

PRODUCTOS NATURALES CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA. PARTE II.

NATURAL PRODUCTS WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY. PART II.

Diana M. MÁRQUEZ F.,^{1*} Elkin GALEANO J.¹ y Alejandro MARTÍNEZ M.¹

RESUMEN

Este artículo es la segunda parte de una revisión que comprende una selección de artículos consultados en diferentes bases de datos, en los cuales se reportan los estudios de actividad antibacteriana, antimicótica y antiviral de compuestos derivados de organismos marinos y otras fuentes naturales, en el período comprendido entre 1988 y 2003.

Palabras clave: *Productos naturales, actividad antimicrobiana, metabolitos secundarios.*

ABSTRACT

This is a literature review from different databases and scientific journals, of antibacterial, antifungal and antiviral compounds derived from natural sources as marine and other classes of organisms different to plants and microorganism. It covers the 1988-2003 period.

Keywords: *Natural products, antimicrobial activity, secondary metabolites.*

1 Grupo de Investigación de Productos Naturales Marinos. Facultad de Química Farmacéutica Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín-Colombia.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: dmarquez@farmacia.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

Además de las plantas y microorganismos, otros organismos como los de origen marino y los de otras diferentes clases de animales que incluyen desde insectos hasta mamíferos, han sido reportadas de contener sustancias con alguna actividad antimicrobiana.

En el caso particular de los organismos marinos, en los últimos 40 años ha habido un auge en el desarrollo de trabajos de investigación sobre su química y su actividad biológica, que ha demostrado que muchos organismos especialmente los invertebrados como las esponjas, los celenterados y los equinodermos, contienen una gran cantidad y variedad de metabolitos secundarios, con estructuras químicas diferentes a las encontradas en los organismos terrestres (en su mayoría plantas), y que además presentan diferentes actividades biológicas. Estas novedosas estructuras químicas y la amplia gama de actividades biológicas encontradas han despertado interés de los investigadores, especialmente en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de diferentes enfermedades, así como también en el desarrollo y aprovechamiento de nuevas materias primas para la industria. A este respecto, se han encontrado varias sustancias de origen marino que se encuentran actualmente en las etapas preclínica y clínica para su desarrollo como medicamentos (1).

Dentro de las actividades biológicas más comúnmente reportadas en el caso de los productos de origen natural, está la actividad antimicrobiana. Una de las razones principales para ello es la relativa rapidez y facilidad de los métodos de bioensayo, frente a otros ensayos de actividad biológica. Esto ha llevado a que en muchos de los trabajos de investigación en la búsqueda de sustancias biológicamente activas, se utilice algún bioensayo de actividad antimicrobiana, durante el proceso de aislamiento de los componentes bioactivos.

Este artículo corresponde a la segunda parte de una recopilación bibliográfica, sobre trabajos en los que se reporta el aislamiento de sustancias antimicrobianas de diferentes clases de organismos, siendo esta segunda parte dedicada a los organismos marinos en especial, y a otros organismos encontrados en el proceso de revisión bibliográfica. Esta revisión comprende el periodo de 1988 al 2003, mediante consulta en bases de datos y revistas como Biomednet, Scirus, American Chemical Society, Highwire, Pubmed y Current Contents - Life Sciences. Se espera que esta revisión sea útil para los investigadores en el área de los productos naturales, particularmente los interesados en los metabolitos que presentan actividad biológica.

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DERIVADOS DE ORGANISMOS MARINOS

Nombre Científico	Organismo	Compuesto	Tipo de Compuesto	Actividad Biológica	Ref.
<i>Acanthella cevernosa</i>	Eponja	Kalihininos	Diterpenos	Antibiótico	2
<i>Asterias rubens</i>	Estrella de mar	Extracto	ND	Antibacterial	3
<i>Astrotoma agassizii</i>	Estrella de mar	Polihidroxiesteroides	Esteroides	Inhibición contra HSV-2, JV y PV-3	4
<i>Axinella brevistyla</i>	Eponja	3-bromomaleimida, 3,4-bromomaleimida, 12-cloro-11-hidroxi-dibromoisofaquelina N-metilmanzocadina C	Alcaloides pirrólicos	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5
<i>Axinella corrugata</i>	Eponja	Extracto	ND	<i>Micrococcus luteus</i>	6
<i>Axinella</i> sp.	Eponja	Axinellaminas	Alcaloides	Antibacterial	7
<i>Axinella. policapella</i>	Eponja	Hidroxihidroquinona 2,2',4,4',5,5', hexanohidrobifenilo	ND	Antimicrobiana	6
<i>Batzella</i> sp.	Eponja	Batzeladinas A y B	Alcaloides	Inhibidores del HIV	8
<i>Certonardoa semiregularis</i>	Pez	Certonardósidos K-N	Saponinas	<i>Streptococcus pyogenes</i> 308A, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1771M	9
<i>Cucumaria frondosa</i>	Pepino de mar	Extracto	ND	Antibacterial	4
<i>Cynthia savignyi</i>	Tunicado	5,8- α -epidioxi-5 α -colest-6-en-3 β -ol	Esterol	<i>Botrytis cinerea</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Verticillium albo atrum</i> , <i>Agrobacterium tumefaciens</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
<i>Didiscus oxeata</i>	Eponja	Curcufenol	Péptido	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, <i>S. aureus</i>	11
<i>Fusarium</i> sp.	Hongo	Sansalvamida	Péptido	<i>Inhibición del Molluscum contagiosum</i>	12
<i>Gadus morhua</i>	Pez	Extracto	ND	<i>C. brusei</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>I. orientalis</i>	13
<i>Halichondria cylindrata</i>	Eponja	Halicindramida D	Péptido	Antimicótica contra <i>Mortierella ramanniana</i>	14
<i>Haliclona</i> sp.	Eponja	Extracto crudo	Alcaloides	Antimicótico	6
		Haliconaciadaminas	Terpenos-cétidós	Antibacterial, antimicótico	7
		Haliclotriol	Alcaloide	Antibacterial	15
		Haliclonadiamina	Alcaloide	Antimicrobial	16
		Papuamina		Antimicótico	17, 18
<i>Haliclona aff. tubifera</i>	Eponja	Extracto	ND	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	6
<i>Haliclona vansoesti</i>	Eponja	Espingosina (2R, 3R, 7Z)-2-aminotetradeca-7-eno-1,3-diol	Terpenos	Potente actividad antibacterial y antilevaduras	19
<i>Halobacillus litoralis</i> YS3706	Bacteria	Halolitoralina A, B y C	Péptidos	<i>Candida albicans</i> , <i>Trycophyton rubrum</i> , <i>Gaeumannomyces graminis</i> , <i>Rhizoctonia cerealis</i> , <i>Helminthosporium sativum</i> y <i>Fusarium graminearum</i>	20
<i>Halocynthia aurantium</i>	Tunicado	Dicintaurina	Péptido	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
<i>Hamigera tarangaensis</i>	Eponja	Hamigerano B	ND	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , contra virus del herpes y pollo	22
<i>Hyrtios erecta</i>	Eponja	Espongistatina 1	Lactona	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	23
<i>Hyrtios osiris</i>	Eponja	Osirisinas	Poliacetilenos	Inhibidores de la transcriptasa reversa	24
<i>Labrus bergyllia</i>	Pez	Extracto	ND	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i>	13
<i>Latrunculia</i> sp.	Espojas	Discorabdina R	Quinona	<i>Stapylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Serratia marcescens</i> y <i>E. coli</i>	25
<i>Negombata</i> sp.	Pez	Similar a bacteriocina	ND	<i>Pasteurella piscicida</i> K-III	26
<i>Leiognathus nuchalis</i>					

Nombre Científico	Organismo	Compuesto	Tipo de Compuesto	Actividad Biológica	Ref.
<i>Lyngbya majuscula</i>	Cianobacteria	Tanicólido	Ácido graso	<i>Candida albicans</i>	27
<i>Meretrix petechialis</i>	Almeja	β-glucano sulfatado	Polisacárido sulfatado	Inhibición del VIH	28
<i>Mycale sp.</i>	España	Micalamidas	Micalamidas	Antiviral	24, 29
<i>Mytilus edulis</i>	Molusco	Mitilina A	Péptidos	<i>Aerococcus viridans</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> D31, <i>E. coli</i> D22, <i>A. carrageenovora</i> , <i>P. alginovora</i> , <i>Cytophaga drobachienensis</i> .	30, 31
<i>Mytilus gallo-provincialis</i>	Mejillón	Mitocinas A y B	Péptidos	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Enterococcus viridans</i>	32
<i>Oceanapia philippensis</i>	España	Oceanapisida	Policétido	<i>Candida glabrata</i>	33
<i>Oceanapia sp</i>	España	Ácidos acetilénicos C14	Acetilenos	Bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> y <i>Candida albicans</i>	34
<i>Pachastrissa sp.</i>	España	Bengamida, Bengazol	Policétido	<i>Candida albicans</i>	35
<i>Penaeus vannamei</i>	Crustáceo	Penacídina-3	Péptido	<i>M. luteus</i> , <i>E. coli</i> 363, Antimicótico: <i>N. crassa</i> , <i>F. oxysporum</i>	36
<i>Phorbas sp.</i>	España	Forbasina B y C	Diterpenos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	37
<i>Plakinastrella sp</i>	España	Ácido plakinico y epiplakinico	Peroxilactonas	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	38
<i>Platichthys flesus</i>	Pez	Extracto	ND	<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
<i>Pleuronectes americanus</i>	Pez	Pleurocídina	Péptido	<i>Escherichia coli</i>	39
<i>Plocarium hamatum</i>	Alga	Monoterpenos	Terpenos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	40
<i>Pollachius virens</i>	Pez	Extracto	ND	<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i>	13
<i>Polycifor sp.</i>	Ascidia	Policitona A	Alcaloide	<i>aeruginosa</i>	41
<i>Psammaphysilla sp.</i>	España	Psammafina A	Derivado de la Bromotirosina	Inhibición <i>in vitro</i> contra retrovirus	42
<i>Pseudoceratina purpurea</i>	España	Zamamistatina	Derivado de la Bromotirosina	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	43
<i>Pseudomona sp.</i>	Bacteria	Glicosaminoglicano	Polisacárido	<i>Rhodospirillum salexigens</i>	44
<i>Salmo salar</i>	Pez	Proteína SAM	Proteína	Inhibición <i>in vitro</i> antiinfluenza A y B	44
<i>Scophthalmus rhombus</i>	Pez	Extracto	ND	<i>Escherichia coli</i>	45
<i>Srenospongia aurea</i>	España	Aureol, N,N-dimetillicarbamato y 6-bromoaplisinopsina	Deriv. Semisintéticos del aureol	<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. brusei</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>S. cerevisiae</i> , <i>I. orientalis</i>	13
<i>Solea solea</i>	Pez	Extracto	ND	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	46
<i>Stelletta sp.</i>	España	Estelletazola A, Estelletazola B y C	Terpenos Alcaloide	<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i>	13
<i>Strongylocentrotus droebachiensis</i>	Palomilla de mar	Extracto	ND	<i>Escherichia coli</i>	47, 48
<i>Theonella mirabilis</i>	Españas	Papuamidas A-D	Péptido	Antibacterial	4
<i>Theonella swinhoei</i>	España	Ciclotrisida A	Péptido	Inhibición del virus del HIV <i>in vitro</i>	49
<i>Theonella swinhoei</i>	España	Inositolos	Lípidos	Antimicótico	50
<i>Theonella swinhoei</i>	España	Teopederinas F-J	Policétido	<i>Escherichia coli</i> , <i>Mortierella ramaniana</i>	51
<i>Xestospongia sp.</i>	Españas	Xetosponginas A, C y D, Araguspongina	Alcaloides	<i>Saccharomices cerevisiae</i>	52
<i>No identificada</i>	Ascidia	Lamelarina α-20-sulfato	Alcaloide	<i>Candida sp.</i>	53
				Inhibición del virus del HIV <i>in vitro</i>	54

ND: No se ha determinado qué compuesto(s) y/o tipo de compuesto(s) tiene(n) la actividad biológica.

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EXTRAIDOS DE OTRAS FUENTES NATURALES

Nombre Científico	Organismo	Nombre	Tipo de Compuesto	Actividad Biológica	Ref.
<i>Aedes aegypti</i>	Mosquito	Cecropina A	Péptido	Bacterias Gram-positivas: <i>Aerococcus viridans</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>luteus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> . Gram-negativos: <i>E. coli</i> D22, <i>E. coli</i> D31, <i>E. coli</i> SBS363, <i>E. coli</i> 1106, <i>Enterobacter cloacae</i> b12, <i>E. carotovora</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>X. campestris</i> . Antimicótico: <i>F. culmorum</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>N. crassa</i> . Contra levaduras: <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	55
<i>Androctonus australis</i>	Escorpión	Androctonina, Butinina	Péptidos	Bacterias Gram-positivas: <i>M. luteus</i> , <i>A. viridans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. michiganensis</i> . Bacterias Gram-negativas: <i>E. coli</i> D31 <i>E. coli</i> D22, <i>E. coli</i> 1106, <i>S. typhimurium</i> , <i>P. syringae</i> , <i>P. syringae</i> pv. <i>Syringae</i> , <i>P. syringae</i> phaseoli, <i>P. pisi</i> , <i>P. maculicola</i> , <i>P. valerianilla</i> , <i>X. campestris</i> pv. <i>campestris</i> , <i>X. vesicatoria</i> 687.3, <i>X. Vesicatoria</i> B229RI Hongos: <i>A. dauci</i> , <i>A. brassicola</i> , <i>Stemphylium</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. oxysporum</i> L., <i>N. crassa</i> , <i>B. cinerea</i> , <i>B. petunia</i> , <i>N. haematococca</i> , <i>T. viride</i> , <i>V. torellis</i> , <i>A. fumigatus</i>	56
<i>Ascaris suum</i>	Nemátodo	Factor antibacterial A. suum	Péptido	Bacterias Gram-positivas: <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> . Bacterias Gram-negativas: <i>Escherichia coli</i> , <i>P. vulgaris</i>	57
<i>Bombina orientalis</i>	Sapo Asiático	Péptidos asociado a la bombinina (1-3)	Péptido	<i>Escherichia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i>	58
<i>Boophilus microplus</i>	Garrapata bovina	ND	Péptido	Gram-positivas: <i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. megaterium</i> ; Hongos filamentosos: <i>A. nidulans</i> , <i>N. crassa</i> , y contra la levadura, <i>C. albicans</i> .	59
<i>Células mieloides</i>	Bovino	Catelicidina	Péptidos	<i>E. coli</i> ATCC 25922, <i>E. coli</i> ML35, <i>E. coli</i> D21, <i>S. typhimurium</i> ATCC 14028, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>S. marcescens</i> ATCC 8100, <i>S. aureus</i> ATCC 25923, <i>S. aureus</i> Cowan 1, <i>S. aureus</i> Cowan 1, <i>S. epidermidis</i> ATCC 12228, <i>B. megaterium</i> Bm11, <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>	60
<i>Cupiennius salei</i> (Ctenidae)	Araña	Cupienina 1	Péptido	<i>Escherichia coli</i> , <i>Escherichia faecalis</i>	61
<i>Granulocitos de sangre de bovino</i>	Vaca lechera	Proteína enlazada a un oligosacárido	Proteína-oligosacárido	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>	62
<i>Heliothis virescens</i>	Insecto	Molécula rica en cisteína	Péptido	<i>Antibacterial y antimicótica</i>	63
<i>Intestino delgado</i>	Ratón	α -defensinas	Péptidos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , mutante <i>phoP-</i> de <i>Salmonella typhimurium</i> sensible a defensinas.	64
<i>Neutrófilos</i>	Bovino	ND	Péptido	<i>Escherichia coli</i>	65
<i>Phyllomedusa bicolor</i>	Piel de rana	Dermatoxina	Polipeptido	<i>Acholeplasma laidlawii</i> A-PG8, <i>Spiroplasma melliferum</i> BC3, <i>Bacillus megaterium</i> KM, <i>Bacillus megaterium</i> ATCC 9885, <i>Corynebacterium glutamicum</i> ATCC 27853, <i>Sinorhizobium meliloti</i> 102F34	66
Sintetizado en el hígado humano	Humano	Hepcidina	Péptido hormona	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , y <i>Aspergillus niger</i> . <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>Streptococcus</i> del grupo B.	67, 68
<i>Tachypleus tridentatus</i>	Cangrejo	Tachistatinas A,B,C	Polipeptidos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>P. pastoris</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Escherichia coli</i> (25922), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (13883), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27853), <i>Staphylococcus aureus</i> (29213), <i>Streptococcus faecalis</i> (29212), <i>Candida albicans</i> (14053)	69
<i>Xenopus laevis</i>	Rana	Péptidos	Péptidos	Bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, hongos y algunos virus	70
ND	Mamífero	Protegrinas	Péptidos		30

ND: No se ha determinado qué especie(s) o compuesto(s) tiene(n) la actividad biológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burkhard Haefner. (2003). Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *Reviews. Research Focus. DDT* Vol. 8, No. 12 June.
- Dietmar Wolf and Francis J. Schmitz. (1998). New Diterpene Isonitriles from the Sponge *Phakellia pulcherrima*. *J. Nat. Prod.* 61: 1524-1527.
- Tor Haug, Anita K. Kjuul et al. (2002). Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea), and *Asterias rubens* (Asteroidea). *J. Invertebrate Pathology*. October, 81: 94-102.
- Comin, M.J., Maier, M.S., Roccatagliata, A.J., Pujol, C.A., Damonte, E.B., (1999). Evaluation of the antiviral activity of natural sulfated polyhydroxysteroids and their synthetic derivatives and analogs. *Steroids* 64, 335-340.
- Sachiko Tsukamoto, Kazuhiro Tane, Tomihisa Ohta, Shigeki Matsunaga, Nobuhiro Fusetani and Rob W.M. van Soest. (2001). Four New Bioactive Pyrrole-Derived Alkaloids from the Marine Sponge *Axinella brevistyla*. *J. Nat. Prod.* 64 1576-1578.
- Noel R. Monks, Clea Lerner, Amélia T. Henriques, Fabiane M. Farias, Elfrides E.S. Schapoval, Edna S. Suyenaga, Adriana B. da Rocha, Gilberto Schwartsmann, Beatriz Mothes. (2002). Anticancer, antichemotactic and antimicrobial activities of marine sponges collected off the coast of Santa Catarina, southern Brazil. *J. Exp. Marine Biology and Ecology*. 281: 1-12.
- Urban S., De Almeida Leone, P., Carroll A.R., Fechner, G.A., Smith, J., Hooper, J.N.A., Quinn, R.J., (1999). Axinellamines A-D: Novel Imidazo-azolo-imidazole alkaloids From the Australian marine sponge *Axinella* sp. *J. Org. Chem.* 64: 731-735.
- Ashok D. Patil, N. Vasant Kumar, Wilhelmus C. Kokke et al. (1995). Novel Alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIV gp 120 human CD4 Binding. *J. Org. Chem.* 60: 1182-1188.
- Weihong Wang, Famei Li, Jongki Hong, Chong-Ok Lee, Hee Young Cho, Kwang Sik Im and Jee H. Jung. (2003). Four New Saponins from the Starfish *Certanardoa semiregularis*. *Chem. Pharm. Bull.* 51(4) 435—439.
- Abourriche, M. Charrouf, N. Chaib, A. Bennamara, N. Bontemps, C. Francisco. (2000). Isolation and bioactivities of epidioxysterol from the tunicate *Cynthia savignyi*. *Il Farmaco* 55: 492-494.
- El Sayed KA, Yousaf M, Hamann MT, Avery MA, Kelly M, Wipf P. (2002). Microbial and chemical transformation studies of the bioactive marine sesquiterpenes (S)-(+)-curcuphenol and -curcudiol isolated from a deep reef collection of the Jamaican sponge *Didiscus oxeata*. *J. Nat. Prod.* Nov, 65:1547-53.
- Hwang, Y., Rowley, D., Rhodes, D., Gertsch, J., Fenical, W., Bushman, F., (1999). Mechanism of inhibition of a poxvirus topoisomerase by the marine natural product sansalvamide A. *Mol. Pharmacol.* 55, 1049-1053.
- Claire, Hellio, Anne Marie Pons, Claude, Beaupoil, Nathalie Bourgougnon, Yves Le Gal. (2002). Antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of extracts from fish epidermis and epidermal mucus. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 20: 214-219.
- Hong-yu Li, Shigeki Matsunaga and Nobuhiro Fusetani. (1996). Halicyclindramides D and E, Antifungal Peptides from the Marine Sponge *Halichondria cylindrata*. *J. Nat. Prod.* 59: 163-166.
- Charan, R.D., Garson, M.J., Brereton, I.M., Willis, A.C., Hooper, J.N.A. (1996). Haliclonacyclamines A and B: Cytotoxic Alkaloids from the Tropical Marine Sponge *Haliclona* sp. *Tetrahedron.* 52: 9111-9120.
- Crews, P., Harrison, B. (2000). New triterpene-ketides (Merotriterpenes), haliclotriol A and B, from an Indo-Pacific *Haliclona* sponge. *Tetrahedron.* 56: 9039-9046.
- Fahy, E., Molinski, T., Harper, M.K., Sullivan, B.W., Faulkner, D.J., Parkanyi, L., Clardy, J. (1988). Haliclonadiamine: An Antimicrobial Alkaloid from the Sponge *Haliclona* sp. *Tetrahedron Lett.* 29:3427-3428.
- Baker, B.J., Scheuer, P.J., Shoorlery, J.N. (1988). Papuamine: An Antifungal Pentacyclic Alkaloid from a Marine Sponge. *J. Am. Chem. Soc.* 110: 965-966.
- Richelle-Maurer E, Braekman JC, De Kluijver MJ, Gomez R, Van de Vyver G, Van Soest RW, Devijver C. (2001). Cellular location of (2R,3R,7Z)-2-aminotetradec-7-ene-1,3-diol, a potent antimicrobial metabolite produced by the Caribbean sponge *Haliclona vansoesti*. *Cell. Tissue Res.* Oct, 306:157-65.
- Ling Yang, Ren-xiang Tan, Qian Wang, Wei-yi Huang and Yong-xian Yin. (2002). Antifungal cyclopeptides from *Halobacillus litoralis* YS3106 of marine origin. *Tetrahedron Lett.* 43: 6545-6548.
- Lee IH, Lee YS, Kim CH, Kim CR, Hong T, Menzel L, Boo LM, Pohl J, Sherman MA, Waring A, Lehrer RI. (2001). Dicynthaurin: an antimicrobial peptide from hemocytes of the solitary tunicate, *Halocynthia aurantium*. *Biochim. Biophys. Acta.* Aug 15;1527(3):141-8.
- Keri D. Wellington, Richard C. Cambie, Peter S. Rutledge and Patricia R. Bergquist. (2000). Chemistry of Sponges.19. Novel Bioactive Metabolites from *Hamigera tarangaensis*. *J. Nat. Prod.* 63: 79-85.
- Robin K. Pettit, Shane C. McAllister, George R. Pettit, Cherry L. Herald, J. Morris Johnson and Zbigniew A. Cichacz. (1998). A broad-spectrum antifungal from the marine sponge *Hyrtios erecta*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 9:147-152.
- Perry, N.B., Blunt, J.W., Munro, M.H.G., (1988). Mycalamide A: An Antiviral Compound from a New Zealand Sponge of the Genus *Mycal*. *J. Am. Chem. Soc.* 110: 4850-4851.
- Joanne Ford and Robert J. Capon. (2000). Discorhabdin R: A New Antibacterial Pyrroloiminoquinone from Two Latrunculiid Marine Sponges, *Latrunculia* sp. and *Negombata* sp. *J. Nat. Prod.* 63: 1527-1528.
- H. Sugita, N. Matsuo, Y. Hirose, M. Iwato and Y. Deguchi. (1997). *Vibrio* sp. Strain NM 10, Isolated from the Intestine of a Japanese Coastal Fish, Has an Inhibitory Effect against *Pasteurella piscicida*. *Appl. Environ. Microbiol.* December; 63 (12): 4986-4989
- Singh, I.P., Milligan, K.E., Gerwick, W.H., (1999). Tanikolide, a toxic and antifungal lactone from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J. Nat. Prod.* 62, 1333-1335.
- Amornrut, C., Toida, T., Imanari, T., et al. (1999). A new sulfated beta-galactan from clams with anti-HIV activity. *Carbohydr. Res.* 321, 121-127.
- Perry, N.B., Blunt, J.W., Munro, M.H.G., Thompson, A.M. (1990). Antiviral and Antitumor Agents from a New Zealand Sponge, *Mycal* sp.: 2. Structures and Solution Conformations of Mycalamides A and B. *J. Am. Chem. Soc.* 55: 223-227.
- L. Bellm; R.I. Lehrer; T. Ganz. (2000). Protegrins: new antibiotics of mammalian origin. *Expert Opin. Investig. Drugs.* Vol. 9, No. 8, pp. 1731 - 1742.
- Maurice Charlet, Serguey Chernysh, Herve Philippe, Charles Hetru, Jules A. Hoffmann, and Philippe Bulet. (1996). Innate Immunity. Isolation of several cysteine-rich antimicrobial peptides from the blood of a mollusc, *Mytilus edulis*. *J. Biol. Chem.* Vol. 271, No. 36, September 6, pp. 21808-21813.
- Mitta, G., Hubert, F., Noel, T., Roch, P., (1999). Myticin, a novel cysteine-rich antimicrobial peptide isolated from haemocytes and plasma of the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Eur. J. Biochem.* 265, 71-78.
- Nicholas, G.M., Hong, T.W., Molinski, T.F., Lerch, M.L., Cancilla, M.T., Lebrilla, C.B., (1999). Oceanapiside, an antifungal bis-alpha, omega-amino alcohol glycoside from the marine sponge *Oceanapia phillipensis*. *J. Nat. Prod.* 62, 1678-1681.
- Shigeki Matsunaga, Yumika Okada and Nobuhiro Fusetani. (2000). An Antimicrobial C₁₄ Acetylenic Acid from a Marine Sponge *Oceanapia* Species. *J. Nat. Prod.* 63: 690-691.
- Fernández, R., Dherbomez, M., Letourneux, Y., Nabil, M., Verbist, J.F., (1999). Antifungal metabolites From the marine sponge *Pachastrissa* sp.: Neu bengamide and bengazol derivatives. *J. Nat. Prod.* 62, 678-680.
- Delphine Destoumieux, Philippe Bulet, Damarys Loewi, Alain Van Dorselaeri, Jenny Rodríguez, and Evelyne Bache're. (1997). Penacidins, a New Family of Antimicrobial Peptides Isolated from the Shrimp *Penaeus vannamei* (Decapoda). *J. Biol. Chem.* Vol. 272, No. 45, November 7, pp. 28398-28406.
- Michelle McNally and Robert J. Capon. (2001). Phorbacin B and C: Novel Diterpenes from a Southern Australian Marine Sponge, *Phorbac* Species. *J. Nat. Prod.* 64: 645-647.
- Ying Chen, K. Brian Killday, Peter J. McCarthy, Rebecca Schimoler, Katherine Chilson, Claude Selitrennikoff, Shirley A. Pomponi and Amy E. Wright. (2001). Three New Peroxides from the Sponge *Plakinastrella* Species. *J. Nat. Prod.* 64: 262-264.

- 39) Alexander M. Cole, Peddrick Weis, and Gill Diamond. (1997) Isolation and Characterization of Pleurocidin, an Antimicrobial Peptide in the Skin Secretions of Winter Flounder. *J. Biol. Chem.* Vol. 272, No. 18, May 2, pp. 12008–12013.
- 40) König, G.M., Wright, A.D., Linden, A., (1999). *Plocamium hamatum* and its monoterpenes: chemical and biological investigations of the tropical marine red alga. *Phytochemistry*. 52, 1047-1052.
- 41) Loya, S., Rudi, A., Kashman, Y., Hizi, A., (1999). Polycitone A, a novel and potent general inhibitor of retroviral reverse transcriptases and cellular DNA polymerases. *J. Biochem.* 344, 85-92.
- 42) Kim, D., Lee, I.S., Jung, J.H., Yang, S.I., (1999). Psammaplin A, a natural bromotyrosine derivative from a sponge, possesses the antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and the DNA gyrase-inhibitory activity. *Arch. Pharm. Res.* 22, 25-29.
- 43) Noboru Takada, Reiko Watanabe et al. (2001). Zamamistatin, a significant antibacterial bromotyrosine derivative, from the Okinawan sponge *Pseudoceratina purpurea*. *Tetrahedron Lett.* July 42:5265-5267.
- 44) Ahmad, A.S., Matsuda, M., Shigeta, S., Okutani, K., (1999). Revelation of antiviral activities by artificial sulfation of glycosaminoglycan from a marine *Pseudomonas*. *Mar. Biotechnol.* 1, 102-106.
- 45) Richards RC, O'Neil DB, Thibault P, Ewart KV. (2001). Histone H1: an antimicrobial protein of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Jun 15;284 (3):549-55.
- 46) Jin-Feng Hu, John A. Schetz, Michelle Kelly, Jiang-Nan Peng, Kenny K.H. Ang, Horst Flotow, Chung Yan Leong, Siew Bee Ng, Antony D. Buss, Schott P. Wilkins and Mark T. Hamann. (2002). New Antiinfective and Human 5-HT₂ Receptor Binding Natural and Semisynthetic Compounds from the Jamaican Sponge *Smenospongia aurea*. *J. Nat. Prod.* 65:476-80.
- 47) Sachiko Tsukamoto, Takahiro Yamashita, Shigeki Matsunaga and Nobuhiro Fusetani. (1999). Bistelletadines A and B: Two Bioactive Dimeric Stelletadines from a Marine Sponge *Stelletta* sp. *J. Org. Chem.* 64: 3794-3795.
- 48) Shigeki Matsunaga, Takahiro Yamashita, Sachiko Tsukamoto and Nobuhiro Fusetani. (1999). Three New Antibacterial Alkaloids from a Marine Sponge *Stelletta* Species. *J. Nat. Prod.* 62: 1202-1204.
- 49) Ford, P.W., Gustafson, K.R., McKee, T.C., et al. (1999). Papuamides A-D, HIV inhibitory and cytotoxic depsipeptides from the sponges *Theonella mirabilis* and *Theonella swinhoei* collected in Papua New Guinea. *J. Am. Chem. Soc.* 121, 5899-5909.
- 50) Dale P. Clark, Jennifer Carroll, Stephen Naylor and Phillip Crews. (1998). An Antifungal Cyclodepsipeptide, Cyclolithistide A, from the Sponge *Theonella swinhoei*. *J. Org. Chem.* 63: 8757-8764.
- 51) Shigeki Matsunaga, Shinichi Nishimura and Nobuhiro Fusetani. (2001). Two New Antimicrobial Lysoplasmalynosinols from the Marine Sponge *Theonella swinhoei*. *J. Nat. Prod.* 64: 816-818.
- 52) Tsukamoto, S., Matsunaga, S., Fusetani, N., Toh, E., (1999). Theopederins F-J: five new antifungal and cytotoxic metabolite from the marine sponge, *Theonella swinhoei*. *Tetrahedron* 55, 13697-13702.
- 53) Surk-Sik, MoonJhon B. MacMillan, Marylin M. Olmstead, Tram Anh Ta, Isaac N. Pessah and Tadeusz F. Molinski. (2002). (+)-7S-Hydroxyxestospongin A from the Marine Sponges *Xestospongia* sp. and Absolute Configuration of (+)-Xestospongin D. *J. Nat. Prod.* 65: 249-254.
- 54) Reddy, M.V., Rao, M.R., Rhodes, D., et al., (1999) Lamellarin alpha 20-sulfate, an inhibitor of HIV-1 integrase active against HIV-1 virus in cell culture. *J. Med. Chem.* 42, 1901-1907.
- 55) Carl Lowenberger, Maurice Charlet, Jacopo Vizioli, Sofie Kamal, Adam Richman, Bruce M. Christensen, and Philippe Bulet. (1999). Antimicrobial Activity Spectrum, cDNA Cloning, and mRNA Expression of a Newly Isolated Member of the Cecropin Family from the Mosquito Vector *Aedes aegypti*. *J. Biol. Chem.* Vol. 274, No. 29, July 16, pp. 20092–20097.
- 56) Laurence Ehret-Sabatier, Damarys Loew, Max Goyffon, Pascale Fehlbaum, Jules A. Hoffmann, Alain van Dorselaer, and Philippe Bulet. (1996). Characterization of Novel Cysteine-rich Antimicrobial Peptides from Scorpion Blood. *J. Biol. Chem.* Vol. 271, No. 47, November 22, pp. 29537–29544.
- 57) Yusuke Kato and Setsuko Komatsu. (1996). ASABF, a Novel Cysteine-rich Antibacterial Peptide Isolated from the Nematode *Ascaris suum*. Purification, primary structure, and molecular cloning of cDNA. *J. Biol. Chem.* Vol. 271, No. 48, November 29, pp. 30493–30498.
- 58) Bradford W. Gibson, Dazhi Tang, Robert Mandrell III, Michele Kelly, and Eliot R. Spindell. (1991). Bombinin-like Peptides with Antimicrobial Activity from Skin Secretions of the Asian Toad, *Bombina orientalis*. *J. Biol. Chem.* Vol. 266, No. 34, December 5, pp. 23103–23111.
- 59) Andrea C. Fogaca, Pedro I. da Silva, Jr., M. Teresa M. Miranda, Antonio G. Bianchi, Antonio Mirandai, Paulo E. M. Ribolla, and Sirlei Daffre. (1999). Antimicrobial Activity of a Bovine Hemoglobin Fragment in the Tick *Boophilus microplus*. *J. Biol. Chem.* 274, No. 36, September 3, pp. 25330–25334.
- 60) Barbara Skerlavaj, Renato Gennaro, Luigi Bagella, Laura Merluzzi, Angela Risso, and Margherita Zanetti. (1996). Biological Characterization of Two Novel Cathelicidin-derived Peptides and Identification of Structural Requirements for Their Antimicrobial and Cell Lytic Activities. *J. Biol. Chem.* Vol. 271, No. 45, November 8, pp. 28375–28381.
- 61) Lucia Kuhn-Nentwig, Jürg Müller, Johann Schaller, Alfred Walz, Margitta Dathe, and Wolfgang Nentwig. (2002). Cupiennin 1, a New Family of Highly Basic Antimicrobial Peptides in the Venom of the Spider *Cupiennius salei* (Ctenidae). *J. Biol. Chem.* Vol. 277, No. 13, March 29, pp. 11208–11216.
- 62) C. Chace Tydell, Nannette Yount, Dat Tran, Jun Yuan, and Michael E. Selsted. (2002). Isolation, Characterization, and Antimicrobial Properties of Bovine Oligosaccharide-binding Protein. *J. Biol. Chem.* Vol. 277, No. 22, May 31, pp. 19658–19664.
- 63) Mireille Lamberty, Sarah Ades, Sandrine Uttenweiler-Joseph, Gary Brookhart, Dean Bushey, Jules A. Hoffmann, and Philippe Bulet. (1999). Insect Immunity. Isolation from the lepidopteran *Heliothis virescens* of a novel insect defensin with potent antifungal activity. *J. Biol. Chem.* Vol. 274, No. 14, April 2, pp. 9320–9326.
- 64) Andre J. Ouellette, Donald P. Satchell, Matthew M. Hsieh, Susan J. Hageni, and Michael E. Selsted. (2000). Characterization of Luminal Paneth Cell α -Defensins in Mouse Small Intestine. Attenuated antimicrobial activities of peptides with truncated amino termini. *J. Biol. Chem.* Vol. 275, No. 43, October 27, pp. 33969–33973.
- 65) Michael E. Selsted, Michael J. Novotny, Wendy L. Morris, Yi-Quan Tang, Wayne Smith, and James S. Cullor. (1992). Indolicidin, a Novel Bactericidal Tridecapeptide Amide from Neutrophils. *J. Biol. Chem.* Vol. 267, No. 7, March 5, p 4292-4295.
- 66) Mohamed Amiche, Aurelia A. Seon, Henri Wroblewski and Pierre Nicolas. (2000). Isolation of dermatoxin from frog skin, an antibacterial peptide encoded by a novel member of the dermaseptin genes family. *Eur. J. Biochem.* 267, 4583-4592.
- 67) Christina H. Park, Erika V. Valore, Alan J. Waring, and Tomas Ganz. (2001). Hepsidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *J. Biol. Chem.* Vol. 276, No. 11, March 16, pp. 7806–7810.
- 68) Howard N. Hunter, D. Bruce Fulton, Tomas Ganz, and Hans J. Vogel. (2002). The Solution Structure of Human Hepsidin, a Peptide Hormone with Antimicrobial Activity That Is Involved in Iron Uptake and Hereditary Hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* Vol. 277, No. 40, October 4, pp. 37597–37603.
- 69) Tsukasa Osaki, Miyuki Omotezako, Ranko Nagayama, Michimasa Hirata, Sadaaki Iwanaga, Jiro Kasahara, Junji Hattori, Isao Ito, Hiroyuki Sugiyama, and Shun-ichiro Kawabata. (1999). Horseshoe Crab Hemocyte-derived Antimicrobial Polypeptides, Tachystatins, with Sequence Similarity to Spider Neurotoxins. *J. Biol. Chem.* Vol. 274, No. 37, September 10, pp. 26172–26178.
- 70) Karen S. Moore, Charles L. Bevins SB, Michael M. Brasseur III, Natale Tomassini, Kent Turner, Howard Eck, and Michael Zasloff. (1991). Antimicrobial Peptides in the Stomach of *Xenopus laevis*. *J. Biol. Chem.* Vol. 266, No. 29, October 15, pp. 19851-19857.

Fecha de Recibo: Agosto 21 de 2003

Fecha de Aceptación: Marzo 9 de 2004