSNIISTLNPLAK			
		769.4	2	NPVFPVYFLNTAR			
0.093	41	441.8	2	IFLTCTK	122	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
0.038	41	547.8	2	YNSNLTNR	95	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
0.302	41	514.8	2	IPCAPEDVK	43	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.699	30	449.8	2	ERDLLPR	207	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		547.8	2	YNSNLTNR			
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
0.002	30	721.9	2	LIFFDGEEAFVR	102	<i>B. jararaca</i> Q9YIB5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
		760.0	2	TFSNIISTLNPLAK			
0.004	30	666.9	2	VVPESLFAWER	99	<i>O. okinavensis</i> BAN82155	PLB
		860.0	2	SLEDGTLIIIEQIPK			
1.003	27	548.3	2	SCIMASVLSK	129	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		564.3	2	AYTGMCDPR			
		847.5	2	YIELAVVADHGMFTK	120	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
		753.1	3	DUNVQPAAPQTLDSFGWEWR	94	<i>B. barnetti</i> P86976	PI-SVMP
0.062	18	547.8	2	YNSNLTNR	166	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PII-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
		565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
0.110	18	535.3	2	YYVWIGLR	128	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
		578.9	3	DTPFPCSDWSTHR			
0.036	18	507.9	3	ADDRNPLEEFCR	98	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO (fragment)
0.004	18	514.8	2	IPCAPEDVK	32	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
0.029	16	496.7	2	MNWADAER	132	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL
		818.4	2	NIQSSDLYAWIGLR			
0.038	16	548.8	3	TLTSFGWEWR	65	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP
0.019	16	514.8	2	IPCAPEDVK	40	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
0.018	14	514.8	2	IPCAPEDVK	104	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
		630.8	2	DDDIGMVLPGTK			
0.091	14	773.9	2	VFNEPONWADAER	102	<i>T. albolabris</i> P81114	CTL
		640.3	2	DCPSDWSYEGHCYR			
0.118	14	449.8	2	ERDIIPR	87	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
		565.3	2	YIELAVVADHGMFTK			
		733.4	2	ASFVWTGLGDVVK	56	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		482.7	2	MNWADAER	42	<i>M. lebetina</i> AJO70722	CTL
		698.8	2	AWGEVSECVGFR	39	<i>B. moojeni</i> ATU85532	CTL
40	0.005	546.8	2	TLGMLMEGLK	182	<i>O. okinavensis</i> BAN89425	PDE
		561.3	2	NPFYTPSPAK			
		630.9	2	TLFPIFVPVN			
		919.4	2	AGYLESWDSLMPNINK			
0.011	116	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	149	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
0.023	116	441.7	4	VAVTMOxTHELGHNLGIR	79	<i>C. durissus durissus</i> ABA42116	PIII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	64	<i>B. newiadi</i> ADO21501	PIII-SVMP
		885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	62	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		627.3	2	LYCVDSHPANK	59	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
0.159	55	647.3	2	EGWYANLGPMPR	620	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	184	<i>B. leucurus</i> P0D8I9	LAO
0.218	55	886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	71	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	64	<i>B. newiadi</i> ADO21501	PIII-SVMP
		555.2	2	GNEVFYCFR	32	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
0.057	38	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	233	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO
		655.3	2	EGWYANLGPMPR			
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
0.012	38	737.4	3	IYEIVNTMNMFIPLNIR	232	<i>B. newiadi</i> ADO21509	PIII-SVMP
		742.7	3	IYEIVNTMNMFIPLNIR			
0.023	38	666.9	2	VVPESLFAWER	208	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
		692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
		484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR			
0.113	38	886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	64	<i>B. newiadi</i> ADO21501	PIII-SVMP
0.034	33	570.8	2	VSDYTEWIK	334	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
		595.8	2	IMGWGTISPT			
		430.2	3	NFQMQLGVHISK			
		826.4	3	VSNSEIHAPLSLPSPPSVGVCVR			
		640.3	2	AAYPELLPAEYR	327	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		511.9	3	NDDALDKDLMOxLVR			
0.001	33	547.8	2	YNSNLTNR	54	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.000	33	666.9	2	VVPESLFAWER	44	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
0.343	27	547.8	2	YNSNLTNR	257	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		548.3	2	SCIMASVLSK			
		564.3	2	AYTGMCDPR			
		847.4	2	YIELAVVADHGMFTK	164	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
		555.3	2	TLDSFGWEWR	41	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PII-SVMP (PIII-SVMP)
0.044	18	578.9	3	DTPFPCSDWSTHR	79	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
0.007	18	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	66	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO (fragment)
0.008	18	548.8	2	TITSFGWEWR	38	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP
		453.2	2	NWDDAER	32	<i>C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
0.025	16	468.2	2	LEWSDGTK	146	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		496.7	2	MNWADAER			
		733.4	2	ASFVWTGLGDVVK			
0.006	16	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	65	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO (fragment)
0.071	14	468.2	2	LEWSDGTK	129	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		733.4	2	ASFVWTGLGDVVK			
		610.3	2	TIENQWWSR	45	<i>T. stegnegeri</i> Q71RP8	CTL
41	0.008	555.8	2	FDEIVGMDK	211	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.009	116	533.8	2	CSSTTELEK	188	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
		546.8	2	TLGMLMEGLK			
		561.3	2	NPFYTPSPAK			
		583.9	2	QPLPETLQK			
		630.9	2	TLFPIFVPVN			
0.009	116	886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	82	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		627.3	2	LYCVDSHPANK	50	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
0.095	55	647.3	2	EGWYANLGPMPR	614	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	187	<i>B. leucurus</i> P0D8I9	LAO
0.134	55	415.8	2	DTVLLNR	105	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
		786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	101	<i>B. newiadi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		499.3	3	QKPCILNEPLR	71	<i>B. newiadi</i> ADO21501	PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
0.002	55	630.9	2	TLFPIFVPVN	36	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015675291	PDE
0.041	38	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	170	<i>B. jararacussu</i> Q6TGG9	LAO
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			

			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.032	38	▼	666.9	2	VVPESLFAWER	159	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
			692.4	2	FTAYAISGPTVEK				
			479.6	2	HGLEFSYEMAPR				
0.062	38	▼	748.1	3	IYEIVNTMoxNEMoxFIPLNIR	138	<i>B. neuwiedi</i> ADO21509	PIII-SVMP	
			830.4	3	YCTCNAYSCIMDAALSNYPSK				
			590.6	3	MAVIMAHMGMHNLGMK	101	<i>B. neuwiedi</i> ADO21509	PIII-SVMP	
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR	63	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP	
			607.2	2	NDCDAATCK	44	<i>B. atrox</i> AQ89160	PIII-SVMP	
0.017	33	▼	640.3	2	AAYPELPAEYR	305	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			511.9	3	NDDALDKDLMxLVR				
			765.3	3	TNPDVPHCANINLLDDAVCR				
			570.8	2	VSDYTEWIK	187	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			826.4	3	VSNSEHIAPLSLSPSPSVGVC				
0.000	33	▼	613.8	2	EVVTYQTSK	63	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
0.223	27	▼	449.8	2	ERDLLPR	206	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PII-SVMP (PII-SVMP)	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			847.4	2	YIELAVVADHGMFTK				
			564.3	2	AYTGMCDPR	173	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
0.021	18	▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	115	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO (fragment)	
			507.9	3	ADDRNPLEECFR				
0.014	18	▼	535.3	2	YYVWIGLR	101	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL	
			578.9	3	DTPECPDWSHTR				
0.022	18	▼	548.8	2	TLTSFGWEWR	93	<i>B. pauloensis</i> COHJU2	PI-SVMP	
			565.3	2	YIELAVVADHGMFTK				
			643.6	3	DCPSDWSSYEGHCYR	73	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
			564.2	2	AYTGMCDPR	29	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
0.020	16	▼	468.2	2	LEWSDGTK	228	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
			496.7	2	MNWADAER				
			733.4	2	ASFVWTGLGDVVK				
			818.4	2	NIQSSDLYAWIGLR	135	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL	
0.034	14	▼	733.4	2	ASFVWTGLGDVVK	108	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
			774.4	2	VFNEPONWADAER	98	<i>T. albolabris</i> Q71RP8	CTL	
			640.3	3	DCPSDWSSYEGHCYR				
0.035	14	▼	449.7	2	ERDIIPR	93	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP	
			565.3	2	YIELAVVADHGMFTK				
0.034	116	▼	698.8	2	AWGVESECVGFR	48	<i>B. moojeni</i> ATU85532	CTL	
			555.8	2	FDEIVGGMDK	255	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			569.3	2	HDDFAVEK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.028	116	▼	533.8	2	CSSTIELEK	165	<i>C. adamantus</i> AEJ31970	PDE	
			561.3	2	NPFTYTPSPAK				
			583.9	2	QPLPETLQK				
			630.9	2	TFLPIFVNPVN				
0.049	116	▼	627.3	2	LYCVDSSPANK	59	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
			826.5	2	IYEIVNILEIYR	38	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PIII-SVMP	
0.623	55	▼	555.8	2	FDEIVGGMDK	443	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			655.3	2	EGWYANLGPmoxR				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEECFR				
0.134	55	▼	618.3	2	KGNEYFYCR	218	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO	
			738.0	3	LHSWVCEESGECDDQCR	147	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP	
			424.9	3	KYTHNLDIR				
1.005	46	▼	547.6	3	YQYLDNGMVDHGTK	381	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP	
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR				
			1022.4	2	LTPGAQCAEGLCCYQCR				
			441.7	3	VAVTMoxTHELGHNLGIR				
0.004	46	▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	45	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
0.484	38	▼	652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR	203	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP	
			682.0	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR				
0.019	38	▼	666.9	2	VVPESLFAWER	161	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
0.080	38	▼	692.4	2	FTAYAISGPTVEK	160	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			443.2	4	MAVIMAHMGMHNLGMK	159	<i>B. neuwiedi</i> ADO21510	PIII-SVMP	
0.019	38	▼	502.2	2	DDLDEIKR	130	<i>B. neuwiedi</i> ADO21509	PIII-SVMP	
0.053	33	▼	635.7	3	KPEIENEIVDLHNSLR	71	<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP	
			640.3	2	AAYPELPAEYR	158	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			506.6	2	NDDALDKDLMxLVR				
0.008	33	▼	613.8	2	EVVTYQTSK	109	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			570.8	2	VSDYTEWIK	69	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			576.8	2	TLGAGIMoxEGGK	54	<i>P. mucrossquamatus</i> XP 015671558	SVSP	
0.007	33	▼	507.8	2	CILNEPLR	56	<i>B. neuwiedi</i> ADO21510	PI-SVMP	
0.579	27	▼	449.7	2	ERDIIPR	187	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			548.3	2	SCIMASVLSK				
			564.2	2	AYTGMCDPR	119	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP	
			570.6	2	YIELAVVADHGMoxFTK	119	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PII-SVMP (PIII-SVMP)	
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR	81	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO (fragment)	
0.061	18	▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	52	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL	
0.122	18	▼	535.3	2	YYVWIGLR	47	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL	
0.060	16	▼							
0.140	14	▼	773.9	2	VFNEPONWADAER	122	<i>T. albolabris</i> Q71RP8	CTL	
			640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR				
			733.4	2	ASFVWTGLGDVVK	101	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
			643.6	3	DCPSDWSSYEGHCYR	81	<i>B. jararaca</i> Q9PSO6	CTL	
0.007	14	▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	40	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO (fragment)	
0.106	14	▼	565.3	3	YIELAVVADHGMFTK	39	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP	
			482.7	2	MNWADAER	32	<i>M. lebetina</i> AJO70722	CTL	
0.006	116	▼	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	184	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.006	116	▼	728.9	2	LVLVADYIMoxYLK	146	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP	
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR				
0.006	116	▼	546.8	2	TLGMLMEGLK	102	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE	
			630.9	2	TFLPIFVNPVN				
			415.8	2	DIVLLNIR	76	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP	
			618.2	2	KGNEYFYCR				
			627.3	2	LYCVDSSPANK	58	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
0.148	56	▼	647.3	2	EGWYANLGPmR	837	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			676.9	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			1016.9	3	YAMGGHTFTPYQFHFSEALTAPVDR				
0.021	56	▼	564.2	2	AYTGMCDPR	223	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP	
			618.3	2	KGNEYFYCR				
			499.3	3	QKPCILNEPLR	188	<i>B. neuwiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP	
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	153	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO	
			886.0	2	TDIVSPVPCGNELLEK	76	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			627.3	2	LYCVDSSPANK	46	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP	
0.157	37	▼	737.4	3	IYEIVNTMNMFIPLNIR	224	<i>B. neuwiedi</i> ADO21509	PIII-SVMP	
			830.4	3	YCTCNAYSCIMDAALSNYPSK				
			443.3	3	YIELVIVADHR	178	<i>B. neuwiedi</i> ADO21506	PIII-SVMP	
0.016	37	▼	555.8	2	FDEIVGGMDK	142	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
0.007	37	▼	666.9	2	VVPESLFAWER	94	<i>O. okinavensis</i> BAN82155	PLB	
			860.0	2	SLEDGTLYIIEQIPK				
			826.5	2	IYEIVNILEIYR	71	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PIII-SVMP	
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR	68	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP	

0.031	35	487.9	3	DDVLDKDIMoxLIR	162	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
		530.6	3	KDDVLDKDIMoxLIR			
0.014	35	443.3	3	YIELVIVADHR	82	<i>C. viridis viridis</i> C9E1R9	PIII-SVMP
		559.3	2	SVANDEDEV	74	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
		559.3	2	TLCAGILKGGK	53	<i>C. lepidus</i> AUSR2511	SVSP
0.062	34	595.8	2	IMGWGTISPTK	237	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
		826.5	2	VSNSEHAPLPLSPSPSPVGSVCR			
		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	165	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
		525.3	3	KDDVLDKDIMLIR			
0.002	34	548.3	2	YNSNLNTR	88	<i>C. viridis viridis</i> C9E1R9	PIII-SVMP
		443.3	2	YIELVIVADHR			
0.209	27	548.3	2	SCIMASVLSK	207	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		564.3	2	AYTGGMCDPR			
		570.7	3	YIELAVVADHGMoxFTK	109	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP
0.012	18	507.9	3	ADDRNPLEEFCR	70	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO (fragment)
0.031	18	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	66	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
		535.3	2	YVWVWGLR	43	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
0.015	16						CTL
0.056	14	643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	56	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
		733.4	2	ASFVWTGLGDVWK	53	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
0.018	116						LAO
0.015	116						PDE
0.043	116						PIII-SVMP
0.533	66	685.9	2	IALVGIEWSNR	156	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		826.5	2	IYEIVNINEIFR	133	<i>E. coloratus</i> AD47614	PIII-SVMP
0.039	66	613.8	2	EVTYVYQTSAK	113	<i>B. pauloensis</i> BSAR80	LAO
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		443.3	3	YIELVIVADHR	88	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015681822	PIII-SVMP
0.404	57	886.0	2	TDIVSPPVCGNLEK	86	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK	720	<i>B. pauloensis</i> BSAR80	LAO
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		583.4	2	IKFEPPLPPK			
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	187	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.236	57	685.9	2	IALVGIEWSNR	116	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		818.5	2	IYEIVNINEIFR	92	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PIII-SVMP
		564.3	2	AYTGGMCDPR	75	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVSPPVCGNLEK	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
2.140	37	664.4	2	YIELVIVADHR	324	<i>B. newiedi</i> ADO21506	PII-SVMP
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR			
		969.4	2	GDEPDCCNGISADCPR			
		741.3	3	LTGSOCAEGLCCDQCSFK			
0.051	37	818.5	2	IYEIVNINEIFR	82	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVSPPVCGNLEK	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
		685.9	2	IALVGIEWSNR	62	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.146	32	640.3	2	AAYPELPAER	292	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR			
		765.4	3	TNPDVPHCANILLDDAVCR			
		603.8	2	IMoxGWTISPTK	161	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
		525.3	3	KDDVLDKDIMLIR	127	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
0.059	32	443.3	3	YIELVIVADHR	113	<i>B. newiedi</i> ADO21506	PIII-SVMP
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR			
		756.9	2	VIGGDECNINEIFR	110	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
0.593	27	449.8	2	ERDIIPR	147	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		548.3	2	SCIMASVLSK			
		564.2	2	AYTGGMCDPR			
		855.4	2	YIELAVVADHGMoxFTK	115	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP
0.201	25	443.3	3	YIELVIVADHR	144	<i>B. newiedi</i> ADO21506	PI-SVMP (PII-SVMP)
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR			
		685.9	2	IALVGIEWSNR	87	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
		818.5	2	IYEIVNINEIFR	51	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PI-SVMP (PIII-SVMP)
		570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	115	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP
0.011	18	685.9	2	IALVGIEWSNR	85	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.086	18	578.9	3	DTFECPSDWSTHR	65	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
		453.2	2	NWDDAER	40	<i>C. adamantus</i> AEJ31970	CTL
0.006	18	647.3	2	EGWYANLGPMP	35	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO (fragment)
0.102	14	449.8	2	ERDIIPR	94	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP
		565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
		570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
0.015	14	733.4	2	ASFVWTGLGDVWK	80	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		699.3	2	AWGVEVSECYFCR	50	<i>B. moojeni</i> ATU85532	CTL
		773.9	2	VFNPNQWADAER	27	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
0.009	116						LAO
0.007	116						PDE
0.020	116						PIII-SVMP
0.439	57	569.3	2	IHDFAYEK	409	<i>B. moojeni</i> Q6TGO8	LAO
		583.4	2	IKFEPPLPPK			
		676.9	2	SAGQLYEESLQK			
		712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK			
0.408	57	528.8	2	QCVDVTAY	208	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		685.9	2	IALVGIEWSNR			
		715.6	3	LQSWVECEGECQCR			
		881.7	3	SECDIAESCTQSAQCPTDDHFK	107	<i>B. newiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
		818.5	2	IYEIVNINEIFR	103	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PIII-SVMP
		670.4	2	YVELVIVADYR			
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	73	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
0.329	36	932.4	2	GDDPDICCNISAGCPR	208	<i>B. newiedi</i> ADO21509	PIII-SVMP
		748.1	3	IYEIVNINEIFRoxFPLNIR			
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR	179	<i>B. newiedi</i> ADO21506	PII-SVMP
		685.9	2	IALVGIEWSNR	138	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		715.6	3	LQSWVECEGECQCR			
0.009	36	676.9	2	SAGQLYEESLQK	77	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO
0.024	32						SVSP
0.245	27	449.8	2	ERDIIPR	186	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP
		847.4	2	YIELAVVADHGMFTK			
		564.2	2	AYTGGMCDPR	146	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.026	25	522.8	2	NNGNLDEIR	123	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
		685.9	2	IALVGIEWSNR			
		818.5	2	IYEIVNINEIFR	79	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.042	18	535.3	2	YVWVWGLR	106	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
		578.9	3	DTFECPSDWSTHR			
0.004	18	685.9	2	IALVGIEWSNR	87	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.005	18	647.3	2	EGWYANLGPMP	31	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO (fragment)
0.037	14	468.2	2	LEWSDGTK	121	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
		733.4	2	ASFVWTGLGDVWK			
		640.3	3	DCPSDWSSYEGHCYR	107	<i>C. horridus</i> P81509	CTL
		773.9	2	VFNPNQWADAER	98	<i>T. albolabris</i> P81114	CTL
0.028	14	449.8	2	ERDIIPR	92	<i>B. pauloensis</i> POC6S1	PI-SVMP
		565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
		643.6	3	DCPSDWSPYEGHCYR	80	<i>B. jararaca</i> Q9PSM6	CTL
0.009	116						LAO
0.007	116						PDE
0.020	116						PIII-SVMP
0.524	55	555.8	2	FDEIVGGMDK	729	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO
		647.3	2	EGWYANLGPMP			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	93	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.084	55	685.9	2	IALVGIEWSNR	112	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP



		568.0	3	KENGVNIPCAKEDVK				
		818.5	2	IVEIVNILEIFR	103			
		881.7	3	SECDIAESCTGQSAQCPTDDFH	76	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PIII-SVMP	
1.508	37 ▼	443.3	2	YIELVIVADHR	231	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP	
		581.0	3	MAHELGYNLGIDHDR		<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PII-SVMP	
		969.4	2	GDEPDCCNGISADCPR				
0.080	32 ▼	443.5	4	MAVIMAHMGHNLGMK	85	<i>B. newiiedi</i> ADO21510	PII-SVMP	
		595.8	2	IMGWGTISPTK	222	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
		826.4	3	VSNSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR				
0.013	32 ▼	685.9	2	IALVGEIWSNR	160	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP (fragment)	
		640.3	2	AAYPELPAEYR	116	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		511.9	3	NDDALDKDMLVLR				
0.312	27 ▼	449.8	2	ERDIIPR	94	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
		565.3	3	YIELAVVADHGMFTK				
		564.2	2	AYTGGMCDPR	77	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
		443.3	2	YIELVIVADHR	45	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.035	25 ▼						PI-SVMP	
0.037	18 ▼						CTL	
0.011	18 ▼						PI-SVMP	
0.008	18 ▼						LAO (fragment)	
0.028	14 ▼						CTL	
0.036	14 ▼						PI-SVMP	

Tabla Suplementaria S8. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool PECju. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.14									Unknown
2	0.08									Unknown
3	0.21									Unknown
4	0.101		7442.4/7242.4/7056.3	706.3	1	ZDGPXP		de novo	-B. jararaca P85160	BPP 7a
5	1.264		7442.5/7242.4/7056.3	706.3	1	ZDGPXP		de novo	-B. jararaca P85160	BPP 7a
6	0.068			430.1	1	ZNW		de novo		SVMP inhibitor
				444.1	1	ZBW		de novo		SVMP inhibitor
	0.001			706.3	1	ZDGPXP		de novo	-B. jararaca P85160	BPP 7a
	6.864	14 ▼	7589.6/7797.6/7389.5	567.7	2	(429.16)SADCP		de novo	-B. atrox P18618	Dsintegrin
	3.129		7589.6/7203.5/7388.5	430.1	1	ZNW		de novo		SVMP inhibitor
				444.1	1	ZBW		de novo		SVMP inhibitor
				706.3	1	ZDGPXP		de novo	-B. jararaca P85160	BPP 7a
8	0.827		7450.7/7589.6/3992.5	567.2	1	ZGWPP		de novo	-B. jararaca P85161	BPP 11d
				467.7	2	ZNWPRPGP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP
				693.8	2	ZNWPRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
				706.3	1	ZDGPXP		de novo	-B. jararaca P85160	BPP 7a
9	0.934		5582.2/8491.2/8764.5	567.2	1	ZGWPP		de novo	-B. jararaca P85161	BPP 11d
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
10	2.495		5950.4/8746.5/8969.6	480.2	2	PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
				685.8	2	ZNWPRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 12b
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
11	2.17		9190.4/6495.3/9264.5	435.7	2	PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85170	BPP 13b
				480.2	2	PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPPRPXP		de novo	-B. jararaca P85170	BPP 13b
				685.8	2	ZNWPRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 12b
				693.9	2	(427.16)PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
12	1.249		7345.5/4897.4/5065.5	435.7	2	PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85170	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPPRPXP		de novo	-B. jararaca P85171	BPP 13b
				620.8	2	(242.13)BPPRPXP		de novo	-B. jararaca P85172	BPP 13b
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 13a
13	0.160	6 ▼		767.2	2	SYGAYGCNCVGLGR	140		B. asper P24605	PLA2 (fragment)
				401.7	2	AVAXCXR		de novo	-B. asper P24605	PLA2 (fragment)
				613.8	2	GYACNCRXGR		de novo	-B. schlegelii P80963	PLA2 (fragment)
	0.077		4365.1/5576.5/4771.3/9360.5	612.8	2	(240.11)NPPRPXP		de novo	-B. jararaca P85170	BPP 13b
	0.191		13741.0/6361.3/6767.4	685.8	2	ZNWPRPGPEXP		de novo	-B. jararaca P85169	BPP 12b
14	0.947	29 ▼		460.3	2	MILQETGK	228		-B. jararaca P85170	BPP 13b
			13725.0/13823.0/13839.0	449.2	3	MoolQETGKNSPAK		de novo	-B. jararaca P85170	BPP 13b
				767.2	2	SYGAYGCNCVGLGR			B. asper P24605	K49-PLA2
				401.7	2	AVAICLR				
	17.577	14 ▼		665.3	2	MILQETGKNSPAK	527		B. asper P24605	K49-PLA2
				767.2	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				546.6	3	DKTIVCGENNSCLK				
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				579.6	3	ELCECDKAAVAILR				
				704.8	2	TIVCGENNSCLK			B. atrox Q6JK69	K49-PLA2
	1.482	9 ▼		697.8	2	TIVCGENNSCLK	119		B. asper P24605	K49-PLA2
				401.7	2	AVAICLR				
16	0.062	60 ▼		500.8	2	QATALVELVK	111		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015665590	Serum albumin-like
	0.064	57 ▼		480.8	2	FQNALLVLR				
	0.262	50 ▼								Unknown
				514.7	2	IPCAPEDVVK	92		B. asper P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVVK				
				499.7	2	SHDNQQLT	54		<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
	0.098	14 ▼	13725/13839.1/13741.9	443.9	3	MILQETGKNSPAK	236		B. asper P24605	K49-PLA2
				460.2	2	MILQETGK				
				767.2	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				698.3	2	TLVCGEDNSCLK	191		<i>B. andianus</i> AGC67020	K49-PLA2
17	0.080	7 ▼								Unknown
	0.396	31 ▼		504.9	3	VIGGDECNINEH	101		<i>G. blomhoffii</i> Q9PT51	SVSP
				570.7	2	VSDYTEWIK	67		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
	1.212	28 ▼		569.8	2	SVDFSESER	157		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				589.3	2	SVNPTASNMOxLK				
	0.450	23 ▼		569.8	2	SVDFSESER	94		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				589.3	2	SVNPTASNMOxLK				
	4.885	15 ▼	14179.5/14195.5/14236.5	418.7	2	VAAICFR	397		B. asper P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				761.3	2	ENGDVVCGGDDPCK				
				871.9	2	NLWQFGQMSDVMR				
				983.4	2	YLSVGCYCGWGIGQPK				
	0.943	8 ▼		418.7	2	VAAICFR	233		B. asper P86389	D49-PLA2
				642.8	2	MDIYTYYSK				
				761.3	2	ENGDVVCGGDDPCK				
18	1.121	6 ▼		418.7	2	VAAICFR	74		B. asper P86389	D49-PLA2
	0.199	10 ▼		449.8	2	ERDLLPR	108		B. asper P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK				
	0.059	8 ▼		449.7	2	ERDLLPR	51		B. asper P83512	PI-SVMP
19	0.295	42 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	169		B. jararaca P81661	SVSP
				502.6	3	SVANDEVIRYPK				
	0.193	32 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	66		B. jararaca P81661	SVSP
	0.087	28 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	38		B. asper Q072L6	PI-SVMP
	0.149	20 ▼		548.8	2	TITSGEWR	39		<i>B. pauloensis</i> POC650	PI-SVMP
	1.322	18 ▼		418.7	2	VAAICFR	313		B. asper P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCYCGK				
				887.9	2	NLWQFGQMSDVMR				
				983.4	2	YLSVGCYCGWGIGQPK				
	0.233	15 ▼	14208.5/14224.4	418.7	2	VAAICFR	41		B. asper P86389	D49-PLA2
	0.450	10 ▼	10039.0	449.8	2	ERDLLPR	104		B. asper P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK				
	0.291	8 ▼		449.8	2	ERDXPR		de novo	-B. asper P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCMASVXSK		de novo	-B. asper P83512	PI-SVMP
	0.258	6 ▼								Unknown
20	0.307	41 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	254		<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
				753.4	2	SVANDEVIRYPK				
				569.9	3	NMSDEKDKDIMLIR				
	0.409	32 ▼		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	130		B. jararaca P81824	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				
				559.3	2	SVANDEVIR	69		B. jararaca P81661	SVSP
	0.113	28 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	44		B. asper Q072L6	SVSP
	0.158	20 ▼		548.8	2	TITSGEWR	36		<i>B. pauloensis</i> POC650	PI-SVMP
	1.943	15 ▼	13926.9/13941.9/14040.9	637.2	2	YMAPDLLCK	272		B. asper P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCYCGK				
				576.6	3	QICECDKAAVCFER				
				432.2	2	MILEETK				
	0.230	10 ▼		449.8	2	ERDLLPR	103		B. asper P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK				
	0.108	8 ▼		548.7	2	TITSGEWR	45		<i>B. pauloensis</i> POC650	PI-SVMP (fragment)
21	0.458	32 ▼		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	148		B. jararaca P81824	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				
				481.7	2	EAYNGLPK	141		B. jararaca P81661	SVSP
				559.3	2	SVANDEVIR				
				640.3	2	AAYPELPAEYR	105		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				559.3	2	TLCAGILKGGK	56		<i>G. intermedius</i> ASX97876	SVSP
	0.257	30 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	164		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDMLVLR				
				559.3	2	SVANDEVIR	69		B. jararaca P81661	SVSP



			532.7	2	NPLEEFCR	636	<i>B. jararacusu</i> Q6TGQ9	LAO
			581.9	3	DPGVLYKVPVKPSEEGK	369	<i>G. blomhoffii</i> Q90W54	LAO
			507.8	3	ADDRNPLEEFCR	211	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.054	48 ▼		563.8	2	FDEIVGGMoxDK	179	<i>B. jararacusu</i> Q6TGQ9	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
0.172	48 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	79	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			499.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.095	36 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	92	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
0.041	36 ▼		499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			569.3	2	YKDDLKIK	40	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
0.033	16 ▼							PI-SVMP
0.020	16 ▼							CTL
0.129	15 ▼		484.3	2	GGHLVSIER	54	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			518.7	2	MNWDDAER	<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> JAV01913	CTL
0.048	12 ▼							PI-SVMP
0.008	12 ▼							CTL
33	0.303	81 ▼	533.8	2	CSSTILELEK	215	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			561.3	2	NPFTYTPSPAK			
			583.8	2	QPLPETLQK			
			630.9	2	TFLPIFVNPVN			
			678.4	2	AATYFWPGSEVK			
3.441	58 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	131	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			585.3	2	AVIATMCDPK			
			586.8	2	TDHSPVCGN	32	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
0.640	46 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	89	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
0.023	46 ▼		743.9	2	ETDYEEFLEIAK	67	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.396	46 ▼		499.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			569.3	2	YKDDLKIK	56	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
			586.8	2	TDHSPVCGN	37	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
0.269	36 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	86	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			499.7	2	KIPCAPEDVK			
0.430	36 ▼		578.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			569.3	2	YKDDLKIK	48	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
0.226	20 ▼		502.0	3	(765.44)VVXDHR	<i>de novo</i>	~ <i>A. contortrix</i> O42138	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.137	16 ▼							PI-SVMP
0.041	15 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	84	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
0.230	15 ▼		484.3	2	GGHLVSIER	36	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			504.2	2	MoxNwanaer	<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
			526.7	2	MoxNWDDAER	<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> JAV01913	CTL
0.024	12 ▼							PI-SVMP
0.152	12 ▼							CTL
0.017	200 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	90	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.099	200 ▼		721.8	2	DECDMADLCTGR	62	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
			499.8	2	SHDNAQLLT	58	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			690.3	2	ACSNGQCVDVNR	51	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015683145	PIII-SVMP
0.214	97 ▼		720.9	2	LVLVADYIMYLK	128	<i>B. atrox</i> C5HSD3	PIII-SVMP
			721.8	2	DECDMADLCTGR			
			627.2	2	LYCVDSSPANK	81	<i>G. intermedium</i> AJI77146	PIII-SVMP
			499.7	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.127	66 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	106	<i>B. atrox</i> AQS99160	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			526.7	2	GNYYGYCR			
			499.8	2	SHDNAQLLT	26	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.141	58 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	77	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			499.8	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			569.3	2	YKDDLKIK	53	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
0.008	58 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	35	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.081	50 ▼		441.7	2	IFLTCTK	508	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			630.8	2	FWEDDGHGGK			
			676.8	2	SAGQLYEEISLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
0.209	48 ▼		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	156	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			499.7	2	SHDNAQLLT	60	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			721.8	2	DECDMADLCTGR	50	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
			627.3	2	LYCVDSSPANK	50	<i>G. intermedium</i> AJI77146	PIII-SVMP
0.080	16 ▼		548.8	2	TITSGEWR	30	<i>B. pauloensis</i> POC650	PI-SVMP
0.048	15 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	44	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
0.083	15 ▼		484.2	2	GGHLVSIER	30	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
0.015	15 ▼		548.8	2	TXTSFGWR	<i>de novo</i>	~ <i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			526.7	2	MoxNWDDAER	<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> JAV01913	CTL
0.020	12 ▼		548.8	2	TXTSFGWR	<i>de novo</i>	~ <i>B. leucurus</i> P84908	PI-SVMP
0.060	12 ▼		643.6	3	(574.12)WSPYEGHCYR	<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P22030	CTL
0.181	97 ▼		679.8	2	ASQSNLTPEQQR	81	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			721.7	2	DECDMADLCTGR	61	<i>B. atrox</i> C5HSD3	PIII-SVMP
			499.7	2	SHDNAQLLT	43	<i>B. newiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEDVK	41	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.455	63 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	36	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.287	50 ▼							LAO
0.486	48 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	90	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			420.1	3	MFYSSDDEHK			
			548.7	2	TITSGEWR	58	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
0.011	48 ▼		721.8	2	LIFDGEAEFVR	32	<i>B. jararaca</i> Q9Y1B5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
0.351	38 ▼		453.2	2	VADISMAAK	149	<i>C. adamantinus</i> F8S101	PLB
			470.7	2	VTDMESMK			
			666.8	2	VVPESLFAWER			
4.459	26 ▼		449.7	2	ERDLLPR	217	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			547.7	2	YNSNLNTR			
			548.7	2	TLTSGEWR			
			626.6	3	KWVHEMLNTVNGFFR			
1.190	25 ▼		449.7	2	ERDLLPR	173	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.7	2	YNSNLNTR			
			527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
			565.2	3	YIELAVVADHGMFTK	147	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.450	18 ▼		449.7	2	ERDLLPR	155	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.7	2	TLTSGEWR			
0.333	16 ▼		449.7	2	ERDLLPR	101	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.7	2	TLTSGEWR	<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> JAV01917	CTL
0.141	16 ▼		509.2	3	TCXAXEEDSGFRK	<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.621	15 ▼		547.7	2	YNSNLNTR	116	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.7	2	TLTSGEWR			
0.169	15 ▼		431.2	2	DWADAER	35	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			496.2	2	MNwanaer	<i>de novo</i>	~ <i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
0.506	12 ▼		449.7	2	ERDLLPR	143	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.7	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	TLTSGEWR			
0.411	10 ▼		449.8	2	ERDLLPR	126	<i>B. pauloensis</i> POC651	PI-SVMP
			548.3	2	YNSNIDTR			
			548.7	2	TITSGEWR			

36	0.039	>116 ▼		507.7	2	CILNEPLR	51	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
	0.029	>97 ▼							PIII-SVMP	
	0.002	>97 ▼							LAO	
	0.402	60 ▼		826.4	2	IYEIVNILEIYR	101	<i>E. ocellatus</i> ADH47614	PIII-SVMP	
	0.083	52 ▼		507.7	2	CILNEPLR	57	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
				441.7	2	IFLTCTK	184	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
				647.3	2	EGWYANLGPMP				
				743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
	0.474	52 ▼		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	139	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
				826.4	2	IYEIVNILEIYR	91	<i>E. ocellatus</i> ADH47614	PIII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	64	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP		
			499.2	3	QKPCILNEPLR	64	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
			555.2	2	GNEYFYCR	29	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP		
0.063	43 ▼							LAO		
0.034	43 ▼							LAO		
0.058	38 ▼		453.2	2	VADISMAAK	171	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB		
0.028	38 ▼		666.8	2	VVPESLFAWER					
			468.9	3	YNNYKEDPYAK					
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	51	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP		
0.025	28 ▼		499.8	2	SHDNAQLLT	50	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
									SVSP	
0.094	28 ▼							PI-SVMP		
0.164	26 ▼		449.7	2	ERDLLPR	172	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP		
37	0.024	>97 ▼		548.7	2	TITSGEWR				PIII-SVMP
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				LAO
				564.2	2	AYTGGMCDPR	132	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
				548.2	2	YNSNLTIR				
				548.7	2	TITSGEWR				
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				
				564.2	2	AYTGGMCDPR				
				548.2	2	YNSNLTIR				
				548.7	2	TITSGEWR				
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				
38	0.069	16 ▼		564.2	2	AYTGGMCDPR	132	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
				548.2	2	YNSNLTIR				
				548.7	2	TITSGEWR				
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				
				564.2	2	AYTGGMCDPR				
				548.2	2	YNSNLTIR				
				548.7	2	TITSGEWR				
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				
				564.2	2	AYTGGMCDPR				
				548.2	2	YNSNLTIR				
39	0.042	16 ▼		564.2	2	AYTGGMCDPR	132	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
				548.2	2	YNSNLTIR				
				548.7	2	TITSGEWR				
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				
				564.2	2	AYTGGMCDPR				
				548.2	2	YNSNLTIR				
				548.7	2	TITSGEWR				
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				
				564.2	2	AYTGGMCDPR				
				548.2	2	YNSNLTIR				
40	0.024	>97 ▼		548.7	2	TITSGEWR				PIII-SVMP
				565.2	3	YIELAVVADHGMFTK				LAO
				564.2	2	AYTGGMCDPR				LAO
				441.7	2	IFLTCTK	413	<i>B. atrox</i> ALL27300		
				555.8	2	FDEIVGGMDK				
				569.2	2	HDDIFAYEK				
				676.8	2	SAGQLYEESLQK				
				704.8	2	LPTSMYQAIQEK				
				743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
				507.9	3	ADDRNPLEEFCR	141	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.031	52 ▼		826.4	2	IYEIVNILEIYR	95	<i>E. ocellatus</i> ADH47614	PIII-SVMP		
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	66	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP		
			656.3	3	YLIDNRPPCILNIPLR	66	<i>B. atrox</i> C5HSD2	PIII-SVMP		
			685.9	2	IALVGHIEWSNR	55	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
			547.5	3	YOYLDNGMVDHGTK	99	<i>B. atrox</i> C5HSD4	PIII-SVMP		
0.079	43 ▼		569.2	2	HDDIFAYEK	64	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
0.043	43 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK					
0.023	34 ▼		507.7	2	CILNEPLR	56	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
0.021	28 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	150	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP		
			506.6	3	NDDALDKDMLVLR					
0.078	28 ▼		449.7	2	ERDLLPR	113	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
			548.7	2	TLTSGEWR					
			500.2	3	VVGGDECINIEHR	68	<i>O. okinavensis</i> BAN89449	SVSP		
0.152	26 ▼							PI-SVMP		
0.016	16 ▼		643.6	3	DCPPDWSSYEGHCYR	88	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL		
			578.9	3	DTPFPCPSDWSTHR	42	<i>B. jararaca</i> AAB36081	CTL		
0.078	16 ▼		548.7	2	TLTSGEWR	37	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
0.149	15 ▼		578.9	3	DTPFPCPSDWSTHR	38	<i>B. jararaca</i> AAB36081	CTL		
0.013	15 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	38	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)		
0.014	15 ▼		548.7	2	TLTSGEWR	31	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
0.044	12 ▼		643.5	3	DCPPDWSSYEGHCYR	54	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL		
0.067	12 ▼		548.7	2	TLTSGEWR	37	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
			441.7	2	IFLTCTK	289	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
41	>97 ▼		676.8	2	SAGQLYEESLQK					
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK					
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK					
			533.7	2	CSSTILEK	258	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE		
			546.8	2	TLGMLMEGLK					
			561.2	2	NPFYTPSPAK					
			583.8	2	QPLPETLQK					
			630.8	2	TLFPIFVNPVN					
			678.2	2	AATYFVPGSEVK					
			811.3	3	GAGTECRAATDECDMoxADLCTGR	59	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP		
42	>97 ▼		627.3	2	LYCVDSPPANK	55	<i>G. intermedius</i> AJU7146	PIII-SVMP		
			499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
			721.7	2	DECDMADLCTGR	51	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP		
			499.7	2	SHDNAQLLT	53	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP		
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK	52	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
			441.7	2	IFLTCTK	666	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO		
			462.7	2	FEPLPPK					
			555.7	2	FDEIVGGMDK					
			569.2	2	HDDIFAYEK					
			583.3	2	IKFEPLPPK					
43	52 ▼		676.8	2	SAGQLYEESLQK					
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK					
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK					
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	139	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO		
			656.3	3	YLIDNRPPCILNIPLR	92	<i>B. atrox</i> C5HSD2	PIII-SVMP		
			826.4	2	IYEIVNILEIYR	81	<i>E. coloratus</i> ADH47614	PIII-SVMP		
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	53	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP		
			572.8	2	YHINLIDR	262	<i>B. atrox</i> C5HSD4	PIII-SVMP		
			547.5	3	YOYLDNGMVDHGTK					
			977.6	2	YLISHTPOCILNEPLR					
44	0.021	43 ▼		681.9	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR				
				613.8	2	EVTVTYQTSK	94	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
				743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
				569.2	2	HDDIFAYEK	62	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
				453.2	2	VADISMAAK	34	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB	
				507.8	2	CILNEPLR	56	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
				521.8	2	SSGNPILLNK	30	<i>G. brevicornis</i> B6EW78	5'-nucleotidase	
				640.2	2	AAYPELPAEYR	180	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
				506.5	3	NDDALDKDMLVLR				
				548.7	2	TLTSGEWR	71	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.017	28 ▼		507.8	2	CILNEPLR	37	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PII-SVMP)		
0.127	26 ▼		449.7	2	ERDLLPR	147	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)		
			548.2	2	YNSNLTIR					
			565.2	3	YIELAVVADHGMFTK					
45	0.049	16 ▼		547.7	2	YNSNLTIR	118	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
				548.7	2	TLTSGEWR				
				643.5	3	DCPPDWSSYEGHCYR	77	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL	
				578.9	3	DTPFPCPSDWSTHR	50	<i>B. jararaca</i> AAB36081	CTL	
				553.2	2	TDVFWIGLR	35	<i>M. lebetina</i> B4XSZ6	CTL	
				620.9	3	DCPSGWSYEGHCYR	81	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	
				547.7	2	YNSNLTIR	69	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
				548.7	2	TLTSGEWR				
				643.5	3	DCPSDWSYEGHCYR	81	<i>B. asper</i> P0DJC8	CTL	

39	0.012	12 ▼	547.7	2	YNSNLTIR	68	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.7	2	TLTSFGWR			
	0.030	8 ▼	547.8	2	YNSNINIR	58	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP (fragment)
	0.033	>97 ▼						PIII-SVMP
	0.002	>97 ▼						LAO
	0.183	52 ▼	441.7	2	IFLTCTK	257	<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
			613.8	2	EVTIVYQTSAK			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
	0.067	52 ▼	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	45	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	33	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
	0.297	37 ▼	580.9	3	MAHELGYNLGIDHDR	61	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PIII-SVMP
	0.114	31 ▼	640.2	2	AAYPELPAEYR	72	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.093	28 ▼						SVSP
	0.026	28 ▼						PI-SVMP
0.207	26 ▼						PI-SVMP	
0.072	16 ▼						PI-SVMP	
0.043	16 ▼						CTL	
0.203	15 ▼						PI-SVMP	
0.025	15 ▼						CTL	
0.131	12 ▼						PI-SVMP	
0.021	12 ▼						CTL	
40		>97 ▼					<i>B. atrax</i> ALL27300	LAO
			441.7	2	IFLTCTK	305		
			563.7	2	FDEIVGGMaxDK			
			569.2	2	HDDIFAYEK			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
			561.2	2	NPFVTPSPAK	216	<i>C. adamanteus</i> J3SBP3	PDE
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.8	2	TLPIFVNPVN			
			678.3	2	AATYFWPGSEVK			
			403.2	2	SVPFEAR			
			507.8	3	ADDRNPLEEFCFR	113	<i>P. flavoviridis</i> BANR2021	PDE
			729.7	2	DECDMaxADLCTGR	54	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			627.2	2	LYCVDSSPANK	53	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
	0.014	>97 ▼					<i>G. intermedius</i> AJU7146	PIII-SVMP
0.001	>97 ▼						LAO	
0.083	52 ▼	563.7	2	FDEIVGGMaxDK	538	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		583.3	2	IKFEPPLPK				
		647.2	2	EGWYANLGPMPR				
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		704.8	2	LPTSMYQAIQEK				
		743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.010	52 ▼	507.9	3	ADDRNPLEEFCFR	159	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
		687.8	2	NDPDMVVDLGTK	84	<i>B. jararacusus</i> AAP78951	PIII-SVMP	
		885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	60	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP	
		499.3	3	QKPYCILNEPLR	59	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
		555.2	2	GDEYFYCR	34	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
0.006	37 ▼	666.8	2	VVPELFAWER	38	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
0.074	37 ▼	569.2	2	HDDIFAYEK	30	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
0.035	31 ▼						SVSP	
0.053	28 ▼						SVSP	
0.100	26 ▼						PI-SVMP	
0.022	23 ▼						Unknown	
0.035	16 ▼						PI-SVMP	
0.021	16 ▼						CTL	
0.011	15 ▼						PI-SVMP	
0.091	15 ▼						CTL	
0.009	12 ▼						PI-SVMP	
0.057	12 ▼						CTL	

Tabla Suplementaria S9. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BASUP1. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.859									Unknown
2	0.25									Unknown
3	0.107									LAO (fragment)
4	0.0209		7413.1/7212.7/7025.83	430.2	1	XNEDSGY		<i>de novo</i>	~ <i>B. atrax</i> ALL27300	SVMPI inhibitor
	0.3591			706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
5	0.7761	14 ▼	7560.1/7590.1/7359.7	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	57	<i>de novo</i>	<i>B. atrax</i> P18618	Disintegrin
	6.1110			428.7	2	TVNGFYR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
	0.1119			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	4.7183			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.0334			706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
6	0.0143	14 ▼	7560.1/7359.7/7173.0	640.9	3	GDNPDDRCTGQSDACPR	28	<i>de novo</i>	<i>B. jararacussu</i> A43020	Disintegrin
	0.9803			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.6267			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
7	0.0143		7560.1/7542.1/7155.0	444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	SVMP inhibitor
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				708.4	1	TXVFDN		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				585.8	2	XNTVNGFYRS		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
8	1.076		5582.3	459.2	2	(354.14)PPRPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacussu</i> AAP83421	BPP
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> POC718	BPP
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
9	0.269		5581.3/7897.2/8772.9	567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				620.8	2	(242.13)BPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
10	4.368		5481.6/6851.3/5284.5	685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
11	2.379		6495.4/5647.4/5481.6	480.3	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				435.8	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
12	1.308		3672.9/4896.6/5064.6	612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				435.8	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85172	BPP 13b
13	0.169		5805.3/5821.3/5837.3	612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85173	BPP 13b
				620.8	2	(242.13)BPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85174	BPP 13b
14	1.3559	35 ▼		514.8	2	IPCAPEDEVK	93		<i>B. asper</i> P84035	DC-fragment
				578.8	2	KIPCAPEDEVK				
	0.0047	30 ▼		936.4	2	NGQPCLNLLGYCYNGK	39		<i>B. jararacussu</i> AAP78951	DC-fragment
	0.2734		5576.2/6513.6/6721.7	435.8	2	PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
15	0.148		5576.2/5592.2/9777.3	834.4	2	(554.21)GWPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
				898.4	2	ZKWEQGWPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> Q9PW56	BPP
16	0.154		4771.1/4364.9/5577.2	796.0	4	(2084.55)XTTSFGWEWR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				834.4	2	(554.21)GWPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				898.4	2	ZKWEQGWPPRPPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> Q9PW56	BPP
17	0.298		7163.9/9759.2/9421.0	708.4	2	VEDNYVXGXTQF		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
18	0.304		10411.5/10718.6/10072.2	642.9	4	(797.92)EQDSSQXTTSFGWEWR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L6	PII-SVMP (fragment)
				546.0	3	(830.49)EXWSDR		<i>de novo</i>	~ <i>B. newioidi</i> ADO21510	PII-SVMP (fragment)
19	4.857	16 ▼		401.7	2	AVAICLR	317		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				460.3	2	MILQETGK				
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR				
				546.6	3	DKTIVCGENNSCLK				
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR	78		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
15 ▼			13817.7/13931.7/13833.7	460.3	2	MILQETGK	141		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
12 ▼				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
8 ▼				697.8	2	TIVCGENNSCLK	62		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR				
20	0.532		13788.9/13817.7/13931.5	584.8	2	VSDYTEWIR	105		<i>B. jararacussu</i> O77229	Unknown
21	0.482	32 ▼		672.8	2	SIAGNTDVTCP				SVSP
				509.6	3	IIGDECNINEHR	74		<i>B. fonsceai</i> PODMH6	SVSP
				559.3	2	TLCAKILKGGK	64		<i>C. adenantus</i> AEJ32003	SVSP
				596.8	2	IMoxGWGTSITSPK	55		<i>D. stamensis</i> ESL0E3	SVSP
22	200 ■			722.3	2	YICDNQDTISSK	1258		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015665590	Serum albumin-like
				740.4	2	LGEYGFQNALIVR				
				820.5	2	KVPQVSTPTLVEVSR				
				843.7	3	QNCQDFEKLGEYGFQNALIVR				
				722.3	2	YICDNQDTISSK	104		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015665590	Serum albumin-like
				507.8	2	QTALVELLK				
				461.7	2	AEFVEVTK				
80 ■				461.7	2	AEFVEVTK	586		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015665590	Serum albumin-like
				501.3	2	ALKAWSVAR				
				582.3	2	LVNELTEFAK				
				722.3	2	YICDNQDTISSK				
				511.6	3	LKECCDKLLEK				
				547.3	3	KVPQVSTPTLVEVSR				
55 ■				461.7	2	AEFVEVTK	735		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015665590	Serum albumin-like
				507.8	2	QTALVELLK				
				554.3	2	EACFAVEGPK				
				547.3	3	KVPQVSTPTLVEVSR				
				722.3	2	YICDNQDTISSK				
41 ■				461.7	2	AEFVEVTK	107		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015665590	Serum albumin-like
				722.3	2	YICDNQDTISSK				
25 ■			26433.7/26637.2	478.6	3	DDEVKDIMLIK	221		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	IMoxGWGTSITSPK				
				570.8	2	VSDYTEWIK				
				621.8	2	SIAGNTAAACPP				
				756.8	2	VIGGDECNINEHR	110		<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
				826.4	3	VSNSEHAPLSPPSPVQSVCR	234		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
	0.536	30 ▼		595.8	2	IMGWGTISPTK				
				570.8	2	VSDYTEWIK				
				621.8	2	SIAGNTAAACPP				
				404.2	3	INLDHAVCR	48		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	42		<i>D. acutus</i> ACF17164	SVSP
23	0.8737	43 ▼		559.3	2	SVANDDEVIR	160		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				502.6	3	SVANDDEVIRYPK				
	0.2464	43 ▼		418.7	2	VAAICFR	41		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
	1.0715	32 ▼		596.8	2	VMoxGWGTSITSPK	87		<i>B. alternatus</i> POCG03	SVSP
				559.3	2	SVANDDEVIR	69		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	1.0812	29 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	121		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				603.8	2	IMoxGWGTSITSPK	69		<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR				
	10.1302	15 ▼	13772.8/13788.9/13754.8	502.5	3	CCFVHDCYCK	121		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				418.7	2	VAAICFR				
	1.0130	8 ▼		880.4	3	MDVYSFSEENGDIVCGDDPCKK	74		<i>G. halyx</i> O42191	D49-PLA2
	0.6202	32 ▼		418.7	2	VAAICFR	<i>de novo</i>		~ <i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR	119		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDMLVLR	99		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				640.3	2	AAYPELPAEYR				
				559.3	2	SVANDDEVIR	72		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				500.2	3	VIGGDECNINEHR	36		<i>G. halyx</i> O9YGI2	SVSP
	0.3028	30 ▼		506.6	3	NDDALDKDMLVLR	172		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP

				640.3	2	AAYPELPAEYR			
				500.2	3	VVGGDECNINEHR	64	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
				559.3	2	SVANDDEVIR	57	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
25	0.1032	116 ▼		481.7	2	EAYNGLPAK	152	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				559.3	2	SVANDDEVIR			
				477.6	3	NVITDKDIMLIR			
	0.6862	57 ▼		857.9	2	VIGGDECNINEHPFL	64	<i>B. pauloensis</i> PODJF1	SVSP
				481.8	2	EAYNGLPAK	207	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				559.3	2	SVANDDEVIR			
				477.6	3	NVITDKDIMLIR			
				773.4	3	NSEHIALPLSLSPNPPSVGVCRCR	204	<i>B. atrox</i> P04971	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	68	<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
				568.8	2	TLCAGIMEGGK	42	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015671558	SVSP
	3.6186	31 ▼	28823.8/28011.1	715.9	2	NVITDKDIMLIR	230	<i>B. atrox</i> P04971	SVSP
				773.4	3	NSEHIALPLSLSPNPPSVGVCRCR			
				481.8	2	EAYNGLPAK			
				559.3	2	SVANDDEVIR	206	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				509.6	3	IIGGDECNINEHR	79	<i>A. bilineatus</i> Q9PSN3	SVSP
26	0.402	32 ▼	28823.8/28011.7	482.6	3	DDVLDKDIMLIR	158	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR			
				559.3	2	SVANDDEVIR	69	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	82	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
				568.8	2	TLCAGIMEGGK	52	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015671558	SVSP
27	0.281								Unknown
28	0.3046	31 ▼		548.8	2	TLTSFGGEWR	123	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				449.8	2	ERDLLPR			
	0.0298	31 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	85	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	IMoxGWGTISPTK			
				500.2	3	VIGGDEFNINEHR	63	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
	0.3466	29 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	161	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGGEWR			
				449.8	2	ERDLLPR			
				556.3	2	SCIMoxASVLSK	121	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
29	12.0800	28 ▼		449.8	2	ERDLLPR	371	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
				790.9	2	VHEMLNTVNGFYR			
				589.0	3	SDVHAPLANLEVWSK			
				548.8	2	TLTSFGGEWR	253	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				611.3	2	HNQCILNKP	200	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	0.3140	22 ▼	24438.3/24153.3/24032.2	547.8	2	YNSNLNTR	89	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				449.8	2	ERDLLPR			
	0.7604	14 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	126	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGGEWR			
	0.3207	10 ▼		556.3	2	SCIMoxASVLSK	59	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP (fragment)
	0.1566	27 ■		449.8	2	ERDLLPR	80	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
30				548.8	2	TLTSFGGEWR			
	0.5824	25 ■	23061.4/24438.3/24153.2	547.8	2	YNSNLNTR	111	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				449.8	2	ERDLLPR			
	0.2398	27 ■		547.8	2	YNSNLNTR	115	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGGEWR			
				556.3	2	SCIMoxASVLSK	87	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	1.0952	25 ■	23933.5/23173.7	547.8	2	YNSNLNTR	97	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				449.8	2	ERDLLPR			
32	0.476		23933.5/24438.5/23046.5						Unknown
33	0.1363	>116 ■							PDE
									LAO
	0.4697	52 ■		532.7	2	NPLEEFCR	478	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	PIII-SVMP
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				555.7	2	FDEIVGGMDK			
				583.3	2	IKFEPLPPK			
				462.7	2	FEPPLPK			
				507.9	3	ADDRNPLEEFCR	225	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO
34	0.0157	200 ■		678.3	2	AATYFWPGSEVK	138	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
				561.3	2	NPFTPSPAK			
				583.9	2	QPLPETLQLK			
				630.9	2	TFLPIFVNPVN			
	0.0700	>116 ■		678.3	2	AATYFWPGSEVK	333	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
				554.8	2	TLGMoxLMEGLK			
				561.3	2	NPFTPSPAK			
				533.8	2	CSSITELEK			
				642.0	3	VRDVELLTGLNFYSGLK			
				583.8	2	QPLPETLQLK			
				630.9	2	TFLPIFVNPVN			
	0.0035	>116 ■		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	80	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
	0.0056	>116 ■		514.8	2	IPCAPEDVK	28	<i>B. atrox</i> AQ599160	PIII-SVMP
	0.3964	66 ■		585.3	2	AYIATMCDPK	147	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				514.8	2	IPCAPEDVK			
				586.8	2	TDISPPVCGN	45	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
	0.2115	60 ■		532.7	2	NPLEEFCR	387	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
				462.8	2	FEPPLPK			
				441.7	2	IFLTCTK			
				463.6	3	KWFEDDGIHGGK			
	0.0552	60 ■		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	172	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO
	0.0655	52 ■		514.8	2	IPCAPEDVK	31	<i>B. atrox</i> AQ599160	PIII-SVMP
				441.7	2	IFLTCTK	152	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
				507.8	3	ADDRNPLEEFCR			
	0.0166	52 ■		514.7	2	IPCAPEDVK	32	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		26 ■		547.8	2	YNSNLNTR	120	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGGEWR			
				500.2	3	VVGGDECNINEHR	47	<i>B. cotiara</i> P0DMH5	SVSP
	0.0529	>116 ▼		678.3	2	AATYFWPGSEVK	115	<i>C. adamanteus</i> J3SEZ3	PDE
				561.3	2	NPFTPSPAK			
				630.8	2	TFLPIFVNPVN			
	0.3310	>116 ▼		578.8	2	KIPCAPEDVK	90	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				514.8	2	IPCAPEDVK			
				499.7	2	SHDNAQLLT	40	<i>B. newiedi</i> AD021503	PIII-SVMP
				586.7	2	TDISPPVCGN	41	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
	0.0764	>116 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	52	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
	0.3675	>97 ▼							Unknown
	0.2224	81 ▼		678.3	2	AATYFWPGSEVK	264	<i>C. adamanteus</i> J3SEZ3	PDE
				531.8	2	YGPVSGEIK			
				554.8	2	TLGMoxLMEGLK			
				561.3	2	NPFTPSPAK			
				533.8	2	CSSITELEK			
				583.8	2	QPLPETLQLK			
				630.8	2	TFLPIFVNPVN			



0.0581	81	514.7	2	IPCAPEVDK	79	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		578.7	2	KIPCAPEVDK			
		499.7	2	SHDNAQLLT			
4.7387	57	585.3	2	AYIATMCDPK	149	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEVDK			
		514.8	2	IPCAPEVDK			
		569.3	2	YKDDLKIK	49	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
		586.8	2	TDIISPPVCGN	45	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
		499.7	2	SHDNAQLLT	41	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.2283	50	569.3	2	HDDIFAYEK	105	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
1.1721	50	578.8	2	KIPCAPEVDK	90	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK			
		499.7	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		586.8	2	TDIISPPVCGN	29	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
0.2904	40	578.8	2	KIPCAPEVDK	79	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK			
0.7850	40	499.8	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		586.7	2	TDIISPPVCGN	42	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
0.8220	28	449.8	2	ERDLLPR	85	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		548.3	2	SCIMASVLSK			
0.2323	20	499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.0559	20	514.8	2	IPCAPEVDK	32	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP (fragment)
0.2650	18	499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.0997	16						PI-SVMP
0.1111	16						CTL
0.0998	14						PI-SVMP
0.0665	14						CTL
36	0.0921	200	2	DECDMADLCTGR	74	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
		729.8	2	DECDMoxADLCTGR			
		499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK	27	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.2448	>97	728.9	2	LVLVADYImoxYLK	184	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
		729.8	2	DECDMoxADLCTGR			
		419.7	2	SAECTDR			
		401.7	2	GMVLPGTK			
		502.3	2	DMPQCILK	128	<i>G. habs</i> Q8AW15	PIII-SVMP
		806.0	3	GAGTECR AATDECDMADLCTGR			
		627.3	2	LYCVDSSPANK	117	<i>G. intermedius</i> AJ177146	PIII-SVMP
		843.7	3	NPCNIIYSPNDEDKGmoxVLPGTK			
0.0151	>97	678.3	2	AATYFWPGSEVK	91	<i>C. adamantenus</i> J3SEZ3	PDE
		533.8	2	CSSITELEK			
		583.8	2	QPLPETLOLK			
0.2104	97	499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		502.3	2	NMPQCILK	170	<i>G. intermedius</i> AJ177146	PIII-SVMP
		627.3	2	LYCVDSSPANK			
		843.7	3	NPCNIIYSPNDEDKGmoxVLPGTK			
		690.3	2	ACSNQCV DVNR			
		499.7	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.2816	66	729.8	2	DECDMoxADLCTGR	58	<i>P. flavoviridis</i> O90Z13	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK	95	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEVDK			
		499.8	2	SHDNAQLLT	41	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.0913	52	532.7	2	NPLEECFR	395	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		655.3	2	EGWYANLGP MoxR			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		555.8	2	FDEIVGGMDK			
		462.8	2	FEPPLPK			
		441.7	2	IFLTCTK			
		630.8	2	FWEDDGIHGGK			
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	202	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO
		532.7	2	NPLEECFR			
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.0038	52	897.4	2	LIPGAQCEDEGCCER	74	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP
		548.8	2	TITSGFEWR	33	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
0.0611	48	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	96	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		441.7	2	IFLTCTK			
0.0457	48	548.8	2	TITSGFEWR	33	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP
0.0628	26	548.8	2	TLTSGFEWR	100	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		449.8	2	ERDLLPR			
		548.3	2	YNSNIDTR	130	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
0.0147	26	640.3	2	AAYPELPAEYR	59	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		500.2	3	VVGGDECNINEHR	45	<i>B. cotiara</i> P0DMH5	SVSP
0.0123	26	453.2	2	NWDDAER	45	<i>C. adamantenus</i> AEJ31970	CTL
0.0502	23	449.8	2	ERDLLPR	94	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
		564.2	2	AYTGMCDPR			
0.0612	23	504.9	3	VIGGNECNINEHR	29	<i>D. acutus</i> AAB26159	SVSP
37	0.0617	>97	2	AATYFWPGSEVK	176	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
		561.3	2	NPVTPSPAK			
		533.8	2	CSSITELEK			
		630.9	2	TFLPIFVNPVN			
0.0878	>97	721.8	2	DECDMADLCTGR	75	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
		729.8	2	DECDMoxADLCTGR			
		690.3	2	ACSNQCV DVNR	73	<i>G. habs</i> Q8AW15	PIII-SVMP
0.1954	97	548.8	2	TITSGFEWR	59	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEVDK	73	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK			
0.8960	66	548.8	2	TLTSGFEWR	66	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEVDK	111	<i>B. atrox</i> AQS99160	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK			
		401.7	2	GMVLPGTK			
0.0146	66	919.7	3	HDCDLPECTGQSADCP MoxDDFQR	107	<i>B. erythromelas</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK	59	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		509.0	3	SVAIIEHDSIISLK	50	<i>A. contortrix</i> O42138	PIII-SVMP
		548.8	2	TITSGFEWR	32	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
		586.8	2	TDIISPPVCGN	29	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
0.1259	56	499.8	2	SHDNAQLLT	45	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
		509.0	3	SVAIIEHDSIISLK	44	<i>A. contortrix</i> ACV83929	PIII-SVMP
		548.8	2	TITSGFEWR	33	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEVDK	31	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.3564	52	532.8	2	NPLEECFR	493	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
		655.3	2	EGWYANLGP MoxR			
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		555.8	2	FDEIVGGMDK			
		462.8	2	FEPPLPK			
		441.7	2	IFLTCTK			
		463.6	3	KFWEDDGIHGGK			
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	190	<i>B. leucurus</i> P0D89	LAO
0.0709	52	547.8	2	YNSNLNTR	110	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSGFEWR			
		514.8	2	IPCAPEVDK	38	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.0967	48	577.3	2	YPGSPGSYAVR	212	<i>B. jararaca</i> Q9Y1B5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
		532.8	2	YFPPQLDGGK			

		627.8	2	WSPSDSLYGSR			
0.1789	48 *	547.8	2	YNSNLNTR	125	<i>B. asper</i> Q072L5	PIII-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
0.2153	40 *	666.9	2	VVPESLFAWER	174	<i>O. okinavensis</i> BAN82155	PLB
		506.2	2	TWAEFFEK			
		470.7	2	VTDMESMK			
		597.8	2	NPNCNTCCR			
0.0185	40 *	453.2	2	VADISMAAK	159	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB
		532.8	2	YFPPQLDGGK	86	<i>B. jararaca</i> Q9YIB5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
		721.9	2	LIIFFDGEEAFVR			
5.9311	26 *	408.2	3	KYNSNLNTR	264	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		547.8	2	YNSNLNTR			
		626.7	3	KWVHEMLNTVNGFFR			
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
		494.8	4	TLTSFGWEWRERDLLPR			
		449.8	2	ERDLLPR			
2.0585	24 *	547.8	2	YNSNLNTR	105	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR			
		611.3	2	HNQCILNKP			
1.2246	14 *	547.7	2	YNSNLNTR	143	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		548.7	2	TLTSFGWEWR			
0.2547	12 *						
0.1509	8 *						
	16 *	547.7	2	YNSNLNTR	111	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		548.7	2	TLTSFGWEWR			
		497.2	2	SYVWGXGR	de novo	<i>-P. flavoviridis</i> BAN81992	CTL
	14 *	547.7	2	YNSNLNTR	117	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		548.2	2	TLTSFGWEWR			
		640.2	3	DCPSDSSYEGHCYR	de novo	<i>-B. asper</i> P0DJC9	CTL
	12 *	547.7	2	YNSNLNTR	134	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
		548.7	2	TLTSFGWEWR			
		449.7	2	ERDLLPR			
38	0.0054	>97 *			215	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
				678.3	2	AATYFWGSEVK	
				561.3	2	NPVYTPSPAK	
				533.8	2	CSSITELEK	
				583.8	2	QPLPETLQK	
				630.9	2	TFLPIFVNPVN	
	0.0023	>97 *			99	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK	
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK	
				441.7	2	IFLTCTK	
	0.0127	>97 *			65	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
				499.8	2	SHDNAQLLT	PIII-SVMP
				507.8	2	CILNEPLR	PIII-SVMP
				690.3	2	ACSNGQCV DVNR	PIII-SVMP
	0.0142	97 *			40	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015683145	PIII-SVMP
	0.0982	66 *			96	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
				507.8	2	CILNEPLR	
				514.8	2	IPCAPEDVK	
				578.8	2	KIPCAPEDVK	84
				914.4	3	HDCDLPESTGQSDPCMDDFQR	80
				786.9	2	ENGVNIPCAKEDVK	56
				718.6	3	LHSWVECESGACCDQCR	53
	0.0017	66 *			31	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
	0.0428	52 *			431	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK	
				647.3	2	EGWYANLGPMPR	
				676.8	2	SAGQLYEESLQK	
				569.3	2	HDDIFAYEK	
				555.8	2	FDEIVGGMDK	
				704.9	2	LPTSMYQAIQEK	
				441.7	2	IFLTCTK	
	0.0288	52 *			237	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
				528.7	2	QCVDTTAY	
				499.6	3	QKQOCILNEPLR	
				881.7	3	SECDAESCTGQSAOQPTDDFHK	
				979.8	3	TDIVSPVCGNELLEMOxGEECDGSPR	
				777.9	2	IVSPVCGNELLEK	161
				507.9	3	ADDRNPLEECSR	155
				886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	59
				499.8	2	SHDNAQLLT	34
	0.0172	48 *			306	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK	
				647.3	2	EGWYANLGPMPR	
				676.8	2	SAGQLYEESLQK	
				569.3	2	HDDIFAYEK	
				441.7	2	IFLTCTK	
				507.9	3	ADDRNPLEECSR	155
	0.0251	48 *			78	<i>B. leucurus</i> P0DI89	LAO
	0.0065	48 *			78	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
				507.8	2	CILNEPLR	70
				474.8	2	LVIADYR	67
				548.8	2	TLTSFGWEWR	32
	0.0386	28 *			119	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
	0.0017	28 *			48	<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
	0.0011	28 *			de novo	<i>-C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
	0.0373	26 *			200	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR	
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
				449.8	2	ERDLLPR	
				610.8	2	HNQCILNKP	
				556.3	2	SCIMoxASVLSK	154
	0.0049	26 *			153	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR	153
				640.3	2	AAYPELPAEYR	
				500.2	3	VVGGDECNINEHR	57
	0.0018	26 *			de novo	<i>B. cotiara</i> P0DMH5	SVSP
	0.0455	24 *			87	<i>-C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
				547.8	2	YNSNLNTR	
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
	0.0182	24 *			66	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				640.3	2	AAYPELPAEYR	
				500.2	3	VVGGDECNINEHR	46
	0.0302	23 *			117	<i>B. jararaca</i> POC7A9	PI-SVMP
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
				449.8	2	ERDLLPR	
				547.8	2	YNSNLNTR	118
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
				497.3	2	IIWIGLR	37
				453.2	2	NWDDAER	de novo
				547.8	2	YNSNLNTR	122
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
				547.8	2	YNSNLNTR	
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
				547.8	2	YNSNLNTR	98
				548.8	2	TLTSFGWEWR	
39	0.0093	>97 *			221	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
				678.3	2	AATYFWGSEVK	
				561.3	2	NPVYTPSPAK	
				533.8	2	CSSITELEK	
				583.8	2	QPLPETLQK	
				630.9	2	TFLPIFVNPVN	
	0.0014	>97 *			130	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.9	2	ETDYEEFLEIAK	
				569.3	2	HDDIFAYEK	
				441.7	2	IFLTCTK	
	0.0042	>97 *			58	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
				548.8	2	TLTSFGWEWR	PIII-SVMP
				690.3	2	ACSNGQCV DVNR	PIII-SVMP
				507.8	2	CILNEPLR	PIII-SVMP

	0.0068	>97 <sup>■</sup>	453.2	2	NWDDAER	44	<i>C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
	0.0183	97 <sup>■</sup>					<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
	0.0360	67 <sup>■</sup>	578.8	2	KIPCAPEVDK	84		PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEVDK		<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			547.7	2	YNSNLNTR	121		
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
	0.0046	67 <sup>■</sup>	640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	39	<i>B. asper</i> P0DIC9	CTL
	0.0051	67 <sup>■</sup>	507.9	3	ADDRNPLEEFCR	30	<i>B. leucurus</i> P0DB89	LAO
	0.0273	58 <sup>■</sup>						PIII-SVMP
	0.0826	52 <sup>■</sup>	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	319	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			462.8	2	FEPPLPPK			
			441.7	2	IFLCTCK			
	0.2073	52 <sup>■</sup>	499.3	3	OKPOCILNEPLR	205	<i>B. neuwiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
			974.4	3	TDIVSPPVCGNELLEMGEEDCGSPR			
			528.7	2	QCVDTVITAY			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	144	<i>B. leucurus</i> P0DB89	LAO
			555.2	2	GNEYFYCR	132	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			777.9	2	IVSPPVCGNELLEK	84	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	67	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			474.8	2	IVIVADYR	42	<i>B. neuwiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
	0.0438	28 <sup>■</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	171	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			449.8	2	ERDLLPR			
	0.0023	28 <sup>■</sup>	500.2	3	VIGGDEFNINEHR	34	<i>D. acutus</i> AAB26159	SVSP
	0.0290	26 <sup>■</sup>	506.6	3	NDDALDKDLMLVLR	122	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR			
	0.0201	26 <sup>■</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	94	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.8	2	SCIMASVLSK			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	84	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			500.2	3	VVGGDECNINEHR	64	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
	0.0157	26 <sup>■</sup>	640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	35	<i>B. asper</i> P0DIC9	CTL
			453.2	2	NWDDAER	32	<i>C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
	0.1257	24 <sup>■</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	111	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			449.8	2	ERDLLPR			
	0.0120	24 <sup>■</sup>	595.8	2	IMGWGTISPTK	110	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
			570.8	2	VSDYTEWIK			
			504.9	3	VVGGDECNINEHR			
			640.3	2	AAYPELPAEYR	56	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.0110	12 <sup>■</sup>						PI-SVMP
	0.0106	8 <sup>■</sup>						PI-SVMP
40	0.0070	>97 <sup>■</sup>	678.3	2	AATYFWPGSEVK	163	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
			561.3	2	NPFTYTPAK			
			533.8	2	CSSITELEK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.9	2	TFLPIFVNPVN			
	0.0061	>97 <sup>■</sup>	721.8	2	DECDMADLCTGR	64	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			499.8	2	SHDNAQLT	44	<i>B. neuwiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR	52	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			507.7	2	CILNEPLR	73	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEVDK			
	0.0071	>97 <sup>■</sup>	563.7	2	FDEIVGGMoxDK	148	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
	0.0139	97 <sup>■</sup>						PIII-SVMP
	0.0046	67 <sup>■</sup>	563.7	2	FDEIVGGMoxDK	102	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
	0.0314	67 <sup>■</sup>	507.7	2	CILNEPLR	68	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEVDK			
			508.9	3	SVAIHEDHSIISLK	38	<i>A. contortrix</i> O42138	PIII-SVMP
	0.0667	58 <sup>■</sup>	507.8	2	CILNEPLR	57	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			586.8	2	TDIISPPVCGN	44	<i>B. erythromelus</i> Q8UVG0	PIII-SVMP
			567.9	3	KENGVNIPCAKEDVK	34	<i>B. neuwiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			1011.4	2	YINIVDPQCILNEPLR	56	<i>C. adamanteus</i> AEJ31991	PIII-SVMP
	0.0069	52 <sup>■</sup>	563.7	2	FDEIVGGMoxDK	233	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
	0.1692	52 <sup>■</sup>	555.2	2	GNEYFYCR	90	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			974.3	3	TDIVSPPVCGNELLEMGEEDCGSPR			
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	64	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			507.7	2	CILNEPLR	50	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
	0.0016	52 <sup>■</sup>	497.2	2	IHVWIGLR	54	<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL
	0.0289	48 <sup>■</sup>	528.7	2	QCVDTVITAY	66	<i>B. neuwiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR			
			507.8	2	CILNEPLR	57	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
	0.0291	28 <sup>■</sup>						PI-SVMP
	0.0015	28 <sup>■</sup>						SVSP
	0.0267	26 <sup>■</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	95	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			556.3	2	SCIMoxASVLSK			
	0.0068	26 <sup>■</sup>	500.2	3	VVGGDECNINEHR	46	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
	0.0056	26 <sup>■</sup>	453.2	2	NWDDAER	de novo	<i>-C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
	0.0601	24 <sup>■</sup>	548.8	2	TLTSFGWEWR	76	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.7	2	YNSNLNTR	54	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.0461	24 <sup>■</sup>	640.3	2	AAYPELPAEYR	115	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			511.9	3	NDDALDKDLMLVLR			PI-SVMP
	0.0104	12 <sup>■</sup>						PI-SVMP
	0.0082	8 <sup>■</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	95	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
41	0.0231	>97 <sup>■</sup>	403.2	2	SVPFEAR	233	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			533.8	2	CSSITELEK			
			554.8	2	TLGMLMoxEGLK			
			561.3	2	NPFTYTPAK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			678.3	2	AATYFWPGSEVK			
	0.0092	>97 <sup>■</sup>	532.7	2	NPLEEFCR	175	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
	0.0197	>97 <sup>■</sup>	729.8	2	DECDMoxADLCTGR	93	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR	84	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			690.3	2	ACSNGQCVQDVNR	66	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015683145	PIII-SVMP
			507.8	2	CILNEPLR	59	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
	0.0398	97 <sup>■</sup>						PIII-SVMP
	0.0269	67 <sup>■</sup>	510.6	3	KIPCAPEVDKCGR	124	<i>B. atrox</i> AQS99160	PIII-SVMP
			467.9	3	IPCAPEVDKCGR			
	0.0460	67 <sup>■</sup>	640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	81	<i>B. asper</i> P0DIC9	CTL
			999.4	2	LTPGQCADGLCCDQCR	48	<i>B. jararaca</i> Q0NZY0	PIII-SVMP
			762.9	2	SVAIHEDHSIISLK	78	<i>A. contortrix</i> O42138	PIII-SVMP
	0.0293	67 <sup>■</sup>	655.2	2	EGWYANLGPMPoxR	107	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
	0.0825	58 <sup>■</sup>	1011.5	2	YINIVDPQCILNEPLR	120	<i>C. adamanteus</i> AEJ31991	PIII-SVMP
			528.8	2	QCVDTVITAY			
	0.0038	58 <sup>■</sup>	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	87	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			

			507.8	2	CILNEPLR	79	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDEVK			
			787.4	2	ENGVNIPCAKEDVK	68	<i>B. newiiedi</i> ADO2150	PIII-SVMP
			607.2	2	DLCCDAATCK	68	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
0.3015	50 *		586.8	2	TDHISPPVCGN	30	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
0.1317	50 *		607.2	2	DLCCDAATCK	68	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
0.1966	46 *		676.9	2	SAGQLYEESLQK	36	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			572.8	2	YTHNLDIR	445	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
			977.5	3	YLSHTPQCILNEPLR			
			820.9	2	YQVLDNGMVDHGTK			
			826.5	2	IYEIVNILNEIR	90	<i>E. coloratus</i> AD47614	PIII-SVMP
0.0084	46 *		860.0	2	SLEDGLTYIEOIPK	35	<i>P. elegans</i> BAP39922	PLB
0.0508	36 *		507.8	2	CILNEPLR	56	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
			572.8	2	YTHNLDIR	47	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
0.0224	34 *		507.8	2	CILNEPLR	56	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PIII-SVMP
0.0841	28 *		547.8	2	YNSNLNTR	123	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			507.8	2	CILNEPLR	46	<i>C. adamanteus</i> J3S830	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.0015	28 *		559.3	2	SVANDEDEVIR	39	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
0.0332	26 *		511.9	3	NDDALDKDLMoxLVR	122	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR			
0.0912	26 *		547.8	2	YNSNLNTR	109	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			556.3	2	SCIMoxASVLSK			
			610.8	2	HNPCILNKP	64	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			449.7	2	ERDLLPR	130	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
0.2651	24 *		504.9	3	VIGGDECNINEHR	46	<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
			449.8	2	ERDLLPR	215	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.8	2	YNSNLNTR			
			527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
			564.2	2	AYTGMCDPR	203	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.0211	12 *		565.3	3	YIELAVVADHGMFTK	193	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
			449.7	2	ERDLLPR	103	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP
			548.7	2	TLTSFGWEWR			
0.0056	12 *		563.7	2	FDEIVGGMoxDK	45	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
0.0245	8 *		449.7	2	ERDIIPR	96	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
			548.2	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	66	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK	39	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
			497.3	2	IHWIGLKR	33	<i>D. acutus</i> Q9DEF9	CTL
			453.2	2	NWDDAER	de novo	<i>-C. adamanteus</i> AEJ31970	CTL
			547.8	2	YNSNLNTR	120	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			590.2	2	STDNQWWSR	de novo	<i>-B. moiojeni</i> ATU85533	CTL
			449.8	2	ERDLLPR	175	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.7	2	TITSFGWEWR			
42	0.0413	>97 *	570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
			678.3	2	AATYFWPGSEVK	242	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			554.8	2	TLGMLMoxEGLK			
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			533.8	2	CSSITELEK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.8	2	TFLPIFVNPVN			
0.0096	>97 *		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	158	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			441.7	2	IFLTCTK			
0.0049	>97 *		679.8	2	ASQNLTPQOQR	31	<i>G. hahys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
			499.7	2	SHDNAQLLT	30	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.0359	97 *							
0.0862	67 *		762.9	2	SVAIIEDHSIISLK	72	<i>A. contortrix</i> O42138	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDEVK	44	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			586.8	2	TDHISPPVCGN	37	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PIII-SVMP
			548.8	2	TITSFGWEWR	37	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PIII-SVMP
0.0632	63 *		525.3	3	KDDVLDKDIMLIR	160	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
			482.6	3	DDVLDKDIMLIR			
0.0270	63 *		499.7	2	SHDNAQLLT	47	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEDEVK	37	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.0070	63 *		859.9	2	ETPVLNPNPGYLEFR	28	<i>P. flavoviridis</i> BAP39972	5'-nucleotidase
0.1797	50 *		532.7	2	NPLEEFCR	564	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
			647.3	2	EGWYANLGPMPR			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			462.8	2	FEPPLPK			
			441.7	2	IFLTCTK			
			463.6	2	KFWEDEGGHGGK			
			613.8	2	EVTVTYQTSK	551	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	LAO
			654.7	2	RVVIVGAGMSGLSAAYVLAK	260	<i>C. cerastes</i> X2JCV5	LAO
0.0354	50 *		507.9	3	ADDRNPLEEFCR	203	<i>B. leucurus</i> P0DB89	LAO
			555.2	2	GDEYFYCR	98	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			685.9	2	IALVGIEWSNR			
0.0724	50 *		497.2	2	SYVWXGXR	de novo	<i>-P. flavoviridis</i> BAN81992	CTL
0.1632	35 *		903.5	2	VVIVGAGMSGLSAAYVLAK	132	<i>C. cerastes</i> X2JCV5	LAO
			654.7	3	RVVIVGAGMSGLSAAYVLAK			
0.0766	28 *		547.8	2	YNSNLNTR	181	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			449.8	2	ERDLLPR			
0.0913	26 *		547.8	2	YNSNLNTR	181	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.7	2	TLTSFGWEWR			
			449.8	2	ERDLLPR			
			610.8	2	HNPCILNKP			
			548.3	2	SCIMASVLSK	166	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.0149	26 *		506.6	3	NDDALDKDMLMLVR	135	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR			
			500.3	3	VVGDECNINEHR	46	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
0.0044	26 *		640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	de novo	<i>-B. asper</i> P0DJC9	CTL
0.2775	24 *		547.8	2	YNSNLNTR	181	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			449.8	2	ERDLLPR			
			564.2	2	AYTGMCDPR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	122	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.0254	12 *							
0.0243	10 *							
	16 *		547.8	2	YNSNLNTR	111	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
		56062	548.8	2	TLTSFGWEWR			
		72268	497.2	2	SYVWGLR	53	<i>P. flavoviridis</i> BAN81992	CTL
			453.2	2	NWDDAER	de novo	<i>-C. adamantus</i> AEJ31970	CTL
		1394	548.8	2	TLTSFGWEWR	72	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			482.7	2	MNWADAIEK	28	<i>P. flavoviridis</i> BAN82011	CTL
43	0.279	24 *						PI-SVMP

Tabla Suplementaria S10. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool BASUP2. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic peptide Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.456									Unknown
2	0.332									Unknown
3	0.834									Unknown
4	0.319			706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
5	0.547		7413.1/7443.1/7283.0	706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
6	7.508	14 ▼	7560.1/7431.0/7303.0	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	119		<i>B. jararacus</i> Q1PHZ4	Disintegrin
				537.8	4	ARGDNPDDRCTGQSADCP				
	5.248			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				430.2	1	ZNV		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.234			706.4	1	ZDGPXP			~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
7	0.497		7560.1/7786.2/7915.3	693.8	2	(427.16)PRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
8	0.776		8086.3/8029.3	459.2	2	(354.14)PRRP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararacus</i> AAP83421	BPP
				693.8	2	(427.16)PRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
9	0.594		5581.3/7897.2/5951.5	685.8	2	ZNWPRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
10	3.731		5481.6/6852.3/5335.6	685.8	2	ZNWPRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
11	1.344		9280.7/9264.7/9865.0	435.8	2	PRPPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				480.3	2	PRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				612.8	2	(240.11)NPRPPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				685.8	2	ZNWPRGPEXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
12	1.099		11591.7/8005.7/9455.2	435.8	2	PRPPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPRPPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPRPPXP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85172	BPP 13b
13	0.304	28 ▼	8051.8/8122.7/5576.3/22877.5	401.7	2	GMVLPSTK	91		<i>B. atrox</i> A0S9160	DC-fragment
				514.8	2	IPCAPEDVK				
14	0.425	28 ▼	8572.1/8500.9/9226.3/23305.5	514.8	2	IPCAPEDVK	138		<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
				526.7	2	GNYYGCR				
				420.2	3	MFYSSDDEHK				
15	0.136		4365.0/4486.0/4568.1/23476.2							Unknown
16	0.400	28 ▼		460.2	2	MILQETGK	175		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				449.2	3	MoSLQETGKNAK				
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR				
				401.7	2	AVAICLR				
	0.561	20 ▼		460.2	2	MILQETGK	189		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				449.2	3	MoSLQETGKNAK				
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR				
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
	4.609	14 ▼	13724.6/13740.6/13838.7	460.2	2	MILQETGK	523		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				665.4	2	MILQETGKNAK				
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR				
				546.6	3	DKTIVCGENNSCLK				
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				579.6	3	ELCECDKAVAICLR				
				401.7	2	AVAICLR				
				542.8	2	YILKPLCK				
17	0.336	27 *		767.3	2	SYGAYGCNCGVLR	110		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
	0.649	13 *	13724.6/13633.4/13666.3	401.7	2	AVAICLR	258		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				697.8	2	TIVCGENNSCLK				
				767.3	2	SYGAYGCNCGVLR				
				449.3	3	MoSLQETGKNAK				
				449.3	3	MoSLQETGKNAK	33		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
18	0.204									Unknown
19	0.153	52 *		578.8	2	KIPCAPEDVK	79		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				514.8	2	IPCAPEDVK				
				499.8	2	SHDNAQLLT	27		<i>C. adamantus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
	0.026	26 *		569.8	2	SVDFDESPP	92		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
	0.039	26 *		559.3	2	TLCAGILKGGK	45		<i>C. adamantus</i> AEJ32003	SVSP
				584.8	2	VSDYTEWIR	40		<i>B. jararacus</i> Q7T229	SVSP
	0.074	15 *								Unknown
		46 ▼		578.8	2	KIPCAPEDVK	68		<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				514.8	2	IPCAPEDVK				
				499.8	2	SHDNAQLLT	58		<i>C. adamantus</i> AEJ31988	PIII-SVMP (PIII-SVMP)
20	1.564	31 ▼		535.2	2	FLVALYTSR	442		<i>B. jararacus</i> Q7T229	SVSP
				444.7	2	FFCLSSK				
				602.8	2	WDKDMoSLR				
				682.4	4	RPVNDSPHAPISLPSPPSVGSVCR				
				845.4	3	VSYPDVPHANINLLDYEVC				
				584.8	2	VSDYTEWIR				
				672.8	2	SILAGNTDVTCP				
				763.9	2	IIGGDECNINEHR	187		<i>G. habs</i> AFM29142	SVSP
				559.3	2	TLCAGILKGGK	152		<i>G. shedaensis</i> POC5B4	SVSP
				820.4	2	CANINLLDYEVC	114		<i>P. microsquamus</i> Q91511	SVSP
21	1.227	26 ▼	24869.7	569.8	2	SVDFDESPP	206		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				581.3	2	SVNPTASNMELK				
				769.4	2	MEWYPEAANAER				
				580.6	3	WIEIHAWHDEYK	150		<i>O. okinavensis</i> BAN82147	CRISP
				598.3	2	EIVDLHNSLR	47		<i>B. schlegelii</i> ACE73559	CRISP
	2.274	16 ▼	14179.1/14195.1	467.7	2	YWFYGA	419		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				490.7	2	QICECDR				
				650.8	2	MoSLIYTYYSK				
				502.5	3	CCFVHDCYCK				
				761.3	2	ENGDVVCGDDPCK				
				887.9	2	NLWQFGQMoSLMoSLDVMR				
				983.5	2	YLSYGCYCGGGGQPK				
				481.9	3	VLNDEQTRDPK	256		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				478.6	3	DDEVKDIMLTK				
				826.4	3	VSNSEHAPISLPSPPSVGSVCR				
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				504.8	3	VIGGDECNINEHR	81		<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
				658.7	2	ETYPDVPKCAK	44		<i>B. jararaca</i> AAB34465	SVSP
	0.244	20 ▼	24869.6	595.8	2	IMGWGTISPTK	78		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR	44		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	33		<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
22	0.375	32 ▼		439.5	3	ETYPDVPKCAK	142		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR				
				525.3	3	KDDVLDKDIMLIR				
				588.8	2	VMGWGTISPTK	83		<i>B. alternatus</i> POCG03	SVSP
				595.3	2	IMGWGTISPTK	55		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				570.8	2	VSDYTEWIK	262		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
	0.292	29 ▼		595.8	2	IMGWGTISPTK				
				621.8	2	SILAGNTAACPP				
				826.4	3	VSNSEHAPISLPSPPSVGSVCR				
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	36		<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
	0.144	20 ▼		525.3	3	KDDVLDKDIMLIR	83		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR				
	0.428	12 ▼		449.8	2	ERDLLPR	118		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK				
23	0.559	40 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	204		<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
				753.4	2	SVANDEVIRYPK				
	0.364	34 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	128		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				502.6	2	SVANDEVIRYPK				
				588.8	2	VMGWGTISPTK	77		<i>B. alternatus</i> POCG03	SVSP
				595.3	2	IMGWGTISPTK	33		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				439.5	3	ETYPDVPKCAK	28		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.316	20 ▼		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	34		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	2.132	16 ▼	14208.1/14224.1/13773.0	502.5	3	CCFVHDCYCK	261		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				871.8	2	NLWQFGQMSDVMR				
				983.4	2	YLSYGCYCGGGGQPK				

				418.7	2	VAAICFR	32	<i>C. pricei</i> ANN23921	D49-PLA2
	0.226	12		449.8	2	ERDLLPR	101	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				548.3	2	SCIMASVLSK			
24	0.217	38		502.6	3	SVANDDEVIRYPK	184	<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
				570.0	3	NMSDEKDKDIMLIR			
	0.897	15	13926.4/13942.5/14040.4	432.2	2	MILEETK	116	<i>B. asper</i> P20474	D49-PLA2
				645.3	2	YMoAAYPDLCK			
				753.3	2	CCFVHDCYCGK			
				630.3	2	YMAAYPDVCK	115	<i>B. jararacus</i> P45881	D49-PLA2
25	0.852	34		708.9	2	HAGSVANYDEVVR	274	<i>B. atrox</i> P04971	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR			
				773.4	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVGVC			
				481.8	2	EAYNGLPAK			
				559.3	2	SVANDDEVIR	192	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				640.3	2	AAYPELPAEYR	56	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				500.2	3	VVGDECNINEHR	32	<i>G. halyi</i> P80899	SVSP
	0.572	31	26321.9	640.3	2	AAYPELPAEYR	190	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDMLVLR			
				481.7	2	EAYNGLPAK	145	<i>B. atrox</i> P04971	SVSP
				472.9	3	HAGSVANYDEVVR			
				477.6	3	NVITDKDIMLIR			
				857.9	2	VIGGDECNINEHPFL			
26	1.722	28	27604.4	477.6	3	NVITDKDIMLIR	204	<i>B. leucurus</i> PODJ86	SVSP
				773.4	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVGVC			
				481.8	2	EAYNGLPAK			
				559.3	2	SVANDDEVIR	194	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	0.365	26		559.3	2	SVANDDEVIR	191	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				477.6	3	NVITDKDIMLIR			
				481.8	2	EAYNGLPAK			
				773.4	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVGVC	191	<i>B. leucurus</i> PODJ86	SVSP
				756.8	2	VIGGDECNINEHR	127	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
				857.9	2	VIGGDECNINEHPFL	70	<i>B. pauloensis</i> PODJF1	SVSP
				568.8	2	TLGAGIMEGK	53	<i>P. macrosquamatus</i> Q91511	SVSP
				570.8	2	VSDYTEWIK	38	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
27	2.651	33		559.3	2	SVANDDEVIR	112	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				481.7	2	EAYNGLPAK			
				482.6	3	DDVLDKDIMLIR	97	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
				530.6	3	KDDVLDKDIMoLIR			
				568.8	2	TLGAGIMEGK	65	<i>P. macrosquamatus</i> XP 015671558	SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	127	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
				559.3	2	SVANDDEVIR	60	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
28	0.273	12		482.6	3	DDVLDKDIMLIR	164	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.969	34		525.3	3	KDDVLDKDIMLIR			
				559.3	2	SVANDDEVIR	68	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
	0.267	12		548.8	2	TLTSFGWEV	86	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				449.8	2	ERDLLPR			
29	0.332								Unknown
30	0.576	34		559.8	2	TLGAGILEGK	70	<i>B. alternatus</i> POCG03	SVSP
				494.2	2	EIYPNVPR	46	<i>G. intermedius</i> ASX97880	SVSP
31	0.557	27		449.7	2	ERDLLPR	91	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				564.2	2	AYTGGMCDPR			
	0.905	12		449.8	2	ERDLLPR	99	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGWEV			
32	0.76								Unknown
33	0.663	27		449.8	2	ERDLLPR	156	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
34	0.929	29		449.7	2	ERDLLPR	180	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				610.8	2	HNPQCILNKP			
				548.3	2	SCIMASVLSK	152	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				589.0	3	SVDVHAPLANLEVWSK			
	0.041	29		559.8	2	TLGAGILEGK	33	<i>B. alternatus</i> POCG03	SVSP
	1.810	27		449.8	2	ERDLLPR	461	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
				564.3	2	AYTGGMCDPR			
				790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
				883.1	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
				548.3	2	TLTSFGWEV	225	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				610.9	2	HNPQCILNKP	163	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	0.386	25		449.8	2	ERDLLPR	159	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
	0.418	21		449.8	2	ERDLLPR	100	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
	0.017	21		453.2	2	NWDDAER	31	<i>D. acutus</i> Q8AYA5	CTL
	1.758	14		449.8	2	ERDLLPR	100	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.3	2	SCIMASVLSK			
				527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
				548.3	2	TLTSFGWEV	203	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
	1.485	9		547.8	2	YNSNLNTR	180	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PII-SVMP (fragment)
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
35	0.252	8							PI-SVMP
36	1.044	27		449.8	2	ERDLLPR	180	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
				527.6	3	VHEMLNTVNGFYR	164	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				611.3	2	HNPQCILNKP	159	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	0.079	24	22933.4/23061.5/23174.6	449.8	2	ERDIPR	82	<i>B. pauloensis</i> POC6S0	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLNTR			
	0.320	14		449.8	2	ERDLLPR	188	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
	0.380	8		547.8	2	YNSNLNTR	141	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PII-SVMP (fragment)
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
37	0.893	27	22933.4/23061.5/23174.6	449.8	2	ERDLLPR	224	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
38	0.279	65		804.3	2	(200.12)CSPNNEETVOESK	de novo	~ <i>P. flavoviridis</i> BAD82814	Serum albumin
				418.2	3	(200.07)DDXXAXHQK	de novo	~ <i>P. flavoviridis</i> BAD82814	Serum albumin
				465.7	2	TXEAXDR	de novo	~ <i>P. flavoviridis</i> BAD82814	Serum albumin
	1.868	27	23092.4/23109.4/22981.5	449.7	2	ERDLLPR	261	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLNTR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
				866.8	3	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	246	<i>B. newtedi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)
				611.3	2	HNPQCILNKP	237	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
				611.8	2	KYNSNLNTR			
	0.204	20		547.8	2	YNSNLNTR	128	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
				548.8	2	TLTSFGWEV			
	0.814	13		449.8	2	ERDLLPR	257	<i>B. newtedi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)

				547.8	2	YNSNLTIR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				866.8	3	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK			
0.725	8 ▼			547.8	2	YNSNLTIR	215	<i>B. newi</i> ADO21511	PII-SVMP (fragment)
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				486.8	2	KDLKVEK			
39	2.025	26 ▼	22963.7/23108.5/23204.7	449.8	2	ERDLLPR	184	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLTIR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				527.6	3	VHEMLNTVNGFYR			
				611.3	2	HNPQCILNKP	182	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
0.312	12 ▼			449.7	2	ERDLLPR	101	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
				667.8	2	HNPQCILNEPL			
0.441	6 ▼			547.8	2	YNSNLTIR	160	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
40	0.959	26 ▼	22963.7/23077.5/23092.4	449.8	2	ERDLLPR	242	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
				547.8	2	YNSNLTIR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
				532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
				667.8	2	HNPQCINQPI			
41	0.156	63 ▼					169	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP LAO PIII-SVMP LAO
				532.7	2	NPLEEFCR	584	<i>B. atrox</i> ALL27300	
				743.8	2	ETDYEFELEIAK			
				647.3	2	EGWYANLGPMR			
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				555.8	2	FDEIVGGMDK			
				583.3	2	IKFEPPLPPK			
				462.8	2	FEPPLPPK			
				441.7	2	IFLTCTK			
				463.5	3	KFWEDDGHGGK			
				630.8	2	FWEDDGHGGK			
				582.0	3	DPGVLYKVPKPEEGK	380	<i>G. blomhoffii</i> Q90W54	LAO
				507.9	3	ADDRNPLEEFCR	214	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO PI-SVMP
42	0.062	26 ▼					149	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
	0.254	89 ▼		561.3	2	NPFYTPSPAK			
				521.9	3	CSITELEKVNQR			
				630.8	2	TFLPIFVNPVN			
				743.8	2	ETDYEFELEIAK	90	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.026	63 ▼			514.8	2	IPCAPEDVK	80	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
0.435	63 ▼			578.8	2	KIPCAPEDVK			
				499.7	2	SHDNAQLLT	53	<i>B. newi</i> ADO21503	PIII-SVMP
				585.6	4	VGEVNDKDPGVLEYPKPEVGGK	177	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				463.5	3	KFWEDDGHGGK			
43	0.079	>97 ▼		401.2	2	SVPFPEAR	179	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
				546.8	2	TLGMLMEGLK			
				561.3	2	NPFYTPSPAK			
				583.8	2	QPLPETLQK			
				514.7	2	IPCAPEDVK	80	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				680.3	2	ASQSLTPEQQR	69	<i>C. adamantus</i> F8S108	PIII-SVMP
				563.8	2	FDEIVGGMoxDK	69	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				743.8	2	ETDYEFELEIAK			
				499.7	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newi</i> ADO21503	PIII-SVMP
				981.7	3	TDIVSPVCGNYFVEVGEECDGSPR	42	<i>E. coloratus</i> ADI47653	PIII-SVMP
				569.3	2	YKDDLKIK	36	<i>B. erythromelas</i> Q8LVG0	PIII-SVMP
				403.2	2	SVPFPEAR	188	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
				561.3	2	NPFYTPSPAK			
				630.8	2	TFLPIFVNPVN			
				470.2	3	TLGMLMoxEGLKQR			
				521.9	3	CSITELEKVNQR			
				514.8	2	IPCAPEDVK	103	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				569.3	2	YKDDLKIK	45	<i>B. erythromelas</i> Q8LVG0	PIII-SVMP
				586.8	2	TDIHSPPVCGN	41	<i>C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
				499.7	2	SHDNAQLLT	53	<i>B. newi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.146	50 ▼			514.8	2	IPCAPEDVK	78	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				728.9	2	LVLVADYImoxYLK	60	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
0.228	50 ▼			676.8	2	SAGQLYEESLQK	50	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.394	36 ▼			514.7	2	IPCAPEDVK	74	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				499.7	2	SHDNAQLLT	47	<i>B. newi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.075	36 ▼			547.8	2	YNSNLTIR	106	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.277	27 ▼			532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
									PIII-SVMP
									PI-SVMP
									PI-SVMP
44	0.042	>200 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	51	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				547.8	2	YNSNLTIR	49	<i>E. ocellatus</i> CA01680	PIII-SVMP
				721.8	2	DECDMADLCTGR	43	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
				743.8	2	ETDYEFELEIAK	29	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.007	>200 ▼			563.8	2	FDEIVGGMoxDK	27	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				627.3	2	LYCVDSPPANK	87	<i>G. intermedius</i> AJI7146	PIII-SVMP
				499.7	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newi</i> ADO21503	PIII-SVMP
				547.8	2	YNSNLTIR	47	<i>E. ocellatus</i> CA01680	PIII-SVMP
				806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR	45	<i>G. halys</i> Q8AW15	PIII-SVMP
0.046	63 ▼			569.8	2	YKDDLDEIK	120	<i>A. contortrix</i> O42138	PIII-SVMP
				432.2	3	YKDDLDEIKR			
				476.3	2	VGIGYTTK	107	<i>G. brevicaudus</i> B6EWW8	5'-nucleotidase
0.020	63 ▼			521.8	2	SSGNPILLNK			
				524.7	2	NISEDQDVK			
				743.8	2	ETDYEFELEIAK	379	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
				647.3	2	EGWYANLGPMR			
				676.8	2	SAGQLYEESLQK			
				569.3	2	HDDIFAYEK			
				704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
				441.7	2	IFLTCTK			
				718.7	3	ITVKKPVDVYTLNSFAEWR	205	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
				526.7	2	GNFYGYCR			
				578.8	2	KIPCAPEDVK			
				514.8	2	IPCAPEDVK			
				401.7	2	GMVLPGTK			
				507.9	3	ADDRNPLEEFCR	135	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.082	41 ▼			666.8	2	VVPESLFAWER	272	<i>O. okinawensis</i> BAN82155	PLB
				506.2	2	TWAETFEK			
				860.0	2	SLEDGTYIIEQIPK			
				479.6	3	HGLEFSYEMAPR			
				468.9	3	YNNYKEDPYAK			
				453.2	2	VADISMAAK	250	<i>C. adamantus</i> F8S101	PLB
0.007	41 ▼			547.8	2	YNSNLTIR	66	<i>E. ocellatus</i> CA01680	PIII-SVMP
				499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>B. newi</i> ADO21503	PIII-SVMP
				569.3	2	HDDIFAYEK	46	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.004	41 ▼			514.8	2	IPCAPEDVK	38	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
				449.8	2	ERDLLPR	156	<i>B. pauloensis</i> P0C6S0	PI-SVMP
				547.8	2	YNSNLTIR			
				548.8	2	TLTSFGWEV			
0.009	30 ▼			640.3	2	AAVPELPAEYR	55	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP

			500.2	3	VVGGDECNINEHR	48	<i>G. hahys</i> P80899	SVSP
			570.8	2	VSDYTEWIK	41	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
0.100	28 ▼		449.8	2	ERDLLPR	209	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	TLTSFGWEW			
			565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
			527.3	3	VHEMLNTVNGFYR	208	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.001	28 ▼		504.9	3	VVGGDECNINEHR	44	<i>G. hahys</i> P0DJG5	SVSP
0.163	26 ▼		449.8	2	ERDLLPR	265	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
			790.3	2	VHEMLNTVNGFYR			
			847.4	2	YIELAVVADHGMFTK	180	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.106	25 ▼		753.0	3	DLINVQPAAPQTLDSFGWEW	170	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
			424.2	3	ENPQCILNKR			
			548.8	2	TLTSFGWEW	94	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			527.3	3	VHEMLNTVNGFYR			
			499.7	2	SHDNAQLLT	59	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.026	20 ▼							
0.041	16 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	100	<i>B. leucurus</i> P84907	PII-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEW			
0.034	14 ▼							
0.025	12 ▼		449.8	2	ERDLLPR	57	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP PII-SVMP CTL
0.023	8 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	85	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PII-SVMP (fragment)
			565.3	3	YIELAVVADHGMFTK			
0.003	8 ▼		555.8	2	TLDSFGWEW	27	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP (fragment)
0.282	>116 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	113	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			578.2	2	KIPCAPEDVK			
			420.2	3	MFYSSDDEHK			
0.011	>116 ▼		743.8	2	ETDYEEFLIAK	46	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.032	90 ▼		533.7	2	CSSITHELEK	97	<i>C. adamanteus</i> JSSEZ3	PDE
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			630.8	2	TLPIFVNPVN			
0.189	90 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	91	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
0.882	63 ▼		569.8	2	YKDDLDEIK	107	<i>A. contortrix</i> O42138	PIII-SVMP
			432.2	3	YKDDLDEIKR			
			526.7	2	GNYYGYCR	78	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
			499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.073	63 ▼		476.3	2	VGHGYTTK	30	<i>P. flavoviridis</i> BAP39972	5-nucleotidase
4.944	48 ▼		401.7	2	GMVLPGTK	287	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK			
			420.2	3	MFYSSDDEHK			
			1077.5	2	ITVKPVDVYTLNSFAEWR			
			581.0	3	YVELFHVDQGMVTK	240	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
0.025	48 ▼		807.9	2	MYELANTVNEIYR	148	<i>C. durisus</i> Q2QA02	PIII-SVMP
0.153	43 ▼		704.9	2	LPTSMYQAIQEK	85	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			532.8	2	YFPQLDQK	368	<i>B. jararaca</i> Q9YIB5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase
			577.3	2	YFPGSGSYAVR			
			721.9	2	LIFPGEIEAFYR			
			492.2	3	HPVEDDHIPFLR			
			759.9	2	TFSNIISTLNPLAK			
0.102	43 ▼		666.8	2	VVPESLFAWER	272	<i>O. okinavensis</i> BAN82155	PLB
			860.0	2	SLEDGTYIIEQIPK			
			484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR			
			468.9	3	YNNYKEDPYAK			
0.670	43 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	191	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
			526.7	2	GNYYGYCR			
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			401.7	2	GMVLPGTK			
			453.2	2	VADISMAAK	176	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB
0.019	43 ▼		743.8	2	ETDYEEFLIAK	95	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
0.525	36 ▼		447.7	2	TVNEXYR	<i>de novo</i>	<i>~C. atrox</i> ACV83931	PIII-SVMP
			637.3	2	XMGPTXNSEPSK	<i>de novo</i>	<i>~B. atrox</i> AQ99160	PIII-SVMP
			545.3	2	XVVDQGMVTK	<i>de novo</i>	<i>~B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
0.007	36 ▼		588.3	2	SKDNDXMXVR	<i>de novo</i>	<i>~B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.415	31 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	169	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEW			
			449.8	2	ERDLLPR			
0.064	31 ▼		506.6	3	NDDALDKDMLVR	86	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			500.2	3	VVGGDECNINEHR	64	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
			570.8	2	VSDYTEWIK	27	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
0.135	27 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	116	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEW			
0.246	27 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	66	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
0.357	26 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	143	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEW			
			449.8	2	ERDLLPR			
0.882	25 ▼		557.8	2	ENPQCILNKR	195	<i>B. barnetti</i> P86976	PI-SVMP
			1081.9	2	YFSDCSYIQCFWDFIMK			
			1129.0	2	DLINVQPAAPQTLDSFGWEW			
0.696	25 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	68	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			555.8	2	TLDSFGWEW			
			499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.348	20 ▼		526.7	2	GNYYGYCR	171	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK			
			420.2	3	MFYSSDDEHK			
			401.7	2	GMVLPGTK			
0.247	16 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	121	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.7	2	TLTSFGWEW			
0.019	16 ▼		743.8	2	ETDYEEFLIAK	55	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO (fragment)
0.033	16 ▼		509.3	3	(374.19)AXEEDSGFRK	<i>de novo</i>	<i>~B. atrox</i> JAV01917	CTL
0.316	14 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	125	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEW			
			499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.138	14 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	29	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP (fragment)
0.017	14 ▼		590.2	2	STDNQWWSR	<i>de novo</i>	<i>~B. moojeni</i> ATU85533	CTL
0.195	8 ▼							
46	0.021	>116 ▼	441.7	2	IFLTCTK	139	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			462.8	2	FEPLPPK			
			743.8	2	ETDYEEFLIAK			
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	128	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.026	>116 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	65	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK			
			499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK	35	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	34	<i>B. newiiedi</i> Q3HTN2	PIII-SVMP
0.024	>97 ▼		743.8	2	ETDYEEFLIAK	207	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
0.017	>97 ▼		507.8	2	CILNEPLR	80	<i>C. adamanteus</i> JS830	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEDVK			
0.006	>97 ▼		583.8	2	OPLPETLQK	78	<i>C. adamanteus</i> JSSEZ	PDE
			630.8	2	TLPIFVNPVN			
			578.8	2	KIPCAPEDVK	73	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	70	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
0.107	55 ▼		826.4	2	IYEVNINLEIYR	151	<i>E. coloratus</i> ADI47614	PIII-SVMP



		514.7	2	IPCAPEDVK				
		885.9	2	TDIVPPVCGNELLEK	100			
		786.9	2	ENGVNIPCAQEDVK	98	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
		567.9	3	KENGVNIPCAQEDVK		<i>C. atrox</i> Q92043		PIII-SVMP
0.359	55 ▼	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	89	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		507.8	2	CILNEPLR	79	<i>C. adamanteus</i> JS8830		PIII-SVMP
		749.8	2	YSDCSYIQCR	67	<i>B. atrox</i> AQ899160		PIII-SVMP
		508.9	3	SVAIHEDHSISLK	67	<i>B. newi</i> AD021510		PIII-SVMP
		499.3	3	QKQPCILNEPLR	63	<i>B. newi</i> AD021501		PIII-SVMP
0.155	48 ▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	409	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
		441.7	2	IFLTCTK				
0.106	48 ▼	822.4	2	MYEIVNTVNEIYR	178	<i>C. viridis</i> C9EIR8		PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		401.7	2	GMVLPGTK				
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY				
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	128	<i>B. leucurus</i> P0D189		LAO
		420.2	3	MFYSSDDEHK	172	<i>B. atrox</i> ALB00542		PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
0.002	48 ▼	886.0	2	TDIVPPVCGNELLEK	115	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
		555.2	2	GNEYFYCR	29	<i>B. leucurus</i> P86092		PIII-SVMP
0.022	41 ▼	453.2	2	VADISMAAK	113	<i>C. adamanteus</i> F8S101		PLB
		666.9	2	VVPESLFAWER				
0.038	41 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	95	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVPPVCGNELLEK				
0.033	41 ▼	676.8	2	SAGQLYEESLQK	84	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9		LAO
		441.7	2	IFLTCTK				
0.084	41 ▼	507.8	2	CILNEPLR	79	<i>C. adamanteus</i> JS8830		PIII-SVMP
		555.2	2	GDEYFYCR	36	<i>B. newi</i> AD021503		PIII-SVMP
0.037	30 ▼	640.3	2	JAYPELPAEYR	149	<i>B. jararaca</i> Q5W959		SVSP
		506.6	3	NDDALDKDMLVLR				
0.024	30 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	100	<i>B. leucurus</i> P84907		PI-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR				
		504.9	3	VIGGDECNINEHR	81	<i>B. jararaca</i> P81882		SVSP
		570.8	2	VSDYTEWIK	39	<i>B. asper</i> Q072L6		SVSP
0.025	29 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	101	<i>B. leucurus</i> P84907		PI-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR				
0.030	29 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	39	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
0.217	26 ▼	548.8	2	YNSNLNTR	234	<i>B. asper</i> Q072L5		PI-SVMP (PII-SVMP)
		548.8	2	TLTSFGWEWR				
		532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR				
		449.8	2	ERDLLPR				
		564.2	2	AYTGGMCDPR	205	<i>B. asper</i> P83512		PI-SVMP
0.008	16 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	116	<i>B. leucurus</i> P84907		PI-SVMP
		548.8	2	TLTSFGWEWR				
0.073	16 ▼	504.2	2	MaxWANAER	<i>de novo</i>	<i>~B. atrox</i> JAV01926		CTL
		453.2	2	NWDDAER	<i>de novo</i>	<i>~C. adamanteus</i> AEJ31970		CTL
0.076	14 ▼	590.2	2	STDNQWSR	<i>de novo</i>	<i>~B. moojeni</i> ATU85533		CTL
0.049	8 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	54	<i>B. leucurus</i> P84907		PI-SVMP (fragment)
		555.8	2	TLDSFGWEWR	29	<i>B. atrox</i> P85420		PI-SVMP (fragment)
47	0.016	>97 ▼						LAO
	0.012	>97 ▼						PIII-SVMP
	0.004	>97 ▼						PDE
	0.175	50 ▼	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	230	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			677.3	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMDK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
0.535	50 ▼	526.7	2	GNYGYCR	114	<i>B. atrox</i> ALB00542		PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		420.2	3	MFYSSDDEHK				
		401.7	2	GMVLPGTK				
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	105	<i>B. leucurus</i> P0D189		LAO
		507.8	2	CILNEPLR	79	<i>C. adamanteus</i> JS8830		PIII-SVMP
		734.4	2	LNQPCILNEPLR	64	<i>B. leucurus</i> P86092		PIII-SVMP
		499.8	2	SHDNAQLLT	58	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988		PIII-SVMP
0.036	46 ▼	569.2	2	HDDIFAYEK	93	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
0.062	46 ▼	678.3	2	ASQLVVTPEQQR	53	<i>A. piscivorus</i> C9E1S0		PIII-SVMP
		507.8	2	CILNEPLR	52	<i>C. adamanteus</i> JS8830		PIII-SVMP
0.027	30 ▼	640.3	2	JAYPELPAEYR	114	<i>B. jararaca</i> Q5W959		SVSP
		506.6	3	NDDALDKDMLVLR				
0.006	30 ▼	507.8	2	CILNEPLR	37	<i>C. adamanteus</i> JS8830		PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.136	26 ▼	449.7	2	ERDLLPR	134	<i>B. asper</i> P83512		PI-SVMP
		547.8	2	YNSNLNTR				
		564.2	2	AYTGGMCDPR				
		548.7	2	TLTSFGWEWR	127	<i>B. leucurus</i> P84907		PI-SVMP
0.007	16 ▼							PI-SVMP
0.064	16 ▼							CTL
0.027	14 ▼							PI-SVMP
0.030	14 ▼							CTL
0.037	8 ▼							PI-SVMP (fragment)
48	0.033	>97 ▼	547.8	2	YNSNLNTR	90	<i>E. ocellatus</i> CAJ01680	PIII-SVMP
			679.8	2	ASQSLTPEQQR			
0.026	>97 ▼	569.3	2	HDDIFAYEK	88	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
		676.8	2	SAGQLYEESLQK				
		507.8	2	CILNEPLR	63	<i>B. asper</i> P83512		PIII-SVMP
		514.8	2	IPCAPEDVK				
		499.8	2	SHDNAQLLT	39	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988		PIII-SVMP
0.239	55 ▼	441.7	2	IFLTCTK	504	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
		555.8	2	FDEIVGGMDK				
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		583.4	2	IKFEPPLPK				
		642.8	2	EGWYANLGPMPR				
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		676.9	2	SAGQLYEESLQK				
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
		743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.115	55 ▼	507.9	3	ADDRNPLEECFR	106	<i>B. leucurus</i> P0D189		LAO
		499.7	2	SHDNAQLLT	54	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988		PIII-SVMP
		886.0	2	TDIVPPVCGNELLEK	45	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
		507.8	2	CILNEPLR	37	<i>B. asper</i> P83512		PIII-SVMP
		618.2	2	KGNEYFYCR	29	<i>B. leucurus</i> P86092		PIII-SVMP
0.088	50 ▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	421	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
		647.3	2	EGWYANLGPMPR				
		676.9	2	SAGQLYEESLQK				
		569.3	2	HDDIFAYEK				
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
		583.4	2	IKFEPPLPK				
		462.7	2	FEPLPK				
		441.7	2	IFLTCTK				
0.229	50 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	141	<i>B. atrox</i> AQ899160		PIII-SVMP
		526.7	2	GNYGYCR				
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		776.9	2	VCSNGHCVDVATAY				
		507.9	3	ADDRNPLEECFR	102	<i>B. leucurus</i> P0D189		LAO
		507.8	2	CILNEPLR	81	<i>C. adamanteus</i> JS8830		PIII-SVMP

			499.8	2	SHDNAQLLT	41	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
0.255	46 ▼		572.8	2	YTHNLDIR	169	<i>B. atrox</i> CSH5D4	PIII-SVMP
			682.0	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR			
			547.6	3	YQVLDNGMVDHGTK			
0.033	46 ▼		555.8	2	FDEIVGGMDK	103	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
0.055	46 ▼		507.8	2	CILNEPLR	58	<i>C. adamanteus</i> JS830	PIII-SVMP
0.060	41 ▼							PIII-SVMP
0.027	41 ▼							LAO
0.070	41 ▼							PLB
0.071	35 ▼		507.8	2	CILNEPLR	52	<i>C. adamanteus</i> JS830	PIII-SVMP
0.061	30 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	113	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			506.6	3	NDDALDKDMLVR			
0.017	30 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	90	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			570.8	2	VSDYTEWIK	66	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
			621.8	2	SILAGNTAAACPP			
			500.2	3	VVGGDECNINEHR	57		
			507.8	2	CILNEPLR	58	<i>C. adamanteus</i> JS830	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.226	26 ▼		547.8	2	YNSNLNTR	104	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	94	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.129	16 ▼		496.2	2	MNWAANAER	de novo	~ <i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
			504.2	2	MoxNWAANAER		~ <i>B. atrox</i> JAV01926	CTL
0.046	14 ▼		572.8	2	YTHNLDIR	45	<i>B. atrox</i> CSH5D4	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.052	14 ▼		590.2	2	STDNQWWSR	de novo	~ <i>B. mojseni</i> ATUR8533	CTL
0.060	8 ▼							PI-SVMP (fragment)
49	0.006	>97 ▼	499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
			679.8	2	ASQSNLTPEQQR	35	<i>C. adamanteus</i> F8S108	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK	32	<i>B. asper</i> P83512	PIII-SVMP
0.011	>97 ▼		563.8	2	FDEIVGGMoxDK	30	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK	25	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.051	55 ▼		676.8	2	SAGQLYEESLQK	173	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
			441.7	2	IFLTCTK			
0.031	55 ▼		499.7	2	SHDNAQLLT	58	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	31	<i>B. neuviedi</i> Q3HTN2	PIII-SVMP
0.014	50 ▼		676.8	2	SAGQLYEESLQK	91	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			441.7	2	IFLTCTK			
0.045	50 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	74	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			420.2	3	MFYSSDDEHK			
			499.7	2	SHDNAQLLT	36	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
0.028	41 ▼		969.4	2	GDEPDCCNGISADCPR	100	<i>B. neuviedi</i> ADO21507	PII-SVMP
0.012	41 ▼		453.2	2	VADISMAAK	68	<i>C. adamanteus</i> F8S101	PLB
			666.8	2	VVPESLFAWER			
			499.8	2	SHDNAQLLT	36	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
0.032	41 ▼		569.3	2	HDDIFAYEK	38	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
0.072	32 ▼		482.6	3	DDVLDKIDMLIR	138	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
			525.3	3	KDDVLDKIDMLIR			
			640.3	2	AAYPELPAEYR	112	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			506.6	3	NDDALDKDMLVR			
			500.2	3	VVGGDECNINEHR	36	<i>G. halys</i> P80899	SVSP
0.025	30 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	111	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			506.6	3	NDDALDKDMLVR			
			504.9	3	VVGGDECNINEHR	63	<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
0.071	26 ▼		449.8	2	ERDLLPR	143	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
			548.7	2	TLTSFGWEWR	132	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
0.035	16 ▼							PI-SVMP
								CTL
0.026	14 ▼							PI-SVMP
								CTL
0.021	8 ▼							PI-SVMP (fragment)
50	0.007	>97 ▼	729.8	2	DECDMoxADLCTGR	47	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
	0.028	>97 ▼	569.3	2	HDDIFAYEK	27	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
	0.096	55 ▼	676.8	2	SAGQLYEESLQK	154	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			563.7	2	FDEIVGGMoxDK			
			441.7	2	IFLTCTK			
0.086	55 ▼		499.7	2	SHDNAQLLT	33	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	32	<i>B. neuviedi</i> Q3HTN2	PIII-SVMP
0.111	50 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	de novo	~ <i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			624.3	2	VYEAEDSCTK	de novo	~ <i>B. atrox</i> AQ99160	PIII-SVMP
0.306	41 ▼		821.4	2	(507.2)SATVSDOPSSR	de novo	~ <i>B. jararaca</i> QONZ26	PII-SVMP
			988.8	2	(664.17)YXNGXSWCPR	de novo	~ <i>G. brevicaudus</i> OT3795	PII-SVMP
0.051	32 ▼		500.2	3	VVGGDECNINEHR	48	<i>G. halys</i> P80899	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR	45	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
0.040	30 ▼							SVSP
0.133	26 ▼		449.7	2	ERDLLPR	136	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
0.055	16 ▼							PI-SVMP
								CTL
0.054	14 ▼							PI-SVMP
								CTL
51	0.013	>97 ▼	441.7	2	IFLTCTK	132	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
			569.2	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
0.012	>97 ▼		507.9	2	CILNEPLR	51	<i>B. asper</i> P83512	PIII-SVMP
			499.7	2	SHDNAQLLT	46	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PIII-SVMP
			729.8	2	DECDMoxADLCTGR	30	<i>P. flavoviridis</i> Q90Z13	PIII-SVMP
0.146	55 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	500	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			647.3	2	EGWYANLGPMR			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.2	2	HDDIFAYEK			
			555.7	2	FDEIVGGMDK			
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK			
			583.3	2	IKFEPPLPK			
			441.7	2	IFLTCTK			
			507.8	3	ADDRNPLEECFR	143	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.005	55 ▼		885.9	2	TDVSPPPVCGNELLEK	61	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			420.2	2	ETVLLNR	55	<i>P. macrosquamatus</i> XP_015681822	PIII-SVMP
0.036	50 ▼		743.8	2	ETDYEEFLEIAK	197	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			569.3	2	HDDIFAYEK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
0.081	50 ▼		578.8	2	KIPCAPEDVK	93	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP
			514.7	2	IPCAPEDVK			
			526.7	2	GNYGYCR			
			507.9	3	ADDRNPLEECFR	84	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.048	41 ▼							PIII-SVMP
0.021	41 ▼							PLB
0.055	41 ▼							LAO
0.030	32 ▼							SVSP
0.033	30 ▼		507.8	2	CILNEPLR	40	<i>C. adamanteus</i> JS830	PI-SVMP (PIII-SVMP)

0.134	26	499.7	2	SHDNAQLLT	36	<i>C. adamanteus</i> AEJ31988	PII-SVMP (PII-SVMP)
		449.8	2	ERDLLPR	227	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
		547.8	2	YNSNLTIR			
		548.8	2	TLTSFGWR			
		610.8	2	INPQCILNKP	220	<i>B. leucurus</i> P84907	PII-SVMP
		565.3	3	YIELAVVADHGMFTK	216	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PII-SVMP (PII-SVMP)
0.064	16	564.2	2	AYTGGMCDPR	197	<i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (PII-SVMP)
0.043	14						PII-SVMP
							CTL
		597.3	2	TTDNQWWSR	37	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL

Tabla Suplementaria S11. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool HEC2. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.263			390.2	2	XPEBHR			<i>de novo</i> -B. atrax ALL27300	LAO (fragment)
				444.2	1	ZBW			<i>de novo</i>	SVMP inhibitor
2	0.251		3332.3/3641.0	360.2	3	(247.27)XAFAPHR			-B. insularis P68515	BPP
				860.8	2	(1021.31)DPPPGPPP			-B. jararacussu P84745	BPP
				897.9	2	(947.31)DPPPGPPP			-B. jararacussu P84745	BPP
3	0.093			474.7	2	YVVPBSEE			<i>de novo</i>	LAO (fragment)
	0.031		7413.0/7212.3/7905.6	441.9	3	(229.17)NSNXTXR			-B. atrax ALL27300	P1I-SVMP (fragment)
4	0.226			706.4	1	ZDGPXP			<i>de novo</i>	P1I-SVMP (fragment)
	0.153		7697.2/7497.05/7568.1	706.4	1	ZDGPXP			-B. jararaca P85160	BPP 7a
	0.600			430.2	1	ZNW			-B. jararaca P85160	BPP 7a
6	6.432	14 ▼	7768.2/7638.6/7560.1	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	190		<i>B. asper</i> Q072L5	SVMP inhibitor
				582.3	4	LRPGAQCAEGLCCDQCRFK				Disintegrin
	3.365			640.9	3	GNPDDRCTGQSADCP				SVMP inhibitor
	0.099			444.2	1	ZBW			<i>de novo</i>	BPP 7a
				706.4	1	ZDGPXP			-B. jararaca P85160	BPP 7a
				449.8	2	ERDXXPR			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				428.7	2	TVNGFYR			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				430.2	1	ZNW			<i>de novo</i>	SVMP inhibitor
7	0.774		8123.4/8638.4/8381.5	361.7	2	TXVDFB			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				502.8	2	XEVWSBBD			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				449.8	2	ERDXXPR			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
8	0.188		8123.4/8294.8/8381.5	706.4	1	ZDGPXP			-B. jararaca P85160	BPP 7a
				412.2	2	TTXVDFB			<i>de novo</i>	P1I-SVMP (fragment)
				585.8	2	XNTVNGFYRS			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
9			8123.4/7915.3/7421.7	455.2	2	BSFGWEWR			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				496.6	2	(155.54)ERDXXPRXSH			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
	0.232			673.2	2	(154.91)XEVVPBSEE			<i>C. adamantus</i> O93364	LAO (fragment)
	0.385		8105.3/8123.3/5582.4	459.2	2	(354.14)PRPP			-B. jararacussu AAR8321	BPP
10	5.646			475.2	3	(297.21)DHGMFTBYB			-B. navitidi ADO21511	P1I-SVMP (fragment)
				480.3	2	PRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP 13a
				713.1	3	(1014.15)TXBSFGWEWR			-B. navitidi ADO21511	P1I-SVMP (fragment)
				502.8	2	XEVWSBBD			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				685.8	2	ZNWPRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP 12b
12	1.511			480.3	2	PRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP 12b
				647.3	3	(769.43)XNTVNGFY(262.61)			-B. asper Q072L5	P1I-SVMP (fragment)
				685.8	2	ZNWPRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP
13	0.969		3404.7/3420.7	480.3	2	PRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP 13a
				685.8	2	ZNWPRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP 12b
				435.8	2	PPRPPXPP			-B. jararaca P85170	BPP 13b
				435.8	2	PPRPPXPP			-B. jararaca P85171	BPP 13b
14	0.910		3420.7	612.8	2	(240.11)NPRPPXPP			-B. jararaca P85172	BPP 13b
				620.8	2	(242.13)BPRPPXPP			-B. jararaca P85173	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPRPPXPP			-B. jararaca P85174	BPP 13b
15	0.152		9282.7/9298.9/9266.7	435.8	2	PPRPPXPP			-B. jararaca P85175	BPP 13b
				612.8	2	(240.11)NPRPPXPP			-B. jararaca P85176	BPP 13b
				620.8	2	(242.13)BPRPPXPP			-B. jararaca P85177	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPRPPXPP			-B. jararaca P85178	BPP 13b
				480.3	2	PRPGEXPP			-B. jararaca P85169	BPP 13a
16	0.155			612.8	2	(240.11)NPRPPXPP			-B. jararaca P85170	Unknown
17	0.167			620.8	2	(242.13)BPRPPXPP			-B. jararaca P85171	BPP 13b
18	0.226									BPP 13b
19	0.277									Unknown
20	0.155	31 ▼		767.3	2	SYGAYGCNCVGLGR	105		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
	2.950	15 ▼	13724.5/13740.6	401.7	2	AVAICLR	528		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				460.3	2	MILQETGK				
				543.3	2	YYLKLCK				
				443.9	3	MILQETGKPAK				
				697.8	2	TIVGGENSCLK				
				767.3	2	SYGAYGCNCVGLGR				
				546.6	3	DKTIVGGENSCLK				
				579.6	3	ELCECDKAVAICLR				
21	0.426	15 ▼	13724.1/13740.0	460.2	2	MILQETGK	281		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				697.8	2	TIVGGENSCLK				
				767.3	2	SYGAYGCNCVGLGR				
22	2.355	33 ▼		444.7	2	FFCLSSK	300		<i>B. atrax</i> JAV01827	SVSP
				535.3	2	FLVALYTSR				
				573.3	2	EKFCLSSK				
				584.8	2	VSDYTEWIR				
				588.8	2	IMGWGSISPTK				
				559.3	2	TLCAGILQGGK	107		<i>B. jararaca</i> O13069	SVSP
				763.9	2	IIGGDECNINEHR	202		<i>G. halys</i> AFM29142	SVSP
	0.063	33 ▼		569.8	2	SVDFSESPR	72		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				589.3	2	SVNPTASNmoxLK				
				912.5	2	IAPLSLSPSSPPSVGVCVR	60		<i>B. atrax</i> JAV01826	SVSP
				820.4	2	CANILLDYEVCVR	42		<i>B. atrax</i> JAV01826	SVSP
	0.774	29 ▼		535.3	2	FLVALYTSR	163		<i>B. atrax</i> JAV01827	SVSP
				573.3	2	EKFCLSSK				
				584.8	2	VSDYTEWIR				
				596.8	2	ImoxGWGSISPTK				
				569.7	2	SVDFSESPR	155		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				581.3	2	SVNPTASNMLK				
				769.3	2	MEWYPEAANAER				
				559.3	2	TLCAGILQGGK	107		<i>B. jararaca</i> O13069	SVSP
23	3.040	46 ▼		502.3	2	DKDIMLIR	212		<i>B. insularis</i> Q8Q86	SVSP
				559.3	2	SVANDEVIR				
				753.4	2	SVANDEVIRYPK				
				912.5	2	IAPLSLSPSSPPSVGVCVR	66		<i>B. atrax</i> JAV01826	SVSP
				570.8	2	VSDYTEWIK	228		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
	0.537	32 ▼		595.8	2	IMGWGTISPTK				
				826.4	3	VNSHEIAPLSLSPSSPPSVGVCVR				
				559.3	2	SVANDEVIR	110		<i>B. atrax</i> JAV01834	SVSP
				502.6	3	SVANDEVIRYPK				
24	0.109	97 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	129		<i>B. atrax</i> JAV01834	SVSP
				502.6	3	SVANDEVIRYPK				
				912.5	2	IAPLSLSPSSPPSVGVCVR	68		<i>B. atrax</i> JAV01826	SVSP
				515.8	2	VANDEVIR			<i>B. atrax</i> JAV01826	SVSP
				728.9	2	(200.11)PSNPPSVGVCVR			<i>B. atrax</i> JAV01829	SVSP
				499.6	3	(411.16)XXYXGHTR			<i>B. alternatus</i> Q6WFI	SVSP
	5.331	46 ▼		559.3	2	SVANDEVIR	204		<i>B. atrax</i> JAV01834	SVSP
				753.4	2	SVANDEVIRYPK				
				441.5	4	SVANDEVIRYPKKEK				
25	0.700	34 ▼		640.3	2	AAYPELPAEYR	258		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDMLYR				
				765.4	3	TNPDPVPHCANILLDDAVCR				
				637.3	2	IMGWGSISPTAK	224		<i>B. atrax</i> JAV01823	SVSP
				559.3	2	SVANDEVIR	62		<i>B. atrax</i> JAV01834	SVSP
26	0.410			568.8	2	TLCAGIMEGGK	133		<i>B. atrax</i> JAV01830	Unknown
27	0.377	23 ■		574.8	2	VMGWGSISPK				SVSP
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	66		<i>C. atrax</i> Q9PRW2	SVSP
	9.280	15 ■	14194.9/14210.8	490.7	2	QICECDR	382		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				887.9	2	NLWQFGQmoxSDVMR				
				983.4	2	YLSVSGCYGQWGGGQPK				
				972.7	3	MDITYTYSKENGDVCGGDDPCCK				
28	0.177	46 ■		568.8	2	TLCAGIMEGGK	204		<i>B. atrax</i> JAV01830	SVSP
				574.8	2	VMGWGSISPK				
				497.3	3	NDEKDKDIMLIR				
				756.9	2	VIGGDECNINEHR	102		<i>C. atrax</i> Q9PRW2	SVSP
				559.3	2	SVANDEVIR	68		<i>B. atrax</i> JAV01834	SVSP
	1.298	23 ■	25120.2	502.3	2	DKDIMLIR	476		<i>B. atrax</i> JAV01830	SVSP
				568.8	2	TLCAGIMEGGK				



			873.3	2	NPCNIYSPMDEDK				
			607.9	2	HGAQCAEGLCCDQCR				
			805.9	3	GAGTECQAAKDECDMADLCTGR				
0.223	53	■	441.7	2	IFLTCTK	506	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			532.7	2	NPLEECFR				
			555.7	2	FDEIVGGMDK				
			569.2	2	HDDIFAYEK				
			583.3	2	IKFEPPLPK				
			647.2	2	EGWYANLGPMP				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			463.5	3	KFWEDDGHGGK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.8	3	ADDRNPLEECFR	197	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.307	25	■	547.7	2	YNSNLNTR	99	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGGMCDPR				
0.279	24	■	547.7	2	YNSNLNTR	94	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGGMCDPR				
			611.2	2	HNPQCILNKP	82	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
44	0.069	>116	627.2	2	LYCVDSSPANK	340	<i>B. atrox</i> JAV01863	PIII-SVMP	
			679.8	2	ASQSNLTPEQQR				
			721.7	2	DECDMADLCTGR				
			811.3	3	GAGTECQAAKDECDMoxADLCTGR				
0.279	116	■	627.2	2	LYCVDSSPANK	560	<i>B. atrox</i> JAV01863	PIII-SVMP	
			721.7	2	DECDMADLCTGR				
			873.3	2	NPCNIYSPMDEDK				
			607.8	3	HGAQCAEGLCCDQCR				
			805.9	3	GAGTECQAAKDECDMADLCTGR				
0.301	96	■	627.2	2	LYCVDSSPANK	461	<i>B. atrox</i> JAV01863	PIII-SVMP	
			721.7	2	DECDMADLCTGR				
			607.9	3	HGAQCAEGLCCDQCR				
			806.0	3	GAGTECQAAKDECDMADLCTGR				
0.059	53	■	462.7	2	FEPPLPK	437	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			532.7	2	NPLEECFR				
			555.7	2	FDEIVGGMDK				
			569.2	2	HDDIFAYEK				
			583.3	2	IKFEPPLPK				
			647.3	2	EGWYANLGPMP				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.8	3	ADDRNPLEECFR	206	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.008	53	■	532.7	2	YFPQLDGK	184	<i>B. jararacussu</i> Q9Y1B5	Glutaminyl-peptide cyclotransferase	
			577.2	2	YPGSPGSYAVR				
			492.2	3	HPVEDDHPFLR				
0.039	45	■	453.2	2	VADISMAAK	213	<i>C. adamanteus</i> JAV48419	PLB	
			506.2	2	TWAETFEK				
			597.7	2	NPNTICCR				
			468.8	3	YNNYKEDPYAK				
			484.8	3	HGLEFSYEMoxAPR				
0.004	45	■	559.2	2	SVANDEVIR	69	<i>B. jararacussu</i> P81661	SVSP	
0.106	25	■	547.7	2	YNSNLNTR	100	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGGMCDPR				
0.096	24	■	547.7	2	YNSNLNTR	97	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGGMCDPR				
45	0.389	45	453.2	2	VADISMAAK	257	<i>C. adamanteus</i> JAV48419	PLB	
			470.7	2	VTDMESMK				
			506.2	2	TWAETFEK				
			597.7	2	NPNTICCR				
			666.8	2	VVPESLFAWER				
			468.8	3	YNNYKEDPYAK				
			484.8	3	HGLEFSYEMoxAPR				
46	0.030	116	627.3	2	LYCVDSSPANK	352	<i>B. atrox</i> JAV01863	PIII-SVMP	
			679.8	2	ASQSNLTPEQQR				
			721.7	2	DECDMADLCTGR				
			805.9	3	GAGTECQAAKDECDMADLCTGR				
0.011	116	■	441.7	2	IFLTCTK	122	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			563.7	2	FDEIVGGMDK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.004	116	■	533.7	2	CSSTIELEK	103	<i>B. atrox</i> JAV01884	PDE	
			678.3	2	AATYFWPGSEVK				
0.027	96	■	679.8	2	ASQSNLTPEQQR	164	<i>B. atrox</i> JAV01863	PIII-SVMP	
			721.7	2	DECDMADLCTGR				
			514.7	2	IPCAPEDVK	163	<i>A. piscivorus</i> JAS04456	PIII-SVMP	
0.018	96	■	441.7	2	IFLTCTK	157	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			563.7	2	FDEIVGGMoxDK				
			569.2	2	HDDIFAYEK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.117	80	■	514.7	2	IPCAPEPVK	346	<i>B. atrox</i> JAV01845	PIII-SVMP	
			526.7	2	GNVYGYCR				
			932.4	2	ASQSNLTPEQQAYLDAK				
			914.3	3	HDCDLPECTGQSADCPMDDFQR				
0.005	80	■	441.7	2	IFLTCTK	179	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO	
			563.7	2	FDEIVGGMoxDK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.8	3	ADDRNPLEECFR	142	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.067	53	■	441.7	2	IFLTCTK	639	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
			462.7	2	FEPPLPK				
			532.7	2	NPLEECFR	40			
			555.7	2	FDEIVGGMDK				
			569.2	2	HDDIFAYEK				
			583.3	2	IKFEPPLPK				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.8	3	ADDRNPLEECFR	204	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO	
0.004	53	■	885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	73	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
0.106	25	■	547.7	2	YNSNLNTR	138	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
			564.2	2	AYTGGMCDPR				
0.112	24	■	547.7	2	YNSNLNTR	83	<i>B. pirajai</i> P0DL29	PI-SVMP	
47	0.099	116	554.8	2	TLGMLMEGLK	138	<i>B. atrox</i> JAV01884	PDE	
			561.3	2	NPEVTPSPAK				
			583.8	2	QPLPETLQK				
			630.8	2	TELPFVNPVN				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK	78	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
			441.7	2	IFLTCTK				
0.206	116	▼	680.3	2	ASQSNLTPEQQR	74	<i>B. atrox</i> JAV01863	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	71	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
			507.8	2	CILNEPLR	40	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP	
2.592	60	▼	886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	208	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
			973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEEDCGSPR				
0.508	60	▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	90	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO	
			647.3	2	EGWYANLGPMP				
			507.8	2	CILNEPLR	52	<i>B. atrox</i> JAV01843	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	127	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
			973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEEDCGSPR				
0.259	50	▼	886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	127	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
			973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEEDCGSPR				
0.174	50	▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	70	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
			441.7	2	IFLTCTK				
0.137	50	▼	559.3	2	SVANDEVIR	53	<i>B. atrox</i> JAV01834	SVSP	
			507.8	2	CILNEPLR	46	<i>B. jararacussu</i> Q5W059	PIII-SVMP	
0.258	32	▼	640.3	2	AAYPELPAEYR	72	<i>B. jararacussu</i> Q5W059	SVSP	
0.059	32	▼	885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	46	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP	
			507.8	2	CILNEPLR	52	<i>B. atrox</i> JAV01838	PIII-SVMP	
			584.8	2	VSDYTEWIR	44	<i>B. atrox</i> JAV01826	SVSP	

48	1.265	28	▼						PI-SVMP (PII-SVMP)
	0.759	14	▼						CTL
	0.005	116	▼	509.3	2	TCIALEEDSGFRK	82	<i>B. atrox</i> JAV01917	PII-SVMP
				679.8	2	ASQSNLTPEQQR	166	<i>B. atrox</i> JAV01863	PII-SVMP
				721.8	2	DECDMADLCTGR			
	0.014	116	▼	678.3	2	AATYFWPGSEVK	36	<i>B. atrox</i> JAV01884	PDE
				561.3	2	NPFYTPSPAK			
				533.8	2	CSITELEK			
				583.8	2	QLPETLQLK			
	0.008	116	▼	743.9	2	ETDYEEFLEIAK	79	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	35	<i>B. atrox</i> JAV01850	PII-SVMP	
0.029	60	▼	647.3	2	EGWYANLGPMP	188	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO	
			676.8	2	SAGQLYEESLKK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
0.069	60	▼	691.2	2	YECDNYSDR	114	<i>B. atrox</i> JAV01848	PII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK				
			499.3	3	QKPQCILNEPLR	59	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PII-SVMP	
0.103	55	▼	441.7	2	IFLTCTK	441	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK				
			647.3	2	EGWYANLGPMP				
			676.8	2	SAGQLYEESLKK				
			463.6	3	KFWEDDGHGGK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	163	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO	
0.016	55	▼	886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	145	<i>B. atrox</i> JAV01848	PII-SVMP	
			973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEECDGSPR				
			499.3	3	QKPQCILNEPLR	58	<i>B. jararaca</i> Q98UF9	PII-SVMP	
0.025	33	▼	637.3	2	IMGWGSITPIAK	149	<i>B. atrox</i> JAV01823	SVSP	
			506.6	3	NDDALDKDLMLVR				
			640.3	2	AAYPELPAEYR	133	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			500.6	3	VVGDEECNINEHR	47	<i>B. atrox</i> JAV01830	SVSP	
0.135	28	▼	449.8	2	ERDLLFR	190	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR				
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	177	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)	
0.074	14	▼	667.8	2	HNQCILNEPL	176	<i>B. atrox</i> JAV01850	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			475.7	2	EADFLVK	41	<i>B. atrox</i> JAV01944	CTL	
			524.7	2	(143.07)NWDDAER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL	
			542.7	2	MoXMSDDAER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL	
			526.7	2	MoXNWDDAER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL	
			461.7	2	YENXVER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01916	CTL	
			520.2	2	SSEADFR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01938	CTL	
			635.2	3	(372.13)SDWSTHGQCYK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL	
			505.3	2	SYENXVER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01942	CTL	
			701.3	2	SFQSEADFR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01938	CTL	
			887.4	2	(218.24)SDSSSYENXVER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01893	CTL	
0.009	14	▼	609.8	2	(170.12)VFDENYXGR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01872	PI-SVMP	
			580.8	2	(169.04)XYAWXGR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01909	CTL	
49	0.030	116	▼	403.2	2	SVPEAR	272	<i>B. atrox</i> JAV01884	PDE
			533.8	2	CSITELEK				
			561.3	2	NPFYTPSPAK				
			583.8	2	QLPETLQLK				
			678.3	2	AATYFWPGSEVK				
			718.8	2	DYYTDSGIVK				
0.059	116	▼	627.3	2	LYCVSSPANK	159	<i>B. atrox</i> JAV01863	PII-SVMP	
			679.8	2	ASQSNLTPEQQR				
			721.8	2	DECDMADLCTGR				
0.047	116	▼	676.8	2	SAGQLYEESLKK	97	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO	
			441.7	2	IFLTCTK				
			564.2	2	AYTGGMCDPR	77	<i>B. atrox</i> JAV01848	PII-SVMP	
			612.2	2	NGDEYFYCR				
			650.3	2	VYNDNVYPCR	60	<i>B. atrox</i> JAV01861	PII-SVMP	
			507.8	2	CILNEPLR	34	<i>B. atrox</i> JAV01842	PII-SVMP	
0.124	60	▼	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	420	<i>B. atrox</i> ALL27300	LAO	
			647.3	2	EGWYANLGPMP				
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			583.4	2	IKFEPPLPK				
			441.7	2	IFLTCTK				
			463.6	3	KFWEDDGHGGK				
0.405	60	▼	564.2	2	AYTGGMCDPR	314	<i>B. atrox</i> JAV01848	PII-SVMP	
			691.2	2	YECDNYSDR				
			741.4	2	QNPQCILNEPLR				
			973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEECDGSPR				
			415.7	2	DTVLLNR	171	<i>B. atrox</i> JAV01849	PII-SVMP	
0.495	55	▼	528.7	2	QCVDVTTAY	474	<i>B. atrox</i> JAV01859	PII-SVMP	
			572.8	2	YTHNLIDLR				
			638.9	2	LFIVADNVMR				
			678.4	2	ASQLVVTPEQQR				
			547.6	3	YQYLDNGMVDHGK				
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPL				
			682.0	2	LTPGACACAGLCCYQCR				
			650.3	2	VYNDNVYPCR	470	<i>B. atrox</i> JAV01861	PII-SVMP	
0.010	55	▼	555.8	2	FDEIVGGMDK	244	<i>B. atrox</i> Q6TGQ9	LAO	
			676.8	2	SAGQLYEESLQK				
			704.8	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
0.059	33	▼	640.3	2	AAYPELPAEYR	112	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
			506.6	3	NDDALDKDLMLVR				
			637.4	2	IMGWGSITPIAK	99	<i>B. atrox</i> JAV01823	SVSP	
			570.8	2	VSDYTEWIK	66	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
0.038	33	▼	507.8	2	CILNEPLR	52	<i>B. atrox</i> JAV01842	PII-SVMP	
			500.6	3	VVGDEECNINEHR	44	<i>B. atrox</i> JAV01823	SVSP	
			584.8	2	VSDYTEWIR	43	<i>B. atrox</i> JAV01827	SVSP	
0.485	28	▼	449.8	2	ERDLLFR	217	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
			547.8	2	YNSNLNTR				
			564.2	2	AYTGGMCDPR				
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR				
			667.8	2	HNQCILNEPL	189	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP	
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	136	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)	
			555.3	2	TLDSEGEWR	37	<i>B. atrox</i> JAV01875	PI-SVMP	
0.287	14	▼	468.2	2	LEWSDGK	143	<i>B. atrox</i> JAV01922	CTL	
			496.7	2	MNWDDAER				
			597.3	2	TTDNQWWSR				
50	0.096	116	▼	509.2	3	TCIALEEDSGFRK	43	<i>B. atrox</i> JAV01918	CTL
			507.8	2	CILNEPLR				
			679.8	2	ASQSNLTPEQQR				
0.725	81	▼	787.4	2	ENGVNIPCAEDVK	286	<i>A. piscivorus</i> JAS04456	PII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK				
			715.6	3	LQSWVECEGECGQCR				
			507.8	2	CILNEPLR	34	<i>B. atrox</i> JAV01838	PII-SVMP	
0.432	60	▼	441.7	2	IFLTCTK	285	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO	
			462.8	2	FEPPLPK				
			647.3	2	EGWYANLGPMP				
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK				
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	131	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO	
0.095	60	▼	567.9	3	KENGVNIPCAEDVK	234	<i>B. atrox</i> JAV01850	PII-SVMP	
			973.4	3	TDIVSPPVCGNELLEKGEECDGSPR				
			499.3	3	QKPQCILNEPLR	46	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PII-SVMP	
0.060	40	▼	969.3	2	GDEPDDCCNGISADCPR	139	<i>B. newiiedi</i> ADO21507	PII-SVMP	
0.009	40	▼	559.3	2	SVANDEVIR	73	<i>B. atrox</i> JAV01834	SVSP	
0.024	40	▼	499.8	2	SHDNAQLLT	58	<i>B. atrox</i> JAV01843	PII-SVMP	
			507.8	2	CILNEPLR	57	<i>B. atrox</i> JAV01838	PII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	47	<i>B. atrox</i> JAV01848	PII-SVMP	

	0.038	40 <sup>▼</sup>	569.3	2	HDDIFAYEK	39	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
	0.465	33 <sup>▼</sup>	640.3	2	AAYPELPAEYR	76	<i>B. jararua</i> QSW959	SVSP
			570.8	2	VSDYTEWIK	42	<i>B. atrox</i> JAV01816	SVSP
	0.078	29 <sup>▼</sup>	645.3	2	IMoxGWSITPLAK	32	<i>B. atrox</i> JAV01824	SVSP
			547.8	2	YNSNLNTR	97	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.242	14 <sup>▼</sup>	564.2	2	AYTGMCDPR			
			475.7	2	EADFLVK	38	<i>B. atrox</i> JAV01944	CTL
			542.7	2	MoxNMSDDAER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL
			526.7	2	MoxNWDDAER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL
			461.7	2	YENXVER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01916	CTL
			520.2	2	SSEADFVR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01938	CTL
			635.2	3	(372.13)SDWSTHGQVCYK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL
	0.019	14 <sup>▼</sup>	701.3	2	SFQSSSEADFVR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01938	CTL
			609.8	2	(170.12)VFDENVXGR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01872	PI-SVMP
			581.8	2	(171.15)XYAWXGXR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01909	CTL
51	0.005	116 <sup>▼</sup>	533.8	2	CSITTELEK	91	<i>B. atrox</i> JAV01884	PDE
			678.3	2	AATYFVPGSEVK			
	0.010	116 <sup>▼</sup>	547.8	2	YNSNLNTR	80	<i>E. ocellatus</i> ADW54333	PIII-SVMP
			679.8	2	ASQSNLTPEQQR			
	0.012	116 <sup>▼</sup>	676.8	2	SAGQLYEESLKK	44	<i>B. atrox</i> JAV01888	LAO
	0.043	63 <sup>▼</sup>	567.9	3	KENGVNPCAEEDVK	263	<i>B. atrox</i> JAV01850	PIII-SVMP
			885.9	2	TDVSPVCGNELLEK			
			715.6	3	LQSWVECEGECGQCR			
	0.002	63 <sup>▼</sup>	743.8	2	ETDYEFLIAK	58	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
			507.8	2	CILNEPLR	52	<i>B. atrox</i> JAV01842	PIII-SVMP
	0.021	63 <sup>▼</sup>	476.3	2	VGIGYTRK	44	<i>B. atrox</i> JAV01885	5'-nucleotidase
			685.9	2	IALLVGEIWSNR	132	<i>B. neowedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
	0.002	60 <sup>▼</sup>	743.8	2	ETDYEFLIAK	471	<i>B. atrox</i> JAV01887	LAO
			647.3	2	EGWYANLGPMP			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
			704.9	2	LFTSMYQAIQEK			
			583.4	2	IKFEPLPPK			
			462.8	2	FEPLPPK			
			441.7	2	IFLTCTK			
			463.6	2	KFWEDDGHGGK			
	0.175	60 <sup>▼</sup>	885.9	2	TDVSPVCGNELLEK	239	<i>B. atrox</i> JAV01848	PIII-SVMP
			973.4	3	TDVSPVCGNELLEKGEECDGSPR			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	143	<i>B. leucurus</i> POD189	LAO
	0.028	33 <sup>▼</sup>	499.3	3	QKQPQCILNEPLR	76	<i>B. neowedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
	0.156	29 <sup>▼</sup>						SVSP
			547.8	2	YNSNLNTR	228	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			564.2	2	AYTGMCDPR			
			790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
			667.8	2	HNPOCILNEPL	183	<i>B. moojeni</i> P85314	PI-SVMP
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	148	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP (PII-SVMP)
	0.100	14 <sup>▼</sup>	509.2	3	TCIALEEDSGFRK	67	<i>B. atrox</i> JAV01917	CTL
			496.7	2	MNWDDAER	54	<i>B. atrox</i> JAV01916	CTL
			475.7	2	EADFLVK	38	<i>B. atrox</i> JAV01944	CTL



Tabla Suplementaria S12. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. asper* de Ecuador. Pool HECJiu. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.283									Unknown
2	0.302									Unknown
3	0.463									Unknown
4	0.213		4494.2/4518.1/4511.2							Unknown
5	0.193									Unknown
6	0.102									Unknown
7	0.246									Unknown
8	0.251			706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
9	0.425		3005.3/3029.2/4746.9	706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
	2.453			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
10	1.149		3103.4/3127.4/4878.2	706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
	7.009			430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
11	0.978		4778.4/5461.7/4802.4	706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
	0.249			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
12	0.148			706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
13	0.345		7560.3/7360.2/7303.2	706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
				449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
14	0.898		4334.8	706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				567.3	1	ZGWPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85161	BPP 11d
15	0.321		4370.3/6556.4	706.4	1	ZDGPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85160	BPP 7a
				693.9	2	(427.18)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
16	0.238		4447.9/4301.8/4285.8	729.9	2	(199.1)NWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP
17	6.738		5481.8/6852.5/5582.4	685.9	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				612.8	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				480.3	2	PRGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				504.8	3	(617.32)NSGGEWR		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
18	0.982		4897.6/5065.7/5035.5	612.8	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	PIII-SVMP (fragment)
				628.8	2	(258.12)BPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
19	0.451		9250.9/9513.4/9350.8	612.8	2	(240.11)NPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85170	BPP 13b
				620.8	2	(242.13)BPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85171	BPP 13b
				628.8	2	(258.12)BPPRPXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85172	BPP 13b
				693.8	2	(427.16)PRPGPEXPP		<i>de novo</i>	~ <i>B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
	0.734	36 ▼		514.7	2	IPCAPEDVK	109		<i>B. asper</i> P84035	DC-fragment
				630.8	2	DDDIGMVLPGTK				
				638.8	2	DDDIGMoxVLPGTK				
20	0.181									Unknown
21	0.219									Unknown
22	0.468	18 ▼	15005.1/15296.1/14921.9							Unknown
23	0.6									Unknown
24	0.924	>116 ■		761.4	2	CGENIYMSPIPLK	630		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				777.3	2	MoxEWYPEAAANAER				
				928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
				842.6	3	SGPPCGDCPSACDDGLCTNPCTK				
				569.7	2	SVDFDSESPR	332		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
	0.260	97 ■		456.9	3	CIERHSLPNSR	48		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
	0.246	74 ■		928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK	455		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
				842.7	3	SGPPCGDCPSACDDGLCTNPCTK				
				589.3	2	SVNPTASNMOxLK				
				569.8	2	SVDFDSESPR	280		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
	0.352	50 ■		769.3	2	CGENIYMSPIPLK	440		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				777.3	2	MEWYPEAAANAER				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
				842.7	3	SGPPCGDCPSACDDGLCTNPCTK				
	0.577	26 ■	24899.2/24915.5/25029.9	581.3	2	SVNPTASNMLK	310		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				761.3	2	CGENIYMSPIPLK	668		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
				842.6	3	SGPPCGDCPSACDDGLCTNPCTK				
				569.8	2	SVDFDSESPR	344		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
	0.005	26 ■		504.9	3	VIGGDECNINEHR	64		<i>G. brevicaudus</i> P85109	SVSP
	0.135	60 ▼		570.8	2	VSDYTEWIK	225		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				595.8	2	IMGWGTISPTK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR				
	0.005	60 ▼		769.3	2	CGENIYMOxSPIPLK	65		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
	3.828	31 ▼		559.4	2	TLCAGILKGGK	43		<i>C. atrox</i> AUS82487	SVSP
				603.8	2	IMoxGWTISPTK				
				478.6	3	DDEVKDIMLIK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR				
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	84		<i>G. usuriensis</i> P0C590	SVSP
	0.512	28 ▼	27626.5/27335.2/27741.1	769.4	2	CGENIYMOxSPIPLK	502		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				777.3	2	MEWYPEAAANAER				
				928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR				
	0.033	28 ▼		569.8	2	SVDFDSESPR	310		<i>C. horridus</i> ACE73560	CRISP
				570.8	2	VSDYTEWIK	97		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	IMoxGWTISPTK				
	0.666	18 ▼		595.8	2	IMGWGTISPTK	228		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				603.8	2	IMoxGWTISPTK				
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR				
				504.9	3	VIGGDECNINEHR	41		<i>G. hahys</i> P0DJG5	SVSP
26	6.518	40 ▼		559.3	2	SVANDDEVIR	315		<i>B. insularis</i> O8QG86	SVSP
				753.4	2	SVANDDEVIRYPK				
				500.2	3	FICPNKNMoxSDEK				
				502.3	2	DKDIMLIR				
	0.650	32 ▼	27626.5/27335.2/27584.7	640.3	2	AAYPELPAEYR	346		<i>B. jararaca</i> Q5W95	SVSP
				506.6	3	NDDALDKDLMLVR				
				765.4	3	TNPDVPHCANINLLDDAVCR				
				559.3	2	SVANDDEVIR	178		<i>B. insularis</i> Q8QG86	SVSP
				826.4	3	VSNSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR	159		<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
				505.2	3	VIGGDECNINEHR	63		<i>G. usuriensis</i> P0C590	SVSP
27	6.612	18 ▼	14194.1/14210.6/14252.1	592.3	3	NLWQFGQMOxSDVMR	178		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				597.6	3	NLWQFGQMOxSDVMoxR				
				983.5	2	YLSYGCYGGWGGIGQPK				
				595.9	3	QIECDRVAAATCR				
				507.5	3	CCYVHDDCCYK				
28	0.514	29 ▼	27626.5/27335.2	504.9	3	VIGGDECNINEHR	76		<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015671558	SVSP
				576.8	2	TLCAGIMoxEGGK				
29	3.489	28 ▼		449.7	2	ERDIIPR	78		<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK				
				564.2	2	AYTGMCDPR	75		<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
30	9.588	27 ▼	22772.3/22901.7/22887.8	449.8	2	ERDIIPR	100		<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
				565.3	3	YIELAVVADHGMFTK				
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK				
				555.3	2	TLDSFGWEWR	30		<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PI-SVMP (PIII-SVMP)
	0.915	19 ▼		449.8	2	ERDXXPR		<i>de novo</i>	~ <i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
	1.360	14 ▼		449.8	2	ERDIIPR	83		<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP

				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK					
				609.3	2	AVVFNENVXGR	de novo				
				699.3	2	(288.11)TLNSFGWEWR	de novo				
31	2.762	27 ▼	22772.3/22901.7/22887.8	449.8	2	ERDIIPR	98				
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK					
				564.2	2	AYTGGMCDPR	81				
	0.409	14 ▼		449.8	2	ERDIIPR	100				
				855.4	2	YIELAVVADHGMoxFTK					
32	1.151	28 ▼		570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK	88				
				449.8	2	ERDXXPR	de novo				
				609.8	2	SEEXSYEFSK	de novo				
				555.3	2	TXNSFGWEWR	de novo				
				609.9	2	AVVFNENVXGR	de novo				
33	1.592	28 ▼		449.8	2	ERDXXPR	de novo				
				609.8	2	SEEXSYEFSK	de novo				
				555.3	2	TXNSFGWEWR	de novo				
				660.4	2	TAVVFNENVXGR	de novo				
34	2.693										
35	0.854										
36	0.841	28 ▼		449.8	2	ERDIIPR	98				
				564.2	2	AYTGGMCDPR	81				
				555.3	2	TXNSFGWEWR	de novo				
				609.8	2	SEEXSYEFSK	de novo				
	0.742	17 ▼		526.7	2	MoxNWDDAER	de novo				
				581.8	2	GNXYAWXGXR	de novo				
				635.2	3	(372.13)SDWSTHGQYCYK	de novo				
37	0.960	28 ▼		449.8	2	ERDIIPR	98				
				609.3	2	AVVFNENVXGR	de novo				
				699.3	2	(288.08)TXNSFGWEWR	de novo				
				716.9	2	VSXTNXEXWSDR	de novo				
	1.815	17 ▼		526.7	2	MoxNWDDAER	de novo				
				635.2	3	(372.13)SDWSTHGQYCYK	de novo				
				518.7	2	MNWDDAER	de novo				
				580.8	2	(169.04)XYAWXGXR	de novo				
				887.4	2	(218.24)SDGSSXSXENXVER	de novo				
38	1.31										
39	0.417	>200 ■		627.3	2	LYCVDSSPANK	146				
				690.2	2	ACSNQGCVDNIR					
				721.8	2	DECDMADLCTGR	71				
				729.7	2	DECDMoxADLCTGR					
	0.927	>116 ■		806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR	121				
				729.8	2	DECDMoxADLCTGR	79				
				627.3	2	LYCVDSSPANK	55				
	0.414	116 ■		721.8	2	DECDMADLCTGR	74				
				627.3	2	LYCVDSSPANK	51				
	0.544	55 ■		738.0	3	LHWSVECEGECDCQCR	171				
				883.7	3	SECDIAESCTGQSDCPDDEFKR					
	0.241	55 ■		743.9	2	ETDVEEFLEIAK	93				
				507.9	3	ADDRNPLEEFCR					
	1.066	24 ■		449.8	2	ERDIIPR	101				
				570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK					
				564.2	2	AYTGGMCDPR	93				
40	0.170	>200 ■		510.3	2	NMoxPQCILK	77				
				627.3	2	LYCVDSSPANK					
				721.8	2	DECDMADLCTGR	71				
				729.8	2	DECDMoxADLCTGR					
	0.019	>200 ■		692.4	2	FTAYAISGPTVEK	40				
				729.8	2	DECDMoxADLCTGR	70				
	0.545	>116 ■		627.3	2	LYCVDSSPANK	70				
				666.8	2	VVPESLFAWER	45				
	0.013	>116 ■		721.7	2	DECDMADLCTGR	76				
	0.317	116 ■		729.8	2	DECDMoxADLCTGR					
				627.3	2	LYCVDSSPANK	63				
				806.0	3	GAGTECRAATDECDMADLCTGR	50				
	1.544	81 ■		638.8	2	DDDIGMoxVLPGTK	62				
				630.8	2	DDDIGMVLPGTK					
	0.146	61 ■		578.8	2	KIPCAPEDVK	100				
				638.8	2	DDDIGMoxVLPGTK					
				630.8	2	DDDIGMVLPGTK					
	0.013	61 ■		666.9	2	VVPESLFAWER	58				
	0.089	61 ■		640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	50				
	0.119	55 ■									
	0.053	55 ■									
	0.138	45 ■		597.8	2	TPVPAGCYDSK	507				
				666.8	2	VVPESLFAWER					
				692.4	2	FTAYAISGPTVEK					
				479.6	3	HGLEFSYEMAPR					
				484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR					
41	0.778	24 ■		449.8	2	ERDILLPR	131				
				547.8	2	YNSNLNTR					
	0.057	>116 ▼		401.7	2	GMVLPGTK	72				
				630.8	2	DDDIGMVLPGTK	32				
	0.119	67 ▼		578.8	2	KIPCAPEDVK	94				
				638.8	2	DDDIGMoxVLPGTK					
				630.8	2	DDDIGMVLPGTK					
				526.7	2	GNYYGYCR	65				
				432.6	3	YKDDLDEIKR	41				
	0.014	67 ▼		476.3	2	VGIIGYTK	34				
	0.043	55 ▼		704.9	2	LPTSMYQAIQEK	251				
				743.9	2	ETDVEEFLEIAK					
				677.3	2	SAGQLYEESLQK					
				507.9	3	ADDRNPLEEFCR	157				
	0.031	55 ▼		627.3	2	LYCVDSSPANK	112				
				897.4	2	LIPQAQCEDEGECER	53				
	0.109	51 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	165				
				578.8	2	KIPCAPEDVK					
				598.9	3	LYCKDNSPGQNNPCK					
	0.003	51 ▼		721.8	2	LIFDGEAEFVR	137				
				759.8	2	TFSNIISTLNPLAK					
				769.3	2	NPVFPVYFLNTAR					
				510.3	2	NMoxPQCILK	23				
	0.015	46 ▼		666.8	2	VVPESLFAWER	441				
				692.4	2	FTAYAISGPTVEK					
				484.9	3	HGLEFSYEMoxAPR					
				597.8	2	TPVPAGCYDSK					
				453.2	2	VADISMAAK					
	0.011	46 ▼		577.3	2	YPGSPGYSYAVR	422				
				721.9	2	LIFDGEAEFVR					
				769.4	2	NPVFPVYFLNTAR					
				492.2	3	HPVEDDHIPFLR					
	0.006	46 ▼		559.3	2	SVANDDEVIR	98				
				502.6	3	SVANDDEVIRYPK					
	0.027	33 ▼		595.8	2	IMGWGTISPTK	206				
				826.3	3	VSNSEHAPLPLSSPPSVGSVCR					
				505.2	3	VIGDECNINEHR	67				
				640.3	2	AAYPELPAEYR	59				
				597.3	2	VMoxGWGTISPTK					

0.284	27	▼	449.7	2	ERDIIPR	91	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
0.032	19	▼	535.8	2	YYVWIGLR	<i>de novo</i>	<i>-B. diporus</i> COHQ0	CTL
0.009	19	▼	716.9	2	VSXTNXEXWSDR	<i>de novo</i>	<i>-C. atrox</i> Q90391	PI-SVMP
			526.5	2	MoxNWDDAER	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01913	CTL
0.033	17	▼						CTL
0.052	15	▼	496.7	2	MNWADAER	158	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
			468.2	2	LEWSDGTK			
			619.3	2	AWGSGSQCVASK			
			597.3	2	TTDNQWWSR	78	<i>T. stejnegeri</i> Q71R00	CTL
0.022	15	▼	449.8	2	ERDIIPR	54	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
0.042	>116	■	514.8	2	IPCAPEDVK	120	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			526.7	2	GNYYGYCR			
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
0.019	>116	■	743.8	2	ETDYEEFLIAK	119	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR			
			721.8	2	DECDMADLCTGR	64	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			729.8	2	DECDMADLCTGR			
0.000	>116	■	597.3	2	TTDNQWWSR	48	<i>T. stejnegeri</i> Q71R00	CTL
0.070	62	■	597.3	2	TTDNQWWSR	64	<i>T. stejnegeri</i> Q71R00	CTL
0.005	62	■	666.9	2	VVPESLFAWER	45	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			535.3	2	YYVWIGLR	30	<i>B. diporus</i> COHQ0	CTL
0.047	52	■	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	274	<i>B. pictus</i> Q6TGO9	LAO
			743.8	2	ETDYEEFLIAK			
			555.8	2	FDEIVGGMDK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	149	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			582.0	3	DPGVLYKYPVKPSEEGK	138	<i>G. blomhoffii</i> Q90W54	LAO
0.012	52	■	514.8	2	IPCAPEDVK	124	<i>B. jararaca</i> O95523	PIII-SVMP
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	93	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			897.4	2	LIPGAQCEDGECER	42	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP
0.114	48	■	514.7	2	IPCAPEDVK	201	<i>C. atrox</i> AUS82487	PIII-SVMP
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
			822.4	2	MYEIVNTVNEIYR			
0.351	24	■	449.8	2	ERDIIPR	97	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
			565.3	2	YIELAVVADHGMFTK			
			564.2	2	AYTGGMCDPR	88	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.021	>116	▼	597.3	2	TTDNQWWSR	58	<i>T. stejnegeri</i> Q71R00	CTL
0.095	>116	▼	885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	52	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			627.3	2	LYCVDSPPANK	47	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	35	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
1.214	55	▼	749.8	2	YFSDCSYIQCR	76	<i>D. acutus</i> Q9PW35	PIII-SVMP
			499.3	3	QKPOCILNEPLR	64	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	45	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	<i>de novo</i>	<i>-B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
			739.9	2	(239.14)PQCXXNEPLR	<i>de novo</i>	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
0.155	55	▼	676.8	2	SAGOLYEEESLQK	62	<i>B. moojeni</i> BSAR80	LAO
0.140	33	▼	570.8	2	VSDYTEWIK	273	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP
			603.8	2	IMoxGWGTISPTK			
			826.4	3	VSNSEHIAPLSLPSSPPVSGVCR			
			640.3	2	AAYPELPAEYR	164	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			765.4	3	TNPDVPHCANINLLDDAVCR			
			505.2	3	VIGGDECNINEHR	66	<i>B. jararaca</i> P81882	SVSP
1.229	27	▼	449.8	2	ERDIIPR	100	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			564.2	2	AYTGGMCDPR			
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
0.050	19	▼	449.8	2	ERDIIPR	71	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
0.169	19	▼	535.8	2	YYVWIGLR	49	<i>B. diporus</i> COHQ0	CTL
0.146	17	▼						CTL
0.335	15	▼	597.3	2	TTDNQWWSR	74	<i>T. stejnegeri</i> Q71R00	CTL
			468.2	2	LEWSDGTK	65	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
			581.8	2	(171.15)XYAWXGXR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01909	CTL
0.097	15	▼	449.8	2	ERDIIPR	<i>de novo</i>	<i>-B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
			609.8	2	AVVFDENVXGR	<i>de novo</i>	<i>-B. leucurus</i> P86092	PI-SVMP (PIII-SVMP)
0.233	>116	■	618.2	2	KGNEYFYCR	100	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			737.9	3	LH5WVECESGECCDQCR			
			528.7	2	QCVDVTAY	93	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP
			627.3	2	LYCVDSPPANK	62	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
0.017	>116	■	507.9	3	ADDRNPLEEFCR	72	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			652.0	3	YLISHTPQCILNEPLR	57	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
0.081	116	■	743.8	2	ETDYEEFLIAK	110	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR			
			441.7	2	IFLTCTK	104	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO
0.181	116	■	737.9	3	LH5WVECESGECCDQCR	80	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP
			547.6	3	YQYLDNGMVDHGTK	29	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
0.238	66	■	640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	81	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
0.055	66	■	650.3	2	VYNDNVYPCR	<i>de novo</i>	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
0.778	57	■	618.2	2	KGNEYFYCR	190	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			738.0	3	LH5WVECESGECCDQCR			
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	144	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
0.246	57	■	535.8	2	YYVWIGLR	52	<i>B. diporus</i> COHQ0	CTL
			640.2	3	DCPSDWSSYEGHCYR	33	<i>B. asper</i> P0DJC9	CTL
			509.3	3	TCIALEEDSGFRK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01918	CTL
			835.8	2	SECDXAESCTGQSAR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
0.469	52	■	618.2	2	KGNEYFYCR	160	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			738.0	3	LH5WVECESGECCDQCR			
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK			
			499.3	3	QKPOCILNEPLR	85	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
			551.3	2	ENGVNIPCAK	80	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP
0.095	52	■	676.8	2	SAGOLYEEESLQK	111	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	80	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.571	48	■	572.8	2	YTHNLDIR	175	<i>B. atrox</i> C5H5D4	PIII-SVMP
			552.9	3	YQYLDNGMoxVDHGTK			
			682.0	3	LTPGAQCAEGLCCYQCR			
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	45	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
0.049	48	■	692.4	2	FTAYAISGPTVEK	49	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
1.693	24	■	449.8	2	ERDIIPR	86	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK			
			449.8	2	ERDIIPR	55	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP
			509.3	3	TCIALEEDSGFRK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01917	CTL
			861.4	2	(431.25)QWVNXDCVEK	<i>de novo</i>	<i>-B. diporus</i> COHQ0	CTL
			509.3	3	TCIALEEDSGFRK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01917	CTL
			504.7	2	MoxNWADAER	82	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL
			597.3	2	TTDNQWWSR	77	<i>T. stejnegeri</i> Q71R00	CTL
			649.6	3	(386.12)SDWSSYEGH(512.23)	<i>de novo</i>	<i>-B. asper</i> P0DJC8	CTL
0.071	55	▼	441.8	2	IFLTCTK	318	<i>B. jararacussu</i> Q6TGO9	LAO
			676.9	2	SAGOLYEEESLQK			
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
			743.9	2	ETDYEEFLIAK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	162	<i>B. leucurus</i> P0D189	LAO
0.009	55	▼	886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	61	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP
			618.3	2	KGNEYFYCR	79	<i>B. leucurus</i> P86092	PIII-SVMP
			741.4	2	QNPQCILNEPLR	<i>de novo</i>	<i>B. atrox</i> AQ899160	PIII-SVMP
0.012	41	▼	559.3	2	SVANDDEVIR	67	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
0.003	41	▼	597.8	2	TPVPAGCYDSK	32	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB

			692.4	2	FTAYAISGPTVEK	31	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
0.012	33 ▽		826.4	3	VNSSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR	105	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			505.2	3	VIGGDECNINEHR	88	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP	
			640.3	2	AAYPELPAEYR	75	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.125	27 ▽		449.8	2	ERDIIPR	95	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK				
			499.3	3	QKPOCILNEPLR	59	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.003	19 ▽		449.8	2	ERDIIPR	<i>de novo</i>	<i>-B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
0.016	19 ▽		535.8	2	YYVWIGLR	49	<i>B. diporus</i> C0HJQ0	CTL	
0.019	17 ▽		535.3	2	YYVWIGLR	45	<i>B. diporus</i> C0HJQ0	CTL	
			509.3	3	(374.19)AXEEDSGFRK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01917	CTL	
0.015	14 ▽		449.8	2	ERDIIPR	90	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK				
0.040	14 ▽		597.2	2	TTDNQWWSR	58	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL	
			468.2	2	LQWSDGTK	37	<i>C. adamanteus</i> J3RY43	CTL	
46	0.225	62 ▽	685.9	2	IALVGIEWSNR	116	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
			886.0	2	TDIVSPPVCGNELLEK	49	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
			893.0	2	CILNEPLR	37	<i>P. mucrosquamatus</i> XP 015681822	PIII-SVMP	
0.003	56 ▽		685.9	2	IALVGIEWSNR	65	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
0.185	56 ▽		676.8	2	SAGOLYEEESLOK	59	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ9	LAO	
0.568	41 ▽		969.2	2	GDEPDCCNGISADCP	248	<i>B. newiiedi</i> ADO21506	PIII-SVMP	
			971.9	3	EKGEDCDCCPPANCONPCCDAATCK				
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	36	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.085	33 ▽		621.8	2	SIAGNTAAACPP	92	<i>B. asper</i> Q072L6	SVSP	
			826.4	3	VNSSEHIAPLSLPSSPPSVGSVCR				
			640.3	2	AAYPELPAEYR	76	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
0.572	27 ▽		449.7	2	ERDIIPR	83	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK				
			555.3	2	TLDSFGWEWR	31	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PI-SVMP (PIII-SVMP)	
0.067	19 ▽		535.3	2	YYVWIGLR	<i>de novo</i>	<i>-B. diporus</i> C0HJQ0	CTL	
0.062	17 ▽		431.2	2	NWADAER	<i>de novo</i>	<i>-B. asper</i> P0DJC9	CTL	
			509.3	3	(374.19)AXEEDSGFRK	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01917	CTL	
0.155	14 ▽		468.2	2	LEWSDGTK	92	<i>B. moojeni</i> ATU85533	CTL	
			504.7	2	MoxNWADAER				
			597.3	2	TTDNQWWSR	63	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL	
47	0.369	62 ▽	685.9	2	IALVGIEWSNR	179	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PIII-SVMP	
			715.5	3	LQSWVECESGECQCR				
			881.6	3	SECDIAESCTGQSAQCPDFFHK	81	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP	
			519.5	4	KENGVNIPCAQEDVKCGR	66	<i>C. atrox</i> Q92043	PIII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK				
0.123	56 ▽		881.7	3	SECDIAESCTGQSAQCPDFFHK	72	<i>B. jararaca</i> Q0NZX9	PIII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	65	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.079	41 ▽		969.3	2	GDEPDCCNGISADCP	97	<i>B. newiiedi</i> ADO21507	PIII-SVMP	
			885.9	2	TDIVSPPVCGNELLEK	47	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.029	33 ▽						<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	SVSP	
0.305	27 ▽		449.8	2	ERDIIPR	83	<i>B. pauloensis</i> P0C6S1	PI-SVMP	
			570.6	3	YIELAVVADHGMoxFTK				
0.046	19 ▽		431.2	2	NWADAER	<i>de novo</i>	<i>-B. asper</i> P0DJC9	CTL	
			699.3	2	TCXAXEEDSGFR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01918	CTL	
0.041	17 ▽							CTL	
0.090	14 ▽							CTL	
48	0.135	>116 ▣	6900	597.3	2	TTDNQWWSR	74	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
				699.3	2	TCXAXEEDSGFR	<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> JAV01918	CTL
0.020	>116 ▣	1145	#####	2	TDIVSPPVCGNELLEK	58	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687	PIII-SVMP	
0.053	81 ▣							Unknown	
0.069	60 ▣		597.3	2	TTDNQWWSR	<i>de novo</i>	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL	

Tabla Suplementaria S13. Identificación por MS/MS de las proteínas fraccionadas por HPLC de fase reversa y SDS-PAGE del veneno de especímenes adultos de *B. rhombatus* del suroccidente de Colombia. Pool BRH. ■, no-reducido; ▼, reducido.

RP-HPLC peak ID	%	MW (kDa)	ESI-MS (ave)	m/z	z	Peptide sequence	Tryptic digest Score	Intact peptide	Best NCBI match	Protein family
1	0.277		3323.3/3028.1/3491.2							Unknown
2	0.286									Unknown
3	0.235		3202.2/3058.2/3226.2							Unknown
4	0.166		2969.1/2945.1/3578.3							Unknown
5	0.159		3463.4							Unknown
6	0.082		3171.3							Unknown
7	0.163		3349.3							Unknown
8	3.929		3005.2/3029.1/5582.3	430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
	0.034			706.4	1	ZDGPXP		<i>de novo</i>		BPP 7a
9	6.033		3103.3/2240.9/5764.4	430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P85160	SVMP inhibitor
	0.004	16 ▼		444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
10	0.416		7156.1/7213.1/7413.1	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	65		<i>B. jararaca</i> Q0NZX5	Disintegrin
				444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				430.2	1	ZNW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				485.8	2	NTVNGFYR		<i>de novo</i>	<i>-B. asper</i> Q072L5	PII-SVMP (fragment)
				554.3	2	VNTVNXEYR		<i>de novo</i>	<i>-C. atrox</i> Q90282	PII-SVMP (fragment)
11	0.025			444.2	1	ZBW		<i>de novo</i>		SVMP inhibitor
				449.8	2	ERDKXPR		<i>de novo</i>		PII-SVMP (fragment)
	2.380	16 ▼	7768.4/7559.2/7360.2	684.3	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	110		<i>-B. asper</i> Q072L5	SVMP inhibitor
				640.9	3	GDNPDDRCTGQSADCP	88		<i>B. atrox</i> P18618	Disintegrin
				689.0	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	46		<i>B. atrox</i> P18618	Disintegrin
12	0.125	12 ▼		689.0	3	LRPGAQCAEGLCCDQCR	51		<i>G. ussuriensis</i> Q7LZL5	Disintegrin
	1.107	14 ▼	7560.3/7768.4/7285.2	537.7	4	ARGDNPDDRCTGQSADCP	41		<i>B. atrox</i> P18618	Disintegrin
				610.8	2	XVNTVEXYR		<i>de novo</i>	<i>-C. atrox</i> Q90282	PII-SVMP (fragment)
				820.9	2	ESGNVNDYEVVYPR		<i>de novo</i>	<i>-B. atrox</i> AQ599160	PII-SVMP (fragment)
13	1.177			558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
14	1.77		5538.0/5269.9/6922.8	558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				692.9	2	(239.12)WPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	<i>-B. jararaca</i> P85169	BPP
15	3.99		5481.8/5581.4	558.8	2	ZKWPPGKVP		<i>de novo</i>	<i>B. jararaca</i> P0DJK7	BPP 10f
				692.9	2	(239.12)WPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	<i>-B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	<i>-B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
16	0.001	6 ▼	5576.4/5558.4/5592.4	514.8	2	IPCAPEDVK	39		<i>B. atrox</i> P18618	PII-SVMP (fragment)
				685.8	2	ZNWPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	<i>-B. jararaca</i> P85169	BPP 12b
				692.9	2	(239.12)WPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	<i>-B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
	0.134	31 ▼	22993.4/22893.6	514.8	2	IPCAPEDVK	110		<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	DC-fragment
				526.7	2	GNYYGYCR				
	0.086	15 ▼	11575.8/11873.9	418.7	2	VAAICFR	229		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2 (fragment)
				650.8	2	MoSDIYTYYSK				
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
17	0.002		5576.4	692.9	2	(239.12)WPRPGPEXPP		<i>de novo</i>	<i>-B. jararaca</i> P85169	BPP 13a
	0.477	31 ▼		514.8	2	IPCAPEDVK	162		<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
				526.7	2	GNYYGYCR				
	0.020	23 ▼	22976.7/22877.8	776.8	3	VCSNGHCVDVATAY				
				514.8	2	IPCAPEDVK	74		<i>B. asper</i> P84035	DC-fragment
				578.8	2	KIPCAPEDVK				
18	0.862	34 *		514.8	2	IPCAPEDVK	180		<i>B. jararaca</i> O93523	DC-fragment
				526.7	2	GNYYGYCR				
				578.8	2	KIPCAPEDVK				
				776.8	3	VCSNGHCVDVATAY				
	0.279	26 *	23306.3/23090.3/23363.5	514.8	2	IPCAPEDVK	168		<i>B. jararaca</i> O93523	DC-fragment
				526.7	2	GNYYGYCR				
				776.8	3	VCSNGHCVDVATAY				
19	0.182	31 ▼	23476.6/23305.6/23090	514.8	2	IPCAPEDVK	211		<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
				526.7	2	GNYYGYCR				
				548.3	3	ENDKKIPCAPEDVK				
				776.8	3	VCSNGHCVDVATAY				
				598.9	3	LYCKDNPSGQNNPCK				
20	0.333	28 ▼		401.7	2	VAAICLR	268		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				767.3	2	SYGAYGNCGLGR				
				449.2	3	MoSLQETGKGNPAK				
				542.8	2	YLYKPLCK				
				704.8	2	TIVCGEKNSCLK	84		<i>B. atrox</i> Q6JK69	K49-PLA2
	12.125	14 ▼	13724.7/13838.6/13952.7	697.8	2	TIVCGEKNSCLK	353		<i>B. atrox</i> Q6JK69	K49-PLA2
				767.3	2	SYGAYGNCGLGR				
				579.6	3	ELCECDKAVAICLR				
				542.8	2	YLYKPLCK				
				705.3	2	TIVCGEKNSCLK	156		<i>B. atrox</i> Q6JK69	K49-PLA2
	0.416	11 ▼		697.8	2	TIVCGEKNSCLK	207		<i>B. asper</i> P24605	K49-PLA2
				767.3	2	SYGAYGNCGLGR				
				401.7	2	VAAICLR				
				552.8	2	DRYSYSWK				
21	0.746	28 ▼		769.4	2	CGENIYMoSPiPLK	565		<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
				777.3	2	MoSEWYFEAANAER				
				928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK				
				635.7	3	KPEIQNEIVDLINSLR				
				569.8	2	SVDFSESPP	333		<i>C. horridus</i> ACET73560	CRISP
	0.507	28 ▼		418.7	2	VAAICFR	139		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				650.8	2	MoSDIYTYYSK				
	4.695	15 ▼	14180.2/13724.6/14196.1	650.8	2	MoSDIYTYYSK	483		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
				599.9	3	QICECDRVAICFR				
				983.4	2	YLSVGYCGWGGGQPK				
				550.6	3	ENGDVVCGDDPCKK				
				418.7	2	VAAICFR				
22	0.330	>200 ▼		645.3	2	YMoAYPDLLCK	161		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				753.3	2	CCFVHDCCYGK				
				753.9	2	SGVIICGEGTPCEK				
	0.124	34 ▼		645.3	2	YMoAYPDLLCK	138		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				753.8	2	SGVIICGEGTPCEK				
				545.6	3	KSGVIICGEGTPCEK				
	0.147	30 ▼		753.8	2	SGVIICGEGTPCEK	288		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				576.6	3	QICECDKAAAVCFR				
				645.3	2	YMoAYPDLLCK				
				502.5	3	CCFVHDCCYGK				
	4.192	15 ▼	13966.6/14080.5/13982.6	645.3	2	YMoAYPDLLCK	523		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2
				502.5	2	CCFVHDCCYGK				
				753.9	2	SGVIICGEGTPCEK				
				545.6	3	KSGVIICGEGTPCEK				
				560.8	4	QICECDKAAAVCFRENLR				
				919.4	3	RLPFYTYTYGCGYGGWGGQGP				
23	0.838	33 ▼		729.9	2	NVITDKDImoLIR	242		<i>B. leucurus</i> P0DJB6	SVSP
				773.4	3	NSEHIAPILSLPSNPPSVGSVCR				
				559.3	2	SVANDEVIR	229		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				511.9	3	NDDALDKDLMaxLVR	215		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				765.4	3	TNPDPHCANINLDDAVCR				
	0.661	31 ▼	26966.8/27177.8/26821	640.3	2	AAYPELPAEYR	314		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				511.9	3	NDDALDKDLMaxLVR				
				765.4	3	TNPDPHCANINLDDAVCR				
				559.3	2	SVANDEVIR	72		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				530.6	3	KDDVLDKDImoLIR	58		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.171	21 ▼		481.8	2	EAYNGLPK	127		<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
				559.3	2	SVANDEVIR				
				640.3	2	AAYPELPAEYR				
				511.9	3	NDDALDKDLMaxLVR	112		<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
				487.9	3	DDVLDKDImoLIR	83		<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
	0.061	15 ▼	13966.6/13724.7/14080.5	502.5	3	CCFVHDCCYGK	124		<i>B. asper</i> P20474	D49-PLA2
				753.8	2	SGVIICGEGTPCEK				
				418.7	2	VAAICFR	89		<i>B. asper</i> P86389	D49-PLA2

24	0.040	15	640.4	2	AAYPELPAEYR	76	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	0.070	58	481.7	2	EAYNGLPAK	192	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
			559.3	2	SVANDEVIR			
			482.9	3	NVITDKDMLIR			
			500.2	3	VVGDECNINEHR	51	<i>G. halyb</i> P80899	SVSP
			640.3	2	AAYPELPAEYR	44	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
	3.104	33	477.6	3	NVITDKDMLIR	374	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
			520.3	3	KNVITDKDMLIR			
			773.4	3	NSEIHAPLSLSPNSPPSVGVCRC			
			481.7	2	EAYNGLPAK			
25	1.422		559.2	2	SVANDEVIR	271	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
			482.9	3	DDVLDKDIMLIR	107	<i>B. jararaca</i> P81824	SVSP
			504.8	3	VIGGDECNINEHR	83	<i>A. bilineatus</i> AAB26159	SVSP
								Unknown
	0.402	28	556.3	2	SCIMoxASVLSK	392	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			798.4	2	VHEMoxLNTVNGFYR			
			838.5	2	YIELAVVADHGIFTK			
			883.0	2	SVDVHAPLANLEVWSK			
			547.8	2	YNSNLNTR			
			547.8	2	YNSNLNTR	117	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
26	1.476	26	532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
			482.9	3	NVITDKDMLIR	81	<i>B. leucurus</i> P0DJ86	SVSP
	0.007	26	486.8	2	KDLIKVEK	214	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
	3.381	26	547.8	2	YNSNLNTR			
			532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
			547.8	2	YNSNLNTR	186	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			611.8	2	KYNSNLNTR			
			547.8	2	YNSNLNTR	424	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
27	1.476	26	532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
			461.2	3	TLTSFGWEWR			
	0.295	14	449.8	2	ERDLLPR	233	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			532.6	3	VHEMoxLNTVNGFYR			
	0.055	116	533.7	2	CSSTILEK	226	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
			630.8	2	TLPIFVNPVN			
28	0.007	26	569.3	2	HDDIFAYEK	164	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
	3.381	26	613.8	2	EVTVTYQTSAK			
			743.2	2	ETDYEEFLEIAK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	122	<i>B. leucurus</i> P0DI89	LAO
			548.7	2	TLTSFGWEWR	63	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
			556.3	2	SCIMoxASVLSK	41	<i>B. jararacussu</i> Q1PHZ4	PIII-SVMP
			712.8	2	LPTSMoxYQAIQEK	157	<i>B. jararacussu</i> Q6TQG9	LAO
			743.9	2	ETDYEEFLEIAK			
			507.9	3	ADDRNPLEEFCR	82	<i>B. leucurus</i> P0DI89	LAO
			561.3	2	NPFYTPSPAK	68	<i>P. elegans</i> BAP39928	PDE
29	2.401	26	678.3	2	AATYFPGSEVK	493	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			613.8	2	EVTVTYQTSAK			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK			
			712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK			
			585.6	4	VGEVVKDQGVLEVPVKPSEVGK			
			563.8	2	FDEIVGGMoxDK			
			761.3	2	ADDRNPLEEFCR	115	<i>B. cotiara</i> P0DMG8	LAO
			548.8	2	TLTSFGWEWR	39	<i>E. ocellatus</i> ADW54336	PIII-SVMP
	0.030	56	449.7	2	ERDLLPR	309	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	8.997	27	461.2	3	TLTSFGWEWR			
30			548.3	2	YNSNLNTR			
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			556.3	2	SCIMoxASVLSK	215	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
	0.195	24	547.8	2	YNSNLNTR	203	<i>B. neuwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP (PII-SVMP)
			548.8	2	TLTSFGWEWR			
			461.2	3	TLTSFGWEWR			
			556.3	2	SCIMoxASVLSK	203	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			547.8	2	YNSNLNTR	160	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP
	0.582	15	548.8	2	TLTSFGWEWR			
			408.2	3	YNSNLNTR			
31	0.079	15	627.6	3	(372.08)PGWSPYEGHCYR	<i>de novo</i>	<i>~B. jararaca</i> Q9PS06	CTL
			597.3	2	TTDNQWWSR	<i>de novo</i>	<i>~T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
	0.124	14	449.8	2	ERDLLPR	91	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP
			556.3	2	SCIMoxASVLSK			
			548.8	2	TLTSFGWEWR	84	<i>B. jararaca</i> P0C7A9	PI-SVMP
			621.3	2	DFSEWETDR	44	<i>B. jararacussu</i> AAQ92957	CTL
			597.3	2	TTDNQWWSR	44	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
			403.2	2	SVPFPEAR	147	<i>P. flavoviridis</i> BAN82021	PDE
			561.3	2	NPFYTPSPAK			
			583.8	2	QPLPETLQLK			
0.002	>200	678.3	2	AATYFPGSEVK				
		437.6	3	SHDNAQLLTAIK	45	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
0.011	>200	441.7	2	IFLTCTK	40	<i>B. moojeni</i> ATU85535	LAO	
0.028	>116	561.3	2	NPFYTPSPAK	403	<i>C. adamantus</i> J3SEZ3	PDE	
		562.8	2	TLGMaxLMaxEGLK				
		583.8	2	QPLPETLQLK				
		678.3	2	AATYFPGSEVK				
		811.4	2	NLMoxVDDQWVMaxAVR				
0.004	>116	743.8	2	ETDYEEFLEIAK	142	<i>B. leucurus</i> P0DI89	LAO	
		507.9	3	ADDRNPLEEFCR				
0.016	>116	796.4	2	VFNELQNWADAER	80	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL	
0.004	>116	937.4	2	ASEVIEIPEQVDQTCR	63	<i>P. microsquamatus</i> XP 015677206	Dipeptidase 2-like	
0.000	>116	666.8	2	VVPESLFAWER	62	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB	
0.004	>116	467.9	3	IPCAPEDVKGR	60	<i>E. ocellatus</i> ADW54334	PIII-SVMP	
		597.3	2	TTDNQWWSR	34	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL	
		627.6	3	(372.1)PGWSPYEGHCYR	<i>de novo</i>	<i>~B. jararaca</i> Q9PS06	CTL	
		514.8	2	IPCAPEDVK	202	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		655.8	2	SHDNAQLLTAIK				
		645.8	2	DEDIGMoxVLPGTK	66	<i>C. adamantus</i> AEJ31993	PIII-SVMP	
0.145	62	514.8	2	IPCAPEDVK	187	<i>B. asper</i> P84035	PIII-SVMP	
		578.8	2	KIPCAPEDVK				
		655.8	2	SHDNAQLLTAIK				
0.111	50	441.7	2	IFLTCTK	88	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO	
		613.8	2	EVTVTYQTSAK				
0.038	50	514.8	2	IPCAPEDVK	70	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP	
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY				
0.016	28	520.7	2	NAFLCQCK	159	<i>L. stenophrys</i> Q9PSM4	CTL	
		665.8	2	AWEDAEMoxFCR				
0.007	28	547.8	2	YNSNLNTR	131	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
		548.8	2	TLTSFGWEWR				
0.028	26	547.8	2	YNSNLNTR	195	<i>B. leucurus</i> P84907	PI-SVMP	
		548.8	2	TLTSFGWEWR				
		610.8	2	HNPCILSKP				
		461.2	3	TLTSFGWEWR				
		556.3	2	SCIMoxASVLSK	141	<i>B. asper</i> P83512	PI-SVMP	
0.002	26	640.3	2	AAYPELPAEYR	139	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP	
		765.4	3	TNPDPVHCANILLDDAVCR				
		547.8	2	YNSNLNTR	130	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP	
		548.8	2	TLTSFGWEWR				

		15	796.4	2	VFNELQNWADAER	98	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
		14	621.3	2	DFSWEWTR	83	<i>B. atrox</i> P0DM53	CTL
			499.9	3	KKDFSWEWTR			
			796.4	2	VFNELQNWADAER	37	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
		14	547.8	2	YNSNINTIR	29	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSGFEWR	29	<i>B. insularis</i> Q5XUW9	PI-SVMP
32	0.011	>200	729.8	2	DECDMoxADLCTGR	111	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
	0.001	>200	666.8	2	VVPESLFAWER	42	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			627.3	2	LYCVDSSPANK	41	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
	0.084	>200	597.3	2	TTDNQWWSR	44	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
	0.130	>200	729.8	2	DECDMoxADLCTGR	71	<i>B. atrox</i> C5H5D3	PIII-SVMP
			627.2	2	LYCVDSSPANK	41	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
	0.026	>116	796.4	2	VFNELQNWADAER	81	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			597.3	2	TTDNQWWSR	44	<i>T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
	0.156	>116	627.3	2	LYCVDSSPANK	35	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
	0.007	>97	666.9	2	VVPESLFAWER	97	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
	0.091	>97	627.3	2	LYCVDSSPANK	55	<i>G. intermedius</i> AJI77146	PIII-SVMP
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY	33	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP
	0.055	74	467.9	3	IPCAPEDVKCGR	79	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
			645.8	2	DEDIGMoxVLPGTK	76	<i>C. adamantus</i> AEJ31993	PIII-SVMP
	0.001	74	796.4	2	VFNELQNWADAER	64	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			437.6	3	SHDNAQLLTAIK	60	<i>B. asper</i> P84055	PIII-SVMP
	0.002	74	476.3	2	VHIGYTTK	37	<i>P. flavoviridis</i> BAP39972	5'-nucleotidase
			543.3	2	IPCEPQDVK	34	<i>P. microsquamatus</i> XP 015683145	PIII-SVMP
	0.044	62						PIII-SVMP
	0.113	50	514.8	2	IPCEPQDVK	107	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP
			526.7	2	GNYYGYCR			
	0.071	50	712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK	74	<i>B. jararacussu</i> Q6TGQ0	LAO
	0.020	28	621.3	2	DFSWEWTR	158	<i>L. stenophrys</i> Q9PSM4	CTL
			665.8	2	AWEDAEMoxFCR			
	0.024	26	547.8	2	YNSNINTIR	186	<i>B. pauloensis</i> P0C650	PI-SVMP
			548.8	2	TLTSGFEWR			
	0.002	26	640.3	2	AAYPELPAEYR	104	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
			511.9	3	NDDALDKDLMOxLVR			
			500.3	3	VVGGDECNINEHR	46	<i>G. hahys</i> P80899	SVSP
								CTL
		15	621.3	2	DFSWEWTR	78	<i>B. pirajai</i> P0DL30	CTL
		14	597.3	2	STENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
			934.9	2	(275.1)PPGWSYEGSCYK	de novo	<i>-B. jararaca</i> BAM94436	CTL
			514.8	2	IPCAPEDVK	163	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		>97	514.8	2	IPCAPEDVK	121	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		>97	666.9	2	VVPESLFAWER	93	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			692.4	2	FTAYAISGPTVEK			
		>97	569.3	2	HDDIFAYEK	45	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			514.8	2	IPCAPEDVK	156	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			578.8	2	KIPCAPEDVK			
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
			936.4	2	NGQPCLNNGYCYNGK	92	<i>D. acutus</i> BA023490	PIII-SVMP
		82	666.8	2	VVPESLFAWER	43	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
		50	514.8	2	IPCAPEDVK	333	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			548.3	3	ENDKKIPCAPEDVK			
			1077.5	2	ITVKPDVDYTLNSFAEWR			
			879.0	2	VVELEFVVDQGMoxVTK	318	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
			822.6	2	MYEIVTVNEIYR	212	<i>C. atrox</i> Q90282	PIII-SVMP
	0.431	37	666.9	2	VVPESLFAWER	99	<i>B. moojeni</i> ATU85526	PLB
			692.3	2	FTAYAISGPTVEK			
	5.518	25	753.1	3	DLINVQPAAPQTLDSFGWEWR	198	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
			795.7	3	DLINVQPAAPQTLDSFGWEWRK			
			557.8	2	ENPQCILNK	142	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
	0.213	21	514.8	2	IPCAPEDVK	107	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP (fragment)
			526.7	2	GNYYGYCR			
			598.9	3	LYCKDNSPGQNNPCK			
			555.8	2	TLDSFGWEWR	76	<i>E. ocellatus</i> ADW54346	PIII-SVMP (fragment)
	0.548	15	796.4	2	VFNELQNWADAER	75	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			627.6	3	(372.16)PGWSPYEGHCYR	de novo	<i>-B. jararaca</i> Q9P506	CTL
			597.3	2	STENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
	0.301	14	598.9	3	LYCKDNSPGQNNPCK	157	<i>D. acutus</i> BA023490	PIII-SVMP
	0.104	75	936.4	2	NGQPCLNNGYCYNGK	107	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK			
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
	1.016	50	514.8	2	IPCAPEDVK	359	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			467.9	3	IPCAPEDVKCGR			
			548.3	3	ENDKKIPCAPEDVK			
			598.9	3	LYCKDNSPGQNNPCK			
			718.7	3	ITVKPDVDYTLNSFAEWR			
			807.9	2	MYELANTVNEIYR	300	<i>C. durissus durissus</i> Q2QA02	PIII-SVMP
	1.287	25	424.2	3	ENPQCILNKR	123	<i>B. barnetti</i> P86976	PI-SVMP
			753.1	3	DLINVQPAAPQTLDSFGWEWR			
			499.8	2	SHDNAQLL	54	<i>B. newiiedi</i> ADO21503	PI-SVMP (PIII-SVMP)
			555.7	2	TLDSFGWEWR	39	<i>E. ocellatus</i> ADW54339	PI-SVMP (PIII-SVMP)
	0.009	15	753.0	3	DLINVQPAAPQTLDSFGWEWR	109	<i>B. atrox</i> P85420	PI-SVMP
	0.133	15	796.4	2	VFNELQNWADAER	88	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			597.3	2	STENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
			818.4	2	VFNELQNWADAER	de novo	<i>-B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			597.3	2	STENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
	0.121	14	625.8	2	STENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
			936.4	2	NGQPCLNNGYCYNGK	83	<i>D. acutus</i> BA023490	PIII-SVMP
	0.042	74	514.8	2	IPCAPEDVK	76	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
			776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
			676.8	2	SAGQLYEESLQK	528	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			463.6	2	KFWEDDGIHGGK			
			712.9	2	LPTSMoxYQAIQEK			
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK			
			583.3	2	IKFEPPLPK			
	0.002	58	514.8	2	IPCAPEDVK	92	<i>B. jararaca</i> O93523	PIII-SVMP
	0.127	50	514.8	2	IPCAPEDVK	330	<i>B. atrox</i> ALB00542	PIII-SVMP
			467.9	2	IPCAPEDVKCGR			
			718.7	3	ITVKPDVDYTLNSFAEWR			
			526.7	2	GNYYGYCR			
	0.199	25	558.3	2	ENPQCILNK	119	<i>B. barnetti</i> P86976	PI-SVMP
			555.8	2	TLDSFGWEWR			
	0.067	15	796.4	2	VFNELQNWADAER	88	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			488.7	4	(597.29)WSPYEGHCYR	de novo	<i>-B. jararaca</i> Q9P506	CTL
			632.3	3	(386.14)PGWSPYEGHCYR	de novo	<i>-B. jararaca</i> Q9P506	CTL
			846.9	2	VFNEXQNWGDDAER	de novo	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
	0.048	14	796.4	2	VFNELQNWADAER	88	<i>B. moojeni</i> ATU85534	CTL
			597.3	2	STENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
			654.3	2	(374.15)NQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0	CTL
	0.322	58	886.0	2	TDIVSPVCGNELLEK	80	<i>E. ocellatus</i> ADW54351	PIII-SVMP
	0.235	58	613.8	2	EVTVTYQTSK	80	<i>B. pauloensis</i> B5AR80	LAO
			499.3	3	KQPCQILNEPLR	37	<i>B. newiiedi</i> ADO21501	PIII-SVMP
			555.2	2	GDEYFYCR	31	<i>T. stejnegeri</i> Q3HTN2	PIII-SVMP
	1.036	50	514.8	2	IPCAPEDVK	105	<i>G. brevicaudus</i> P0C7B0	PIII-SVMP

			526.7	2	GNYYGYCR				
			499.3	3	QKPCILNEPLR	63			
			718.6	3	LHSWVECESGACCDQCR	51	<i>B. newwiedi</i> ADO21501		PIII-SVMP
0.161	26	▼	555.8	2	TLDSFGWEWR	55	<i>E. ocellatus</i> ANT80539		PII-SVMP
			547.8	2	YNSNINTIR	52	<i>E. ocellatus</i> ADW54346		PI-SVMP (PIII-SVMP)
			424.2	3	ENPQCILNKR	28	<i>B. insularis</i> Q5XUW8		PI-SVMP
0.511	15	▼	796.3	2	VFNELQNWADAER	97	<i>B. insularis</i> Q8QG89		PI-SVMP
			818.4	2	VFNELQNWDDAER	de novo	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
0.360	14	▼	597.3	2	STENQWWSR	de novo	<i>-B. moojeni</i> ATU85534		CTL
			603.3	2	C200.09JENQWWSR	de novo	<i>-T. stejnegeri</i> Q71RQ0		CTL
			934.9	2	(275.06)PPGGESYYEGSCYK	de novo	<i>-B. moojeni</i> ATU85532		CTL
37	0.021	>200	646.8	2	EGWYANLGPMPR	165	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
			704.9	2	LPTSMYQAIQEK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.052	>200	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	91	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
0.009	>200	■	514.8	2	IPCAPEDVK	90	<i>B. jararaca</i> O93523		PIII-SVMP
			718.7	2	ITVKPDVDTLNSFAEWR				
			720.9	2	LVLVADYIMYLK	70	<i>B. atrox</i> C5H5D3		PIII-SVMP
			797.0	2	IFEIVNVLTLIYR	46	<i>P. flavoviridis</i> BAN81985		PIII-SVMP
0.029	>97	■	613.8	2	EVTVTYQTSAK	146	<i>B. pauloensis</i> B5AR80		LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.031	>97	■	652.0	3	YLISHTPOCILNEPLR	102	<i>B. atrox</i> C5H5D4		PIII-SVMP
0.011	>97	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	75	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
			797.0	2	IFEIVNVLTLIYR	49	<i>P. flavoviridis</i> BAN81985		PIII-SVMP
			514.8	2	IPCAPEDVK	33	<i>B. jararaca</i> O93523		PIII-SVMP
0.057	50	■	704.9	2	LPTSMYQAIQEK	131	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.048	50	■	507.9	3	ADDRNPLEECSR	90	<i>B. leucurus</i> P0D819		LAO
0.035	50	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	70	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
			797.0	2	IFEIVNVLTLIYR	54	<i>P. flavoviridis</i> BAN81985		PIII-SVMP
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	51	<i>E. ocellatus</i> ADW54351		PIII-SVMP
			776.8	2	VCSSNGHCVDVATAY	33	<i>B. atrox</i> ALB00542		PIII-SVMP
0.121	48	■	547.6	2	YQYLDNGMVDHGTFC	337	<i>B. atrox</i> C5H5D4		PIII-SVMP
			652.0	3	YLISHTPOCILNEPLR				
			1022.4	2	LTPGQAQAEGLCCYQCR				
			797.0	2	IFEIVNVLTLIYR	99	<i>P. flavoviridis</i> BAN81985		PIII-SVMP
0.012	48	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	75	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
			718.7	3	ITVKPDVDTLNSFAEWR	59	<i>B. jararaca</i> O93523		PIII-SVMP
38	0.049	>200	441.7	2	IFLTCTK	143	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
			555.8	2	FDEIVGGMDK				
			569.3	2	HDDIFAYEK				
0.048	>200	■	514.7	2	IPCAPEDVK	121	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK				
			818.5	2	IYEIVNILEIFR	76	<i>B. jararaca</i> O98UJ9		PIII-SVMP
0.023	>200	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	66	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
			652.0	3	YLISHTPOCILNEPLR	46	<i>B. atrox</i> C5H5D4		PIII-SVMP
0.028	>97	■	563.8	2	FDEIVGG <sub>max</sub> DK	169	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
			569.3	2	HDDIFAYEK				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.007	>97	■	826.4	2	IYEIVNILEIFR	102	<i>E. coloratus</i> ADH4761		PIII-SVMP
0.037	>97	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	78	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	60	<i>E. ocellatus</i> ADW54351		PIII-SVMP
			818.5	2	IYEIVNILEIFR	56	<i>B. jararaca</i> O98UJ9		PIII-SVMP
0.011	50	■	563.8	2	FDEIVGG <sub>max</sub> DK	157	<i>B. atrox</i> ALL27300		LAO
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
0.071	50	■	796.4	2	VFNELQNWADAER	89	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
0.016	50	■	514.8	2	IPCAPEDVK	88	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
			885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK				
			607.2	2	DLCCDAATCK	36	<i>B. leucurus</i> P86092		PIII-SVMP
39	0.130	50	613.8	2	EVTVTYQTSAK	138	<i>B. pauloensis</i> B5AR80		LAO
			655.3	2	EGWYANLGP <sub>max</sub> R				
			743.8	2	ETDYEEFLEIAK				
			796.4	2	VFNELQNWADAER	92	<i>B. moojeni</i> ATU85534		CTL
0.484	50	■	514.8	2	IPCAPEDVK	92	<i>B. atrox</i> AQ89160		PIII-SVMP
0.072	50	■	885.9	2	TDIVSPVCGNELLEK	88	<i>E. ocellatus</i> CAJ01687		PIII-SVMP
			685.9	3	IALVGEIWSNR	60	<i>B. newwiedi</i> ADO21503		PIII-SVMP
			664.4	2	YIELVIVADHR	296	<i>B. newwiedi</i> ADO21506		PIII-SVMP
0.306	35	■	580.9	3	MAHELGYNLGIDHDR				
			969.4	2	GDEPDDCCNGISADCPR				
			972.0	3	EKGEDDCDCGPPANCQNPCCDAATCK				



Tabla Suplementaria S14.

Masas moleculares promedio de los isotipos (en Da) de las moléculas de PLA<sub>2</sub> por espectrometría de masas por ionización por electrospray (ESI-MS) obtenidas de los venenos de los linajes de *B. asper* de Ecuador (EC), Colombia (COL) (Fig. 15), México (MX), y Costa Rica (CR) (Fig. 19). Las masas de las PLA<sub>2</sub> de *B. atrox* de localidades venezolanas (El Paují y Puerto Ayacucho) y de *B. atrox/asper* del valle del Magdalena Medio de Colombia (MM) de taxonomía incierta son de Calvete *et al.* (241).

Las Figuras A y B muestran las posibles rutas de dispersión de *B. asper* compatibles con el patrón observado de moléculas PLA<sub>2</sub> compartidas entre los linajes de *B. asper* y *B. atrox* (Fig. 21).

<i>B. asper</i>		K49-PLA <sub>2</sub>			D49-PLA <sub>2</sub>		
BAENP1	17	13727.5	13745.8	13711.9			
	19	13647.7	13691.1	13164.3			
	21				13386.6	12985.7	13403.6
	22				13772.9	13789.1	13804.8
BAENP2	15	13934.3	14048.3	13951.4			
	16	14162.8					
	21				13702.6	13718.5	13734.8
	22				14192.6	14208.6	14224.5
BANP1	14	13724.6	13838.6				
	15				14179.1	14195.8	14211.1
	16	14162.3					
	17	13952.6			13926.4	13968.5	
BANP2	18				13804.8	13820.8	13837.8
	18	13724.6	13838.6	13787.0			
	19	13532.5	13576.4	13687.5			
	20	13775.4	13748.5				
EC BANC	15	13724.6	13836.5	13787.6			
	17				14179.1	14195.1	14211.1
	19				13926.4	13723.6	
	21	13724.6	13838.6	13952.7			
PECju	22				14196.1	14211.1	
	24				14179.2	14196.2	14237.2
	15	13725.0	13823.0	13839.0			
	16	13741.9					
BAC	17				14179.5	14195.5	14236.5
	19				14208.5	14224.4	
	20				13926.9	13941.9	14040.9
	19	13817.7	13931.7	13833.7			
BASUP1	23				13772.8	13788.9	13754.8
	16	13724.6	13740.6	13838.7			
	17	13633.4	13666.3				
	20				14179.1	14195.1	
BASUP2	23				14208.1	14224.1	13773.0
	24				13926.4	13942.5	14040.4
	20	13724.5	13740.6				
	27				14194.9	14210.8	
HEC2	27				14194.1	14210.6	14252.1
	20	13724.7	13838.6	13952.7			
COL BRH	21				14180.2	13724.6	14196.1
	22				13966.6	14080.5	13982.6
	1	13724.7	13757.8	13935.6			
MX BAMEX	2	13873.7	13889.7	13971.7			
	1	13717.9	13733.8	13775.2			
CR CICA	2	13725.0	13822.9				
	3	13758.7	13856.6				
	4	13935.6	13859.6				
	1	13774.7	13717.6	13887.6			
PICA	2	13758.6	13856.6				
	3	13935.6	13859.7	14033.3			
	1	13860.1	13774.8	13832.8			
BAANT	2	13724.8	13822.8				
	3	13935.8	13951.8				
	1	13724.8	13801.8	13822.5			
COL BACAUCA	2	14033.8	13935.8				
	MM	13775	13935		14193	13966	
<i>B. atrox</i>							
VE El Paují				13865	13966		
VE El Paují ju	13801						
P. Ayacucho	13831			13966	14196		

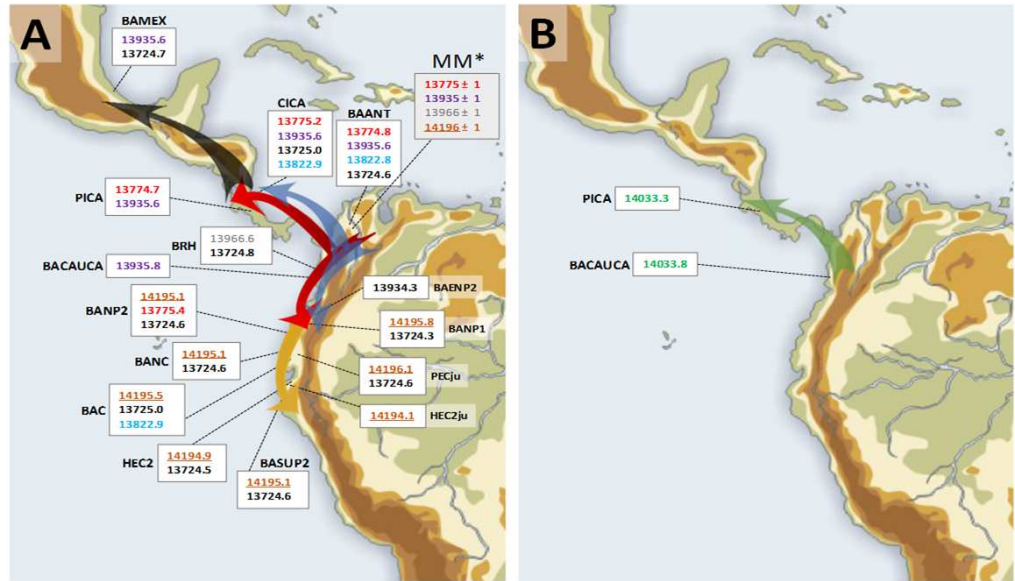


Tabla Suplementaria S15. Identificación de proteínas por MS/MS a partir de la digestión de bandas extraídas del análisis SDS-PAGE de los seis antivenenos polivalentes anti-botrópicos estudiados.

Antivenom	Spot ID	%	MW (kDa)	m/z	z	Peptide sequence	Score	Best NCBI match	Protein family
INS-COL	1	2.9	>200	426.8	2	ALPAPVER	260	<i>E. caballus</i> CAC44762	Immunoglobulin gamma 4 heavy chain constant region, partial
				771.4	2	DFYPTDIDIEWK			
				588.6	3	SQTYICNVVHASPSTK			
				1072.0	2	YSTTPAQLSDSGSYFLYSK			
				516.3	2	YAASSYLTR	193	<i>E. caballus</i> AAG01010	
				738.9	2	VNDAVTTDGVQVTR			
				881.4	3	DFYPPEDVWQSNHEHPEPEGK	188	<i>E. caballus</i> AAG01011	
				426.7	2	ALPAPVER	262	<i>E. caballus</i> CAC86340	
				592.6	3	VPQVYVLAHPDELAK			
				712.3	3	CPAPELPGGSPVHFPPKPK			
				516.2	2	YAASSYLTR	121	<i>E. caballus</i> AAG01010	
				738.8	2	VNDAVTTDGVQVTR			
				572.8	2	NKPSVTCLVK	107	<i>E. caballus</i> CAC44763	
				554.3	2	VVSILAIQHK	335	<i>E. caballus</i> AAS18414	
				588.6	3	SQTYICNVVHASPSTK			
	470.9	4	EPQVYVLAHPRDELAK						
	974.1	3	ECGGCPTCECLSVGSPVHFPPKPK						
	426.7	2	ALPAPVER	309	<i>E. caballus</i> AAS18415				
	602.6	3	VVSVLPIQHKDWLSGK						
	592.6	3	VPQVYVLAHPDELAK	281	<i>E. caballus</i> CAC86340				
	712.3	3	CPAPELPGGSPVHFPPKPK						
	516.2	2	YAASSYLTR	86	<i>E. caballus</i> AAG01010				
	563.3	3	VNGAATTQGVQVTKPKSK	71	<i>E. caballus</i> ADK09691				
	426.7	2	ALPAPVER	161	<i>E. caballus</i> AAG01011				
	712.3	3	CPAPELPGGSPVHFPPKPK						
	426.8	2	ALPAPVER	220	<i>E. caballus</i> AAS18415				
	771.4	2	DFYPTDIDIEWK						
	639.9	2	VNNQALPAPVQK	189	<i>E. caballus</i> AAS18414				
	738.9	2	VNDAVTTDGVQVTR	100	<i>E. caballus</i> AAG01010				
	602.7	2	VPQVYVLAHPDELAK	210	<i>E. caballus</i> CAC86340				
	881.4	3	DFYPPEDVWQSNHEHPEPEGK						
	515.2	2	APFFAGSAPSK	75	<i>E. caballus</i> XP_023507318				
	PROBIOL	8	7.9	>200	678.2	2	TGMoxSAEVTIESSK	445	<i>E. caballus</i> XP_001499173
730.8					2	IQEEGTEVELTGR			
498.5					3	EHVSEPPTEVTR			
673.8					2	EVLSELTETFAVK			
505.7					2	VPEYEMSR			
712.3					3	CPAPELPGGSPVHFPPKPK			
888.4					2	VPQVYVLAHPDELAK	348	<i>E. caballus</i> CAC86340	
771.4					2	CSVTNKALPAPVER			
426.7					2	ALPAPVER			
679.6					3	SQEPQVYVLAHPDELAK	120	<i>E. caballus</i> CAC44624	
516.3					2	YAASSYLTR	108	<i>E. caballus</i> AAG01010	
738.8					2	VNDAVTTDGVQVTR			
563.2					3	VNGAATTQGVQVTKPKSK	78	<i>E. caballus</i> ADK09691	
417.2					2	DVLMISR	157	<i>E. caballus</i> AAS18415	
426.7					2	ALPAPVER			
654.3		2	VNNKALPAPVER						
588.6		3	SQTYICNVVHASPSTK						
516.2		2	YAASSYLTR	51	<i>E. caballus</i> AAG01010				
417.2		2	DVLMISR	91	<i>E. caballus</i> CAC44762				
425.2		2	DVLMISR						
426.7		2	ALPAPVER						
450.2		2	ILGGLLDAK	168	<i>E. caballus</i> XP_001497860				
490.7		2	VGVSQWGR	375	<i>E. caballus</i> XP_001497860				
673.8		2	SCAVAEYGVYVK						
805.4		2	YVTLPVADQDTCVK						
771.4		2	DFYPTDIDIEWK	210	<i>E. caballus</i> XP_AAS18414				
588.6		3	SQTYICNVVHASPSTK						
426.8		2	ALPAPVER	193	<i>E. caballus</i> XP_AAS18415				
439.7		2	DSALGFRL	231	<i>E. caballus</i> P27425				
507.2		2	TSYLECIK						
661.8		2	CLADGAGDVAFVK						
675.8		2	SIVPAPPLVACVK						
557.7		2	ALWSGAVTPGR	121	<i>E. caballus</i> XP_014588260				
702.3	2	CAAPLGGVDFQLR							
567.3	2	GILATFLENR	75	<i>E. caballus</i> XP_001495905					
627.3	2	TVLGNFSAFVAK	589	<i>E. caballus</i> NP_001075972					
556.2	2	CCTDSLALR							
734.9	2	APQVSTPLVEGR							
536.6	3	LPCSENHLALALNR							
479.5	3	YICHEQDSISGK							
480.2	2	QSALAEVVK							
467.2	2	LCTVATLR							
INS-PERU	17	3.1	>200	453.3	2	VSVTCLVK	396	<i>E. caballus</i> XP_014588260	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial [Equus caballus]
				771.4	2	DFYPTDIDIEWK			
				588.6	3	SQTYICNVVHASPSTK			
				974.1	3	ECGGCPTCECLSVGSPVHFPPKPK			
				602.7	3	VVSVLPIQHKDWLSGK	382	<i>E. caballus</i> AAS18415	
				881.4	3	DFYPPEDVWQSNHEHPEPEGK	345	<i>E. caballus</i> AAG01011	
				951.1	3	VPVGLVSNYFPEPVTVSNWCDALK			
				689.9	2	VNNQALPQPIER	288	<i>E. caballus</i> CAC44624	
				516.3	2	YAASSYLTR	205	<i>E. caballus</i> AAG01010	
				738.9	2	VNDAVTTDGVQVTR			
				770.4	2	DNTYSLSTLTPK	121	<i>E. caballus</i> AIY23716	
				427.3	2	ALPAPVER	344	<i>E. caballus</i> AAG01011	
				712.4	3	CPAPELPGGSPVHFPPKPK			
				608.1	4	AKGQLRPQVYVLAHPDELAK			
				738.9	2	VNDAVTTDGVQVTR	144	<i>E. caballus</i> ADK09686	
	771.4	2	DFYPTDIDIEWK	577	<i>E. caballus</i> AAS18414				
	974.1	3	ECGGCPTCECLSVGSPVHFPPKPK						
	426.8	2	ALPAPVER	486	<i>E. caballus</i> AAS18415				
	951.1	3	VPVGLVSNYFPEPVTVSNWCDALK	232	<i>E. caballus</i> AAG01011				
	738.9	2	VNDAVTTDGVQVTR	218	<i>E. caballus</i> AAG01010				
	744.1	3	GQLRVPQVYVLAHPDELAK	167	<i>E. caballus</i> AAG01011				
	1072.0	2	YSTTPAQLSDSGSYFLYSK						
	426.8	2	ALPAPVER	409	<i>E. caballus</i> AAS18415				
	771.4	2	DFYPTDIDIEWK						
	588.6	3	SQTYICNVVHASPSTK						
	640.4	2	VNNQALPAPVQK	370	<i>E. caballus</i> AAS18414				
	516.3	2	YAASSYLTR	125	<i>E. caballus</i> AAG01010				
	738.9	2	VNDAVTTDGVQVTR						
	515.3	2	APFFAGSAPSK	833	<i>E. caballus</i> XP_023507318				
	538.3	2	VGDTESAVAR						
	557.8	2	ALWSGAVTPGR						
	702.4	2	CAAPLGGVDFQLR						
	655.7	3	RGEQELVPMoxSSAYPDR						
683.7	3	VSFHLDALAPGDGLYTR							
ICP	23	4.3	>200	426.8	2	ALPAPVER	276	<i>E. caballus</i> CAC44762	Immunoglobulin gamma 4 heavy chain constant region, partial
				771.4	2	DFYPTDIDIEWK			
				588.6	2	SQTYICNVVHASPSTK			

24	37.8	180	838.4	2	EPGQSVATFAVTSLLR	174	<i>E. caballus</i> AAP80145	Immunoglobulin alpha constant heavy chain, partial			
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR	106	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			868.5	2	IIPSPENPNEDILER	77	<i>E. caballus</i> XP_003364750	Immunoglobulin J chain precursor			
			426.8	2	ALPAPVER	412	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
			888.4	2	VPQVYVLAHPDELAK						
			914.4	2	APDVFPISICGNTDPDK						
			712.4	3	CPAPELPGGSPVHFPPKPK						
			881.4	3	DFYPPEIDVEWQSNHEHPEEGK						
			904.0	2	VVSVLPQHGDWLSGK	348	<i>E. caballus</i> CAC86340	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
			771.4	2	DFYPTDIDIEWK	216	<i>E. caballus</i> CAC44762	Immunoglobulin gamma 4 heavy chain constant region, partial			
			516.8	2	YAASSYLTR	201	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			25	40.8	150	738.9	2	VNDAVTTDGVQTR			
563.3	2	VNGAATTQGVQTTKPSK				134	<i>E. caballus</i> ADK09691	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial			
850.4	2	YAASSYLTLTPAQWK				122	<i>E. caballus</i> ADK09717	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial			
770.4	2	DNTYLSSTLTLPK				81	<i>E. caballus</i> AIY23716	Immunoglobulin kappa light chain, partial			
639.9	2	VNNQALPAPVQK				554	<i>E. caballus</i> AAS18414	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial			
771.4	2	DFYPTDIDIEWK									
588.6	3	SQTYICNVAHPASSTK									
471.0	3	EPQVYVLAHPHDELAK									
974.5	3	ECGGCPTCECLSVGSPVHFPPKPK									
560.4	2	VVSVLPQIHK				482	<i>E. caballus</i> AAS18415	Immunoglobulin gamma 4 heavy chain, partial			
705.7	3	TPEVTVCVVDVSNQENPDVK				366	<i>E. caballus</i> CAC44624	Immunoglobulin gamma 1 heavy chain constant region, partial			
516.8	2	YAASSYLTR				235	<i>E. caballus</i> AIY24795	Immunoglobulin lambda light chain variable region, partial			
26	11.5	130	573.3	2	SYSSVSCQVK						
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR						
			741.1	3	ATVVGCLSDFPSGLEIWIWK						
			951.1	3	VPVGCCLVSNYFPEPVTVSWNCDALK	231	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
			563.3	3	VNGAATTQGVQTTKPSK	141	<i>E. caballus</i> ADK09691	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial			
			426.7	2	ALPAPVER	479	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
			592.7	3	VPQVYVLAHPDELAK						
			881.4	3	DFYPPEIDVEWQSNHEHPEEGK						
			951.1	3	VPVGCCLVSNYFPEPVTVSWNCDALK						
			903.5	2	VVSVLPQIHQDWSGK	419	<i>E. caballus</i> CAC86340	Immunoglobulin gamma 5 heavy chain constant region, partial			
			775.4	2	TESSTVTPSPGTR	191	<i>E. caballus</i> XP_023476847	Ceruloplasmin isoform X1			
			788.4	2	DLYSLGILGIVCR						
27	2.5	105	829.8	3	GPEEHLGILGPVWAEVGDTR						
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR	142	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			850.4	2	YAASSYLTLTPAQWK	139	<i>E. caballus</i> ADK09717	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial			
			770.4	2	DNTYLSSTLTLPK	84	<i>E. caballus</i> AIY23716	Immunoglobulin kappa light chain, partial			
			450.3	2	IIGLLDAK	660	<i>E. caballus</i> XP_001497860	Haptoglobin			
			490.7	2	VGYVSGWGR						
			531.3	2	VMOXPCLPSPK						
			592.8	2	VPSILDWVQK						
			673.3	2	SCAVAEYGVYVK						
			684.8	2	SEGDEVYALNSEK						
			936.5	2	VVFHPDYQEVDIKLIK						
			426.7	2	ALPAPVER	189	<i>E. caballus</i> AAS18415	Immunoglobulin gamma 4 heavy chain, partial			
28	1.1	76	771.4	2	DFYPTDIDIEWK						
			639.9	2	VNNQALPAPVQK	144	<i>E. caballus</i> AAS18414	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial			
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR	58	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			426.7	2	ALPAPVER	197	<i>E. caballus</i> CAC86340	Immunoglobulin gamma 5 heavy chain constant region, partial			
			888.5	2	VPQVYVLAHPDELAK						
			515.3	2	APPFAGSAPSK						
			538.3	2	VGDEASAVAR						
			557.8	2	ALWSGAVTPGR						
			655.3	3	RGEQELLVPMoxSSAYPDR						
			900.1	3	EGDDQFLEVAEAPEDVVVTFPVHR						
			UCV	6.0	>200	601.3	2	YSNPSNCFGR	1464	<i>E. przewalskii</i> XP_008534363	Alpha-2-macroglobulin-like
						651.8	2	VTAAPSLCALR			
730.9	2	IQEIGTEVELTGR									
990.0	2	VDFSSPAQSLPGSPAHLR									
1014.1	2	AFQPFVELTIPYSVIR									
888.0	3	DLTGFPELSLNQNEEDDGDVCNHR									
572.8	2	SYSSVSCQVK				155	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
738.9	2	VNDAVTTDGVQTR									
425.7	2	DVLMoxISR				513	<i>E. caballus</i> AAS18414	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial			
639.9	2	VNNQALPAPVQK									
771.4	2	DFYPTDIDIEWK									
31	9.9	150				882.4	3	SQTYICNVAHPASSTK			
			974.4	3	ECGGCPTCECLSVGSPVHFPPKPK						
			560.4	2	VVSVLPQIHK	496	<i>E. caballus</i> AAS18415	Immunoglobulin gamma 4 heavy chain, partial			
			516.3	2	YAASSYLTR	225	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			572.8	2	SYSSVSCQVK						
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR	259	<i>E. caballus</i> AIY24847	Immunoglobulin lambda light chain variable region, partial			
			572.8	2	SYSSVSCQVK						
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR						
			914.5	2	APDVFPISICGNTDPDK	207	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
			709.8	3	GDIHTFPLDLSNAHLSMMoxAVPR						
			850.4	2	YAASSYLTLTPAQWK	190	<i>E. caballus</i> AIY24745	Immunoglobulin lambda light chain variable region, partial			
			771.4	2	DFYPTDIDIEWK	128	<i>E. caballus</i> AAS18414	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial			
32	70.3	100	882.4	2	SQTYICNVAHPASSTK						
			770.4	2	DNTYLSSTLTLPK	67	<i>E. caballus</i> AIY23716	Immunoglobulin kappa light chain, partial			
			516.3	2	YAASSYLTR	217	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			572.8	3	SYSSVSCQVK						
			850.4	3	YAASSYLTLTPAQWK	187	<i>E. caballus</i> AIY24745	Immunoglobulin lambda light chain variable region, partial			
			914.5	2	APDVFPISICGNTDPDK	175	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
			572.8	2	SYSSVSCQVK	157	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
			738.9	2	VNDAVTTDGVQTR						
			33	9.9	64	516.3	2	YAASSYLTR	203	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial
						738.9	2	VNDAVTTDGVQTR			
						914.5	2	APDVFPISICGNTDPDK	179	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial
						951.1	3	VPVGCCLVSNYFPEPVTVSWNCDALK			
563.3	3	VNGAATTQGVQTTKPSK				167	<i>E. caballus</i> ADK09711	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial			
876.0	2	YWGQGLVTVSSESPK				155	<i>E. caballus</i> ARU82985	Immunoglobulin mu heavy chain G, partial			
863.5	2	YAASSYLPLTPTQWK				142	<i>E. caballus</i> AET14246	Immunoglobulin lambda light chain constant region, partial			
882.4	2	SQTYICNVAHPASSTK				85	<i>E. caballus</i> AAS18414	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial			
516.3	2	YAASSYLTR				210	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
572.8	2	SYSSVSCQVK									
738.9	2	VNDAVTTDGVQTR									
34	3.5	45				951.2	3	VPVGCCLVSNYFPEPVTVSWNCDALK	159	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial
			563.3	3	VNGAATTQGVQTTKPSK	132	<i>E. caballus</i> ADK09691	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial			
			597.8	2	DNCCILDER						
			700.9	2	DLQDFEDILHR	87	<i>E. caballus</i> XP_001914833	Fibrinogen gamma chain			
			BIOL	88.2	100	516.3	2	YAASSYLTR	203	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial
						738.9	2	VNDAVTTDGVQTR			
						914.5	2	APDVFPISICGNTDPDK	179	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial
						951.1	3	VPVGCCLVSNYFPEPVTVSWNCDALK			
						563.3	3	VNGAATTQGVQTTKPSK	167	<i>E. caballus</i> ADK09711	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial
						876.0	2	YWGQGLVTVSSESPK	155	<i>E. caballus</i> ARU82985	Immunoglobulin mu heavy chain G, partial
						863.5	2	YAASSYLPLTPTQWK	142	<i>E. caballus</i> AET14246	Immunoglobulin lambda light chain constant region, partial
						882.4	2	SQTYICNVAHPASSTK	85	<i>E. caballus</i> AAS18414	Immunoglobulin gamma 7 heavy chain, partial
516.3	2	YAASSYLTR				210	<i>E. caballus</i> AAG01010	Immunoglobulin G light chain, partial			
572.8	2	SYSSVSCQVK									
738.9	2	VNDAVTTDGVQTR									
951.2	3	VPVGCCLVSNYFPEPVTVSWNCDALK				159	<i>E. caballus</i> AAG01011	Immunoglobulin G heavy chain, partial			
563.3	3	VNGAATTQGVQTTKPSK	132	<i>E. caballus</i> ADK09691	Immunoglobulin lambda light chain V-J region, partial						
597.8	2	DNCCILDER									
700.9	2	DLQDFEDILHR	87	<i>E. caballus</i> XP_001914833	Fibrinogen gamma chain						

Tabla Suplementaria S16. Identificación de fragmentos DC por MS/MS a partir de la digestión de bandas extraídas de análisis SDS-PAGE del veneno de *B. ayerbei*.

Spot ID	MW (kDa)	m/z	z	Peptide sequence	Score	Best NCBI match	Protein family
VE(PBS) 2a	36 ■	514.8	2	IPCAPEDVK	326	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
VE(PBS) 2b	31 ■	514.8	2	IPCAPEDVK	283	<i>B. jararaca</i> O93523	DC-fragment
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		687.8	2	NDPDIGMVDLGTK	144	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	DC-fragment
		695.8	2	NDPDIGMoxVDLGTK			
		900.0	3	SECDIAESCTGQSPECPTDDFHR			
VE(PBS) 2c	27 ■	645.8	2	DEDIGMoxVLPGTK	60	<i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	DC-fragment
		637.8	2	DEDIGMVLPGTK	59	<i>A. contortrix laticinctus</i> O42138	DC-fragment
		514.8	2	IPCAPEDVK	345	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		985.1	3	ASMoxSECDPAEHCTGQSSECPADV FHK			
		VE(PBS) 2d	30 ▼	578.8	2	KIPCAPEDVK	360
629.8	2			MFYSSDDEHK			
776.8	2			VCSNGHCVDVATAY			
686.6	3			MFYSSDDEHKG MoxVLPGTK	66	<i>C. adamanteus</i> AEJ31993	DC-fragment
637.8	2			DEDIGMVLPGTK			
645.8	2			DEDIGMoxVLPGTK			
VE(PBS) 2e	21 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	149	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		514.8	2	IPCAPEDVK			
CM 2a	36 ■	514.8	2	IPCAPEDVK	200	<i>B. atrox</i> AQS99160	DC-fragment
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK	288	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		420.2	3	MFYSSDDEHK			
CM 2b	27 ■	776.8	2	VCSNGHCVDVATAY	249	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		514.8	2	IPCAPEDVK			
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
CM 2c	30 ▼	420.2	3	MFYSSDDEHK	323	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
CM 2d	21 ▼	420.2	3	MFYSSDDEHK	130	<i>B. atrox</i> ALB00542	DC-fragment
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		526.7	2	GNYYGYCR			
VE(SlnA) 1	30 ▼	578.8	2	KIPCAPEDVK	66	<i>C. adamanteus</i> AEJ31993	DC-fragment
		637.8	2	DEDIGMVLPGTK			
		645.8	2	DEDIGMoxVLPGTK			
		627.3	2	LYCVDSSPANK			
VE(SlnA) 2	30 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	163	<i>B. atrox</i> AQS99160	DC-fragment
		526.7	2	GNYYGYCR			
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		420.2	2	MFYSSDDEHK			
VE(SlnA) 3	28 ▼	627.3	2	LYCVDSSPANK	52	<i>G. intermedius</i> AJI77146	DC-fragment
		589.3	2	SVNPTASN MoxLK			
		769.3	2	MEWYPEAAA NAER			
		922.9	2	YFYVCQYCPAGNMoxR	515	<i>B. moojeni</i> ATU85541	CRISP
		928.4	2	SYLAGCAAAYCPSSSYK			
		635.7	3	KPEIQNEIVDLHNSLR			
VE(SlnA) 4a	56 ▼	569.8	2	SVDFDSESPR	114	<i>B. jararaca</i> P81661	SVSP
		481.8	2	EAYNGLPAK			
		559.3	2	SVANDDEVIR			
		640.3	2	AAYPELPAEYR			
		547.8	2	YNSNLN TIR			
		532.6	2	VHEMLNTVNGFYR			
		514.8	2	IPCAPEDVK			
VE(SlnA) 4b	47 ▼	514.8	2	IPCAPEDVK	146	<i>B. atrox</i> AQS99160	PIII-SVMP
		578.8	2	KIPCAPEDVK			
		776.8	2	VCSNGHCVDVATAY			
		656.4	3	YLIDNRPPCILNIPLR			
		559.3	2	SVANDDEVIR	88	<i>B. atrox</i> C5H5D2	PIII-SVMP
		573.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		640.3	2	AAYPELPAEYR			
		559.3	2	SVANDDEVIR	70	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		640.3	2	AAYPELPAEYR			
		559.3	2	SVANDDEVIR	58	<i>B. atrox</i> AAA48553	SVSP
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		640.3	2	AAYPELPAEYR			
		559.3	2	SVANDDEVIR	46	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		773.7	3	NSEHIAPLSLPSNPPSVG SVCR			
		640.3	2	AAYPELPAEYR			



		855.4	2	YIELAVVADHGMoxFTK	182	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
		650.4	4	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	75	<i>B. newwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP
		500.2	3	VVGGDECNINEHR	63	<i>B. jararaca</i> P81883	SVSP
		496.7	2	MNWADAER	48	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL
		640.3	2	AAYPELPAEYR	48	<i>B. jararaca</i> Q5W959	SVSP
		433.2	2	EEADFVR	45	<i>B. jararaca</i> P22030	CTL
<b>VE(SlnA) 9e</b>	22 <sup>■</sup>	547.7	2	YNSNLNTIR	198	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP
		798.3	2	VHEMoxLNTVNGFYR			
		866.8	3	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	75	<i>B. newwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP
<b>VE(SlnA) 10a</b>	56 <sup>▼</sup>	563.8	2	FDEIVGGMoxDK	977	<i>B. moojeni</i> Q6TGQ8	LAO
		569.3	2	HDDIFAYEK			
		642.8	2	EVTVTYQTSEK			
		676.8	2	SAGQLYEESLQK			
		704.9	2	LPTSMYQAIQEK			
		1016.8	3	YAMGGITFTTPYQFHFSEALTAPVDR			
		903.5	2	VVIVGAGMSGLSAAAYVLAK	558	<i>C. cerastes</i> X2JCV5	LAO
		757.9	2	ETDYEEFLEIAR	310	<i>G. blomhoffii</i> Q90W54	LAO
		687.8	2	NDPDIGMVDLGTK	182	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
		656.4	2	YLIDNRPPCILNIPLR			
<b>VE(SlnA) 10b</b>	38 <sup>▼</sup>	695.8	2	NDPDIGMoxVDLGTK	170	<i>B. jararacussu</i> AAP78951	PIII-SVMP
		656.4	3	YLIDNRPPCILNIPLR			
		911.5	2	VVIVGAGMoxSGLSAAAYVLAK	101	<i>C. cerastes</i> X2JCV5	LAO
<b>VE(SlnA) 10c</b>	27 <sup>▼</sup>	449.8	2	ERDLLPR	220	<i>B. asper</i> Q072L5	PI-SVMP
		547.8	2	YNSNLNTIR			
		798.9	2	VHEMoxLNTVNGFYR			
		866.8	3	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	210	<i>B. newwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP
		855.4	2	YIELAVVADHGMoxFTK	199	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
<b>VE(SlnA) 10d</b>	16 <sup>▼</sup>	547.8	2	YNSNLNTIR	116	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
		855.4	2	YIELAVVADHGMoxFTK			
		650.4	4	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	92	<i>B. newwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP
		504.7	2	MoxNWADAER	53	<i>B. jararaca</i> BAM94436	CTL
<b>VE(SlnA) 10e</b>	14 <sup>▼</sup>	547.8	2	YNSNLNTIR	195	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
		790.4	2	VHEMLNTVNGFYR			
		847.4	2	YIELAVVADHGMFTK	171	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
		866.8	3	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	170	<i>B. newwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP
<b>VE(SlnA) 10f</b>	7 <sup>▼</sup>	547.8	2	YNSNLNTIR	119	<i>B. insularis</i> Q5XUW8	PI-SVMP
		855.4	2	YIELAVVADHGMoxFTK			
		866.8	3	ISHDHAQLLTTIVFDNYVIGITK	103	<i>B. newwiedi</i> ADO21511	PI-SVMP

**Tabla Suplementaria S17.** Proteínas de veneno *B. asper* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno INS-COL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. asper</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	12.22	36.67	73.33	110.00	146.66	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.31	1.02	1.67	1.91	1.90				
	<b>Σ</b>	<b>0.31</b>	<b>1.02</b>	<b>1.67</b>	<b>1.91</b>	<b>1.90</b>				
2	mg TOTAL	2.70	8.10	16.20	24.30	32.40	SVMPi, Dis	1.4	7.5	0.10
	mg RET	1.47	3.84	4.94	5.37	5.40				
	<b>Σ</b>	<b>1.47</b>	<b>3.84</b>	<b>4.94</b>	<b>5.37</b>	<b>5.40</b>				
3	mg TOTAL	7.23	21.70	43.40	65.10	86.80	BPP	1.5	5.8	0.09
	mg RET	0.00	0.74	2.74	5.68	5.70				
	<b>Σ</b>	<b>0.00</b>	<b>0.74</b>	<b>2.74</b>	<b>5.68</b>	<b>5.70</b>				
4	mg TOTAL	5.81	17.42	34.84	52.25	69.67	DC-Fragment	4.3	23.1	1.00
	mg RET	5.81	16.60	16.00	8.39	8.97				
	<b>Σ</b>	<b>5.81</b>	<b>16.60</b>	<b>16.00</b>	<b>8.39</b>	<b>8.97</b>				
5	mg TOTAL	9.67	29.02	58.04	87.06	116.08	PLA <sub>2</sub> -K49	6.7	13.8	0.93
	mg RET	9.67	25.86	22.57	20.69	17.13				
	<b>Σ</b>	<b>9.67</b>	<b>25.86</b>	<b>22.57</b>	<b>20.69</b>	<b>17.13</b>				
6	mg TOTAL	7.58	22.74	45.47	68.21	90.95	PLA <sub>2</sub> -K49	5.3	13.9	0.74
	mg RET	7.58	20.48	15.71	13.33	9.16				
	<b>Σ</b>	<b>7.58</b>	<b>20.48</b>	<b>15.71</b>	<b>13.33</b>	<b>9.16</b>				
7	mg TOTAL	6.37	19.10	38.21	57.31	76.42	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	12.1	16	1.94
	mg RET	6.37	19.10	33.34	39.38	46.39				
	<b>Σ</b>	<b>6.37</b>	<b>19.10</b>	<b>33.34</b>	<b>39.38</b>	<b>46.39</b>				
8	mg TOTAL	3.52	10.55	21.09	31.64	42.18	PLA <sub>2</sub> -D49	3.5	14.0	0.49
	mg RET	3.52	10.55	13.41	11.68	11.58				
	<b>Σ</b>	<b>3.52</b>	<b>10.55</b>	<b>13.41</b>	<b>11.68</b>	<b>11.58</b>				
9	mg TOTAL	3.22	9.67	19.34	29.02	38.69	SVSP	10.1	33	3.33
	mg RET	3.22	9.67	19.34	29.02	38.69				
	<b>Σ</b>	<b>3.22</b>	<b>9.67</b>	<b>19.34</b>	<b>29.02</b>	<b>38.69</b>				
10	mg TOTAL	6.63	19.88	39.76	59.64	79.52	CTL	7.1	16	1.14
	mg RET	6.29	18.40	27.35	26.87	27.02				
	<b>Σ</b>	<b>6.29</b>	<b>18.40</b>	<b>27.35</b>	<b>26.87</b>	<b>27.02</b>				
11	mg TOTAL	2.56	7.68	15.37	23.05	30.73	SVMP	8.0	28	2.24
	mg RET	2.56	7.68	15.37	23.05	30.73				
	<b>Σ</b>	<b>2.56</b>	<b>7.68</b>	<b>15.37</b>	<b>23.05</b>	<b>30.73</b>				
12	mg TOTAL	1.54	4.61	9.22	13.83	18.44	SVMP, PDE, LAO, CTL	4.8	56	2.69
	mg RET	1.54	4.61	9.22	13.83	18.44				
	<b>Σ</b>	<b>1.54</b>	<b>4.61</b>	<b>9.22</b>	<b>13.83</b>	<b>18.44</b>				
13	mg TOTAL	29.44	88.33	176.66	264.99	353.32	SVMP, PDE, LAO, CTL	29.8	50	14.92
	mg RET	28.37	82.98	111.27	114.41	102.60				
	<b>Σ</b>	<b>28.37</b>	<b>82.98</b>	<b>111.27</b>	<b>114.41</b>	<b>102.60</b>				
14	mg TOTAL	1.51	4.54	9.07	13.61	18.14	SVMP, PDE, LAO, CTL	4.7	50	2.37
	mg RET	1.51	4.54	9.07	13.61	18.14				
	<b>Σ</b>	<b>1.51</b>	<b>4.54</b>	<b>9.07</b>	<b>13.61</b>	<b>18.14</b>				
<b>Total</b>						<b>383.48</b>		<b>Σf=</b>	<b>32.0</b>	

8 mg de antiveneno INS-COL inmunoretuvieron  $\geq 383.5$  µg de las proteínas del veneno de *B. asper* ( $\geq 47.94$  mg veneno/ g antiveneno)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 56.8 mg/mL (568 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 27.23$  mg de proteínas del veneno de *B. asper*

Mave de las toxinas de *B. asper*: 32 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

27.23 mg =  $0.851 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado: ( $0.851 \times 10^{-6}$  moles)  $\times$  160 g/mol = 136.16 mg IgG INS-COL/vial  
 (136.16/568)  $\times$  100 = **23.97%** de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

2 sitios de unión de Ag ocupados: ( $0.426 \times 10^{-6}$  moles)  $\times$  160 g/mol = 68.1 mg IgG INS-COL/vial  
 (68.1/568)  $\times$  100 = **11.98%** de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

P (mg/mL): 2.99 (29.9 mg/vial)

29.9 mg =  $0.93 \times 10^{-6}$  moles de sitios uniendo Ag (1/molécula) =  $0.467 \times 10^{-6}$  moles de moléculas de IgG = 74.75 mg  
 (74.75/568)  $\times$  100 = **13.16%** de IgG neutralizantes de toxinas

13.16/23.97 = **54.9%** de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

**Tabla Suplementaria S18.** Proteínas de veneno *B. asper* (Cauca) inmunoretendidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno PROBIOL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. Fondo verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretendidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. asper</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	[MolMass
1	mg TOTAL	11.63	34.88	69.77	104.65	139.54	SVMPi, BPP	0.9	3.8	0.04
	mg RET	0.44	0.62	1.10	1.49	1.50				
	<b>Σ</b>	<b>0.44</b>	<b>0.62</b>	<b>1.10</b>	<b>1.49</b>	<b>1.50</b>				
2	mg TOTAL	2.62	7.85	15.70	23.54	31.39	SVMPi, Dis	1.1	7.5	0.08
	mg RET	0.79	0.76	1.54	1.72	1.70				
	<b>Σ</b>	<b>0.79</b>	<b>0.76</b>	<b>1.54</b>	<b>1.72</b>	<b>1.70</b>				
3	mg TOTAL	6.17	18.50	37.00	55.50	74.00	BPP	2.7	5.8	0.16
	mg RET	0.74	1.19	2.93	4.34	4.30				
	<b>Σ</b>	<b>0.74</b>	<b>1.19</b>	<b>2.93</b>	<b>4.34</b>	<b>4.30</b>				
4	mg TOTAL	11.87	35.60	71.20	106.79	142.39	DC-Fragment	3.3	23.1	0.77
	mg RET	2.23	2.96	5.34	4.90	4.98				
	<b>Σ</b>	<b>2.23</b>	<b>2.96</b>	<b>5.34</b>	<b>4.90</b>	<b>4.98</b>				
5	mg TOTAL	8.77	26.32	52.63	78.95	105.26	PLA <sub>2</sub> -K49	8.9	13.8	1.22
	mg RET	8.77	13.83	14.21	10.20	10.88				
	<b>Σ</b>	<b>8.77</b>	<b>13.83</b>	<b>14.21</b>	<b>10.20</b>	<b>10.88</b>				
6	mg TOTAL	6.51	19.54	39.08	58.63	78.17	PLA <sub>2</sub> -K49	13.9	13.9	1.93
	mg RET	6.51	15.72	22.19	22.45	21.75				
	<b>Σ</b>	<b>6.51</b>	<b>15.72</b>	<b>22.19</b>	<b>22.45</b>	<b>21.75</b>				
7	mg TOTAL	6.16	18.49	36.97	55.46	73.94	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.2	16	0.83
	mg RET	5.64	5.27	8.25	7.93	9.51				
	<b>Σ</b>	<b>5.64</b>	<b>5.27</b>	<b>8.25</b>	<b>7.93</b>	<b>9.51</b>				
8	mg TOTAL	3.43	10.28	20.56	30.83	41.11	PLA <sub>2</sub> -D49	2.2	14.0	0.31
	mg RET	3.43	3.52	3.59	2.60	3.06				
	<b>Σ</b>	<b>3.43</b>	<b>3.52</b>	<b>3.59</b>	<b>2.60</b>	<b>3.06</b>				
9	mg TOTAL	2.75	8.25	16.50	24.75	33.00	SVSP	5.7	33	1.89
	mg RET	2.75	7.26	9.15	8.60	6.48				
	<b>Σ</b>	<b>2.75</b>	<b>7.26</b>	<b>9.15</b>	<b>8.60</b>	<b>6.48</b>				
10	mg TOTAL	6.22	18.65	37.31	55.96	74.62	CTL	1.9	16	0.31
	mg RET	2.15	2.19	3.09	2.68	3.02				
	<b>Σ</b>	<b>2.15</b>	<b>2.19</b>	<b>3.09</b>	<b>2.68</b>	<b>3.02</b>				
11	mg TOTAL	2.73	8.20	16.40	24.60	32.80	SVMP	6.7	28	1.87
	mg RET	2.73	6.03	8.63	7.59	10.69				
	<b>Σ</b>	<b>2.73</b>	<b>6.03</b>	<b>8.63</b>	<b>7.59</b>	<b>10.69</b>				
12	mg TOTAL	2.07	6.21	12.41	18.62	24.83	SVMP, PDE, LAO, CTL	11.2	56	6.26
	mg RET	2.07	6.12	10.66	12.88	17.87				
	<b>Σ</b>	<b>2.07</b>	<b>6.12</b>	<b>10.66</b>	<b>12.88</b>	<b>17.87</b>				
13	mg TOTAL	26.80	80.41	160.81	241.22	321.62	SVMP, PDE, LAO, CTL	22.6	50	11.29
	mg RET	24.51	36.11	30.98	21.00	24.52				
	<b>Σ</b>	<b>24.51</b>	<b>36.11</b>	<b>30.98</b>	<b>21.00</b>	<b>24.52</b>				
14	mg TOTAL	2.28	6.83	13.66	20.49	27.32	SVMP, PDE, LAO, CTL	13.7	50	6.85
	mg RET	2.28	6.77	12.76	16.12	21.91				
	<b>Σ</b>	<b>2.28</b>	<b>6.77</b>	<b>12.76</b>	<b>16.12</b>	<b>21.91</b>				
<b>Total</b>						<b>159.96</b>		<b>Σf =</b>	<b>33.8</b>	

8 mg de antiveneno PROBIOL inmunoretuvieron  $\geq 159.96 \mu\text{g}$  de las proteínas del veneno de *B. asper* ( $\geq 20 \text{ mg veneno/ g antiveneno}$ )

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 200.74 mg/mL (2007.4 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 40.14 \text{ mg}$  de proteínas del veneno de *B. asper*

Mave de las toxinas *B. asper*: 33.8 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.*, J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

40.14 mg =  $1.187 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.187 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 190.01 \text{ mg IgG PROBIOL/vial}$   
 $(190.01/2007.4) \times 100 = 9.47\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.594 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 94.96 \text{ mg IgG PROBIOL/vial}$   
 $(94.96/2007.4) \times 100 = 4.73\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

P (mg/mL): 2.15 (21.5 mg/vial)

$21.5 \text{ mg} = 0.636 \times 10^{-6} \text{ moles de sitios uniendo Ag (1/molécula)} = 0.318 \times 10^{-6} \text{ moles de moléculas de IgG} = 50.88 \text{ mg}$   
 $(50.88/2007.4) \times 100 = 2.53\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$(2.53/9.47) \times 100 = 26.71\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. asper*



**Tabla Suplementaria S19.** Proteínas de veneno *B. asper* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno ICP. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. asper</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	11.95	35.85	71.69	107.54	143.39	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.36	0.64	1.18	1.28	1.30				
	Σ	0.36	0.64	1.18	1.28	1.30				
2	mg TOTAL	2.65	7.94	15.89	23.83	31.78	SVMPi, Dis	1.3	7.5	0.10
	mg RET	1.63	1.71	3.01	3.48	3.50				
	Σ	1.63	1.71	3.01	3.48	3.50				
3	mg TOTAL	6.48	19.45	38.89	58.34	77.78	BPP	2.1	5.8	0.12
	mg RET	0.37	0.61	3.70	5.52	5.50				
	Σ	0.37	0.61	3.70	5.52	5.50				
4	mg TOTAL	11.17	33.52	67.03	100.55	134.06	DC-Fragment	17.5	23.1	4.04
	mg RET	10.21	22.26	25.48	34.06	45.33				
	Σ	10.21	22.26	25.48	34.06	45.33				
5	mg TOTAL	9.68	29.03	58.06	87.09	116.12	PLA <sub>2</sub> -K49	5.6	13.8	0.78
	mg RET	9.64	14.66	11.21	8.01	7.79				
	Σ	9.64	14.66	11.21	8.01	7.79				
6	mg TOTAL	7.37	22.10	44.20	66.29	88.39	PLA <sub>2</sub> -K49	4.5	13.9	0.62
	mg RET	7.33	11.62	8.26	7.24	8.74				
	Σ	7.33	11.62	8.26	7.24	8.74				
7	mg TOTAL	6.62	19.87	39.74	59.62	79.49	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	11.7	16	1.88
	mg RET	6.62	19.39	28.33	29.78	30.45				
	Σ	6.62	19.39	28.33	29.78	30.45				
8	mg TOTAL	3.54	10.63	21.26	31.89	42.52	PLA <sub>2</sub> -D49	5.2	14.0	0.73
	mg RET	3.54	10.46	13.54	13.00	11.49				
	Σ	3.54	10.46	13.54	13.00	11.49				
9	mg TOTAL	3.00	9.01	18.02	27.04	36.05	SVSP	9.1	33	3.02
	mg RET	3.00	9.01	18.02	23.75	19.65				
	Σ	3.00	9.01	18.02	23.75	19.65				
10	mg TOTAL	6.53	19.59	39.17	58.76	78.35	CTL	6.9	16	1.11
	mg RET	1.61	15.28	17.93	17.09	16.99				
	Σ	1.61	15.28	17.93	17.09	16.99				
11	mg TOTAL	2.76	8.29	16.58	24.88	33.17	SVMP	8.5	28	2.38
	mg RET	2.76	8.29	13.70	17.58	22.03				
	Σ	2.76	8.29	13.70	17.58	22.03				
12	mg TOTAL	1.01	3.02	6.04	9.05	12.07	SVMP, PDE, LAO, CTL	2.7	56	1.50
	mg RET	1.01	3.02	5.85	6.93	6.46				
	Σ	1.01	3.02	5.85	6.93	6.46				
13	mg TOTAL	26.01	78.02	156.05	234.07	312.10	SVMP, PDE, LAO, CTL	21.4	50	10.71
	mg RET	25.12	49.68	55.61	44.83	44.54				
	Σ	25.12	49.68	55.61	44.83	44.54				
14	mg TOTAL	1.23	3.68	7.36	11.04	14.72	SVMP, PDE, LAO, CTL	2.9	50	1.43
	mg RET	1.23	3.54	6.27	7.40	7.00				
	Σ	1.23	3.54	6.27	7.40	7.00				
<b>Total</b>						<b>259.53</b>		Σf =	<b>28.4</b>	

8 mg de antiveneno ICP inmunoretuvieron  $\geq 259.53$  µg de las proteínas del veneno de *B. asper* ( $\geq 32.44$  mg veneno/ g antiveneno)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.67 mg/mL (596.7 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 19.36$  mg de proteínas del veneno de *B. asper*

Mave de las toxinas *B. asper*: 28.4 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

19.36 mg =  $0.68 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.68 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 108.8 \text{ mg IgG ICP/vial}$   
 $(108.8/596.7) \times 100 = 18.23\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.34 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 54.4 \text{ mg IgG ICP/vial}$   
 $(54.4/596.7) \times 100 = 9.12\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

P (mg/mL): 2.17 (21.7 mg/vial)

21.7 mg =  $0.764 \times 10^{-6}$  moles de sitios uniendo Ag (1/molécula) =  $0.382 \times 10^{-6}$  moles de moléculas de IgG = 61.13 mg  
 $(61.13/596.7) \times 100 = 10.24\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$(10.24/18.23) \times 100 = 56.19\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

**Tabla Suplementaria S20.** Proteínas de veneno *B. asper* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno INS-PERU. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. asper</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	11.51	34.52	69.03	103.55	138.06	SVMPi, BPP	0.3	3.8	0.01
	mg RET	0.43	0.75	1.36	1.44	1.40				
	<b>Σ</b>	<b>0.43</b>	<b>0.75</b>	<b>1.36</b>	<b>1.44</b>	<b>1.40</b>				
2	mg TOTAL	2.78	8.33	16.67	25.00	33.34	SVMPi, Dis	0.7	7.5	0.05
	mg RET	1.63	1.97	2.86	3.73	3.70				
	<b>Σ</b>	<b>1.63</b>	<b>1.97</b>	<b>2.86</b>	<b>3.73</b>	<b>3.70</b>				
3	mg TOTAL	6.95	20.85	41.69	62.54	83.39	BPP	1.3	5.8	0.07
	mg RET	0.65	1.26	3.71	6.66	6.70				
	<b>Σ</b>	<b>0.65</b>	<b>1.26</b>	<b>3.71</b>	<b>6.66</b>	<b>6.70</b>				
4	mg TOTAL	12.73	38.19	76.39	114.58	152.77	DC-Fragment	19.6	23.1	4.55
	mg RET	12.73	38.19	71.03	87.58	102.43				
	<b>Σ</b>	<b>12.73</b>	<b>38.19</b>	<b>71.03</b>	<b>87.58</b>	<b>102.43</b>				
5	mg TOTAL	9.23	27.69	55.39	83.08	110.77	PLA <sub>2</sub> -K49	5.0	13.8	0.68
	mg RET	9.23	23.53	23.33	25.83	25.56				
	<b>Σ</b>	<b>9.23</b>	<b>23.53</b>	<b>23.33</b>	<b>25.83</b>	<b>25.56</b>				
6	mg TOTAL	6.72	20.15	40.30	60.45	80.60	PLA <sub>2</sub> -K49	3.8	13.9	0.52
	mg RET	6.72	18.32	17.73	19.58	19.61				
	<b>Σ</b>	<b>6.72</b>	<b>18.32</b>	<b>17.73</b>	<b>19.58</b>	<b>19.61</b>				
7	mg TOTAL	6.52	19.57	39.13	58.70	78.26	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	7.1	16	1.14
	mg RET	6.52	18.54	27.96	35.73	37.23				
	<b>Σ</b>	<b>6.52</b>	<b>18.54</b>	<b>27.96</b>	<b>35.73</b>	<b>37.23</b>				
8	mg TOTAL	3.60	10.80	21.60	32.40	43.20	PLA <sub>2</sub> -D49	1.6	14.0	0.23
	mg RET	3.60	8.43	6.37	6.51	5.93				
	<b>Σ</b>	<b>3.60</b>	<b>8.43</b>	<b>6.37</b>	<b>6.51</b>	<b>5.93</b>				
9	mg TOTAL	2.78	8.34	16.68	25.02	33.36	SVSP	6.4	33	2.11
	mg RET	2.78	8.34	16.68	25.02	33.36				
	<b>Σ</b>	<b>2.78</b>	<b>8.34</b>	<b>16.68</b>	<b>25.02</b>	<b>33.36</b>				
10	mg TOTAL	6.34	19.01	38.01	57.02	76.02	CTL	12.1	16	1.94
	mg RET	6.34	19.01	38.01	54.85	63.09				
	<b>Σ</b>	<b>6.34</b>	<b>19.01</b>	<b>38.01</b>	<b>54.85</b>	<b>63.09</b>				
11	mg TOTAL	2.56	7.68	15.37	23.05	30.73	SVMP	3.7	28	1.03
	mg RET	2.56	7.68	15.37	18.85	19.16				
	<b>Σ</b>	<b>2.56</b>	<b>7.68</b>	<b>15.37</b>	<b>18.85</b>	<b>19.16</b>				
12	mg TOTAL	1.98	5.93	11.87	17.80	23.74	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.3	56	1.84
	mg RET	1.98	5.93	11.87	15.43	17.09				
	<b>Σ</b>	<b>1.98</b>	<b>5.93</b>	<b>11.87</b>	<b>15.43</b>	<b>17.09</b>				
13	mg TOTAL	24.78	74.34	148.67	223.01	297.35	SVMP, PDE, LAO, CTL	31.6	50	15.82
	mg RET	24.02	73.99	139.52	164.91	144.30				
	<b>Σ</b>	<b>24.02</b>	<b>73.99</b>	<b>139.52</b>	<b>164.91</b>	<b>144.30</b>				
14	mg TOTAL	1.53	4.60	9.20	13.81	18.41	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.5	50	1.77
	mg RET	1.53	4.60	9.20	13.81	18.41				
	<b>Σ</b>	<b>1.53</b>	<b>4.60</b>	<b>9.20</b>	<b>13.81</b>	<b>18.41</b>				
<b>Total</b>						<b>521.28</b>		<b>Σf =</b>	<b>31.8</b>	

8 mg de antiveneno INS-PERU inmunoretuvieron  $\geq 521.28$  µg de las proteínas del veneno de *B. asper* ( $\geq 65.16$  mg veneno/ g antiveneno)

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.12 mg/mL (591.2 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 38.52$  mg de proteínas del veneno de *B. asper*

Mave de las toxinas *B. asper*: 31.8 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$38.52$  mg =  $1.211 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.211 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 193.81$  mg IgG INS-PERU/vial  
 $(193.81/591.2) \times 100 = 32.78\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.605 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 96.88$  mg IgG INS-PERU/vial  
 $(96.88/591.2) \times 100 = 16.39\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. asper*

**Tabla Suplementaria S21.** Proteínas de veneno *B. asper* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno UCV. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. asper</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	11.46	34.37	68.74	103.10	137.47	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.26	1.00	1.77	2.26	2.30				
	<b>Σ</b>	<b>0.26</b>	<b>1.00</b>	<b>1.77</b>	<b>2.26</b>	<b>2.30</b>				
2	mg TOTAL	2.69	8.06	16.12	24.18	32.24	SVMPi, Dis	1.3	7.5	0.10
	mg RET	1.04	4.36	6.30	6.30	6.27				
	<b>Σ</b>	<b>1.04</b>	<b>4.36</b>	<b>6.30</b>	<b>6.30</b>	<b>6.27</b>				
3	mg TOTAL	6.79	20.38	40.76	61.15	81.53	BPP	1.0	5.8	0.06
	mg RET	0.36	0.67	2.55	4.69	4.70				
	<b>Σ</b>	<b>0.36</b>	<b>0.67</b>	<b>2.55</b>	<b>4.69</b>	<b>4.70</b>				
4	mg TOTAL	12.64	37.93	75.86	113.79	151.72	DC-Fragment	19.0	23.1	4.40
	mg RET	12.64	37.32	55.56	70.27	92.57				
	<b>Σ</b>	<b>12.64</b>	<b>37.32</b>	<b>55.56</b>	<b>70.27</b>	<b>92.57</b>				
5	mg TOTAL	9.19	27.58	55.16	82.74	110.32	PLA <sub>2</sub> -K49	8.4	13.8	1.15
	mg RET	9.19	25.18	35.07	40.70	34.57				
	<b>Σ</b>	<b>9.19</b>	<b>25.18</b>	<b>35.07</b>	<b>40.70</b>	<b>34.57</b>				
6	mg TOTAL	7.12	21.37	42.73	64.10	85.46	PLA <sub>2</sub> -K49	4.5	13.9	0.63
	mg RET	7.12	17.82	20.22	22.07	21.26				
	<b>Σ</b>	<b>7.12</b>	<b>17.82</b>	<b>20.22</b>	<b>22.07</b>	<b>21.26</b>				
7	mg TOTAL	6.40	19.20	38.40	57.60	76.80	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	7.5	16	1.20
	mg RET	6.40	17.92	28.36	32.14	36.50				
	<b>Σ</b>	<b>6.40</b>	<b>17.92</b>	<b>28.36</b>	<b>32.14</b>	<b>36.50</b>				
8	mg TOTAL	3.73	11.20	22.40	33.60	44.80	PLA <sub>2</sub> -D49	5.6	14.0	0.78
	mg RET	3.73	11.20	21.19	25.98	27.15				
	<b>Σ</b>	<b>3.73</b>	<b>11.20</b>	<b>21.19</b>	<b>25.98</b>	<b>27.15</b>				
9	mg TOTAL	2.82	8.46	16.91	25.37	33.83	SVSP	7.0	33	2.30
	mg RET	2.82	8.46	16.91	25.37	33.83				
	<b>Σ</b>	<b>2.82</b>	<b>8.46</b>	<b>16.91</b>	<b>25.37</b>	<b>33.83</b>				
10	mg TOTAL	6.45	19.35	38.71	58.06	77.41	CTL	7.3	16	1.17
	mg RET	6.27	19.14	30.38	35.62	31.17				
	<b>Σ</b>	<b>6.27</b>	<b>19.14</b>	<b>30.38</b>	<b>35.62</b>	<b>31.17</b>				
11	mg TOTAL	2.59	7.76	15.51	23.27	31.02	SVMP	5.8	28	1.63
	mg RET	2.59	7.76	15.51	23.27	28.25				
	<b>Σ</b>	<b>2.59</b>	<b>7.76</b>	<b>15.51</b>	<b>23.27</b>	<b>28.25</b>				
12	mg TOTAL	1.92	5.76	11.53	17.29	23.05	SVMP, PDE, LAO, CTL	4.4	56	2.44
	mg RET	1.92	5.76	11.53	17.06	21.17				
	<b>Σ</b>	<b>1.92</b>	<b>5.76</b>	<b>11.53</b>	<b>17.06</b>	<b>21.17</b>				
13	mg TOTAL	24.79	74.38	148.76	223.14	297.52	SVMP, PDE, LAO, CTL	24.3	50	12.17
	mg RET	24.16	73.77	118.43	110.68	98.49				
	<b>Σ</b>	<b>24.16</b>	<b>73.77</b>	<b>118.43</b>	<b>110.68</b>	<b>98.49</b>				
14	mg TOTAL	1.40	4.21	8.42	12.64	16.85	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.5	50	1.73
	mg RET	1.40	4.21	8.42	12.64	16.85				
	<b>Σ</b>	<b>1.40</b>	<b>4.21</b>	<b>8.42</b>	<b>12.64</b>	<b>16.85</b>				
<b>Total</b>						<b>486.39</b>		<b>Σf =</b>	<b>29.8</b>	

8 mg de antiveneno UCV inmunoretuvieron  $\geq 486.39$  µg de las proteínas del veneno de *B. asper* ( $\geq 60.80$  mg veneno/g antiveneno)

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 41.9 mg/mL (419 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 25.47$  mg de proteínas del veneno de *B. asper*

Mave de las toxinas *B. asper*: 29.8 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$25.47$  mg =  $0.85 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave F(ab')<sub>2</sub>: 110 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.85 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 94.02 \text{ mg F(ab')}_2 \text{ UCV/vial}$

$(94.02/419) \times 100 = 22.44\%$  de F(ab')<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. asper*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.425 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 46.75 \text{ mg F(ab')}_2 \text{ UCV/vial}$

$(46.75/419) \times 100 = 11.16\%$  de F(ab')<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. asper*

**Tabla Suplementaria S22.** Proteínas de veneno *B. asper* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno BIOL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. asper</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	11.51	34.54	69.07	103.61	138.14	SVMPi, BPP	0.4	3.8	0.02
	mg RET	0.21	0.93	2.18	2.30	2.30				
	Σ	0.21	0.93	2.18	2.30	2.30				
2	mg TOTAL	2.65	7.94	15.87	23.81	31.74	SVMPi, Dis	1.2	7.5	0.09
	mg RET	0.66	3.79	6.84	6.37	6.17				
	Σ	0.66	3.79	6.84	6.37	6.17				
3	mg TOTAL	6.82	20.47	40.94	61.42	81.89	BPP	0.9	5.8	0.05
	mg RET	0.19	1.02	3.52	5.34	5.30				
	Σ	0.19	1.02	3.52	5.34	5.30				
4	mg TOTAL	11.64	34.92	69.85	104.77	139.69	DC-Fragment	18.6	23.1	4.31
	mg RET	11.64	34.92	69.85	91.73	106.24				
	Σ	11.64	34.92	69.85	91.73	106.24				
5	mg TOTAL	8.87	26.62	53.23	79.85	106.46	PLA <sub>2</sub> -K49	7.7	13.8	1.06
	mg RET	8.87	24.54	35.46	41.77	44.07				
	Σ	8.87	24.54	35.46	41.77	44.07				
6	mg TOTAL	6.84	20.53	41.05	61.58	82.10	PLA <sub>2</sub> -K49	4.3	13.9	0.59
	mg RET	6.84	18.06	22.14	24.31	19.90				
	Σ	6.84	18.06	22.14	24.31	19.90				
7	mg TOTAL	6.36	19.09	38.17	57.26	76.34	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	7.6	16	1.22
	mg RET	6.36	19.09	35.13	40.83	43.41				
	Σ	6.36	19.09	35.13	40.83	43.41				
8	mg TOTAL	3.55	10.64	21.27	31.91	42.54	PLA <sub>2</sub> -D49	2.3	14.0	0.32
	mg RET	3.55	10.03	13.13	13.15	10.57				
	Σ	3.55	10.03	13.13	13.15	10.57				
9	mg TOTAL	2.78	8.34	16.67	25.01	33.35	SVSP	5.8	33	1.93
	mg RET	2.78	8.34	16.67	25.01	33.35				
	Σ	2.78	8.34	16.67	25.01	33.35				
10	mg TOTAL	6.26	18.79	37.58	56.38	75.17	CTL	8.3	16	1.32
	mg RET	6.02	18.79	36.93	46.77	47.25				
	Σ	6.02	18.79	36.93	46.77	47.25				
11	mg TOTAL	2.61	7.82	15.65	23.47	31.30	SVMP	5.5	28	1.54
	mg RET	2.61	7.82	15.65	23.47	31.30				
	Σ	2.61	7.82	15.65	23.47	31.30				
12	mg TOTAL	1.90	5.71	11.41	17.12	22.82	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.8	56	2.15
	mg RET	1.90	5.71	11.41	17.12	21.94				
	Σ	1.90	5.71	11.41	17.12	21.94				
13	mg TOTAL	26.72	80.16	160.31	240.47	320.63	SVMP, PDE, LAO, CTL	30.5	50	15.26
	mg RET	25.65	79.72	155.40	174.12	156.76				
	Σ	25.65	79.72	155.40	174.12	156.76				
14	mg TOTAL	1.48	4.45	8.90	13.36	17.81	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.0	50	1.49
	mg RET	1.48	4.45	8.90	13.36	17.00				
	Σ	1.48	4.45	8.90	13.36	17.00				
<b>Total</b>						<b>570.59</b>		Σf =	<b>31.4</b>	

8 mg de antiveneno BIOL inmunoretuvieron  $\geq 570.59$  µg de las proteínas del veneno de *B. asper* ( $\geq 71.32$  mg veneno/ g antiveneno)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.26 mg/mL (592.6 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 42.27$  mg de proteínas del veneno de *B. asper*

Mave de las toxinas *B. asper*: 31.4 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$42.27 \text{ mg} = 1.35 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave F(ab)<sub>2</sub>: 110 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.35 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 148.5 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ BIOL/vial}$

$(148.5/592.6) \times 100 = 25.06\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. asper*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.675 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 74.25 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ BIOL/vial}$

$(74.25/592.6) \times 100 = 12.53\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. asper*

**Tabla Suplementaria S23.** Proteínas de veneno *B. rhombeatus* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno INS-COL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. rhombeatus</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	[MolMass
1	mg TOTAL	11.72	35.15	70.30	105.45	140.60	SVMPI, BPP	0.4	3.8	0.01
	mg RET	0.26	1.20	1.57	1.97	2.00				
	Σ	0.26	1.20	1.57	1.97	2.00				
2	mg TOTAL	3.20	9.59	19.18	28.77	38.36	SVMPI, Dis	1.4	7.5	0.10
	mg RET	1.80	5.52	6.40	7.28	7.30				
	Σ	1.80	5.52	6.40	7.28	7.30				
3	mg TOTAL	9.40	28.21	56.42	84.63	112.84	BPP	2.1	5.8	0.12
	mg RET	0.44	1.16	4.06	7.63	11.24				
	Σ	0.44	1.16	4.06	7.63	11.24				
4	mg TOTAL	9.29	27.87	55.74	83.61	111.48	DC-Fragment	12.6	23.1	2.91
	mg RET	9.29	26.38	38.07	50.65	66.49				
	Σ	9.29	26.38	38.07	50.65	66.49				
5	mg TOTAL	8.61	25.84	51.67	77.51	103.34	PLA <sub>2</sub> -K49	8.2	13.8	1.13
	mg RET	8.61	25.84	43.41	43.44	36.76				
	Σ	8.61	25.84	43.41	43.44	36.76				
6	mg TOTAL	5.34	16.03	32.06	48.10	64.13	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.8	14	0.82
	mg RET	5.34	16.03	29.08	30.81	30.61				
	Σ	5.34	16.03	29.08	30.81	30.61				
7	mg TOTAL	3.04	9.11	18.21	27.32	36.42	PLA <sub>2</sub> -D49	2.9	14	0.41
	mg RET	3.04	9.11	15.47	14.85	13.18				
	Σ	3.04	9.11	15.47	14.85	13.18				
8	mg TOTAL	3.54	10.61	21.22	31.82	42.43	SVSP	8.0	27.6	2.21
	mg RET	3.54	10.61	21.22	31.82	42.43				
	Σ	3.54	10.61	21.22	31.82	42.43				
9	mg TOTAL	1.52	4.57	9.14	13.71	18.28	SVMP	3.5	28	0.97
	mg RET	1.52	4.57	9.14	13.36	18.28				
	Σ	1.52	4.57	9.14	13.36	18.28				
10	mg TOTAL	6.98	20.95	41.89	62.84	83.78	SVMP	15.2	26	3.95
	mg RET	6.98	20.95	41.89	62.40	80.33				
	Σ	6.98	20.95	41.89	62.40	80.33				
11	mg TOTAL	9.98	29.93	59.85	89.78	119.70	SVMP, PDE, LAO, CTL	20.4	27	5.50
	mg RET	9.98	29.93	59.85	89.00	107.80				
	Σ	9.98	29.93	59.85	89.00	107.80				
12	mg TOTAL	0.88	2.63	5.27	7.90	10.54	SVMP, PDE, LAO, CTL	1.5	56	0.84
	mg RET	0.88	2.63	4.85	6.00	7.94				
	Σ	0.88	2.63	4.85	6.00	7.94				
13	mg TOTAL	26.24	78.71	157.41	236.12	314.82	SVMP, PDE, LAO, CTL	17.7	50	8.83
	mg RET	25.58	76.23	93.45	71.51	51.90				
	Σ	25.58	76.23	93.45	71.51	51.90				
14	mg TOTAL	0.27	0.82	1.63	2.45	3.26	SVMP, PDE, LAO, CTL	0.5	50	0.23
	mg RET	0.27	0.82	1.63	2.45	3.26				
	Σ	0.27	0.82	1.63	2.45	3.26				
<b>Total</b>						<b>529.36</b>		Σf=	<b>28.0</b>	

8 mg de antiveneno INS-COL inmunoretuvieron  $\geq 529.36$  µg de las proteínas del veneno de *B. rhombeatus* ( $\geq 66.17$  mg veneno/ g antiveneno)

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 56.8 mg/mL (568 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 37.58$  mg de proteínas del veneno de *B. rhombeatus*

Mave de las toxinas *B. rhombeatus*: 28 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

37.58 mg =  $1.342 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.342 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 214.74 \text{ mg IgG INS-COL/vial}$   
 $(214.74/568) \times 100 = 37.80\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.671 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 107.36 \text{ mg IgG INS-COL/vial}$   
 $(107.36/568) \times 100 = 18.90\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

P (mg/mL): 3.35 (33.5 mg/vial)

$33.5 \text{ mg} = 1.196 \times 10^{-6} \text{ moles de sitios uniendo Ag (1/molécula)} = 0.598 \times 10^{-6} \text{ moles de moléculas de IgG} = 95.71 \text{ mg}$   
 $(95.71/568) \times 100 = 16.85\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$16.85/37.80 = 44.58\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

**Tabla Suplementaria S24.** Proteínas de veneno *B. rhombeatus* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno PROBIOL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. rhombeatus</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	12.26	36.78	73.56	110.34	147.12	SVMPi, BPP	1.7	3.8	0.06
	mg RET	0.61	2.26	4.07	4.43	4.40				
	<b>Σ</b>	<b>0.61</b>	<b>2.26</b>	<b>4.07</b>	<b>4.43</b>	<b>4.40</b>				
2	mg TOTAL	3.18	9.55	19.10	28.65	38.20	SVMPi, Dis	1.3	7.5	0.10
	mg RET	1.22	1.77	3.03	3.54	3.50				
	<b>Σ</b>	<b>1.22</b>	<b>1.77</b>	<b>3.03</b>	<b>3.54</b>	<b>3.50</b>				
3	mg TOTAL	9.19	27.56	55.12	82.68	110.24	BPP	3.0	5.8	0.17
	mg RET	1.35	3.43	6.97	7.86	7.90				
	<b>Σ</b>	<b>1.35</b>	<b>3.43</b>	<b>6.97</b>	<b>7.86</b>	<b>7.90</b>				
4	mg TOTAL	9.33	27.98	55.95	83.93	111.90	DC-Fragment	23.1	23.1	5.33
	mg RET	8.96	19.35	30.53	40.46	61.11				
	<b>Σ</b>	<b>8.96</b>	<b>19.35</b>	<b>30.53</b>	<b>40.46</b>	<b>61.11</b>				
5	mg TOTAL	9.26	27.79	55.58	83.38	111.17	PLA <sub>2</sub> -K49	18.3	13.8	2.53
	mg RET	9.26	24.71	37.04	43.68	48.52				
	<b>Σ</b>	<b>9.26</b>	<b>24.71</b>	<b>37.04</b>	<b>43.68</b>	<b>48.52</b>				
6	mg TOTAL	5.67	17.01	34.03	51.04	68.05	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	2.6	14	0.36
	mg RET	5.44	9.43	6.80	6.45	6.82				
	<b>Σ</b>	<b>5.44</b>	<b>9.43</b>	<b>6.80</b>	<b>6.45</b>	<b>6.82</b>				
7	mg TOTAL	3.24	9.71	19.42	29.13	38.84	PLA <sub>2</sub> -D49	2.6	14	0.36
	mg RET	3.16	7.17	6.80	6.37	6.81				
	<b>Σ</b>	<b>3.16</b>	<b>7.17</b>	<b>6.80</b>	<b>6.37</b>	<b>6.81</b>				
8	mg TOTAL	3.34	10.02	20.04	30.06	40.08	SVSP	6.8	27.6	1.87
	mg RET	3.34	10.02	16.03	16.59	17.94				
	<b>Σ</b>	<b>3.34</b>	<b>10.02</b>	<b>16.03</b>	<b>16.59</b>	<b>17.94</b>				
9	mg TOTAL	1.16	3.49	6.98	10.47	13.96	SVMP	3.0	28	0.85
	mg RET	1.16	3.49	4.28	5.46	8.08				
	<b>Σ</b>	<b>1.16</b>	<b>3.49</b>	<b>4.28</b>	<b>5.46</b>	<b>8.08</b>				
10	mg TOTAL	6.68	20.05	40.09	60.14	80.18	SVMP	11.2	26	2.92
	mg RET	6.68	19.79	29.79	27.68	28.71				
	<b>Σ</b>	<b>6.68</b>	<b>19.79</b>	<b>29.79</b>	<b>27.68</b>	<b>28.71</b>				
11	mg TOTAL	9.19	27.57	55.14	82.71	110.28	SVMP, PDE, LAO, CTL	12.6	27	3.41
	mg RET	9.19	26.38	33.47	30.81	35.17				
	<b>Σ</b>	<b>9.19</b>	<b>26.38</b>	<b>33.47</b>	<b>30.81</b>	<b>35.17</b>				
12	mg TOTAL	0.91	2.72	5.44	8.15	10.87	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.0	56	1.68
	mg RET	0.91	2.72	5.11	6.28	7.95				
	<b>Σ</b>	<b>0.91</b>	<b>2.72</b>	<b>5.11</b>	<b>6.28</b>	<b>7.95</b>				
13	mg TOTAL	26.35	79.05	158.10	237.15	316.20	SVMP, PDE, LAO, CTL	9.9	50	4.94
	mg RET	22.40	31.06	26.18	23.76	24.85				
	<b>Σ</b>	<b>22.40</b>	<b>31.06</b>	<b>26.18</b>	<b>23.76</b>	<b>24.85</b>				
14	mg TOTAL	0.24	0.72	1.43	2.15	2.87	SVMP, PDE, LAO, CTL	1.0	50	0.49
	mg RET	0.24	0.72	1.43	2.15	2.60				
	<b>Σ</b>	<b>0.24</b>	<b>0.72</b>	<b>1.43</b>	<b>2.15</b>	<b>2.60</b>				
<b>Total</b>						<b>265.10</b>		<b>Σf =</b>	<b>25.1</b>	

8 mg de antiveneno PROBIOL inmunoretuvieron  $\geq 265.10 \mu\text{g}$  de las proteínas del veneno de *B. rhombeatus* ( $\geq 33.14 \text{ mg veneno/g antiveneno}$ )  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 200.74 mg/mL (2007.4 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 66.52 \text{ mg}$  de proteínas del veneno de *B. rhombeatus*

Mave de las toxinas *B. rhombeatus*: 25.1 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$66.52 \text{ mg} = 2.65 \times 10^{-6}$  de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(2.65 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 424.03 \text{ mg IgG PROBIOL/vial}$   
 $(424.03/2007.4) \times 100 = 21.12\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(1.325 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 212 \text{ mg IgG PROBIOL/vial}$   
 $(212/2007.4) \times 100 = 10.56\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

P (mg/mL): 2.15 (21.5 mg/vial)

$21.5 \text{ mg} = 0.857 \times 10^{-6}$  moles de sitios uniendo Ag (1/molécula) =  $0.472 \times 10^{-6}$  moles de moléculas de IgG = 75.54 mg  
 $75.54/2007.4) \times 100 = 3.76\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$(3.76/21.12) \times 100 = 17.82\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

**Tabla Suplementaria S25.** Proteínas de veneno *B. rhombeatus* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno ICP. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. rhombeatus</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	[MolMass
1	mg TOTAL	11.82	35.47	70.94	106.41	141.88	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.29	0.75	1.28	1.52	1.50				
	Σ	0.29	0.75	1.28	1.52	1.50				
2	mg TOTAL	3.23	9.69	19.38	29.07	38.76	SVMPi, Dis	1.4	7.5	0.10
	mg RET	1.88	2.53	3.76	4.57	4.60				
	Σ	1.88	2.53	3.76	4.57	4.60				
3	mg TOTAL	8.81	26.42	52.84	79.25	105.67	BPP	2.1	5.8	0.12
	mg RET	0.40	1.53	4.84	6.98	7.00				
	Σ	0.40	1.53	4.84	6.98	7.00				
4	mg TOTAL	9.10	27.29	54.58	81.87	109.16	DC-Fragment	12.8	23.1	2.95
	mg RET	8.26	15.03	20.61	31.68	42.02				
	Σ	8.26	15.03	20.61	31.68	42.02				
5	mg TOTAL	8.68	26.04	52.08	78.12	104.16	PLA <sub>2</sub> -K49	7.1	13.8	0.98
	mg RET	8.68	22.30	23.42	23.52	23.61				
	Σ	8.68	22.30	23.42	23.52	23.61				
6	mg TOTAL	5.40	16.20	32.40	48.60	64.80	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	6.5	14	0.91
	mg RET	5.40	15.94	20.40	21.25	19.05				
	Σ	5.40	15.94	20.40	21.25	19.05				
7	mg TOTAL	2.99	8.98	17.96	26.95	35.93	PLA <sub>2</sub> -D49	3.8	14	0.54
	mg RET	2.99	8.98	12.65	9.92	5.27				
	Σ	2.99	8.98	12.65	9.92	5.27				
8	mg TOTAL	3.68	11.05	22.10	33.15	44.20	SVSP	9.4	27.6	2.58
	mg RET	3.68	11.05	22.10	29.18	30.81				
	Σ	3.68	11.05	22.10	29.18	30.81				
9	mg TOTAL	1.37	4.12	8.24	12.36	16.48	SVMP	3.3	28	0.94
	mg RET	1.37	4.12	6.70	9.72	11.01				
	Σ	1.37	4.12	6.70	9.72	11.01				
10	mg TOTAL	7.12	21.35	42.70	64.05	85.40	SVMP	14.4	26	3.75
	mg RET	7.12	21.35	40.42	46.99	47.46				
	Σ	7.12	21.35	40.42	46.99	47.46				
11	mg TOTAL	10.20	30.60	61.21	91.81	122.41	SVMP, PDE, LAO, CTL	20.0	27	5.40
	mg RET	10.20	30.60	57.78	65.48	65.91				
	Σ	10.20	30.60	57.78	65.48	65.91				
12	mg TOTAL	0.88	2.64	5.29	7.93	10.57	SVMP, PDE, LAO, CTL	3.1	56	1.72
	mg RET	0.88	2.64	5.29	7.93	10.13				
	Σ	0.88	2.64	5.29	7.93	10.13				
13	mg TOTAL	26.09	78.27	156.55	234.82	313.09	SVMP, PDE, LAO, CTL	14.6	50	7.29
	mg RET	24.41	48.03	28.76	30.69	31.42				
	Σ	24.41	48.03	28.76	30.69	31.42				
14	mg TOTAL	0.41	1.22	2.44	3.65	4.87	SVMP, PDE, LAO, CTL	1.1	50	0.55
	mg RET	0.41	1.22	2.44	3.65	3.73				
	Σ	0.41	1.22	2.44	3.65	3.73				
<b>Total</b>						<b>329.41</b>		Σf=	<b>27.9</b>	

8 mg de antiveneno ICP inmunoretuvieron  $\geq 329.41 \mu\text{g}$  de las proteínas del veneno de *B. rhombeatus* ( $\geq 41.18 \text{ mg veneno/g antiveneno}$ )  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno =  $59.67 \text{ mg/mL}$  ( $596.7 \text{ mg/vial}$ ); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 24.57 \text{ mg}$  de proteínas del veneno de *B. rhombeatus*

Mave de las toxinas *B. rhombeatus*:  $27.9 \text{ kDa}$  (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$24.57 \text{ mg} = 0.881 \times 10^{-6} \text{ moles}$  de las proteínas del veneno

Mave IgG:  $160 \text{ kDa}$

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.881 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 140.90 \text{ mg IgG ICP/vial}$   
 $(140.90/596.7) \times 100 = 23.61\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.441 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 70.48 \text{ mg IgG ICP/vial}$   
 $(70.48/596.7) \times 100 = 11.81\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

P (mg/mL):  $2.49$  ( $24.9 \text{ mg/vial}$ )

$24.9 \text{ mg} = 0.892 \times 10^{-6} \text{ moles}$  de sitios uniendo Ag ( $1/\text{molécula}$ ) =  $0.446 \times 10^{-6} \text{ moles}$  de moléculas de IgG =  $71.40 \text{ mg}$   
 $(71.40/596.7) \times 100 = 11.96\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$(11.96/23.61) \times 100 = 50.68\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

**Tabla Suplementaria S26.** Proteínas de veneno *B. rhombeatus* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno INS-PERU. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. rhombeatus</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	11.85	35.55	71.10	106.65	142.20	SVMPi, BPP	0.4	3.8	0.01
	mg RET	0.34	0.98	1.33	1.60	1.60				
	Σ	0.34	0.98	1.33	1.60	1.60				
2	mg TOTAL	3.21	9.63	19.27	28.90	38.53	SVMPi, Dis	1.4	7.5	0.10
	mg RET	1.88	2.18	3.01	3.99	5.95				
	Σ	1.88	2.18	3.01	3.99	5.95				
3	mg TOTAL	9.44	28.31	56.62	84.92	113.23	BPP	3.7	5.8	0.22
	mg RET	0.79	2.44	6.46	9.85	16.03				
	Σ	0.79	2.44	6.46	9.85	16.03				
4	mg TOTAL	8.80	26.40	52.79	79.19	105.59	DC-Fragment	14.6	23.1	3.39
	mg RET	8.80	26.40	45.98	46.44	62.63				
	Σ	8.80	26.40	45.98	46.44	62.63				
5	mg TOTAL	9.86	29.58	59.15	88.73	118.31	PLA <sub>2</sub> -K49	8.9	13.8	1.23
	mg RET	9.86	28.75	38.17	37.41	32.64				
	Σ	9.86	28.75	38.17	37.41	32.64				
6	mg TOTAL	5.42	16.27	32.54	48.81	65.08	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.2	14	0.73
	mg RET	5.42	15.77	20.53	21.27	22.22				
	Σ	5.42	15.77	20.53	21.27	22.22				
7	mg TOTAL	3.81	11.43	22.86	34.29	45.72	PLA <sub>2</sub> -D49	2.0	14	0.29
	mg RET	3.81	9.61	8.71	7.29	6.11				
	Σ	3.81	9.61	8.71	7.29	6.11				
8	mg TOTAL	3.54	10.61	21.22	31.82	42.43	SVSP	9.9	27.6	2.74
	mg RET	3.54	10.61	21.22	31.82	42.43				
	Σ	3.54	10.61	21.22	31.82	42.43				
9	mg TOTAL	1.22	3.65	7.30	10.94	14.59	SVMP	2.9	28	0.82
	mg RET	1.22	3.65	6.88	9.28	12.58				
	Σ	1.22	3.65	6.88	9.28	12.58				
10	mg TOTAL	6.65	19.96	39.92	59.88	79.84	SVMP	7.7	26	2.00
	mg RET	6.65	19.91	32.85	30.73	31.64				
	Σ	6.65	19.91	32.85	30.73	31.64				
11	mg TOTAL	9.57	28.71	57.41	86.12	114.83	SVMP, PDE, LAO, CTL	10.4	27	2.81
	mg RET	9.57	28.61	44.51	42.20	45.42				
	Σ	9.57	28.61	44.51	42.20	45.42				
12	mg TOTAL	0.84	2.51	5.02	7.52	10.03	SVMP, PDE, LAO, CTL	2.1	56	1.17
	mg RET	0.84	2.51	5.02	7.22	8.96				
	Σ	0.84	2.51	5.02	7.22	8.96				
13	mg TOTAL	25.42	76.25	152.49	228.74	304.98	SVMP, PDE, LAO, CTL	30.0	50	14.98
	mg RET	24.85	75.87	125.25	128.20	114.09				
	Σ	24.85	75.87	125.25	128.20	114.09				
14	mg TOTAL	0.26	0.79	1.57	2.36	3.14	SVMP, PDE, LAO, CTL	0.7	50	0.37
	mg RET	0.26	0.79	1.57	2.36	3.14				
	Σ	0.26	0.79	1.57	2.36	3.14				
<b>Total</b>						<b>427.99</b>		Σf =	<b>30.8</b>	

8 mg de antiveneno INS-PERU inmunoretuvieron ≥ 427.99 µg de las proteínas del veneno de *B. rhombeatus* (≥ 53.50 mg veneno/ g antiveneno)

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.12 mg/mL (591.2 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial: ≥ 31.63 mg de proteínas del veneno de *B. rhombeatus*

Mave de las toxinas *B. rhombeatus*: 30.8 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

31.63 mg =  $1.027 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.027 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 164.31 \text{ mg IgG INS-PERU/vial}$   
 $(164.31/591.2) \times 100 = 27.79\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.514 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 82.16 \text{ mg IgG INS-PERU/vial}$   
 $(82.16/591.2) \times 100 = 13.90\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. rhombeatus*



**Tabla Suplementaria S27.** Proteínas de veneno *B. rhombeatus* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno UCV. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. rhombeatus</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	12.44	37.31	74.63	111.94	149.26	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.32	1.35	1.87	2.40	2.40				
	<b>Σ</b>	<b>0.32</b>	<b>1.35</b>	<b>1.87</b>	<b>2.40</b>	<b>2.40</b>				
2	mg TOTAL	3.32	9.96	19.92	29.88	39.84	SVMPi, Dis	1.6	7.5	0.12
	mg RET	1.40	5.36	7.05	7.57	7.60				
	<b>Σ</b>	<b>1.40</b>	<b>5.36</b>	<b>7.05</b>	<b>7.57</b>	<b>7.60</b>				
3	mg TOTAL	9.82	29.45	58.90	88.34	117.79	BPP	2.2	5.8	0.13
	mg RET	0.81	1.82	6.05	9.15	10.26				
	<b>Σ</b>	<b>0.81</b>	<b>1.82</b>	<b>6.05</b>	<b>9.15</b>	<b>10.26</b>				
4	mg TOTAL	10.20	30.60	61.21	91.81	122.41	DC-Fragment	15.5	23.1	3.58
	mg RET	10.20	29.62	42.78	57.00	71.52				
	<b>Σ</b>	<b>10.20</b>	<b>29.62</b>	<b>42.78</b>	<b>57.00</b>	<b>71.52</b>				
5	mg TOTAL	8.83	26.49	52.97	79.46	105.95	PLA <sub>2</sub> -K49	11.1	13.8	1.53
	mg RET	8.83	26.44	41.46	51.14	47.82				
	<b>Σ</b>	<b>8.83</b>	<b>26.44</b>	<b>41.46</b>	<b>51.14</b>	<b>47.82</b>				
6	mg TOTAL	5.64	16.93	33.86	50.79	67.72	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.8	14	0.81
	mg RET	5.64	16.93	24.35	26.82	25.92				
	<b>Σ</b>	<b>5.64</b>	<b>16.93</b>	<b>24.35</b>	<b>26.82</b>	<b>25.92</b>				
7	mg TOTAL	3.22	9.65	19.30	28.95	38.60	PLA <sub>2</sub> -D49	5.1	14	0.72
	mg RET	3.22	9.65	18.39	23.68	22.60				
	<b>Σ</b>	<b>3.22</b>	<b>9.65</b>	<b>18.39</b>	<b>23.68</b>	<b>22.60</b>				
8	mg TOTAL	3.59	10.76	21.52	32.27	43.03	SVSP	8.6	27.6	2.38
	mg RET	3.59	10.76	21.52	32.27	39.93				
	<b>Σ</b>	<b>3.59</b>	<b>10.76</b>	<b>21.52</b>	<b>32.27</b>	<b>39.93</b>				
9	mg TOTAL	1.00	2.99	5.98	8.97	11.96	SVMP	2.2	28	0.62
	mg RET	1.00	2.99	5.98	8.97	10.20				
	<b>Σ</b>	<b>1.00</b>	<b>2.99</b>	<b>5.98</b>	<b>8.97</b>	<b>10.20</b>				
10	mg TOTAL	6.74	20.22	40.44	60.66	80.88	SVMP	8.5	26	2.21
	mg RET	6.74	20.22	36.51	39.28	33.70				
	<b>Σ</b>	<b>6.74</b>	<b>20.22</b>	<b>36.51</b>	<b>39.28</b>	<b>33.70</b>				
11	mg TOTAL	9.24	27.73	55.46	83.19	110.92	SVMP, PDE, LAO, CTL	15.6	27	4.20
	mg RET	9.24	27.73	53.66	68.82	71.94				
	<b>Σ</b>	<b>9.24</b>	<b>27.73</b>	<b>53.66</b>	<b>68.82</b>	<b>71.94</b>				
12	mg TOTAL	0.94	2.83	5.66	8.49	11.32	SVMP, PDE, LAO, CTL	2.4	56	1.36
	mg RET	0.94	2.83	5.66	8.49	11.22				
	<b>Σ</b>	<b>0.94</b>	<b>2.83</b>	<b>5.66</b>	<b>8.49</b>	<b>11.22</b>				
13	mg TOTAL	24.79	74.38	148.75	223.13	297.50	SVMP, PDE, LAO, CTL	20.3	50	10.13
	mg RET	23.95	73.07	93.72	79.92	54.17				
	<b>Σ</b>	<b>23.95</b>	<b>73.07</b>	<b>93.72</b>	<b>79.92</b>	<b>54.17</b>				
14	mg TOTAL	0.24	0.71	1.42	2.12	2.83	SVMP, PDE, LAO, CTL	0.6	50	0.31
	mg RET	0.24	0.71	1.42	2.12	2.83				
	<b>Σ</b>	<b>0.24</b>	<b>0.71</b>	<b>1.42</b>	<b>2.12</b>	<b>2.83</b>				
<b>Total</b>						<b>462.51</b>		<b>Σf =</b>	<b>28.1</b>	

8 mg de antiveneno UCV inmunoretuvieron  $\geq 462.51$  µg de las proteínas del veneno de *B. rhombeatus* ( $\geq 57.81$  mg veneno/ g antiveneno)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 41.9 mg/mL (419 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 24.22$  mg de proteínas del veneno de *B. rhombeatus*

Mave de las toxinas *B. rhombeatus*: 28.1 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

24.22 mg =  $0.86 \times 10^{-6}$  de las proteínas del veneno

Mave F(ab)<sub>2</sub>: 110 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.86 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 94.81 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ UCV/vial}$

$(94.81/419) \times 100 = 22.63\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.43 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 47.4 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ UCV/vial}$

$(47.4/419) \times 100 = 11.31\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

**Tabla Suplementaria S28.** Proteínas de veneno *B. rhombeatus* (Cauca) inmunoreténidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno BIOL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoreténidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. rhombeatus</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	12.24	36.73	73.46	110.20	146.93	SVMPi, BPP	0.4	3.8	0.02
	mg RET	0.37	1.10	1.96	2.44	2.40				
	<b>Σ</b>	<b>0.37</b>	<b>1.10</b>	<b>1.96</b>	<b>2.44</b>	<b>2.40</b>				
2	mg TOTAL	3.46	10.37	20.75	31.12	41.50	SVMPi, Dis	1.3	7.5	0.10
	mg RET	1.17	4.51	7.73	7.22	7.20				
	<b>Σ</b>	<b>1.17</b>	<b>4.51</b>	<b>7.73</b>	<b>7.22</b>	<b>7.20</b>				
3	mg TOTAL	9.81	29.42	58.84	88.25	117.67	BPP	2.4	5.8	0.14
	mg RET	0.77	2.03	6.41	10.41	14.69				
	<b>Σ</b>	<b>0.77</b>	<b>2.03</b>	<b>6.41</b>	<b>10.41</b>	<b>14.69</b>				
4	mg TOTAL	10.49	31.47	62.93	94.40	125.87	DC-Fragment	17.6	23.1	4.06
	mg RET	10.49	31.47	62.93	84.91	105.90				
	<b>Σ</b>	<b>10.49</b>	<b>31.47</b>	<b>62.93</b>	<b>84.91</b>	<b>105.90</b>				
5	mg TOTAL	8.49	25.46	50.91	76.37	101.82	PLA <sub>2</sub> -K49	8.4	13.8	1.16
	mg RET	8.49	25.46	41.83	47.53	50.43				
	<b>Σ</b>	<b>8.49</b>	<b>25.46</b>	<b>41.83</b>	<b>47.53</b>	<b>50.43</b>				
6	mg TOTAL	5.30	15.89	31.77	47.66	63.54	CRISP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.7	14	0.79
	mg RET	5.30	15.89	30.04	33.47	34.10				
	<b>Σ</b>	<b>5.30</b>	<b>15.89</b>	<b>30.04</b>	<b>33.47</b>	<b>34.10</b>				
7	mg TOTAL	2.99	8.98	17.96	26.95	35.93	PLA <sub>2</sub> -D49	2.2	14	0.31
	mg RET	2.99	8.98	13.09	13.25	12.25				
	<b>Σ</b>	<b>2.99</b>	<b>8.98</b>	<b>13.09</b>	<b>13.25</b>	<b>12.25</b>				
8	mg TOTAL	3.63	10.88	21.75	32.63	43.50	SVSP	7.2	27.6	1.99
	mg RET	3.63	10.88	21.75	32.63	43.50				
	<b>Σ</b>	<b>3.63</b>	<b>10.88</b>	<b>21.75</b>	<b>32.63</b>	<b>43.50</b>				
9	mg TOTAL	1.22	3.65	7.31	10.96	14.62	SVMP	2.4	28	0.68
	mg RET	1.22	3.65	7.31	10.96	14.62				
	<b>Σ</b>	<b>1.22</b>	<b>3.65</b>	<b>7.31</b>	<b>10.96</b>	<b>14.62</b>				
10	mg TOTAL	6.75	20.25	40.50	60.75	81.00	SVMP	12.1	26	3.15
	mg RET	6.75	20.25	40.50	59.78	72.96				
	<b>Σ</b>	<b>6.75</b>	<b>20.25</b>	<b>40.50</b>	<b>59.78</b>	<b>72.96</b>				
11	mg TOTAL	9.17	27.50	55.01	82.51	110.02	SVMP, PDE, LAO, CTL	14.4	27	3.90
	mg RET	9.17	27.50	55.01	78.52	87.11				
	<b>Σ</b>	<b>9.17</b>	<b>27.50</b>	<b>55.01</b>	<b>78.52</b>	<b>87.11</b>				
12	mg TOTAL	0.86	2.58	5.16	7.74	10.32	SVMP, PDE, LAO, CTL	1.7	56	0.96
	mg RET	0.86	2.58	5.16	7.74	10.32				
	<b>Σ</b>	<b>0.86</b>	<b>2.58</b>	<b>5.16</b>	<b>7.74</b>	<b>10.32</b>				
13	mg TOTAL	25.37	76.12	152.24	228.36	304.48	SVMP, PDE, LAO, CTL	23.7	50	11.87
	mg RET	24.61	75.87	143.14	118.33	88.64				
	<b>Σ</b>	<b>24.61</b>	<b>75.87</b>	<b>143.14</b>	<b>118.33</b>	<b>88.64</b>				
14	mg TOTAL	0.24	0.71	1.42	2.12	2.83	SVMP, PDE, LAO, CTL	0.5	50	0.23
	mg RET	0.24	0.71	1.42	2.12	2.83				
	<b>Σ</b>	<b>0.24</b>	<b>0.71</b>	<b>1.42</b>	<b>2.12</b>	<b>2.83</b>				
<b>Total</b>						<b>603.00</b>		<b>Σf =</b>	<b>29.4</b>	

8 mg de antiveneno BIOL inmunoretuvieron  $\geq 603$  µg de las proteínas del veneno de *B. rhombeatus* ( $\geq 75.38$  mg veneno/ g antiveneno)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.26 mg/mL (592.6 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 44.67$  mg de proteínas del veneno de *B. rhombeatus*

Mave de las toxinas *B. rhombeatus*: 29.4 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

44.67 mg =  $1.52 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave F(ab)<sub>2</sub>: 110 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.52 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 167.13 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ BIOL/vial}$   
 $(167.13/592.6) \times 100 = 28.20\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.76 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 83.60 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ BIOL/vial}$   
 $(83.20/592.6) \times 100 = 14.11\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. rhombeatus*

**Tabla Suplementaria S29.** Proteínas de veneno *B. ayerbeii* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno INS-COL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC		Proteínas del veneno total de <i>B. ayerbeii</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]			
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	fMolMass
1	mg TOTAL	12.33	36.98	73.96	110.94	147.92	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.50	1.27	2.36	2.13	2.17				
	<b>Σ</b>	<b>0.50</b>	<b>1.27</b>	<b>2.36</b>	<b>2.13</b>	<b>2.17</b>				
2	mg TOTAL	3.38	10.14	20.27	30.41	40.55	SVMPi, Dis	1.0	7.5	0.07
	mg RET	2.45	2.91	4.27	4.73	4.70				
	<b>Σ</b>	<b>2.45</b>	<b>2.91</b>	<b>4.27</b>	<b>4.73</b>	<b>4.70</b>				
3	mg TOTAL	7.26	21.77	43.55	65.32	87.10	BPP	1.7	5.8	0.10
	mg RET	0.30	1.14	3.92	6.35	7.83				
	<b>Σ</b>	<b>0.30</b>	<b>1.14</b>	<b>3.92</b>	<b>6.35</b>	<b>7.83</b>				
4	mg TOTAL	15.11	45.34	90.68	136.02	181.36	DC-Fragment	21.0	23.1	4.85
	mg RET	15.11	32.08	49.60	72.88	99.20				
	<b>Σ</b>	<b>15.11</b>	<b>32.08</b>	<b>49.60</b>	<b>72.88</b>	<b>99.20</b>				
5	mg TOTAL	1.71	5.12	10.23	15.35	20.46	CRISP, SVSP, PLA <sub>2</sub> -D49	4.3	30	1.30
	mg RET	1.71	5.12	10.23	15.35	20.46				
	<b>Σ</b>	<b>1.71</b>	<b>5.12</b>	<b>10.23</b>	<b>15.35</b>	<b>20.46</b>				
6	mg TOTAL	1.40	4.20	8.39	12.59	16.79	SVSP, SVMP	3.3	31	1.02
	mg RET	1.40	4.20	8.39	12.29	15.56				
	<b>Σ</b>	<b>1.40</b>	<b>4.20</b>	<b>8.39</b>	<b>12.29</b>	<b>15.56</b>				
7	mg TOTAL	5.08	15.24	30.48	45.72	60.96	SVSP, SVMP	8.3	32	2.67
	mg RET	5.08	15.24	29.68	35.37	39.51				
	<b>Σ</b>	<b>5.08</b>	<b>15.24</b>	<b>29.68</b>	<b>35.37</b>	<b>39.51</b>				
8	mg TOTAL	0.48	1.45	2.90	4.35	5.80	SVMP, CTL	1.0	16	0.16
	mg RET	0.48	1.45	2.90	3.81	4.60				
	<b>Σ</b>	<b>0.48</b>	<b>1.45</b>	<b>2.90</b>	<b>3.81</b>	<b>4.60</b>				
9	mg TOTAL	2.97	8.90	17.80	26.69	35.59	SVMP, CTL	4.8	16	0.76
	mg RET	2.97	8.90	16.90	20.35	22.52				
	<b>Σ</b>	<b>2.97</b>	<b>8.90</b>	<b>16.90</b>	<b>20.35</b>	<b>22.52</b>				
10	mg TOTAL	14.48	43.44	86.88	130.32	173.76	SVMP, LAO, CTL	30.1	55	16.58
	mg RET	14.48	43.44	86.62	121.86	142.69				
	<b>Σ</b>	<b>14.48</b>	<b>43.44</b>	<b>86.62</b>	<b>121.86</b>	<b>142.69</b>				
11	mg TOTAL	3.29	9.87	19.75	29.62	39.49	SVMP, SVSP, PDE, CTL	4.8	66	3.15
	mg RET	3.06	9.87	19.15	22.60	22.22				
	<b>Σ</b>	<b>3.06</b>	<b>9.87</b>	<b>19.15</b>	<b>22.60</b>	<b>22.22</b>				
12	mg TOTAL	12.41	37.22	74.44	111.66	148.88	SVMP	6.8	50	3.40
	mg RET	12.04	31.98	32.16	19.24	13.59				
	<b>Σ</b>	<b>12.04</b>	<b>31.98</b>	<b>32.16</b>	<b>19.24</b>	<b>13.59</b>				
13	mg TOTAL	18.41	55.23	110.46	165.69	220.92	SVMP	8.4	50	4.20
	mg RET	17.73	39.76	23.04	23.98	27.03				
	<b>Σ</b>	<b>17.73</b>	<b>39.76</b>	<b>23.04</b>	<b>23.98</b>	<b>27.03</b>				
14	mg TOTAL	1.70	5.11	10.22	15.33	20.44	SVMP, LAO, CTL	4.1	45.5	1.87
	mg RET	1.70	5.11	10.22	15.13	19.42				
	<b>Σ</b>	<b>1.70</b>	<b>5.11</b>	<b>10.22</b>	<b>15.13</b>	<b>19.42</b>				
<b>Total</b>						<b>473.39</b>		<b>Σf =</b>	<b>40.1</b>	

8 mg de antiveneno INS-COL inmunoretuvieron  $\geq 473.39$  µg de las proteínas del veneno de *B. ayerbeii* ( $\geq 59.17$  mg veneno/g antiveneno)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 56.8 mg/mL (568 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 33.61$  mg de proteínas del veneno de *B. ayerbeii*.

Mave de las toxinas *B. ayerbeii*: 40.1 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$33.61$  mg =  $0.838 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.838 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 134.10$  mg IgG INS-COL/vial  
 $(134.10/568) \times 100 = 12.47\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.233 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 23.61$  mg IgG INS-COL/vial  
 $(23.61/568) \times 100 = 4.16\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

P (mg/mL): 3.41 (34.1 mg/vial)

$34.1$  mg =  $0.850 \times 10^{-6}$  moles de sitios uniendo Ag (1/molécula) =  $0.425 \times 10^{-6}$  moles de moléculas de IgG = 68.03 mg  
 $(68.03/568) \times 100 = 11.98\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$11.98/23.61 = 50.74\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

**Tabla Suplementaria S30.** Proteínas de veneno *B. ayerbeii* (Cauca) inmunoreténidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno PROBIOL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoreténidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. ayerbeii</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	[MolMass
1	mg TOTAL	13.08	39.24	78.49	117.73	156.97	SVMPi, BPP	0.9	3.8	0.03
	mg RET	0.48	1.06	1.76	1.74	1.64				
	<b>Σ</b>	<b>0.48</b>	<b>1.06</b>	<b>1.76</b>	<b>1.74</b>	<b>1.64</b>				
2	mg TOTAL	3.65	10.94	21.89	32.83	43.78	SVMPi, Dis	1.2	7.5	0.09
	mg RET	0.74	1.18	1.99	2.37	2.37				
	<b>Σ</b>	<b>0.74</b>	<b>1.18</b>	<b>1.99</b>	<b>2.37</b>	<b>2.37</b>				
3	mg TOTAL	7.49	22.46	44.92	67.37	89.83	BPP	3.1	5.8	0.18
	mg RET	0.81	2.30	4.48	6.37	6.40				
	<b>Σ</b>	<b>0.81</b>	<b>2.30</b>	<b>4.48</b>	<b>6.37</b>	<b>6.40</b>				
4	mg TOTAL	12.88	38.63	77.25	115.88	154.50	DC-Fragment	39.4	23.1	9.11
	mg RET	3.01	20.82	37.04	59.01	79.65				
	<b>Σ</b>	<b>3.01</b>	<b>20.82</b>	<b>37.04</b>	<b>59.01</b>	<b>79.65</b>				
5	mg TOTAL	1.64	4.92	9.83	14.75	19.67	CRISP, SVSP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.4	30	1.63
	mg RET	1.64	4.40	9.00	11.02	10.57				
	<b>Σ</b>	<b>1.64</b>	<b>4.40</b>	<b>9.00</b>	<b>11.02</b>	<b>10.57</b>				
6	mg TOTAL	1.18	3.53	7.05	10.58	14.10	SVSP, SVMP	0.9	31	0.29
	mg RET	1.18	2.56	1.91	1.66	1.57				
	<b>Σ</b>	<b>1.18</b>	<b>2.56</b>	<b>1.91</b>	<b>1.66</b>	<b>1.57</b>				
7	mg TOTAL	4.77	14.31	28.63	42.94	57.25	SVSP, SVMP	3.8	32	1.22
	mg RET	4.77	9.51	7.68	7.69	7.69				
	<b>Σ</b>	<b>4.77</b>	<b>9.51</b>	<b>7.68</b>	<b>7.69</b>	<b>7.69</b>				
8	mg TOTAL	0.46	1.38	2.77	4.15	5.53	SVMP, CTL	0.4	16	0.07
	mg RET	0.46	0.53	0.79	0.87	0.86				
	<b>Σ</b>	<b>0.46</b>	<b>0.53</b>	<b>0.79</b>	<b>0.87</b>	<b>0.86</b>				
9	mg TOTAL	2.91	8.74	17.48	26.22	34.96	SVMP, CTL	2.4	16	0.38
	mg RET	2.91	4.77	2.26	2.47	3.36				
	<b>Σ</b>	<b>2.91</b>	<b>4.77</b>	<b>2.26</b>	<b>2.47</b>	<b>3.36</b>				
10	mg TOTAL	14.76	44.29	88.57	132.86	177.14	SVMP, LAO, CTL	25.2	55	13.88
	mg RET	14.76	39.57	49.11	51.05	46.42				
	<b>Σ</b>	<b>14.76</b>	<b>39.57</b>	<b>49.11</b>	<b>51.05</b>	<b>46.42</b>				
11	mg TOTAL	2.97	8.90	17.79	26.69	35.58	SVMP, SVSP, PDE, CTL	4.4	66	2.90
	mg RET	2.72	7.21	8.39	8.90	7.88				
	<b>Σ</b>	<b>2.72</b>	<b>7.21</b>	<b>8.39</b>	<b>8.90</b>	<b>7.88</b>				
12	mg TOTAL	13.05	39.14	78.29	117.43	156.58	SVMP	4.7	50	2.33
	mg RET	2.89	6.16	9.42	9.44	9.21				
	<b>Σ</b>	<b>2.89</b>	<b>6.16</b>	<b>9.42</b>	<b>9.44</b>	<b>9.21</b>				
13	mg TOTAL	20.14	60.41	120.81	181.22	241.62	SVMP	4.8	50	2.42
	mg RET	4.43	6.38	8.92	9.79	10.03				
	<b>Σ</b>	<b>4.43</b>	<b>6.38</b>	<b>8.92</b>	<b>9.79</b>	<b>10.03</b>				
14	mg TOTAL	1.04	3.12	6.24	9.36	12.48	SVMP, LAO, CTL	3.3	45.5	1.51
	mg RET	1.04	3.12	5.27	6.69	4.65				
	<b>Σ</b>	<b>1.04</b>	<b>3.12</b>	<b>5.27</b>	<b>6.69</b>	<b>4.65</b>				
<b>Total</b>						<b>202.26</b>		<b>Σf =</b>	<b>36.0</b>	

8 mg de antiveneno PROBIOL inmunoretuvieron  $\geq 202.26$  µg de las proteínas del veneno de *B. ayerbeii* ( $\geq 25.28$  mg veneno/ g antiveneno)

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 200.74 mg/mL (2007.4 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 50.75$  mg de proteínas del veneno de *B. ayerbeii*

Mave de las toxinas *B. ayerbeii*: 36 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$50.75 \text{ mg} = 1.410 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(1.410 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 225.56 \text{ mg IgG PROBIOL/vial}$   
 $(225.56/2007.4) \times 100 = 11.24\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.705 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 112.80 \text{ mg IgG PROBIOL/vial}$   
 $(112.80/2007.4) \times 100 = 5.62\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

P (mg/mL): 3.66 (36.6 mg/vial)

$36.6 \text{ mg} = 1.016 \times 10^{-6}$  moles de sitios uniendo Ag (1/molécula) =  $0.508 \times 10^{-6}$  moles de moléculas de IgG = 81.33 mg  
 $(81.33/2007.4) \times 100 = 4.05\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$(4.05/11.24) \times 100 = 36.04\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

**Tabla Suplementaria S31.** Proteínas de veneno *B. ayerbeii* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno ICP. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. ayerbeii</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	µMolMass
1	mg TOTAL	13.24	39.73	79.46	119.20	158.93	SVMPi, BPP	0.9	3.8	0.03
	mg RET	0.85	1.42	2.13	2.32	1.24				
	<b>Σ</b>	<b>0.85</b>	<b>1.42</b>	<b>2.13</b>	<b>2.32</b>	<b>1.24</b>				
2	mg TOTAL	4.50	13.51	27.02	40.54	54.05	SVMPi, Dis	1.5	7.5	0.11
	mg RET	2.02	2.62	3.94	3.81	3.38				
	<b>Σ</b>	<b>2.02</b>	<b>2.62</b>	<b>3.94</b>	<b>3.81</b>	<b>3.38</b>				
3	mg TOTAL	7.26	21.77	43.54	65.31	87.08	BPP	1.5	5.8	0.09
	mg RET	0.40	1.43	3.01	4.12	3.84				
	<b>Σ</b>	<b>0.40</b>	<b>1.43</b>	<b>3.01</b>	<b>4.12</b>	<b>3.84</b>				
4	mg TOTAL	9.76	29.29	58.58	87.88	117.17	DC-Fragment	12.9	23.1	2.99
	mg RET	7.08	12.38	19.49	30.56	34.89				
	<b>Σ</b>	<b>7.08</b>	<b>12.38</b>	<b>19.49</b>	<b>30.56</b>	<b>34.89</b>				
5	mg TOTAL	1.70	5.09	10.17	15.26	20.34	CRISP, SVSP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.6	30	1.69
	mg RET	1.70	5.09	10.04	13.86	15.25				
	<b>Σ</b>	<b>1.70</b>	<b>5.09</b>	<b>10.04</b>	<b>13.86</b>	<b>15.25</b>				
6	mg TOTAL	1.25	3.76	7.52	11.29	15.05	SVSP, SVMP	2.3	31	0.73
	mg RET	1.25	3.58	5.92	6.34	6.01				
	<b>Σ</b>	<b>1.25</b>	<b>3.58</b>	<b>5.92</b>	<b>6.34</b>	<b>6.01</b>				
7	mg TOTAL	6.17	18.51	37.01	55.52	74.03	SVSP, SVMP	9.9	32	3.15
	mg RET	6.17	18.30	26.65	19.54	16.81				
	<b>Σ</b>	<b>6.17</b>	<b>18.30</b>	<b>26.65</b>	<b>19.54</b>	<b>16.81</b>				
8	mg TOTAL	0.30	0.89	1.79	2.68	3.58	SVMP, CTL	0.5	16	0.08
	mg RET	0.30	0.84	1.33	1.17	1.35				
	<b>Σ</b>	<b>0.30</b>	<b>0.84</b>	<b>1.33</b>	<b>1.17</b>	<b>1.35</b>				
9	mg TOTAL	1.43	4.28	8.56	12.83	17.11	SVMP, CTL	2.0	16	0.32
	mg RET	1.26	3.83	5.33	4.76	4.27				
	<b>Σ</b>	<b>1.26</b>	<b>3.83</b>	<b>5.33</b>	<b>4.76</b>	<b>4.27</b>				
10	mg TOTAL	14.34	43.01	86.02	129.02	172.03	SVMP, LAO, CTL	30.0	55	16.51
	mg RET	14.24	42.53	73.33	76.95	81.13				
	<b>Σ</b>	<b>14.24</b>	<b>42.53</b>	<b>73.33</b>	<b>76.95</b>	<b>81.13</b>				
11	mg TOTAL	4.97	14.92	29.83	44.75	59.66	SVMP, SVSP, PDE, CTL	9.5	66	6.25
	mg RET	4.69	13.37	20.78	22.27	25.60				
	<b>Σ</b>	<b>4.69</b>	<b>13.37</b>	<b>20.78</b>	<b>22.27</b>	<b>25.60</b>				
12	mg TOTAL	14.62	43.87	87.74	131.62	175.49	SVMP	10.5	50	5.24
	mg RET	13.32	19.61	28.35	27.13	31.15				
	<b>Σ</b>	<b>13.32</b>	<b>19.61</b>	<b>28.35</b>	<b>27.13</b>	<b>31.15</b>				
13	mg TOTAL	18.24	54.71	109.41	164.12	218.82	SVMP	7.2	50	3.61
	mg RET	15.40	14.85	19.52	16.82	19.40				
	<b>Σ</b>	<b>15.40</b>	<b>14.85</b>	<b>19.52</b>	<b>16.82</b>	<b>19.40</b>				
14	mg TOTAL	2.22	6.66	13.33	19.99	26.65	SVMP, LAO, CTL	5.8	45.5	2.62
	mg RET	2.22	6.53	11.54	13.40	15.57				
	<b>Σ</b>	<b>2.22</b>	<b>6.53</b>	<b>11.54</b>	<b>13.40</b>	<b>15.57</b>				
<b>Total</b>						<b>270.34</b>		<b>Σf=</b>	<b>43.4</b>	

8 mg de antiveneno ICP inmunoretuvieron  $\geq 270.34 \mu\text{g}$  de las proteínas del veneno de *B. ayerbeii* ( $\geq 33.79 \text{ mg venom/g antivenom}$ )

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.67 mg/mL (596.7 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 20.16 \text{ mg}$  de proteínas del veneno de *B. ayerbeii*

Mave de las toxinas *B. ayerbeii*: 43.4 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.*, J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$20.16 \text{ mg} = 0.465 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG: 160 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.465 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 74.4 \text{ mg IgG ICP/vial}$

$(74.4/596.7) \times 100 = 12.47\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.233 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 37.2 \text{ mg IgG ICP/vial}$

$(37.2/596.7) \times 100 = 6.23\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

P (mg/mL): 3.0 (30 mg/vial)

$30 \text{ mg} = 0.691 \times 10^{-6}$  moles de sitios uniendo Ag (1/molécula) =  $0.346 \times 10^{-6}$  moles de moléculas de IgG = 55.29 mg

$(55.29/596.7) \times 100 = 9.27\%$  de IgG neutralizantes de toxinas

$(9.27/12.47) \times 100 = 74.31\%$  de moléculas de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

**Tabla Suplementaria S32.** Proteínas de veneno *B. ayerbei* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno INS-PERU. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. ayerbei</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	[MolMass
1	mg TOTAL	14.12	42.36	84.71	127.07	169.43	SVMPi, BPP	0.5	3.8	0.02
	mg RET	0.51	1.07	1.80	2.31	2.11				
	<b>Σ</b>	<b>0.51</b>	<b>1.07</b>	<b>1.80</b>	<b>2.31</b>	<b>2.11</b>				
2	mg TOTAL	3.64	10.92	21.85	32.77	43.69	SVMPi, Dis	0.9	7.5	0.07
	mg RET	1.29	1.21	2.82	3.90	3.90				
	<b>Σ</b>	<b>1.29</b>	<b>1.21</b>	<b>2.82</b>	<b>3.90</b>	<b>3.90</b>				
3	mg TOTAL	7.23	21.68	43.36	65.03	86.71	BPP	1.9	5.8	0.11
	mg RET	0.52	1.06	4.84	8.03	8.00				
	<b>Σ</b>	<b>0.52</b>	<b>1.06</b>	<b>4.84</b>	<b>8.03</b>	<b>8.00</b>				
4	mg TOTAL	10.20	30.60	61.19	91.79	122.39	DC-Fragment	14.9	23.1	3.45
	mg RET	10.20	30.60	44.40	53.45	64.51				
	<b>Σ</b>	<b>10.20</b>	<b>30.60</b>	<b>44.40</b>	<b>53.45</b>	<b>64.51</b>				
5	mg TOTAL	1.65	4.94	9.89	14.83	19.78	CRISP, SVSP, PLA <sub>2</sub> -D49	4.6	30	1.37
	mg RET	1.65	4.94	9.89	14.41	19.78				
	<b>Σ</b>	<b>1.65</b>	<b>4.94</b>	<b>9.89</b>	<b>14.41</b>	<b>19.78</b>				
6	mg TOTAL	1.20	3.59	7.19	10.78	14.38	SVSP, SVMP	3.3	31	1.03
	mg RET	1.20	3.59	7.19	10.12	14.38				
	<b>Σ</b>	<b>1.20</b>	<b>3.59</b>	<b>7.19</b>	<b>10.12</b>	<b>14.38</b>				
7	mg TOTAL	4.86	14.57	29.14	43.71	58.28	SVSP, SVMP	13.3	32	4.27
	mg RET	4.86	14.57	29.14	43.71	57.80				
	<b>Σ</b>	<b>4.86</b>	<b>14.57</b>	<b>29.14</b>	<b>43.71</b>	<b>57.80</b>				
8	mg TOTAL	0.48	1.43	2.87	4.30	5.74	SVMP, CTL	1.0	16	0.16
	mg RET	0.48	1.43	2.87	4.30	0.26				
	<b>Σ</b>	<b>0.48</b>	<b>1.43</b>	<b>2.87</b>	<b>4.30</b>	<b>0.26</b>				
9	mg TOTAL	2.71	8.12	16.24	24.36	32.48	SVMP, CTL	7.4	16	1.18
	mg RET	2.71	8.12	15.88	24.36	31.92				
	<b>Σ</b>	<b>2.71</b>	<b>8.12</b>	<b>15.88</b>	<b>24.36</b>	<b>31.92</b>				
10	mg TOTAL	14.51	43.52	87.04	130.55	174.07	SVMP, LAO, CTL	16.3	55	8.97
	mg RET	14.51	43.52	65.78	70.68	67.72				
	<b>Σ</b>	<b>14.51</b>	<b>43.52</b>	<b>65.78</b>	<b>70.68</b>	<b>67.72</b>				
11	mg TOTAL	2.87	8.61	17.22	25.83	34.44	SVMP, SVSP, PDE, CTL	2.4	66	1.55
	mg RET	2.62	8.54	10.20	9.49	6.43				
	<b>Σ</b>	<b>2.62</b>	<b>8.54</b>	<b>10.20</b>	<b>9.49</b>	<b>6.43</b>				
12	mg TOTAL	14.02	42.07	84.14	126.21	168.28	SVMP	14.8	50	7.40
	mg RET	13.37	41.91	60.74	64.09	53.23				
	<b>Σ</b>	<b>13.37</b>	<b>41.91</b>	<b>60.74</b>	<b>64.09</b>	<b>53.23</b>				
13	mg TOTAL	21.74	65.21	130.42	195.62	260.83	SVMP	16.7	50	8.37
	mg RET	20.37	64.79	72.50	54.71	32.81				
	<b>Σ</b>	<b>20.37</b>	<b>64.79</b>	<b>72.50</b>	<b>54.71</b>	<b>32.81</b>				
14	mg TOTAL	0.79	2.38	4.76	7.14	9.52	SVMP, LAO, CTL	2.0	45.5	0.93
	mg RET	0.64	2.37	4.49	6.81	8.85				
	<b>Σ</b>	<b>0.64</b>	<b>2.37</b>	<b>4.49</b>	<b>6.81</b>	<b>8.85</b>				
<b>Total</b>						<b>433.24</b>		<b>Σf=</b>	<b>38.9</b>	

8 mg de antiveneno INS-PERU inmunoretuvieron  $\geq 433.24 \mu\text{g}$  de las proteínas del veneno de *B. ayerbei* ( $\geq 54.16 \text{ mg veneno/g antiveneno}$ )

Concentración promedio de proteínas del antiveneno =  $59.12 \text{ mg/mL}$  ( $591.2 \text{ mg/vial}$ ); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 32.02 \text{ mg}$  de proteínas del veneno de *B. ayerbei*

Mave de las toxinas *B. ayerbei*:  $38.9 \text{ kDa}$  (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$32.02 \text{ mg} = 0.823 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave IgG:  $160 \text{ kDa}$

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.823 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 131.70 \text{ mg IgG INS-PERU/vial}$   
 $(131.70/591.2) \times 100 = 22.28\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbei*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.412 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 160 \text{ g/mol} = 65.92 \text{ mg IgG INS-PERU/vial}$   
 $(65.92/591.2) \times 100 = 11.15\%$  de IgG uniendo toxinas de *B. ayerbei*

**Tabla Suplementaria S33.** Proteínas de veneno *B. ayerbei* (Cauca) inmunoretinidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno UCV. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoretinidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. ayerbei</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	µMolMass
1	mg TOTAL	13.73	41.18	82.35	123.53	164.70	SVMPi, BPP	1.2	3.8	0.04
	mg RET	0.97	3.47	4.07	4.08	3.87				
	Σ	0.97	3.47	4.07	4.08	3.87				
2	mg TOTAL	4.29	12.86	25.73	38.59	51.46	SVMPi, Dis	2.6	7.5	0.19
	mg RET	2.73	6.41	8.10	8.85	8.77				
	Σ	2.73	6.41	8.10	8.85	8.77				
3	mg TOTAL	7.41	22.23	44.45	66.68	88.91	BPP	2.0	5.8	0.12
	mg RET	0.41	1.13	5.17	6.94	6.90				
	Σ	0.41	1.13	5.17	6.94	6.90				
4	mg TOTAL	7.34	22.03	44.05	66.08	88.10	DC-Fragment	9.8	23.1	2.27
	mg RET	7.34	19.41	23.48	28.81	33.69				
	Σ	7.34	19.41	23.48	28.81	33.69				
5	mg TOTAL	1.63	4.89	9.79	14.68	19.57	CRISP, SVSP, PLA <sub>2</sub> -D49	5.1	30	1.54
	mg RET	1.63	4.89	9.79	14.17	17.59				
	Σ	1.63	4.89	9.79	14.17	17.59				
6	mg TOTAL	1.53	4.60	9.20	13.81	18.41	SVSP, SVMP	3.1	31	0.96
	mg RET	1.53	4.60	9.20	10.57	7.37				
	Σ	1.53	4.60	9.20	10.57	7.37				
7	mg TOTAL	6.20	18.60	37.20	55.80	74.40	SVSP, SVMP	11.6	32	3.73
	mg RET	6.20	18.60	33.94	39.92	34.63				
	Σ	6.20	18.60	33.94	39.92	34.63				
8	mg TOTAL	0.36	1.07	2.13	3.20	4.26	SVMP, CTL	0.8	16	0.13
	mg RET	0.36	1.07	2.13	2.55	2.69				
	Σ	0.36	1.07	2.13	2.55	2.69				
9	mg TOTAL	1.51	4.54	9.07	13.61	18.14	SVMP, CTL	2.7	16	0.42
	mg RET	1.35	4.11	7.64	9.09	8.32				
	Σ	1.35	4.11	7.64	9.09	8.32				
10	mg TOTAL	14.81	44.42	88.84	133.25	177.67	SVMP, LAO, CTL	21.9	55	12.03
	mg RET	14.81	44.08	71.69	74.59	74.99				
	Σ	14.81	44.08	71.69	74.59	74.99				
11	mg TOTAL	5.58	16.73	33.46	50.19	66.92	SVMP, SVSP, PDE, CTL	7.9	66	5.23
	mg RET	5.28	15.82	22.50	26.56	27.16				
	Σ	5.28	15.82	22.50	26.56	27.16				
12	mg TOTAL	14.08	42.23	84.46	126.68	168.91	SVMP	12.2	50	6.08
	mg RET	13.65	35.91	39.21	41.66	41.27				
	Σ	13.65	35.91	39.21	41.66	41.27				
13	mg TOTAL	18.50	55.50	111.00	166.50	222.00	SVMP	9.3	50	4.66
	mg RET	17.72	42.94	31.94	27.05	20.96				
	Σ	17.72	42.94	31.94	27.05	20.96				
14	mg TOTAL	3.04	9.13	18.26	27.40	36.53	SVMP, LAO, CTL	9.8	45.5	4.46
	mg RET	2.93	9.13	18.26	26.36	33.58				
	Σ	2.93	9.13	18.26	26.36	33.58				
<b>Total</b>								Σf=	<b>41.9</b>	

8 mg de antiveneno UCV inmunoretuvieron  $\geq 342.75$  µg de las proteínas del veneno de *B. ayerbei* ( $\geq 42.84$  mg venom/ g antivenom)  
 Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 41.9 mg/mL (419 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 17.95$  mg de proteínas del veneno de *B. ayerbei*

Mave de las toxinas *B. ayerbei*: 41.9 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

17.95 mg =  $0.43 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave F(ab)<sub>2</sub>: 110 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado: ( $0.43 \times 10^{-6}$  moles) x 110 g/mol = 47.12 mg F(ab)<sub>2</sub> UCV/vial  
 (47.12/419) x 100 = 11.25% de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. ayerbei*

2 sitios de unión de Ag ocupados: ( $0.215 \times 10^{-6}$  moles) x 110 g/mol = 23.65 mg F(ab)<sub>2</sub> UCV/vial  
 (23.65/419) x 100 = 5.64% de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. ayerbei*

**Tabla Suplementaria S34.** Proteínas de veneno *B. ayerbeii* (Cauca) inmunoreténidas dependientes de la concentración (RET) por columna de afinidad de antiveneno BIOL. La capacidad de unión máxima de cada fracción RP-HPLC se resalta en fondo amarillo. En verde, cantidad (en µg) de la familia de proteínas inmunoreténidas en las columnas de afinidad.

Fracción RP-HPLC	Proteínas del veneno total de <i>B. ayerbeii</i> (µg)					Cálculo de la masa molar promedio (Mave) para las toxinas unidas [kDa]				
		100	300	600	900	1200	Clase de toxinas	% de unión total	Promedio M [kDa]	µMolMass
1	mg TOTAL	13.29	39.87	79.74	119.61	159.48	SVMPi, BPP	0.9	3.8	0.03
	mg RET	0.64	2.35	4.01	3.88	3.70				
	Σ	0.64	2.35	4.01	3.88	3.70				
2	mg TOTAL	4.25	12.74	25.47	38.21	50.94	SVMPi, Dis	1.7	7.5	0.13
	mg RET	1.89	5.09	6.98	7.10	7.50				
	Σ	1.89	5.09	6.98	7.10	7.50				
3	mg TOTAL	6.43	19.30	38.59	57.89	77.18	BPP	1.2	5.8	0.07
	mg RET	0.46	1.08	3.76	5.18	5.20				
	Σ	0.46	1.08	3.76	5.18	5.20				
4	mg TOTAL	9.81	29.43	58.86	88.29	117.72	DC-Fragment	17.1	23.1	3.95
	mg RET	9.81	29.43	51.48	65.12	74.33				
	Σ	9.81	29.43	51.48	65.12	74.33				
5	mg TOTAL	1.61	4.83	9.67	14.50	19.33	CRISP, SVSP, PLA <sub>2</sub> -D49	4.2	30	1.25
	mg RET	1.61	4.83	9.67	13.93	18.15				
	Σ	1.61	4.83	9.67	13.93	18.15				
6	mg TOTAL	1.36	4.08	8.17	12.25	16.33	SVSP, SVMP	2.5	31	0.78
	mg RET	1.36	4.08	8.17	10.09	10.92				
	Σ	1.36	4.08	8.17	10.09	10.92				
7	mg TOTAL	5.09	15.27	30.54	45.81	61.08	SVSP, SVMP	8.4	32	2.70
	mg RET	5.09	15.27	29.90	36.69	28.68				
	Σ	5.09	15.27	29.90	36.69	28.68				
8	mg TOTAL	0.32	0.95	1.91	2.86	3.82	SVMP, CTL	0.6	16	0.09
	mg RET	0.32	0.88	1.58	2.38	2.57				
	Σ	0.32	0.88	1.58	2.38	2.57				
9	mg TOTAL	1.34	4.01	8.02	12.02	16.03	SVMP, CTL	2.0	16	0.32
	mg RET	1.34	3.59	6.34	8.73	8.19				
	Σ	1.34	3.59	6.34	8.73	8.19				
10	mg TOTAL	14.32	42.96	85.91	128.87	171.83	SVMP, LAO, CTL	26.6	55	14.64
	mg RET	14.32	42.76	85.02	115.92	113.38				
	Σ	14.32	42.76	85.02	115.92	113.38				
11	mg TOTAL	4.90	14.69	29.39	44.08	58.78	SVMP, SVSP, PDE, CTL	5.6	66	3.72
	mg RET	4.59	13.73	23.51	24.55	17.65				
	Σ	4.59	13.73	23.51	24.55	17.65				
12	mg TOTAL	15.38	46.13	92.27	138.40	184.54	SVMP	13.0	50	6.50
	mg RET	15.08	43.94	56.66	38.97	13.32				
	Σ	15.08	43.94	56.66	38.97	13.32				
13	mg TOTAL	19.44	58.31	116.62	174.92	233.23	SVMP	9.9	50	4.93
	mg RET	18.93	54.26	42.92	23.24	0.34				
	Σ	18.93	54.26	42.92	23.24	0.34				
14	mg TOTAL	2.48	7.43	14.86	22.28	29.71	SVMP, LAO, CTL	6.3	45.5	2.86
	mg RET	2.36	7.32	14.61	21.17	27.40				
	Σ	2.36	7.32	14.61	21.17	27.40				
<b>Total</b>						<b>435.54</b>		Σf=	<b>42.0</b>	

8 mg de antiveneno BIOL inmunoretuvieron  $\geq 435.54$  µg de las proteínas del veneno de *B. ayerbeii* ( $\geq 54.44$  mg veneno/ g antiveneno)

Concentración promedio de proteínas del antiveneno = 59.26 mg/mL (592.6 mg/vial); Capacidad máxima de unión por vial:  $\geq 32.26$  mg de proteínas del veneno de *B. ayerbeii*.

Mave de las toxinas *B. ayerbeii*: 42 kDa (calculado de Mora-Obando *et al.* J. Proteomics 229 (2020) 103945 y este trabajo)

$32.27$  mg =  $0.768 \times 10^{-6}$  moles de las proteínas del veneno

Mave F(ab)<sub>2</sub>: 110 kDa

1 sitio de unión de Ag ocupado:  $(0.768 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 84.52 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ BIOL/vial}$

$(84.52/592.6) \times 100 = 14.26\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. ayerbeii*

2 sitios de unión de Ag ocupados:  $(0.384 \times 10^{-6} \text{ moles}) \times 110 \text{ g/mol} = 42.24 \text{ mg F(ab)}_2 \text{ BIOL/vial}$

$(42.24/592.6) \times 100 = 7.13\%$  de F(ab)<sub>2</sub> uniendo toxinas de *B. ayerbeii*



**Tabla Suplementaria S35.** Neutralización de las actividades biológicas de los venenos de los venenos de *B. asper* del suroccidente colombiano por los antivenenos polivalentes (valores ajustados con base en la concentración de proteínas por vial)

Veneno	Actividad	Dosis reto <sup>1</sup> [µgV]	DE <sub>50</sub> /DE <sup>2</sup> de las actividades neutralizadas por antivenenos polivalentes					
			INS-COL		PROBIOL		ICP	
			[mg V/mL AV]	[mg V/g AV]	[mg V/mL AV]	[mg V/g AV]	[mg V/mL AV]	[mg V/g AV]
<i>B. asper (sensu stricto)</i>	Letalidad	403.6	4.0 (2.7-6.0)	71.7 (48.4-107.5)	2.9 (1.7-4.6)	14.4 (8.5-22.9)	2.9 (2.2-3.7)	48.6 (36.9-62)
	Potencia		2.99	53.6	2.15	10.7	2.17	36.4
	Hemorragia	14.4	10.6 ± 0.96	190 ± 17.2	9.0 ± 0.86	44.8 ± 4.3	5.7 ± 0.55	95.5 ± 9.2
	Coagulación	0.74	8.3 ± 0.05	148.7 ± 0.9	4.6 ± 0.003	22.9 ± 0.01	6.7 ± 0.04	112.3 ± 0.7
	Desfibrinación	4	3.2	57.1	2.9	14.3	1.7	28.6
	Miotoxicidad	50	4.4 ± 1.2	78.9 ± 21.5	5.9 ± 0.5	29.4 ± 2.5	2.8 ± 0.5	46.9 ± 8.4
	Edematogénica	5	1.7 ± 0.2	30.5 ± 3.6	N.N	N.N	1.1 ± 0.2	18.4 ± 3.4
	Proteolítica	12.5	2.8 ± 0.06	50.2 ± 1.1	3.6 ± 0.3	17.9 ± 1.5	1.7 ± 0.3	28.5 ± 5
	Hemolítica	5.1	1.3 ± 0.1	23.3 ± 1.8	N.N		1.5 ± 0.02	25.1 ± 0.3
<i>B. rhombeatus</i>	Letalidad	219.6	4.5 (4.0-5.0)	80.6 (71.7-89.6)	3.2 (1.7-5.7)	15.9 (8.5-28.4)	3.3 (2.2-4.9)	55.3 (36.9-82.1)
	Potencia		3.35	60.0	2.37	11.8	2.49	41.8
	Hemorragia	35.5	6.5 ± 0.68	116.5 ± 12.2	8.7 ± 1.78	43.3 ± 8.9	8.1 ± 0.55	135.7 ± 9.2
	Coagulación	0.42	7.7 ± 0.14	138 ± 2.5	4.1 ± 0.003	20.4 ± 0.01	7.9 ± 0.05	132.4 ± 0.8
	Desfibrinación	6	1.6	28.6	2.9	14.3	1.7	28.6
	Miotoxicidad	50	7.1 ± 1.3	127.2 ± 23.3	6.0 ± 2.1	29.9 ± 10.5	6.6 ± 3.3	110.6 ± 55.3
	Edematogénica	5	1.2 ± 0.1	21.5 ± 1.8	N.N	N.N	0.8 ± 0.2	13.4 ± 3.4
	Proteolítica	12.5	2.4 ± 0.04	43 ± 0.7	2.5 ± 0.1	12.5 ± 0.5	1.3 ± 0.03	21.8 ± 0.5
	Hemolítica	5.1	1.3 ± 0.03	23.3 ± 0.5	N.N	N.N	1.4 ± 0.03	23.5 ± 0.5
<i>B. ayerbeii</i>	Letalidad	200.4	4.5 (3.9-5.3)	80.6 (69.9-94.9)	4.9 (2.0-6.9)	24.4 (10-34.4)	4.0 (3.8-4.7)	67 (63.7-78.7)
	Potencia		3.41	61.1	3.66	18.2	3.0	50.4
	Hemorragia	2.4	5.7 ± 0.54	102.9 ± 9.7	7.6 ± 1.12	37.9 ± 5.6	3.8 ± 0.95	63.7 ± 15.9
	Coagulación	1.92	6.7 ± 0.05	120.1 ± 0.9	4.4 ± 0.003	21.9 ± 0.01	5.5 ± 0.01	92.2 ± 0.2
	Desfibrinación	6	0.8	14.3	1.4	7.1	0.9	14.3
	Miotoxicidad	50	3.5 ± 1.1	62.7 ± 19.7	4.7 ± 2.7	23.4 ± 13.5	4.1 ± 0.7	68.7 ± 12.7
	Edematogénica	5	1.2 ± 0.5	21.5 ± 9.0	N.N	N.N	1.7 ± 0.5	28.5 ± 8.4
	Proteolytic	12.5	1.9 ± 0.4	34.1 ± 7.2	2.8 ± 0.2	13.9 ± 1.0	1.1 ± 0.02	18.4 ± 0.3
	Hemolytic	5.1	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

<sup>1</sup>La **Tabla 2** describe las dosis de referencia y el número de dosis usadas para calcular la dosis reto. <sup>2</sup>La neutralización de las actividades letal, hemorrágica, miotóxica, edematogénica, proteolítica y hemolítica se expresa como Dosis Efectiva 50 (DE<sub>50</sub>) y la neutralización de las actividades coagulante y desfibrinogénica se expresa como Dosis Efectiva (DE). La potencia fue calculada como [(n-1)/DE<sub>50</sub>]×DL<sub>50</sub> (para detalles, ver la sección de Materiales y Métodos). Las dosis en µL antiveneno/mg veneno fueron convertidas a mg veneno (V)/mL antiveneno (AV) y mg V/g AV. Las diferencias significativas entre los grupos INS-COL vs. PROBIOL, INS-COL vs. ICP, PROBIOL vs. ICP se representan con las letras a, b y c (superíndices) respectivamente. N.D: no determinada. N.N: el efecto no fue neutralizado hasta el 50% incluso con la proporción de veneno/antiveneno más alta.